

CD160/BTLA-HVEM-LIGHT/LT- α 共信号通路与单纯疱疹病毒性角膜基质炎的研究

谭田畅 综述 夏丽坤 审校

110004 沈阳,中国医科大学附属盛京医院眼科

通信作者:夏丽坤,Email:xialk@sj-hospital.org

DOI:10.3760/cma.j.issn.2095-0160.2018.07.017

【摘要】 单纯疱疹病毒性角膜基质炎(HSK)是主要由 CD4⁺ T 细胞介导的免疫病理性疾病,是可致盲的角膜感染性疾病之一。单纯疱疹病毒(HSV)进入介导子(HVEM)又名 TNFRSF14,在病毒感染时可以通过病毒表面糖蛋白 D(gD)介导 HSV 进入细胞。目前研究证实存在 5 种配体与 HVEM 结合,分别为 HSV-gD、BALT、CD160、LIGHT 和淋巴毒素 α (LT- α)。HSV-gD 与 HVEM 结合能够促进病毒包膜与细胞的融合,介导病毒在细胞间的扩散和释放。在 T 细胞的活化和增生中,HVEM-LIGHT/LT- α 提供协同刺激信号,HVEM-BTLA/CD160 提供协同抑制信号,此双向作用使 HVEM 成为一个“分子开关”,共同调节机体免疫应答。本文分别阐述 HVEM 通过与不同的配体结合所发挥不同的生物学作用,并结合 CD160/BTLA-HVEM-LIGHT/LT- α 共信号通路在 HSK 的相关实验研究,深入了解 HSK 的发病机制,并为 HSK 的有效治疗提供思路。通过有效的临床干预降低炎性免疫反应,从而达到对自身免疫性疾病的复发和慢性免疫性疾病的治疗作用。

【关键词】 单纯疱疹病毒性角膜基质炎; HVEM-BTLA/CD160; HVEM-LIGHT/LT- α ; 信号通路; 发病机制

基金项目: 沈阳市科学技术项目 (F16-205-1-43、F13-318-1-03)

Role of CD160/BTLA-HVEM-LIGHT/LT- α signaling pathway related to herpetic stromal keratitis Tan Tianchang, Xia Likun

Department of Ophthalmology, Shengjing Hospital of China Medical University, Shenyang 110004, China

Corresponding author: Xia Likun, Email: xialk@sj-hospital.org

【Abstract】 Ocular infection of herpes simplex virus-1 (HSV1) can result in herpetic stromal keratitis (HSK), which impairs vision and is a common cause of human blindness. Studies indicated that HSK lesions are mainly orchestrated by CD4⁺ T cells. Herpesvirus entry mediator (HVEM), a tumor necrosis factor receptor superfamily member, facilitates virus entry through interactions with viral glycoprotein D (gD). HVEM, a widely expressed tumor necrosis factor (TNF) receptor superfamily member with diverse roles in immune signaling. Intriguingly, HVEM has five receptors: two costimulatory molecules (LIGHT and LT- α), two coinhibitory molecules (BTLA and CD160), and the HSV-gD. HVEM is referred to as a molecular switch because of its capacity to deliver costimulatory signals when bound to LIGHT/LT- α and to produce inhibitory signals when bound to BTLA/CD160. In this paper, the researching progress of the five receptors functions of HVEM and CD160/BTLA-HVEM-LIGHT/LT- α signaling pathway in the HSK were reviewed. We have to provide an insight into the pathogenesis of HSK and clinical ideas for the effective treatment of HSK. Through effective clinical intervention, the inflammatory immune response is reduced, thereby achieving therapeutic effects on recurrence of autoimmune diseases and chronic immune diseases.

【Key words】 Herpetic stromal keratitis; HVEM-BTLA/CD160; HVEM-LIGHT/LT- α ; Signaling pathway; Pathogenesis mechanism

Fund program: Science and Technology Plan Foundation of Shenyang City (F16-205-1-43, F13-318-1-03)

单纯疱疹病毒性角膜基质炎 (herpetic stromal keratitis, HSK) 是由 1 型单纯疱疹病毒 (herpes simplex virus-1, HSV-1) 感染角膜所致、以角膜上皮细胞受损引起的点状或树枝状角膜

炎;是角膜基质内免疫反应而引起的以盘状、基质坏死性角膜炎为主要临床表现的、严重危害患者视功能的致盲眼病。深入了解 HSK 的发病机制可为 HSK 治疗提供新的思路。HSK 是由

CD4⁺ T 细胞介导的免疫病理性疾病,有多条信号通路参与免疫炎症反应,其中 CD160/BTLA-HVEM-LIGHT/淋巴毒素 α (lymphotoxinα, LT-α) 共信号通路在 HSK 形成过程中的作用引起广泛关注。HVEM 通过与不同的配体结合发挥不同的生物学作用,双向调控免疫应答,但目前其具体机制尚不明确。本文就近年来对 HVEM 的 5 种配体的研究进展及 CD160/BTLA-HVEM-LIGHT/LT-α 共信号通路在 HSK 的相关实验研究作一综述。

1 HSK 的发病机制与治疗方式

HSV-1 是一种双链 DNA 病毒,是常见的病原体,人是其唯一的自然宿主。HSV-1 的病毒传播方式主要为直接接触传染,主要侵犯眼部以上部位,对神经组织和来源于外胚叶的上皮细胞有较强亲和力,常引起口唇和角膜疱疹^[1]。HSV-1 导致的 HSK 分为初发感染和复发感染^[2]。HSV-1 感染广泛存在,流行病学提示其血清阳性率为 50% ~ 90%,仅 10% 有临床症状,因此初发感染多为隐性感染。继而 HSV-1 病毒移行至三叉神经节并潜伏。在机体免疫力被抑制时,潜伏感染的 HSV-1 可被重新活化,则为复发感染,活化的病毒在三叉神经内逆向轴浆运输至角膜上皮细胞,引起 HSK 复发,多次复发可造成视力严重损害,甚至致盲。

