

【DOI】 10.3969 / j. issn. 1671-6450. 2023. 12. 019

综 述

程序性死亡受体 1 及其配体在支气管哮喘中的作用研究进展

甘劭丁,倪海阳综述 聂汉祥审校



基金项目: 国家自然科学基金资助项目(82170021)

作者单位: 430060 武汉大学人民医院呼吸内科

通信作者: 聂汉祥, E-mail: nhxiang@whu.edu.cn

【摘要】 程序性死亡受体 1(PD-1)及其配体 PD-L1(PD-L1)和 PD-L2(PD-L2)在免疫反应中发挥重要作用。PD-1/PD-L1 或 PD-L2 信号通路在癌症免疫中被广泛研究,且在调节感染、自身免疫和过敏性炎症反应中至关重要。研究表明,PD-L1 和 PD-L2 可以调节 T 细胞的激活和功能,调节适应性免疫反应的启动或停止。文章综述总结了 PD-1/PD-L1 或 PD-L2 信号通路的基本特征、与免疫耐受的关系及其在支气管哮喘中的作用进展。

【关键词】 程序性死亡受体 1; 程序性死亡受体配体 1; 程序性死亡受体配体 2; 支气管哮喘

【中图分类号】 R562.2⁺5 **【文献标识码】** A

Programmed death receptor 1 and its ligands in bronchial asthma Gan Shaoding, Ni Haiyang, Nie Hanxiang. Department of Respiratory and Medicine, Renmin Hospital of Wuhan University, Hubei Province, Wuhan 430060, China

Funding program: National Natural Science Foundation of China (82170021)

Corresponding author: Nie Hanxiang, E-mail: nhxiang@whu.edu.cn

【Abstract】 Programmed death receptor-1 (PD-1) and its ligands PD-L1 and PD-L2 play an important role in the immune response. PD-1/PD-L1 or PD-L2 signal pathway has been extensively studied in cancer immunity, and is crucial in regulating infection, autoimmunity and allergic inflammation. Studies have shown that PD-L1 and PD-L2 can regulate the activation and function of T cells and the start or stop of adaptive immune response. This review summarized the basic characteristics of PD-1/PD-L1 or PD-L2 signaling pathway, its relationship with immune tolerance and its role in bronchial asthma.

【Key words】 Programmed death 1; Programmed death ligand-1; Programmed death ligand-2; Bronchial asthma

支气管哮喘(bronchial asthma)是一种以多种细胞,尤其是肥大细胞、嗜酸性粒细胞和 T 淋巴细胞及多种炎症因子参与的慢性气道炎症性疾病,发病机制与诱导 CD4⁺ T 细胞增殖并分泌多种细胞因子导致 Th1 和 Th2 失衡有关。目前认为,程序性死亡受体 1(programmed death 1, PD-1)及其配体程序性死亡受体配体 1(programmed death ligand-1, PD-L1)和程序性死亡受体配体 2(programmed death ligand-2, PD-L2)可以影响调节性 T 细胞活化,控制免疫平衡^[1]。因此,PD-1 是传统 CD4⁺ T 细胞的负向调节剂。此外,生理状态下 PD-1/PD-Ls 信号通路可以保护机体自身组织免受攻击。文章综述了 PD-1 及其配体的基本特征及其在支气管哮喘中的作用。

1 PD-1 及其配体 PD-L1、PD-L2 基本特征

1.1 PD-1 及其配体 PD-L1、PD-L2 的结构 PD-1(也称为 CD279)是一种 55 kDa 的 I 型跨膜蛋白,属于 CD28 受体家族。除单核细胞、巨噬细胞和树突状细胞(dendritic cells, DCs)外,它主要在免疫细胞如 T 细胞、B 细胞和 NK 细胞表面表达。虽然 PD-1 通常在初始 T 细胞上不存在,但通过与 T 细胞受体(T cell receptor, TCR)结合的抗原结合后表达显著上调。一旦该抗原清除,PD-1 随之下调。然而,在慢性感染或癌症时,完全消

