

· 综述 ·

免疫共刺激分子与自身免疫性疾病的研究进展

冉庆森, 李琦, 刘丽, 孙立东, 杨庆, 李玉洁, 陈颖, 王娅杰, 翁小刚, 蔡维艳, 朱晓新*
(中国中医科学院中药研究所, 北京100700)

[摘要] 正常机体的免疫系统具有区别“自己”和“非己”的能力,对非己抗原能够发生免疫应答,对自身抗原则是处于无应答或微弱应答状态,时刻处于“免疫激活-免疫耐受”的动态平衡状态。然而,如果正常的免疫耐受被打破,将“自己”识别成“非己”,处于非正常免疫激活状态的T细胞就会持续迁延的对自身抗原产生异常的免疫应答,结果会导致自身免疫性疾病(ADS)的发生。因此,“无效”的免疫识别和免疫应答成为自身免疫性疾病的发病的主要致病机制。免疫共刺激分子(co-stimulatory molecule)作为连接抗原递呈细胞(APC)和免疫细胞(T细胞,B细胞)的重要纽带,有研究已经证实,正性免疫共刺激分子的高表达和负性免疫共刺激分子的低表达都会导致自身免疫耐受的缺陷,进而引发自身免疫性疾病。依据中医药“纠偏”,“扶正”的治疗特色。本文通过对4种典型性的自身免疫性疾病:系统性则以红斑狼疮(SLE)和类风湿性关节炎(RA)为代表;器官特异性则是以多发性硬化症(MS)和I型糖尿病(T1DM)发病机制进行探讨,依赖于这4种疾病发病过程中免疫共刺激分子对免疫识别与免疫应答的重要影响,并且依托于中医药对自身免疫平衡调节的作用,结合近十年来的相关文献,对免疫共刺激分子与自身免疫性疾病之间的关系进行论述,探寻不同的免疫共刺激分子在不同的自身免疫病中的共性,并初探中药以PD1-PDL1为药物靶点治疗自身免疫病的可行性。

[关键词] 免疫平衡; 免疫共刺激分子; 自身免疫病

[中图分类号] R2-0;R22;R285.5;R284 **[文献标识码]** A **[文章编号]** 1005-9903(2020)18-0188-08

[doi] 10.13422/j.cnki.syfjx.20201901

[网络出版地址] <https://kns.cnki.net/kcms/detail/11.3495.R.20200629.0948.001.html>

[网络出版日期] 2020-6-29 13:08

Relationship Between Immune Checkpoint and Autoimmune Disease

RAN Qing-sen, LI Qi, LIU Li, SUN Li-dong, YANG Qing, LI Yu-jie, CHEN Ying, WANG Ya-jie,
WENG Xiao-gang, CAI Wei-yan, ZHU Xiao-xin*
(Institute of Chinese Materia Medica, China Academy of Chinese Medical Sciences, Beijing 100700, China)

[Abstract] The normal immune system has the ability to distinguish between "self" and "non-self". Because of its dynamic balance of "immune activity-immune tolerance", it will produce immune response to the non-self antigen, but with no response or weak response to the self-antigen. However, if the balance was broken, T cell in the abnormal immune activation state will respond continually to the self-antigen, with an abnormal immune response, which caused autoimmune disease. Pathologically, "invalid" immune recognition and immune response become the main causes for autoimmune diseases. Co-stimulatory molecule is an important link between Attach antigen presenting cells(APC) and immune cells (T cell and B cell). Studies have proved that excessive co-stimulation and/or insufficient co-inhibition could cause detect of self-tolerance and induce autoimmunity. Although co-stimulatory and co-inhibitory pathways have a significant impact on all ADS, this

[收稿日期] 20200116(028)

[基金项目] 国家“重大新药创制”科技重大专项(2017ZX09101002-002-002);中国中医科学院“一带一路”国际合作专项(GH201914);中国中医科学院院内课题(ZXKT17010,Z20107019-03,ZZ13-YQ-044)

[第一作者] 冉庆森,在读博士,从事中药药理学研究,E-mail:17801085606@163.com

[通信作者] *朱晓新,博士,研究员,博士生导师,从事中药药理学研究,E-mail:zhuxx@icmm.ac.cn

paper focuses on their effect on two systemic autoimmune diseases [systemic lupus erythematosus (SLE) and rheumatoid arthritis (RA)] and two organ-specific autoimmune diseases [multiple sclerosis (MS) and type 1 diabetes (T1DM)], in order to discuss the pathogenesis and relationship between co-stimulatory molecules and autoimmune diseases.

[Key words] immune homeostasis; co-stimulatory molecules; autoimmune disease

众所周知,免疫系统时刻处于“免疫激活-免疫耐受”的动态平衡,在正常生理状态下能够对侵入机体的病原微生物及其他外来抗原能够发生多层次的免疫应答,但是对自身抗原却处于微弱应答或者无应答状态,即自身免疫耐受^[1]。但是在某些内因或者外因的刺激下(诸如遗传因素,环境因素等),自身免疫耐受平衡被打破,病理状态下的免疫系统则会对自身抗原发生免疫应答,造成自身组织或器官的炎症性损伤并影响其生理功能,最终导致自身免疫性疾病(ADS)的发生^[2]。虽然不同自身免疫性疾病的病理损伤及靶器官具有差异性和特异性,但其致病机制及病程调控过程具有较高的一致性和共同性。

