

[DOI] 10.12016/j.issn.2096-1456.2022.07.010

· 综述 ·

OX40/OX40L轴介导T细胞免疫参与口腔扁平苔藓病程的研究进展

刘洋, 王兴, 张妮, 张芳

山西医科大学口腔医学院·口腔医院, 山西 太原(030001)

【摘要】 口腔扁平苔藓(oral lichen planus, OLP)是一种发病机制尚不明确的、常见的口腔黏膜慢性疾病。T细胞的局部浸润在其病理过程中起关键作用。越来越多的研究支持辅助性T细胞(helper T cell, Th)如Th1/Th2、Th17/调节T细胞(regulatory T cells, Treg)及其相关细胞因子的失衡与OLP的发病进展密切相关。近年来研究显示,共刺激分子OX40(CD134)及其配体OX40L(CD252)在T细胞免疫应答过程中具有重要意义而受到关注,参与Th1/Th2、Th17/Treg的平衡调控,介导促炎和抗炎的失衡,影响多种自身免疫性疾病的发生发展。但目前缺乏OX40/OX40L轴介导OLP发病过程中T细胞亚群失衡作用机制的研究。因此,未来仍需要针对OX40/OX40L轴调控OLP中T细胞亚群平衡机制开展大样本的临床和体外实验研究。

【关键词】 辅助性T细胞; 共刺激分子; OX40/OX40L; 口腔扁平苔藓; 免疫学机制; 细胞因子; T细胞亚群; 免疫治疗; 靶向治疗

【中图分类号】 R78 **【文献标志码】** A **【文章编号】** 2096-1456(2022)07-0523-05

【引用著录格式】 刘洋,王兴,张妮,等. OX40/OX40L轴介导T细胞免疫参与口腔扁平苔藓病程的研究进展[J]. 口腔疾病防治, 2022, 30(7): 523-527. doi:10.12016/j.issn.2096-1456.2022.07.010.

Research progress on OX40/OX40L axis mediated T cell immunity in the course of oral lichen planus LIU Yang, WANG Xing, ZHANG Ni, ZHANG Fang. Shanxi Medical University School and Hospital of Stomatology, Taiyuan 030001, China

Corresponding author: ZHANG Fang, Email: doctor-fangzh@hotmail.com, Tel: 86-351-4690860

【Abstract】 Oral lichen planus (OLP) is a common chronic disease of the oral mucosa with unclear pathogenesis. Local infiltration of T cells plays a key role in the pathological process of OLP. Increased evidence supports the notion that the imbalance of helper T cells (Th) 1/Th2 and Th17/regulatory T cells (Treg) and their related cytokines is closely related to the pathogenesis and progression of OLP. In recent years, studies have shown that OX40 (CD134) and its ligand OX40L (CD252) play an important role in the process of the T-cell immune response. They participate in the balance regulation of Th1/Th2 and Th17/Treg, mediate the imbalance of pro-inflammatory and anti-inflammatory, and affect the occurrence and development of a variety of autoimmune diseases. However, there is no direct evidence that the OX40/OX40L axis mediates the imbalance of T-cell subsets in the pathogenesis of OLP. Therefore, large sample clinical as well as in vitro and in vivo experimental studies on the mechanism by which the OX40/OX40L axis regulates the balance of T-cell subsets in OLP are still needed in the future.

【Key words】 helper T cells; costimulatory molecules; OX40/OX40L; oral lichen planus; immunological mechanism; cytokines; T cell subsets; immunotherapy; targeted therapy

J Prev Treat Stomatol Dis, 2022, 30(7): 523-527.

【Competing interests】 The authors declare no competing interests.

This study was supported by the grants from National Natural Science Foundation of China (No. 82071155) and the Scientific Research Fund Project of Stomatological Hospital of Shanxi Medical University (No. KY201913).