除抗原效率低下,PD-1 表达仍然很高。研究表明,在慢性抗原暴露(即慢性感染和癌症)时,T 细胞发生免疫无能,导致无法分泌细胞因子、增殖或发挥效应功能^[2]。在这种情况下,PD-1 的高表达是 T 细胞耗尽的标志。

1.2 PD-1 及其配体 PD-L1、PD-L2 的信号表达通路 PD-1 存在 PD-L1(也称为 B7-H1 或 CD274)和 PD-L2(也称为 B7-DC 或 CD273)2 种配体。PD-L1 在心脏、肺脏、肾脏和肝脏等器官的多种细胞上表达,包括 T 细胞、B 细胞、巨噬细胞、DCs 和肥大细胞。然而,PD-L2 仅在抗原递呈细胞(antigen presenting cells, APCs)如巨噬细胞和 DCs 上表达,其表达受细胞因子如干扰素- γ (interferon γ , IFN- γ)、人巨细胞集落刺激因子(giant macrophage colony stimulating factor, GM-CSF)和白介素-4(interleukin 4, IL-4)的调节。PD-L1 的表达受到多种细胞因子的调节,如 I 型和 II 型干扰素、IL-10、IL-17、IL-6、IL-4、IL-1 β 和 IL-27。此外,许多信号通路如核因子 κ B(nuclear factor kappa-B, NF- κ B)、丝裂原活化蛋白激酶(mitogen-activated protein kinase, MAPK)、信号转导因子和转录激活因子 3(signal transducer and activator of transcription 3, STAT3)参与诱导 PD-L1 的产生^[3]。PD-L1 的表达也受到模式识别受体 Toll 样受体 4(Toll-like receptor 4, TLR4)

和 TLR3 调节^[4]。研究表明,PD-1 优先与 PD-L1 结合而非 PD-L2^[5]。与 PD-L1 结合后,活化的 PD-1 通过多种机制拮抗 TCR 信号转导通路。PD-L1 与 PD-1 结合导致 PD-1 受体的构象改变,从而导致 Src 家族激酶 2 个酪氨酸基序磷酸化 (ITIM 和 ITSM)^[6]。随后,蛋白酪氨酸磷酸酶-1 (SH1-containing protein tyrosine phosphatase, SHP-1) 和 SHP-2 被激活,导致几种激酶去磷酸化,抑制 TCR 和 CD28 介导的信号传导,从而导致 T 细胞增殖和细胞因子产生减少^[7-8]。PD-1 与 PD-L1 结合也可以发生双向信号转导,但这一领域研究有限。Gato-Canas 等^[9]发现,在 PD-L1 的胞质结构域中识别了功能调节信号基序,它可能导致 PD-L1 的反向信号传递。虽然 PD-L1 反向信号诱导的特定信号通路尚不清楚,但有报道显示经可溶性 PD-1 (soluble PD-1, sPD-1) 处理的 DCs 成熟程度降低,IL-10 产生增加^[10]。

T 细胞上 PD-1 表达的调节依赖于抗原暴露的情况。因此,急性慢性感染或肿瘤抗原在癌症环境中的持久性决定调节其表达的转录途径。T 细胞通过 TCR 被激活,诱导转录因子、活化 T 细胞核因子 1c (nuclear factor of activated T cells 1c, NFAT1c)^[11]。这些转录因子对于维持慢性感染过程中 PD-1 的表达必不可少。转录因子叉头盒蛋白 O1 (forkhead box protein O1, FoxO1) 的高表达抑制 T-bet 的表达。因此,FoxO1 是慢性炎症反应期间 PD-1 表达的关键调节因子。T-bet 是 PD-1 上的抑制因子,通过 FoxO1 抑制 T-bet 导致 PD-1 在 T 细胞上的积聚^[12]。此外,巨噬细胞中也检测到 PD-1 的调节因素。在巨噬细胞中,NF-κB 信号活化介导 PD-1 的表达^[13]。虽然 PD-1 主要通过 TCR 信号上调 T 细胞对抗原的反应,但也存在抗原非依赖性 PD-1 的调节。Kinter 等^[14]研究显示,IL-2、IL-7、IL-15 和 IL-21 等细胞因子可以诱导外周血 T 细胞上 PD-1 的表达。此外,抗炎细胞因子如 IL-10 和转化生长因子-β 可以调节 T 细胞上 PD-1 的表达^[15]。

