

B 和 T 淋巴细胞弱化因子在感染性疾病中的免疫作用

宁书蔚 臧彬

作者单位:110000 沈阳市,辽宁省沈阳市和平区三好街盛京医院(南湖院区)第一重症监护室

通讯作者:宁书蔚;E-mail:734146717@qq.com

【摘要】 B 和 T 淋巴细胞弱化因子(B and T lymphocyte attenuator, BTLA)是继程序性死亡因子-1(programmed death-1, PD-1)、细胞毒性 T 细胞活化抗原 4(cytotoxic T lymphocyte Antigen-4, CTLA-4)后发现的第三个属于 CD28 免疫球蛋白超家族的负性共刺激分子,抑制或下调 T 细胞的活化和细胞因子的产生。BTLA 参与不同感染性疾病的发生和发展。本文根据国内外的研究进展,对 BTLA 在感染过程中的免疫作用做简要综述。

【关键词】 B 淋巴细胞;T 淋巴细胞;弱化因子;感染性疾病
doi:10.3969/j.issn.1674-7151.2016.02.013

T 细胞活化与增殖依赖于双信号系统,第一信号来自抗原呈递细胞(antigen-presenting cell, APC)呈递的抗原肽-人类白细胞抗原(human leukocyte antigen, HLA)复合物,由特殊 T 细胞抗原受体(T cell antigen receptor, TCR)识别,并将信号传递给 T 细胞。第二信号是共刺激信号,共刺激信号决定了 T 细胞是活化增殖、抑制或转变为无反应状态甚至凋亡,根据共刺激分子的功能将其分为正性共刺激分子和负性共刺激分子,前者传递正性信号促进 T 细胞的活化,后者传递负性信号引发 T 细胞的无应答、耐受或细胞凋亡^[1]。B 和 T 淋巴细胞弱化因子(B and T lymphocyte attenuator, BTLA)是继程序性死亡因子-1(programmed death-1, PD-1)、细胞毒性 T 细胞活化抗原 4(cytotoxic T lymphocyte antigen-4, CTLA-4)后发现的第三个属于 CD28 免疫球蛋白超家族的负性共刺激分子^[2],抑制或下调 T 细胞的活化和细胞因子的产生。BTLA 参与不同感染性疾病的发生和发展。本文根据国内外的研究进展,对 BTLA 在感染过程中的免疫作用做简要综述。

1 BTLA 及其配体的生物学特点

1.1 BTLA 的生物学特点 2003 年 Bernard 等^[3]在用 Affymetrix array 方法进行小鼠基因筛选实验时发现了一个不知名的 Th1 特异性表达的序列片段,从小鼠 cDNA 文库中分离出该序列,并将其命名为 BTLA。BTLA 是分布于细胞膜表面的 I 型跨膜糖蛋白,其相对分子质量为 34 500,基因定位于 3 号染色体 3q13.2,与小鼠具有 48%的同源性。BTLA mRNA 大量表达于所有成熟 B 淋巴细胞、T 淋巴细胞、脾巨噬细

胞及成熟的骨髓来源的树突状细胞。BTLA 在活化或静止的 T 细胞中均有表达,BTLA 仅选择性地表达于极化的 Th1 细胞,而在极化的 Th2 细胞上不表达^[4]。Otsuki 等^[5]对单克隆抗体(mAbs)抗人 BTLA 的研究中发现极化的 Th1、Th2 细胞均有 BTLA 阳性和阴性表达,随着培养时间的延长,Th1 及 Th2 细胞上的 BTLA 表达逐渐减弱。BTLA 的蛋白结构与 CTLA-4 和 PD-1 相似,包括胞外区、跨膜区和胞浆区。胞外区是 IgV 样结构域。胞浆区包含三个高度保守的酪氨酸基序:蛋白生长因子受体结合蛋白 2 潜在结合位点,免疫受体酪氨酸抑制基序、免疫受体酪氨酸转换基序。BTLA 与配体结合磷酸化后,免疫受体酪氨酸抑制基序可募集酪氨酸磷酸酶 SHP-1 和 SHP-2 来下调淋巴细胞表面抗原以达到抑制淋巴细胞活化的作用^[6,7]。