【收稿日期】 2021-04-18; **【修回日期】** 2021-06-17

【基金项目】 国家自然科学基金项目(82071155);山西医科大学口腔医院科研基金项目(KY201913)

【作者简介】 刘洋, 医师, 硕士研究生, Email: 2857055140@qq.com

【通信作者】 张芳, 副教授, 博士, Email: doctor-fangzh@hotmail.com, Tel: 86-351-4690860



微信公众号

口腔扁平苔藓(oral lichen planus, OLP)在口腔黏膜病中的发病率仅次于复发性阿弗他溃疡,约为0.49%~1.43%,好发于中老年女性^[1]。世界卫生组织已将其归为口腔黏膜潜在恶性疾病(oral potentially malignant disorders, OPMDs),恶变率约为0.9%~1.9%^[2]。上皮固有层以T细胞为主的大量淋巴细胞呈带状浸润是OLP典型病理特征之一。OLP患者免疫功能紊乱与T细胞水平密切相关。近年来,越来越多的研究支持辅助性T细胞(helper T cells, Th)Th1/Th2、Th17/调节性T细胞(regulatory T cells, Treg)及其相关细胞因子的失衡参与了OLP的局部免疫炎症反应^[3-4]。

初始T细胞的激活有赖于抗原识别信号(第一信号)和共刺激信号(第二信号)的协同作用。共刺激分子OX40(CD134)及其唯一配体OX40L(CD252)作为一对重要的免疫辅助分子,通过传递共刺激信号,在T细胞的活化、增殖和分化过程中起关键作用,参与多种生理反应^[5]。目前,OX40/OX40L轴已成为自身免疫性疾病的研究热点,其通过影响T细胞功能,介导免疫应答调控,进而参与疾病进程,与系统性红斑狼疮、炎症性肠病和类风湿性关节炎等多种自身免疫性疾病的发病密切相关^[5-6]。本文就近年来OX40/OX40L轴与T细胞亚群的平衡调控及OLP发病之间潜在关系进行综述,以期为OLP的免疫学机制的深入研究提供新的思路。

1 OX40/OX40L轴概述

OX40是一种相对分子质量约为50 kD的I型跨膜糖蛋白,由249个氨基酸组成,属于肿瘤坏死因子受体超家族成员之一,基因位于人1号染色体和小鼠4号染色体上。初始T细胞并不表达OX40,主要在活化的CD4⁺T细胞上诱导性表达。当抗原刺激后,OX40便迅速表达于活化的T细胞表面,并在24 h至4~5 d达到高峰。此外,中性粒细胞、树突状细胞和上皮细胞等也可表达OX40^[6]。

OX40L是一种包含183个氨基酸的II型跨膜糖蛋白,是肿瘤坏死因子(tumor necrosis factor, TNF)家族成员之一,相对分子质量约为34 kD,基因位于人和小鼠1号染色体上。人OX40L不仅表达于活化的B细胞、巨噬细胞和成熟的树突状细胞等专职抗原呈递细胞(antigen presenting cell, APC),还表达于朗格汉斯细胞、内皮细胞和平滑肌细胞等非专职APC表面^[5]。

OX40/OX40L轴在传递共刺激信号中起关键作用,主要通过影响T细胞的生物学功能介导免疫应答过程。OX40与OX40L通过特异性结合为T细胞的活化提供必要的共刺激信号,一方面,促使CD4⁺T细胞移行到淋巴结的B滤泡区,促进生发中心形成及抗体产生;另一方面,可促使CD4⁺T细胞等通过血液移行至炎症局部介导炎症过程。此外,组织中的OX40L+APC在局部组织中介导CD4⁺T细胞炎症反应^[7]。

2 Th1、Th2、Th17和Treg的分化

Th1、Th2、Th17和Treg均由初始CD4⁺T细胞分化而来,是机体免疫系统的重要组成部分^[8]。细胞因子在CD4⁺T细胞分化中起决定作用^[9]。Th1和Th2是最早被描述的Th亚群。活化的CD4⁺T细胞在白细胞介素-12(interleukin-12, IL-12)的作用下向Th1分化,主要产生干扰素- γ (interferon- γ , IFN- γ)、IL-2和TNF- α ,介导机体的细胞免疫。IL-4是参与CD4⁺T细胞向Th2分化的关键因子,Th2主要分泌IL-4、IL-5、IL-6和IL-10等细胞因子,促进体液免疫。正常状态下,Th1/Th2处于动态平衡,但平衡一旦被打破,便会导致疾病的发生。