目前 HSK 的主要治疗方式为抗病毒药物(阿昔洛韦或更昔洛韦)与干扰素联合治疗^[3]。临床研究表明,更昔洛韦眼用凝胶的治疗效果明显优于阿昔洛韦滴眼液,且中远期疗效较好^[4]。基质坏死后性角膜炎是穿透角膜移植术的主要适应证^[5]。更昔洛韦等核苷类抗病毒药物通过直接干扰病毒 DNA 的复制达到抑制病毒的作用,干扰素通过诱导病毒入侵细胞释放细胞因子达到保护靶细胞作用,防止病毒扩散。然而,药物治疗的毒性作用、不良反应及耐药性的出现迫使我们探寻新的治疗手段。HSV-1 感染角膜后早期是以清除病毒为目的的固有性免疫应答,已有研究证实 Toll 样受体及其信号系统表达的调控有助于减轻角膜炎症的免疫应答^[6];感染后期是主要由 CD4⁺ T 细胞介导的适应性免疫应答。他克莫司是新型免疫抑制剂,其主要作用机制为抑制细胞间黏附因子、干扰素和肿瘤坏死因子等,抑制 T 细胞的早期活化,抗炎效果显著。梁凌毅等^[7]通过临床研究证实,眼局部使用他克莫司联合抗病毒治疗可缩短 HSK 的临床病程。

国内外学者证实 HSV-1 感染角膜所引起 HSK 是一种主要由 CD4⁺ T 细胞介导的免疫病理性疾病,是一种迟发型过敏反应。根据 1970 年首次提出的“双信号模型理论(Two-Signal model)”得知,T 细胞的活化需要双信号刺激,第一信号由 T 细胞表面受体识别抗原递呈细胞(antigen presenting cell, APC)表面的抗原肽-主要组织相容性复合体启动,第二信号由 T 细胞和 APC 间共刺激分子的相互作用启动^[8]。TNFR/TNF 超家族成员中 HVEM/LIGHT、OX40/OX40L、4-1BB/4-1BBL、CD27/CD27L、CD30/CD30L 等共刺激分子表达于 T 细胞表面,可向 T 细胞传递辅助信号。共刺激分子的正/负调控分子促进/抑制 T 细胞的活化、增生,将免疫应答控制在可控的范围内。深入

研究 T 细胞和 APC 间共刺激分子相互作用的具体机制,阻碍 TNF/TNFR 之间的相互作用,影响 CD4⁺ 及 CD8⁺ T 细胞活化增生分化过程^[9-10],有可能成为免疫干预治疗的潜在靶标。

2 CD160/BTLA-HVEM-LIGHT/LT-α 共信号通路

单纯疱疹病毒进入介导子(herpesvirus entry mediator, HVEM)是从 TNFR 家族 EST(expressed sequence tag, 表达序列标签)数据库中确定的一个成员,又名 TNFRSF14。HVEM 广泛表达于造血细胞和非造血细胞的细胞膜上,如淋巴细胞、内皮细胞、自然杀伤(natural killer, NK)细胞。其可以介导 HSV 进入细胞,属于 I 型跨膜蛋白。

HVEM 在人和鼠类分别包含 283 和 276 个氨基酸残基,在胞外区有 4 个与其配体结合的靶位点(cysteine-rich domain, CRD),靶位点富含半胱氨酸结构域^[11]。目前存在 5 种配体与 HVEM 结合,分别为 HSV-gD、BALT、CD160、LIGHT 及 LT-α,其中 HSV-gD 是 HSV 病毒包膜上的组成结构,与 HVEM 的 CRD1 及 CRD2 位点结合,帮助病毒进入宿主细胞。BTLA 和 CD160 与 HVEM 结合于 CRD1 位点,发送抑制信号,阻止淋巴细胞的活化、增生和分化过程,并通过体内天然免疫机制抑制微环境中协同抑制信号^[12]。Murphy 等^[13]在进一步研究中表明,BTLA-Ig 可以完全阻止 CD160 与 HVEM 的结合,而 CD160-Ig 仅能部分抑制 BTLA 与 HVEM 的结合,因此可以肯定 BTLA 与 CD160 在 HVEM 上的结合位点并不完全一致。LIGHT 在 CRD1 位点对向结合于 CRD2 及 CRD3 位点,所产生的效应为不依赖 CD28 共同刺激途径,其产生的刺激协同刺激信号共同作用于 T 细胞,促进 T 细胞活化的克隆扩增阶段,增强炎症免疫应答作用^[14]。del Rio 等^[15]通过体内体外实验制备 LIGHT 单克隆抗体,特异性阻断 LIGHT/HVEM,可下调 T 细胞所介导的细胞免疫应答,减轻异体移植免疫排斥反应。淋巴毒素 α (lymphotoxin-α, LT-α) 是促炎性细胞因子,可促进 Th1 及 Th17 细胞的增生,贯穿于基质性角膜炎发病机制全程。

Karaba 等^[16]将 HSV-1 病毒接种在 HVEM 基因敲除的小鼠角膜上皮,结果显示小鼠角膜无病毒复制,与野生小鼠相比较角膜混浊程度及病毒滴度均有显著下降。由此可见, HVEM 在角膜上皮中有表达且参与 HSK 的免疫炎症反应。

