

doi: 10.3978/j.issn.2095-6959.2015.06.052

View this article at: <http://dx.doi.org/10.3978/j.issn.2095-6959.2015.06.052>

调节性B细胞在变应性疾病中对T细胞免疫的调节作用及其调节因素

王萌 综述 曹志伟 审校

(中国医科大学附属盛京医院耳鼻咽喉科, 沈阳 110004)

[摘要] 由于B细胞(Breg cells)在免疫反应中具有介导特异性免疫反应、分泌抗体的作用, 一直以来人们都认为B细胞在免疫反应中起到正性的免疫调节作用。然而, 越来越多的研究证实B细胞同样具有负性的免疫调节作用。在变应性疾病中, 某种具有调节功能的B细胞亚集可以通过分泌IL-10、TGF-I等细胞因子方式促进调节性T细胞(Treg cells)的分化或是直接抑制免疫性T细胞的增殖。这种B细胞的亚集被称作调节性B细胞, 即B调细胞。同时, B调细胞所处的微环境对B调细胞的产生、增殖及分泌也起到调节作用。在这篇综述中, 我们结合近年来的研究成果, 讨论B调细胞在变应性疾病中, 对T细胞免疫反应进行调节的可能机制以及B调细胞所处微环境中的某些因素对B调细胞的调节作用, 并展望了B调细胞未来的研究方向。

[关键词] Breg细胞; IL-10; T细胞; Treg细胞

Regulatory function on T cell immunity of regulatory B cell and its regulating factors in allergic diseases

WANG Meng, CAO Zhiwei

(Otorhinolaryngological Department, Shengjing Hospital of China Medical University, Shenyang 110004, China)

Abstract As B cells (Breg cells) can mediate specific immune responses and secrete antibodies in the immune response, it has long been believed that B cells play a positive regulatory role in the immune response. However, more and more studies have confirmed that B cells also have negative immunoregulatory effects. In allergic diseases, a B cell subset has regulatory function by means of secreting cytokines (IL-10, TGF-B, ect.) to promote differentiation of regulatory T cells (Treg cells) or directly inhibit the proliferation of T cells. This subset of B cells is called regulatory B cells. Meanwhile, the microenvironment also plays a regulatory role in differentiation and proliferation and secretion of Breg cells. In this review, we combine many research achievements in recent years, to discuss the possible regulatory mechanism of Breg cells on T cell immunity in allergic disease, and some regulatory factors in the microenvironment of Breg cells, and the research direction in the future of Breg cells.

Keywords Breg cells; IL-10; T cells; Treg cells

收稿日期 (Date of reception): 2015-04-09

通信作者 (Corresponding author): 曹志伟, Email: caozw@sj-hospital.org

基金项目 (Foundation item): 国家自然科学基金青年科学基金项目 (81200730)。This work was supported by The Youth Science Fund Project of the National Natural Science Foundation (81200730).

对变应性疾病的免疫机制的探究近年来成为全球学术研究热点。由T细胞(Treg cells)免疫反应所介导的变应性反应主要包括过敏性免疫反应及迟发型免疫反应, 这些变应性反应是由于机体针对各种病原体而产生的不可控的免疫学反应所导致的一系列的异常反应, 主要是Th2细胞介导的免疫反应。大量的研究^[1]已证实调节性T细胞在多种变态反应性疾病及自身免疫性疾病中具有调节作用, 而近年来的研究^[2]发现, B细胞除了能够产生过敏原特异的IgE、促使黏膜组织中杯状细胞的大量增生和黏液的过度分泌、导致过敏反应外, 一种数目很少的B细胞亚集可以通过分泌细胞因子、调节T细胞分化的方式来调节变应性疾病中的免疫反应^[3], 被称为调节性B细胞。

调节性B细胞, 即B调细胞(Breg cells), 是一类可以调节体内免疫反应的B细胞亚集。研究^[4-6]表明, 这类B细胞不仅仅存在于免疫器官中, 在肝脏、腹腔、脂肪中也有具有调节组织稳态、减弱组织炎症反应的B细胞。Breg细胞通过分泌白介素10(IL-10)、转化生长因子 β (TGF- β)等具有调节功能的细胞因子, 或是通过由表面抗原CD40或B7(CD80或CD86)所介导的细胞-细胞直接接触的方式实现调节功能^[7-8]。Breg细胞对免疫反应的调节作用主要体现在Breg细胞对T细胞分化及增殖的选择性地促进或抑制^[9], 而Breg细胞的大多数免疫调节作用是通过IL-10依赖的途径实现的。

从发现B细胞具有对免疫反应调节作用以来, 不断有研究证实B细胞对变态反应^[10]、自身免疫疾病^[11]、移植后自身排异反应^[12]、甚至癌症^[13]的发生发展具有调节作用, 并进一步探索B细胞参与免疫调节的可能机制。

