

慢性乙型肝炎患者抗病毒治疗与免疫细胞上PD-1/PD-L1表达的关系

程雪, 罗亚文, 易学东

背景资料

在我国, 乙型肝炎病毒(hepatitis B virus, HBV)感染是引起肝损伤及终末期肝病的主要原因, 目前认为HBV的不断复制并由此导致的宿主免疫调控的异常是HBV感染后慢性化的主要原因, 程序性死亡分子1(programmed death 1, PD-1)/程序性死亡分子1配体1(PD-1 ligand 1, PD-L1)通路被认为与慢性HBV感染后结局相关。

程雪, 罗亚文, 遵义医学院附属医院感染科 贵州省遵义市 563003

易学东, 遵义医学院附属医院药剂科 贵州省遵义市 563003
程雪, 在读硕士, 主要从事慢性乙型肝炎免疫发病机制与治疗研究。

贵州省科技厅社会发展攻关基金资助项目, No. 黔科合SY字[2011]3048

作者贡献分布: 本综述由程雪完成; 罗亚文负责审校; 易学东协助发表。

通讯作者: 罗亚文, 主任医师, 563003, 贵州省遵义市大连路149号, 遵义医学院附属医院感染科. luoyw719@163.com

收稿日期: 2015-01-14 修回日期: 2015-03-13

接受日期: 2015-03-18 在线出版日期: 2015-04-28

Relationship between antiviral therapy and PD-1/PD-L1 expression on immune cells in chronic hepatitis B patients

Xue Cheng, Ya-Wen Luo, Xue-Dong Yi

Xue Cheng, Ya-Wen Luo, Department of Infectious Diseases, Affiliated Hospital of Zunyi Medical College, Zunyi 563003, Guizhou Province, China

Xue-Dong Yi, Department of Pharmacy, Affiliated Hospital of Zunyi Medical College, Zunyi 563003, Guizhou Province, China

Supported by: Science and Technology Program of Guizhou Science and Technology Commission, No. SY[2011]3048

Correspondence to: Ya-Wen Luo, Chief Physician, Department of Infectious Diseases, Affiliated Hospital of Zunyi Medical College, 149 Dalian Road, Zunyi 563003, Guizhou Province, China. luoyw719@163.com

Received: 2015-01-14 Revised: 2015-03-13

Accepted: 2015-03-18 Published online: 2015-04-28

Abstract

In China, the immune pathological damage of hepatocytes induced by the persistent replication

of hepatitis B virus (HBV) is regarded as the reason that leads to HBV infection chronicity and aggravates the patient's condition. Therefore, antiviral therapy is effective measures to prevent the aggravation of patient's condition after HBV infection. Among several pathogenic mechanisms associated with the host immune dysregulation, programmed death 1 (PD-1)/PD-1 ligand 1 (PD-L1) pathway is believed to be related with the outcome of HBV infection. This review will discuss the relationship between antiviral therapy and PD-1/PD-L1 expression on immune cells in chronic hepatitis B (CHB) patients.

© 2015 Baishideng Publishing Group Inc. All rights reserved.

Key Words: Chronic hepatitis B; Antiviral therapy; PD-1/PD-L1

Cheng X, Luo YW, Yi XD. Relationship between antiviral therapy and PD-1/PD-L1 expression on immune cells in chronic hepatitis B patients. *Shijie Huaren Xiaohua Zazhi* 2015; 23(12): 1910-1916 URL: <http://www.wjgnet.com/1009-3079/23/1910.asp> DOI: <http://dx.doi.org/10.11569/wcjd.v23.i12.1910>

摘要

在我国, 乙型肝炎病毒(hepatitis B virus, HBV)在体内不断复制并由此导致的肝细胞免疫病理损伤是HBV感染后慢性化及病情加重的原因, 因此, 抗病毒是阻止病情进展的有效手段。在多种与宿主免疫调控异常有关的发病机制中, 程序性死亡分子1(programmed death 1, PD-1)/程序性死亡分

同行评议者

陈泽雄, 主任医师, 中山大学附属第一医院中医科; 高英堂, 研究员, 天津市第三中心医院; 管世鹤, 教授, 主任医师, 博士生导师, 安徽医科大学第二附属医院; 林潮双, 主任医师, 博士生导师, 中山大学附属第三医院感染科; 杨江华, 副教授, 皖南医学院弋矶山医院感染科

子1配体1(PD-1 ligand 1, PD-L1)通路被认为与HBV感染后结局相关, 本文就慢性乙型肝炎(chronic hepatitis B, CHB)患者抗病毒治疗与免疫细胞上PD-1/PD-L1表达间关系进行综述.

© 2015年版权归百世登出版集团有限公司所有.

关键词: 慢性乙型肝炎; 抗病毒治疗; 程序性死亡分子1/程序性死亡分子1配体

核心提示: 本文通过综述近年来国内外有关程序性死亡分子1(programmed death 1, PD-1)/程序性死亡分子1配体1(PD-1 ligand 1, PD-L1)通路与T细胞间关系, α -干扰素、核苷(酸)类似物抗病毒后病毒学应答及乙型肝炎e抗原(hepatitis B e antigen)/抗-HBe血清学转换与不同免疫细胞上PD-1/PD-L1表达关系的研究结果进行了剖析, 并对其在慢性乙型肝炎治疗中的作用进行了展望.