2.1 HSV-1gD 的生物学活性

HSV-1 是具有包膜的病毒,包膜上含有多种糖蛋白,具有不同的免疫原性,其中以糖蛋白 D(gD) 尤为重要,是 HSV-1 主要的免疫原。HSV-gD 与 HVEM 结合能够促进病毒包膜与细胞的融合,介导病毒在细胞间的扩散和释放^[17]。HSV-gD 与其他配体竞争性结合 CRD1 及 CRD2 位点。HVEM 与不同的配体结合发挥不同的生物学作用:HVEM-LIGHT/LT-α 提供免疫刺激信号,引发炎症;HVEM-BTLA/CD160 提供免疫抑制信号,平衡免疫应答。HVEM-LIGHT/LT-α 和 HVEM-BTLA/CD160 的双向作用使 HVEM 成为一个分子开关,共同决定刺激或抑制免疫应答^[18]。

2.2 BTLA 的结构与生物学活性

B、T 淋巴细胞衰减因子(B and T lymphocyte attenuator,

BLAT)又名 CD272,不属于 CD28 家族,是新的免疫抑制性受体^[19]。BTLA 是一种含有 305 个氨基酸的 I 型跨膜蛋白,胞外区的 IgSF 区域有 3 个二硫键连接 2 个 β 片层及由 6 个氨基酸组成的 β 翻转。胞内区含有 3 个酪氨酸位点,分布于 3 个基序内,即生长因子受体结合蛋白 2 (Grb2) 识别基序、免疫受体酪氨酸抑制基序 (immunoreceptor tyrosine-based inhibited motifs, ITIM) 和免疫受体酪氨酸转换基序 (immunoreceptor tyrosine-based switch motifs, ITSM), BTLA 具有与 CTLA 和 PD-1 相似的结构^[20]。ITIM 基序参与酪氨酸磷酸酶 SHP-1 和 SHP-2 的募集,抑制 T 细胞的活化^[13]。BTLA 选择性表达于活化过程中的 CD4⁺ T 细胞、CD8⁺ T 细胞和树突状细胞^[21-23],以及效应性 Th1 细胞表面,与其配体 HVEM 结合主要对已经致敏的效应性、记忆性 T 淋巴细胞行使负反馈调节功能^[24]。

2.3 CD160 的结构与生物学活性

CD160 由 Maïza 等^[25]在研究 NK 细胞表面特异性受体时被发现。CD160 分子是糖基磷脂酰肌醇锚定蛋白,是一个相对分子质量为 27 000 的糖蛋白,属于免疫球蛋白超家族,其基因定位于人染色体 1q21.1。CD160 最早发现于具有细胞毒性的细胞表面的 I 型膜蛋白,其胞外区有一 IgV 样结构域,由于剪接拼接的不同,CD160 有 4 种异构体。CD160 可以在 NK 细胞、NKT 细胞和上皮内 T 淋巴细胞上高表达,而在 B 细胞和脊细胞中不表达。Cai 等^[26]通过分子克隆技术证实了 CD160 为 HVEM 的配体,可与 BTLA 竞争性结合配体 HVEM,抑制 CD4⁺ T 细胞的增生和细胞因子的分泌,产生新的共抑制信号途径,在免疫应答中起到负向抑制的作用,且 CD160 的负性抑制作用优于 BTLA^[27]。也有研究表明,NK 细胞、CD8⁺ T 细胞和 CD160 可以广泛地识别经典和非经典的 MHC I 类分子,并在免疫应答中起到正向刺激作用^[28]。

2.4 LIGHT 的结构与生物学活性

LIGHT (lymphotoxin like, exhibits inducible expression, and competes with HSV glycoprotein D for HVEM, a receptor expressed by T lymphocytes) 即肿瘤坏死因子超家族第 14 号成员^[29],又名 TNFSF14、CD258、HVEM-L。由于剪切方式及酶切位点的不同,LIGHT 通常有 3 种表现形式:(1)含 240 个氨基酸、相对分子质量为 29 000、多以三聚体形式存在的 II 型跨膜蛋白;(2)诱导表达于活化 T 细胞、NK 细胞;(3)选择性表达于未成熟的树突状细胞 (DC 细胞)上,可以在上皮细胞、内皮细胞、平滑肌细胞、纤维细胞等结构构成细胞上起生物学作用,通过非 CD28 依赖途径共刺激 T 细胞活化^[30-31]。在鼠类所表达的 LIGHT 根据 mRNA 前体不同的剪接方式表现出 2 种亚型:一个是缺乏跨膜区结构域存在于细胞质中的非糖基化分子,另一个是有跨膜结构的 II 型跨膜蛋白。在人类,LIGHT 在金属酶剪切作用下还可溶性 LIGHT 形式存在^[15]。

LIGHT 游离在细胞外环境中的羧基端有 1 个 TNF 同源结构域,以三聚体形式发挥作用^[32],可与 3 种跨膜受体相结合,分别是 HVEM、淋巴毒素 β 受体 (lymphotoxin β receptor, LT β R)^[33-34] 和可溶性诱饵受体 3 (decoy receptor 3, DcR3)^[35]。HVEM 主要在淋巴细胞、内皮细胞、NK 细胞上表达,LIGHT 与

