

肿瘤防治研究

Cancer Research on Prevention and Treatment

干扰素对JAK2 V617F阳性骨髓增殖性肿瘤PD-1/PD-L1及Treg表达的影响

张丽军, 齐峰, 成志勇, 张朝, 吴士杰, 郭艳涛, 孙丽娜, 彭占仙, 梁文同

引用本文:

张丽军, 齐峰, 成志勇, 等. 干扰素对JAK2 V617F阳性骨髓增殖性肿瘤PD-1/PD-L1及Treg表达的影响[J]. 肿瘤防治研究, 2019, 46(01): 63–67.

ZHANG Lijun, QI Feng, CHENG Zhiyong, et al. Effects of Interferon on PD-1/PD-L1 and Treg Expression in JAK2 V617F-positive Myeloproliferative Neoplasms[J]. *Zhong Liu Fang Zhi Yan Jiu*, 2019, 46(01): 63–67.

在线阅读 View online: <https://doi.org/10.3971/j.issn.1000-8578.2019.18.0937>

您可能感兴趣的其他文章

Articles you may be interested in

肺腺癌组织中PD-L1表达与18F-FDG摄取的相关性

Correlation Between PD-L1 Expression and 18F-FDG Uptake in Lung Adenocarcinoma

肿瘤防治研究. 2019, 46(11): 994–997 <https://doi.org/10.3971/j.issn.1000-8578.2019.19.0500>

免疫检查点抑制剂在非小细胞肺癌治疗中面临的问题

Challenges of Immune Checkpoint Inhibitors in Treatment of Non-small Cell Lung Cancer

肿瘤防治研究. 2019, 46(06): 556–560 <https://doi.org/10.3971/j.issn.1000-8578.2019.18.1563>

程序性死亡受体1和淋巴细胞激活基因3在食管胃交界部腺癌围手术期的表达及意义

Expression of Programmed Cell Death 1 and Lymphocyte Activation Gene 3 in Perioperation of Adenocarcinoma of Esophagogastric Junction and Related Significance

肿瘤防治研究. 2019, 46(05): 436–439 <https://doi.org/10.3971/j.issn.1000-8578.2019.18.1518>

抑制乳腺癌患者自体CD3AK细胞PD-1的表达对杀伤MCF-7/adr细胞的影响

Improvement of Cytotoxicity of Autologous CD3AK Cells in Breast Cancer Patients to MCF-7/adr Cells by Suppressing PD-1 Expression

肿瘤防治研究. 2017, 44(9): 580–584 <https://doi.org/10.3971/j.issn.1000-8578.2017.17.0154>

PD1/PD-L1激活促进癌症发生、发展和转移的研究进展

Novel Findings on Activation of PD1/PD-L1 that Contributes to Cancer Development and Metastasis

肿瘤防治研究. 2017, 44(6): 423–427 <https://doi.org/10.3971/j.issn.1000-8578.2017.17.0087>



杂志官网



微信公众号

干扰素对JAK2 V617F阳性骨髓增殖性肿瘤PD-1/PD-L1及Treg表达的影响

张丽军^{1,2}, 齐峰², 成志勇², 张朝², 吴士杰³, 郭艳涛², 孙丽娜², 彭占仙², 梁文同²
Effects of Interferon on PD-1/PD-L1 and Treg Expression in JAK2 V617F-positive Myeloproliferative Neoplasms

ZHANG Lijun^{1,2}, QI Feng², CHENG Zhiyong², ZHANG Zhao², WU Shijie³, GUO Yantao², SUN Li'na², PENG Zhanxian², LIANG Wentong²

1. Graduate School, Chengde Medical University, Chengde 067000, China; 2. Department of Hematology, The No.1 Hospital of Baoding, Baoding 071000, China; 3. Department of Pathology, Shijiazhuang City Luancheng People's Hospital, Shijiazhuang 050000, China
Corresponding Author: CHENG Zhiyong, E-mail: dzczy@163.com