1.2 BTLA 配体的分子结构与表达分布 BTLA 分子与 CTLA-4、PD-1 在结构和功能上相似,所以最初人们认为 BTLA 和 CTLA-4、PD-1 的配体一样,同属于共刺激分子 B7 家族。2005 年 Sedy 等^[8]研究并未找到 BTLA 和 B7x 结合的证据,BTLA 不与表达 B7x 的胞外结构域结合。随后 Sedy 等构建了脾脏来源淋巴细胞的逆转录病毒 cDNA 文库,在该文库中经 4 轮筛选得到了与 BTLA 特异性结合的蛋白,经 RT-PCR 检测发现主要的 mRNA 为 HVEM mRNA,且进一步研究发现,BTLA 可结合表达单纯疱疹病毒介导子(herpesvirus entry mediator, HVEM)全长 cDNA 的人 B 细胞淋巴瘤细胞系细胞上,但并不结合未转染的人 B 细胞淋巴瘤细胞系细胞,由此发现

HVEM 是 BTLA 的配体。同年, Cheung 等^[9]通过竞争性结合分析和诱变,发现 BTLA 与 HVEM 的结合位点存在于 HVEM 富半胱氨酸结构域 1(CRD1)中的一个赖氨酸残基上,这就进一步证实 HVEM 是 BTLA 的配体。

HVEM 是 I 型跨膜糖蛋白, 人 HVEM 基因定位于 1p36.2~36.3。HVEM 广泛表达于外周血 T 细胞和 B 细胞、单核细胞、未成熟树突状细胞、调节性 T 细胞、中性粒细胞和 NK 细胞^[10,11]。HVEM 胞外有四个 CRD 区, 其通过 CRD1、CRD2 和 CRD3 分别与疱疹病毒糖蛋白 D(herpes virus glycoprotein, HSV gD)、LIGHT 及 LT α 受体相结合。然而 HVEM 的受体并非只有 BTLA, HVEM 的受体属于两大家族: 肿瘤坏死因子家族成员 (LIGHT 和 LT α) 和 Ig 相关膜蛋白家族成员 (BTLA 和 CD160)。HVEM 与不同受体结合后发挥不同免疫调节作用: LIGHT 和 LT α 分别与 CRD2 和 CRD3 结合发挥正向激发作用, 即刺激 T 细胞和 B 细胞的增殖和活化、诱导炎症反应且为 T 细胞活化提供第二刺激信号; HSV-gD 结合 HVEM 的 CRD1 可促进 HSV 感染靶细胞; BTLA 和 LIGHT 均与 CRD1 结合, 但其产生负向调节作用, 抑制淋巴细胞的活化与增殖^[12,13]。

2 BTLA 在免疫细胞中的作用

2.1 BTLA 在中性粒细胞中的作用 中性粒细胞是机体固有免疫应答的重要组成部分之一。在感染早期, 感染部位聚集大量中性粒细胞, 中性粒细胞通过吞噬病原菌、脱颗粒释放蛋白酶等物质杀灭病原体, 也可以通过胞外诱捕网在局部形成高浓度的抗菌多肽及 ROS 以达到抗炎目的^[14]。近期有研究发现 BTLA 参与了感染早期中性粒细胞聚集的过程。程婷婷等^[15]将实验小鼠分为对照组、急性肺损伤 (acute lung injury, ALI) 组和 6A6 (BTLA 激动性抗体) 干预组。采用 Western blot 检测发现 BTLA 在 ALI 模型组肺组织中表达较对照组明显升高, HE 染色肺组织时发现 6A6 干预组较 ALI 模型组小鼠肺组织病理学形态损伤加重, 且 6A6 干预组较 ALI 模型组小鼠死亡率显著升高。经过研究发现 6A6 干预组 MPO 活性 (评估中性粒细胞数量指标) 显著高于 ALI 模型组, 表明脓毒症 ALI 时, BTLA 可能会增加肺组织中中性粒细胞聚集和活性, 中性粒细胞大量释放蛋白水解酶、活性氧、一氧化氮、细胞因子、趋化因子等损伤邻近肺内皮和上皮细胞, 在中性粒细胞迁移过程中可导致肺泡上皮变性坏死、肺泡水肿等 ALI 的病理改变。同时 BTLA 也激活了肺组织促炎因子 TNF- α 诱导肺上皮、内皮细胞凋亡、白细胞迁移、粒细胞脱颗粒和毛细血管渗漏, 促进 ALI 的发生、发展, 由此加重了肺损伤程度, 并增加 ALI 小鼠的病死率。

