

口腔扁平苔藓外周血 T 细胞 B7-H1/PD-1 信号的表达及其作用

昭日格图, 张梅华, 贺艳霞, 缪羽

内蒙古医科大学第四附属医院 内蒙古第一机械集团有限公司医院口腔科, 内蒙古 包头 014030

摘要: **目的** 通过检测口腔扁平苔藓(OLP)患者外周血 T 细胞中程序性死亡因子 1(PD-1)及其配体 B7 同系物 1(B7-H1)表达水平的变化,探讨其临床意义,并观察在阻断 B7-H1/PD-1 信号通道后对 T 细胞增殖及细胞因子分泌的影响,探讨其与 OLP 发生发展的关系。**方法** 选择 2014 年 1 月至 2017 年 1 月 300 例 OLP 患者(OLP 组)和 300 例健康成人(对照组)作为研究对象。应用网状-萎缩-糜烂(RAE)计分系统评估 OLP 患者的疾病状态。采用密度梯度离心法分离外周血中的单个核细胞,采用流式细胞仪检测 T 细胞上 B7-H1 和 PD-1 的表达水平。酶联免疫吸附法(ELISA)测定血清中 γ -干扰素(IFN- γ)、白介素(IL)-2、IL-4、IL-10 和可溶性 PD-1(sPD-1)水平。贴壁法去除单核细胞后,将 OLP 患者的淋巴细胞与健康成人淋巴细胞混合培养,分别加入抗 B7-H1 单克隆抗体(anti-B7-H1mAb)及抗 PD-1 单克隆抗体(anti-PD-1mAb)阻断 B7-H1/PD-1 信号通道,观察其对 T 细胞增殖及细胞因子分泌的影响。**结果** OLP 组患者外周血 T 细胞上 B7-H1 及 PD-1 的表达水平显著高于对照组(P 均 < 0.01)。OLP 组患者外周血 T 细胞上 B7-H1 的表达水平与 RAE 计分呈正相关性($r = 0.510, P < 0.01$),而 PD-1 的表达与 RAE 计分系统无相关性($r = 0.041, P > 0.05$)。OLP 组患者血清中 Th1 细胞因子 IFN- γ 、IL-2 水平显著高于对照组(P 均 < 0.01);Th2 细胞因子 IL-4、IL-10 水平显著低于对照组(P 均 < 0.01)。OLP 组和对对照组患者血清中 sPD-1 水平无统计学差异($P > 0.05$)。应用 anti-B7-H1mAb 及 anti-PD-1mAb 阻断 B7-H1/PD-1 信号通路后,T 细胞的增殖程度明显高于阻断前 OLP 组($P < 0.05$),IFN- γ 和 IL-2 的分泌较阻断前 OLP 组也显著增加(P 均 $< 0.05, P < 0.01$),表明 B7-H1/PD-1 信号途径可抑制 OLP T 细胞的增殖及 IFN- γ 和 IL-2 的分泌。**结论** OLP 患者外周血 T 细胞 B7-H1/PD-1 的异常表达可能通过负性调控 OLP 患者 T 细胞增殖及细胞因子分泌影响 OLP 的发生发展,OLP 外周血 T 细胞上 B7-H1 的表达水平可用来监测疾病的严重程度。

关键词: 口腔扁平苔藓; 程序性死亡因子 1; B7 同系物 1; B7-H1/PD-1 信号通路; 外周血 T 细胞

中图分类号: R 781.5 **文献标识码:** A **文章编号:** 1674-8182(2017)11-1476-05

Expressions of B7-H1/PD-1 in peripheral blood T cells of patients with oral lichen planus and its significance

Zhaorigetu, ZHANG Mei-hua, HE Yan-xia, MIU Yu

Department of Stomatology, The Fourth Affiliated Hospital of Inner Mongolia Medical University

(Hospital of Inner Mongolia First Machinery Group Co., Ltd.), Baotou, Inner Mongolia 014030, China