程雪, 罗亚文, 易学东. 慢性乙型肝炎患者抗病毒治疗与免疫细胞上PD-1/PD-L1表达的关系. 世界华人消化杂志 2015; 23(12): 1910-1916 URL: <http://www.wjgnet.com/1009-3079/23/1910.asp> DOI: <http://dx.doi.org/10.11569/wjcd.v23.i12.1910>

0 引言

目前认为乙型肝炎病毒(hepatitis B virus, HBV)感染激发宿主免疫调控的异常是导致慢性肝损伤的主要原因, 已有的研究认为慢性乙型肝炎(chronic hepatitis B, CHB)患者体内免疫调控异常主要表现为抗HBV的特异性细胞免疫功能低下, 同时伴有不同程度的树突状细胞、细胞毒性T细胞功能损伤, Th(helper T cells)1/Th2比例失衡, 程序性死亡分子1(programmed death 1, PD-1)/程序性死亡分子1配体1(PD-1 ligand 1, PD-L1)通路异常, 调节性T细胞数量及功能异常等方面, 其中对PD-1/PD-L1表达与慢性HBV感染后肝损害关系的研究较为成熟; 有效的抗病毒治疗是阻止CHB患者病情进展的根本手段, 但不同的CHB患者的抗病毒的应答不同, 是否与自身免疫应答有关, 我们从PD-1/PD-L1通路与抗病毒疗效间关系进行综述.

1 PD-1、PD-L1及PD-1/PD-L1通路

1.1 PD-1 人的PD-1基因位于染色体的2q37.35, PD-1也称CD279, 他是分子量为55 kDa的单体型I型跨膜蛋白^[1], 是CD28免疫球蛋白超家族

成员, PD-1由细胞外区、跨膜区和胞内区3部分构成, 胞外区在与配体结合中起主要作用, PD-1的胞浆区尾部有2个酪氨酸残基, N端酪氨酸残基参与构成一个免疫受体酪氨酸抑制基序, C端酪氨酸残基则参与构成一个免疫受体酪氨酸转换基序, 具有高度保守性, 提示其具有重要功能^[2]; PD-1主要表达于活化的CD4⁺T细胞、CD8⁺T细胞、NKT细胞、B细胞以及单核细胞等表面.

1.2 PD-L1 PD-1的配体包括PD-L1和PD-L2, PD-L1又称CD274或B7-H1, 人类的PD-L1基因定位于人9q24.2, 可编码290个氨基酸, PD-L1表达广泛, T细胞、B细胞、mDCs(myeloid dendritic cells)、血管内皮细胞、多种间质细胞等均可被诱导表达PD-L1^[3]; 相对PD-L1, PD-L2的表达较局限, 在人类, PD-L2仅表达于抗原提呈细胞和血管内皮细胞上^[4,5].

1.3 PD-1/PD-L1通路 T细胞活化需双信号, 第一信号是抗原提呈细胞(antigen-presenting cell, APC)递呈的与主要组织相容性复合体(major histocompatibility complex, MHC)结合的抗原肽, 第二信号是APC表面分子提供的共刺激信号^[6]. 在多条共刺激信号途径中, 负向的协同共刺激分子PD-1及其配体PD-L1的信号途径是最新认为与慢性病毒感染关系最为密切, 且是很有治疗前景的靶位. 由于PD-L1广泛的表达, 提示PD-1/PD-L1信号通路免疫调控的广泛性, 导致其在自身免疫性疾病^[7,8]、移植排斥反应^[9,10]、肿瘤免疫逃逸^[11,12]及病毒感染尤其是慢性病毒感染性疾病^[13-15]的发生、发展密切相关, 在人类免疫缺陷病毒(human immunodeficiency virus, HIV)、HBV、丙型肝炎病毒(hepatitis C virus, HCV)等慢性病毒感染中, T细胞的功能耗竭显示和PD-1的表达密切相关, 阻断PD-1/PD-L1能恢复耗竭T细胞的功能. 在HBV感染与PD-1/PD-L1表达关系的研究发现: 在急性HBV感染早期, HBV特异性CD8⁺T细胞上PD-1的表达明显增加^[16-18]; 而来自同一个体的巨细胞病毒和流感病毒特异性CD8⁺T细胞上PD-1保持在低水平, 说明了PD-1表达在急性HBV感染者特异性CD8⁺T细胞上高表达具有特异性^[19]; 既往研究^[20-23]提示CHB患者T淋巴细胞功能下降可能与外周血T细胞上PD-1/PD-L1的表达升高有关; 总之, 既往研究提示HBV感染后T细胞上有PD-1、PD-L1的

■ 研究前沿

目前慢性乙型肝炎(chronic hepatitis B, CHB)患者抗病毒疗效与宿主免疫状态的关系是本领域的研究热点、重点, 进一步深入了解宿主免疫状态与抗病毒疗效的关系, 提高抗病毒疗效是亟待研究的问题.