Abstract: Objective To explore the effect of interferon-alpha-2b (IFN-alpha 2b) on the expression of programmed death receptor-1 (PD-1), programmed death ligand-1 (PD-L1) and CD4⁺ CD25⁺ Foxp3⁺ regulatory T cell (Treg) in JAK2 V617F-positive myeloproliferative neoplasms (MPN) and related clinical significance. **Methods** We collected 61 cases of JAK2 V617F-positive MPN patients, including 41 cases as the newly diagnosed group, 20 cases as the IFN-α2b treatment group and 20 healthy volunteers as control group. JAK2 V617F/JAK2 ratio was detected by fluorescence quantitative polymerase chain reaction (FQ-PCR). The expression levels of PD-1 and PD-L1 in bone marrow and Treg in peripheral blood were detected by flow cytometry. The bone marrow and peripheral blood samples from 15 patients were selected and treated with 1×10⁶ U/L IFN-α2b for 48h; and then the expression levels of PD-1, PD-L1 and Treg were detected. **Results** The expression levels of JAK2 V617F, PD-1, PD-L1 and Treg in the newly diagnosed group were significantly higher than those in IFN-α2b treatment group and control group ($P < 0.05$). The expression levels of PD-1, PD-L1 and Treg in the patients with JAK2 V617F/JAK2 ratio $\geq 50\%$ were significantly higher than those with mutation rate $< 50\%$ ($P < 0.05$). JAK2 V617F burden was positively correlated with PD-1, PD-L1 in bone marrow and PD-1 in lymphocyte, while not correlated with Treg. The expression of PD-1, PD-L1 and Treg in primary MPN cells were inhibited by IFN-α2b after 48 hours ($P < 0.05$). **Conclusion** PD-1, PD-L1 and Treg participate in the pathogenesis of MPN together. Interferon could inhibit the progress of MPN via inhibiting the expression of JAK2 V617F, PD-1, PD-L1 and Treg.

Key words: PD-1; PD-L1; Treg; Myeloproliferative neoplasms (MPN); Interferon

摘要: 目的 探讨干扰素-α2b (IFN-α2b) 对JAK2 V617F阳性骨髓增殖性肿瘤 (MPN) 患者中程序性死亡受体-1 (PD-1)、程序性死亡配体-1 (PD-L1) 及CD4⁺ CD25⁺ Foxp3⁺调节性T细胞 (Treg) 表达的影响及临床意义。方法 收集JAK2 V617F阳性MPN患者61例, 包括初治组41例、IFN-α2b治疗组20例, 健康对照组20例。应用荧光定量PCR检测JAK2 V617F/JAK2突变率, 流式细胞术检测PD-1、PD-L1、Treg的表达情况。选取15例患者骨髓及外周血标本进行体外细胞培养, 应用1×10⁶ U/L IFN-α2b作用48 h后检测PD-1、PD-L1及Treg表达情况。结果 初治组的JAK2 V617F、PD-1、PD-L1及Treg表达明显高于IFN-α2b治疗组及对照组 (均 $P < 0.05$)。JAK2 V617F突变率 $\geq 50\%$ 患者骨髓髓系细胞PD-1、PD-L1及外周血Treg细胞均明显高于突变率 $< 50\%$ 患者 (均 $P < 0.05$)。相关性分析结果显示JAK2 V617F突变率与骨髓髓系细胞PD-1、PD-L1和淋巴细胞PD-1呈正相关, 与Treg表达无相关性。1×10⁶ U/L IFN-α2b作用48 h后能够体外抑制MPN原代细胞PD-1、PD-L1及Treg的表达 ($P < 0.05$)。结论 PD-1、PD-L1及Treg共同参与了MPN的发病过程, 干扰素能够不同程度抑制MPN JAK2 V617F、PD-1、PD-L1及Treg表达, 进而抑制MPN的进展。

关键词: 程序性死亡受体-1; 程序性死亡配体-1; 调节性T细胞; 骨髓增殖性肿瘤; 干扰素

中图分类号: R733.3

文献标识码: A

开放科学(资源服务)

标识码(OSID):