2.2 BTLA 在 T 和 B 淋巴细胞中的作用 机体在经受细菌、病毒和寄生虫严重感染或肿瘤生长的状态下会出现一种被称作 T 细胞耗竭的状态, 表现为 T 淋巴细胞逐渐损耗, 共激

活受体表达减少 (CD86/CD58 等), 共抑制性受体表达增加 (PD-1/BTLA/CTLA4 等)。BTLA 通过影响不同 T 淋巴细胞及其受体发挥负性调节作用。

T 细胞抗原受体 (T cell receptor, TCR) 是所有 T 细胞表面的特征性标志, 其主要起着识别抗原的作用。T 细胞活化过程中 BTLA 可结合磷酸化的 TCR 并抑制磷酸化的 TCR 向免疫突触中聚集^[16], 以此达到抑制免疫应答的作用。细胞毒性 T 淋巴细胞 (cytotoxic lymphocyte, CTL) 作为一种特异 T 细胞, 专门分泌各种细胞因子参与免疫作用。对某些病毒、肿瘤细胞等抗原物质具有杀伤作用, B7x 与其相应受体 BTLA 结合, 能抑制细胞周期的进展, 减少 T 细胞的增殖, 减少 IL-2、IL-10 的分泌, 同时也能抑制 CD8⁺ CTL 的增殖和成熟, 下调 CTL 的杀伤力^[17]。调节性 T 细胞 (regulatory cells, Tregs) 是一类控制体内自身免疫反应性的 T 细胞亚群, 其与自身免疫性疾病的发生关系密切。Foxp3 是 Treg 的主要标志性分子, 其可以抑制 Tregs 的功能。2013 年 Hanai 等^[18]研究发现 Foxp3⁺Treg 会加重克罗恩病和溃疡性结肠炎的肠道炎症反应。2015 年 Zhang 等^[19]用葡聚糖硫酸钠 (dextran sulphate sodium salt, DSS) 诱导建立溃疡性结肠炎小鼠模型, 应用流式细胞仪检测发现 DSS 小鼠的外周血单个核细胞中的 BTLA⁺CD4⁺T 细胞较对照组多, 且 DSS 小鼠的肠道固有层单核细胞中的 BTLA⁺CD4⁺T 细胞也比对照组多。就 Foxp3 的表达而言, BTLA 阳性的 DSS 小鼠较 BTLA 阴性的 DSS 小鼠多。由此发现 BTLA 在 CD4⁺T 细胞中的表达可能与 Foxp3 有关, 但是 BTLA 和 Foxp3 之间的关系仍需进一步研究^[19]。

目前关于 BTLA 功能的研究主要集中在其对 T 淋巴细胞的免疫抑制作用, 而 BTLA 对 B 细胞的作用机制研究较少。最近 Thibault 等^[20]认为, BTLA 与 HVEM 介导的信号途径可抑制 CG 二核苷酸, 从而抑制 B 细胞的功能。Vandel 等^[21]研究发现, BTLA 与 HVEM 结合后可通过募集酪氨酸磷酸酶 Src 并减弱 BCR 下游信号强度 (B 细胞连接蛋白、磷脂酶 ϵ 2、核转录因子- κ B 等), 使 B 细胞增殖受抑制。

