

· 综述 ·

程序性死亡受体1/程序性死亡配体在结核分枝杆菌感染免疫中的作用和宿主导向治疗前景

张丽帆^{1,2,3} 杨峥嵘¹ 刘晓清^{1,2,3}

【摘要】程序性死亡受体1 (PD-1)/程序性死亡配体 (PD-L) 信号转导通路作为近年来的研究热点, 其对恶性肿瘤的显著疗效为慢性感染性疾病患者的治疗提供了新思路。但应用PD-1抑制剂治疗恶性肿瘤过程中, 出现结核分枝杆菌感染再活动的个案报道呈增加趋势。结核病是由结核分枝杆菌 (MTB) 感染所致, 是由单一致病菌致病导致死亡病例最多的疾病, 严重危害人们的健康。潜伏性结核分枝杆菌感染 (LTBI) 是MTB在体内的稽留状态, LTBI在特定条件下可发展为活动性结核病 (ATB)。我国在结核病的防控工作方面始终面临着严峻挑战。本文就PD-1/PD-L信号转导通路在MTB感染免疫中的作用进行综述, 为深入理解MTB宿主免疫以及探索新的结核病宿主导向治疗 (HDT) 方案提供线索。

【关键词】程序性死亡受体1/程序性死亡配体; 结核病; 潜伏性结核感染; T细胞免疫反应; 宿主导向治疗

Immune role of programmed death 1/programmed death-ligand pathway in *Mycobacterium tuberculosis* infection and prospects for host-directed therapy Zhang Lifan^{1,2,3}, Yang Zhengrong¹, Liu Xiaoqing^{1,2,3}. ¹Division of Infectious Diseases, State Key Laboratory of Complex Severe and Rare Diseases, Peking Union Medical College Hospital, Chinese Academy of Medical Sciences & Peking Union Medical College, Beijing 100730, China; ²Clinical Epidemiology Unit, International Epidemiology Network, Peking Union Medical College Hospital, Chinese Academy of Medical Science, Beijing 100730, China; ³Centre for Tuberculosis Research, Chinese Academy of Medical Sciences and Peking Union Medical College, Beijing 100730, China

Corresponding author: Liu Xiaoqing, Email: liuxqpumch@126.com

【Abstract】The programmed death 1 (PD-1)/programmed death-ligand (PD-L) pathway had been a research hotspot in recent years, and its significant clinical benefit in patients with malignant tumors had provided new ideas for the treatment of patients with chronic infectious diseases. Cases of *Mycobacterium tuberculosis* (MTB) infection reactivity during PD-1 inhibitor treatment of malignant tumors have now been reported in the literature, which have shown a tendency to increase. Tuberculosis, a communicable disease caused by MTB, was a disease which cause the most number of deaths by a single pathogen. Latent MTB infection (LTBI) was pragmatically defined as infection with MTB. Latent tuberculosis infection could progress to active tuberculosis (ATB) under specific conditions. The epidemic situation of tuberculosis has brought severe challenges to the prevention and control of tuberculosis in China. This review discussed the immune role of PD-1/PD-L pathway in MTB infection and provides clues for in-depth understanding of MTB host immunity and exploring new tuberculosis host-directed therapy.

【Key words】Programmed death 1/programmed death-ligand; Tuberculosis; Latent tuberculosis infection; T cell-mediated immunity; Host-directed therapy

DOI: 10.3877/cma.j.issn.1674-1358.2021.03.001

基金项目: 艾滋病和病毒性肝炎等传染病科技重大专项课题 (No. 2017ZX10201302); 中国医学科学院医学与健康科技创新工程项目 (No. 2016-I2M-1-013、2019-I2M-2-005); 中国医学科学院北京协和医学院中央级公益性科研院所其基本科研业务项目 (No. 2017PT31010)

作者单位: 100730 北京, 中国医学科学院北京协和医学院, 北京协和医院, 疑难重症及罕见病国家重点实验室, 感染内科¹; 100730 北京, 中国医学科学院北京协和医学院, 国际临床流行病学网, 临床流行病学教研室²; 100730 北京, 中国医学科学院北京协和医学院, 结核病研究中心³