Treg和Th17的分化调节机制不同于Th1和Th2。CD4⁺T细胞在转化生长因子- β (transforming growth factor- β , TGF- β)和IL-6等的共同作用下,经STAT3通路激活视黄酸相关孤儿受体- γ τ(retinoid-related orphan receptor- γ τ, ROR- γ τ),最终分化为Th17,通过分泌IL-17、IL-21和IL-22等细胞因子发挥促炎作用。CD4⁺T细胞在TGF- β 的作用下分化为Treg,该细胞通过分泌IL-4、IL-10和TGF- β 等细胞因子发挥免疫抑制作用,维持机体免疫耐受。叉头框蛋白3(forkhead box protein 3, FOXP3)是Treg细胞的重要转录因子。总之,不同Th亚群行使不同的免疫功能,各亚群之间的平衡对维持机体正常免疫具有重要意义,失衡则会导致自身免疫性疾病的发生^[10]。

3 Th1/Th2、Th17/Treg失衡参与OLP发病过程

3.1 OLP与Th1/Th2失衡

Th1/Th2数量及表达失衡与OLP的发病机制密切相关。Wang等^[11]证实,与正常组相比,OLP患者外周血中的TNF- α 和IFN- γ 水平显著升高,而IL-4、IL-5和IL-10水平显著降低,miR-155和miR-19a分别靶向内皮型一氧化氮合酶(endothelial nitric ox-

ide synthase, eNOS)和Toll样受体-2(Toll-like receptor-2, TLR-2),协同诱导Th1/Th2失衡,增加了TNF- α 和IFN- γ 的分泌,同时降低了IL-4、IL-5和IL-10的表达,导致OLP风险升高。提示Th1/Th2相关细胞因子分泌失衡对OLP进程具有推动作用。在OLP病损中,Th1可能与口腔上皮细胞的破坏有关,而Th2与OLP的糜烂型疾病进展相关^[12-13]。此外,Wei等^[14]对41例OLP患者、14例复发性阿弗他溃疡患者和14例健康人唾液中的Th1/Th2相关细胞因子分析发现,与健康对照组相比,OLP患者唾液中的IL-6、IL-10、IFN- γ 以及IFN- γ /IL-4明显升高。监测Th1/Th2比例及其相关细胞因子的变化将有助于OLP疾病状态判断和疗效评估。治疗方面,青蒿素及其衍生物因具有调节T细胞活化、细胞因子释放和调节Th1/Th2平衡等免疫调节作用而有望成为OLP的候选药物^[15]。

3.2 OLP与Th17/Treg失衡

Th17和Treg的功能失调与免疫性疾病密切相关,其中Treg在维持机体免疫自稳和预防自身免疫中发挥重要作用,Treg的数量及表型影响了OLP发病^[16,17]。胡文芸等^[18]对12例OLP患者和13例健康人外周血分析发现,OLP组CD4⁺T细胞中叉头框蛋白(forkhead box protein P3, FoxP3)和视黄酸相关孤儿核受体 γ τ (retinoid-related orphan nuclear receptors γ τ , ROR γ τ)ROR mRNA的相对表达量均显著高于健康对照组,ROR γ τ /FoxP3 mRNA比值显著大于健康对照组,提示OLP患者外周血中存在Th17细胞占优势的Th17/Treg失衡。Wang等^[19]研究显示,在糜烂性OLP患者中,Th17水平比网状型OLP患者和健康人高得多,Th17在糜烂型OLP中占据主导作用。而Javvadi等^[20]研究发现,与Th17相比,在OLP病变的炎症浸润中存在更多的FoxP3⁺Treg,认为FoxP3⁺Treg在OLP的发病机制中作用可能更突出。然而,FoxP3⁺Treg细胞是一种异质性细胞群,包含抑制性和非抑制性两种细胞^[16]。OLP尽管存在Treg细胞的大量浸润,但多为抑制功能缺陷的Treg表型,缺乏对炎症的有效抑制作用,即使大量增加也不能控制疾病的进程,使OLP病程呈持续性和慢性状态^[17]。因此,在对Treg分析时,不仅需要检测Treg的数量及比例,还需要检测其表型。提升抑制性Treg细胞比例或恢复Treg细胞的抑制性可能成为治疗OLP的有效途径。

