

PD-1/PD-L通路对乙型肝炎病毒感染结局的影响

原琳, 李智伟

原琳, 李智伟, 中国医科大学附属盛京医院感染科 辽宁省沈阳市 110004

辽宁省教育厅科学基金资助项目, No. 20060979

作者贡献分布: 本综述写作由原琳完成; 李智伟审校。

通讯作者: 李智伟, 教授, 110004, 辽宁省沈阳市三好街36号, 中国医科大学附属盛京医院感染科. lizw@sj-hospital.org

电话: 024-96615-62311

收稿日期: 2010-12-30 修回日期: 2011-03-15

接受日期: 2011-03-23 在线出版日期: 2011-04-08

Involvement of the PD-1/PD-L pathway in outcome of hepatitis B virus infection

Lin Yuan, Zhi-Wei Li

Lin Yuan, Zhi-Wei Li, Department of Infectious Diseases, Shengjing Hospital of China Medical University, Shenyang 110004, Liaoning Province, China

Supported by: the Science Foundation of the Education Department of Liaoning Province, No. 20060979

Correspondence to: Professor Zhi-Wei Li, Department of Infectious Diseases, Shengjing Hospital of China Medical University, 36 Sanhao Avenue, Shenyang 110004, Liaoning Province, China. lizw@sj-hospital.org

Received: 2010-12-30 Revised: 2011-03-15

Accepted: 2011-03-23 Published online: 2011-04-08

Abstract

Programmed death 1 (PD-1) is a costimulatory molecule which can be expressed on T cells. PD-1 and its ligands (PD-Ls) have been demonstrated to be able to inhibit the effector functions of T cells and even result in T cell function. Recently, many studies have demonstrated that the activation of the PD-1/PD-L pathway may affect the outcome of HBV infection. Blockade of the PD-1/PD-L pathway may enhance body's immune responses, which provides a new avenue for therapy of chronic hepatitis B.

Key Words: Programmed death 1; Programmed death 1 ligand; Hepatitis B virus; T lymphocyte

Yuan L, Li ZW. Involvement of the PD-1/PD-L pathway in outcome of hepatitis B virus infection. *Shijie Huaren Xiaohua Zazhi* 2011; 19(10): 1051-1056

摘要

程序性死亡因子-1(programmed death 1, PD-1)

是可以表达在T淋巴细胞膜表面的负向协同刺激分子受体, 他与PD-1配体(programmed death 1 ligand, PD-L)形成通路后, 可以减弱T淋巴细胞免疫反应, 甚至导致T淋巴细胞功能衰竭. 近来研究表明PD-1/PD-L通路的形成可以影响HBV感染后疾病的进展及预后. 在适当的时候阻断PD-1/PD-L通路可以增强机体免疫应答, 为慢性乙型肝炎的治疗提供新的途径.

关键词: 程序性死亡因子-1; 程序性死亡因子-1配体; 乙型肝炎病毒; T淋巴细胞

原琳, 李智伟. PD-1/PD-L通路对乙型肝炎病毒感染结局的影响. *世界华人消化杂志* 2011; 19(10): 1051-1056

<http://www.wjgnet.com/1009-3079/19/1051.asp>

0 引言

乙型肝炎病毒(hepatitis B virus, HBV)感染呈世界性分布, 但不同地区HBV感染的发病率差异很大, 在我国, 现有的慢性HBV感染者约9 300万人, 慢性乙型肝炎(chronic hepatitis B, CHB)患者约2 000万例, 其中约有15%-35%的患者最终会发展成肝硬化或肝细胞癌(hepatocellular carcinoma, HCC)^[1-3].

HBV感染的临床转归与机体免疫密切相关, 其中细胞免疫特别是HBV特异性T淋巴细胞免疫在病毒清除过程中起着重要作用. Kevin Lafferty提出的关于T淋巴细胞激活的双信号假说已经被人们广泛地接受. 假说认为, T淋巴细胞活化成为效应T淋巴细胞发挥清除病毒作用, 除了需要T淋巴细胞受体(T cell receptor, TCR)识别抗原提呈细胞(antigen presenting cell, APC)表面的主要组织相容性复合物(major histocompatibility complex MHC)-肽复合物信号刺激外(第一信号), 还需要来自协同刺激分子的辅助调节信号, 即第二信号. 第二信号是调节免疫功能的一个重要信号, 从功能上可分为激活T淋巴细胞的协同刺激分子和诱导T淋巴细胞耐受的协同刺激分子两类. 协同刺激分子是一类细胞膜表面分子, 可为T、B淋巴细胞的活化提供辅助信号, 从而调节细胞的增殖、活化及分化. CD28/细

■背景资料

HBV感染因机体的免疫状态不同会产生不同的结局, 因此通过免疫调节手段干预HBV感染后的结局一直是研究热点, 已有研究表明, PD-1/PD-L通路是可以影响机体免疫状态的一条重要通路, 有着重要和广泛的临床应用价值.