通信作者: 刘晓清, Email: liuxqpumch@126.com

结核病是我国重大传染病之一,是严重危害人类健康的呼吸道传染病。2018年世界卫生组织(World Health Organization, WHO)估算我国结核病年发病人数约为88.9万,位居全球第2位^[1]。程序性死亡受体1(programmed death 1, PD-1)/程序性死亡配体(programmed death-ligand, PD-L)信号转导通路相关的肿瘤免疫治疗是一种疗效显著的肿瘤治疗模式,亦成为慢性感染性疾病治疗领域的研究热点^[2]。已有研究提出将PD-1抑制剂用于结核病宿主导向治疗(host-directed therapy, HDT)中^[3]。PD-1/PD-L信号转导通路包括PD-1及其两个配体,程序性死亡配体1(PD-L1)和程序性死亡配体2(PD-L2)。近年来,在临床应用PD-1/PD-L1抑制剂治疗恶性肿瘤的过程中,逐渐出现MTB感染再活动的病例报道,且呈增多趋势(见表1)。本文针对这一临床现象,就PD-1/PD-L信号转导通路在结核感染免疫中的作用进行综述。

一、PD-1/PD-L抑制剂可能为结核病治疗提供新的方向

PD-1作为免疫检查点,是负性共刺激信号分子,在免疫耐受中发挥着重要作用。PD-1主要表达于活化的成熟T细胞,PD-L1主要表达于T细胞和抗原呈递细胞(单核/巨噬细胞、树突状细胞和B细胞)表面,PD-L2主要表达于树突状细胞和活化的巨噬细胞表面。在病原体或某些抗原蛋白刺

激下,PD-L1和PD-L2均可表达于T细胞表面,且分别受Th1和Th2细胞调控^[15-16]。PD-L1是PD-1的主要配体,但PD-L2与PD-1的亲合性更强,可竞争PD-L1与PD-1的结合位点^[17]。

应用PD-1/PD-L1抑制剂可阻断负向调控信号,以增强T细胞针对肿瘤细胞的免疫应答,该免疫治疗策略已被证实对多种恶性肿瘤有效。已有研究证实抑制性受体信号通路阻断可增强抗原特异性T细胞功能,有利于胞内病原微生物的清除^[2]。研究发现,活动性结核病(active tuberculosis, ATB)患者中,结核分枝杆菌(*Mycobacterium tuberculosis*, MTB)特异性CD4⁺T细胞表面PD-1的表达与MTB菌量相关,经有效抗MTB治疗后,MTB特异性CD4⁺T细胞表面PD-1表达水平下降^[18-19]。以上研究提示在疾病发展的不同阶段PD-1信号转导发生动态演变。与接受卡介苗(bacillus calmette-guerin, BCG)免疫的健康对照者相比,经MTB特异性抗原刺激后,ATB患者CD3⁺T细胞表面PD-1、PD-L1和PD-L2的表达水平显著升高,提示PD-1通路可抑制MTB特异性T细胞免疫反应,阻断PD-1/PD-L1信号转导通路可逆转ATB患者T细胞群的功能丧失,从而使结核病或其他慢性感染者获益^[20]。过度的促炎反应和不理想的抗原特异性T细胞活性是结核病所致严重组织损伤和MTB难以清除的原因,病原体引起的慢性感染可能过度激活导致T细胞耗

