

DOI: 10.3969/j.issn.1005-8982.2024.12.014
文章编号: 1005-8982 (2024) 12-0078-06

临床研究·论著

I型自身免疫性肝炎患者IL28RA、PD-L1表达 及与肝功能的相关性分析*

陈杰¹, 周长雄², 龚秀敏¹, 郭治³

(仙桃市第一人民医院 1. 医学检验科, 2. 感染性疾病科, 3. 健康体检科,
湖北 仙桃 433000)

摘要: 目的 分析I型自身免疫性肝炎(AIH)患者白细胞介素-28受体拮抗剂(IL28RA)、程序性细胞死亡因子配体1(PD-L1)表达及与肝功能的关系。**方法** 选取2018年2月—2023年3月仙桃市第一人民医院收治的I型AIH患者85例, 其中活动期53例(重度炎症组8例、中度炎症组12例和轻度炎症组33例)、缓解期32例。在超声引导下通过BARD一次性全自动活检枪实施肝穿刺活检术取得肝组织, 另取同期该院收治的27例肝血管瘤患者(经手术取得肝组织)为对照组。采用ABC法测定肝组织PD-L1蛋白含量, 荧光实时定量聚合酶链反应检测肝组织IL28RA基因表达, 比较肝功能指标[γ -谷氨酰转肽酶(γ -GT)、丙氨酸氨基转移酶(ALT)、天冬氨酸氨基转移酶(AST)、总胆红素(TBIL)]水平及肝组织IL28RA、PD-L1表达, 分析肝组织IL28RA、PD-L1表达与肝功能指标的相关性。**结果** 活动期患者IL28RA相对表达量低于缓解期患者($P < 0.05$), PD-L1高于缓解期患者($P < 0.05$)。活动期患者TBIL、AST、 γ -GT、ALT水平均高于缓解期患者($P < 0.05$)。AIH组IL28RA基因相对表达量低于对照组($P < 0.05$), PD-L1蛋白含量高于对照组($P < 0.05$)。与缓解期患者相比, 各炎症组IL28RA基因相对表达量降低($P < 0.05$), PD-L1、AST、ALT、TBIL、 γ -GT、IgG水平均升高($P < 0.05$)。I型AIH患者IL28RA表达与AST、ALT、TBIL均呈负相关($r = -0.567$ 、 -0.671 和 -0.549 , 均 $P = 0.000$); PD-L1表达与AST、ALT、TBIL、血清IgG均呈正相关($r = 0.643$ 、 0.598 、 0.552 和 0.476 , 均 $P = 0.000$)。**结论** I型AIH患者与IL28RA、PD-L1表达及与肝功能密切相关。I型AIH患者IL28RA表达下调, PD-L1表达上调。IL28RA表达与肝功能、肝组织炎症活动度呈负相关, PD-L1表达与肝功能、肝组织炎症活动度及血清IgG水平呈正相关。

关键词: 自身免疫性肝炎; 白细胞介素28受体拮抗剂; 程序性细胞死亡因子配体1; 肝功能

中图分类号: R575.1

文献标识码: A

Expressions of IL28RA and PD-L1 and their correlations with liver function in patients with type 1 autoimmune hepatitis*

Chen Jie¹, Zhou Chang-xiong², Gong Xiu-min¹, Guo Zhi³

(1. Department of Medical Laboratory, 2. Department of Infectious Diseases, 3. Department of Health Examination, The First People's Hospital of Xiantao, Xiantao, Hubei 433000, China)

Abstract: Objective To analyze the expressions of interleukin 28 receptor α (IL28RA) and programmed cell death ligand 1 (PD-L1) and their correlations with the liver function in patients with type 1 autoimmune hepatitis (AIH). **Methods** The 85 patients with type 1 AIH admitted to our hospital between February 2018 and March 2023 were selected, including 53 patients in the active phase (8 with severe inflammation, 12 with moderate inflammation,

收稿日期: 2023-12-01

* 基金项目: 湖北省自然科学基金面上项目(No:2020CFB600)