■ 相关报道

国内外研究发现: CHB患者抗病毒治疗对宿主免疫状态在一定程度上有所影响, 而免疫状态的变化与抗病毒疗效有关。

表达, 且其表达水平与特异性T细胞功能有关。

2 CHB患者抗病毒治疗与免疫细胞上PD-1/PD-L1表达的关系

目前临床上针对CHB患者的抗病毒药物主要是 α -干扰素(interferon- α , IFN- α)和核苷(酸)类似物(nucleotide analogues, NA), 干扰素可通过免疫调节机制作用于细胞和体液免疫的几乎每个环节, 还可诱导产生抗病毒蛋白, 从而增强机体清除病毒的能力^[24]; NA主要通过抑制HBV复制过程中逆转录酶的活性而发挥抗HBV作用, 可明显抑制HBV DNA的复制。目前CHB患者的抗病毒治疗主要以HBV DNA载量下降及乙型肝炎e抗原(hepatitis B e antigen, HBeAg)/抗-HBe的血清转换作为评价疗效的重要指标, 但由于抗病毒机制不同, 两类药物对CHB患者免疫细胞上PD-1/PD-L1的影响是否不同, 免疫细胞上PD-1/PD-L1水平变化是否与疗效有关?

2.1 IFN- α 治疗与CHB患者免疫细胞上PD-1/PD-L1表达的关系 在慢性HBV感染中, IFN- α 可通过免疫调节增强机体抗病毒的能力, 目前关于IFN- α 疗效与机体免疫关系的研究涉及多种免疫调节机制, 我们已知外周血单个核细胞(peripheral blood mononuclear cell, PBMC)是参与CHB患者固有免疫应答的免疫细胞, Geng等^[25]和潘修成等^[26]均报道CHB患者PBMC上PD-L1表达水平增高, 且与谷丙转氨酶(alanine aminotransferase, ALT)水平呈正相关, 而与HBV复制水平无关; 随后Zhang等^[27]的研究表明CHB患者PBMC上PD-1也明显增加, 但未发现PD-1的表达水平与ALT和HBV载量之间存在相关性; Han等^[28]还发现CHB患者HBeAg能上调外周血单核细胞上PD-1/PD-L1的表达。CHB患者在普通IFN- α 治疗过程中^[29], PBMC上PD-L1表达与肝脏炎症呈正相关, 而与HBV病毒载量变化亦无明显相关性, 但在出现HBeAg/抗-HBe血清学转换的完全应答组PBMC上PD-L1表达水平显著下降; 以上研究提示CHB患者PBMC上PD-L1的表达可能与肝脏炎症程度有关, 似乎与HBV DNA载量无关, 但普通IFN- α 抗病毒后PBMC上PD-L1表达下降者可能更易于实现HBeAg/抗-HBe血清学转换。以往的研究^[30]已知记忆性CD8⁺ T细胞在清除HBV的免疫应答中起着重要作用,

在聚乙二醇 α -干扰素(pegylated-interferon- α , Peg-IFN- α)治疗的CHB患者, 随着HBV DNA载量的下降, 记忆性CD8⁺ T细胞上的PD-1表达下调, 记忆性CD8⁺ T细胞抗病毒功能也随之恢复, 从而加速HBV的清除。mDCs作为重要的抗原提呈细胞之一, 在HBV的清除中起着重要作用, Peg-IFN- α -2a治疗CHB患者时发现^[31]: CHB患者随着Peg-IFN- α -2a抗病毒时间的延长, HBV DNA明显下降及肝脏炎症程度改善的有效组患者mDCs上B7-H1的表达呈现下降趋势, 而无效组患者mDCs细胞上B7-H1表达水平上调; 耿楠等^[32]的研究亦发现Peg-IFN- α 治疗12 wk, 发生早期病毒学应答的CHB患者mDCs上B7-H1表达下降而非早期病毒学应答组mDCs上B7-H1表达呈持续高水平, 以上研究提示mDCs上B7-H1表达水平的变化与Peg-IFN- α 的抗病毒疗效有关。特异性CD8⁺ T细胞介导的细胞免疫在慢性HBV感染后病毒清除中起重要作用, 特异性CD8⁺ T细胞在HBV慢性感染阶段体现为功能性损伤, 是HBV慢性持续性感染的重要原因之一, 有研究^[33,34]表明: CHB患者Peg-IFN- α 抗病毒过程中随着HBV DNA载量的下降, CD8⁺ T细胞上PD-1表达下调, 动态研究发现CD8⁺ T细胞上PD-1表达与HBV DNA载量呈正相关, 由此可见, Peg-IFN- α 可能通过下调CD8⁺ T细胞上PD-1, 从而使CD8⁺ T淋巴细胞的功能得到改善, 抑制病毒复制, 改善肝脏炎症反应, 最终发挥抗病毒疗效。但对CD4⁺ T细胞上PD-1的表达的变化, 不同的研究者却得出不同结论^[33,35], 可能与不同种类CD4⁺ T细胞与HBV清除间的关系不同有关, 有待于以后大量的研究证实。总之, 通过CHB患者干扰素抗病毒治疗与免疫细胞上的PD-1/PD-L1间关系研究发现: 干扰素治疗可影响CHB患者不同免疫细胞上的PD-1/PD-L1的表达, 但不同免疫细胞上PD-1/PD-L1表达不同, PD-1/PD-L1水平的变化可能使免疫细胞的功能得到恢复, 从而有利于病毒的清除, 协同增强干扰素的抗病毒效果。