受体 HVEM 结合后通过与 TRAF 相关信号传导途径激活 TRAF1、TRAF2、TRAF3 和 TRAF5,再进一步激活 NF- κ B 或 JNK/AP-1 通路^[36],促进炎症细胞的增生和分化。另外,LIGHT 与 HVEM 可表达于人和小鼠的肥大细胞表面,其相互作用增加了 Th2 细胞的生成及 IgE 的凝集,促进炎症反应^[37]。LT β R 主要表达于淋巴组织的间质细胞或非血源细胞,LIGHT 与受体 LT β R 结合后可以诱导靶细胞凋亡,促进细胞因子产生,根据靶细胞所表达的受体决定其生物学效应^[38]。DcR3 表达于淋巴结和脾脏及肺和结肠来源的肿瘤细胞等,与可溶性 LIGHT 竞争性结合,从而抑制 LIGHT 与跨膜受体 HVEM 和 LT β R 的相互作用^[39],调控 LIGHT 的生物学活性,但此可溶性受体仅在人体内表达。特异性抗体阻断 LIGHT/HVEM 及 LIGHT/LT β R 通路可抑制 T 细胞的增生和分化,并下调 T 细胞表面协同刺激分子的表达。进一步研究发现,当 HVEM 与 LT β R 在同一细胞上表达时,LT β R 表现出更强的亲和力^[33]。

2.5 LT- α 的结构与生物学活性

LT- α 是由活化的 T 淋巴细胞分泌的一种糖蛋白,也称 TNF- β ,是 TNF 超家族重要成员之一,其基因位于染色体 6p21.3,全长约为 3 kb,由 4 个外显子和 3 个内含子组成。LT- α 有 2 种表现形式:LT- α 3 作为同源三聚体与 TNF 受体结合通过 TRAF 相关信号通路刺激 T 细胞活化;LT- α 1 β 2 作为异源三聚体与 LT- β R 结合表达于 CD4⁺ T 淋巴细胞 TH1 和 TH17 亚型参与免疫调节^[40]。LIGHT 和 LT- α 均为共同刺激分子,在 T 细胞介导的免疫应答中起关键作用。I 型跨膜蛋白 HVEM 在细胞质内含有短肽修饰片段 PXQT 和 IPEEGD 的胞质死亡结构域,是肿瘤坏死因子受体相关因子 (TNF receptor associated factor, TRAF) 的转换接头。TRAFs 是可以与细胞表面受体胞内区域直接结合的质膜接头蛋白,哺乳动物 TRAFs 主要作为 TNF 受体超家族的传导因子^[41]。通过 TRAF 相关信号通路激活 TRAF1、TRAF2、TRAF3 和 TRAF5,TRAF 可再进一步激活 JNK/AP-1 或 NF- κ B 信号通路,启动基因表达,产生细胞因子,从而刺激 T 细胞活化^[42]。

3 HSK 与 CD160/BTLA-HVEM-LIGHT/LT- α 共信号通路

目前对 HSK 的治疗策略多为抗病毒药物与干扰素的联合应用,但由于病毒耐药性和一些药物全身应用时产生的不良反应,机体的免疫功能受到干扰,使其治疗效果并不理想。抗病毒药物的药理作用是选择性地竞争抑制病毒 DNA 酶;干扰素是一种广谱抗病毒物质,与细胞表面的特异性受体相结合,产生细胞蛋白,间接抑制 HSV 的复制。HSK 治疗药物的另一个研究热点是利用特异性抗体对病毒进行导向治疗。目前已研制出的 HSV-gD 多克隆抗体,可与病毒结合使其失活,达到治疗作用,但 HSV-1 病毒包膜上含有多种糖蛋白,单纯阻断糖蛋白 gD 并不能完全防治 HSK。泪液中有抗 HSV IgG,其含量与年龄呈正相关。临床研究证实,泪液中抗 HSV IgG 与角膜溃疡及坏死的严重程度呈负相关,但与急性 HSK 的临床症状无相关性^[43],泪液中 sIgA 的表达可作为发生复发性 HSK 的预后参数^[44]。由多条信号通路参与的 HSK 发病机制尚不明确,其中

CD160/BTLA-HVEM-LIGHT/LT- α 共信号通路近年来引起国内外学者的广泛关注。在免疫炎症反应性疾病中, HVEM-LIGHT/LT- α 提供协同刺激信号, HVEM-BTLA/CD160 提供协同抑制信号。理论上利用免疫炎症的负性调节功能, 可以有效减轻疾病的免疫炎症反应, 将病理变化控制在最小范围, 避免机体损伤。深入研究信号通路为开发新的治疗途径提供科学依据。

在实验性自身免疫性色素层炎发病机制的研究中, 通过比较基因敲除 HVEM 小鼠与野生型小鼠发现 HVEM 信号分子通过与其配体的结合可以介导 Th1-及 Th17-型 T 淋巴细胞的免疫应答^[45]。阻断 HVEM 所介导的信号通路可有效延长 IL-7R 的下调作用。此外, 该通路的阻断也可通过延迟诱导协同刺激分子表达的上调作用, 使得 CD8⁺ T 细胞所作用的靶细胞低表达协同刺激分子, 从而阻断 CD8⁺ T 细胞的活化^[15]。王芸芸等^[46]取小鼠脾脏混合淋巴细胞培养, 发现使用 HVEM 抗体后, T 细胞活化增生, 表明使用 HVEM 抗体阻断了 HVEM-BTLA 的相互作用, 可向 T 细胞传导负性抑制信号。

夏丽坤等^[47]构建 HSK 小鼠模型, 利用流式细胞术及免疫荧光法证实 BTLA 在小鼠外周血中的 CD4⁺ 细胞及小鼠角膜上均有表达, 提示 BTLA 确实参与了 HSK 的发生及发展。进一步研究指出, 利用重组 DNA 质粒编码 BTLA (ρ BTLA), 对 HSK 小鼠进行腹腔内注射, 外周血中 CD4⁺ 细胞及角膜混浊程度较对照组小鼠明显减轻。BTLA-HVEM 共抑制信号通过抑制 CD4⁺ 细胞的活化减轻了 HSV-1 病毒所致的角膜炎症病理反应, 且 BTLA 与 HVEM 的结合对 HSV-gD 无影响^[12]。此项研究并未表明以结膜下注射的途径给予 ρ BTLA 是否影响 HSV-gD 与 HVEM 的相互作用。