表1 应用PD-1抑制剂的肿瘤患者发生活动性结核病的临床特点

参考文献	发表年份	性别	年龄	种族	肿瘤	药物	药物类型	确诊结核时间	诊断	结核部位	抗结核治疗方案	抗结核治疗结局
Byeon S等 ^[4]	2020	女	57	亚洲	转移性非小细胞肺癌	纳武利尤单抗	PD-1抑制剂	治疗22周期	BAL	肺	药物不详,共6个月	不详
		男	61	亚洲	转移性非小细胞肺癌	帕博利珠单抗	PD-1抑制剂	治疗2周期	不详	肺	药物不详,共6个月	不详
		女	84	亚洲	转移性非小细胞肺癌	纳武利尤单抗	PD-1抑制剂	治疗4周期	不详	肺	不详	不详
Anastasopoulou A等 ^[5]	2019	女	76	高加索	转移性黑色素瘤	纳武利尤单抗	PD-1抑制剂	治疗14周期	BAL、PCR	肺	HRZE(1周)	死亡
Barber DL等 ^[6]	2019	男	59	亚洲	转移性鼻咽癌	纳武利尤单抗	PD-1抑制剂	治疗3周期	组织学、BAL、痰PCR	播散性	1HRZE	死亡
		男	83	高加索	默克尔细胞瘤	帕博利珠单抗	PD-1抑制剂	治疗11周期	组织学	肺	HRZE→RO共9月	治愈
Tsai CC等 ^[7]	2019	男	49	亚洲	硬鳞状细胞癌	纳武利尤单抗	PD-1抑制剂	治疗6周期	痰培养、抗酸染色	肺	药物不详,共5个月	死亡
Takata S等 ^[8]	2019	男	75	亚洲	转移性非小细胞肺癌	纳武利尤单抗	PD-1抑制剂	治疗15周期	痰涂片抗酸染色、PCR	肺	HRZE 10 d→HEO(不详)→7HR	治愈
Picchi H等 ^[9]	2018	男	50	高加索	转移性黑色素瘤	帕博利珠单抗	PD-1抑制剂	治疗4周期	组织学、PPD	胸膜	HRZE(时间不详)	治愈
		男	64	高加索	转移性非小细胞肺癌	纳武利尤单抗	PD-1抑制剂	治疗2周期	组织学、骨培养、PCR	骨	HRZE(时间不详)	死亡
Jensen KH等 ^[10]	2018	男	56	高加索	转移性非小细胞肺癌	纳武利尤单抗	PD-1抑制剂	治疗12周期	组织学、PCR	肺	不详	不详
He W等 ^[11]	2018	女	65	亚洲	转移性黑色素瘤	帕博利珠单抗	PD-1抑制剂	治疗10周期	Xpert、BAL培养	肺	2HRZE→4SEO	治愈
Chu YC等 ^[12]	2017	男	59	亚洲	转移性非小细胞肺癌	纳武利尤单抗	PD-1抑制剂	治疗3周期	组织学、心包液培养	心包	不详	治愈
Fujita K等 ^[13]	2016	男	72	亚洲	转移性非小细胞肺癌	纳武利尤单抗	PD-1抑制剂	治疗8周期	BAL培养、PCR, IGRA	肺	不详	不详
Lee JJ等 ^[14]	2016	男	87	亚洲	霍奇金淋巴瘤	纳武利尤单抗	PD-1抑制剂	治疗5周期	痰培养	肺	HRE(时间不详)	治愈

竭,而结核病等慢性感染性疾病相关研究提示限制PD-1抑制剂可抑制T细胞耗竭^[21]。此外,抑制PD-1还可通过1型自然杀伤细胞(natural killer T, NKT)凋亡并增强针对MTB的Th1效应T细胞功能来改变有利于宿主的T细胞应答^[22]。鉴于结核病标准治疗方案持续时间较长且耐药菌株流行率增加,宿主导向治疗或成为结核病治疗的新策略^[23-24]。PD-1/PD-L1通路也可能成为未来免疫调节治疗的宿主药物靶标。

二、恶性肿瘤患者应用PD-1抑制剂治疗期间可发生活动性结核病

在应用PD-1/PD-L1抑制剂治疗恶性肿瘤的过程中,逐渐出现新发ATB或MTB感染再活动的个案报道,且呈增多趋势(表1);其中病例包括不同种族、不同肿瘤类型及抗结核治疗不同预后的患者。有学者推测,此治疗过程中出现新发ATB或MTB感染再活动与获得性免疫缺陷综合征(acquired immune deficiency syndrome, AIDS)患者抗病毒治疗过程中结核相关的免疫重建炎症综合征相似^[25],但其机制尚未明确。此外,药物不良事件导致的淋巴细胞减少也可能导致机会性感染^[25]。已上市的抗肿瘤药物包括PD-1抑制剂和PD-L1抑制剂,而现有个案报道中发生ATB的患者均使用PD-1抑制剂,尚未见应用PD-L1抑制剂发生ATB的报道,此临床现象提示PD-1/PD-L2通路可能在其中发挥调控作用。

三、PD-1/PD-L通路在结核分枝杆菌感染中的免疫作用

结核病的发生与机体免疫状态密切相关。MTB侵入机体后,首先被巨噬细胞吞噬,当巨噬细胞的杀伤力强于MTB毒力时,MTB感染被清除;反之则感染播散。此外,MTB被抗原呈递细胞加工后提呈给T细胞,引起获得性免疫。活化的T细胞分泌IFN- γ , IFN- γ 是激活巨噬细胞抗结核活性的重要细胞因子。机体免疫功能正常时,免疫系统和MTB处于平衡状态,机体呈现无症状的潜伏性结核分枝杆菌感染(latent tuberculosis infection, LTBI)。机体免疫功能被抑制时,该平衡被打破,MTB得以大量复制,从而导致ATB^[26]。