■同行评议者

靳雪源, 副主任医师, 中国人民解放军第302医院消化内科

■研究前沿

随着对PD-1研究的深入,他在CHB发生机制、HBV感染预后方面的研究逐渐成为焦点.

胞毒性T淋巴细胞抗原4(cytotoxic T lymphocyte antigen 4, CTLA-4)-B7和CD40-CD40L等信号通路已经被证明在调节T淋巴细胞活化和免疫耐受中扮演着重要角色. 其中, 程序性死亡因子-1(programmed death 1, PD-1)及其配体PD-L(programmed death 1 ligand)是近年来发现的B7/CD28家族中的负性协同刺激信号重要成员, PD-1/PD-L刺激信号通路形成后, 向T淋巴细胞传递的负向刺激信号, 减弱T淋巴细胞的应答, 甚至导致T淋巴细胞功能衰竭, 从而导致病毒持续感染^[4]. 越来越多的研究表明, PD-1与其配体形成通路会影响HBV感染后疾病的进展及预后, 本文对此作用进行综述.

1 PD-1及其配体的结构特点

1.1 PD-1 是Ishida等^[5]于1992年发现的在发生程序性死亡的T淋巴细胞膜上的单体型I型跨膜蛋白, 相对分子质量55 000 Da. 现在大部分研究认为他属于CD28免疫球蛋白超家族, 但也有研究认为PD-1只是在外部结构上类似CD28家族, 而内部功能尤其是信号传导方面与CD28家族相去甚远^[6]. PD-1可以表达在活化的T淋巴细胞、B淋巴细胞、髓样细胞、单核细胞和自然杀伤T淋巴细胞等细胞表面^[5,7-11]. PD-1的分子结构由具有IgV样结构的胞外区, 跨膜区, 和具有连接信号肽功能的胞质尾区构成. 他还具有另一种形式-可溶性的PD-1(soluble programmed death-1, sPD-1), sPD-1具有膜性PD-1的IgV样结构的胞外区. Nielsen等^[12]在对PD-1 mRNA的研究中发现, 除了能表达完整PD-1的mRNA外, 还存在4种PD-1基因的剪接变体, 即PD-1 Δ ex2、PD-1 Δ ex3、PD-1 Δ ex2、3和PD-1 Δ ex2、3、4, 其中PD-1 Δ ex3编码的转录本原有在136位置上的谷氨酸被甘氨酸所代替, 产生缺乏膜性PD-1分子完整跨膜区的可溶性PD-1分子形式.

1.2 PD-L1/2 PD-1的配体为PD-L1(又称B7-H1)和PD-L2(又称B7-DC), 他们均属于B7家族, 是负性协同刺激分子. 他们可以表达于T淋巴细胞、Kupffer细胞、星状细胞、树突状细胞、髓样细胞, 以及肝窦内皮细胞等细胞上^[13-19]. PD-L1还可以表达在血管内皮细胞、胰岛细胞、角蛋白细胞等细胞上. 他们除了表达的范围不同, 与PD-1的结合能力也不同. 有研究表明, PD-1/PD-L2的结合力要强于PD-1/PD-L1, 并且有着不同的结合和解离动力学^[20]. 炎性细胞因子, 包括IFN- α 、 β 、 γ , IL-2等可以上调APC、上皮细胞

及粒细胞上PD-L1(B7-H1)和PD-L2(B7-DC)的表达^[8,21-25].

2 PD-1/PD-L通路及HBV感染

随着对PD-1研究的深入, 越来越多的研究表明, PD-1与病毒感染后病毒特异性T淋巴细胞功能衰竭及免疫耐受有关. Barber等^[13]对感染慢性淋巴脉络丛脑膜炎病毒的小鼠模型T淋巴细胞上PD-1表达的研究发现, 在功能衰竭的淋巴脉络丛脑膜炎病毒的T淋巴细胞上PD-1的表达显著高于正常功能的淋巴细胞, 且利用抗体阻断PD-1和其配体形成的通路后, T淋巴细胞增殖、分泌细胞因子、杀伤受感染细胞等功能都得到了恢复. Maier等^[26]应用PD-L1的特异性抗体来治疗HBV转基因小鼠后发现单个CTL细胞分泌IFN- γ 的功能得到恢复, 并且伴随着肝内能分泌IFN- γ 的CTL细胞绝对数量的增加, 从而证明了PD-1/PD-L1通路随着肝内抗原的识别会导致T淋巴细胞分泌IFN- γ 功能的抑制. 阻断这个抑制通路可以在恢复CTL细胞应答途径上逆转病毒持续及慢性感染^[27]. 这种功能衰竭的T淋巴细胞高表达PD-1/PD-L1通路的现象在HBV感染中同样被观察到^[1]. 肝炎病毒侵入人体后会和其他病毒一样引起机体免疫应答, 但应答的类型不同, 就会导致不同的感染结局, 即病毒被彻底清除, 或者持续慢性感染, 导致免疫应答类型不同的机制极其复杂, 但已有研究显示, PD-1的表达会影响T淋巴细胞的反应性, 从而影响急性乙型肝炎或丙型肝炎病毒感染后的结局^[28-31].