收稿日期: 2018-07-10; 修回日期: 2018-08-23

作者单位: 1. 067000 承德, 承德医学院研究生院; 2. 071000 保定, 保定市第一医院血液内科; 3. 050000 石家庄, 石家庄市栾城人民医院病理科

通信作者: 成志勇, E-mail: dzczy@163.com

作者简介: 张丽军 (1992-), 女, 硕士, 医师, 主要从事恶性血液病靶向治疗

0 引言

骨髓增殖性肿瘤 (myeloproliferative neoplasms, MPN) 是指分化相对成熟的一系或多系骨髓细胞不断地克隆增殖所致的一组肿瘤性疾病。大部分MPN患者中存在着JAK2 V617F、JAK2基因第12号外显子 (exon 12)、MPL W515K基因第10号外显子 (exon 10)、钙网蛋白 (calreticulin, CARL) 等突变^[1]。JAK2 V617F突变导致酪氨酸激酶过度活化并持续激活JAK/STAT等信号通路^[2]。干扰素 α -2b (interferon alpha, IFN- α 2b) 通过作用于JAK-STAT信号通路, 发挥其抗肿瘤、抗血管新生、影响细胞迁移的作用^[3], 可用于MPN的经典治疗。相关研究显示, 干扰素 α -2b可使约80%的MPN患者达到血液学缓解, 并可以减轻脾肿大, 且不存在向白血病转化的潜在风险^[4]。

程序性死亡受体-1 (programmed death-1, PD-1) 即CD279, 主要表达于活化的T淋巴细胞、B淋巴细胞、自然杀伤 (NK) 细胞表面, 其介导的抑制信号在自身免疫、肿瘤免疫、移植免疫和感染免疫方面发挥了重要的负性调节作用^[5]。程序性死亡配体-1 (programmed death-ligand 1, PD-L1) 即CD274, 是PD-1的配体, 主要表达于抗原递呈细胞 (APC) 及肿瘤细胞^[6]。PD-L1与T细胞受体PD-1结合后可诱导T细胞耗竭、失活、凋亡^[7], 形成免疫抑制的肿瘤微环境, 导致肿瘤免疫逃逸。调节性T细胞 (regulatory T cells, Treg) 是一群具有免疫抑制功能的T细胞, CD4⁺Treg主要作用是抑制自身反应性T细胞, 发挥负调控免疫系统的作用^[8]。

JAK2 V617F阳性的MPN患者中PD-1/PD-L1及Treg的表达及干扰素对其表达的影响尚无相关报道。本研究初步探讨了PD-1、PD-L1及Treg在JAK2 V617F阳性患者的表达及干扰素对PD-1/PD-L1通路及Treg的影响, 以期对MPN的诊疗提供新的思路及理论依据。

1 资料与方法

1.1 临床资料

收集2016年10月—2018年4月在保定市第一医院门诊或住院接受定量PCR检测确定有JAK2 V617F突变的MPN患者61例, 其诊断均符合2016年WHO血液学疾病诊断标准。分为初治组41例, 男23例, 女18例, 年龄27~82岁, 中位年龄60岁。其中真性红细胞增多症 (PV) 11例、原发性血小板增多症 (ET) 18例、原发性骨髓纤维化 (PMF) 12例; IFN- α 2b治疗组20例, 男11例, 女9例, 年龄

27~81岁, 中位年龄62岁。其中真性红细胞增多症 (PV) 6例、原发性血小板增多症 (ET) 8例、原发性骨髓纤维化 (PMF) 6例, IFN- α 2b治疗组均接受IFN- α 2b皮下或肌肉注射, 每次300万U, 3次/周, 治疗6月以上; 另收集20例健康志愿者作为对照组, 男10例, 女10例, 年龄25~66岁, 中位年龄59岁。研究方案由保定市第一医院伦理委员会批准, 所有对象均签署知情同意书。