[通信作者] 郭治, E-mail: 15871831112@163.com; Tel: 13477434567

and 33 with mild inflammation) and 32 patients in the remission phase. Liver tissue samples were obtained by ultrasound-guided percutaneous liver biopsy using the BARD disposable automatic biopsy gun. Another 27 patients with hepatic hemangioma treated in our hospital during the same period (liver tissue samples obtained by surgery) were selected as the control group. The expression level of PD-L1 in liver tissues was determined by the ABC method, and the expression level of IL28RA in liver tissues was detected by quantitative real-time polymerase chain reaction. The levels of indicators for liver function [γ -glutamyltransferase (γ -GT), alanine aminotransferase (ALT), aspartate aminotransferase (AST) and total bilirubin (TBIL)] and expressions of IL28RA and PD-L1 in liver tissues were compared, and the correlations between the expressions of IL28RA and PD-L1 in liver tissues and the indicators for liver function were analyzed. **Results** The relative expression of IL28RA in patients in the active phase was lower than that in patients in the remission phase ($P < 0.05$), and the relative expression of PD-L1 in patients in the active phase was higher than that in patients in the remission phase ($P < 0.05$). The levels of TBIL, AST, γ -GT and ALT in patients in the active phase were all higher than those in patients in the remission phase ($P < 0.05$). The relative expression of IL28RA in the AIH group was lower than that in the control group ($P < 0.05$), and the relative expression of PD-L1 in the AIH group was higher than that in the control group ($P < 0.05$). Compared with patients in the remission phase, the relative expressions of IL28RA were lower ($P < 0.05$), and the levels of PD-L1, AST, ALT, TBIL, γ -GT and IgG were higher in patients with severe, moderate and mild inflammation ($P < 0.05$). The expression of IL28RA was negatively correlated with the levels of AST, ALT, and TBIL in patients with type I AIH ($r = -0.567, -0.671, \text{ and } -0.549$, all $P = 0.000$). The expression of PD-L1 was positively correlated with the levels of AST, ALT, TBIL and IgG in patients with type I AIH ($r = 0.643, 0.598, \text{ and } 0.052$, all $P = 0.000$). **Conclusion** In patients with type I AIH, the expressions of IL28RA and PD-L1 are closely associated with the liver function. The expression of IL28RA is down-regulated and the expression of PD-L1 is up-regulated in these patients. The expression of IL28RA is negatively correlated with the liver function and the degree of inflammation in liver tissues, while the expression of PD-L1 is positively correlated with the liver function, the degree of inflammation in liver tissues and the serum level of IgG.

Keywords: autoimmune hepatitis; interleukin 28 receptor α ; programmed cell death ligand 1; liver function

自身免疫性肝炎 (autoimmune hepatitis, AIH) 是一种常见的慢性肝脏疾病, 其病因与发病机制尚无明确定论^[1-3]。SIRBE 等^[4]研究指出, 调节性 T 细胞缺陷、自身反应性 T 淋巴细胞、遗传易感性等因素与自身免疫性肝损伤的发生、发展密切相关。干扰素 (Interferon, IFN) 属于抗病毒细胞因子, 在抗病毒天然免疫通路中发挥重要作用。IFN- λ 可通过结合白细胞介素-28 受体拮抗剂 (interleukin-28 receptor α , IL28RA) 和 IL-10 受体 2, 参与抗病毒作用与免疫调节^[5]。程序性细胞死亡因子配体 1 (programmed cell death ligand 1, PD-L1) 可通过结合程序性死亡因子 1 (programmed cell death 1, PD-1) 来介导负性共刺激信号, PD-L1 能够预防自身免疫性疾病的发生, 具有诱导与维持免疫耐受的作用^[6-8]。目前, 国内有关癌组织 IL28RA 与胃癌等恶性肿瘤的相关性, 以及外周血 PD-L1 表达与自身免疫性疾病的报道较多, 尚缺乏肝组织 PD-L1、IL28RA 表达与 I 型 AIH 的相关性报道, 肝脏为 AIH 的靶器官, 检测肝组织内 PD-L1、IL28RA 表达有助于了解其与 AIH 的关系。本研究