Corresponding author: MIU Yu, E-mail: mgzhaorigetu@126.com

Abstract: Objective To investigate the changes of programmed death 1(PD-1) and its ligand B7 homolog 1(B7-H1) expression levels in peripheral blood T cells of patients with oral lichen planus(OLP) and its clinical significance and observe the effects of blocking-up B7-H1/PD-1 signaling pathway on T cells proliferation and cytokine secretion to explore their association with the occurrence and development of OLP. **Methods** A total of 300 patients with OLP(OLP group) and 300 healthy adults(control group) were selected as research objects from January 2014 to January 2017. The disease status of OLP patients was estimated by reticulate-atrophy-erosion(RAE) scoring system. After separating the mononuclear cells out from peripheral blood with density gradient centrifugation method,the expression levels of B7-H1 and PD-1 on T cells were detected by flow cytometry. Enzyme linked immunosorbent assay(ELISA) was used to detect the contents of serum interferon- γ (IFN- γ), interleukin(IL)-2, IL-4, IL-10 and soluble PD-1(sPD-1). After removal of monocytes by

adherence method, lymphocytes from OLP patients were cultured together with lymphocytes from healthy adults, and anti B7-H1 monoclonal antibody (anti-B7-H1mAb) and anti PD-1 monoclonal antibody (anti-PD-1mAb) were respectively added into culture solution to block the B7-H1/PD-1 signaling pathway, and the influences on T cell proliferation and cytokine secretion were observed. **Results** The expression levels of B7-H1 and PD-1 on peripheral blood T cells in OLP group were significantly higher than those in control group (all $P < 0.01$). The expression level of B7-H1 on peripheral blood T cells in OLP patients was positively correlated with RAE score ($r = 0.510, P < 0.01$), while expression level of PD-1 on peripheral blood T cells in OLP patients was not correlated with RAE score ($r = 0.041, P > 0.05$). The contents of serum Th1 cytokines IFN- γ and IL-2 in OLP group were significantly higher than those in control group (all $P < 0.01$), while the contents of Th2 cytokines IL-4 and IL-10 were significantly lower than those in control group (all $P < 0.01$). There was no significant difference in the contents of sPD-1 between OLP group and control group ($P > 0.05$). After blocking the B7-H1/PD-1 signaling pathway by anti-B7-H1mAb and anti-PD-1mAb, the proliferation degree of T cells was significantly higher than that before blocking in OLP group ($P < 0.05$), and the secretions of IFN- γ and IL-2 were significantly higher than those before blocking also in OLP group ($P < 0.05, P < 0.01$), namely, B7-H1/PD-1 signaling pathway can inhibit the proliferation of T cells and the secretions of IFN- γ and IL-2. **Conclusion** Abnormal expressions of B7-H1/PD-1 in peripheral blood T cells can affect the occurrence and development of OLP possibly through the negative regulation of T cell proliferation and cytokine secretion. The expression level of B7-H1 in peripheral blood T cells in OLP patients can be used to monitor the severity of the disease.

Key words: Oral lichen planus; Programmed death factor 1; B7 homolog 1; B7-H1/PD-1 signaling pathway; T cells in peripheral blood

尽管目前口腔扁平苔藓(oral lichen planus, OLP)的病因尚未明确,但已有研究表明,OLP 是一种 T 细胞介导的自身免疫性疾病。B7-H1 是近年发现的调节 T 细胞免疫反应的共刺激分子,在细胞介导的免疫过程中具有重要的调节作用。PD-1 在其胞浆区含有两个酪氨酸残基,近膜端的酪氨酸位于免疫受体酪氨酸抑制基序(immunoreceptor tyrosine-based inhibition motif, ITIM),远膜端的酪氨酸位于免疫受体酪氨酸转换基序(immunoreceptor tyrosine-based switch motif, ITSM)。PD-1 可使 ITSM 的酪氨酸磷酸化,进一步募集其所含的 SH2 区的酪氨酸磷酸酶 2 (SHP-2) 传递负性刺激信号。PD-1 可阻断 CD28 介导的磷酸肌醇-3 激酶 (PI3K) 的活化,从而抑制蛋白激酶 B (AKT) 和细胞外调节蛋白激酶 (ERK) 的磷酸化。然而目前为止,国内外关于 B7-H1/PD-1 信号通道在 OLP 方面的研究还很少,且已有研究均没有显示 B7-H1/PD-1 信号通道与 OLP 临床特征之间是否存在联系。本研究通过检测 OLP 患者外周血中 B7-H1 及 PD-1 表达水平的变化,探讨其与 OLP 临床特征间的关系,并观察在阻断 B7-H1/PD-1 信号通道后 T 细胞增殖能力是否发生改变,进而推测其在 OLP 发病中的作用,从而提供一种新的更有效治疗 OLP 的思路及方法。