2.2 NA抗病毒治疗与CHB患者免疫细胞上PD-1/PD-L1表达的关系

2.2.1 NA抗病毒治疗后病毒学应答与CHB患者免疫细胞上PD-1/PD-L1表达的关系: NA通过抑制HBV复制过程中逆转录酶的活性而具有强大抗病毒活力, 目前已知NA本身对抗HBV

免疫并无直接作用, 在免疫应答中作为与慢性HBV感染相关的PD-1/PD-L1通路, 两者在NA抗病毒后病毒学应答间存在怎样的联系? 作为CHB患者清除HBV的主要效应细胞, 既往研究^[22,36-39]已证实HBV特异性T细胞功能耗竭引起的其增殖及产生细胞因子能力的降低是导致HBV持续感染的重要原因, 而PD-1/PD-L1通路与T细胞功能耗竭密切相关. 在NA抗病毒治疗CHB患者的研究^[40-45]发现, 无论是否发生HBeAg血清学转换, 随着血清HBV DNA载量的下降, CD8⁺ T细胞上PD-1的表达也随之下降, CD8⁺ T细胞的功能得以恢复, 以协同促进HBV的清除. Evans等^[42]通过测定NA抗病毒前后IFN- γ 水平及PD-1 mRNA进一步发现, 随着HBV DNA载量的下降, PD-1 mRNA与PD-1的表达呈平行下降趋势, 病毒特异性T细胞的活性和分泌IFN- γ 的能力得到改善, 自身抗病毒能力得以增强. Li等^[40]的研究还发现: 在核苷类药物治疗的前24 wk PD-1⁺CD8⁺ T细胞的数量与HBV DNA的载量下降呈正相关, 然而这种相关性只持续到第36周, 从治疗的第36周开始, PD-1⁺CD8⁺ T细胞的数量并不随HBV DNA的下降继续下降, 反而在HBV DNA继续下降时有上升趋势, 这可能是引起核苷类治疗时仍发生HBV持续感染的原因, 提示两者在抗病毒后期并非发挥协同作用. 而Hou等^[46]研究发现NA抗病毒治疗过程中无论是否发生病毒学应答, 在第12周时, CD8⁺ T细胞上PD-1的表达水平相似, 但早期病毒学应答组CD4⁺ T细胞上PD-1的表达明显下降, 而非早期病毒学应答组CD4⁺ T细胞上PD-1表达却未发现显著变化, 但是在抗病毒治疗的第24周和52周时, 发生病毒学应答组CD8⁺ T、CD4⁺ T细胞上PD-1的表达要比未发生病毒学应答组明显降低, 因此24 wk可能作为CD8⁺ T、CD4⁺ T细胞上PD-1表达预测病毒学应答的一个时间点, 在该时间点发生病毒学应答组CD8⁺ T、CD4⁺ T细胞上PD-1表达的下降和HBV DNA水平的下降直接相关, 而非病毒学应答组, 却未发现这种相关性的存在, 原因不清楚. 抗病毒治疗过程中除了T淋巴细胞表面PD-1表达的变化, 有学者还发现在抗病毒治疗过程中PBMC上PD-L1的表达也有所变化. 吴列秀等^[47]在恩替卡韦抗病毒治疗第24周时发现病毒学应答组PBMC表面B7-H1表达水平明显下降, 无应答组患者PBMC上B7-H1表达水平变

化不大, 病毒学应答组PBMC上B7-H1表达水平明显低于无应答组, 但继续观察第24周至第48周时虽也有下降但意义不大, 提示NA抗病毒疗效与PBMC上B7-H1表达水平有关, 但可能只限于24 wk内疗效判断. 谢冬英等^[48]通过对人类白细胞抗原-A2(human leukocyte antigen-A2, HLA-A2), HBeAg阳性CHB患者在口服替比夫定治疗24 wk时, 还发现随着HBV DNA水平的下降, PBMC表面PD-L1的表达以及HBV特异性CD8⁺ T淋巴细胞PD-1表达均逐渐下降. 因此, CHB患者在NA治疗中病毒学应答与不同免疫细胞上PD-1/PD-L1表达有关, 但只限于抗病毒的一定阶段, 即其变化可能存在时效关系, 还需要进一步大样本更长期的观察证实.