从致病机制而言,自身免疫性疾病的发病主要与免疫识别和免疫应答的“无效”有关,而免疫识别和免疫应答需要抗原递呈细胞(APC)和T细胞的全程参与,具体可分为3个阶段:初始T细胞特异性识别由APC递呈来的抗原;T细胞活化、增殖和分化阶段;效应T细胞的产生和效应阶段^[3]。在这3个阶段中,初始T细胞能够被“有效”的活化、增殖和分化并产生“有效”的效应,初始T细胞“有效”识别APC递呈的抗原成为了必要条件。而这种“有效”的免疫识别是建立在APC与T细胞之间的双信号传导:第一信号是APC将主要相容复合物Ⅱ(MHCⅡ)递呈给T细胞,T细胞受体(TCR)特异性识别结合在MHC分子槽中的抗原肽,使得T细胞初步活化;第二信号则是T细胞与APC表面有多对共刺激分子相互作用进而使T细胞被完全活化,如果缺乏第二信号(共刺激信号),第一信号非但不能有效激活T细胞,反而导致T细胞失能^[3-6]。

在自身免疫病的病理状态中,“免疫激活-免疫耐受”的动态平衡状态被打破,自身免疫耐受失控,而能引起自身免疫耐受失控的因素有很多,在这其中,免疫识别的“无效”在其中扮演着重要角色,在免疫识别过程中,免疫共刺激分子的作用不容小觑。那么根据效应的不同,可将共刺激分子分为正性共刺激分子和负性共刺激分子^[7-8],正性共刺激分子能够扩增TCR信号并促进T细胞活化和分化。

相反,负性共刺激分子能够减弱TCR信号并抑制T细胞活化和分化^[3]。已经有相关文献证实免疫共刺激分子的高表达和免疫共抑制分子的低表达都会导致免疫识别异常^[1],进而诱发自身免疫性疾病。

目前临床上治疗自身免疫性疾病的药物主要是糖皮质激素和免疫抑制剂,但两者目前面临价格昂贵,副作用大等瓶颈,比如会引起骨质疏松,心血管疾病等^[9],因此,临床上亟需寻找安全有效的药物治疗靶点来缓解自身免疫病。近年来,免疫性疾病的治疗方法中“免疫正常化”的方法正盛行^[10],免疫正常化即免疫动态平衡。而由APC与T细胞相互作用所介导的免疫识别过程则控制着自身免疫性疾病的发生和发展,而免疫共刺激分子在启动的进程中是一把重要的“钥匙”。只有当正负共刺激分子间的相互作用平衡时,才能够使免疫应答有效的启动、适度地效应和适时地终止。

依据中医药可以“纠偏”“扶正”的治疗特色,中药在治疗自身免疫病也取得了很好的效果,例如,邱艳等^[11]对中药提取物姜黄素具有治疗自身免疫病的前景。综上所述,本文主要以系统性的红斑狼疮(SLE)和类风湿性关节炎(RA)和器官特异性的多发性硬化症(MS)和I型糖尿病(T1DM)为代表。通过论述这四种疾病的病理进程与免疫共刺激分子之间的关系,追溯免疫识别在自身免疫病中的共性,并且探寻中医药是否可以通过免疫识别平衡重塑成为自身免疫性疾病治疗的可行性。

1 系统性红斑狼疮(SLE)

SLE是一种系统性自身免疫性疾病,与抗核抗体的存在以及皮疹、血小板减少、浆膜炎和肾炎的综合临床表现有关。近年来的研究发现SLE的一个典型的发病特征就是炎症的自身反应T细胞在肾脏中大量聚集而导致狼疮性肾炎,其主要病因与T细胞的活化失调与Th细胞的异常分化和激活而引起的自身抗体生成、免疫复合物形成有关^[12]。

有研究发现共刺激-共抑制分子失衡会影响SLE的病程发展^[13]。而T细胞的活化与免疫共刺激分子的关系如何呢,TADA等^[14]发现在CD28/CD80,CD86受体-配体组合中,正性共刺激分子受

体 CD28 被其配体 B7-1 (CD80) 和 B7-2 (CD86) 激活, 并与 TCR 信号偶联, 促进 T 细胞增殖和活化。在 SLE 病理条件下的抗原识别的过程中, T 细胞失去了对外部抗原和刺激产生正常的免疫应答的能力, T 细胞不能“有效”的识别“自己”和“非己”。因此免疫共刺激-共抑制分子调节失衡是通过 T 细胞异常活化进而影响 SLE 的疾病进程。

BENOIST 等^[15]发现 CD28^{-/-}/MRL-LPR 小鼠表现为肾小球肾炎延迟和减轻, 肾血管炎和关节炎消失, 这意味着 CD28-B7 相互作用可能是参与 SLE 疾病发展的重要发病机制。LIANG 等^[16]发现同时使用抗 B7-1 和抗 B7-2 的治疗显著降低了自身反应抗体的产生, 而单独阻断 B7-1 (CD80) 或 B7-2 (CD86) 对 MRL-LPR 小鼠的自身反应抗体水平影响最小; 而与正常小鼠相比较, CD80^{-/-}比 CD86^{-/-}/MRL-LPR 小鼠表现出更严重的肾小球肾炎, 这说明 B7-1 在以上情况下也具有抑制活性的可能性; 可能是由于与共抑制受体细胞毒 T 淋巴细胞相关抗原 4 (CTLA4) 的优先相互作用超过了 B7-2, 也可能是由于与另一种共抑制受体 PD-L1 (也称为 B7-H1 和 CD274) 的相互作用^[23]。另一对免疫共刺激分子 OX40-OX40L 被证实与 SLE 的患者中发现有表达, JACQUEMIN 等^[17]证实共刺激分子组合 OX40-OX40L 会通过激活抑制滤泡性辅助性 T 细胞 (Th) 而使 SLE 的病情加重。CHATTERJEE 等^[13]发现 SLE 患者会通过 SLAMF6 信号促进 Th1 细胞因子的产生。