1 材料与方法

1.1 主要试剂 人淋巴细胞分离液(天津灏洋生物制品科技有限责任公司);磷酸盐缓冲液(实验室自

配);胎牛血清(HyClone 公司,美国);改良型 RPMI-1640 培养基(HyClone 公司,美国);异硫氰酸基荧光素(fluorescein isothiocyanate, FITC)标记的抗人 CD3 单抗(FITC anti-humanCD3);藻红蛋白(Phycoerythrin, PE)标记的抗人 CD3 单抗(PE anti-humanCD3),PE 标记的抗人 B7-H1 单抗(PEanti-humanB7-H1),PE 标记的抗人 PD-1 单抗(PEanti-humanPD-1),纯化抗人 B7-H1 单抗(purified anti-human B7-H1)(Biolegend 公司,美国);XTT 细胞增殖及细胞毒性检测试剂盒(凯基生物,中国南京)。

1.2 研究对象 选择 2014 年 1 月至 2017 年 1 月 OLP 患者 300 例为 OLP 组,全部来自于我院黏膜科,其中男 160 例,女 140 例,年龄 32 ~ 61 (47.18 ± 7.37) 岁,病程 1 ~ 36 个月。所有病例经临床及病理检查证实,均符合 WHO 关于 OLP 的诊断标准。所有患者均无全身系统性疾病,近 3 个月内未接受任何局部或全身的免疫制剂治疗。另选同期体检健康成人 300 例为对照组,男 170 例,女 130 例,年龄 25 ~ 62 (45.25 ± 11.76) 岁。两组年龄、性别比较无统计学差异(P 均 > 0.05)。该实验均在患者和健康志愿者知情同意的情况下进行。

1.3 方法

1.3.1 OLP 患者疾病状态的评估 应用网纹-萎缩-糜烂(RAE)计分系统对 OLP 患者的临床表现进行评估,再测算疾病的临床状态。口腔的十个区域为:上下唇、右颊、左颊、舌背、舌腹、口底、硬腭、软腭、扁桃体弓、上颌牙龈及下颌牙龈。网纹(R):无白色

网纹 = 0, 有白色网纹 = 1; 萎缩、充血发红 (A): 无充血发红区 = 0, 充血发红区面积 $< 1 \text{ cm}^2 = 1, 1 \text{ cm}^2 \leq$ 充血发红区面积 $\leq 3 \text{ cm}^2 = 2, 充血发红区面积 $> 3 \text{ cm}^2 = 3$; 糜烂 (E): 无糜烂区 = 0, 糜烂区面积 $< 1 \text{ cm}^2 = 1, 1 \text{ cm}^2 \leq$ 糜烂区面积 $\leq 3 \text{ cm}^2 = 2, 糜烂区面积 $> 3 \text{ cm}^2 = 3$; 各个区域的总计分: $\Sigma R + \Sigma (A \times 1.5) + \Sigma (E \times 2.0)$ 。$$

1.3.2 流式细胞仪检测 T 细胞上 B7-H1 和 PD-1 的表达 无菌条件下采集 OLP 组及正常对照组外周静脉血 5 ml, 肝素抗凝, 待用。采用密度梯度离心法分离单个核细胞。磷酸盐缓冲液 (PBS) 等倍稀释抗凝静脉血。将所稀释后血液平分为两等份, 分别加入到含有 2.5 ml 淋巴细胞分离液的离心管内, 将血液平铺于淋巴细胞分离液液面上。室温配平, 2 000 rpm 离心 20 min。离心后, 管内液体分为三层, 上层为血浆, 中间层为淋巴细胞分离液, 下层为红细胞和多核白细胞, 在上层、中间层液体界面处为乳白色的单个核细胞层。小心取出单个核细胞层, 并移入另一干净离心管内。加入 5 倍体积 PBS 混匀, 1 500 rpm 离心, 10 min。弃上清, 加入 5 ml PBS 洗涤, 1 500 rpm 离心, 10 min, 弃上清。加入含 10% 胎牛血清 (FBS) 的 PBS, 吹打制成细胞悬液, 取 1 ml 进行细胞计数和细胞活力检测。细胞活力应 $\geq 95\%$, 调节细胞浓度为 $1 \times 10^6/\text{ml}$ 。取 5 只离心管, 做标记后加样。采用直接免疫荧光双染色法与牙龈上皮内 CD3 抗原抗体免疫反应分别检测 B7-H1 及 PD-1 表达。A 管: 加入 20 μl FITC-anti-human-CD3 + 20 μl PE-anti-human-B7-H1 + 100 μl 细胞悬液; B 管: 加入 20 μl FITC-anti-human-CD3 + 20 μl PE-anti-human-PD-1 + 100 μl 细胞悬液; C 管: 加入 20 μl FITC-anti-human-CD3 + 100 μl 细胞悬液; D 管: 加入 20 μl PE-anti-human-CD3 + 100 μl 细胞悬液; E 管: 加入 100 μl 细胞悬液, 以上各管混匀后, 室温避光孵育 20 min。各管加入 PBS 2 ml, 洗涤, 离心 1 000 rpm, 5 min, 弃上清。加入 0.5 ml 1% 多聚甲醛固定混匀后上流式细胞仪检测。