4 OX40/OX40L轴参与调控Th1/Th2和Th17/Treg平衡

4.1 OX40/OX40L轴调控Th1/Th2平衡

OX40/OX40L轴的功能障碍将可能导致Th1/Th2及其相关细胞因子的失衡。当T细胞第一信号激活时,OX40迅速表达于T细胞表面,与APC上OX40L结合后,提供第二信号,激活磷酸肌醇3激酶(phosphoinositide 3-kinase, PI3K)/蛋白激酶B(protein kinase B, AKT)、核因子 κ B(nuclear factor kappa-B, NF- κ B)和活化的T细胞核因子等下游信号通路,促进T细胞活化、增殖、分化和迁移^[21-22]。Fouladi等^[23]研究表明,抑制OX40的表达将导致IL-4、IL-10和IFN- γ 水平下降,但Th1分泌的IFN- γ 与Th2分泌的IL-4比值却明显升高。Huang等^[24]发现,激活OX40/OX40L轴通过调控下游PI3K/AKT和p38丝裂原活化蛋白激酶(mitogen-activated protein kinase, MAPK)信号通路,促进Th2、Th17分化并抑制Th1和Treg的分化,导致IL-4、IL-5和IL-13等Th2类细胞因子表达增加;相反,抑制OX40/OX40L轴,上述细胞和因子水平降低^[25]。此外,阻断树突状细胞来源的外泌体上的OX40L,可抑制由外泌体介导的CD4⁺T细胞增殖和向Th2分化^[26]。

4.2 OX40/OX40L轴调控Th17/Treg平衡

OX40/OX40L轴可通过调节Th17/Treg及相关细胞因子的水平,参与自身免疫性疾病的发生发展。研究发现在狼疮性肾炎小鼠模型中,产生IL-17的T细胞数量较健康对照组升高,且OX40在产生IL-17的T细胞亚群中的表达也明显升高^[27]。Yamaki等^[28]把效应记忆型CD4⁺T细胞转移到曾接受抗OX40L或抗IL-7受体阻断单克隆抗体处理的淋巴细胞减少的小鼠体内,发现OX40和IL-7在CD4⁺T细胞的稳态增殖中发挥着重要的协同作用,OX40表达增加将导致分泌IL-17的Th17的扩增。而在OX40/OX40L轴与Treg的关系研究中,Jacquemin等^[29]证实,在系统性红斑狼疮患者中,OX40/OX40L轴与Treg细胞的功能障碍有关,激活OX40/OX40L轴可抑制Treg介导的抑制性功能。提示OX40/OX40L轴可能通过促进Th17的增殖和抑制Treg功能来影响Th17/Treg平衡,发挥促炎的作用。

因此,OX40/OX40L可能通过调控Th1/Th2、Th17/Treg及其细胞因子的平衡,造成促炎和抑炎

的失衡,进而促进疾病炎症过程。

5 OX40/OX40L轴与OLP的相关性

近年来研究表明^[30-31],共刺激分子可能参与促进和维持OLP的病理过程,如CD40、CD86、PD-1/PD-L1和PD-L2等。Zhang等^[32]研究显示,共刺激分子B7-H1对T细胞免疫应答具有抑制作用,Toll样受体通过上调OLP角质形成细胞上的B7-H1能有效减缓CD4⁺T细胞的免疫应答过程。共刺激分子在OLP的进程中发挥了一定作用,通过介导T细胞免疫应答参与OLP的发病过程。

共刺激分子OX40/OX40L轴作为一条促炎信号通路,通过影响Th1/Th2和Th17/Treg平衡,参与多种自身免疫性疾病的发病。OX40/OX40L轴能促进CD4⁺T细胞向Th2和Th17的分化与增殖^[24],而Th2和Th17均可促进糜烂型OLP的发生,推动疾病进展^[13,19];OX40/OX40L轴能抑制Th1的分化^[24],但Th1在OLP中发挥破坏口腔上皮细胞的作用^[12],提示在OLP发病过程中可能通过OX40/OX40L轴的调控导致Th1和Th2交替发挥致病作用;在OLP中存在大量抑制性功能缺陷的Treg细胞^[17],而OX40/OX40L轴具有阻断Treg抑制功能的作用,提示OX40/OX40L轴可能是诱导OLP中非抑制性Treg表型的重要途径^[29]。