以上研究表明正性共刺激分子 CD28-CD80/CD86 相互作用能够显著影响着 SLE 的疾病进程, 与此相对的负性共刺激分子之间的相互作用也能够影响 SLE 的疾病进程, KASAGI 等^[18]发现程序性死亡受体 1 (PD1) 是 SLE 中研究最多的共抑制受体, PD1 则有程序性死亡配体 1 (PD-L1) 和程序性死亡配体 2 (PD-L2) 两种配体, PD1 的多态性已被报道与 SLE 易感性相关。NISHIMURA 等^[19]发现老龄的 PD1^{-/-}/C57BL/6J 小鼠会自发的出现 SLE 的发病症状。SAGE 等^[20]研究表明调节 PD1 通路通过 Tfh 细胞来调节辅助型 T 细胞介导的体液免疫, 因此可以得出抑制负性共刺激分子 PD1 进而改善 SLE 的疾病进程是通过对 Th 中 PD1 的功能来实现的。

针对自身反应 T 细胞在 SLE 的发病机制中的重要影响, 笔者发现正性共刺激分子和负性共抑制分子之间的功能平衡对 T 细胞的有效增值、活化起着很重要的作用, 有可能有效的缓解 SLE 的疾病进程, 因此有效调节免疫共刺激分子的平衡可能会成

为治疗 SLE 的潜在药效靶点。

系统性红斑狼疮的中医药研究近年来也取得了一些进展, 依据中医学对本病病因的认识, 认为 SLE 的病因主要有风湿侵袭、热毒蕴积、瘀血阻滞、正气虚损。依据国家药品监督管理局 2002 年颁布的《中药新药治疗系统性红斑狼疮的临床研究指导原则》将 SLE 分为热毒炽盛、阴虚内热、瘀热痹阻、风湿热痹、脾肾阳虚、气血两虚 6 型。依据不同的辨证分型使用不同的方法论治。例如热毒炽盛, 治以清热凉血, 解毒护阴的药物; 脾肾两虚证。治以健脾益肾, 调和阴阳, 活血解毒的药物; 气血两虚, 治用养阴补气, 活血化瘀, 清热解毒的药物^[21]。

2 风湿性关节炎 (RA)

RA 是一种以自身抗体生成、滑膜炎症和增生、多关节软骨和骨破坏、心血管和肺疾病为特征的系统性自身免疫性疾病。其早期表现为关节局部炎症, 随后由于丧失免疫耐受而发展成系统性自身免疫性疾病。在 RA 病理状态下, 自身反应 T 性细胞不仅能够刺激 B 细胞产生自身抗体 (类风湿因子和抗 citrullinated 蛋白), 还能够通过分泌促炎细胞因子白细胞介素-17 (IL-17), IL-6 和肿瘤坏死因子- α (TNF- α) 而介导组织损伤, 有利于巨噬细胞和中性粒细胞募集和破骨细胞活化的炎症微环境^[22]。

在 RA 的疾病模型动物的研究中发现, 在模型动物体内能够发现大量的自身反应性 T 细胞, 说明在 RA 的疾病状态下, 由于对自身抗原的错误识别进而导致 T 细胞介导的细胞免疫失衡。CD28-B7 之间相互作用在维持 T 细胞的免疫平衡起着不可或缺的作用^[23]。TADA 等^[24]发现 CD28^{-/-}/DBA/1 小鼠在胶原蛋白 II 免疫后对关节炎具有抵抗能力, 且只有极少数 CD28^{-/-}小鼠在增加自身反应性抗体的负荷后出现弗式佐剂关节炎 (CIA) 模型症状, 说明 CD28 在 CIA 自身反应 T 细胞的形成过程中的先决作用。

虽然正性共刺激分子的表达与 RA 的病理进展有很大的关系, 但是负性共刺激分子的缺陷也与 RA 的易感性和进展有关。KNOERZER 等^[25]研究发现在 CIA 疾病模型免疫接种前或免疫接种时阻断 CD28 的表达, 相应的在 CTLA4Ig-B7 的相互作用可以有效治疗 CIA 模型动物的发病症状, 而在 CIA 模型动物发病后给予 CTLA4Ig 治疗也可有效改善 CIA。在其作用机制上, KO 等^[26]发现 CTLA4Ig 不仅能够减少淋巴细胞的扩张和产生促炎细胞因子, 还能够通过在 CIA 模型中生成致溶性树突状细胞 (DCs) 来诱导初始 T 细胞分化形成调节性 T 细胞

(Treg)。在CIA动物模型中, TNFR超家族功能共刺激分子也被用于RA的研究中, OFLAZOGLU等^[27]发现阻断CD27-CD70会抑制RA患者的自身反应抗体的产生。

而另外一个共刺激分子组合PD1-PDL1协同抑制通路的缺陷也与RA的发病机制有关^[28]。RAPTOPOULOU^[29]等发现PD1^{-/-}小鼠更容易受到CIA的影响, 而PD-L1作为PD1的受体, 两者之间相互作用, 相互影响着免疫的平衡。OKAZAKI等^[30]和WAN等^[31]发现PD1位点内的多态性似乎与RA的疾病进展有关, 而可溶性PD1的表达已被证明与RA患者体内TNF- α 水平升高有关。有关PDL1在RA患者中的疾病进展关系。CHEN等^[32]发现RA患者血清中抗PD-L1抗体水平与RA患者的活动性疾病相关, 但其功能意义尚需进一步评估。表明控制RA的发展需要足够的PDL1-PD1共抑制作用。