1.3.3 ELISA 计算各实验样品的浓度值 采取 OLP 患者和健康对照者新鲜血液室温自然凝固 10 ~ 20 min 后, 2 000 ~ 3 000 rpm, 离心 20 min, 收集上清, 分装冻存待用。细胞培养上清: 2 000 ~ 3 000 rpm, 离心 20 min, 收集上清, 分装冻存待用。按照说明准备好所有需要的试剂和标准品。使用 Curve Exert 1.3 软件绘制标准曲线, 计算各实验样品的浓度值, 若样品经过稀释, 计算浓度时应乘以稀释倍数。

1.3.4 阻断 B7-H1/PD-1 信号通道后 T 细胞增殖及细胞因子分泌的测定 细胞用含 10% 胎牛血清

(FBS) 的 RPMI-1640 细胞培养液培养 1.5 h 后, 去除贴壁细胞, 调整细胞浓度, OLP 组调整为 $1 \times 10^5/\text{ml}$, 正常对照组为 $2 \times 10^5/\text{ml}$ 。将 OLP 患者的淋巴细胞与健康成人淋巴细胞 96 孔板中混合培养, 加入抗 B7-H1 (anti-B7-H1 mAb) 及抗 PD-1 (anti-PD-1 mAb) 单克隆抗体阻断 B7-H1/PD-1 信号通道: 用 1 $\mu\text{g}/\text{ml}$ anti-human CD3 mAb 刺激, 同时分别加入 10 $\mu\text{g}/\text{ml}$ anti-PD-1 mAb, anti-B7-H1 mAb 或同型对照 (isotype control) Ig, 在 37 $^\circ\text{C}$, 5% CO_2 的细胞培养箱中, 培养 3 d, 同时收取上清液, 测定 IFN- γ 、IL-2、IL-4、IL-10 和 sPD-1 水平。将 96 孔板放入培养箱内培养 5 d, 培养结束前 4 h 加入 XTT 工作液, 培养结束后上酶标仪检测各孔的 OD 450 nm 值。

1.4 统计学分析 应用 SPSS 18.0 软件处理数据。计量资料以 $\bar{x} \pm s$ 表示, 两组间比较采用独立样本的 t 检验, 相关分析采用 Pearson 相关分析。 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 OLP 外周血 T 细胞上 B7-H1 和 PD-1 的表达水平 OLP 组患者外周血 T 细胞上 B7-H1 和 PD-1 的表达水平均高于对照组 (P 均 < 0.01)。见表 1。

2.2 OLP 外周血 T 细胞上 B7-H1 的表达与疾病的严重程度的关系 OLP 外周血 T 细胞上 B7-H1 的表达水平与 RAE 计分呈正相关性 ($r = 0.510, P < 0.01$), 而 PD-1 的表达与 RAE 计分系统无相关性 ($r = 0.041, P > 0.05$)。

2.3 OLP 组及对照组血清中 Th1、Th2 细胞因子及 sPD-1 水平的比较 OLP 组患者血清中 Th1 细胞因子 IFN- γ 、IL-2 水平显著高于对照组 (P 均 < 0.01); Th2 细胞因子 IL-4、IL-10 水平低于对照组 (P 均 < 0.01)。两组患者血清中 sPD-1 水平比较无统计学差异 ($P > 0.05$)。见表 2。