此外,OX40/OX40L轴还可能与外泌体调控OLP炎症过程有关。研究表明,树突状细胞来源的外泌体通过OX40/OX40L轴能显著促进T细胞介导的炎症反应^[26],而OLP患者血浆外泌体可通过调节T细胞介导的炎症反应促进OLP的进展,提示OX40/OX40L轴调控OLP中T细胞介导的炎症过程可能部分由外泌体途径来实现^[33]。基于此,笔者推测,OX40/OX40L轴可能通过调控Th1/Th2和Th17/Treg及其分泌的细胞因子,介导免疫损伤参与OLP的发病。然而,国内外尚缺乏OX40/OX40L轴在OLP发病中作用机制的研究,仍有待进一步的研究证实。

6 总结与展望

综上所述,T细胞的局部浸润是OLP发病过程的关键,在OLP中,Th1可能参与口腔上皮细胞的破坏,而Th2与OLP的疾病进展相关,同时,抑制性功能缺陷的Treg与OLP的慢性病程有关,使Th17在Th17/Treg平衡中占优势,促进OLP的发生发展;OX40/OX40L轴作为一对新型的免疫共刺激分子,

是调控T细胞免疫的重要途径之一,对于维持T细胞的活化、增殖与分化至关重要,一方面,促使CD4⁺T细胞移行到淋巴结的B滤泡区,促进生发中心形成及抗体产生;另一方面,可促使CD4⁺T细胞等通过血液移行至炎症局部介导炎症过程。通过探讨OX40/OX40L轴与T细胞亚群的平衡调控及OLP发病之间潜在关联,提示未来针对OX40/OX40L轴对OLP中T细胞调控机制开展大样本的临床和体内外实验研究,将有望为揭示OLP的免疫学机制提供更多参考依据和新的思路。

【Author contributions】 Liu Y wrote and revised the article. Wang X revised the article. Zhang N collected the literature, and Zhang F reviewed the article. All authors have read and approved the final manuscript submitted.

参考文献

- [1] González-Moles M, Warnakulasuriya S, González-Ruiz I, et al. Worldwide prevalence of oral lichen planus: a systematic review and meta-analysis[J]. *Oral Dis*, 2021, 27(4): 813-828. doi: 10.1111/odi.13323.
- [2] Iocca O, Sollecito TP, Alawi F, et al. Potentially malignant disorders of the oral cavity and oral dysplasia: a systematic review and meta-analysis of malignant transformation rate by subtype[J]. *Head Neck*, 2020, 42(3): 539-555. doi: 10.1002/hed.26006.
- [3] 田原野,唐瞻贵. CD4⁺T细胞平衡在口腔癌及癌前病损中的研究进展[J]. *口腔疾病防治*, 2019, 27(2): 115-121. doi: 10.12016/j.issn.2096-1456.2019.02.010.
Tian YY, Tang ZG. Research progress on the CD4⁺T cell balance in oral cancer and precancerous diseases[J]. *J Prev Treat Stomatol Dis*, 2019, 27(2): 115-121. doi: 10.12016/j.issn.2096-1456.2019.02.010.
- [4] Wang F, Zhang J, Zhou G. The mTOR-glycolytic pathway promotes T-cell immunobiology in oral lichen planus[J]. *Immunobiology*, 2020, 225(3): 151933. doi: 10.1016/j.imbio.2020.151933.
- [5] Fu Y, Lin Q, Zhang Z, et al. Therapeutic strategies for the costimulatory molecule OX40 in T-cell-mediated immunity[J]. *Acta Pharm Sin B*, 2020, 10(3): 414-433. doi: 10.1016/j.apsb.2019.08.010.
- [6] Willoughby J, Griffiths J, Tews I, et al. OX40: structure and function-what questions remain?[J]. *Mol Immunol*, 2017, 83: 13-22. doi: 10.1016/j.molimm.2017.01.006.
- [7] Lane P. Role of OX40 signals in coordinating CD4⁺T cell selection, migration, and cytokine differentiation in T helper(Th)1 and Th2 cells[J]. *J Exp Med*, 2000, 191(2): 201-206. doi: 10.1084/jem.191.2.201.
- [8] Saravia J, Chapman NM, Chi Hongbo. Helper T cell differentiation[J]. *Cell Mol Immunol*, 2019, 16(7): 634-643. doi: 10.1038/s41423-019-0220-6.
- [9] Read KA, Powell MD, Sreekumar BK, et al. In vitro differentiation of effector CD4⁺T helper cell subsets[J]. *Methods Mol Biol*, 2019,