虽然现在协同抑制通路可以有效地缓解RA患者的疾病进程中在临床研究中得到了证明, 但是由于RA疾病的复杂性, 免疫协同抑制通路的具体作用机制需要更深入的去挖掘。

中医药作为世界医学的瑰宝, 在防止RA方面发挥其独特的优势, 依据RA不同的病因病机将其分为风寒湿型、风湿热型、痰瘀痹阻型与肝肾亏虚、气血不足型。依据不同的分型选择不同的治则和治法。例如, 风寒湿型, 治宜温阳散寒, 祛风燥湿、除痹; 风湿热型, 治宜清热祛湿、祛风通络; 肝肾亏虚、气血不足型治宜滋补肝肾、益气养血、通络止痛等。在今后的研究中, 随着对RA发病机制的研究发展, 中医药治疗RA已经从单纯的疗效研究逐步发展到免疫机制的研究, 为中医药学带来了更大的优势^[33]。

3 多发性硬化症(MS)

MS是一种器官特异性自身免疫性疾病, 其病理特征是免疫炎症细胞浸润在大脑和脊髓内部, 并由此导致中枢神经系统进行性脱髓鞘和神经退行性病变。巨噬细胞、自身反应的CD8⁺T细胞, Th1和Th17细胞以及无性系扩增的B细胞主导了血脑屏障的炎症浸润。已经在MS患者中发现有大量的自身抗体和自身反应性T细胞^[34]。中枢神经系统中的小胶质细胞和星形胶质细胞在炎症过程中被激活, 并产生促炎症介质, 使疾病恶化。

实验性自身免疫脑脊髓炎(EAE)模型是研究MS病因的重要模型^[35]。近年来, 大部分关于共刺激分子免疫调节通过EAE模型来研究。通过建立

EAE模型, 研究者们发现CD28-B7之间的相互作用在降低脑脊髓炎发展过程中自身反应性T细胞启动的阈值方面具有重要作用。OLIVEIRA-DOS-SANTOS等^[36]发现在CD28^{-/-}/MBP117 TCR转基因小鼠中, EAE的自发发展被阻碍, 在B7-1和B7-2的C57BL/6J基因缺陷小鼠对重组人髓鞘少突胶质细胞糖蛋白(Recombinant Myelin Oligodendrocyte Glycoprotein, MOG₃₅₋₅₅)诱导的EAE完全耐药。目前在临床前研究, HAANSTRA等^[37]发现人类CD28阻断剂可以预防由MOG所诱导的恒河猴的实验性自身免疫性脑脊髓炎(EAE)模型的中枢神经系统病变, 提示在临床上选择性的阻断CD28可以作为抑制自身反应性T细胞活化的另一种策略。

显然, B7-1, B7-2/CD28等正性共刺激分子异常调控是导致MS发病机制重要病因, 但是负性共刺激分子的调控不足也能促进MS的发展和进展, 这在其他自身免疫性疾病中也有体现^[38]。OLIVEIRA等^[39]发现在MS患者体内髓鞘碱性蛋白反应性T细胞表面的共抑制受体CTLA4中被发现表达失调。HURWITZ^[40]和KARANDIKAR等^[41]发现阻断CTLA4的表达会导致EAE模型动物的发病加重, 产生更多的炎症细胞因子, 表位扩散增强。这突出了CTLA4在限制自身反应性T细胞的激活和预防EAE发展方面的关键作用。

研究发现其他共抑制受体也限制MS的疾病进展。最新发现的免疫球蛋白超家族的共抑制受体控制着MS的疾病进程。KOGUCHI等^[42]发现共抑制受体TIM3在MS患者中使低表达的。CARTER等^[43]发现PD-1^{-/-}小鼠更容易建立由MOG₃₅₋₅₅诱导的EAE模型。HONJO等^[30]研究发现在MS患者中, PD1位点的多态性似乎与疾病进展相关, SCHREINER等^[44]发现PD1及其配体PD-L1, PD-L2在中枢神经系统浸润细胞上表达, 而PD-L1(非PD-L2)在EAE小鼠和MS患者的中枢神经系统内皮细胞和小胶质细胞上显著上调。关于PDL1(CD274)和PDL2(CD273)的重要性, BODHABNKAR等^[45]发现PD-L1在EAE的控制中发挥的作用比PD-L2更为关键, CD274^{-/-}小鼠比CD273^{-/-}小鼠更容易引发MOG₃₅₋₅₅所诱导的EAE模型。

T细胞在实验性自身免疫性脑脊髓炎(EAE)发病和进展有着关键和核心作用。因此, 几个免疫共刺激分子受体-配体组合(B7-1, B7-2/CD28, CTLA4和PD1/PD-L1 PDL2)影响疾病的进程, 从而为治疗和干预MS的疾病进程提供有效的治疗策略。

临床研究数据表明,中医药以通过调节免疫功能为基础在治疗MS患者及EAE动物模型的神经疾病症状有其独特的特色和优势,并且没有激素样副作用。而中医讲MS这一病证划归倒“痿证”中的“骨痿”,早起一肝肾阴虚为主,晚期以脾肾阳虚或阴虚两虚为主,肾虚为本。因此,治疗中医在治疗MS多以补肾方剂居多,例如滋阴补阳代表方剂六味地黄丸,金匱肾气丸等^[11,46]。