通过检测 I 型 AIH 患者肝组织中 PD-L1、IL28RA 表达情况, 探讨两者与患者肝功能的相关性, 现报道如下。

1 资料与方法

1.1 一般资料

选取 2018 年 2 月—2023 年 3 月仙桃市第一人民医院就诊的 85 例 I 型 AIH 患者为 AIH 组, 年龄 22 ~ 67 岁, 平均 (44.3 ± 7.2) 岁; 男性 26 例, 女性 59 例。I 型 AIH 诊断符合《自身免疫性肝炎诊断和治疗指南 (2021)》^[9] 中诊断标准。其中, 53 例患者处于活动期 (重度炎症组 8 例、中度炎症组 12 例和轻度炎症组 33 例), 32 例经免疫抑制剂治疗后缓解。另取同期本院收治的 27 例肝血管瘤患者 (经手术取得肝组织) 为对照组, 男性 10 例, 女性 17 例; 年龄 53 ~ 66 岁, 平均 (43.9 ± 7.4) 岁。本研究经医院医学伦理委员会批准, 受试者均签署知情同意书。

1.2 纳入与排除标准

1.2.1 纳入标准 ①无肾脏疾病; ②年龄 ≥ 18 岁;

③根据肝活检结果将 AIH 组患者分为活动期:轻度(肝活检显示,汇管周围散在片状坏死,肝小叶存在散在性坏死细胞,< 1/3 汇管区有炎症细胞)、中度(< 50% 汇管周围坏死,1/3 ~ 2/3 肝小叶内变性,1/3 ~ 2/3 汇管区有炎症细胞)、重度(\geq 50% 汇管周围坏死,> 2/3 肝小叶内变性,> 2/3 汇管区炎症细胞密度增加)^[1],以及缓解期:免疫抑制剂治疗后。

1.2.2 排除标准 ①合并肝硬化;②近6个月内使用过 IFN- α 等药物治疗;③药物引发肝损伤或遗传代谢性肝病等;④合并酒精性、药物性肝病;⑤合并恶性肿瘤;⑥合并肝炎病毒感染;⑦合并原发性胆汁性胆管炎。

1.3 肝功能检测

入院后抽取研究对象 4 mL 静脉血,3 000 r/min 离心 15 min 分离血清。采用全自动生化分析仪(美国贝克曼库尔特有限公司,Coulter AU5800 型)检测血清天门冬氨酸氨基转移酶(aspartate aminotransferase, AST)、丙氨酸氨基转移酶(alanine aminotransferase, ALT)、总胆红素(total bilirubin, TBIL)、 γ -谷氨酰转肽酶(γ -glutamyltranspeptidase, γ -GT)水平,酶联免疫吸附试验检测免疫球蛋白 G (immunoglobulin G, IgG)。

1.4 肝组织中 PD-L1 蛋白、IL28RA 基因表达的检测

超声引导下采用 BARD 一次性全自动活检枪(美国巴德公司)行肝穿刺活检。将取得的肝组织(直径约 2.0 cm)用 4% 甲醛溶液固定,常规脱水、石蜡包埋、切片、染色,在光学显微镜(四川成都英度科技有限公司, LV100POL 型)下观察。通过 ABC 法测定肝组织中 PD-L1 蛋白含量,工作浓度为 1:200,3% H₂O₂ 作用 5 min,切片厚度 4 μ m,去除内源性过氧化物酶,加入兔抗人 PD-L1 多克隆抗体,4 $^{\circ}$ C 条件下过夜,第 2 天清晨加二抗,DAB 染色,苏木精复染。肝细胞胞质和胞膜有棕黄色颗粒出现为阳性结果,阴性对照用 PBS 替代一抗。随机选取每张切片的高倍镜视野,采用病理学图像分析仪(北京艾克腾视科技有限公司, SPqnAB 型)测定 PD-L1 表达(每位患者取 5 个视野进行观察,结果取平均值)的积分吸光度值和平均吸光度值。采用实时荧光定量聚合酶链反应(quantitative real-time polymerase chain reaction, qRT-PCR)检测肝组织 IL28RA 基因表达。取肝组织标本,研碎。提取总 RNA,逆转录成