- 1960: 75-84. doi: 10.1007/978-1-4939-9167-9_6.
- [10] Wei Z, Yuan J, Wang G, Ocansey DKW, Xu Z, Mao F. Regulatory effect of mesenchymal stem cells on t cell phenotypes in autoimmune diseases[J]. *Stem Cells Int*, 2021, 2021: 5583994. doi: 10.1155/2021/5583994.
- [11] Wang L, Wu Wei, Chen JiJun, et al. MicroRNA microarray-based identification of involvement of miR-155 and miR-19a in development of oral lichen planus (OLP) by modulating Th1/Th2 balance via targeting eNOS and Toll-like receptor 2 (TLR2)[J]. *Med Sci Monit*, 2018, 24: 3591-3603. doi: 10.12659/MSM.907497.
- [12] Wang H, Zhang D, Han Q, et al. Role of distinct CD4(+)T helper subset in pathogenesis of oral lichen planus[J]. *J Oral Pathol Med*, 2016, 45(6): 385-393. doi: 10.1111/jop.12405.
- [13] Sun A, Wu YH, Chang JYF, et al. FoxP3CD4, IFN- γ CD4, and IFN- γ CD8 cell levels in erosive and non-erosive types of oral lichen planus patients[J]. *J Dent Sci*, 2021, 16(2): 751-756. doi: 10.1016/j.jds.2021.01.005.
- [14] Wei W, Sun Q, Deng YW, et al. Mixed and inhomogeneous expression profile of Th1/Th2 related cytokines detected by cytometric bead array in the saliva of patients with oral lichen planus[J]. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol*, 2018, 126(2): 142-151. doi: 10.1016/j.oooo.2018.02.013.
- [15] Ma RJ, He MJ, Tan YQ, et al. Artemisinin and its derivatives: a potential therapeutic approach for oral lichen planus[J]. *Inflamm Res*, 2019, 68(4): 297-310. doi: 10.1007/s00011-019-01216-0.
- [16] Wing JB, Tanaka A, Sakaguchi S. Human FOXP3(+) regulatory T cell heterogeneity and function in autoimmunity and cancer[J]. *Immunity*, 2019, 50(2): 302-316. doi: 10.1016/j.immuni.2019.01.020.
- [17] Schreurs O, Karatsaidis A, Schenck K. Phenotypically non-suppressive cells predominate among FoxP3-positive cells in oral lichen planus[J]. *J Oral Pathol Med*, 2016, 45(10): 766-773. doi: 10.1111/jop.12447.
- [18] 胡文芸, 黄韵颖, 柳汀, 等. 白细胞介素35对口腔扁平苔藓患者外周血辅助性T细胞17与调节性T细胞平衡的影响[J]. *中华口腔医学杂志*, 2020, 55(2): 80-85. doi: 10.3760/cma.j.issn.1002-0098.2020.02.002.
- Hu WY, Huang YY, Liu T, et al. Effects of interleukin-35 on the balance of helper T cell 17/regulatory T cell in peripheral blood of patients with oral lichen planus[J]. *Zhonghua Kou Qiang Yi Xue Za Zhi*, 2020, 55(2): 80-85. doi: 10.3760/cma.j.issn.1002-0098.2020.02.002.
- [19] Wang H, Bai J, Luo Z, et al. Overexpression and varied clinical significance of Th9 versus Th17 cells in distinct subtypes of oral lichen planus[J]. *Arch Oral Biol*, 2017, 80: 110-116. doi: 10.1016/j.archoralbio.2017.04.003.
- [20] Javvadi LR, Parachuru VP, Milne TJ, et al. Regulatory T-cells and IL17A(+) cells infiltrate oral lichen planus lesions[J]. *Pathology*, 2016, 48(6): 564-573. doi: 10.1016/j.pathol.2016.06.002.