2.1 PD-1/PD-L与急性乙型肝炎 Zhang等^[30]对23名急性HBV感染患者外周血及肝内PD-1表达的研究中发现, PD-1在急性HBV感染的不同阶段表达不同. 在感染早期HBV病毒特异性淋巴细胞表面上PD-1的表达是显著增加的, 而病毒清除之后, PD-1的表达又出现减少. 与其他类型的病毒特异性T淋巴细胞(巨细胞病毒特异性T淋巴细胞、流感病毒特异性T淋巴细胞)、CHB患者、急性肝衰竭患者及正常人体内T淋巴细胞上PD-1的表达对比后, 发现在急性HBV感染早期, HBV特异性T淋巴细胞的应答是多样性的, 且比其他病毒特异性T淋巴细胞、其他HBV感染阶段(CHB和急性肝功能衰竭)及正常健康人群表达更高水平的PD-1. 且感染初HBV特异性T淋巴细胞上PD-1的表达和ALT水平之间有着显著的正相关性. 虽然这个相关仅在感染最初出现, 在接下来的阶段就会消失, 但足以提示我们,

PD-1表达显著上调可能是肝脏炎症反应中的一个保护因素. 在急性乙型肝炎感染的早期, HBV特异性CD8⁺ T淋巴细胞能直接杀伤受感染的肝细胞, 导致肝脏损害^[32,33], ALT水平会提高, ALT越高, 在很大程度上提示肝脏的损害越严重. 该研究在急性乙型肝炎病毒感染后肝脏严重损伤阶段观察到明显上调的PD-1表达, 这可能是因为严重的肝脏炎症导致肝脏微环境因子诱导T淋巴细胞表达高水平的PD-1来直接诱导自身凋亡, 以减轻炎症反应. 这一结果在对急性肝脏衰竭患者T淋巴细胞上PD-1表达的观察中也得到证实, Zhang等^[30]观察到, 急性肝衰的患者患病最初PD-1的表达水平是低下的, 且有比急性乙型肝炎患者有延迟的PD-1上调表达, 这提示缺乏PD-1的表达会导致严重的肝细胞衰竭. 而随急性乙型肝炎患者体内HBV病毒的清除, T淋巴细胞上PD-1的表达会减少. Boettler等^[29]在6例急性HBV病毒感染后自愈的患者中研究发现, HBV特异性CD8⁺ T淋巴细胞很少表达PD-1而高表达趋化因子受体7(CC chemokine receptor 7, CCR7), 并且表现为T淋巴细胞功能增强、血清氨基转移酶下降和病毒的清除. 这些研究提示, PD-1在HBV感染中起着重要的作用并且可能和疾病的进程相关.

2.2 PD-1/PD-L与CHB

2.2.1 PD-1及其配体在HBV感染不同阶段的表达不同: 慢性HBV感染的一个特征就是对于受感染的肝脏细胞波动变化的免疫应答状态会导致肝脏炎症及持续的病毒感染. 有研究显示, PD-1和其配体PD-L1形成通路可以影响CD4⁺ T淋巴细胞(Th)功能, 抑制Th1细胞增殖, 减少有利于免疫激活的IFN- γ 、IL-2等Th1型细胞因子分泌, 使Th1/Th2平衡倾向Th2^[21,34,35], 病毒感染慢性化. 此外, PD-1和其配体形成通路后可以向CD8⁺ T淋巴细胞传递负性刺激信号, 抑制病毒特异性T淋巴细胞增殖、活化及降低杀伤靶细胞的功能, 导致T淋巴细胞功能衰竭^[36,37], 甚至会诱导活化的T淋巴细胞凋亡^[30,38]. 这些可能是PD-1及其配体形成的通路导致HBV感染慢性化的机制. 但是, PD-1/PD-L1通路在CHB自然病程的不同阶段对T淋巴细胞应答起到的作用是不同的. Liang等^[39]对64名CHB不同自然阶段的患者体内T淋巴细胞上PD-1表达的研究中发现, 在CHB的免疫耐受阶段和静止期病毒携带阶段, PD-1表达上调是没有统计学意义的, 免疫清除阶段PD-1的表达比正常对照组及另外两个阶段的患者有