2.2.2 NA抗病毒治疗后HBeAg/抗-HBe血清学转换与CHB患者免疫细胞上PD-1/PD-L1表达的关系: 由于NA对CHB患者免疫系统无直接作用, 因此, 低的HBeAg血清学转换率是其特点. 我们已知CHB患者外周血高滴度的抗原能刺激HBV特异性CD8⁺ T细胞上PD-1的表达增加, 病毒载量和HBeAg共同引起PD-1的表达和T细胞的功能受损^[49]. 接受NA治疗的HBeAg阳性CHB患者^[42], 经过抗病毒治疗后, 随HBV DNA载量的下降, CD8⁺ T上PD-1表达均有下降, 但与未发生HBeAg/抗-HBe血清学转换组相比, 发生HBeAg血清学转换组在CD8⁺ T细胞上PD-1表达下降的基础上又进一步下降了50%, 表明抗病毒治疗后CD8⁺ T上PD-1表达的持续下降和HBeAg/抗-HBe血清学转换密切相关; 同样Xia等^[41]通过动态观察HBeAg阳性CHB患者恩替卡韦抗病毒治疗过程, 不同时期外周血T淋巴细胞上PD-1表达的变化也发现相似的结论: 发生HBeAg/抗-HBe血清学转换组CD4⁺ T及CD8⁺ T细胞表面PD-1表达较未发生血清学转换组明显下降, 且是否发生HBeAg/抗-HBe血清学转换还与CD8⁺ T细胞上PD-1的下降速度和幅度密切相关, 提示抗病毒治疗后T淋巴细胞上PD-1水平, 尤其是CD8⁺ T细胞上PD-1的快速下降对后期HBeAg/抗-HBe血清学转换有一定的预测作用. 此外, 谢冬英等^[50]的研究表明发生HBeAg/抗-HBe血清学转换组分别与HBeAg消失但未产生抗-HBe组、HBeAg仍阳性组相比, PBMC、HBV特异性CD8⁺ T淋巴细胞上PD-1、PD-L1下降幅度更明显, 且PBMC、CD8⁺ T细胞上PD-1表达的平均值较基线下降幅度也明显

创新盘点

本文对CHB患者抗病毒药物: 干扰素(interferon, IFN)及核苷(酸)类似物(nucleotide analogues, NA)疗效与不同免疫细胞上PD-1/PD-L1的变化关系进行总结, 探讨抗病毒机制不同的两类药疗效与免疫细胞上PD-1/PD-L1的关系, 进一步提高CHB患者抗病毒疗效及与免疫调控的联合治疗奠定基础.

应用要点

从CHB患者抗病毒治疗后病毒学、血清学应答与免疫细胞上PD-1/PD-L1表达变化的关系, 进一步探讨抗病毒疗效与免疫状态的关系, 旨在提高CHB患者的抗病毒疗效提供依据。

高于未发生HBeAg/抗-HBe血清学转换组; 其同样的情况在不变的自然杀伤T(invariant nature killer T, iNKT)细胞也有所体现, CHB患者经替比夫定抗病毒治疗后发现, 发生HBeAg/抗-HBe血清学转换组与未发生血清学转换组的患者相比, iNKT细胞上PD-1的表达明显下降; 在抗病毒治疗过程中, 由于iNKT细胞表面PD-1表达的下降使iNKT细胞凋亡减少, 增强机体的抗病毒免疫应答有利于病毒的清除^[51]。但Hou等^[46]报道CHB患者经抗病毒治疗后HBeAg/抗-HBe血清学转换组和未发生血清学转换组相比, 两组的CD4⁺ T细胞和CD8⁺ T细胞上PD-1的表达从基线到52 wk时都未见明显差异, 这与以上的报道都不同。总之, NA抗病毒治疗HBeAg阳性CHB患者是否发生HBeAg/抗-HBe血清学转换与多种免疫细胞上PD-1/PD-L1的表达均有关, 尤其是抗病毒后HBV特异性CD8⁺ T淋巴细胞上PD-1、PD-L1持续进行性下降者更易出现HBeAg/抗-HBe血清学转换, 以实现NA抗病毒的完全应答。

3 结论

以上研究结果表明, 无论是IFN- α 还是NA抗病毒治疗后CHB患者多种免疫细胞上PD-1/PD-L1的表达均发生了变化, 这种变化可能存在时效关系, 与是否发生病毒学应答及HBeAg/抗-HBe血清学转换有关, 虽然目前在CHB患者针对阻断PD-1/PD-L1通路的免疫治疗还没有用于临床, 但结合目前国内外大量关于抗病毒治疗与PD-1/PD-L1表达关系的研究, 发现抗病毒治疗能通过改变多种免疫细胞上PD-1/PD-L1的表达来恢复其功能, 从而有利于清除HBV, 提高抗病毒治疗效果, 因此, CHB患者抗病毒后免疫细胞上PD-1/PD-L1的表达究竟出现怎样的变化, 在什么阶段出现的变化能更好地预测抗病毒疗效, 抗病毒与PD-1/PD-L1间关系的具体机制是什么, 是我们今后需要进一步完善的工作。

4 参考文献

- 1 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 [PMID: 1396582]
- 2 申健, 刘芃, 刘映峰, 马骊. PD-1/PD-L1信号通路: 研究现状与展望. *现代免疫学* 2011; 31: 335-339
- 3 Fife BT, Pauken KE. The role of the PD-1 pathway