1.2 试剂

IFN- α 2b购自北京凯因科技股份有限公司 (批号20170046), 人外周血淋巴细胞分离液购自天津灏洋华科生物科技有限公司 (产品编号: 2010C1119), FITC标记的CD3、CD4、CD8单抗、PE标记的CD25单抗及APC标记的Foxp3单抗均购自美国BD公司 (Becton, Dickinson and Company), PD-1 (FITC Mouse Anti-Human CD279, 批号7285690) 及PD-L1 (PE Mouse Anti-Human CD274, 批号7104833) 抗体购自美国BD PharmingenTM公司, 血液基因组DNA提取试剂盒购自北京博迈德生化科技有限公司, 引物由北京赛百盛公司合成, TaqMan Gene Expression MasterMix购自ABI公司。

1.3 试验方法

1.3.1 实时荧光定量PCR (qRT-PCR) JAK2 V617F突变量检测 分别采集各组的新鲜骨髓液2 ml, 以100 U/ml的肝素钠抗凝, DNA提取试剂盒提取标本DNA, 终浓度50~100 ng/ μ l, qRT-PCR (包括探针反应) 反应体系共25 μ l, 反应条件: 50 $^{\circ}$ C 2 min, 95 $^{\circ}$ C 10 min 1循环, 95 $^{\circ}$ C 15 s, 60 $^{\circ}$ C 1 min 40循环, 设置空白对照及标准品。依照标准品计算JAK2及JAK2 V617F的绝对拷贝值, 计算JAK2 V617F与JAK2的比值, 即JAK2 V617F突变率。PCR反应体系引物序列及探针如下: JAK2上游引物: 5'-CAG CAA GTA TGA TGA GCA AGC TTT-3', 下游引物: 5'-TGA ACC AGA ATA TTC TCG TCT CCAC-3'; 探针: 5'-FAM-TCA CAA GCA TTT GGT TTT-MGB-3'; JAK2 V617F下游引物: 5'-CCA GAA TAT TCT CGT CTC CAC TGA A-3'。

1.3.2 流式细胞学检测PD-1、PD-L1的表达 收集各组骨髓细胞, 分别加入0.8 μ l PD-1抗体、1 μ l PD-L1抗体充分混匀后室温避光孵育15 min。加入溶血素 (1:1 000) 低速涡流混匀, 室温避光静置8~10 min, 离心弃上清液。PBS洗涤1次, 1 ml PBS重悬细胞后上机检测。CellQuest软件获取 1×10^6 个细胞进行分析, 以CD45/SSC设门分出髓系细胞群及淋巴细胞群, 以CD45阳性率及颗粒度分为髓系

细胞群及淋巴细胞群，分别检测髓系细胞及淋巴细胞表面PD-1、PD-L1的表达。PD-1、PD-L1表达高于20%为阳性表达。

1.3.3 流式细胞学检测Treg的表达 收集各组外周血单个核细胞加入荧光素标记的单克隆抗体CD3、CD4、CD8、CD25。PBS缓冲液洗涤一次，离心弃上清液。加1 ml Foxp3 Fixation/permeabilization工作液。室温避光孵育40 min。PBS洗涤2次。重悬细胞加入二抗Foxp3，室温避光孵育20 min。PBS洗一次后重悬细胞，上机检测Treg。

1.3.4 原代细胞培养 无菌条件下取15例初治MPN患者抗凝骨髓液和外周血4 ml，应用淋巴细胞分离液分离单个核细胞，取含10%新生牛血清的RPMI1640培养液重悬细胞，置于50 ml细胞培养瓶中，加入PBS稀释后的IFN- α 2b至终浓度 1×10^6 U/L放入37℃、5%CO₂饱和湿度环境培养48 h，取培养后细胞检测骨髓髓系细胞PD-1、PD-L1及外周血Treg的表达。

1.4 统计学方法

SPSS19.0软件进行统计学分析，多组间比较采用方差分析，组间两两比较选用 q 检验或 t 检验，两变量的相关程度采用Pearson直线相关分析法分析，干扰素体外干预数据为非正态分布，采用Wilcoxon秩和检验分析，检验水准 $\alpha=0.05$ ， $P<0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 各组JAK2 V617F、PD-1、PD-L1及Treg表达分析

