

程序性死亡受体 1 及其配体 1 在眼部疾病发病机制中的研究进展

田雪莲 综述 唐莉 审校

四川大学华西医院眼科 国家老年疾病临床医学研究中心, 成都 610041

通信作者: 唐莉, Email: tangli-1a@163.com

【摘要】 程序性死亡受体 1(PD-1)是近年来发现的一种重要的负性共刺激分子,诱导性表达于 T、B 细胞表面,在调控细胞免疫应答及免疫耐受等过程中起着重要的作用。PD-1 与程序性死亡-配体 1(PD-L1)结合后通过募集磷酸化的 SHP2 减弱下游如 PI3K/Akt 和 ERK 等信号通路的传导,进而抑制 T 细胞的增生和细胞因子的产生,抑制免疫应答,参与大量炎症性疾病的发生和发展。PD-1 在眼科领域的研究尚处于起步阶段,除参与眼科炎症性疾病如葡萄膜炎、交感性眼炎、变态反应性结膜炎等疾病的发病以外,也参与角膜移植排斥反应、视神经损伤、视神经脊髓炎、糖尿病视网膜病变、甲状腺相关眼病及黑色素瘤等疾病,因而阻断 PD-1 及其配体 PD-L1 之间的相互作用有可能成为治疗眼部肿瘤、炎症、免疫性、退变性疾病的潜在的靶点。本文就 PD-1 及其配体 PD-L1 在眼部疾病发病中作用的最新研究进展作一综述。

【关键词】 程序性死亡受体 1; 眼部疾病; 自身免疫性疾病

基金项目: 四川省科技计划项目 (2020YJ0289); 国家老年疾病临床医学研究中心 (四川大学华西医院) 基金项目 (Z2018B17)

DOI:10.3760/cma.j.cn115989-20190912-00393

Research progress of programmed cell death 1 and its receptor programmed cell death 1 ligand 1 in the pathogenesis of eye diseases

Tian Xuelian, Tang Li

Department of Ophthalmology and National Clinical Research Center for Geriatrics, West China Hospital, Sichuan University, Chengdu 610041, China

Corresponding author: Tang Li, Email: tangli-1a@163.com

【Abstract】 Programmed cell death 1 (PD-1) is an important negative costimulatory molecule discovered in recent years, which is expressed on the surface of T and B cells and plays an important role in the regulation of cellular immune response and immune tolerance. After the combination of PD-1 and its receptor programmed cell death 1 ligand 1 (PD-L1), negative regulatory signals are transmitted to suppress the immune response. Under the activation of stimulating factors, PD-1 and PD-L1 are combined to weaken the conduction of downstream signaling pathways such as PI3K/Akt and ERK through recruitment of phosphorylated SHP2, thereby inhibiting the proliferation of T cells and the production of cytokines, inhibiting the immune response and participating in the occurrence and development of a large number of inflammatory diseases. PD-1 in the field of ophthalmology research is still in its infancy. As far as we know, PD-1 participates in ocular inflammatory diseases such as uveitis, sympathetic ophthalmia, allergic conjunctivitis, also is involved in corneal transplant rejection, optic nerve crush injury and optic myelitis, diabetic retinopathy, thyroid related ophthalmopathy, melanoma and other diseases, thus preventing the interactions between PD-1 and its receptor PD-L1 may become a new potential target for the treatment of ocular tumor, inflammation, autoimmune and neurodegeneration disease. In this article, the latest research progress of PD-1 and its receptor PD-L1 in the pathogenesis of ocular diseases were reviewed.

【Key words】 Programmed cell death 1; Eye disease; Autoimmune disease

Fund program: Science and Technology Program of Sichuan Province (2020YJ0289); Foundation of National Clinical Research Center for Geriatrics, West China Hospital, Sichuan University (Z2018B17)

DOI:10.3760/cma.j.cn115989-20190912-00393

程序性死亡受体 1 (programmed cell death 1, PD-1) 是一种重要的免疫抑制分子,除表达于 T、B 淋巴细胞、树突状细胞、巨噬细胞等免疫细胞表面,在人体的多种组织与器官(眼睛、肾脏等)等非免疫细胞中也有表达^[1-2]。PD-1 可以与程序性死亡-配体(programmed cell death 1 ligand, PD-L) 1 和 PD-L2 这 2 种配体结合发挥作用,其中 PD-1 与 PD-L1 结合可以传导抑制性的信号。T 细胞表面的 PD-1 与抗原提呈细胞表面的 PD-L1 结合可以募集磷酸化的 PI3K 进而抑制 AKT 信号通路的传递,使 T 细胞和 B 细胞功能受损并发生免疫耐受^[3]。近些年来关于 PD-1/PD-L1 的研究表明其在抗肿瘤、抗炎症、抗自身免疫性疾病及器官移植存活等方面均有重要的意义,并取得了一些突破性进展^[4]。本文就 PD-1/PD-L1 在眼部疾病发病中的作用进展作一综述。