- in autoimmunity and peripheral tolerance. *Ann N Y Acad Sci* 2011; 1217: 45-59 [PMID: 21276005 DOI: 10.1111/j.1749-6632.2010.05919.x]
- 4 Freeman GJ, Wherry EJ, Ahmed R, Sharpe AH. Reinvigorating exhausted HIV-specific T cells via PD-1-PD-1 ligand blockade. *J Exp Med* 2006; 203: 2223-2227 [PMID: 17000870 DOI: 10.1084/jem.20061800]
- 5 Latchman Y, Wood CR, Chernova T, Chaudhary D, Borde M, Chernova I, Iwai Y, Long AJ, Brown JA, Nunes R, Greenfield EA, Bourque K, Bousiotis VA, Carter LL, Carreno BM, Malenkovich N, Nishimura H, Okazaki T, Honjo T, Sharpe AH, Freeman GJ. PD-L2 is a second ligand for PD-1 and inhibits T cell activation. *Nat Immunol* 2001; 2: 261-268 [PMID: 11224527 DOI: 10.1038/85330]
- 6 Carreno BM, Collins M. The B7 family of ligands and its receptors: new pathways for costimulation and inhibition of immune responses. *Annu Rev Immunol* 2002; 20: 29-53 [PMID: 11861596 DOI: 10.1146/annurev.immunol.20.091101.091806]
- 7 Pedoeem A, Azoulay-Alfaguter I, Strazza M, Silverman GJ, Mor A. Programmed death-1 pathway in cancer and autoimmunity. *Clin Immunol* 2014; 153: 145-152 [PMID: 24780173 DOI: 10.1016/j.clim.2014.04.010]
- 8 Greisen SR, Rasmussen TK, Stengaard-Pedersen K, Hetland ML, Hørslev-Petersen K, Hvid M, Deleuran B. Increased soluble programmed death-1 (sPD-1) is associated with disease activity and radiographic progression in early rheumatoid arthritis. *Scand J Rheumatol* 2014; 43: 101-108 [PMID: 24182347 DOI: 10.3109/03009742.2013.823517]
- 9 Liu C, Chen H, Jia J, Hong T, Wang C. DCs sensitized with mPD-L1-Ig fusion protein improve the effect of heart transplantation in mice by promoting the generation of T-reg cells. *Cell Immunol* 2014; 290: 169-177 [PMID: 24997656 DOI: 10.1016/j.cellimm.2014.04.005]
- 10 Guo X, Jie Y, Ren D, Zeng H, Zhang Y, He Y, Pan Z. In vitro-expanded CD4(+)CD25(high)Foxp3(+) regulatory T cells controls corneal allograft rejection. *Hum Immunol* 2012; 73: 1061-1067 [PMID: 22939904 DOI: 10.1016/j.humimm.2012.08.014]
- 11 Tsai KK, Zarzoso I, Daud AI. PD-1 and PD-L1 antibodies for melanoma. *Hum Vaccin Immunother* 2014; 10: 3111-3116 [PMID: 25625924 DOI: 10.4161/21645515.2014.983409]
- 12 Shen JK, Cote GM, Choy E, Hornicek FJ, Duan Z. Targeting programmed cell death ligand 1 in osteosarcoma: an auto-commentary on therapeutic potential. *Oncoimmunology* 2014; 3: e954467 [PMID: 25610746 DOI: 10.4161/21624011.2014.954467]
- 13 Mehraj V, Jenabian MA, Vyboh K, Routy JP. Immune Suppression by Myeloid Cells in HIV Infection: New Targets for Immunotherapy. *Open AIDS J* 2014; 8: 66-78 [PMID: 25624956 DOI: 10.2174/1874613601408010066]
- 14 Staron MM, Gray SM, Marshall HD, Parish IA, Chen JH, Perry CJ, Cui G, Li MO, Kaech SM. The transcription factor FoxO1 sustains expression of the inhibitory receptor PD-1 and survival of antiviral CD8(+) T cells during chronic infection. *Immunity* 2014; 41: 802-814 [PMID: 25464856 DOI: 10.1016/j.immuni.2014.10.013]
- 15 Cheng HY, Kang PJ, Chuang YH, Wang YH, Jan