显著的升高, 而到静止阶段后, PD-1的表达可以从高恢复至正常. Peng等^[40]通过检测HBV特异性T淋巴细胞上PD-1的表达水平, 探究HBV感染不同阶段的患者PD-1/PD-L1通路在T淋巴细胞应答过程中的作用, 以急性乙型肝炎恢复期的患者作为对照, 结果发现活动性的CHB患者总CD8⁺ T淋巴细胞上PD-1的表达显著上调, 尤其是在HBV特异性CD8⁺ T淋巴细胞上. 而且CHB患者外周血单核细胞上表达PD-L1也有显著的上调. 大多数研究都显示活动性的CHB患者体内T淋巴细胞上PD-1表达会显著上调^[24,41,42].

2.2.2 PD-1在平衡机体清除HBV应答与免疫介导的肝脏损害中起到重要作用: 大量研究表明, HBV的持续感染与T淋巴细胞表面表达上调的PD-1有关. Kassel等^[24]对74例肝脏活组织标本(其中CHB 11例, 慢性丙型肝炎17例, 自身免疫性肝炎14例, 非酒精性脂肪性肝病13例, 和正常肝组织19例)上表达的PD-1及其配体进行研究. 结果发现, 因HBV和HCV感染导致的慢性肝炎患者肝内T淋巴细胞表面表达的PD-1要显著高于正常肝组织T淋巴细胞表面表达的PD-1. 他们应用肝炎活动指数(histology activity index, HAI)方法来衡量肝脏损害, 与整个肝脏中(包括肝门静脉周围和小叶区)PD-1, MHC class I, B7-H1和B7-DC表达的频率/强度作比较. 淋巴细胞的频率和HAI是确定的分别可以用来衡量肝脏炎症和肝脏损害的指标. 而ALT是缺乏敏感性和特异性的评价肝损害的标志. 结果发现HAI分数与PD-1、B7-H1和B7-DC的表达有显著正相关性. 研究还发现与B7-H1及B7-DC相关的另一个B7家族的分子B7-H3, 却没有显示出与HAI有相关性, 这提示我们, PD-1、B7-H1和B7-DC与HAI的相关性是特异的, 而不是B7家族所有成员都与之相关. 也就是说肝脏损害与PD-1、B7-H1和B7-DC表达之间存在密切相关性. 慢性肝炎的患者肝脏内PD-1及其配体的表达都是上调的. 但是在Kassel等^[24]的研究中未发现ALT与PD-1及其配体之间存在相关性. Xie等^[41]研究了32例CHB患者肝脏活组织细胞上PD-1和PD-L1的表达, 并与4名正常健康志愿者肝脏活组织细胞上PD-1和PD-L1的表达对比, 结果发现CHB患者PD-1/PD-L1表达的上调与肝脏炎症和ALT的水平呈显著相关. 肝脏炎症越重, ALT水平越高, PD-1/PD-L1的表达越多, 这也支持PD-1表达显著上调是机体在肝脏炎症反应加重时的一个自我保护因素. 而PD-1/PD-L通路表达上调过程的

■ 相关报道

Ye等在研究中发现PD-1/PD-L通路形成后会抑制病毒特异性T淋巴细胞增殖、活化及降低杀伤靶细胞的能力, 导致T淋巴细胞功能衰竭, 最终HBV感染慢性化.

■创新盘点

本文就PD-1/PD-L通路在HBV感染不同阶段T淋巴细胞上表达特点,对机体免疫状态的影响及阻断PD-1/PD-L通路有利于机体免疫功能恢复等热点问题进行了综述。

机制可能与炎症反应过程中产生的大量炎性细胞因子可以诱导PD-L1和PD-L2有关^[23-25]。所以,在急性肝衰竭或慢性重型肝炎基础上急性肝衰的情况下,上调PD-1及其配体的表达,可能成为一个有效的治疗肝脏衰竭的手段。此外,Xie等^[41]还发现在CHB活跃期,肝脏内抗原存在的细胞(包括Kupffer细胞和肝窦内皮细胞)上PD-L1适量而不是过度的表达,还有在非活跃期低水平的PD-L1表达可能与HBV被抑制有关。他们的数据提示慢性HBV感染中,PD-1和PD-L1在肝内的相互作用可能在平衡机体对HBV免疫应答与免疫介导的肝脏损害中起到重要作用。