1 PD-1/PD-L1 与视神经损伤

PD-1 在视网膜神经节细胞 (retinal ganglion cells, RGCs) 的病理及生理发育过程中起着负性调控作用。视神经挤压伤小鼠模型 RGCs 中 PD-1 的表达显著升高,提示 PD-1 在视神经损伤 RGCs 的丢失过程中起着重要作用^[5];Sham 等^[6]研究发现,视网膜发育过程中神经元内 PD-1 配体的浓度决定神经元数量,与野生型小鼠相比,在 2 种 PD-1 配体基因都缺失的情况下,出生后第 2 天小鼠的 RGC 数量增加 34%,成年小鼠 RGC 增加 18%。在免疫系统中,细胞内含 SH2 结构域的磷酸酶-2 (SH2 domain-containing phosphatase-2, SHP2) 可以负性调控下游信号通路的分子如 PI3K/Akt 和 ERK 的产生,由此减少核转录因子 κ B 和炎症因子的产生,减弱相应的信号通路,而 PD-1 可以募集磷酸化的 SHP2,进而引起神经元功能的异常。此外,RGCs 中的一种亚型上的 PD-1 不仅可以通过直接结合其自身 PD-L1/PD-L2 改变其下游信号转导,也可以作用于邻近表达 PD-L1/PD-L2 的细胞,诱发其他的细胞反应,这种效应被称为“逆转信号机制”,也是 PD-1 信号通路的一个重要特征^[5]。PD-1 信号通路在 RGCs 的生理性凋亡及病理性损伤中均起着不可忽视的作用,有望成为未来研究视神经保护机制的新靶点。

2 PD-1/PD-L1 与眼部炎症-免疫性疾病

2.1 视神经脊髓炎

视神经脊髓炎 (neuromyelitis optica, NMO) 是一种免疫介导的以视神经和脊髓受累为主的中枢神经系统炎性脱髓鞘疾病,2004 年首次发现 NMO 患者血清中有独特抗体,随后发现这种抗体可与水通道蛋白 (aquaporin, AQP) 4 分子特异性结合,证实了 NMO 是一种自身免疫性疾病^[7]。Xue 等^[8]系统分析了早期视神经脊髓炎谱系障碍 (neuromyelitis optica spectrum disorder, NMOSD) 患者外周血中膜型和可溶性诱导性共刺激分子 (inducible costimulatory molecule, ICOS)/ICOS 受体 (ICOS ligand, ICOSL) 和负性共刺激分子 PD-1/PD-L1 的表达,发现与对照组相比, NMOSD 患者早期血液中的可溶性 ICOSL 表达升高,刺激性信号相对占主导地位,而可溶性 PD-1 和可溶性 PD-L1 表达

升高,但配体与受体的比例保持不变,提示 ICOS/ICOSL 与 PD-1/PD-L1 表达的失衡可能是 NMOSD 病理过程中的重要机制,其有望成为早期鉴别诊断 NMOSD 的生物标志物或治疗靶点。Narumi 等^[9]首次报道了一位肺癌患者接受 PD-1 单克隆抗体 nivolumab 的二线治疗后出现了 AQP4 抗体阳性 NMOSD 后,Shimada 等^[10]也报道 1 例使用 PD-1 单克隆抗体 pembrolizumab 治疗肺腺癌伴脑转移的患者并发 AQP4 抗体阳性 NMOSD,推测 PD-1 免疫抑制分子的阻断可能导致中枢神经系统 B 细胞介导的免疫反应,从而导致该并发症的发生。临床医生在治疗肿瘤疾病的过程中应充分了解并及时发现这种潜在的神经并发症,并尽快采取治疗措施。