- MC, Wu CF, Lin CL, Liu CJ, Liaw YF, Lin SM, Chen PJ, Lee SD, Yu MW. Circulating programmed death-1 as a marker for sustained high hepatitis B viral load and risk of hepatocellular carcinoma. *PLoS One* 2014; 9: e95870 [PMID: 25427199 DOI: 10.1371/journal.pone.0095870]
- 16 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 [PMID: 18455515 DOI: 10.1053/j.gastro.2008.03.037]
 - 17 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 [PMID: 19595077]
 - 18 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 Ganzangbing Zazhi* 2008; 16: 649-653 [PMID: 18822202]
 - 19 金波, 张纪元, 张政, 王慧芬, 王福生. PD-1表达对急性乙型肝炎患者HBV特异性CD8+ T细胞功能的影响. *肝脏* 2008; 13: 310-314
 - 20 Chen J, Wang XM, Wu XJ, Wang Y, Zhao H, Shen B, Wang GQ. Intrahepatic levels of PD-1/PD-L correlate with liver inflammation in chronic hepatitis B. *Inflamm Res* 2011; 60: 47-53 [PMID: 20661763 DOI: 10.1007/s00011-010-0233-1]
 - 21 Wang L, Zhao C, Peng Q, Shi J, Gu G. Expression levels of CD28, CTLA-4, PD-1 and Tim-3 as novel indicators of T-cell immune function in patients with chronic hepatitis B virus infection. *Biomed Rep* 2014; 2: 270-274 [PMID: 24649109 DOI: 10.3892/br.2014.217]
 - 22 Raziorrouh B, Heeg M, Kurktschiv P, Schraut W, Zachoval R, Wendtner C, Wächter M, Spannagl M, Denk G, Ulsenheimer A, Bengsch B, Pircher H, Diepolder HM, Grüner NH, Jung MC. Inhibitory phenotype of HBV-specific CD4+ T-cells is characterized by high PD-1 expression but absent coregulation of multiple inhibitory molecules. *PLoS One* 2014; 9: e105703 [PMID: 25144233 DOI: 10.1371/journal.pone.0105703]
 - 23 Xu P, Chen YJ, Chen H, Zhu XY, Song HF, Cao LJ, Wang XF. The expression of programmed death-1 in circulating CD4+ and CD8+ T cells during hepatitis B virus infection progression and its correlation with clinical baseline characteristics. *Gut Liver* 2014; 8: 186-195 [PMID: 24672661 DOI: 10.5009/gnl.2014.8.2.186]
 - 24 孙冉, 余祖江. 干扰素治疗病毒性肝炎的机制. *医药论坛杂志* 2010; 31: 205-207
 - 25 Geng L, Jiang G, Fang Y, Dong S, Xie H, Chen Y, Shen M, Zheng S. B7-H1 expression is upregulated in peripheral blood CD14+ monocytes of patients with chronic hepatitis B virus infection, which correlates with higher serum IL-10 levels. *J Viral Hepat* 2006; 13: 725-733 [PMID: 17052271 DOI: 10.1111/j.13652893.2006.00746.x]
 - 26 潘修成, 辛杰晶, 任劲松, 毛娟娟, 刘梅, 李丽, 陈明. 慢性乙型肝炎患者外周血单个核细胞PD-L1表达对T淋巴细胞功能的抑制作用. *中华临床医师杂志* 2011; 5: 1788-1791
 - 27 Zhang M, Xiao XQ, Liu SF, Liang YS, Peng ML, Xu Y, Gong GZ. [Demethylation pattern of PD-1 gene in promoter region is associated with the PD-1 expression on peripheral blood mononuclear cells in chronic hepatitis B patients]. *Zhonghua Yixue Zazhi* 2013; 93: 336-340 [PMID: 23660203]
 - 28 Han YP, Li J, Jiang LF, Xu QQ, Liu B, Dong L, Chen N, Kong LH, Xie FR, Huang ZH. [Hepatitis B e antigen from chronic hepatitis B patients induces Th1/Th2 cytokine imbalance in vitro]. *Zhonghua Ganzangbing Zazhi* 2013; 21: 584-589 [PMID: 24119737 DOI: 10.3760/cma.j.issn.1007-3418.2013.08.006]
 - 29 辛杰晶, 潘修成, 毛娟娟, 任劲松, 刘梅, 李丽. α -干扰素治疗慢性乙型肝炎患者外周血调节性T细胞比例及单核细胞程序性死亡受体-1配体表达的变化及意义. *徐州医学院学报* 2011; 31: 163-165
 - 30 Liu YZ, Hou FQ, Ding P, Ren YY, Li SH, Wang GQ. Pegylated interferon α enhances recovery of memory T cells in e antigen positive chronic hepatitis B patients. *Viral J* 2012; 9: 274 [PMID: 23158844 DOI: 10.1186/1743-422X-9-274]
 - 31 李永纲, 陈良恩, 陈国凤, 王福生. 聚乙二醇化干扰素 α -2a治疗慢性乙型肝炎患者免疫细胞B7-H1表达的特点及其临床意义. *中华肝脏病杂志* 2008; 16: 421-524
 - 32 耿楠, 陈新月. 干扰素治疗慢性乙型肝炎患者B7-H1/PD-1表达与早期病毒学应答的关系. *中国病案* 2011; 12: 63-65
 - 33 梁雪松, 李成忠, 万谟彬, 张迁. 外周血T细胞表面PD-1在慢性乙型肝炎患者干扰素治疗期间的表达. *世界华人消化杂志* 2009; 17: 2899-2902
 - 34 程健, 孙静, 周文三, 严晓敏, 刘勇, 许林, 吴静, 林丽, 吴超. 慢性乙型肝炎患者抗病毒治疗早期T细胞表面PD-1的表达. *胃肠病学* 2009; 14: 483-487
 - 35 Ma H, Zhang HH, Wei L. Frequency of T-cell FoxP3+ Treg and CD4+/CD8+ PD-1 expression is related to HBeAg seroconversion in hepatitis B patients on pegylated interferon. *Chin Med J (Engl)* 2013; 126: 267-273 [PMID: 23324275]
 - 36 Bengsch B, Martin B, Thimme R. Restoration of HBV-specific CD8+ T cell function by PD-1 blockade in inactive carrier patients is linked to T cell differentiation. *J Hepatol* 2014; 61: 1212-1219 [PMID: 25016223 DOI: 10.1016/j.jhep.2014.07.005]
 - 37 Zhou JY, Zhou DF, Li JQ. [PD-1 expression in HBcAg-specific CD8+ T cells of adolescents with chronic HBV infection]. *Zhonghua Ganzangbing Zazhi* 2013; 21: 27-32 [PMID: 23663759 DOI: 10.3760/cma.j.issn.1007-3418.2013.01.009]
 - 38 Aoki J, Kowazaki Y, Ohtsuki T, Okamoto R, Ohashi K, Hayashi S, Sakamaki H, Kohara M, Kimura K. Kinetics of peripheral hepatitis B virus-specific CD8+ T cells in patients with onset of viral reactivation. *J Gastroenterol* 2013; 48: 728-737 [PMID: 23011082 DOI: 10.1007/s00535-012-0676-y]
 - 39 Wenjin Z, Chuanhui P, Yunle W, Lateef SA, Shusen Z. Longitudinal fluctuations in PD1 and PD-L1 expression in association with changes in anti-viral immune response in chronic hepatitis B. *BMC Gastroenterol* 2012; 12: 109 [PMID: 22894700 DOI: 10.1186/1471-230X-12-109]
 - 40 Li CZ, Hu JJ, Xue JY, Yin W, Liu YY, Fan WH, Xu H, Liang XS. Viral infection parameters not nucleoside analogue itself correlates with host immunity in nucleoside analogue therapy for chronic hepatitis