PD-1/PD-L信号转导通路在结核病免疫中的作用机制尚未明确。动物实验显示,PD-1缺陷型小鼠较野生型小鼠对MTB高度易感,存活率显著降低,肺部荷菌量显著增加,且炎症反应和病理改变更加严重。PD-1缺陷型小鼠肺组织以嗜中性粒细胞,而非淋巴细胞浸润为主^[27]。在PD-1基因敲除的小鼠中,MTB特异性CD4⁺T细胞增多,当注射抗体消耗CD4⁺T细胞后,可减轻其局部病理改变、延长小鼠的生存期;表明在阻断PD-1/PD-L的负性调节后,CD4⁺T细胞可促进而非抑制MTB感染^[28]。PD-1可抑制CD4⁺T细胞产生过量的IFN- γ ,从而预防发生致死性病变^[29];提示在MTB感染期间,阻断PD-1所致的辅助性T淋巴细胞1(helper T cell 1, Th1)型细胞免疫反应增强可能导致结核病情加重。

研究发现,PD-L1基因敲除小鼠的生存时间以及病理改变程度介于PD-1基因敲除小鼠和野生型小鼠之间^[28]。MTB感染小鼠中,异烟肼联合PD-L1单抗治疗组与异烟肼单独治疗组相比,更能够降低复发期组织荷菌量,减轻病理病变^[30];表明在MTB感染小鼠中,阻断PD-L1与阻断PD-1所致结局不同,提示PD-1/PD-L2通路可能在结核免疫中发挥调控作用。

目前PD-1/PD-L转导通路在结核病患者中的研究非常有限,如前所述,PD-1转导通路抑制结核特异性T细胞免疫^[18-20]。此外,有研究显示结核病患者CD14⁺单核细胞表面PD-1、PD-L1和PD-L2的表达显著高于健康对照组。阻断PD-1可显著促进CD4⁺T细胞增殖,巨噬细胞的吞噬作用和细胞内杀伤活性也可显著增加;提示PD-1/PD-L转导通路不仅抑制MTB特异性CD4⁺T细胞介导的免疫,还可抑制固有免疫^[31]。阻断PD-1转导通路可减少结核病患者分泌IFN- γ 的MTB特异性T细胞凋亡,修复结核患者的宿主T细胞免疫反应^[32]。目前尚未见PD-1/PD-L2转导通路在MTB感染中的免疫作用相关研究。

四、PD-L2功能及其作用机制

PD-L2也是一种免疫检查点抑制剂,但相关研究有限,其功能尚未明确。有研究显示,PD-L2主要通过影响CD4⁺T细胞增殖及其共刺激分子或细胞因子的分泌来发挥免疫作用^[33],其作用可不依赖于PD-1, Treg或NKT细胞也可参与PD-L2的免疫作用。PD-L2与PD-1的结合显著抑制了T细胞受体介导的CD4⁺T细胞增殖和细胞因子的产生^[34], PD-L2缺陷小鼠的抗原呈递细胞在体内外均显示出激活T细胞的潜力增加,表明PD-L2具有类似于PD-L1的抑制作用^[35]。而有研究表明,疟原虫感染后,在树突状细胞(dendritic cells, DC)上以聚合形式表达的PD-L2可抑制PD-L1和PD1的结合,并增加CD3和可诱导共刺激分子(inducible co-stimulator, ICOS)在T细胞上的表达,提示DC细胞上PD-L2表达对产生持久的Th1免疫具有促进作用^[36]。研究表明,PD-L2对于建立有效的针对疟疾的CD4⁺T细胞免疫力必不可少,因其不仅抑制PD-L1对PD-1活性,也可增加T细胞上CD3和ICOS的表达。该研究还发现,给予患有致命疟疾的小鼠可溶性多聚体PD-L2足以显著提高免疫力和存活率^[36]。目前研究结论不尽相同,提示PD-L2具有复杂的免疫调节功能。

五、总结与展望

PD-1/PD-L信号转导通路作为近年来研究的热点,其在恶性肿瘤患者中的显著疗效为慢性感染性疾病患者的治疗提供了新思路。但在应用PD-1抑制剂治疗恶性肿瘤的过程中出现MTB感染再活动的现象亦不容忽视。有研究显示阻断PD-L1可增强保护性抗结核免疫反应,阻断PD-1可导致抗结核免疫反应过度而导致病理损伤。提示PD-1/PD-L1、PD-1/PD-L2信号转导通路在MTB感染免疫中可能存在不同的作用机制。此外,PD-L2功能和作用机制复杂,尚待进行更深入的研究。