2.4 OLP 中 B7-H1/PD-1 信号抑制 T 细胞增殖及细胞因子分泌 使用抗 B7-H1 单克隆抗体 (anti-B7-H1 mAb) 和抗 PD-1 单克隆抗体 (anti-PD-1 mAb) 阻断 B7-H1/PD-1 信号途径后, T 细胞的增殖程度明显高于阻断前 OLP 组 ($P < 0.05$)。同样 IFN- γ 和 IL-2 的

表 1 OLP 外周血 T 细胞上 B7-H1 和 PD-1 的表达
($n = 300, \%, \bar{x} \pm s$)

组别	B7-H1	PD-1
OLP 组	23.52 \pm 7.63	17.24 \pm 3.48
对照组	11.36 \pm 5.52	9.27 \pm 3.13
t 值	22.36	29.49
P 值	< 0.01	< 0.01

表 2 OLP 血清中 IFN- γ 、IL-2、IL-4、IL-10 和 sPD-1 水平的比较 ($n=300$, pg/ml, $\bar{x} \pm s$)

组别	IFN- γ	IL-2	IL-4	IL-10	sPD-1
OLP 组	182.26 \pm 22.17	610.26 \pm 44.33	169.49 \pm 17.38	26.17 \pm 3.54	88.86 \pm 13.28
对照组	135.17 \pm 11.82	379.96 \pm 54.21	420.62 \pm 49.33	69.58 \pm 11.09	87.13 \pm 12.57
<i>t</i> 值	32.46	56.96	83.16	64.58	1.638
<i>P</i> 值	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01	>0.05

表 3 B7-H1/PD-1 信号途径对 T 细胞增殖和细胞因子分泌的作用 ($n=300$, $\bar{x} \pm s$)

组别	OD 值	IFN- γ (pg/ml)	IL-2(pg/ml)
OLP 组	0.57 \pm 0.11	206.21 \pm 60.01	73.10 \pm 19.76
anti-B7-H1mAb	1.09 \pm 0.37 *	497.28 \pm 176.62 *	382.53 \pm 94.35 **
anti-PD-1mAb	0.94 \pm 0.34 *	466.25 \pm 133.91 *	391.30 \pm 81.83 **

注:与对照组比较,* $P < 0.05$,** $P < 0.01$ 。

分泌较 OLP 组显著增加($P < 0.05$, $P < 0.01$)。因此,B7-H1/PD-1 信号途径可抑制 OLP T 细胞的增殖及 IFN- γ 和 IL-2 的分泌。见表 3。

3 讨论

目前许多研究表明,一些慢性炎症性疾病(如自身免疫性疾病、肿瘤、病毒或细菌的感染性疾病)的发生及发展与 B7-H1/PD-1 信号通道密切相关。研究发现,在前驱非肥胖性糖尿病(pre-diabetic non-obese diabetic, NOD)小鼠模型上,B7-H1 和 PD-1 在胰岛的浸润细胞上有表达,而 B7-H1 在胰岛细胞上表达提高^[1],进一步研究显示,随着疾病进展,B7-H1 在胰岛细胞上表达也随之上调。在对 B7-H1 敲除的小鼠模型的研究中发现,表达在胰岛细胞表面的 B7-H1 可抑制致病性自反应 T 细胞介导的组织破坏及效应细胞因子的分泌^[2],并且 PD-1 缺失的 NOD 小鼠 I 型糖尿病疾病进展加快^[3]。在对肿瘤动物模型的研究中发现,阻断 B7-H1 也可以对患癌动物的长期生存率产生影响,这说明阻断 B7-H1 可能能够改善记忆免疫反应的发展过程^[4]。当 B7-H1/PD-1 通道被阻断时,实验小鼠体内的肿瘤加速消失,对黑色素瘤细胞株及结肠癌细胞株的研究显示,阻断 B7-H1 还可以抑止肿瘤的转移^[5]。在慢性淋巴球性脑膜脉酪膜炎病毒(LCMV)感染的小鼠体内发现了失去功能的病毒特异性 T 细胞,有学者通过进行全基因微点阵的对比分析发现,这些失去功能的 LCMV 特异性 CD8⁺ T 细胞最显著上调了 PD-1 基因,同时他们注意到,B7-H1 在感染小鼠脾细胞上大量表达^[6]。而在阻断 B7-H1/PD-1 通道后,小鼠感染器官的病毒水平持续下降。OLP 的组织学特点表现为上皮 T 淋巴细胞的带状浸润、基底膜的断裂以及基底细胞的液化变性,这提示 OLP 的发病可能是细胞介导的自身免疫反应,并造成角质形成细胞的破坏。有学者通过多色