同符评价

本文综述了慢性乙型肝炎患者抗病毒治疗(IFN和NA)与免疫细胞上PD-1/PD-L1表达的关系, 文章结合目前的研究热点选题, 论点鲜明, 层次分明, 内容有助于深入了解PD-1/PD-L1通路在慢性乙型肝炎发病机制与治疗中的可能作用, 具有一定的科研价值。

- B. *World J Gastroenterol* 2014; 20: 9486-9496 [PMID: 25071343 DOI: 10.3748/wjg.v20.i28.9486]
- 41 Xia J, Xu L, Liu Y, Yan XM, Li XH, Hao YY, Cheng J, Wu C. [Relationship between PD-1 expression on peripheral T lymphocytes and HBeAg seroconversion after entecavir treatment in chronic hepatitis B patients]. *Zhonghua Ganzangbing Zazhi* 2011; 19: 93-97 [PMID: 21492509 DOI: 10.3760/cma.j.issn.10073418.2011.02.005]
- 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 [PMID: 18697210 DOI: 10.1002/hep.22419]
- 43 Ma L, Cai YJ, Yu L, Feng JY, Wang J, Li C, Niu JQ, Jiang YF. Treatment with telbivudine positively regulates antiviral immune profiles in Chinese patients with chronic hepatitis B. *Antimicrob Agents Chemother* 2013; 57: 1304-1311 [PMID: 23274669 DOI: 10.1128/AAC.02181-12]
- 44 Liu J, Zhang E, Ma Z, Wu W, Kosinska A, Zhang X, Möller I, Seiz P, Glebe D, Wang B, Yang D, Lu M, Roggendorf M. Enhancing virus-specific immunity in vivo by combining therapeutic vaccination and PD-L1 blockade in chronic hepadnaviral infection. *PLoS Pathog* 2014; 10: e1003856 [PMID: 24391505 DOI: 10.1371/journal.ppat.1003856]
- 45 Sherman AC, Trehanpati N, Daucher M, Davey RT, Masur H, Sarin SK, Kottlilil S, Kohli A. Augmentation of hepatitis B virus-specific cellular immunity with programmed death receptor-1/programmed death receptor-L1 blockade in hepatitis B virus and HIV/hepatitis B virus coinfecting patients treated with adefovir. *AIDS Res Hum Retroviruses* 2013; 29: 665-672 [PMID: 23259453 DOI: 10.1089/AID.2012.0320]
- 46 Hou FQ, Wu XJ, Wang Y, Chen J, Liu YZ, Ren YY, Song G, Ding YP, Yu M, Wang GQ. Rapid downregulation of programmed death-1 and interferon- γ -inducible protein-10 expression is associated with favourable outcome during antiviral treatment of chronic hepatitis B. *J Viral Hepat* 2013; 20 Suppl 1: 18-26 [PMID: 23458521 DOI: 10.1111/jvh.12060]
- 47 吴列秀, 蔺淑梅, 张曦, 郑书琴, 叶峰, 陈天艳, 赵英仁, 张树林. 接受恩替卡韦治疗的慢性乙型肝炎患者外周血单个核细胞B7-H1表达的动态变化. *临床肝胆病杂志* 2014; 30: 929-931
- 48 谢冬英, 林炳亮, 陈凤娟, 邓洪, 崇雨田, 张晓红, 高志良. 慢性乙型肝炎患者抗病毒治疗过程中程序性死亡分子1及其配体表达的变化. *中华肝病杂志* 2010; 18: 646-650
- 49 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 [PMID: 17868872 DOI: 10.1016/j.molimm.2007.07.038]
- 50 谢冬英, 陈凤娟, 邓洪, 林炳亮, 崇雨田, 张晓红, 高志良. 慢性乙型肝炎病毒感染患者外周血单个核细胞表达程序性死亡分子-1及其配体与血清乙型肝炎病毒DNA水平的相关性. *中华传染病杂志* 2011; 29: 216-220
- 51 Shi TD, Zhang JM, Wang XF, Chen M, Sun H, Chen CB, Ren H. Effects of antiviral therapy with Telbivudine on peripheral iNKT cells in HBeAg(+) chronic hepatitis B patients. *Clin Exp Med* 2012; 12: 105-113 [PMID: 21748522 DOI: 10.1007/s10238-011-0151-8]

编辑: 韦元涛 电编: 闫晋利