初治组JAK2 V617F、髓系细胞PD-1、髓系细胞PD-L1及Treg表达均高于IFN- α 2b治疗组和对照组（ $P<0.05$ ）；IFN- α 2b治疗组JAK2 V617F、髓系细胞PD-1、髓系细胞PD-L1及Treg表达高于对照组（ $P<0.05$ ）。

初治组和IFN- α 2b治疗组淋巴细胞PD-1、PD-L1表达水平虽然高于对照组，但表达量低，且差异无统计学意义（均 $P>0.05$ ），见表1、图1。

2.2 JAK2 V617F突变量 $<50\%$ 组和JAK2 V617F突变量 $\geq 50\%$ 组PD-1、PD-L1及Treg的表达

将41例初治组患者进行分层分析，分为JAK2 V617F突变量 $<50\%$ 组、JAK2 V617F突变量 $\geq 50\%$ 组，分别有20例、21例。结果显示：JAK2 $<50\%$ 组PD-1、PD-L1及Treg的表达明显低于JAK2 $\geq 50\%$ 组，差异有统计学意义（ $P<0.05$ ），见表2。

2.3 JAK2 V617F阳性MPN患者JAK2 V617F、PD-1、PD-L1及Treg表达的相关性

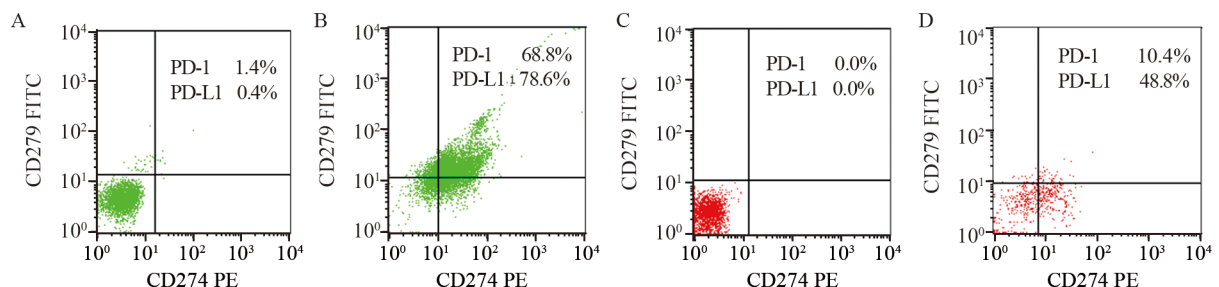
Pearson相关性分析表明，JAK2 V617F突变量与髓系细胞PD-1、PD-L1、淋巴细胞PD-1表达呈正相关（ $r=0.498$ ， $P<0.01$ ； $r=0.686$ ， $P<0.01$ ； $r=0.406$ ， $P<0.01$ ）；髓系细胞PD-1与髓系细胞PD-L1、淋巴细胞PD-1表达正相关（ $r=0.758$ ， $P<0.01$ ； $r=0.382$ ，

表1 JAK2 V617F阳性骨髓增殖性肿瘤不同组JAK2 V617F、PD-1、PD-L1及Treg表达量的关系（ $\bar{x}\pm s$ ）

Figure1 Expression of JAK2 V617F, PD-1, PD-L1 and Treg in different groups of JAK2 V617F-positive myeloproliferative neoplasms ($\bar{x}\pm s$)

Groups	JAK2 V617F (%)	PD-1 in myeloid cells(%)	PD-L1 in myeloid cells(%)	PD-1 in lymphocyte(%)	PD-L1 in lymphocyte(%)	Treg(%)
Newly diagnosed group	54.12 $\pm$ 24.86*	40.87 $\pm$ 23.11**	44.79 $\pm$ 19.15**	3.26 $\pm$ 3.92	5.30 $\pm$ 7.95	12.24 $\pm$ 7.41**
IFN- α 2b treatment group	40.12 $\pm$ 20.55	17.86 $\pm$ 10.59#	29.95 $\pm$ 14.83#	2.25 $\pm$ 2.46	4.02 $\pm$ 5.88	5.26 $\pm$ 3.64#
Control group	0	1.62 $\pm$ 0.78	1.63 $\pm$ 0.84	0.21 $\pm$ 0.31	0.16 $\pm$ 0.21	1.24 $\pm$ 0.83
F	1.099	15.192	4.169	4.557	0.322	2.762
P	0.020	0.000	0.004	0.295	0.526	0.000