3 BTLA 和感染性疾病

3.1 BTLA 和寄生虫感染 2007 年 Lepenies 等^[22]用伯氏疟原虫感染小鼠建立脑型疟疾模型, 采用流式细胞仪检测发现正常小鼠脑中几乎检测不到 T 细胞, 而在脑型疟疾小鼠的脑部发现大量 BTLA⁺CD4⁺T 细胞和 BTLA⁺CD8⁺T 细胞聚集。用抗 6A6 阻断 BTLA-HVEM 的结合后脑型疟疾的发生率明显降低。2011 年 Adler 等^[23]用非致命性约氏疟原虫株 17nl 感染小鼠建立寄生虫血症模型并检测小鼠外周血疟原虫数量的变化。经研究发现 BTLA 缺乏小鼠强烈抑制了寄生虫血症的发生并且较对照组提前 3~6 d 完全清除了寄生虫血症。同样, 2015 年 Breloer 等^[24]研究发现感染鼠类圆线虫的小鼠 BTLA⁺CD4⁺T 细胞较对照组多, 并且 BTLA 或 HVEM 缺乏的小鼠在

感染鼠类圆线虫后其体内的黏膜肥大细胞产生脱颗粒反应使小肠中的成虫及幼虫减少。BTLA 不是唯一与 HVEM 相互作用的配体, HVEM 也可以同 LIGHT 和 CD160 相互作用增强免疫反应, 改变 HVEM 的表达可能会影响 BTLA 缺乏小鼠的免疫传导通路。该研究还发现 BTLA 缺乏小鼠的 CD4⁺和 CD8⁺T 细胞上的 HVEM 表达较野生小鼠多。因此 BTLA 缺乏小鼠对寄生虫免疫力的提高可能混合着两个因素: 一是由于缺少 BTLA 导致小鼠对寄生虫免疫力的抑制减弱; 二是因为 HVEM 的增多激活 HVEM-LIGHT 通路而提高小鼠对寄生虫的免疫能力。

由此可见, 感染寄生虫时 BTLA 会抑制机体对寄生虫的免疫应答反应。干扰 BTLA-HVEM 的相互作用会增强机体的免疫力, 改善病情和提高生存率。BTLA 可能会成为治疗寄生虫感染的新的靶点, 但目前大量研究仅处于动物实验研究阶段, 对于人类感染寄生虫时 BTLA 的表达及机制仍处于空白, 尚待进一步研究。

3.2 BTLA 和细菌感染 2013 年 Shubin 等^[25]通过建立脓毒症小鼠模型检测 BTLA 在 CD4⁺和 CD8⁺T 细胞上的表达时发现 BTLA 在脓毒症休克小鼠中表达量较正常小鼠多。随后研究者又采集全身炎症反应综合征 (systemic inflammatory response syndrome, SIRS) 患者发病第 4 日 (APACHE II 16.6) 的外周血和脓毒症患者 (APACHE II 20) 第 21 天的外周血, 利用流式细胞仪检测 BTLA 在 CD4⁺T 细胞上的表达情况, 数据显示较健康对照组 BTLA 均高表达于 CD4⁺T 细胞上, SIRS 患者的 BTLA⁺CD4⁺T 淋巴细胞较脓毒症患者少, BTLA⁺CD4⁺T 在淋巴细胞中的表达量越高, 发生院内感染的几率也随之增加且病死率也越高。2015 年 Shao 等^[26]以 336 例患者作为研究对象, 用流式细胞仪检测 24 h 内患者 CD4⁺T 细胞上 BTLA 的表达情况, 发现脓毒症发生 24 h 内 BTLA 在 CD4⁺T 细胞上的表达随着感染的加重而减少, 严重脓毒症和脓毒症休克患者的 BTLA⁺CD4⁺T 淋巴细胞比 SIRS 患者显著降低, 随着感染严重程度的加深病死率也会随之增高。由此可见 BTLA 可能会对脓毒症分级有所作用。BTLA 可能会抑制自身免疫系统造成感染的加重, 其机制可能是 BTLA 通过影响自身免疫细胞的 Toll 样受体 4 信号传导途径 (toll-like receptor 4, TLR4) 来抑制感染的进展。TLR4 介导的信号传导途径主要分为 MyD88 依赖性信号传导途径 (MyD88) 和非 MyD88 依赖性信号传导途径 (TRIF)。BTLA 与配体结合磷酸化后, ITIM 可募集并活化 SHP-2 引发 MyD88 和 TRIF 的抑制, 使自身免疫系统抑制^[27]。