1 B细胞对T细胞的免疫调节作用

1.1 在动物模型中Breg细胞分泌的细胞因子所具有的调节作用

首先提出B细胞具有免疫调节作用是在1974年, Katz等人在其建立的皮肤高敏感豚鼠模型中发现, 用卵白蛋白诱发豚鼠模型产生皮肤高敏感反应前应用环磷酰胺进行处理, 豚鼠所表现出的超敏反应会增强; 将致敏豚鼠的脾细胞移植入经环磷酰胺处理的豚鼠模型后发现, 正常的脾细胞具有抑制迟发型超敏反应的作用, 而缺乏B细胞的脾细胞却不具备这样的调节作用。经过以上实验Katz等人^[14]推断, 在皮肤高敏感的豚鼠模型中可能含有某种具有免疫调节作用的B细胞。这一发现为深入

揭示B细胞可能具有免疫调节作用奠定了基础。从Katz等人提出某种B细胞亚集具有免疫调节作用的猜测以来, 对这种具有调节性的B细胞的研究逐渐丰富, 并深入研究Breg细胞参与免疫反应调节作用的可能机制。

研究者首先在自身免疫疾病的研究中发现B细胞对T细胞免疫反应具有调节作用。在B细胞缺乏的动物模型中, T细胞的免疫反应增强。Cater等人^[15]将产IL-10B细胞(B10细胞)缺乏的关节炎小鼠模型与野生型小鼠进行比较后发现, B10细胞缺乏的小鼠Foxp3的表达水平下降, Foxp3+Treg细胞的数量减少, 而Th1和Th17的水平增加; 移植野生型小鼠的Breg前体细胞后, Treg细胞的产生增加, Th1和Th17的水平下降, 炎性反应被抑制, 提示B10细胞能够负性调节Th1和Th17所介导的免疫反应。

Th2细胞的过度激活将活化过多的肥大细胞及嗜酸性细胞, 这是Th2细胞介导的变态反应性疾病产生的根本原因。Breg细胞对Th2细胞免疫反应同样具有调节作用, 主要也是通过IL-10途径实现。Mizoguchi等人^[16]建立了小鼠Th2细胞介导的慢性肠炎模型中发现, 抗原中的某种糖脂类物质能够与Breg细胞表面CD1d结合并促使Breg细胞高表达IL-10; IL-10通过上调IL-1和活化STAT3的方式抑制Th2细胞介导的免疫反应。但是Ronet等人^[17]发现, B细胞缺乏的小鼠模型中引入野生型小鼠的B细胞后可激发寄生虫感染组织中高表达IL-4, 诱导Th2细胞免疫反应发生, 继而活化嗜酸性细胞, 促使寄生虫的排出; 而引入阻断产生IL-10的B细胞后可以检测到IFN- γ 高表达, IL-4低表达, 诱导Th1细胞免疫反应的产生, 嗜酸性细胞的活化减少, 寄生虫的排出减少。从以上实验中推测Breg细胞对于Th2细胞免疫反应的调节作用可能和Breg细胞所处的微环境相关, Breg细胞对Th2细胞的调节方向不同, 但都是趋向对机体相对有利的免疫状态。

除分泌IL-10以外, Breg细胞也可以分泌转化生长因子 β (TGF- β), 对变态反应也具有调控作用。Natarajan等人^[18]在构建的小鼠哮喘模型中发现产TGF- β 的CD5(+)B细胞在其肺门淋巴结中增殖, 促使CD4(+)Foxp3(+)T细胞在肺门淋巴结的B细胞中心及T-B细胞边缘增殖, 下调Th2免疫反应, 抑制该小鼠模型中气道内嗜酸性粒细胞的数量, 表明Breg细胞分泌的TGF- β 也可以参与到变应性疾病的发生发展过程中。

Breg细胞除了能够对CD4(+)辅助性T细胞进行调节, 也能够抑制CD8(+)细胞毒性T细胞的增殖。Mutnal等人^[19]在病毒性脑炎小鼠模型中发现

B细胞缺乏的小鼠模型与野生型小鼠相比, 促进疾病进展的CD8(+)T细胞的聚集和作用明显增强, 小胶质细胞的活化水平也增加; 经过体外协同培养实验发现, 这种对CD8(+)T细胞的调节作用是由一种浸润于慢性感染小鼠的脑组织中、表面标记物为CD19(+)CD1d(hi)CD5(+)的B细胞亚集实现的。研究^[20-21]认为, Breg细胞是通过分泌TGF- β 的途径抑制CD8(+)T细胞的增殖的。神经胶质瘤细胞来源的胎盘生长因子(PIGF)及ADAM10蛋白可以刺激B细胞表达TGF- β ; 将刺激后的B细胞与CD8(+)T细胞协同培养后, 这种B细胞可以抑制CD8(+)T细胞的增殖, 并能够抑制CD8(+)T细胞所分泌的颗粒酶B及穿孔素, 当应用抗TGF- β 的抗体中和培养基中的TGF- β 后, Breg细胞对于CD8(+)T细胞的抑制作用消失。