2 PD-1 及其配体 PD-L1、PD-L2 与支气管哮喘

2.1 PD-1 及其配体 PD-L1、PD-L2 与支气管哮喘免疫耐受的联系

在 PD-1^{-/-}小鼠中发现 PD-1 在诱导 T 细胞耐受性中发挥关键作用。研究显示,PD-1 缺乏可以导致 T 细胞过度增殖;与 PD-1^{+/+}小鼠比较,引入 *lpr* 突变基因的 PD-1^{-/-}小鼠发生更严重的狼疮样疾病^[16]。另有研究显示,在胸腺发育过程中,CD4 CD8 双阴性 T 细胞表达 PD-1^[17];在缺乏 PD-1 时,CD4 CD8 双阳性 T 细胞数量增加。在抗原识别后,T 细胞被 APC 阻止从免疫突触迁移,但随着 T 细胞的激活和细胞因子的产生,T 细胞可以恢复活性,并减少细胞因子的产生。在 T 细胞与 APC 的相互作用中,T 细胞表面 PD-1 表达上调。在缺乏 PD-1 时,T 细胞-APC 相互作用的信号链增加,因此导致促炎细胞因子的产生增加^[18]。此外,PD-1/PD-L1 和 PD-1/PD-L2 的相互作用在维持外周 T 细胞耐受方面并不一致。在糖尿病小鼠模型中,阻断 PD-L1 可以抑制 T 细胞耐受性,而阻断 PD-L2 不影响 T 细胞免疫耐受^[19]。PD-1 在 TCR 结合后迅速上调,并有效阻止 T 细胞从初始 T 细胞向效应性 T 细胞的转变,然而免疫无能 T 细胞具有与效应性 T 细胞相似的 PD-1 表达水平,且不会在 PD-1 阻断后活性增强^[20]。

PD-1/PD-L1 轴除调节效应 T 细胞活性外,PD-1 还在调节性 T 细胞 (regulatory T cells, Tregs) 的发育和功能形成中发挥关键作用。研究报道,PD-1 可以维持 Foxp3 的表达,其中 PD-L1 通过下调 mTOR 通路对体外诱导 Tregs 至关重要^[21]。体内研究表明 PD-1 与 Th1 细胞结合可以诱导 Th1 细胞向 Tregs 的可塑性和持续转化,这依赖于 PD-1 的下游信号传导^[22]。Tregs 的免疫抑制能力不局限于 T 细胞,Tregs 能以 PD-1/PD-L1 依赖的方式特异性抑制自身反应性 PD-1⁺ B 细胞活化和自身抗体产生^[23]。

PD-1 对免疫耐受的影响不仅仅局限于 T 细胞,巨噬细胞、DCs 和 B 细胞也可以表达 PD-1。研究表明,小鼠肿瘤相关巨噬细胞 (tumour associated macrophages, TAMs) 高表达 PD-1 与其吞噬肿瘤细胞的能力相关^[24]。与巨噬细胞相似,表达 PD-1 的人类 DCs 通过抑制 CD8⁺ T 细胞分泌 IL-2 和 IFN-γ 抑制抗肿瘤免疫^[25]。表达 PD-1 的 B 细胞可以在甲状腺肿瘤中积聚,尽管它们分泌白介素-10 低于 PD-1 阴性 B 细胞,但可以通过 PD-1/PD-L1 依赖方式抑制 T 细胞反应^[26]。