2.2 葡萄膜炎

葡萄膜炎是指发生于葡萄膜、视网膜、视网膜血管及玻璃体的一组炎症性疾病^[11]。葡萄膜中含有丰富的血管及色素,为眼球提供营养,其血管面积广且容量大,血流缓慢且色素组织又具有抗原特异性,因此,许多全身性炎症免疫介质容易受到血流影响而在此沉积,故为炎症性疾病的好发部位。葡萄膜炎的发病机制不详,目前认为其发病与感染、外伤、遗传及自身免疫反应等因素有关,多数葡萄膜炎由免疫反应所致。Li^[12]等研究发现,PD-1 的单核苷酸多态性与急性前部葡萄膜炎相关。Deng 等^[13]研究也发现, *PDCDI*/rs2227981 基因多态性可能参与了交感性眼炎的遗传易感性。*PDCDI* 基因 rs6710479 和 rs7421861 对汉族儿童特发性葡萄膜炎 (pediatric idiopathic uveitis, PIU) 具有易感性^[14]。此外,Sim 等^[15]的研究结果显示,活动性 Behçet 病组外周血单核细胞 (peripheral blood mononuclear cell, PBMC) 中和皮肤病变中 PD-L1 mRNA 水平均较低,提示 PD-L1 的表达改变还可能参与了 Behçet 病的发病机制,其机制可能与诱导 Treg 分化受损有关。有文献报道抗 PD-1 抗体 nivolumab 治疗恶性黑色素瘤患者后出现了双侧急性前葡萄膜炎^[16]、VKH 样综合征^[17]等葡萄膜炎反应。PD-1 及其受体之间平衡态被打破可导致自身免疫性葡萄膜炎等疾病的发生,因治疗原因对 PD-1 及其配体的抑制作用也可引起眼部以及全身多个系统疾病。因而在治疗全身其他疾病的过程中,选择性阻断靶分子显得尤为重要,探讨 PD-1 及其通路在各个系统的作用和机制有助于我们对疾病的预防、诊断和治疗。

2.3 糖尿病视网膜病变

近年来,越来越多的证据表明糖尿病视网膜病变的发病机制除与高血糖、氧化应激、多元醇的积累及糖代谢终产物等因素有关外,免疫机制在其中的作用也不容小觑,PD-1/PD-L1 是免疫系统中重要的负性调控分子,其在增生性糖尿病视网膜病变 (proliferative diabetic retinopathy, PDR) 发病中的作用逐渐被发现。Tu 等^[18]发现视网膜周细胞 (retinal pericytes, RPCs) 具有免疫抑制作用,并且可以通过细胞表面分子如 PD-L1 及可溶性分子如白细胞介素 (interleukin, IL)-10 抑制 T 细胞的反应,开启了探索 PDR 与 PD-1 关系的序幕。有研究发现,PD-1/PD-L1 通路可以通过激活诱导性细胞凋亡的方式影响 T 细胞的功能^[19]。Fang 等^[20]在 PDR 中发生激活诱导性细胞凋亡的淋巴

细胞中检测到 PD-1 表达明显增加,其下游的炎性因子如干扰素- γ (interferon- γ , IFN- γ) 和 IL-4 等表达量均升高且比例失衡,提示 Th1/Th2 失衡及 Th1 依赖性免疫应答可能在 PDR 发病机制中起重要作用。然而 PD-1⁺IFN- γ ⁺ 与 PD-1⁺IL-4⁺ 细胞的比值在各组间无显著差异,推测 PD-1 可能是在不影响 Th1 和 Th2 细胞平衡的情况下参与 PDR 的发展。

2.4 Sjögren 综合征

Sjögren 综合征是一种自身免疫性疾病,主要侵犯唾液腺和泪腺等外分泌腺,病理上主要表现为外分泌腺的淋巴细胞局灶性浸润,血清中可检测出多种自身抗体。其发病机制尚未完全明确,一般认为是环境因素如病毒感染等在个人易感因素的基础上进一步促进疾病的发生。Kobayashi 等^[21]对 Sjögren 综合征患者唾液腺进行免疫组织化学分析发现,PD-1/PD-L1 通路可能与 Sjögren 综合征的发病有关。Bolstad 等^[22]的研究发现,Sjögren 综合征患者唾液腺标本中 Fas、Fas 配体、细胞毒性 T 淋巴细胞抗原-4 (cytotoxic T-lymphocyte antigen-4, CTLA-4) 及 PD-1 等凋亡相关因子的 mRNA 表达明显升高。但 Legány^[23]等研究发现,与正常对照组相比,原发 Sjögren 综合征患者外周血样本中 PD-1、阳性 T 淋巴细胞含量均较低,而 CTLA-4 含量明显升高,其机制可能为 PD-1 通过与其受体相结合传递抑制信号导致细胞凋亡或者自身活化的 T 淋巴细胞失活,并至少通过阻断 2 个关键点维持自身耐受、阻止自身免疫的发生,内源性免疫系统也会通过 PD-1 通路阻止自身活化的淋巴细胞增生,而 PD-1 的下调可引起自身免疫耐受的破坏,活化的淋巴细胞过度活跃从而导致疾病的发生。