CD160 与 BTLA 竞争性结合配体 HVEM 于 CRD1 位点, Kojima 等^[48]利用表面等离子体共振法证实, CD160 与 BTLA 在 HVEM 上的结合位点有大部分重叠覆盖区, CD160 在胞外区存在单体结构, 且其传导的共抑制信号强于 BTLA 与 HVEM 的相互作用。在角膜的炎症反应中, HVEM-CD160 与 HVEM-BTLA 的连接位点是否完全相同, 负性抑制信号的强弱暂无报道。

膜结合性 LIGHT 与 HVEM 的相互作用可以抑制 BTLA 与 HVEM 结合, 并可以加强 NF- κ B 的活化。当膜结合性 LIGHT 由蛋白酶裂解为水溶性 LIGHT 时, 可重建 HVEM-BTLA 的抑制作用, 并且水溶性 LIGHT 与 HVEM 的结合亦影响膜结合性 LIGHT 与 HVEM 的结合, 从而抑制协同刺激信号的传导^[49]。LT- α 是由激活的淋巴细胞接受抗原刺激或有丝分裂所释放的一种促炎性细胞因子, 可促进 Th1 及 Th17 细胞的增生, 贯穿于基质性角膜炎发病机制全程。

4 小结

综上所述, HSK 在致盲角膜炎疾病中居首位, 其发病机制复杂多样。CD160/BTLA-HVEM-LIGHT/LT- α 共信号通路对 HSK 的形成具有调控作用。阻断 HVEM 后可以延迟诱导协同刺激分子表达的上调; HVEM-BTLA 向 T 细胞传导负性抑制信号, 抑制免疫炎症反应并减轻角膜损伤; CD160 与 BTLA 在

HVEM 上的结合位点并不完全相同; LIGHT 和 LT- α 均为共同刺激分子, 在 T 细胞介导的免疫应答中起关键作用。但是 HVEM-CD160 与 HVEM-BTLA 的负性抑制信号哪个更强、LIGHT 与 HVEM 的相互作用是否可以抑制 BTLA 与 HVEM 结合、阻断 HVEM-LIGHT 是否可以减轻炎症反应等并没有在 HSK 小鼠模型上得以验证。共刺激信号和共抑制信号在 T 细胞活化过程中的具体机制目前尚不明确。我们需要对 HSK 的发病机制进行深入研究, 为临床治疗奠定理论基础, 通过有效的临床干预降低炎症免疫反应, 从而达到对自身免疫性疾病的复发和慢性免疫性疾病的治疗作用。

参考文献

- [1] Edwards RC, Kopp SJ, Karaba AH, et al. Herpesvirus entry mediator on radiation-resistant cell lineages promotes ocular herpes simplex virus 1 pathogenesis in an entry-independent manner [J/OL]. MBio, 2015, 6(5): e01532-01515 [2017-01-05]. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26489863>. DOI: 10.1128/mBio.01532-15.
- [2] Rolinski J, Hus I. Immunological aspects of acute and recurrent herpes simplex keratitis [J/OL]. J Immunol Res, 2014, 2014: 513560 [2017-06-09]. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25276842>. DOI: 10.1155/2014/513560.
- [3] 崔占杰. 阿昔洛韦联合干扰素治疗单纯疱疹病毒性角膜炎临床观察 [J]. 医学动物防制, 2015(9): 1047-1049. DOI: 10.7629/yxdwz201509037.
- [4] Cui ZJ. Clinical observation of Acyclovir combined interferon to treat of herpes simplex viral keratitis [J]. J Med Pest Control, 2015(9): 1047-1049. DOI: 10.7629/yxdwz201509037.
- [5] 李斌, 曾佐德, 刘瑛. 干扰素联合更昔洛韦眼用凝胶治疗单纯疱疹病毒性角膜炎的临床疗效及安全性评价 [J]. 国际病毒学杂志, 2015, 22(4): 264-267. DOI: 10.3760/cma.j.issn.1673-4092.2015.04.013.
- [6] Li B, Zeng ZD, Liu Y. The clinical efficacy and safety evaluations for the combined therapy of interferon and ganciclovir ophthalmic gel in the treatment of herpes simplex virus keratitis [J]. Int J Virol, 2015, 22(4): 264-267. DOI: 10.3760/cma.j.issn.1673-4092.2015.04.013.
- [7] 韩莎莎, 史伟云, 李素霞, 等. 穿透性角膜移植术治疗单纯疱疹病毒性角膜炎后复发的危险因素 [J]. 中华眼视光学与视觉科学杂志, 2013, 15(12): 720-724. DOI: 10.3760/cma.j.issn.1674-845X.2013.12.005.
- [8] Han SS, Shi WY, Li SX, et al. Risk factors for recurrent herpes simplex keratitis after penetrating keratoplasty [J]. Chin J Opt Ophthalmol Vis Sci, 2013, 15(12): 720-724. DOI: 10.3760/cma.j.issn.1674-845X.2013.12.005.
- [9] 周鹏宇, 白浪. Toll 样受体对角膜免疫调节的研究进展 [J]. 中华实验眼科杂志, 2013, 31(5): 501-504. DOI: 10.3760/cma.j.issn.2095-0160.2013.05.021.
- [10] Zhou PY, Bai L. Research progress in corneal immune regulation of Toll-like receptors [J]. Chin J Exp Ophthalmol, 2013, 31(5): 501-504. DOI: 10.3760/cma.j.issn.2095-0160.2013.05.021.
- [11] 梁凌毅, 林丽霞, 刘祖国. 他克莫司点眼治疗单纯疱疹病毒性盘状角膜基质炎的疗效及其对泪膜的影响 [J]. 中华实验眼科杂志, 2015, 33(1): 60-65. DOI: 10.3760/cma.j.issn.2095-0160.2015.01.013.
- [12] Liang LY, Lin LX, Liu ZG. Efficacy of tacrolimus eyedrops topical application for herpes simplex disciform stromal keratitis and its influence on tear [J]. Chin J Exp Ophthalmol, 2015, 33(1): 60-65. DOI: 10.3760/cma.j.issn.2095-0160.2015.01.013.
- [13] Bretscher P, Cohn M. A theory of self-nonsel self discrimination [J]. Science, 1970, 169(3950): 1042-1049.
- [14] Croft M. The TNF family in T cell differentiation and function - unanswered questions and future directions [C]. Semin Immunol, 2014, 26(3): 183-190. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24613728>. DOI: 10.1016/j.smim.2014.02.005.
- [15] Šedý J, Bekiaris V, Ware CF. Tumor necrosis factor superfamily in