- [21] Zhang H, Li F, Cao J, et al. A chimeric antigen receptor with antigen-independent OX40 signaling mediates potent antitumor activity[J]. *Sci Transl Med*, 2021, 13(578): eaba7308. doi: 10.1126/sci-translmed.aba7308.
- [22] Lv YW, Chen Y, Lv HT, et al. Kawasaki disease OX40-OX40L axis acts as an upstream regulator of NFAT signaling pathway[J]. *Pediatr Res*, 2019, 85(6): 835-840. doi: 10.1038/s41390-019-0312-0.
- [23] Fouladi S, Masjedi M, Ghasemi R, et al. The in vitro impact of glycyrrhizic acid on CD4+ T lymphocytes through OX40 receptor in the patients with allergic rhinitis[J]. *Inflammation*, 2018, 41(5): 1690-1701. doi: 10.1007/s10753-018-0813-8.
- [24] Huang L, Wang M, Yan Y, et al. OX40L induces helper T cell differentiation during cell immunity of asthma through PI3K/AKT and P38 MAPK signaling pathway[J]. *J Transl Med*, 2018, 16(1): 74. doi: 10.1186/s12967-018-1436-4.
- [25] Wu Q, Tang Y, Hu X, et al. Regulation of Th1/Th2 balance through OX40/OX40L signalling by glycyrrhizic acid in a murine model of asthma[J]. *Respirology*, 2016, 21(1): 102-111. doi: 10.1111/resp.12655.
- [26] Huang L, Zhang X, Wang M, et al. Exosomes from thymic stromal lymphopoietin-activated dendritic cells promote Th2 differentiation through the OX40 ligand[J]. *Pathobiology*, 2019, 86: 111-117. doi: 10.1159/000493013.
- [27] Sitrin J, Suto E, Wuster A, et al. The OX40/OX40 ligand pathway promotes pathogenic Th cell responses, plasmablast accumulation, and lupus nephritis in NZB/W F1 mice[J]. *J Immunol*, 2017, 199(4): 1238-1249. doi: 10.4049/jimmunol.1700608.
- [28] Yamaki S, Ine S, Kawabe T, et al. OX40 and IL-7 play synergistic roles in the homeostatic proliferation of effector memory CD4+ T cells[J]. *Eur J Immunol*, 2014, 44(10): 3015-3025. doi: 10.1002/eji.201444701.
- [29] Jacquemin C, Augusto JF, Scherlinger M, et al. OX40L/OX40 axis impairs follicular and natural Treg function in human SLE[J]. *JCI Insight*, 2018, 3(24): e122167. doi: 10.1172/jci.insight.122167.
- [30] Marshall A, Celentano A, Cirillo N, et al. Immune receptors CD40 and CD86 in oral keratinocytes and implications for oral lichen planus[J]. *J Oral Sci*, 2017, 59(3): 373-382. doi: 10.2334/josnusd.16-0334.
- [31] Costa NL, Gonçalves J, De Lima S, et al. Evaluation of PD-L1, PD-L2, PD-1 and cytotoxic immune response in oral lichen planus[J]. *Oral Dis*, 2020: 13344. doi: 10.1111/odi.13344.
- [32] Zhang J, Tan YQ, Wei MH, et al. TLR4-induced B7-H1 on keratinocytes negatively regulates CD4(+) T cells and CD8(+) T cells responses in oral lichen planus[J]. *Exp Dermatol*, 2017, 26(5): 409-415. doi: 10.1111/exd.13244.
- [33] Peng Q, Zhang J, Zhou G. Circulating exosomes regulate T-cell-mediated inflammatory response in oral lichen planus[J]. *J Oral Pathol Med*, 2019, 48(2): 143-150. doi: 10.1111/jop.12804.

(编辑 周春华)



官网