上述两个观察性研究发现 BTLA 在 CD4⁺T 细胞上的表达所得结论有所矛盾, 这可能跟检测时间不同有关。Shao 选择的是研究患者感染 24 h 内 BTLA⁺在 CD4⁺T 淋巴细胞中的表达量, 而 Shubin 等检测的是感染发生第 4 天及第 21 天的

BTLA⁺CD4⁺T 淋巴细胞。以往研究发现 PD-1 在 CD8⁺T 细胞上的表达随着感染时间的延长而增加^[28]。BTLA 同 PD-1 一样均属于 CD28 免疫球蛋白超家族的共抑制分子受体, BTLA 在细胞上的表达特性可能与 PD-1 相似。但 BTLA 和细菌感染的关系目前只有体外研究及小规模临床研究, BTLA 在 CD4⁺T 细胞上的表达与感染时间和严重程度关系及机制仍需大规模研究证实。

3.3 BTLA 和病毒感染 肝炎病毒感染是一个世界性公共问题, 可严重影响个体的健康。当大量肝炎病毒感染机体时, 巨噬细胞可作为病毒复制的宿主, 凝血酶原酶 (FGL2) 高表达于病变肝脏组织的巨噬细胞中, 使纤维蛋白原大量沉积在肝脏和脾脏, 导致肝细胞广泛坏死^[29]。Yang 等^[30]用 3 型鼠肝炎病毒 (MHV-3) 分别感染 BTLA 缺乏小鼠与正常野生小鼠, 诱发其发生暴发性肝炎, 所有野生小鼠在感染 MHV-3 后 9 d 内全部死亡, 而 87.5% 的 BTLA 缺乏的小鼠存活了 20 多天。野生小鼠在感染 MHV-3 2 d 后其肝脏、脾脏严重坏死, 相反, BTLA 缺乏小鼠的肝脏、脾脏无明显坏死表现。ELISA 数据提示 FGL2 在野生小鼠的肝脏上的表达比 BTLA 缺乏小鼠高, 可见 BTLA 的减少与巨噬细胞大量凋亡有关。对于慢性肝炎来说, BTLA 信号途径封闭后可增强外周单个核细胞和肝组织内 T 淋巴细胞的增殖及相关细胞因子的分泌, 使耗竭的 T 淋巴细胞功能得到部分恢复。

2010 年 Xia 等^[31]用单纯角膜疱疹病毒 (herpetic stromal keratitis, HSK) 感染小鼠也发现了 BTLA 的高表达。BTLA 只存在于正常小鼠的角膜上皮细胞。但感染了 HSK 后, 在小鼠的角膜上皮、基质和内皮细胞找到了 BTLA 的表达, 另外小鼠的角膜基质中有很多炎性细胞也高度表达 BTLA。研究者用流式细胞仪检测到 BTLA 在 HSK 感染小鼠的外周血 CD4⁺T 细胞上也高度表达, 这说明 BTLA 参与了 HSK 引起的免疫应答反应。