4 I型糖尿病(T1DM)

T1DM,又被称为青少年糖尿病,是一种慢性自身免疫性疾病,虽然多种免疫细胞参与了该疾病,自身反应性CD4⁺和CD8⁺T细胞是T1DM传播的关键驱动因素其病因主要与自身反应性T细胞破坏分泌胰岛素的胰岛B细胞以及随之而来的血糖调控失调^[47]。

非肥胖糖尿病(NOD)小鼠是T1DM模型动物的选择,用于分析调节自身免疫性糖尿病发病和进展的免疫机制。NOD小鼠自身免疫性糖尿病与人类T1DM有许多共同特征,例如,与人的发病人群主要集中女性,在雌性小鼠中,NOD小鼠自发发展为慢性自身免疫性糖尿病,而雄性NOD小鼠的发病和发病率较低。在自身免疫性糖尿病中,CD40-CD40L共刺激是胰岛素炎和自反应T细胞启动所必需的,这也不同于其在其他自身免疫性疾病中激活APC或体液免疫的典型作用^[48]。BAKER等^[49]发现阻断抗CD40L或CD40L缺乏可预防NOD小鼠自身免疫性糖尿病。

在CD28-B7相互作用的过程中,与CD28竞争性结合B7-1和B7-2的受体CTLA4对于控制自身免疫性糖尿病同样非常关键。ARAKI等^[50]发现非配体依赖性CTLA4(li-CTLA4)在NOD小鼠中的表达可抑制胰岛素炎和自身免疫性糖尿病,而CTLA4的基因缺失或阻断会导致NOD小鼠糖尿病发病明显加速。SAVERINO等^[51]发现在NOD小鼠中,确定的多态性CTLA4位点似乎与T1DM的易感性有很大的关联。

而另一对CD28-B7家族成员PD1/PD-L1,PD-L2相互作用介导的共抑制作用似乎与CTLA4的作用不同^[52]。OKAZAKI等^[30]发现PD1位点的多态性与T1DM易感性有很大的关联。WANG等^[53]发现与anti-CTLA4相比,NOD小鼠再给予anti-PD1或anti-PD-L1后,无论老鼠处于什么年龄阶段都会导致胰岛炎发病和自身免疫性糖尿病,这表明PD1-PD-L1交互影响所有年龄阶段老鼠的自身免疫性糖

尿病发病和进展。TIJANA等^[54]发现在胰腺淋巴结中,PD1似乎可以阻止T细胞和DCS之间的稳定相互作用。PD-L1也可能在胰岛上表达,为自身反应T细胞提供了进入胰岛前的调节信号。PD-L1与另一种已知配体B7-1的相互作用,在自身免疫糖尿病晚期诱导糖尿病T细胞产生负信号。可见PD1能够调节外周自身反应性T细胞增殖和分化。

依据中医治疗的临床经验,中医认为T1DM的病机制论在于“壮火食气”,提出治疗T1DM存在火热上证病机,可采用“热者寒之”的治疗原则,应用泻火解毒,补气扶正治法进行治疗^[55]。

5 总结与展望

近年来,“免疫正常化”的概念逐渐被更多的人认可,免疫正常化的根本在于免疫平衡的重塑。“平衡”是需要一个“杠杆”去支撑着的。而维持免疫平衡的“杠杆”就是免疫共刺激分子。免疫共刺激分子之间的相互作用的免疫疗法在治疗重大免疫性疾病的应用中占有着重要的地位,最新的研究结果表明阻断共刺激受体CTLA4和PD1在癌症治疗中的作用是惊人的,PDL1-Ig已经被FDA批准用于治疗黑色素瘤。CTLA-4-Ig已经在临床上用于治疗RA^[28,56]。更加振奋人心的是2018年的诺贝尔生理学医学奖也授予了两位科学家,以表彰他们在发现负性免疫调节治疗癌症的疗法方面的贡献。这些重大的事件都在印证“免疫共刺激分子疗法的春天”正在到来。

在自身免疫性疾病的病理状态下,自身免疫性疾病的主要病因是由于免疫系统失去正常化,自身免疫平衡被打破,而病理状态下的免疫系统则会对自身抗原发生免疫应答,造成自身组织或器官的炎症性损伤并影响其生理功能,最终导致自身免疫性疾病的发生。因此,针对自身免疫性疾病的发病特点,如何恢复免疫系统得到正常化成为现如今治疗自身免疫性疾病的一个重要策略,也是现如今治疗自身免疫病药物研发的热点。

自身免疫性疾病的发病机制是复杂多样的,而且不同的自身免疫病的受累器官也各不相同,更重要的是自身免疫病基本都是全身系统性的危害,那么,虽然不同自身免疫性疾病的病理损伤及靶器官具有差异性和特异性,但其致病机制及病程调控过程具有较高的一致性和共同性,因此,治疗方法不能简简单单的针对某一靶点,而是要统筹兼顾的去寻找治疗自身免疫性疾病的共同致病机制^[57]。