Notes: *: $P<0.05$, compared with the IFN- α 2b treatment group; #: $P<0.05$, compared with the control group



A: control group of myeloid cells; B: newly diagnosed group of myeloid cells; C: control group of lymphocyte; D: newly diagnosed group of lymphocyte

图1 PD-1、PD-L1在JAK2 V617F阳性骨髓增殖性肿瘤初治组和健康对照组中的表达情况

Figure1 Expression of PD-1 and PD-L1 in control group and newly diagnosed group of JAK2 V617F-positive myeloproliferative neoplasms

表2 JAK2 V617F突变量与PD-1、PD-L1及Treg的表达的关系 ($\bar{x} \pm s$)

Table2 Relationship between JAK2 V617F and expression of PD-1, PD-L1 and Treg ($\bar{x} \pm s$)

JAK2 V617F/JAK2 Rate	<i>n</i>	PD-1 in myeloid cells(%)	PD-L1 in myeloid cells(%)	PD-1 in lymphocyte (%)	Treg (%)
<50%	20	26.25±22.28	31.38±15.79	1.99±2.01	8.72±5.65
≥50%	21	42.86±19.61	51.43±17.12	4.20±4.62	11.61±8.70
<i>t</i>		3.028	4.730	2.532	1.572
<i>P</i>		0.004	0.000	0.014	0.121

$P < 0.05$)。Treg与各组均无相关性 ($P > 0.05$)。淋巴细胞PD-L1各组间无相关性 ($P > 0.05$)。

2.4 IFN- α 2b对体外培养MPN原代细胞PD-1、PD-L1及Treg表达的影响

1×10^6 U/L IFN- α 2b体外干预原代细胞后, 髓系细胞PD-1、PD-L1及Treg的表达减低, 差异有统计学意义 ($P < 0.05$) , 淋巴细胞PD-1表达差异无统计学意义 ($P > 0.05$) , 见表3。

表3 IFN- α 2b作用前后髓系细胞PD-1、PD-L1, 淋巴细胞PD-1及Treg表达量的比较 ($\bar{x} \pm s$)

Table3 Comparison of PD-1, PD-L1 expressions in myeloid cells, PD-1 expression in lymphocyte, Treg expression before and after IFN- α 2b treatment ($\bar{x} \pm s$)

Groups	<i>n</i>	PD-1 in myeloid cells (%)	PD-L1 in myeloid cells (%)	PD-1 in lymphocyte (%)	Treg (%)
Before interference	15	48.48±19.70	42.54±22.14	4.21±4.32	10.0±19.40
After interference	15	45.55±19.59	35.79±19.12	1.67±1.28	5.27±6.54
<i>F</i>		0.636	0.677	0.199	0.972
<i>P</i>		0.011	0.006	0.476	0.000

3 讨论

包括血液系统恶性肿瘤在内的多种肿瘤细胞存在着免疫逃逸机制。免疫检查点可以激活T细胞诱导的调节通路。抑制共刺激信号可以促进T细胞增殖, 进而防止致癌突变。免疫检查点在阻断宿主免疫应答中起着至关重要的作用^[9]。其中PD-1/PD-L1作为免疫检查点重要成员, 已成为肿瘤免疫治疗的重要靶点^[10-12]。本研究检测了61例JAK2 V617F阳性MPN患者PD-1、PD-L1的表达。初治组PD-1、PD-L1均高表达, 且IFN- α 2b治疗组PD-1、PD-L1的表达量较初治组明显减低。同时JAK2 V617F的表达与PD-1、PD-L1呈正相关。