cDNA,进行 PCR 扩增。反应体系:5 μ L miScript SYBR Green Mix (2 \times),3.0 μ L ddH₂O,1 μ L cDNA 模板,正反向引物各 0.4 μ L、0.2 μ L Rox redereence dye (50 \times)。反应条件:92 $^{\circ}$ C 预变性 30 min,90 $^{\circ}$ C 变性 45 s,72 $^{\circ}$ C 退火 65 s,60 $^{\circ}$ C 延伸 30 s,共 42 个循环。采用 ABI7500 型荧光定量 PCR 仪(美国 ABI 公司)行 qRT-PCR,以 U6 为内参,U6 反向引物:5'-AACGCTTC ACGAATTTGCGT-3',长度 20 bp,正向引物:5'-CTCGC TTCGGCAGCACATA-3',长度 19 bp;IL28RA 反向引物:5'-GACATCTGACAGGCTACTAC-3',长度 20 bp,IL28RA 正向引物:5'-GACGTGACGTAGCGTATCAC-3',长度 20 bp。通过 2^{- $\Delta\Delta$ Ct} 法测定肝组织 IL28RA 基因相对表达量。

1.5 统计学方法

数据分析采用 SPSS 25.0 统计软件。符合正态分布的计量资料以均数 \pm 标准差($\bar{x} \pm s$)表示,比较用 *t* 检验或方差分析,两两比较用 LSD-*t* 检验;相关分析用 Pearson 法。*P* < 0.05 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 活动期与缓解期患者 IL28RA、PD-L1 比较

活动期与缓解期患者 IL28RA、PD-L1 比较,经 *t* 检验,差异均有统计学意义(*P* < 0.05);活动期患者 IL28RA 基因相对表达量低于缓解期患者,PD-L1 高于缓解期患者。见表 1。

表 1 活动期与缓解期患者 IL28RA、PD-L1 比较 ($\bar{x} \pm s$)

分期	<i>n</i>	IL28RA	PD-L1/%
活动期	53	0.3 \pm 0.1	10.9 \pm 3.2
缓解期	32	0.7 \pm 0.2	4.3 \pm 0.6
<i>t</i> 值		9.203	11.519
<i>P</i> 值		0.000	0.000

2.2 活动期与缓解期患者肝功能指标比较

活动期与缓解期患者 AST、ALT、TBIL、 γ -GT 水平比较,经 *t* 检验,差异均有统计学意义(*P* < 0.05);活动期患者 AST、ALT、TBIL、 γ -GT 均高于缓解期患者。见表 2。

2.3 I 型 AIH 患者肝组织病理学表现

缓解期患者均无界面性肝炎,无浆细胞或淋巴细胞浸润,且汇管区无明显坏死。53 例活动期患者

表 2 活动期与缓解期患者肝功能指标比较 ($\bar{x} \pm s$)

分期	<i>n</i>	AST/ (IU/L)	ALT/ (IU/L)	TBIL/ ($\mu\text{mol/L}$)	γ -GT/ (IU/L)
活动期	53	241.7 \pm 26.8	339.6 \pm 41.9	75.3 \pm 8.7	189.4 \pm 20.2
缓解期	32	29.5 \pm 4.6	26.4 \pm 4.1	15.2 \pm 3.4	34.1 \pm 5.7
<i>t</i> 值		44.297	42.064	37.323	42.393
<i>P</i> 值		0.000	0.000	0.000	0.000

中, 界面性肝炎 48 例、淋巴细胞浸润 35 例, 汇管区破坏性炎症 2 例。

2.4 AIH 组与对照组 IL28RA、PD-L1 比较

AIH 组与对照组患者 IL28RA、PD-L1 比较, 经 *t* 检验, 差异均有统计学意义 ($P < 0.05$); AIH 组 IL28RA 基因相对表达量低于对照组, PD-L1 高于对照组。见表 3。

表 3 AIH 组与对照组 IL28RA、PD-L1 比较 ($\bar{x} \pm s$)

组别	<i>n</i>	IL28RA	PD-L1/%
AIH 组	85	0.5 \pm 0.2	8.4 \pm 1.9
对照组	27	0.9 \pm 0.3	2.1 \pm 0.4
<i>t</i> 值		40.283	17.060
<i>P</i> 值		0.000	0.000