- innate immunity and inflammation[J/OL]. Cold Spring Harb Perspect Biol, 2014, 7(4) : a016279 [2017-04-05]. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25524549>. DOI:10.1101/cshperspect.a016279.
- [11] Compaan DM, Gonzalez LC, Tom I, et al. Attenuating lymphocyte activity: the crystal structure of the BTLA-HVEM complex[J]. J Biol Chem, 2005, 280(4) : 39553-39561. DOI:10.1074/jbc.M507629200.
- [12] 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[J]. Mol Vis, 2010, 16 : 2071-2083.
- [13] Murphy TL, Murphy KM. Slow down and survive: Enigmatic immunoregulation by BTLA and HVEM[J]. Annu Rev Immunol, 2010, 28 : 389-411. DOI:10.1146/annurev-immunol-030409-101202.
- [14] Gonzalez LC, Loyet KM, Calemine-Fenaux J, et al. A coreceptor interaction between the CD28 and TNF receptor family members B and T lymphocyte attenuator and herpesvirus entry mediator[J]. Proc Natl Acad Sci U S A, 2005, 102(4) : 1116-1121. DOI:10.1073/pnas.0409071102.
- [15] del Rio ML, Fernandez-Renedo C, Chaloin O, et al. Immunotherapeutic targeting of LIGHT/LTβR/HVEM pathway fully recapitulates the reduced cytotoxic phenotype of LIGHT-deficient T cells [C]. MAbs, 2016, 8(3) : 478-490. DOI:10.1080/19420862.2015.1132130.
- [16] Karaba AH, Kopp SJ, Longnecker R. Herpesvirus entry mediator is a serotype specific determinant of pathogenesis in ocular herpes[J]. Proc Natl Acad Sci U S A, 2012, 109(50) : 20649-20654. DOI:10.1073/pnas.1216967109.
- [17] Montgomery RI, Warner MS, Lum BJ, et al. Herpes simplex virus-1 entry into cells mediated by a novel member of the TNF/NGF receptor family[J]. Cell, 1996, 87(3) : 427-436.
- [18] del RML, Lucas CL, Buhler L, et al. HVEM/LIGHT/BTLA/CD160 cosignaling pathways as targets for immune regulation [J]. J Leukoc Biol, 2010, 87(2) : 223-235. DOI:10.1189/jlb.0809590.
- [19] Watanabe N, Gavieli M, Sedy JR, et al. BTLA is a lymphocyte inhibitory receptor with similarities to CTLA-4 and PD-1 [J]. Nat Immunol, 2003, 4(7) : 670-679. DOI:10.1038/ni944.
- [20] Steinberg MW, Cheung TC, Ware CF. The signaling networks of the herpesvirus entry mediator (TNFRSF14) in immune regulation [J]. Immunol Rev, 2011, 244(1) : 169-187. DOI:10.1111/j.1600-065X.2011.01064.x.
- [21] Wang H, Wu B, Li L, et al. Hepatic expansion of virus-specific CD8⁺ BTLA⁺ T cells with regulatory properties in chronic hepatitis B virus infection[J]. Cell Immunol, 2016, 311(1) : 36-45. DOI:10.1016/j.cellimm.2016.10.002.
- [22] Simon T, Bromberg JS. BTLA⁺ Dendritic Cells: The regulatory T cell force awakens[J]. Immunity, 2016, 45(5) : 956-958. DOI:10.1016/j.immuni.2016.10.030.
- [23] Jones A, Bourque J, Kuehm L, et al. Immunomodulatory functions of BTLA and HVEM govern induction of extrathymic regulatory T cells and tolerance by dendritic cells[J]. Immunity, 2016, 45(5) : 1066-1077. DOI:10.1016/j.immuni.2016.10.008.
- [24] Ware CF, Sedý JR. TNF Superfamily Networks: bidirectional and interference pathways of the herpesvirus entry mediator (TNFSF14) [J]. Curr Opin Immunol, 2011, 23(5) : 627-631. DOI:10.1016/j.coi.2011.08.008.
- [25] Maïza H, Leca G, Mansur IG, et al. A novel 80-kD cell surface structure identifies human circulating lymphocytes with natural killer activity [J]. J Exp Med, 1993, 178(3) : 1121-1126.
- [26] Cai G, Freeman GJ. The CD160, BTLA, LIGHT/HVEM pathway: a bidirectional switch regulating T-cell activation [J]. Immunol Rev, 2009, 229(1) : 244-258. DOI:10.1111/j.1600-065X.2009.00783.x.
- [27] Kojima R, Kajikawa M, Shiroishi M, et al. Molecular basis for herpesvirus entry mediator recognition by the human immune inhibitory receptor CD160 and its relationship to the cosignaling molecules BTLA and LIGHT[J]. J Mol Biol, 2011, 413(4) : 762-772. DOI:10.1016/j.jmb.2011.09.018.
- [28] Šedý JR, Bjordahl RL, Bekiaris V, et al. CD160 activation by herpesvirus entry mediator augments inflammatory cytokine production and cytolytic function by NK cells [J]. J Immunol, 2013, 191(2) : 828-836. DOI:10.4049/jimmunol.1300894.
- [29] Mauri DN, Ebner R, Montgomery RI, et al. LIGHT, a new member of the TNF superfamily, and lymphotoxin alpha are ligands for herpesvirus entry mediator [J]. Immunity, 1998, 8(1) : 21-30.
- [30] Li C, Chen S, Song J, et al. Molecular cloning and characterization of TNFSF14 (LIGHT) and its receptor TNFRSF14 (HVEM) in guinea pig (Cavia porcellus) [J]. Gene, 2013, 526(2) : 374-384. DOI:10.1016/j.gene.2013.05.031.
- [31] Herro R, Croft M. The control of tissue fibrosis by the inflammatory molecule LIGHT (TNF Superfamily member 14) [J]. Pharmacol Res, 2016, 104 : 151-155. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26748035>. DOI:10.1016/j.phrs.2015.12.018.
- [32] Li C, Shen Y, Liang D, et al. Cloning, expression, and characterization of TNFSF14 (LIGHT) gene in mefugu, Takifugu obscurus [J]. Mol Cell Biochem, 2013, 379(1-2) : 87-96. DOI:10.1007/s11010-013-1630-x.
- [33] del RML, Fernandez-Renedo C, Scheu S, et al. Therapeutic blockade of LIGHT interaction with herpesvirus entry mediator and lymphotoxin β receptor attenuates *in vivo* cytotoxic allogeneic responses [J]. Transplantation, 2014, 98(11) : 1165-1174. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25226173>. DOI:10.1097/TP.0000000000000417.
- [34] Heo SK, Noh EK, Gwon GD, et al. LIGHT (TNFSF14) increases the survival and proliferation of human bone marrow-derived mesenchymal stem cells [J/OL]. PLoS One, 2016, 11(11) : e0166589 [2017-04-03]. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/27835685>. DOI:10.1371/journal.pone.0166589.
- [35] Kadam PD, Chuan HH. Erratum to: Rectocutaneous fistula with transmigration of the suture: a rare delayed complication of vault fixation with the Sacrospinous ligament[J/OL]. Int Urogynecol J, 2016, 27(3) : 505 [2017-04-12]. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26811110>. DOI:10.1007/s00192-016-2952-5.
- [36] del RML, Schneider P, Fernandez-Renedo C, et al. LIGHT/HVEM/LTβR interaction as a target for the modulation of the allogeneic immune response in transplantation[J]. Am J Transplant, 2013, 13(3) : 541-551. DOI:10.1111/ajt.12089.
- [37] Sibilano R, Gaudenzio N, DeGorter MK, et al. A TNFRSF14-FcεRI-mast cell pathway contributes to development of multiple features of asthma pathology in mice[J/OL]. Nat Commun, 2016, 7 : 13696 [2017-04-12]. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/27982078>. DOI:10.1038/ncomms13696.
- [38] Brunetti G, Rizzi R, Oranger A, et al. LIGHT/TNFSF14 increases osteoclastogenesis and decreases osteoblastogenesis in multiple myeloma-bone disease [J]. Oncotarget, 2014, 5(24) : 12950-12967. DOI:10.18632/oncotarget.2633.
- [39] Tsuji I, Iwamoto K, Shintani Y. Effective expression and purification of bioactive recombinant soluble LIGHT [J]. Methods Mol Biol, 2014, 1155 : 201-213. DOI:10.1007/978-1-4939-0669-7_17.
- [40] Chiang EY, Kolumam G, McCutcheon KM, et al. *In vivo* depletion of lymphotoxin-alpha expressing lymphocytes inhibits xenogeneic graft-versus-host-disease [J/OL]. PLoS One, 2012, 7(3) : e33106. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22427961>. DOI:10.1371/journal.pone.0033106.
- [41] Bryant-Hudson KM, Gurung HR, Zheng M, et al. Tumor necrosis factor alpha and interleukin-6 facilitate corneal lymphangiogenesis in response to herpes simplex virus 1 infection [J]. J Virol, 2014, 88(24) : 14451-14457. DOI:10.1128/JVI.01841-14.
- [42] Campbell GR, Spector SA. Inhibition of human immunodeficiency virus type-1 through autophagy [J]. Curr Opin Microbiol, 2013, 16(3) : 349-354. DOI:10.1016/j.mib.2013.05.006.
- [43] Borderie VM, Gineys R, Goldschmidt P, et al. Association of anti-herpes simplex virus IgG in tears and serum with clinical presentation in patients with presumed herpetic simplex keratitis [J]. Cornea, 2012, 31(11) : 1251-1256. DOI:10.1097/ICO.0b013e31823f771f.
- [44] Huang FF, Wang ZJ, Zhang CR. Tear HSV-specific secretory IgA as a potential indicator for recurrent stromal herpes simplex keratitis: a preliminary study [J]. Cornea, 2013, 32(7) : 987-991. DOI:10.1097/ICO.0b013e31828a8b96.
- [45] Sakoda Y, Nagai T, Murata S, et al. Pathogenic function of herpesvirus entry mediator in experimental autoimmune uveitis by induction of Th1-