荧光染色技术研究发现,PD-1 和 B7-H1 在 OLP 上皮浸润区的 T 细胞和巨噬细胞以及上皮内淋巴细胞上高表达,此外,B7-H1 在邻近上皮 T 细胞浸润的角质形成细胞上也大量表达^[7]。研究还发现,IFN- γ 可使体外培养的口腔黏膜上皮来源的角质形成细胞表面的 B7-H1 表达上调,使用单抗阻断角质形成细胞上的 B7-H1 可诱导 T 细胞增殖反应,同时伴随有 IFN- γ 分泌的显著增加。本文结果显示,OLP 外周血 T 细胞上 B7-H1 的表达与 RAE 计分呈正相关性,而 PD-1 的表达与 RAE 计分无相关性。研究证实 NOD 小鼠随着疾病的发展进程,胰岛中浸润细胞上 PD-1 和 B7-H1 的表达相应的上调,尤其是 B7-H1^[8]。另有研究显示在肾细胞癌、食管癌及胃癌患者中,B7-H1 的免疫缺陷程度与疾病的不良预后呈正相关性^[9]。鉴于外周血标本的采取安全、方便、创伤小,将外周血 T 细胞表面 B7-H1 的表达水平作为评估 OLP 疾病严重程度的指标,对开辟 OLP 临床分子诊断技术具有重要的意义。

在慢性炎症过程中,效应 T 细胞分泌细胞因子(如 IFN- γ 、IL-4、TNF- α 等)增多,如炎症来源未被及时消除,则一些细胞因子会诱导上调 T 细胞及靶细胞表面 B7-H1、PD-1 的表达水平,因此,B7-H1/PD-1 信号通道可能会发挥其抑制作用,延迟 T 细胞应答,产生慢性炎症性免疫反应,造成病情反复^[8-9]。有学者在对 OLP 患者病损组织渗出液的研究中发现,TNF- α 、IL-1、IL-6、IL-8 分泌水平显著增高^[10]。因此,OLP 患者细胞因子的变化可能与 B7-H1/PD-1 信号通道的功能发挥有密切联系。而 PD-1 除了 B7-H1 外还有另一个配体 B7-DC(PD-L2)^[11],通过本实验,我们可以推测得知,B7-DC/PD-1 信号通道与 B7-H1/PD-1 信号通道在 OLP 的发病机制中可能表达及作用不尽相同,因此,与 PD-1 相比,OLP 患者 T 细胞 B7-H1 的表达水平与病情关系更为密切。而这一结果也提示我们,在临床工作中评价 OLP 患者的病情时,外周血中 B7-H1 的表达水平可以作为其中一项指标,从而制定更加完善的治疗方法。

目前有研究认为,B7-H1 通过一个未知受体(B7-H1R)共刺激 Naive 或 primed T 细胞及静止的记忆性 CD4⁺ T 细胞增殖并促进细胞因子(如 IL-10)的产生,

而对于已活化的 T 细胞, B7-H1 则通过 B7-H1/PD-1 信号通道发挥抑制 T 细胞作用。因此, 根据本实验结果我们可以推测, OLP 患者与健康成人的外周血淋巴细胞表面的 B7-H1 分子很可能通过不同的受体通道, 发挥不同的细胞调节作用。而其具体作用过程及机制则需进一步实验来证明。OLP 虽然是一种发生于口腔黏膜局部的疾病, 但是许多研究表明, OLP 患者全身的免疫状态存在异常^[12-13]。外周血液标本的采取更加安全、方便, 对患者的创伤较小, 因此本实验立足于从全身角度来探讨 B7-H1/PD-1 信号通道在 OLP 发病中的作用。

综上所述, 本文研究发现 B7-H1/PD-1 参与负性调控 OLP 中 T-T 细胞介导的免疫反应; OLP 外周血 T 细胞上 B7-H1 的表达水平可作为监测 OLP 疾病严重程度的指标; 针对 B7-H1/PD-1 的激动剂可为 OLP 提供新的分子治疗手段。

参考文献

[1] 宋韦智, 张达, 颜世果, 等. CXC 类趋化因子 12 及其受体在口腔扁平苔藓中的表达 [J]. 临床口腔医学杂志, 2015, 31 (2): 67-70.