通过对上述自身免疫性疾病与共刺激分子之

间的关系进行分析可以肯定自身免疫性疾病与免疫共刺激分子之间的关系非常密切,多种共刺激和共抑制途径影响和塑造了系统性和器官特异性自身免疫疾病。在过去的几十年的研究里,免疫共刺激分子在临床上治疗自身免疫性疾病的研究也取得了显著进展,例如选择性T细胞共刺激调节剂阿巴西普(Abatacept)已经成功地在临床上用于治疗RA。而有些免疫共刺激分子特异性的在一些自身免疫病中相互作用,还有一些免疫共刺激分子在不同的自身免疫病中都有表达,这些共有的免疫共刺激分子很有可能成为开发治疗自身免疫病的重要候选药物靶点。虽然本篇综述只集中于4种自身免疫性疾病,但很明显,将这一领域的知识扩展到所有的自身免疫性疾病将是非常有价值的,并将对形成未来的治疗策略至关重要。可以看到PD1-PDL1的免疫共刺激分子的相互作用在上述4种自身免疫病中都有体现,那么PD1-PDL1之间的相互作用可以作为治疗自身免疫病的潜在药物靶点^[40,58]。

由于自身免疫性疾病与癌症不同,往往不会立即危及生命,因此在治疗发展过程中的风险耐受性较低。例如,阻断CD40-CD40L共刺激在早期自身免疫性疾病的临床前和临床试验中显示出一定的疗效,但由于报道的不良血栓栓塞事件而被停止使用^[59]。那么,如何将靶向共刺激通路对自身免疫性疾病患者的不良副作用降到最低呢,中医药的基本治疗特色就是“纠偏”“扶正”,其在治疗免疫性疾病上有着得天独厚的优势,不是简单的对免疫系统的单向调节,而是通过对免疫系统的整体平衡调节来达到治疗疾病的效果^[60]。综上所述,鉴于PD1-PDL1免疫共抑制分子间的相互作用对自身免疫的显著影响以及中医药对免疫系统的平衡调节,中医药很有可能通过PD1-PDL1为药物治疗靶点而成为治疗重大自身免疫性疾病的候选药物。虽然开发有效的治疗自身免疫性疾病的治疗策略仍然是一个重大挑战,但中医药庞大的免疫平衡调节作用及靶向途径在自身免疫病中的治疗是具有很重大的意义的,有充分的理由和动力来扩大对中医药调节免疫共刺激分子的探索。

[参考文献]

[1] ZHANG Q, VIGNALI D A. Co-stimulatory and co-inhibitory pathways in Autoimmunity [J]. *Immunity*, 2016, 44(5): 1034-1051.
[2] ADAMS A B, FORD M L, LARSEN C P.

Costimulation blockade in autoimmunity and transplantation: the CD28 pathway [J]. *J Immunol*, 2016, 197(6): 2045-2050.
[3] XIAO X, SHI X, FAN Y, et al. The costimulatory receptor OX40 inhibits interleukin-17 expression through activation of repressive chromatin remodeling pathways [J]. *Immunity*, 2016, 44(6): 1271-1283.
[4] ESENSTEN J H, HELOU Y A, CHOPRA G, et al. CD28 costimulation: from mechanism to therapy [J]. *Immunity*, 2016, 44(5): 973-988.
[5] HAQUE A, BEST S E, AMANTE F H, et al. CD4⁺ natural regulatory T cells prevent experimental cerebral malaria via CTLA-4 when expanded *in vivo* [J]. *PLoS Pathogens*, 2017, 6(12): e1001221.
[6] O'SULLIVAN B J, PAI S, STREET S, et al. Immunotherapy with costimulatory dendritic cells to control autoimmune inflammation [J]. *J Immunol*, 2015, 187(8): 4018-4030.
[7] JONES J C, FREEMAN G J. Costimulatory genes: hotspots of conflict between host defense and autoimmunity [J]. *Immunity*, 2017, 38(6): 1083-1085.
[8] JANAKIRAM M, SHAH U A, LIU W, et al. The third group of the B7-CD28 immune checkpoint family: HHLA2, TMIGD2, B7x, and B7-H3 [J]. *Immunol Rev*, 2017, 276(1): 26-39.
[9] 王汉萍, 周佳鑫, 郭潇潇, 等. 免疫检查点抑制剂相关毒副作用管理之激素的使用 [J]. *中国肺癌杂志*, 2019, 10: 615-620.
[10] AKINRINMADE O A, CHETTY S, DARAMOLA A K, et al. CD64: an attractive immunotherapeutic target for M1-type macrophage mediated chronic inflammatory diseases [J]. *Biomedicines*, 2017, doi: 10.3390/biomedicines5030056.
[11] 邱艳, 赵凌杰, 蔡辉. 姜黄素治疗自身免疫性疾病的研究进展 [J]. *现代医学*, 2014, 42(2): 216-218.
[12] 杨念生. 系统性红斑狼疮药物治疗发展趋势 [J]. *协和医学杂志*, 2020, 11(3): 247-251.
[13] CHATTERJEE M, KIS-TOTH K, THAI T H, et al. SLAMF6-driven co-stimulation of human peripheral T cells is defective in SLE T cells [J]. *Autoimmunity*, 2018, 44(3): 211-218.
[14] TADA T, KUMADA T, TOYODA H, et al. Long-term natural history of liver disease in patients with chronic hepatitis B virus infection: an analysis using the Markov chain model [J]. *J Gastroenterol*, 2018, 53 (Supplement s1): 1196-1205.
[15] BENOIST C. CD4⁺CD25⁺ T regulatory cells dependent on ICOS promote regulation of effector cells in the