2.2 PD-1 及其配体 PD-L1、PD-L2 与支气管哮喘治疗

目前,大多数研究通过小鼠模型探讨 PD-1 在哮喘发病中的作用。研究发现 PD-1 和 PD-L2 在卵清蛋白诱导的哮喘小鼠肺组织中的表达水平增高。此外,研究发现 DCs 表面 PD-L2 表达水平明显增高,而 T 和 B 细胞表面 PD-1 表达水平明显增高。研究人员采用 IFN-γ、IL-4 和 IL-13 等细胞因子对骨髓来源的 DCs 进行体外处理,导致 PD-L2 表达水平增加;进一步与小鼠 IgG Fc 结构域融合的重组 PD-L2-Fc 用于确定 PD-L2 体内和体外模型的功能,发现体外 PD-L2-Fc 可以降低 T 细胞的增殖能力并降低 IL-4、IL-5 和 IL-13 分泌水平,提示 PD-L2 对哮喘发病的抑制作用^[27]。与体外结果相反,PD-L2-Fc 体内给药导致哮喘小鼠 T 和 B 细胞反应、嗜酸性粒细胞和淋巴细胞气道浸润增加,从而加重气道炎症反应。体外和体内结果之间的差异可能反映了 PD-L2 与细胞相互作用时间的重要性,从而导致体内恶化。另一种可能性是重组 PD-L2 可与第二个受体相互作用并增强 T 细胞活化^[28]。

研究认为,PD-L1 与 Tregs 的产生有一定相关性。PD-L1 可以促进 T 细胞转化为诱导性调节性 T 细胞 (induced regulatory T-cells, iTregs)^[29]。研究发现,PD-1 通过诱导 iTregs 逆转小鼠哮喘模型气道高反应性和气道炎症反应^[30]。有研究显示 PD-L2 小鼠哮喘模型对恒定自然杀伤细胞 T (invariant natural killer T cells, iNKT cells) 的影响,发现不存在 PD-L2 时,iNKT 细胞可以增加卵清蛋白诱导的 PD-L2^{-/-}小鼠哮喘模型 AHR 和气道炎症,且分泌 IL-4 水平明显增高,提示 PD-L2 抑制 iNKT 功能和细胞因子的产生。而 PD-L1^{-/-}小鼠 AHR 和气道炎症反应降低,iNKT 细胞分泌 IFN-γ 增加^[31]。

第 2 组固有淋巴细胞 (group 2 innate lymphoid cells, ILC2s) 是促进哮喘 AHR 和气道炎症反应的 Th2 细胞因子的重要来源。Helou 等^[32]证明,在 IL-33 诱导的气道炎症反应中,PD-1 抑制 ILC2 的活性并降低其效应功能。此外,使用 PD-1 激动剂可以降低小鼠肺部炎症反应模型 AHR。因此,PD-1 激动剂抑制

AHR 和 气道炎性反应支持其在哮喘治疗中的潜在临床价值。

迄今为止,没有关于使用 PD-1 激动剂治疗哮喘患者的报道。然而,在轻度持续和 中度至重度年轻哮喘患者中发现 PD-1⁺ Tregs 数量增高和 PD-L1⁺ Tregs 显著降低,提示 PD-1/PD-L1 信号通路异常导致 Tregs 数量减少。另一方面,与健康对照组相比,轻度持续和 中度持续组哮喘患儿 PD-1⁺ Th17 百分比显著升高,PD-L1⁺ Th17 百分比下降,提示 PD-1/PD-L1 通路异常与 Th17 细胞数量的增加有关。改变 PD-1/PD-L1 信号通路可能诱导 Th17 细胞数量增加并导致 Tregs 数量减少,打破 Tregs/Th17 平衡,促进哮喘的发生发展^[33]。Bratke 等^[34]在哮喘患者中使用支气管内过敏原激发,发现支气管 PD-1⁺ CD4⁺ T 细胞减少,伴随支气管 mDCs 和 pDCs 表面 PD-L1 表达水平增加。这些发现提示 PD-L1 在免疫检查点受体和哮喘的免疫失调中发挥重要作用。