- and Th17-Type T cell responses [J]. J Immunol, 2016, 196 (7) : 2947-2954. DOI:10.4049/jimmunol.1501742.
- [46] 王芸芸, 蒋玉平, 张标, 等. BTLA 与 HVEM 相互作用对 T 细胞活化的影响[J]. 江苏大学学报: 医学版, 2015, 25 (4) : 290-293. DOI: 10.13312/j.issn.1671-7783.y150106.
- Wang YY, Jiang YP, Zhang B, et al. Effect of interaction between BTLA and HVEM on T cell activation [J]. J Jiangsu Univ: Med Edit, 2015, 25 (4) : 290-293. DOI:10.13312/j.issn.1671-7783.y150106.
- [47] 夏丽坤, 李琰, 张胜男, 等. 可溶性 B、T 淋巴细胞衰减因子及其配体在单纯疱疹性角膜基质炎小鼠体内的异常表达[J]. 眼科新进展, 2011, 31 (12) : 1101-1106.
- Xia LK, Li Y, Zhang SN, et al. Aberrant expression of soluble B and T lymphocyte attenuator and its ligand in murine herpetic stromal keratitis [J]. Rec Adv Ophthalmol, 2011, 31 (12) : 1101-1106.
- [48] Kojima R, Kajikawa M, Shiroishi M, et al. Molecular basis for herpesvirus entry mediator recognition by the human immune inhibitory receptor CD160 and its relationship to the cosignaling molecules BTLA and LIGHT [J]. J Mol Biol, 2011, 413 (4) : 762-772. DOI:10.1016/j.jmb.2011.09.018.
- [49] Bechill J, Muller W J. Herpesvirus entry mediator (HVEM) attenuates signals mediated by the lymphotoxin β receptor (LT β R) in human cells stimulated by the shared ligand LIGHT [J]. Mol Immunol, 2014, 62 (1) : 96-103. DOI:10.1016/j.molimm.2014.06.013.