2.5 甲状腺相关眼病

甲状腺相关眼病 (thyroid-associated ophthalmopathy, TAO) 是常见的自身免疫性疾病,目前认为其主要是在遗传易感基础上由环境因素作用下引发的一系列由细胞免疫和体液免疫共同参与的免疫反应。TAO 主要是由于体内的促甲状腺激素受体产生了异常的抗体而导致的调节 T 细胞功能损害,继而引起一系列的眼眶炎症反应,导致眼肌纤维化、局部脂肪细胞增生和眼外肌肿胀,出现眼球突出等临床表现。Pyzik 等^[24]的研究显示,与正常对照组相比,TAO 患者 PD-1 阳性 CD3⁺CD4⁺T 细胞的比例和数量均明显上调。PD-1 阳性 T 淋巴细胞能够提高甲状腺滤泡上皮细胞的活性,抑制其凋亡,从而进一步加速 TAO 的发展^[25]。Newby 等^[26]的研究首次表明,PD-1 编码基因 *PDCDI* 的微小变异可能有助于 TAO 的发展,大多数 TAO 相关的未知基因可能是由于几个小的遗传改变。Álvarez-Sierra 等^[27]研究 TAO、桥本甲状腺炎和多结节甲状腺肿患者和健康对照人群 PBMCs、浸润甲状腺淋巴细胞和甲状腺滤泡细胞中 PD-1、PD-L1 及 PD-L2 等的表达水平,结果发现 PD-1/PD-L1 通路在甲状腺免疫疾病如 TAO、桥本甲状腺炎等患者的腺体中被激活,但可能未达到抑制疾病进展的程度,而一些肿瘤患者经过抗 PD-1/PD-L1 治疗后产生甲状腺自身免疫,其可能是由于治疗干扰了局灶性甲状腺炎患者的 PD-1/PD-L1 耐受机制所致。PD-1/PD-L1 通路可能成为未来治疗甲状腺免疫疾病等器官特异性自身免疫疾病的新途径。

2.6 角膜移植排斥反应

PD-1 与角膜移植排斥反应也存在相关性。Medawar^[28]的早期实验表明,角膜可以避免或逃避同种免疫排斥过程引起的损害。正常的角膜上皮细胞、基质细胞和内皮细胞不表达主要组织相容性复合物 (major histocompatibility complex, MHC) II 类,只弱表达 MHC I 类抗原^[29];而角膜内皮细胞表达 CD95L 等免疫调节因子^[30]。因此,角膜内皮在保护角膜移植植物免受免疫排斥反应中起着中心作用^[31]。Sugita 等^[31]的研究表明人角膜内皮细胞可通过 PD-1/PD-L1 相互作用损害 CD4⁺T 细胞的效应因子功能和抑制 Th1 的活化,因此角膜内皮可以通过诱导外周免疫耐受来维持眼前房的免疫赦免状态。Hori 等^[32]发现 B7-H1 在角膜内皮和基质上的表达可诱导移植部位效应 T 细胞凋亡,有助于维持角膜移植的免疫赦免状态,推测 B7-H1 介导的异体角膜移植免疫排斥反应可能的机制为与 PD-1 相互作用参与诱导前房相关免疫偏离的发生或通过诱导凋亡阻断 PD-1 阳性效应 T 细胞的免疫排斥反应。Watson 等^[33]通过制备二聚体 PD-L1 免疫球蛋白刺激 PD-1 的表达,并发现 PD-1 的表达增强显著延长了角膜移植植片的存活时间。在角膜移植排斥反应中,PD-1 及其配体的作用成为了一种保护措施,促进或增强其表达可有效提高移植植物的存活时间。