细胞因子受体JAK-STAT通路是一条重要的细胞增殖信号转导通路, 该通路的激活对促进细

胞增殖、抑制细胞凋亡具有重要作用^[13]。IFN- α 2b可以通过调控JAK-STAT信号通路发挥其抗肿瘤作用^[2]。有研究表明, 在肝癌中JAK/STAT1是IFN- γ 诱导人肝癌细胞系PD-L1表达的主要途径, TNF- α 和IFN- γ 可协同诱导肝癌细胞PD-L1的表达^[14]。在黑色素瘤中, IFN α 与PD-1/PD-L1抑制剂或可产生协同效应^[15]。本研究中MPN患者应用IFN- α 2b后JAK2 V617F表达量明显减少, 且PD-1、PD-L1表达量亦减低。原代细胞培养结果显示干扰素可以下调PD-1、PD-L1的表达。表明干扰素可能通过负反馈调控JAK-STAT信号通路, 进而下调PD-1/PD-L1信号通路, 达到抑制肿瘤的作用。

Treg在肿瘤患者的T淋巴细胞中所占比例明显升高, 抑制效应T淋巴细胞的抗肿瘤活性^[16]。有研究表明, PD-1/PD-L1信号通路可能是Treg发挥抑制作用的机制之一。PD-1基因敲除小鼠Treg不能抑制CD8⁺T细胞增殖或IFN- γ 分泌^[17]。本试验研究了61例患者Treg的表达, 相比对照组, 初治组及治疗组Treg的表达量明显升高。有研究表明, 干扰素作用短期内可以引起PD-L1及Treg上调, 可能与Treg数量的增加使机体维持保护性免疫, 避免了机体过度的免疫反应有关^[18], 长期作用效果来看, 可能参与抑制PD-1、PD-L1及Treg表达。本研究结果显示IFN- α 2b作用后可使PD-L1及Treg表达减低, 原代细胞培养结果亦支持该结论。部分患者干扰素治疗后存在PD-L1及Treg上调, 该部分患者是否与预后不良有关, 尚需进一步研究。

本研究初步探讨了JAK2 V617F阳性MPN患者JAK2 V617F、PD-1、PD-L1及Treg的表达及各表达量之间的相互关系, 以及干扰素对MPN患者JAK2 V617F、PD-1、PD-L1及Treg表达的抑制作用。为PD-1/PD-L1通路在MPN中的作用提供一定的理论依据。

参考文献:

- [1] Zhang ZR, Duan YC. Interferon apha 2b for treating patients with JAK2V617F positive polycythemia vera and essential thrombocytosis[J]. Asian Pac J Cancer Prey, 2014, 15(4): 1681-4.
- [2] 付建珠, 徐倩, 赵亚玲, 等. 干扰素抑制JAK2 V617F阳性骨髓增殖性肿瘤血管新生的机制[J]. 中华医学杂志, 2015, 95(46): 3727-32. [Fu JZ, Xu Q, Zhao YL, et al. Anti-angiogenic effect of interferon on JAK2V617F positive myeloproliferative neoplasms and its anti-angiogenic mechanisms[J]. Zhonghua Yi Xue Za Zhi, 2015, 95(46): 3727-32.]
- [3] 赵亚玲, 张丽军, 付建珠, 等. IFN- α 2b对JAK2 V617F突变的骨髓增殖性肿瘤COX-2表达及血管新生的影响[J]. 四川大学学报