2.5 不同肝组织活动度患者 IL28RA、PD-L1、肝功能指标、IgG 比较

重度炎症组、中度炎症组、轻度炎症组、缓解期患者 IL28RA、PD-L1、AST、ALT、TBIL、 γ -GT、IgG 水平比较, 经方差分析, 差异均有统计学意义 ($P < 0.05$); 与缓解期患者比较, 各炎症组 IL28RA 相对表达量降低, PD-L1、AST、ALT、TBIL、 γ -GT、IgG 水平升高。见表 4。

表 4 不同肝组织活动度患者 IL28RA、PD-L1、肝功能指标、IgG 比较 ($\bar{x} \pm s$)

组别	<i>n</i>	IL28RA	PD-L1/%	AST/(IU/L)	ALT/(IU/L)	TBIL/($\mu\text{mol/L}$)	γ -GT/(IU/L)	IgG
重度炎症组	8	0.2 \pm 0.1 ^{①②③}	12.6 \pm 3.7 ^{①②③}	281.3 \pm 29.5 ^{①②③}	372.5 \pm 40.6 ^{①②③}	81.6 \pm 9.5 ^{①②③}	217.3 \pm 24.8 ^{①②③}	3.26 \pm 0.91 ^{①②③}
中度炎症组	12	0.3 \pm 0.1 ^{①②}	10.2 \pm 2.8 ^{①②}	244.5 \pm 25.4 ^{①②}	336.3 \pm 32.5 ^{①②}	74.1 \pm 8.0 ^{①②}	186.2 \pm 19.1 ^{①②}	2.87 \pm 0.79 ^{②③}
轻度炎症组	33	0.5 \pm 0.2 ^①	6.7 \pm 1.8 ^①	202.4 \pm 20.9 ^①	281.5 \pm 26.4 ^①	51.3 \pm 6.8 ^①	141.9 \pm 15.3 ^①	2.09 \pm 0.64 ^①
缓解期	32	0.7 \pm 0.2	4.3 \pm 0.6	29.5 \pm 4.6	26.4 \pm 4.1	15.2 \pm 3.4	34.1 \pm 5.7	1.73 \pm 0.71
<i>F</i> 值		24.499	55.289	776.644	965.526	429.432	782.992	43.265
<i>P</i> 值		0.000	0.000	0.000	0.000	0.000	0.000	0.000

注: ①与缓解期比较, $P < 0.05$; ②与轻度炎症组比较, $P < 0.05$; ③与中度炎症组比较, $P < 0.05$ 。

2.6 I 型 AIH 患者 IL28RA、PD-L1 表达与肝功能指标的相关性

I 型 AIH 患者 IL28RA 表达与 AST、ALT、TBIL 均呈负相关 ($r = -0.567$ 、 -0.671 和 -0.549 , 均 $P = 0.000$), 与 γ -GT 无关 ($r = -0.236$, $P = 0.368$); I 型 AIH 患者 PD-L1 表达与 AST、ALT、TBIL、血清 IgG 均呈正相关 ($r = 0.643$ 、 0.598 、 0.552 和 0.476 , 均 $P = 0.000$), 与 γ -GT 无关 ($r = 0.149$, $P = 0.098$)。

3 讨论

有研究认为, PD-L1 在免疫反应中具有重要作用, PD-L1 与 PD-1 结合时向 T 淋巴细胞传递负性共刺激信号, 阻止细胞增殖和活化, 并导致其功能受损和死亡, 这种负性抑制作用在淋巴细胞免疫反应的效应部位和起始部位起着双重作用, 可以保护机体免受自身免疫性疾病的侵害, 同时维持机体免疫