3 PD-1/PD-L1 与眼部肿瘤性疾病

3.1 黑色素瘤

黑色素瘤是临床上较为常见的皮肤粘膜和色素膜恶性肿瘤,也是发病率增长较快的恶性肿瘤之一,年增长率为 3%~5%。黑色素瘤是一种高度恶性肿瘤,易出现淋巴与血行转移,预后差,发生远处转移后患者 5 年生存率较低。黑色素瘤细胞中 PD-L1 表达上调,通过抑制 IL-2 的产生来抑制 T 细胞的功能,在局部微环境中存在的 IFN- γ 可促进 PD-L1 表达,从而减弱 T 细胞功能,介导免疫逃逸的发生,从而引起肿瘤的形成,因此选择性阻断 PD-L1 是免疫治疗黑色素瘤的方法之一。迄今为止,美国食品药品监督管理局已经批准了 pembrolizumab 和 nivolumab 2 种抗 PD-1 药物,这些药物在黑色素瘤患者治疗中初显成效。研究报道,pembrolizumab 能显著延长晚期黑色素瘤患者的无进展期和总体生存期,虽然在葡萄膜黑色素瘤患者中只有小部分患者有效,但对治疗敏感的患者可以显著控制病情,且患者对 PD-1 和 PDL-1 抗体治疗的耐受性良好^[34-35]。Kini 等^[36]和 Pinto 等^[37]的病例报道发现,pembrolizumab 对于已出现眼眶浸润或淋巴结和皮肤转移的结膜黑色素瘤也同样有效,上述案例分别在完成治疗后的 1 年、6 年均无复发情况;而 Sagiv 等^[38]观察 5 例使用抗 PD-1 治疗转移性结膜黑色素瘤患者发现,4 例患者在治疗结束后的第 1、7、9 和 36 个月随访时均未见复发,1 例患者在接受治疗期间有 6 个月的稳定期,随后疾病进展,不得不停止该治疗并更改为其他治疗方式。目前应用免疫检查点抑制剂治疗眼黑色素瘤的临床效果尚不确切,未来仍需进行大样本量的统计学分析。

在眼部肿瘤性疾病中,PD-1/PD-L1 的表达成为我们治疗肿瘤的新靶点。但在应用抗 PD-1 治疗肿瘤性疾病中,一方面

阻断 PD-1/PD-L1 表达来减弱其对 T 细胞功能的抑制, 延缓肿瘤的发生和发展, 另一方面, 过度的阻断又将引发新的疾病。临床医生在应用免疫方法治疗肿瘤性疾病的过程中也应了解药物可能出现的其他系统不良后果, 早发现早治疗。

3.2 眼附属皮脂腺癌

眼附属皮脂腺癌(ocular adnexal sebaceous carcinoma, OASC)是一种起源于眼周皮脂腺的侵袭性恶性肿瘤, OASC 在临床上常表现为眼部炎症疾病, 如睑结膜炎和霰粒肿, 因而高达 50% 的患者被误诊^[39]。Kandl 等^[40]对 24 例原发性 OASC 的组织进行了病理分析, 结果显示 50% 患者肿瘤组织表达 PD-L1, 且 PD-L1 在肿瘤细胞表达量越高, 肿瘤相关 PD-1⁺T 细胞密度越大。由于 CD3⁺CD8⁺PD-1⁺T 细胞浸润代表了一种“受抑制的 T 细胞表型”, 对 OASC 的进展表现出明显抑制, 他们推测可以通过阻断免疫检查点来消除 PD-1/PD-L1 的相互作用, 诱导免疫浸润来治疗晚期 OASC。

目前眼部疾病中 PD-1 及其配体的相关研究还很局限, 不能完全阐明 PD-1 与各眼部疾病的关联性和作用性, 探讨 PD-1 及其配体 PD-L1 在眼部疾病的发病机制有重要意义, 充分了解 PD-1 通路在某一疾病中扮演的角色后再针对 PD-1 或者其配体进行相应的阻断或者加强, 以预防或者治疗相关疾病, 如在脉络膜、结膜恶性黑色素瘤等疾病对 PD-1 阻断可以延缓肿瘤的进展, 而在葡萄膜炎中增强 PD-1 的表达或许能够缓解葡萄膜炎的进展。随着 PD-1 研究在眼科领域的逐渐推进, 既往发病机制未明确的某些疾病也逐渐证实与共抑制性分子有关, 相信未来的研究将为眼科诸多疾病的 PD-1 相关发病机制和治疗策略提供更多临床数据支持。