CD4⁺T 细胞是人类免疫缺陷病毒-1 (human immunodeficiency virus, HIV-1) 感染的靶细胞, 在 HIV-1 感染过程中 CD4⁺T 细胞进行性减少, 机体免疫功能出现缺陷, 有两个机制参与了 T 细胞丢失: 一是细胞内 HIV 活动性复制杀伤 CD4⁺T 细胞; 二是病毒持续诱导的免疫活化作用。在 HIV 新发/急性感染期各亚群 T 细胞上 BTLA 的表达水平高于正常人^[32], 这与人类巨细胞病毒感染人机体急性阶段, 病毒特异性 T 细胞 BTLA 表达水平升高的结果一致^[33]。HIV-1 慢性期除了 memory CD8⁺T 细胞外, 各亚群 T 细胞 BTLA 表达水平明显降低, 且 CD4⁺< 400 的感染者比 CD4⁺> 400 的感染者其 BTLA 表达水平更低, 随着病情发展, BTLA 的表达水平进行性下降^[34]。可见 HIV 感染早期 BTLA 作为免疫调节分子, 其表达反馈性升高, 以终止过度的免疫应答。HIV 感染晚期 BTLA 的表达下降使患者体内活化信号与抑制信号失衡, 从

而导致机体内淋巴细胞广泛活化,推动了获得性免疫缺陷综合征的发展。近期有研究^[35]表明阻断 IFN- α 或 pDC(浆细胞样树突状细胞)可以防止 BTLA 的表达下调。IFN- α 通路的激活可能是导致 HIV-1 感染晚期 BTLA 在 CD4T 细胞表达下降的机制。

BTLA 在病毒感染中起着重要的作用且作用较为复杂,在对 HIV 感染不同阶段,BTLA 的表达量不尽相同,其可能会成为区分 HIV 早期与晚期病程的又一有效指标,且可能成为治疗病毒感染的又一新靶点。但目前对于 BTLA 在病毒感染中的作用研究尚少,仍需进一步研究。

4 结语

随着对 BTLA 的深入研究,我们发现 BTLA 可通过不同方式调节 T、B 淋巴细胞、中性粒细胞等免疫细胞在感染性疾病中的作用。BTLA-HVEM 信号途径广泛参与多种临床疾病的发生、发展。BTLA 在不同疾病中的变化和作用不尽相同,可见 BTLA 在免疫调节系统中的作用十分复杂。但既往的研究均为小样本研究或动物实验,这些研究结论是否适用于临床还待进一步研究。总之负性共刺激分子在感染性疾病中的作用机制及临床意义值得进一步探究。