系统平衡, 有助于减轻免疫损伤^[10-11]。有研究指出, 阻断 PD-1/PD-L1 通路在实验性自身免疫性糖尿病、自身免疫性脑脊髓炎等多种自身免疫动物模型中具有重要作用^[12-13]。通过阻断 PD-1/PD-L1 通路, 可以减少负性共刺激信号的传递, 降低免疫反应的抑制作用, 有助于减缓疾病的进展和恶化, 这种策略可能为自身免疫性疾病提供新的治疗途径。FLOROU 等^[14]在 PD-L1 缺陷的自身免疫性肝炎小鼠模型中观察到 CD8⁺ T 淋巴细胞失去了正常的凋亡功能, 并在肝脏内大量聚积。这种失调的免疫反应导致肝细胞损伤, 进一步加重疾病严重程度, 提示 PD-L1 在肝炎等自身免疫性疾病中发挥重要的调节作用, 有助于维持免疫系统的平衡和稳定。有研究表明, 血清 PD-L1 水平反映 I 型 AIH 患者的临床特征, 可用于诊断 I 型 AIH, 表明 PD-1/PD-L1 介导的免疫异常参与 AIH 的发展、发生^[15-16]。国外 KEMME 等^[17]

研究表明,部分诱发因子、自身免疫异常等因素的相互作用在 AIH 发展中扮演着重要角色,诸多发病因素可打破自身免疫耐受,引发 T 细胞介导的多种自身免疫性疾病。IL28RA 是 IFN- λ 的 A 型受体,主要分布于部分上皮细胞与免疫细胞,可通过结合 IFN- λ 参与调节免疫细胞活化状态^[18]。

本研究中,活动期患者 PD-L1 水平高于缓解期患者,且 I 型 AIH 患者 PD-L1 水平高于对照组,患者 PD-L1 水平随着肝组织炎症活动度的增强而升高。BAO 等^[19]研究认为,当机体激活特异性效应 T 淋巴细胞时,会增加 PD-L1 表达,可能为机体对自身免疫反应的一种代偿效应,并对该部位过强的免疫反应产生抑制,当这些平衡关系失衡时,机体会因过度的免疫反应而引发免疫损伤。国外 QIU 等^[20]研究指出,肝细胞炎症反应可诱导 PD-L1 高表达,PD-L1 水平随着炎症活动度的增强而升高,期间会有效抑制反应性 T 淋巴细胞,从而降低自身免疫受损。AST、ALT、TBIL 为反映肝脏炎症活动度的敏感性指标。本研究中, I 型 AIH 患者 PD-L1 表达与 AST、ALT、TBIL 均呈正相关。分析原因为当特异性 T 淋巴细胞功能部分恢复后,在某些情况下会引发机体免疫状态紊乱,这可能导致肝脏内炎症细胞浸润增多,加剧炎症反应,进而增加肝细胞死亡数量;此外,还可能引起肝内胆管结构紊乱,胆红素代谢障碍和胆汁排泄的补偿问题。为维持肝脏免疫耐受状态,机体可能过度表达 PD-L1,起到负调节的作用,抑制过度活化的免疫反应,以减轻炎症和损伤的程度^[21]。相关研究指出,ALT、TBIL 水平与 AIH 患者 PD-L1 表达水平呈正相关,与本研究报道相符^[22]。IL28RA 基因编码的蛋白属于 II 细胞因子受体家族,可结合 IL-10 受体 β 组成一个受体复合物,该受体复合物可与 IFN- λ 的 3 个细胞因子(IL-29、IL-28B、IL-28A)相互作用,细胞高表达此受体复合物会造成细胞对 IL-28B 的反应减弱,对 IL-29、IL-28A 的反应增强,通过刺激 JAK-STAT 信号通路,参与细胞凋亡、免疫调节等多种生物学过程^[23]。LIU 等^[24]研究证实,IL28RA 表达与系统性红斑狼疮等多种自身免疫疾病的发生、发展关系密切。本研究中, I 型 AIH 患者 IL28RA 相对表达量低于对照组,活动期 PD-L1 低于缓解期,随着肝组织炎症活动度增强,患者 PD-L1 水平逐渐降低。分析原因为随着肝脏炎症活动度