利益冲突 所有作者均声明不存在利益冲突

参考文献

- [1] Bardhan K, Anagnostou T, Boussiotis VA. The PD1:PD-L1/2 pathway from discovery to clinical implementation [J/OL]. *Front Immunol*, 2016, 7 : 550 [2021-03-31]. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/28018338>. DOI: 10.3389/fimmu.2016.00550.
- [2] Guo Y, Feng X, Jiang Y, et al. PD1 blockade enhances cytotoxicity of *in vitro* expanded natural killer cells towards myeloma cells [J/OL]. *Oncotarget*, 2016, 7 (30) : 48360-48374 [2021-03-31]. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/27356741>. DOI: 10.18632/oncotarget.10235.
- [3] Wollenhaupt K, Brüssow KP, Albrecht D, et al. The Akt/mTOR signaling cascade is modified during placentation in the porcine uterine tissue [J]. *Reprod Biol*, 2013, 13 (3) : 184-194. DOI: 10.1016/j.repbio.2013.06.001.
- [4] Arasanz H, Gato-Cañas M, Zuazo M, et al. PD1 signal transduction pathways in T cells [J/OL]. *Oncotarget*, 2017, 8 (31) : 51936-51945 [2021-03-31]. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/28881701>. DOI: 10.18632/oncotarget.17232.
- [5] Wang W, Chan A, Qin Y, et al. Programmed cell death-1 is expressed in large retinal ganglion cells and is upregulated after optic nerve crush [J]. *Exp Eye Res*, 2015, 140 : 1-9. DOI: 10.1016/j.exer.2015.08.008.
- [6] Sham CW, Chan AM, Kwong JM, et al. Neuronal programmed cell death-1 ligand expression regulates retinal ganglion cell number in neonatal and adult mice [J]. *J Neuroophthalmol*, 2012, 32 (3) : 227-237. DOI: 10.1097/WNO.0b013e3182589589.
- [7] Wang Y, Gong Q, Zhu M, et al. Aquaporin-4 positive neuromyelitis optica spectrum disorders secondary to thrombopenic purpura: a case

- report [J/OL]. *Medicine (Baltimore)*, 2017, 96 (2) : e5792 [2021-04-01]. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/28079804>. DOI: 10.1097/MD.0000000000005792.
- [8] Xue Q, Li X, Gu Y, et al. Unbalanced expression of ICOS and PD-1 in patients with neuromyelitis optica spectrum disorder [J/OL]. *Sci Rep*, 2019, 9 (1) : 14130 [2021-04-01]. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/31575949>. DOI: 10.1038/s41598-019-50479-4.
- [9] Narumi Y, Yoshida R, Minami Y, et al. Neuromyelitis optica spectrum disorder secondary to treatment with anti-PD-1 antibody nivolumab: the first report [J/OL]. *BMC Cancer*, 2018, 18 (1) : 95 [2021-04-01]. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/29361915>. DOI: 10.1186/s12885-018-3997-2.
- [10] Shimada T, Hoshino Y, Tsunemi T, et al. Neuromyelitis optica spectrum disorder after treatment with pembrolizumab [J/OL]. *Mult Scler Relat Disord*, 2020, 37 : 101447 [2021-04-01]. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/31655267>. DOI: 10.1016/j.msard.2019.101447.
- [11] Foster CS, Kothari S, Anesi SD, et al. The ocular immunology and uveitis foundation preferred practice patterns of uveitis management [J]. *Surv Ophthalmol*, 2016, 61 (1) : 1-17. DOI: 10.1016/j.survophthal.2015.07.001.
- [12] Li Y, Hong M, Huang X, et al. PD-1 polymorphisms are associated with susceptibility of acute anterior uveitis in Chinese population [J]. *DNA Cell Biol*, 2019, 38 (2) : 121-128. DOI: 10.1089/dna.2018.4417.
- [13] Deng J, Hu J, Tan H, et al. Association of a PDCD1 polymorphism with sympathetic ophthalmia in Han Chinese [J]. *Invest Ophthalmol Vis Sci*, 2017, 58 (10) : 4218-4222. DOI: 10.1167/iovs.17-22195.
- [14] Pang T, Du L, Li F, et al. Association of apoptosis genes in PDCD1 but not PDCD1LG2, FAS, and FASLG with pediatric idiopathic uveitis in Han Chinese [J]. *Pediatr Res*, 2020, 87 (4) : 634-638. DOI: 10.1038/s41390-019-0612-4.
- [15] Sim JH, Park MJ, Park S, et al. Altered expression of costimulatory molecules in Behçet's disease according to clinical activity [J]. *Br J Dermatol*, 2011, 164 (6) : 1285-1291. DOI: 10.1111/j.1365-2133.2011.10274.x.
- [16] Arai T, Harada K, Usui Y, et al. Case of acute anterior uveitis and Vogt-Koyanagi-Harada syndrome-like eruptions induced by nivolumab in a melanoma patient [J]. *J Dermatol*, 2017, 44 (8) : 975-976. DOI: 10.1111/1346-8138.13612.
- [17] Bricout M, Petre A, Amini-Adle M, et al. Vogt-Koyanagi-Harada-like syndrome complicating pembrolizumab treatment for metastatic melanoma [J]. *J Immunother*, 2017, 40 (2) : 77-82. DOI: 10.1097/CJI.0000000000000154.
- [18] Tu Z, Li Y, Smith DS, et al. Retinal pericytes inhibit activated T cell proliferation [J]. *Invest Ophthalmol Vis Sci*, 2011, 52 (12) : 9005-9010. DOI: 10.1167/iovs.11-8008.
- [19] 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. DOI: 10.1038/85330.
- [20] Fang M, Meng Q, Guo H, et al. Programmed Death 1 (PD-1) is involved in the development of proliferative diabetic retinopathy by mediating activation-induced apoptosis [J]. *Mol Vis*, 2015, 21 : 901-910.
- [21] Kobayashi M, Kawano S, Hatachi S, et al. Enhanced expression of programmed death-1 (PD-1)/PD-L1 in salivary glands of patients with Sjögren's syndrome [J]. *J Rheumatol*, 2005, 32 (11) : 2156-2163.
- [22] Bolstad AI, Eiken HG, Rosenlund B, et al. Increased salivary gland tissue expression of Fas, Fas ligand, cytotoxic T lymphocyte-associated antigen 4, and programmed cell death 1 in primary Sjögren's syndrome [J]. *Arthritis Rheum*, 2003, 48 (1) : 174-185. DOI: 10.1002/art.10734.
- [23] Legány N, Berta L, Kovács L, et al. The role of B7 family costimulatory molecules and indoleamine 2,3-dioxygenase in primary Sjögren's syndrome and systemic sclerosis [J]. *Immunol Res*, 2017, 65 (3) : 622-629. DOI: 10.1007/s12026-016-8880-0.
- [24] Pyzik A, Grywalska E, Matyjaszek-Matuszek B, et al. Frequencies of