2.2.3 抗病毒治疗可以影响T淋巴细胞上PD-1的表达: Evans等^[42]纵向研究18例应用抗病毒药物(替比夫定和拉米夫定)治疗的e抗原阳性的CHB患者治疗过程中病毒载量水平、HBsAg血清转换与PD-1水平及T淋巴细胞反应性之间的关系,结果发现,PD-1的表达与病毒载量的水平有紧密的联系。抗病毒治疗中,PD-1在总的CD8⁺ T淋巴细胞、HBV特异性CD8⁺ T淋巴细胞上的表达都有显著减少,PD-1的mRNA也有一致的减少,且与病毒载量减少之间呈显著的相关性。而这种PD-1表达的减少又与分泌IFN- γ 的T淋巴细胞增加以及分泌IL-10的T淋巴细胞减少有关。抗病毒治疗后T淋巴细胞的活性、分泌Th1型细胞因子的能力及杀伤靶细胞的能力都有所恢复。研究还发现血清e抗原减少与减少的PD-1有关,这个结论不依赖于血清病毒载量的多少。因此我们可知在CHB病毒感染中,病毒量及e抗原定量都促进PD-1的表达,并导致T淋巴细胞功能减退。抗病毒治疗或抑制病毒的复制,会减少PD-1的表达。

2.2.4 阻断PD-1及其配体形成的通路有利于机体清除HBV: 从PD-1/PD-L通路可以衰减T淋巴细胞免疫功能,导致免疫耐受这一点出发,研究PD-1/PD-L通路在HBV感染中的作用可能为CHB抗病毒治疗提供一条新的途径。已经有研究在HBV转基因小鼠模型中观察到阻断PD-1及其配体的通路可以恢复HBV特异性淋巴细胞功能^[26,32,43]。在对CHB患者的体外研究中也发现应用抗PD-L1抗体阻断PD-1/PD-L1通路后可以恢复功能衰竭的T淋巴细胞的增殖及活化,并提高外周血HBV特异性T淋巴细胞分泌IFN- γ 和IL-2等有利于免疫清除的细胞因子的能力,从而有利于HBV的清除^[11,20,30,40,44]。Fisicaro等^[44]对活动的CHB患者外周和肝内HBV特异性T淋巴细胞

上表达的PD-1研究中还发现,阻断PD-1/PD-L1通路不仅能恢复外周血CD8⁺ T淋巴细胞的功能,还能恢复肝内CD8⁺ T淋巴细胞的功能。他们发现肝内HBV特异性CD8⁺ T淋巴细胞要比外周表达更高水平的PD-1。阻断PD-1/PD-L1通路后肝内CD8⁺ T淋巴细胞增殖及分泌IFN- γ 和IL-2的能力恢复方面还要强于外周T淋巴细胞。但是有学者发现在CHB免疫耐受期及非活动病毒携带阶段,阻断PD-1/PD-L1通路对T淋巴细胞的应答是没有影响的,而在慢性HBV感染的免疫清除期阻断PD-1/PD-L1通路能显著恢复T淋巴细胞应答^[39]。

3 sPD-1

PD-1还存在另一种形式-sPD-1,它具有表达在细胞表面的PD-1的IgV样结构的胞外区,这个胞外区具有可溶性,由编码PD-1基因中的PD-1 Δ ex3编码^[6]。有研究显示,sPD-1有阻断PD-1/PD-L通路的作用。He等^[45]在小鼠肝癌模型中发现应用sPD-1可以阻断PD-1/PD-L1(B7-H1)通路来改善肿瘤逃逸的情况。Wu等^[46]在对再生障碍性贫血患者T淋巴细胞异常活化的研究中发现,sPD-1能起到类似自身免疫抗体的作用来阻断T淋巴细胞上膜性PD-1的功能,导致T淋巴细胞异常增殖、活化。Xu等^[47]发现利用原核细胞转录合成的sPD-1具有很强的和PD-L1结合的能力,与PD-1竞争配体,可以恢复T淋巴细胞的杀伤、分泌功能。但是,目前sPD-1在HBV感染中的生物学作用尚不明。不过根据sPD-1可以阻断PD-1/PD-L通路这一生物学特点,他可能成为具有治疗CHB潜力的新的免疫干预手段。

4 结论

随着对PD-1研究的深入,他在CHB发生机制、HBV感染预后方面的研究逐渐成为焦点。PD-1及其配体可以形成抑制性通路,向活化的T淋巴细胞传递负向刺激信号,从而抑制T淋巴细胞活化,导致T淋巴细胞功能衰竭。在临床病例研究中可以看到,T淋巴细胞膜表面PD-1的表达在HBV感染的不同阶段是不同的。PD-1的表达水平与肝脏炎症程度有关,当免疫介导的肝脏损害反应严重时,PD-1表达会上调,抑制T淋巴细胞功能,调节体内Th1/Th2平衡向Th2漂移,对防止过度的免疫反应造成肝功能衰竭有一定作用。而与此同时也导致了T淋巴细胞功能的衰竭,不利于机体清除病毒,与HBV持续感染有关。所以