增强,IL28R 受体不断缺失,造成 IFN- λ 无法发挥调节免疫功能紊乱、抑制过度炎症反应的作用,从而失去对肝病组织变异的调控,最终造成 AIH 恶化^[25]。本研究中, I 型 AIH 患者 IL28RA 与 AST、ALT、TBIL 均呈负相关。其原因可能为 IL28RA 通过调节免疫反应和炎症过程,影响肝脏细胞的损伤程度,在某些情况下 IL28RA 高表达可能与免疫调节相关的信号通路有关,从而抑制肝脏的炎症反应和细胞损伤,导致 AST、ALT、TBIL 等指标水平下降。本研究结果显示, γ -GT 与 I 型 AIH 患者 PD-L1、IL28RA 表达水平无明显关系。可能原因为 γ -GT 明显升高的 I 型 AIH 患者也可能伴酒精性肝病或其他自身免疫性肝病, γ -GT 无法准确反映肝脏炎症活动度。本研究结果可能为 AIH 的诊断和治疗提供新的线索。通过进一步研究 IL28RA 和 PD-L1 在 AIH 发病机制中的作用,有望为开发新的治疗策略和药物提供理论依据。此外,这些发现也有助于深入理解 AIH 的病理生理机制,为临床诊疗提供更准确的生物标志物和靶点。

综上所述, I 型 AIH 患者与 IL28RA、PD-L1 表达与肝功能密切相关。 I 型 AIH 患者 IL28RA 表达下调,PD-L1 表达上调。IL28RA 表达与肝功能、肝组织炎症活动度呈负相关,PD-L1 表达与肝功能、肝组织炎症活动度及血清 IgG 水平呈正相关。

参 考 文 献 :

- [1] 黄小桃,颜耿杰,苏会吉,等. 中西医结合治疗原发性胆汁性胆管炎-自身免疫性肝炎重叠综合征 1 例[J]. 中西医结合肝病杂志, 2024, 34(1): 74-76.
- [2] 陈玉春,高春,郑立婷,等. 性激素和 Treg/Th17 失衡在自身免疫性肝炎中的作用及研究进展[J]. 胃肠病学和肝病学杂志, 2024, 33(1): 98-101.
- [3] 闫玉婷,贾桂,孟琴,等. 自身免疫性肝炎和原发性胆汁性胆管炎患者甲状腺功能变化及其对治疗应答的影响[J]. 实用肝脏病杂志, 2024, 27(1): 52-55.
- [4] SIRBE C, SIMU G, SZABO I, et al. Pathogenesis of autoimmune hepatitis-cellular and molecular mechanisms[J]. Int J Mol Sci, 2021, 22(24): 13578.
- [5] 姜珊,张金娜. 血清抗-FH、GP73、IFI16 在自身免疫性肝炎中水平及与肝组织炎症活动的相关性[J]. 标记免疫分析与临床, 2023, 30(2): 208-212.
- [6] 王变,沙敏,肖丽,等. 自身免疫性肝炎患者外周血 T 淋巴细胞 PD-1/PD-L1 表达及其与肝功能指标的相关性[J]. 临床输血与检验, 2022, 24(5): 626-634.
- [7] 刘璐,徐院生,黄伟谦,等. PD-1/PD-L1 免疫哨卡介导的免疫调