- PD-1-positive T CD3⁺CD4⁺, T CD3⁺CD8⁺ and B CD19⁺ lymphocytes in female patients with Graves' disease and healthy controls-preliminary study[J]. *Mol Cell Endocrinol*, 2017, 448 : 28-33. DOI: 10.1016/j.mce.2017.03.006.
- [25] Han H, Fu X, Huang J, et al. PD-1/PD-L1 affects Graves progression through lymphocytes on the proliferation, apoptosis and inflammatory cytokine secretion of thyroid follicular epithelial cells[J]. *J Toxicol Sci*, 2020, 45(11) : 701-711. DOI: 10.2131/jts.45.701.
- [26] Newby PR, Roberts-Davies EL, Brand OJ, et al. Tag SNP screening of the PDCD1 gene for association with Graves' disease [J]. *Clin Endocrinol (Oxf)*, 2007, 67(1) : 125-128. DOI: 10.1111/j.1365-2265.2007.02848.x.
- [27] Álvarez-Sierra D, Marín-Sánchez A, Ruiz-Blázquez P, et al. Analysis of the PD-1/PD-L1 axis in human autoimmune thyroid disease: insights into pathogenesis and clues to immunotherapy associated thyroid autoimmunity[J]. *J Autoimmun*, 2019, 103 : 102285 [2021-04-02]. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/31182340>. DOI: 10.1016/j.jaut.2019.05.013.
- [28] Medawar PB. Immunity to homologous grafted skin; the fate of skin homografts transplanted to the brain, to subcutaneous tissue, and to the anterior chamber of the eye[J]. *Br J Exp Pathol*, 1948, 29(1) : 58-69.
- [29] Whitsett CF, Stulting RD. The distribution of HLA antigens on human corneal tissue[J]. *Invest Ophthalmol Vis Sci*, 1984, 25(5) : 519-524.
- [30] Griffith TS, Brunner T, Fletcher SM, et al. Fas ligand-induced apoptosis as a mechanism of immune privilege[J]. *Science*, 1995, 270(5239) : 1189-1192. DOI: 10.1126/science.270.5239.1189.
- [31] Sugita S, Usui Y, Horie S, et al. Human corneal endothelial cells expressing programmed death-ligand 1 (PD-L1) suppress PD-1 + T helper 1 cells by a contact-dependent mechanism [J]. *Invest Ophthalmol Vis Sci*, 2009, 50(1) : 263-272. DOI: 10.1167/iovs.08-2536.
- [32] Hori J, Wang M, Miyashita M, et al. B7-H1-induced apoptosis as a mechanism of immune privilege of corneal allografts[J]. *J Immunol*, 2006, 177(9) : 5928-5935. DOI: 10.4049/jimmunol.177.9.5928.
- [33] Watson MP, George AJ, Larkin DF. Differential effects of costimulatory pathway modulation on corneal allograft survival[J]. *Invest Ophthalmol Vis Sci*, 2006, 47(8) : 3417-3422. DOI: 10.1167/iovs.05-1597.
- [34] Robert C, Ribas A, Schachter J, et al. Pembrolizumab versus ipilimumab in advanced melanoma (KEYNOTE-006): post-hoc 5-year results from an open-label, multicentre, randomised, controlled, phase 3 study[J]. *Lancet Oncol*, 2019, 20(9) : 1239-1251. DOI: 10.1016/S1470-2045(19)30388-2.
- [35] Alrazi AP, Tsai KK, Shoushtari AN, et al. Clinical outcomes in metastatic uveal melanoma treated with PD-1 and PD-L1 antibodies [J]. *Cancer*, 2016, 122(21) : 3344-3353. DOI: 10.1002/cncr.30258.
- [36] Kini A, Fu R, Compton C, et al. Pembrolizumab for recurrent conjunctival melanoma[J]. *JAMA Ophthalmol*, 2017, 135(8) : 891-892. DOI: 10.1001/jamaophthalmol.2017.2279.
- [37] Pinto Torres S, André T, Gouveia E, et al. Systemic treatment of metastatic conjunctival melanoma[J/OL]. *Case Rep Oncol Med*, 2017, 2017 : 4623964 [2021-04-06]. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/29214089>. DOI: 10.1155/2017/4623964.
- [38] Sagiv O, Thakar SD, Kandl TJ, et al. Immunotherapy with programmed cell death 1 inhibitors for 5 patients with conjunctival melanoma[J]. *JAMA Ophthalmol*, 2018, 136(11) : 1236-1241. DOI: 10.1001/jamaophthalmol.2018.3488.
- [39] Mulay K, Aggarwal E, White VA. Periocular sebaceous gland carcinoma: a comprehensive review [J]. *Saudi J Ophthalmol*, 2013, 27(3) : 159-165. DOI: 10.1016/j.sjopt.2013.05.002.
- [40] Kandl TJ, Sagiv O, Curry JL, et al. High expression of PD-1 and PD-L1 in ocular adnexal sebaceous carcinoma [J/OL]. *Oncoimmunology*, 2018, 7(9) : e1475874 [2021-04-06]. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/30228943>. DOI: 10.1080/2162402X.2018.1475874.