T淋巴细胞膜上PD-1的表达水平对HBV感染是一把双刃剑, 从这个特点出发, 深入研究PD-1在HBV感染中表达规律可能为急性肝功能衰竭及慢性乙型病毒性肝炎的治疗提供新的手段。而对于没有进展为急性肝功能衰竭的活动性肝炎患者, PD-1水平随着炎症程度的加重而上升, PD-1表达的水平可以估计肝脏炎症的进展程度。目前研究已经发现应用抗PD-L抗体及sPD-1可以阻断PD-1/PD-L通路, 恢复已衰竭的T淋巴细胞的功能, 增加IFN- γ 和IL-2等Th1型细胞因子分泌, 减少IL-10等Th2型细胞因子分泌, 可能成为新的治疗CHB的免疫干预手段。尽管如此, 我们也应认识到存在的潜在风险, 如过度抑制PD-1及其配体通路会导致自身免疫性疾病出现^[4]。有选择性把病毒特异性T淋巴细胞上表达的PD-1作为目标, 是取得危险和利益在合理比例的必要条件。

5 参考文献

- Liang X, Bi S, Yang W, Wang L, Cui G, Cui F, Zhang Y, Liu J, Gong X, Chen Y, Wang F, Zheng H, Wang F, Guo J, Jia Z, Ma J, Wang H, Luo H, Li L, Jin S, Hadler SC, Wang Y. Epidemiological serosurvey of hepatitis B in China—declining HBV prevalence due to hepatitis B vaccination. *Vaccine* 2009; 27: 6550-6557
- Lu FM, Zhuang H. Management of hepatitis B in China. *Chin Med J (Engl)* 2009; 122: 3-4
- Lai CL, Ratziu V, Yuen MF, Poynard T. Viral hepatitis B. *Lancet* 2003; 362: 2089-2094
- Martinic MM, von Herrath MG. Novel strategies to eliminate persistent viral infections. *Trends Immunol* 2008; 29: 116-124
- Ishida Y, Agata Y, Shibahara K, Honjo T. Induced expression of PD-1, a novel member of the immunoglobulin gene superfamily, upon programmed cell death. *EMBO J* 1992; 11: 3887-3895
- Riley JL. PD-1 signaling in primary T cells. *Immunol Rev* 2009; 229: 114-125
- Bennett F, Luxenberg D, Ling V, Wang IM, Marquette K, Lowe D, Khan N, Veldman G, Jacobs KA, Valge-Archer VE, Collins M, Carreno BM. Program death-1 engagement upon TCR activation has distinct effects on costimulation and cytokine-driven proliferation: attenuation of ICOS, IL-4, and IL-21, but not CD28, IL-7, and IL-15 responses. *J Immunol* 2003; 170: 711-718
- Brown JA, Dorfman DM, Ma FR, Sullivan EL, Munoz O, Wood CR, Greenfield EA, Freeman GJ. Blockade of programmed death-1 ligands on dendritic cells enhances T cell activation and cytokine production. *J Immunol* 2003; 170: 1257-1266
- Okazaki T, Honjo T. The PD-1-PD-L pathway in immunological tolerance. *Trends Immunol* 2006; 27: 195-201
- Wherry EJ, Ha SJ, Kaech SM, Haining WN, Sarkar S, Kalia V, Subramaniam S, Blattman JN, Barber DL, Ahmed R. Molecular signature of CD8+ T cell exhaustion during chronic viral infection. *Immunity* 2007; 27: 670-684
- Boni C, Fiscaro P, Valdatta C, Amadei B, Di Vincenzo P, Giuberti T, Laccabue D, Zerbin A, Cavalli A, Missale G, Bertoletti A, Ferrari C. Characterization of hepatitis B virus (HBV)-specific T-cell dysfunction in chronic HBV infection. *J Virol* 2007; 81: 4215-4225
- Nielsen C, Ohm-Laursen L, Barington T, Husby S, Lillevang ST. Alternative splice variants of the human PD-1 gene. *Cell Immunol* 2005; 235: 109-116