5 参考文献

- Greenwald RJ, Freeman GJ, Sharpe AH. The B7 family revisited. *Annu Rev Immunol*, 2005, 23: 515-548.
- Watanabe Norihiko, Gavrieli Maya, Sedy John R, et al. BTLA is a lymphocyte inhibitory receptor with similarities to CTLA-4 and PD-1. *Nat Immunol*, 2003, 4: 670-679.
- Bernard D, Hansen JD, Du Pasquier L, et al. Costimulatory receptors in jawed vertebrates: conserved CD28, odd CTLA4 and multiple BTLAs. *Dev Comp Immunol*, 2007, 31: 255-271.
- 邵瑞,李春盛. 负性共刺激分子在脓毒症中的免疫调节. *中华危重病急救医学*, 2014, 26: 618-684.
- Otsuki N, Kamimura Y, Hashiguchi M, et al. Expression and function of the B and T lymphocyte attenuator (BTLA/CD272) on human T cells. *Biochem Biophys Res Commun*, 2006, 344: 1121-1127.
- Chen L. Co-inhibitory molecules of the B7-CD28 family in the control of T-cell immunity. *Nat Rev Immunol*, 2004, 4: 336-347.
- Wang S, Chen L. Co-signaling molecules of the B7-CD28 family in positive and negative regulation of T lymphocyte responses. *Microbes Infect*, 2004, 6: 759-766.
- Sedy JR, Gavrieli M, Potter KG, et al. B and T lymphocyte attenuator regulates T cell activation through interaction with herpesvirus entry mediator. *Nat Immunol*, 2005, 6: 90-98.
- Cheung TC, Humphreys IR, Potter KG, et al. Evolutionarily divergent herpesviruses modulate T cell activation by targeting the herpesvirus entry mediator cosignaling pathway. *Proc Natl Acad Sci USA*, 2005, 102: 13218-13223.
- Nurieva RI, Chung Y, Hwang D, et al. Generation of T follicular helper cells is mediated by interleukin-21 but independent of T helper 1, 2 or 17 cell lineages. *Immunity*, 2008, 29: 138-149.
- Steinberg MW, Cheung TC, Ware CF. The signaling networks of the herpesvirus entry mediator (TNFRSF14) in immune regulation. *Immunol Rev*, 2011, 244: 169-187.
- Compaan DM, Gonzalez LC, Tom I. Attenuating lymphocyte activity: the crystal structure of the BTLA-HVEM complex. *J Biol Chem*, 2005, 280(47): 39553-39561.
- Croft M. The evolving crosstalk between co-stimulatory and co-inhibitory receptors: HVEM-BTLA. *Trends Immunol*, 2005, 26: 292-294.
- Brinkmann V, Reichard U, Goosmann C, et al. Neutrophil extracellular kill bacteria. *Science*, 2004, 303: 1532-1535.
- 程婷婷,白建文. B 和 T 淋巴细胞衰减因子激活在休克/脓毒症诱导的急性肺损伤中的作用. *中国急救医学*, 2015, 35: 646-650.
- Wu TH, Zhen Y, Zeng C, et al. B and T lymphocyte attenuator interacts with CD3zeta and inhibits tyrosine phosphorylation of TCRzeta complex during T-cell activation. *Immunol Cell Biol*, 2007, 85: 590-595.
- Greenwald RJ, Freeman GJ, Sharpe AH. The B7 family revisited. *Annu Rev Immunol*, 2005, 23: 515-548.
- Hanai H, Iida T, Ikeya K, et al. A new paradigm in ulcerative colitis: regulatory T cells are key factor which induces/exacerbates UC through an immune imbalance. *Mol Immunol*, 2013, 54: 173-180.
- Zhang HX, Zhu B, Fu XX, et al. BTLA associates with increased Foxp3 expression in CD4 (+) T cells in dextran sulfate sodium-induced colitis. *Int J Clin Exp Pathol*, 2015, 8: 1259-1269.
- Thibault ML, Rivals JP, Mamessier E, et al. CpG-ODN-induced sustained expression of BTLA mediating selective inhibition of human B cells. *J Mol Med*, 2013, 91: 195-205.
- Vandel AC, Calemine-Fenaux J, Izrael-Tomasevic A. B and T lymphocyte attenuator regulates B cell receptor signaling by targeting Syk and BLNK. *J Immunol*, 2009, 182: 1509-1517.
- Lepeniev B, Pfeffer K, Hurchla MA, et al. Ligation of B and T lymphocyte attenuator prevents the genesis of experimental cerebral malaria. *J Immunol*, 2007, 179: 4093-4100.
- Adler G, Steeg C, Pfeffer K, et al. B and T lymphocyte attenuator restricts the protective immune response against experimental malaria. *J Immunol*, 2011, 187: 5310-5319.
- Breloer M, Hartmann W, Blankenhau B, et al. Cutting Edge: the BTLA-HVEM regulatory pathway interferes with protective immunity to intestinal Helminth infection. *J Immunol*, 2015, 194: 1413-1416.