[2] 杜观环, 唐国瑶. SCF/c-Kit 蛋白在 OLP 中的表达及作用探讨 [J]. 临床口腔医学杂志, 2014, 30 (7): 387-390.

[3] Zhou G, Zhang J, Ren XW, et al. Increased B7-H1 expression on pe-

ripheral blood T cells in oral lichen planus correlated with disease severity [J]. J Clin Immunol, 2012, 32 (4): 794-801.

- [4] 孙国全, 张子宁, 刘静, 等. HIV/AIDS 患者 B7-H1 的表达特点及与疾病进展关系研究 [J]. 中华检验医学杂志, 2011, 34 (7): 623-627.
- [5] 张特. 不同细胞角蛋白与人口腔扁平苔藓的相关性及对免疫功能的影响 [J]. 中国老年学杂志, 2013, 33 (8): 1918-1919.
- [6] 姜梦雨. 口腔扁平苔藓发病机制中 T 淋巴细胞作用及分布变化的研究进展 [J]. 临床口腔医学杂志, 2013, 29 (3): 189-191.
- [7] 袁月. 口腔扁平苔藓的致病因素及药物治疗研究 [J]. 现代养生, 2015 (6): 35-36.
- [8] 樊晓瑜, 杨建堂, 王凯. IL-18 与口腔扁平苔藓的相关性研究进展 [J]. 中国医药指南, 2016, 14 (11): 37-38.
- [9] 李相如, 李爱霞. TNF- α 、IFN- γ 对口腔扁平苔藓 CD4⁺、CD8⁺ T 细胞表达的影响 [J]. 广东医学, 2015, 36 (18): 2835-2837.
- [10] 王一敏, 傅升, 周冰, 等. 口腔黏膜扁平苔藓患者应用激素治疗时 Th1/Th2 的应答模式及 T 细胞平衡相关性分析 [J]. 中国医学前沿杂志 (电子版), 2014, 6 (11): 30-33.
- [11] 陈琼, 蔡扬, 丰秋婧. 口腔扁平苔藓患者外周血 IFN- γ 、IL-4 和 IL-17 的表达及意义 [J]. 实用口腔医学杂志, 2014, 30 (5): 698-700.
- [12] 付伟, 蔡扬, 潘玉霞, 等. 口腔扁平苔藓病损区细胞间黏附分子 1、干扰素 γ 表达及意义 [J]. 实用口腔医学杂志, 2010, 26 (4): 519-522.
- [13] 何娟, 蔡扬. 口腔扁平苔藓病损区 STAT1 和 IFN- γ 的表达 [J]. 四川大学学报 (医学版), 2014, 45 (1): 70-73.

收稿日期: 2017-05-08 修回日期: 2017-06-05 编辑: 王国品

(上接第 1475 页)

[11] 路康, 杨匡, 李海音, 等. 髓核细胞来源外泌体对骨髓间充质干细胞向髓核样细胞分化的作用 [J]. 中国脊柱脊髓杂志, 2016, 26 (10): 933-938.

[12] 张伟, 朱肖奇, 张德才. 过表达 Shootin1 的骨髓间充质干细胞移植治疗脊髓损伤 [J]. 中国组织工程研究, 2016, 20 (50): 7507.

[13] 胡浪, 李大鹏, 张志坚, 等. 骨髓间充质干细胞对退变髓核细胞

功能的逆转作用 [J]. 中国医学科学院学报, 2014, 36 (1): 25.

- [14] 胡浪, 李大鹏, 黄永辉. 正常及退变髓核细胞诱导骨髓间充质干细胞向髓核方向分化效果比较 [J]. 南京医科大学学报 (自然科学版), 2014, 34 (5): 621-626.

收稿日期: 2017-05-05 修回日期: 2017-06-15 编辑: 周永彬