- Barber DL, Wherry EJ, Masopust D, Zhu B, Allison JP, Sharpe AH, Freeman GJ, Ahmed R. Restoring function in exhausted CD8 T cells during chronic viral infection. *Nature* 2006; 439: 682-687
- Mühlbauer M, Fleck M, Schütz C, Weiss T, Froh M, Blank C, Schölmerich J, Hellerbrand C. PD-L1 is induced in hepatocytes by viral infection and by interferon-alpha and -gamma and mediates T cell apoptosis. *J Hepatol* 2006; 45: 520-528
- Mühlbauer M, Ringel S, Hartmann A, Lallinger G, Weiss TS, Gäbele E, Wünsch PH, Schölmerich J, Hellerbrand C. Lack of association between the functional CX3CR1 polymorphism V249I and hepatocellular carcinoma. *Oncol Rep* 2005; 13: 957-963
- Oikawa T, Takahashi H, Ishikawa T, Hokari A, Otsuki N, Azuma M, Zeniya M, Tajiri H. Intrahepatic expression of the co-stimulatory molecules programmed death-1, and its ligands in autoimmune liver disease. *Pathol Int* 2007; 57: 485-492
- Gehring AJ, Sun D, Kennedy PT, Nolte-t Hoen E, Lim SG, Wasser S, Selden C, Maini MK, Davis DM, Nassal M, Bertoletti A. The level of viral antigen presented by hepatocytes influences CD8 T-cell function. *J Virol* 2007; 81: 2940-2949
- Mataki N, Kikuchi K, Kawai T, Higashiyama M, Okada Y, Kurihara C, Hokari R, Kawaguchi A, Nagao S, Kondo T, Itoh K, Miyakawa H, Miura S. Expression of PD-1, PD-L1, and PD-L2 in the liver in autoimmune liver diseases. *Am J Gastroenterol* 2007; 102: 302-312
- Yu MC, Chen CH, Liang X, Wang L, Gandhi CR, Fung JJ, Lu L, Qian S. Inhibition of T-cell responses by hepatic stellate cells via B7-H1-mediated T-cell apoptosis in mice. *Hepatology* 2004; 40: 1312-1321
- Youngnak P, Kozono Y, Kozono H, Iwai H, Otsuki N, Jin H, Omura K, Yagita H, Pardoll DM, Chen L, Azuma M. Differential binding properties of B7-H1 and B7-DC to programmed death-1. *Biochem Biophys Res Commun* 2003; 307: 672-677
- Loke P, Allison JP. PD-L1 and PD-L2 are differentially regulated by Th1 and Th2 cells. *Proc Natl Acad Sci U S A* 2003; 100: 5336-5341
- Sharpe AH, Freeman GJ. The B7-CD28 superfamily. *Nat Rev Immunol* 2002; 2: 116-126
- Wang S, Chen L. Co-signaling molecules of the B7-CD28 family in positive and negative regulation of T lymphocyte responses. *Microbes Infect* 2004; 6: 759-766
- Kassel R, Cruise MW, Iezzoni JC, Taylor NA, Pruett TL, Hahn YS. Chronically inflamed livers up-regulate expression of inhibitory B7 family members. *Hepatology* 2009; 50: 1625-1637
- Nakazawa A, Dotan I, Brimnes J, Allez M, Shao L, Tsushima F, Azuma M, Mayer L. The expression and function of costimulatory molecules B7H and B7-H1 on colonic epithelial cells. *Gastroenterology* 2004; 126: 1347-1357
- Maier H, Isogawa M, Freeman GJ, Chisari FV. PD-1:

■应用要点

本文通过探究PD-1/PD-L通路在HBV感染不同阶段T淋巴细胞上表达、变化特点, 为慢性乙型肝炎发病机制, HBV感染预后及治疗的研究提供新的方向。

■同行评价

本文科学性、创新性较好,为慢性乙型肝炎的治疗提供新的途径,对HBV的临床治疗具有重要的参考意义。

- PD-L1 interactions contribute to the functional suppression of virus-specific CD8⁺ T lymphocytes in the liver. *J Immunol* 2007; 178: 2714-2720
- 27 Brooks DG, Ha SJ, Elsaesser H, Sharpe AH, Freeman GJ, Oldstone MB. IL-10 and PD-L1 operate through distinct pathways to suppress T-cell activity during persistent viral infection. *Proc Natl Acad Sci U S A* 2008; 105: 20428-20433
- 28 Urbani S, Amadei B, Tola D, Massari M, Schivazappa S, Missale G, Ferrari C. PD-1 expression in acute hepatitis C virus (HCV) infection is associated with HCV-specific CD8 exhaustion. *J Virol* 2006; 80: 11398-11403
- 29 Boettler T, Panther E, Bengsch B, Nazarova N, Spangenberg HC, Blum HE, Thimme R. Expression of the interleukin-7 receptor alpha chain (CD127) on virus-specific CD8⁺ T cells identifies functionally and phenotypically defined memory T cells during acute resolving hepatitis B virus infection. *J Virol* 2006; 80: 3532-3540
- 30 Zhang Z, Zhang JY, Wherry EJ, Jin B, Xu B, Zou ZS, Zhang SY, Li BS, Wang HF, Wu H, Lau GK, Fu YX, Wang FS. Dynamic programmed death 1 expression by virus-specific CD8 T cells correlates with the outcome of acute hepatitis B. *Gastroenterology* 2008; 134: 1938-1949, 1949.e1-e3
- 31 Gu LL, Xu B, Zhang JY, Zhang Z, Wang FS. [Dynamic expression of PD-1 in HBV-specific cytotoxic T lymphocytes correlates with memory T-cell development in acute hepatitis B patients]. *Zhonghua Ganzhangbing Zazhi* 2008; 16: 649-653
- 32 Isogawa M, Furuichi Y, Chisari FV. Oscillating CD8(+) T cell effector functions after antigen recognition in the liver. *Immunity* 2005; 23: 53-63
- 33 Bertoletti A, Maini M, Williams R. Role of hepatitis B virus specific cytotoxic T cells in liver damage and viral control. *Antiviral Res* 2003; 60: 61-66
- 34 Jeong HY, Lee YJ, Seo SK, Lee SW, Park SJ, Lee JN, Sohn HS, Yao S, Chen L, Choi I. Blocking of monocyte-associated B7-H1 (CD274) enhances HCV-specific T cell immunity in chronic hepatitis C infection. *J Leukoc Biol* 2008; 83: 755-764
- 35 Wong M, La Cava A, Singh RP, Hahn BH. Blockade of programmed death-1 in young (New Zealand black x New Zealand white)F1 mice promotes the activity of suppressive CD8⁺ T cells that protect from lupus-like disease. *J Immunol* 2010; 185: 6563-6571
- 36 Ye P, Weng ZH, Zhang SL, Zhang JA, Zhao L, Dong JH, Jie SH, Pang R, Wei RH. Programmed death-1 expression is associated with the disease status in hepatitis B virus infection. *World J Gastroenterol* 2008; 14: 4551-4557
- 37 Zhang Z, Jin B, Zhang JY, Xu B, Wang H, Shi M, Wherry EJ, Lau GK, Wang FS. Dynamic decrease in PD-1 expression correlates with HBV-specific memory CD8 T-cell development in acute self-limited hepatitis B patients. *J Hepatol* 2009; 50: 1163-1173
- 38 Xu B, Zhang Z, Shi Y, Chen XY, Wang FS. [PD-1 up-regulation influenced apoptosis of HBV-specific CD8 T cells in patients with acute resolved hepatitis B]. *Zhonghua Yixue Zazhi* 2009; 89: 1158-1161
- 39 Liang XS, Zhou Y, Li CZ, Wan MB. Natural course of chronic hepatitis B is characterized by changing patterns of programmed death type-1 of CD8-positive T cells. *World J Gastroenterol* 2010; 16: 618-624
- 40 Peng G, Li S, Wu W, Tan X, Chen Y, Chen Z. PD-1 upregulation is associated with HBV-specific T cell dysfunction in chronic hepatitis B patients. *Mol Immunol* 2008; 45: 963-970
- 41 Xie Z, Chen Y, Zhao S, Yang Z, Yao X, Guo S, Yang C, Fei L, Zeng X, Ni B, Wu Y. Intrahepatic PD-1/PD-L1 up-regulation closely correlates with inflammation and virus replication in patients with chronic HBV infection. *Immunol Invest* 2009; 38: 624-638
- 42 Evans A, Riva A, Cooksley H, Phillips S, Puranik S, Nathwani A, Brett S, Chokshi S, Naoumov NV. Programmed death 1 expression during antiviral treatment of chronic hepatitis B: Impact of hepatitis B e-antigen seroconversion. *Hepatology* 2008; 48: 759-769
- 43 Weng ZH, Ye P, Zhang SL. [Enhancement of antiviral immunity in HBV mouse model by blocking PD-1/PD-L1 signaling pathway]. *Zhonghua Ganzhangbing Zazhi* 2010; 18: 263-266
- 44 Fisicaro P, Valdatta C, Massari M, Loggi E, Biasini E, Sacchelli L, Cavallo MC, Silini EM, Andreone P, Missale G, Ferrari C. Antiviral intrahepatic T-cell responses can be restored by blocking programmed death-1 pathway in chronic hepatitis B. *Gastroenterology* 2010; 138: 682-693, 693.e1-e4
- 45 He L, Zhang G, He Y, Zhu H, Zhang H, Feng Z. Blockade of B7-H1 with sPD-1 improves immunity against murine hepatocarcinoma. *Anticancer Res* 2005; 25: 3309-3313
- 46 Wu H, Miao M, Zhang G, Hu Y, Ming Z, Zhang X. Soluble PD-1 is associated with aberrant regulation of T cells activation in aplastic anemia. *Immunol Invest* 2009; 38: 408-421
- 47 Xu L, Liu Y, He X. Expression and purification of soluble human programmed death-1 in *Escherichia coli*. *Cell Mol Immunol* 2006; 3: 139-143

编辑 李薇 电编 何基才