PD-L2 表达水平与哮喘患者严重程度正相关。过敏原导致小鼠哮喘模型肺 mDCs 表面 PD-L2 表达水平增高,而阻断 PD-L2 可以降低 AHR。这些研究提示 PD-L2 可以促进或增强哮喘 AHR^[28,35],然而,这些结果与之前 PD-L2 抑制哮喘 AHR 的研究不同^[31]。综上所述,PD-1 激动剂可用于降低哮喘 AHR,但对于 PD-L1 和 PD-L2 的作用存在一定争议。

3 结语

越来越多的证据表明 PD-1 及其配体在支气管哮喘中发挥重要作用。动物研究表明,使用 PD-1 激动剂可以显著降低哮喘气道高反应性和气道炎性反应;PD-L2 通过下调 IL-4 同时上调 IFN- γ 表现出抑制作用,导致哮喘 AHR 降低,而 PD-L1 可以通过诱导 Tregs 产生介导免疫耐受。这些研究提示,调节 PD-1 配体介导的通路,激活 PD-L2 或 PD-L1 可能是支气管哮喘的一个有希望的治疗靶点。

参考文献

- [1] Canavan M, Floudas A, Veale DJ, et al. The PD-1: PD-L1 axis in inflammatory arthritis [J]. *BMC Rheumatol*, 2021, 5 (1): 1. DOI: 10.1186/s41927-020-00171-2.
- [2] Pauken KE, Wherry EJ. Overcoming T cell exhaustion in infection and cancer [J]. *Trends Immunol*, 2015, 36 (4): 265-276. DOI: 10.1016/j.it.2015.02.008.
- [3] Noman MZ, Desantis G, Janji B, et al. PD-L1 is a novel direct target of HIF-1 α , and its blockade under hypoxia enhanced MDSC-mediated T cell activation [J]. *J Exp Med*, 2014, 211 (5): 781-790. DOI: 10.1084/jem.20131916.
- [4] Mezzadra R, Sun C, Jae LT, et al. Identification of CMTM6 and CMTM4 as PD-L1 protein regulators [J]. *Nature*, 2017, 549 (7670): 106-110. DOI: 10.1038/nature23669.
- [5] Ghiotto M, Gauthier L, Serriari N, et al. PD-L1 and PD-L2 differ in their molecular mechanisms of interaction with PD-1 [J]. *Int Immunol*, 2010, 22 (8): 651-660. DOI: 10.1093/intimm/dxq049.
- [6] Zak KM, Kitel R, Przetocka S, et al. Structure of the complex of human programmed death 1, PD-1, and its ligand PD-L1 [J]. *Structure*, 2015, 23 (12): 2341-2348. DOI: 10.1016/j.str.2015.09.010.
- [7] Chemnitz JM, Parry RV, Nichols KE, et al. SHP-1 and SHP-2 associate with immunoreceptor tyrosine-based switch motif of programmed death 1 upon primary human T cell stimulation, but only receptor ligation prevents T cell activation [J]. *J Immunol*, 2004, 173 (2): 945-954. DOI: 10.4049/jimmunol.173.2.945.
- [8] Hui E, Cheung J, Zhu J, et al. T cell costimulatory receptor CD28 is a primary target for PD-1-mediated inhibition [J]. *Science*, 2017, 355 (6332): 1428-1433. DOI: 10.1126/science.aaf1292.
- [9] Gato-Canas M, Zuazo M, Arasanz H, et al. PDL1 signals through conserved sequence motifs to overcome interferon-mediated cytotoxicity [J]. *Cell Rep*, 2017, 20 (8): 1818-1829. DOI: 10.1016/j.celrep.2017.07.075.