总之,探究PD-1/PD-L信号转导通路在MTB感染免疫中的作用及其调控机制,对于深入理解MTB宿主免疫以及探索新的结核病HDT方案具有重要意义。

参 考 文 献

- [1] World Health Organization. Global tuberculosis report 2016[EB/OL]. http://www.who.int/tb/publications/global_report/en,2016. 2016.
- [2] 李紫薇,杨东亮,刘嘉.程序性死亡蛋白1靶向免疫治疗在慢性病毒性感染中的研究进展[J/CD]. 中华实验和临床感染病杂志(电子版),2020,14(5):361-366.
- [3] Rao M, Valentini D, Dodoo E, et al. Anti-PD-1/PD-L1 therapy for infectious diseases: learning from the cancer paradigm[J]. Int J Infect Dis,2017,56(3):221-228.
- [4] Byeon S, Cho JH, Jung HA, et al. PD-1 inhibitors for non-small cell lung cancer patients with special issues: Real-world evidence[J]. Cancer Med,2020,9(7):2352-2362.
- [5] Anastasopoulou A, Ziogas DC, Samarkos M, et al. Reactivation of tuberculosis in cancer patients following administration of immune checkpoint inhibitors: current evidence and clinical practice recommendations[J]. J Immunother Cancer,2019,7(1):239-252.
- [6] Barber DL, Sakai S, Kudchadkar RR, et al. Tuberculosis following PD-1 blockade for cancer immunotherapy[J]. Sci Transl Med,2019,11(475):53-61.
- [7] Tsai CC, Chen JH, Wang YC, et al. Re-activation of pulmonary tuberculosis during anti-programmed death-1 (PD-1) treatment[J]. QJM,2019,112(1):41-42.
- [8] Takata S, Koh G, Han Y, et al. Paradoxical response in a patient with non-small cell lung cancer who received nivolumab followed by anti-Mycobacterium tuberculosis agents[J]. J Infect Chemother,2019,25(1):54-58.
- [9] Picchi H, Mateus C, Chouaid C, et al. Infectious complications associated with the use of immune checkpoint inhibitors in oncology: reactivation of tuberculosis after anti PD-1 treatment[J]. Clin Microbiol Infect,2018,24(3):216-218.
- [10] Jensen KH, Persson G, Bondgaard AL, et al. Development of pulmonary tuberculosis following treatment with anti-PD-1 for non-small cell lung cancer[J]. Acta Oncol,2018,57(8):1127-1128.
- [11] He W, Zhang X, Li W, et al. Activated pulmonary tuberculosis in a patient with melanoma during PD-1 inhibition: a case report[J]. Onco Targets Ther,2018,11(10):7423-7427.
- [12] Chu YC, Fang KC, Chen HC, et al. Pericardial tamponade caused by a hypersensitivity response to tuberculosis reactivation after anti-PD-1 treatment in a patient with advanced pulmonary adenocarcinoma[J]. J Thorac Oncol,2017,12(8):e111-e114.
- [13] Fujita K, Terashima T, Mio T. Anti-PD1 antibody treatment and the development of acute pulmonary tuberculosis[J]. J Thorac Oncol,2016,11(12):2238-2240.
- [14] Lee JJX, Chan A, Tang T. Tuberculosis reactivation in a patient receiving anti-programmed death-1 (PD-1) inhibitor for relapsed Hodgkin's lymphoma[J]. Acta Oncologica,2016,55(4):519-520.
- [15] Boussiotis VA. Molecular and biochemical aspects of the PD-1 checkpoint pathway[J]. N Engl J Med,2016,375(18):1767-1778.
- [16] Loke P, Allison JP. PD-L1 and PD-L2 are differentially regulated by Th1 and Th2 cells[J]. Proc Natl Acad Sci USA,2003,100(9):5336-5341.
- [17] Goodman A, Patel SP, Kurzrock R. PD-1-PD-L1 immune-checkpoint blockade in B-cell lymphomas[J]. Nat Rev Clin Oncol,2017,14(4): 203-220.
- [18] Day CL, Abrahams DA, Bunjun R, et al. PD-1 expression on *Mycobacterium tuberculosis*-specific CD4⁺ T cells is associated with bacterial load in human tuberculosis[J]. Front Immunol,2018,9(8): 1995-2013.