- (医学版), 2016, 47(4): 473-8. [Zhao YL, Zhang LJ, Fu JZ, *et al.* Effect of IFN- α 2b on COX-2 and Angiogenesis in JAK2V617F Mutation Myeloproliferative Neoplasms[J]. Sichuan Da Xue Xue Bao(Yi Xue Ban), 2016, 47(4): 473-8.]
- [4] Quintás-Cardama A, Abdel-wahab O, Manshouri T, *et al.* Molecular analysis of patients with polycythemia vera or essential thrombocythemia receiving pegylated interferon α -2a[J]. Blood, 2013, 122(6): 893-901.
- [5] Sakai S, Kawamura I, Okazaki T, *et al.* PD-1/PD-L1 pathway imparis T(h)1 immune response in the late stage of infection with Mycobacterium bovis bacillus Calmette-Guérin[J]. Int Immunol, 2010, 22(12): 915-25.
- [6] Dieterich LC, Ikenberg K, Cetintas T, *et al.* Tumor-Associated Lymphatic Vessels Upregulate PDL1 to Inhibit T-Cell Activation[J]. Front Immunol, 2017, 8: 66.
- [7] Gravelle P, Burroni B, Péricart S, *et al.* Mechanisms of PD-1/PD-L1 expression and prognostic relevance in non-Hodgkin lymphoma: a summary of immunohistochemical studies[J]. Oncotarget, 2017, 8(27): 44960-75.
- [8] Lu LF, Rudensky A. Molecular orchestration of differentiation and function of regulatory T cells[J]. Genes Dev, 2009, 23(11): 1270-82.
- [9] Yi T, Li X, Yao S, *et al.* Host APCs augment in vivo expansion of donor natural regulatory T cells via B7H1/B7.1 in allogeneic recipients[J]. J Immunol, 2011, 186(5): 2739-49.
- [10] Jelinek T, Mihalyova J, Kascak M, *et al.* PD-1/PD-L1 inhibitors in haematological malignancies: update 2017[J]. Immunology, 2017, 152(3): 357-71.
- [11] Doi T, Ishikawa T, Okayama T, *et al.* The JAK/STAT pathway is involved in the upregulation of PD-L1 expression in pancreatic cancer cell lines[J]. Oncol Rep, 2017, 37(3): 1545-54.
- [12] 查莉, 于姣姣, 许斌. 天然免疫检查点CD47-SIRP α 在恶性肿瘤中的研究进展[J]. 肿瘤防治研究, 2018, 45(8): 604-8. [ZHA L, YU JJ, XU B. Research Progress of CD47-SIRP α Signaling Axis as An Innate Immune Checkpoint in Cancer[J]. Zhong Liu Fang Zhi Yan Jiu, 2018, 45(8): 604-8.]
- [13] 成志勇, 黄月华, 梁文同, 等. 骨髓增殖性肿瘤中JAK2 V617F突变与 I 型细胞因子受体相关性研究[J]. 中国全科医学, 2012, 15(9): 1019-22. [Cheng ZY, Hang YH, Liang WT, *et al.* Correlation between JAK2V617F Mutation and the Expression of Type I Cytokine Receptors in Myeloproliferative Neoplasms[J]. Zhongguo Quan Ke Yi Xue, 2012, 15(9): 1019-22.]
- [14] Li N, Wang J, Zhang N, *et al.* Cross-talk between TNF- α and IFN- γ signaling in induction of B7-H1 expression in hepatocellular carcinoma cells[J]. Cancer Immunol Immunother, 2018, 67(2): 271-83.
- [15] Lai Q, Wang H, Li A, *et al.* Dicitibine improve the efficiency of anti-PD-1 therapy via activating the response to IFN/PD-L1 signal of lung cancer cells[J]. Oncogene, 2018, 37(17): 2302-12.
- [16] Downs-Canner S, Berkey S, Delgoffe GM, *et al.* Suppressive IL-17A⁺Foxp3⁺ and ex-Th17 IL-17A^{neg} Foxp3⁺T_{reg} cells are a source of tumour-associated T_{reg} cells[J]. Nat Commun, 2017, 8: 14649.
- [17] Zhou Q, Munger ME, Highfill SL, *et al.* Program death-1 signaling and regulatory T cells collaborate to resist the function of adoptively transferred cytotoxic T lymphocytes in advanced acute myeloid leukemia[J]. Blood, 2010, 116(14): 2484-93.
- [18] Mehrotra S, Sharma B, Joshi S, *et al.* Essential role for the Mnk pathway in the inhibitory effects of type I interferons on myeloproliferative neoplasm(MPN) precursors[J]. J Biol Chem, 2013, 288(33): 23814-22.

[编辑: 刘红武; 校对: 尤婷婷]

作者贡献:

张丽军: 负责文章的数据统计、撰写、修改工作; 齐峰、成志勇、梁文同: 导师组成员, 负责课题的构思及设计工作; 张朝、吴士杰: 负责流式细胞学实验部分; 郭艳涛、孙丽娜、彭占仙: 负责收集病例及数据采集工作