- [10] Kuipers H, Muskens F, Willart M, et al. Contribution of the PD-1 ligands/PD-1 signaling pathway to dendritic cell-mediated CD4⁺ T cell activation [J]. *Eur J Immunol*, 2006, 36 (9): 2472-82. DOI: 10.1002/eji.200635978.
- [11] Oestreich KJ, Yoon H, Ahmed R, et al. NFATc1 regulates PD-1 expression upon T cell activation [J]. *J Immunol*, 2008, 181 (7): 4832-4839. DOI: 10.4049/jimmunol.181.7.4832.
- [12] Kao C, Oestreich KJ, Paley MA, et al. Transcription factor T-bet represses expression of the inhibitory receptor PD-1 and sustains virus-specific CD8⁺ T cell responses during chronic infection [J]. *Nat Immunol*, 2011, 12 (7): 663-671. DOI: 10.1038/ni.2046.
- [13] Bally AP, Lu P, Tang Y, et al. NF- κ B regulates PD-1 expression in macrophages [J]. *J Immunol*, 2015, 194 (9): 4545-4554. DOI: 10.4049/jimmunol.1402550.
- [14] Kinter AL, Godbout EJ, McNally JP, et al. The common gamma-chain cytokines IL-2, IL-7, IL-15, and IL-21 induce the expression of programmed death-1 and its ligands [J]. *J Immunol*, 2008, 181 (10): 6738-46. DOI: 10.4049/jimmunol.181.10.6738.
- [15] Park BV, Freeman ZT, Ghasemzadeh A, et al. TGF β 1-mediated SMAD3 enhances PD-1 expression on antigen-specific T cells in cancer [J]. *Cancer Discov*, 2016, 6 (12): 1366-1381. DOI: 10.1158/2159-8290.CD-15-1347.
- [16] 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*, 1999, 11 (2): 141-151. DOI: 10.1016/s1074-7613(00)80089-8.
- [17] Nishimura H, Honjo T, Minato N. Facilitation of beta selection and modification of positive selection in the thymus of PD-1-deficient mice [J]. *J Exp Med*, 2000, 191 (5): 891-898. DOI: 10.1084/jem.191.5.891.
- [18] Honda T, Egen JG, Lammermann T, et al. Tuning of antigen sensitivity by T cell receptor-dependent negative feedback controls T cell effector function in inflamed tissues [J]. *Immunity*, 2014, 40 (2): 235-247. DOI: 10.1016/j.immuni.2013.11.017.
- [19] Fife BT, Guleria I, Gubbels Bupp M, et al. Insulin-induced remission in new-onset NOD mice is maintained by the PD-1-PD-L1 pathway [J]. *J Exp Med*, 2006, 203 (12): 2737-2747. DOI: 10.1084/jem.20061577.
- [20] Ahn E, Araki K, Hashimoto M, et al. Role of PD-1 during effector CD8 T cell differentiation [J]. *Proc Natl Acad Sci U S A*, 2018, 115 (18): 4749-4754. DOI: 10.1073/pnas.1718217115.
- [21] Francisco LM, Salinas VH, Brown KE, et al. PD-L1 regulates the de-