- [19] Shen L, Shi H, Gao Y, et al. The characteristic profiles of PD-1 and PD-L1 expressions and dynamic changes during treatment in active tuberculosis[J]. Tuberculosis (Edinb),2016,101(6):146-150.
- [20] Cao S, Li J, Lu J, et al. *Mycobacterium tuberculosis* antigens repress Th1 immune response suppression and promotes lung cancer metastasis through PD-1/PD-L1 signaling pathway[J]. Cell Death Dis,2019,10(2):44-56.
- [21] Mahon RN, Hafner R. Applying precision medicine and immunotherapy advances from oncology to host-directed therapies for infectious diseases[J]. Front Immunol,2017,8(6):688-794.
- [22] Singh A, Dey AB, Mohan A, et al. Programmed death-1 receptor suppresses gamma-IFN producing NKT cells in human tuberculosis[J]. Tuberculosis (Edinb),2014,94(3):197-206.
- [23] Zumla A, Rao M, Dodoo E, et al. Potential of immunomodulatory agents as adjunct host-directed therapies for multidrug-resistant tuberculosis[J]. BMC Med,2016,14(6):89-101.
- [24] Wallis RS, Hafner R. Advancing host-directed therapy for tuberculosis[J]. Nat Rev Immunol,2015,15(4):255-263.
- [25] Reungwetwattana T, Adjei AA. Anti-PD-1 Antibody Treatment and the Development of Acute Pulmonary Tuberculosis[J]. J Thorac Oncol,2016,11(12):2048-2050.
- [26] Kaufmann SH. How can immunology contribute to the control of tuberculosis?[J]. Nat Rev Immunol,2001,1(1):20-30.
- [27] Lazar-Molnar E, Chen B, Sweeney KA, et al. Programmed death-1 (PD-1)-deficient mice are extraordinarily sensitive to tuberculosis[J]. Proc Natl Acad Sci USA,2010,107(30):13402-13407.
- [28] Barber DL, Mayer-Barber KD, Feng CG, et al. CD4 T cells promote rather than control tuberculosis in the absence of PD-1-mediated inhibition[J]. J Immunol,2011,186(3):1598-1607.
- [29] Sakai S, Kauffman KD, Sallin MA, et al. CD4 T cell-derived IFN-gamma plays a minimal role in control of pulmonary *Mycobacterium tuberculosis* infection and must be actively repressed by PD-1 to prevent lethal disease[J]. PLoS Pathog,2016,12(5):e1005667.
- [30] 孙萌萌,秦川,唐军,等.阻断巨噬细胞介导的PD1/PD-L1通路对小鼠结核复发的抑制作用[J]. 中国比较医学杂志,2018,28(4):50-58.
- [31] Shen L, Gao Y, Liu Y, et al. PD-1/PD-L pathway inhibits *M.tb*-specific CD4(+) T-cell functions and phagocytosis of macrophages in active tuberculosis[J]. Sci Rep,2016,6(1):38362-38371.
- [32] Singh A, Mohan A, Dey AB, et al. Inhibiting the programmed death 1 pathway rescues *Mycobacterium tuberculosis*-specific interferon gamma-producing T cells from apoptosis in patients with pulmonary tuberculosis[J]. J Infect Dis,2013,208(4):603-615.
- [33] 占玲俊,唐军,秦川. PD-1: PD-L1/PD-L2通路在结核感染中的免疫作用[J]. 中国比较医学杂志,2015,25(7):74-76.
- [34] Latchman Y, Wood CR, Chernova T, et al. PD-L2 is a second ligand for PD-1 and inhibits T cell activation[J]. Nat Immunol,2001,2(3): 261-268.
- [35] Zhang Y, Chung Y, Bishop C, et al. Regulation of T cell activation and tolerance by PDL2[J]. Proc Natl Acad Sci USA,2006,103(31):11695-11700.
- [36] Karunaratne DS, Horne-Debets JM, Huang JX, et al. Programmed death-1 ligand 2-mediated regulation of the PD-L1 to PD-1 axis is essential for establishing CD4(+) T cell immunity[J]. Immunity, 2016,45(2):333-345.

(收稿日期: 2020-06-24)

(本文编辑: 孙荣华)

张丽帆,杨峥蓉,刘晓清.程序性死亡受体1/程序性死亡配体在结核分枝杆菌感染免疫中的作用和宿主导向治疗前景[J/CD]. 中华实验和临床感染病杂志(电子版),2021,15(3):145-148.