- prediabetic lesion[J]. *J Exp Med*, 2017, 199(11): 1479-1489.
- [16] LIANG S C, LATCHMAN Y E, BUHLMANN J E, et al. Regulation of PD-1, PD-L1, and PD-L2 expression during normal and autoimmune responses [J]. *Eur J Immunol*, 2018, 33(10): 2706-2716.
- [17] JACQUEMIN C, SCHMITT N, CONTIN-BORDES C, et al. OX40 ligand contributes to human lupus pathogenesis by promoting T follicular helper response [J]. *Immunity*, 2015, 42(6): 1159-1170.
- [18] KASAGI S, KAWANO S, OKAZAKI T, et al. Anti-programmed cell death 1 antibody reduces CD4⁺PD-1⁺ T cells and relieves the lupus-like nephritis of NZB/W F1 mice [J]. *J Immunol*, 2018, 184(5): 2337-2347.
- [19] NISHIMURA H, NOSE M, HIAI H, et al. Development of lupus-like autoimmune diseases by disruption of the PD-1 gene encoding an ITIM motif-carrying immunoreceptor [J]. *Immunity*, 2019, 11(2): 141-151.
- [20] SAGE P T, FRANCISCO L M, CARMAN C V, et al. The receptor PD-1 controls follicular regulatory T cells in the lymph nodes and blood [J]. *Nat Immunol*, 2018, 14(2): 152-161.
- [21] 许砚秋, 邓秀琴, 何冠. 系统性红斑狼疮在中医药治疗的进展 [J]. *临床医药文献电子杂志*, 2018, 8(51): 194-195.
- [22] KONDO Y, YOKOSAWA M, KANEKO S, et al. Review: transcriptional regulation of CD4⁺ T cell differentiation in experimentally induced arthritis and rheumatoid arthritis [J]. *Arthritis Rheumatol*, 2018, 70(5): 128-132.
- [23] CRIBBS A P, KENNEDY A, PENN H, et al. Treg cell function in rheumatoid arthritis is compromised by CTLA-4 promoter methylation resulting in a failure to activate the indoleamine 2, 3-dioxygenase pathway [J]. *Arthritis Rheumatol*, 2018, 66(9): 2344-2354.
- [24] TADA Y, NAGASAWA K, HO A, et al. CD28-deficient mice are highly resistant to collagen-induced arthritis [J]. *J Immunol*, 2016, 162(1): 203-208.
- [25] KNOERZER D B, SCHWARTZ B D, MENGLE-GAW L J, et al. Collagen-induced arthritis in the BB rat. Prevention of disease by treatment with CTLA-4-Ig [J]. *J Clin Invest*, 2015, 96(2): 987-993.
- [26] KO H J, CHO M L, LEE S Y, et al. CTLA4-Ig modifies dendritic cells from mice with collagen-induced arthritis to increase the CD4⁺CD25⁺Foxp3⁺ regulatory T cell population [J]. *J Clin Invest*, 2018, 34(2): 110-120.
- [27] OFLAZOGLU E, BOURSALIAN T E, ZENG W, et al. Blocking of CD27-CD70 pathway by anti-CD70 antibody ameliorates joint disease in murine collagen-induced arthritis [J]. *J Immunol*, 2018, 183(6): 3770-777.
- [28] GIANCCECCHI E, DELFINO DV, FIERABRACCI A. Recent insights into the role of the PD-1/PD-L1 pathway in immunological tolerance and autoimmunity [J]. *Autoimmun Rev*, 2017, 12(11): 1091-1100.
- [29] RAPTOPOULOU A P, BERTSIAS G, MAKRYGIANNAKIS D, et al. The programmed death 1/programmed death ligand 1 inhibitory pathway is up-regulated in rheumatoid synovium and regulates peripheral T cell responses in human and murine arthritis [J]. *Arthritis Rheum*, 2010, 62(7): 1870-1880.
- [30] OKAZAKI T, HONJO T. PD-1 and PD-1 ligands: from discovery to clinical application [J]. *Int Immunol*, 2018, 19(7): 813-824.
- [31] WAN B, NIE H, LIU A, et al. Aberrant regulation of synovial T cell activation by soluble costimulatory molecules in rheumatoid arthritis [J]. *J Immunol*, 2018, 177(12): 8844-8850.
- [32] CHEN D, JUEDES A E, TEMANN U A, et al. ICOS costimulatory receptor is essential for T-cell activation and function [J]. *Nature*, 2010, 409(6816): 97-101.
- [33] 俞小芬. 中医药治疗类风湿性关节炎的研究进展 [J]. *辽宁中医药大学学报*, 2018, 10(2): 47-48.
- [34] REICH D S, LUCCHINETTI C F, CALABRESI P A. Multiple sclerosis [J]. *N Engl J Med*, 2018, 378(2): 169-180.
- [35] BITTNER S, AFZALI A M, WIENDL H, et al. Myelin oligodendrocyte glycoprotein (MOG35-55) induced experimental autoimmune encephalomyelitis (EAE) in C57BL/6 mice [J]. *J Vis Exp*, 2014, doi: 10.3791/51275.
- [36] OLIVEIRA-DOS-SANTOS A J, HO A, TADA Y, et al. CD28 costimulation is crucial for the development of spontaneous autoimmune encephalomyelitis [J]. *J Immunol*, 2018, 162(8): 4490-4495.
- [37] HAANSTRA K G, DIJKMAN K, BASHIR N, et al. Selective blockade of CD28-mediated T cell costimulation protects rhesus monkeys against acute fatal experimental autoimmune encephalomyelitis [J]. *J Immunol*, 2015, 195(2): 1454-1466.
- [38] CHENG X, ZHAO Z, VENTURA E, et al. The PD-1/PD-L pathway is up-regulated during IL-12-induced suppression of EAE mediated by IFN-gamma [J]. *J Neuroimmunol*, 2017, 185(1-2): 75-86.
- [39] OLIVEIRA E M L, BAR-OR A, WALISZEWSKA A I, et al. CTLA-4 dysregulation in the activation of myelin basic protein reactive T cells may distinguish patients