- velopment, maintenance, and function of induced regulatory T cells [J]. *J Exp Med*, 2009, 206 (13): 3015-3029. DOI: 10. 1084/jem. 20090847.
- [22] Amarnath S, Mangus CW, Wang JC, et al. The PDL1-PD1 axis converts human TH1 cells into regulatory T cells [J]. *Sci Transl Med*, 2011, 3(111): 111ra120. DOI: 10. 1126/scitranslmed. 3003130.
- [23] Gotot J, Gottschalk C, Leopold S, et al. Regulatory T cells use programmed death 1 ligands to directly suppress autoreactive B cells in vivo [J]. *Proc Natl Acad Sci U S A*, 2012, 109(26): 10468-10473. DOI: 10. 1073/pnas. 1201131109.
- [24] Gordon SR, Maute RL, Dulken BW, et al. PD-1 expression by tumour-associated macrophages inhibits phagocytosis and tumour immunity [J]. *Nature*, 2017, 545 (7655): 495-499. DOI: 10. 1038/nature22396.
- [25] Lim TS, Chew V, Sieow JL, et al. PD-1 expression on dendritic cells suppresses CD8(+) T cell function and antitumor immunity [J]. *Oncoimmunology*, 2015, 5(3): e1085146. DOI: 10. 1080/2162402X. 2015. 1085146.
- [26] Wang X, Wang G, Wang Z, et al. PD-1-expressing B cells suppress CD4(+) and CD8(+) T cells via PD-1/PD-L1-dependent pathway [J]. *Mol Immunol*, 2019, 109: 20-26. DOI: 10. 1016/j. molimm. 2019. 02. 009.
- [27] Galván Morales MA, Montero-Vargas JM, Vizuet-de-Rueda JC, et al. New insights into the role of PD-1 and its ligands in allergic disease [J]. *Int J Mol Sci*, 2021, 22 (21): 11898. DOI: 10. 3390/ijms222111898.
- [28] Oflazoglu E, Swart DA, Anders-Bartholo P, et al. Paradoxical role of programmed death-1 ligand 2 in Th2 immune responses in vitro and in a mouse asthma model in vivo [J]. *Eur J Immunol*, 2004, 34(12): 3326-3336. DOI: 10. 1002/eji. 200425197.
- [29] Kazanova A, Rudd CE. Programmed cell death 1 ligand (PD-L1) on T cells generates Treg suppression from memory [J]. *PLoS Biol*, 2021, 19(5): e3001272. DOI: 10. 1371/journal. pbio. 3001272.
- [30] Boonpiyathad T, Sözüner ZC, Akdis M, et al. The role of Treg cell subsets in allergic disease [J]. *Asian Pac J Allergy Immunol*, 2020, 38(3): 139-149. DOI: 10. 12932/AP-030220-0754.
- [31] Akbari O, Stock P, Singh AK, et al. PD-L1 and PD-L2 modulate airway inflammation and iNKT-cell-dependent airway hyperreactivity in opposing directions [J]. *Mucosal Immunol*, 2010, 3(1): 81-91. DOI: 10. 1038/mi. 2009. 112.
- [32] Helou DG, Shafiei-Jahani P, Lo R, et al. PD-1 pathway regulates ILC2 metabolism and PD-1 agonist treatment ameliorates airway hyperreactivity [J]. *Nat Commun*, 2020, 11(1): 3998. DOI: 10. 1038/s41467-020-17813-1.
- [33] Xi X, Liu JM, Guo JY. Correlation of PD-1/PD-L1 signaling pathway with Treg/Th17 imbalance from asthmatic children [J]. *Int Arch Allergy Immunol*, 2018, 176 (3-4): 255-267. DOI: 10. 1159/000489338.
- [34] Bratke K, Fritz L, Nokodian F, et al. Differential regulation of PD-1 and its ligands in allergic asthma [J]. *Clin Exp Allergy*, 2017, 47 (11): 1417-1425. DOI: 10. 1111/cea. 13017.
- [35] Lewkowich IP, Lajoie S, Stoffers SL, et al. PD-L2 modulates asthma severity by directly decreasing dendritic cell IL-12 production [J]. *Mucosal Immunol*, 2013, 6 (4): 728-39. DOI: 10. 1038/mi. 2012. 111.

(收稿日期: 2023 - 05 - 30)

作者 · 编者 · 读者

“诊疗指南、专家共识解读”专栏征稿

近年来,各类疾病的诊断治疗趋于规范化、标准化,相应的诊疗指南、专家共识也层出不穷,对该类临床诊疗指南及专家共识进行深度权威解读,可为国内同行提供相关参考证据,有助于临床医师更好地学习、理解并应用于临床实践,有利于规范临床诊疗活动,提高医疗服务水平。《疑难病杂志》近年组织策划了“中国专家共识”“指南解读”等栏目,邀请相关专家组织了一系列专栏文章,收到良好的效果,文章获得较高的下载率和引用率。2024 年本刊继续面向广大专家学者进行征稿,对最新修订的诊疗指南、专家共识进行解读,其内容包括:指南形成背景、指南重点内容解读、指南主要亮点等,字数 4 000 ~ 6 000 字。稿件一经专家审定,即可在《疑难病杂志》当期发表,稿酬从优,欢迎踊跃赐稿。

投稿邮箱: ynbzz@ 163. com, 联系电话: (0311) 85901735