(收稿日期:2019-09-12 修回日期:2021-04-07)

(本文编辑:张宇 骆世平)

读者·作者·编者

本刊对来稿中计量单位的使用要求

计量单位 计量单位的使用执行 GB 3100/3101/3102-1993《国际单位制及其应用/有关量、单位和符号的一般原则/(所有部分)量和单位》的有关规定,具体执行可参照中华医学会杂志社编写的《法定计量单位在医学上的应用》第3版(人民军医出版社2001年出版)。作者在撰写论文时应注意单位名称与单位符号不可混用。组合单位符号中表示相除的斜线为2条时本刊采用 ng/(kg·min) 的形式,而不用 ng/kg/min 的形式。应尽可能使用单位符号,也可以与非物理单位(如:人、次、台等)的汉字构成组合形式的单位,如:次/min。在叙述中请先列出法定计量单位数值,括号内写旧制单位数值;如果同一计量单位反复出现,可在首次出现时注明法定计量单位与旧制单位的换算系数,然后只列出法定计量单位数值。参量及其公差均需附单位,当参量与其公差的单位相同时,单位可只写1次,即加圆括号将数值组合,置共同单位符号于全部数值之后。例如:“75.4 ng/L±18.2 ng/L”可以表示为“(75.4±18.2)ng/L”。量的符号一律用斜体字,如吸光度(旧称光密度)的符号为*A*。

根据国家质量监督局和卫生部联合发出的质技监局量函[1998]126号文件《关于血压计量单位使用规定的补充通知》,凡是涉及人体及动物体内的压力测定,可以使用毫米汞柱(mmHg)或厘米水柱(cmH₂O)为计量单位,但首次使用时应注明 mmHg 或 cmH₂O 与 kPa 的换算系数(1 mmHg=0.133 kPa, 1 cmH₂O=0.098 kPa)。

欢迎订阅《中华实验眼科杂志》

《中华实验眼科杂志》为中国科技论文统计源期刊和中国中文核心期刊、中国科学引文数据库(CSCD)核心期刊,月刊,80面,每月10日出版,每期定价26元,邮发代号:36-13,国内外公开发行,欢迎到各地邮局订阅或直接与本刊编辑部联系订购。联系电话:0371-87160872。

(本刊编辑部)