- with multiple sclerosis from healthy controls [J]. *J Autoimmun*, 2018, 20(1): 71-81.
- [40] HURWITZ A A, SULLIVAN T J, SOBEL R A, et al. Cytotoxic T lymphocyte antigen-4 (CTLA-4) limits the expansion of encephalitogenic T cells in experimental autoimmune encephalomyelitis (EAE)-resistant BALB/c mice [J]. *Proc Natl Acad Sci USA*, 2002, 99(5): 3013-3017.
- [41] KARANDIKAR N J, VANDERLUGT C L, EAGAR T, et al. Tissue-specific up-regulation of B7-1 expression and function during the course of murine relapsing experimental autoimmune encephalomyelitis [J]. *J Immunol*, 2018, 161(1): 192-199.
- [42] KOGUCHI K. Dysregulated T cell expression of TIM3 in multiple sclerosis. [J]. *J Exp Med*, 2013, 23(6): 1413-1418.
- [43] CARTER L L, LEACH M W, AZOITEI M L, et al. PD-1/PD-L1, but not PD-1/PD-L2, interactions regulate the severity of experimental autoimmune encephalomyelitis [J]. *Eur J Immunol*, 2017, 182(1/2): 124-134.
- [44] SCHREINER B, BAILEY S L, SHIN T, et al. PD-1 ligands expressed on myeloid-derived APC in the CNS regulate T-cell responses in EAE [J]. *Eur J Immunol*, 2017, 38(10): 2706-2717.
- [45] BODHANKAR S, GALIPEAU D, VANDENBARK A A, et al. PD-1 Interaction with PD-L1 but not PD-L2 on B-cells mediates protective effects of estrogen against EAE [J]. *J Clin Cell Immunol*, 2018, 4(3): 143.
- [46] 石丽华, 王庆武. 中西医结合对防治多发性硬化症复发的疗效初探 [J]. *广西中医药*, 2017, 24(2): 14-17.
- [47] ATKINSON M. Type 1 diabetes: new perspectives on disease pathogenesis and treatment [J]. *Lancet*, 2016, 358(9277): 221-229.
- [48] BOZULIC L D, HUANG Y, XU H, et al. Differential outcomes in prediabetic vs. overtly diabetic NOD mice nonmyeloablatively conditioned with costimulatory blockade [J]. *Exp Hematol*, 2011, 39(10): 977-985.
- [49] BAKER R L, JR D H W, HASKINS K. CD40 on NOD CD4 T cells contributes to their activation and pathogenicity [J]. *J Autoimmun*, 2018, 31(4): 385-392.
- [50] ARAKI M, CHUNG D, LIU S, et al. Genetic evidence that the differential expression of the ligand-independent Isoform of CTLA-4 Is the molecular basis of the Idd5.1 type 1 diabetes region in nonobese diabetic mice [J]. *J Immunol*, 2017, 183(8): 5146-5157.
- [51] SAVERINO D, SIMONE R, BAGNASCO M, et al. The soluble CTLA-4 receptor and its role in autoimmune diseases: an update [J]. *Auto Immun Highlights*, 2017, 1(2): 73-81.
- [52] ANSARI M J, SALAMA A D, CHITNIS T, et al. The programmed death-1 (PD-1) pathway regulates autoimmune diabetes in nonobese diabetic (NOD) mice [J]. *J Exp Med*, 2013, 198(1): 63-69.
- [53] WANG J, YOSHIDA T, NAKAKI F, et al. Establishment of NOD-Pdcd1 (-/-) mice as an efficient animal model of type I diabetes [J]. *Proc Natl Acad Sci USA*, 2017, 102(33): 11823-11828.
- [54] TIJANA M, SPANIER J A, PAUKEN K E, et al. PD-1 pathway-mediated regulation of islet-specific CD4⁺T cell subsets in autoimmune diabetes [J]. *J Exp Med*, 2016, 198(1): 63-69.
- [55] 王云卿, 孙炜, 赵延栋. 中医药治疗糖尿病肾病临床与实验研究进展 [J]. *新中医*, 2019, 18(2): 161-169.
- [56] PARRY R V, CHEMNITZ J M, FRAUWIRTH K A, et al. CTLA-4 and PD-1 receptors inhibit T-cell activation by distinct mechanisms [J]. *Mol Cell Biol*, 2015, 25(21): 9543-9553.
- [57] POSTOW M A, SIDLOW R, HELLMANN M D. Immune-related adverse events associated with immune checkpoint blockade [J]. *N Engl J Med*, 2018, 378(2): 158-168.
- [58] TOGNO-PEIRCE C, NAVA-CASTRO K, TERRAZAS L I, et al. Sex-associated expression of co-stimulatory molecules CD80, CD86, and accessory molecules, PDL-1, PDL-2 and MHC-II, in F480⁺ macrophages during murine cysticercosis [J]. *Biomed Res Int*, 2013, 2013: 570158.
- [59] AARTS S, SEIJKENS T T P, VAN DORST K J F, et al. The CD40-CD40L dyad in experimental autoimmune encephalomyelitis and multiple sclerosis [J]. *Front Immunol*, 2017, doi: 10.3389/fimmu.2017.01791.
- [60] 罗国安, 王义明, 范雪梅, 等. 从临床出发, 以信号通路为靶标的复方新药研发策略、途径与实践——六论创建新医药学 [J]. *世界科学技术—中医药现代化*, 2017, 20(7): 11-32.

[责任编辑 周冰冰]