(收稿日期:2017-07-12 修回日期:2018-06-03)

(本文编辑:杜娟)

读者·作者·编者

本刊对来稿中电子版图片的要求

自我刊开通网上投稿以来,作者均采用将 Word 文档从网上在线投稿的方式,但部分来稿中所包含的图片像素较低,这些图片便于网上审稿,并不能用于制版印刷。因为显示器与彩印纸品的色彩形成截然不同,显示器应用红、绿、蓝的三原色原理发射光线形成图像,这种色彩形成的原理被称为 RGB 模式;而彩色印刷品是蓝、红、黄、黑四色油墨印制在纸制品上来形成彩色图像,这种原理被称为 CMYK 模式。那些在显示器上看起来比较清晰但分辨率较低的图片在实际印刷时不能转换为高质量 CMYK 模式的图片。为了保证论文的刊出质量及本刊的印刷出版质量,如果作者的来稿中附有组织病理图、免疫荧光染色图、免疫组织化学图、细胞图,请作者将原图保存为 TIFF 格式或 JPG 格式,图片的分辨率至少 300 dpi。

本刊对论文发表过程中利益冲突问题的处理和要求

本刊严格遵守《国际医学期刊编辑委员会》关于“生物医学期刊投稿的统一要求”,恪守公正、客观、科学性对待作者研究论文的原则。最大限度规避在稿件发表的各个环节中存在的潜在利益关系或冲突,尽量减少发表偏倚。作者投稿过程中应注明存在利益关系或冲突的审稿人姓名或机构,同时提供该研究获得的资助机构并提供相应的证明或文件的复印件。稿件在同行评审过程中实行三级审理制,同行评审专家至少要在不同医疗机构的 3 人中进行,审稿过程严格遵守保密原则,编辑部在综合评价多位同行评审专家的意见后确定稿件的录用与否。作者还应在文末致谢对该研究提供资助和帮助的人员并申明理由,或就该研究与文中涉及的医疗机构、生产厂家和药商之间有无利益关系进行声明。

消息

2018 天津国际视网膜论坛暨临床病例讨论会 天津市医学会眼科学分会 2018 年度眼科学学术年会 庆祝宋国祥教授 90 寿诞暨从医 62 周年眼科学学术会议通知

定于 2018 年 9 月 22 日至 23 日(周六至周日)在天津医科大学眼科医院举办天津国际视网膜论坛暨临床病例讨论会、天津市医学会眼科学分会 2018 年度眼科学学术年会、庆祝宋国祥教授 90 寿诞暨从医 62 周年眼科学学术会议。

天津国际视网膜论坛暨临床病例讨论会秉承着前沿、纵深和国际化理念,聚集具有全球视野的玻璃体视网膜疾病研究专家和眼科同道,对玻璃体视网膜疾病诊疗的热点问题进行深入探讨。天津医科大学眼科医院将同时承办 2018 年度天津眼科年会和庆祝宋国祥教授 90 寿诞暨从医 62 周年眼科学学术会议,本次会议汇集历届天津眼科年会的精彩内容,展示天津眼科学研究的最新进展,并回顾宋教授广育英才、桃李满园、遍施光明、屡获殊荣的从医历程,为宋教授庆贺 90 岁寿诞。

诚挚邀请各位专家同道出席会议。

联系方式:天津医科大学眼科医院科教科 022-86428817、86428836; Email: iitc1989@163.com。

(天津医科大学眼科医院)

2018 年 7 月 2 日