- 节在类风湿性关节炎中的研究进展[J]. 中国医药导报, 2022, 19(32): 35-38.
- [8] BAI X L, CHEN T W, LI Y Q, et al. PD-L1 expression levels in mesenchymal stromal cells predict their therapeutic values for autoimmune hepatitis[J]. *Stem Cell Res Ther*, 2023, 14(1): 370.
- [9] 中华医学会肝病学会. 自身免疫性肝炎诊断和治疗指南(2021)[J]. 临床肝胆病杂志, 2022, 38(1): 42-49.
- [10] 孙立华, 朱斌, 王昕红. 慢性乙肝患者血中细胞毒性T淋巴细胞表面PD-1/PD-L1的表达与病情的相关性[J]. 中国现代医学杂志, 2016, 26(20): 30-33.
- [11] 熊克宫, 柯坤宇, 孔金峰, 等. I型自身免疫性肝炎患者外周血T淋巴细胞PD-L1的表达情况及其与肝脏炎症活动度的相关性分析[J]. 临床肝胆病杂志, 2018, 34(6): 1248-1252.
- [12] ZHU J X, CHEN H X, CUI J J, et al. Oroxylin A inhibited autoimmune hepatitis-induced liver injury and shifted Treg/Th17 balance to Treg differentiation[J]. *Exp Anim*, 2023, 72(3): 367-378.
- [13] KAWADA-HORITANI E, KITA S, OKITA T, et al. Human adipose-derived mesenchymal stem cells prevent type 1 diabetes induced by immune checkpoint blockade[J]. *Diabetologia*, 2022, 65(7): 1185-1197.
- [14] FLOROU V, PURI S, GARRIDO-LAGUNA I, et al. Considerations for immunotherapy in patients with cancer and comorbid immune dysfunction[J]. *Ann Transl Med*, 2021, 9(12): 1035.
- [15] MI Y, HAN J M, ZHU J, et al. Role of the PD-1/PD-L1 signaling in multiple sclerosis and experimental autoimmune encephalomyelitis: recent insights and future directions[J]. *Mol Neurobiol*, 2021, 58(12): 6249-6271.
- [16] ADAMCZYK M, KRASOWSKA D. PD1/PD-L1 pathway in psoriasis and psoriatic arthritis: a review[J]. *Postepy Dermatol Alergol*, 2021, 38(6): 925-930.
- [17] KEMME S, MACK C L. Pediatric autoimmune liver diseases: autoimmune hepatitis and primary sclerosing cholangitis[J]. *Pediatr Clin North Am*, 2021, 68(6): 1293-1307.
- [18] 苏晨, 张国山, 潘家超, 等. IL28RA在胃癌组织中的表达及其与临床病理特征和预后的关系[J]. 现代肿瘤医学, 2023, 31(13): 2486-2490.
- [19] BAO Z Y, SUN X W, CHEN W, et al. Two severe adverse events triggered by an anti-PD-1 immune checkpoint inhibitor in an advanced lung cancer patient: a case report and review of the literature[J]. *Ann Transl Med*, 2021, 9(16): 1358.
- [20] QIU Q, WU C, TANG W, et al. Development and validation of a risk-prediction model for immune-related adverse events in patients with non-small-cell lung cancer receiving PD-1/PD-L1 inhibitors[J]. *J Zhejiang Univ Sci B*, 2023, 24(10): 935-942.
- [21] 徐力, 聂柳燕, 汪胡燕, 等. 自身免疫性疾病中程序性细胞死亡因子1及其配体的研究进展[J]. 中华全科医学, 2022, 20(5): 832-835.
- [22] 柯坤宇, 熊克宫, 魏大海, 等. 自身免疫性肝炎患者肝组织程序性细胞死亡因子配体1的表达及其与肝功能的相关性[J]. 中华传染病杂志, 2016, 34(10): 577-581.
- [23] PEI Y, CUI X P, WANG Y. Regulation of IL-10 expression and function by JAK-STAT in CD8⁺ T cells[J]. *Int Immunopharmacol*, 2024, 128: 111563.
- [24] LIU L, QI Y L, HUANG D K, et al. Downregulated expression of IL-28RA is involved in the pathogenesis of pancreatic ductal adenocarcinoma[J]. *Int J Oncol*, 2021, 59(2): 55.
- [25] DERNONCOURT A, LIABEU S, BENNIS Y, et al. Fetal and neonatal adverse drug reactions associated with biologics taken during pregnancy by women with autoimmune diseases: insights from an analysis of the World Health Organization pharmacovigilance database (VigiBase®) [J]. *BioDrugs*, 2023, 37(1): 73-87.

(童颖丹 编辑)

本文引用格式: 陈杰, 周长雄, 龚秀敏, 等. I型自身免疫性肝炎患者 IL28RA、PD-L1 表达及与肝功能的相关性分析[J]. 中国现代医学杂志, 2024, 34(12): 78-83.

Cite this article as: CHEN J, ZHOU C X, GONG X M, et al. Expressions of IL28RA and PD-L1 and their correlations with liver function in patients with type 1 autoimmune hepatitis[J]. *China Journal of Modern Medicine*, 2024, 34(12): 78-83.