- 25 Shubin NJ, Monaghan SF, Heffernan DS, et al. B and T lymphocyte attenuator expression on CD4+ T-cells associates with sepsis and subsequent infections in ICU patients. *Crit Care*, 2013, 17: R276.
- 26 Shao R, Li CS, Fang Y, et al. Low B and T lymphocyte attenuator expression on CD4+ T cells in the early stage of sepsis is associated with the severity and mortality of septic patients: a prospective cohort study. *Crit Care*, 2015, 19: 308.
- 27 Kobayashi Y, Iwata A, Suzuki K, et al. B and T lymphocyte attenuator inhibits LPS-induced endotoxic shock by suppressing Toll-like receptor 4 signaling in innate immune cells. *Proc Natl Acad Sci USA*, 2013, 110: 5121-5126.
- 28 Chang K, Svabek C, Vazquez-Guillamet C, et al. Targeting the programmed cell death 1: programmed cell death ligand 1 pathway reverses T cell exhaustion in patients with sepsis. *Crit Care*, 2014, 18: R3.
- 29 McGilvray ID, Lu Z, Wei AC, et al. Murine hepatitis virus strain 3 induces the macrophage prothrombinase fgl-2 through p38 mitogen-activated protein kinase activation. *J Biol Chem*, 1998, 273: 32222-32229.
- 30 Yang C, Chen Y, Guo G, et al. Expression of B and T lymphocyte attenuator (BTLA) in macrophages contributes to the fulminant hepatitis caused by murine hepatitis virus strain -3. *Gut*, 2013, 62: 1204-1213.
- 31 Xia L, Zhang S, Zhou J, et al. A crucial role for B and T lymphocyte attenuator in preventing the development of CD4+ T cell-mediated herpetic stromal keratitis. *Mol Vis*, 2010, 16: 2071-2083.
- 32 徐向升, 张政, 顾兰兰, 等. 共抑制分子 BTLA 在慢性 HIV-1 感染中的特点及与疾病进展的相关性研究. *细胞与分子学免疫杂志*, 2009, 25: 1158-1160.
- 33 Serriari NE, Gondois-ray F, Guillaume Y, et al. B and T lymphocyte attenuator is highly expressed on CMV-specific T cells during infection and regulates their function. *Mol Vis*, 2010, 16: 2071-2083.
- 34 胡斯文. HIV 新发/急性感染者不同亚群 T 细胞 BTLA 表达与疾病进展关系研究. 中国医科大学, 2011.
- 35 Zhang Z, Xu X, Lu J, et al. B and T lymphocyte attenuator down-regulation by HIV-1 depends on type I interferon and contributes to T-cell hyperactivation. *J Infect Dis*, 2011, 203: 1668-1678.

(收稿日期: 2016-05-03)

(本文编辑: 张志成)

消 息

2016 肿瘤标志物应用规范与研究进展研讨会

由江苏省肿瘤医院主办的“肿瘤标志物应用规范与研究进展研讨会”定于 2016 年 7 月 29-30 日在南京举行。此次会议所有参会者将授予国家级 I 类继续医学教育学分 10 分[项目编号: 2016-11-00-388 (国)]。

本次会议的主要议题是肿瘤标志物临床应用与研究进展, 将邀请本领域知名专家作大会报告, 旨在拓展肿瘤标志物在早期诊断、疾病预防、药物靶点确定、药物反应等方面的临床应用, 促进肿瘤生物学、肿瘤预防与个体化医学研究和成果转化, 为肿瘤防治提出新理念、新思路。

1 参会对象

各级医院检验科、核医学科、肿瘤科、中心实验室、研究所及相关临床科室专业人员。

2 参会费用

会议注册费: 500 元、学生 200 元。

会议住宿: 食宿统一安排, 住宿费自理。

3 会议时间及地点

会议时间: 2016-07-29 至 2016-07-30。

会议地点: 江苏省南京市高楼门饭店(鼓楼区高楼门 62 号)。

4 联系方式

联系人: 梁志超、严枫

联系地址: 江苏省肿瘤医院检验科(南京市玄武区百子亭 42 号)

邮 编: 210009;

联系电话: 13813850943(王晓明)

会议邮箱: jsszlyy1346@163.com(王晓明)