1.2 人体 Breg 细胞分泌的细胞因子所具有的调节作用

首先发现人体中存在具有免疫调节作用的B细胞是在针对多发性硬化的病人的研究中。Duddy等人^[22]发现患有多发性硬化的病人与健康的人群相比, 产IL-10的B细胞的数量明显减少; 而研究人员也陆续在狼疮^[23]、类风湿性关节炎^[24]、重症肌无力^[25]等自身免疫性疾病的活动期发现, 产IL-10B细胞的消耗量较正常人群及疾病处于稳定期的患者增加。研究者们^[25]还发现, 在自身免疫性疾病中Breg细胞水平在有效的治疗后能够得到明显的升高。

在变应性疾病中, Breg细胞在实现机体对抗原的耐受作用中占有至关重要的地位。Noh等人^[26]取6组对牛奶过敏人群及8组对牛奶耐受人群的外周血经酪蛋白的刺激后观察B细胞中IL-10的分泌及细胞的凋亡情况后得出, 经过过敏原刺激后, 对牛奶过敏的人的产IL-10的Breg细胞数量从26.2% \pm 18.3%下降至15.5% \pm 8.9%, 在对牛奶耐受的人群中Breg细胞数量从15.4% \pm 9.0%增加至23.7% \pm 11.2%。结合在动物模型中的实验, 他们推测在人体内存在一种对免疫反应具有调节作用的、能够产生IL-10的B细胞亚集; 这种B细胞亚基能够促使机体产生局部的免疫耐受作用, 提高机体对于抗原刺激的阈值, 防止产生过度的免疫反应^[18]。而这种耐受作用可能是一种积极的免疫抑制反应。在研究免疫耐受作用中产IL-10B细胞的凋亡曲线后, 研究者们^[26]认为, 在免疫耐受作用的产生过程中, 产IL-10B细胞的增殖和凋亡是协同进行的, 这样既能保证机体对免疫反应的抑制作用能够持续存在, 也能保证发生过度的免疫抑制反应。

Breg细胞对人CD4(+)T细胞的增殖具有抑制作用。普遍认为, Breg细胞通过IL-10剂量依赖的方式高表达CD25、CD71, 低表达CD73, 抑制抗原特异性CD4(+)T细胞的增殖^[7,27-28]、降低CD4(+)T细胞分泌的IFN- γ 的水平^[29]及TNF- α 的表达^[30], 并抑制Th1^[28,31-32]及Th17^[33]的免疫应答, 避免机体产生有害的免疫反应。Bouaziz等人^[34]从人外周血及脾细胞中分离B细胞, 在体外接受抗原刺激后, 部分B细胞可以产生IL-10, 抑制CD4(+)CD25(-)T细胞的增殖, 但拮抗IL-10的作用后只能够部分反转这种抑制作用, 推测Breg细胞对人CD4(+)T细胞的抑制作用只部分依赖于IL-10, 可能同时依赖于细胞-细胞直接接触的方式或是B细胞分泌的其他细胞因子。这种观点逐渐得到更多研究者的支持。Breg细胞表达的穿孔素能够通过细胞-细胞接触的方式介导Breg细胞分泌的颗粒酶进入靶细胞内, 导致靶细胞的凋亡^[35]。这种穿孔素/颗粒酶途径也是Breg细胞抑制CD4(+)T细胞增殖作用的可能机制。

除了能够直接对T细胞介导的免疫反应进行调节外, IL-10Breg细胞在早期也能抑制促炎性细胞因子释放。在非特异性免疫反应发生过程中, 经TLR2及TLR4刺激后的Breg细胞能够下调TLR2及TLR4激活后所释放的促炎性细胞因子, 诸如TNF- α 、IL-1 β 、IL-6、IL-8、G-CSF、IFN- γ , 并促使IL-1受体拮抗成分及血管内皮细胞生成因子的生成^[36], 抑制非特异性免疫反应的进程。

1.3 Treg 与 Breg 的关系

Breg细胞和Treg细胞同为免疫调节细胞, 二者之间有共通之处。Breg细胞和Treg细胞有相似的表面受体如CD5; Breg细胞和Treg细胞都能够分泌IL-10和TGF- β ^[37]。但Breg细胞对Treg细胞同时具有调节作用。近年来许多研究^[33,37-38]表明Breg细胞分泌的细胞因子可以增强Treg细胞的功能, 并促使CD4(+)T细胞向Treg细胞的分化。Breg细胞能够通过分泌细胞因子或是直接接触的方式促进Treg细胞的分化。Breg细胞首先刺激T细胞表现一种短暂的、类似Treg细胞的功能, 再通过Breg细胞分泌的高水平的IL-10促使T细胞向Treg细胞分化, 诱导T细胞的表面表达Foxp3^[28,39-42]; Breg细胞也可以通过分泌TGF- β 及细胞直接接触的方式诱导已经存在的Treg细胞高表达Foxp3及细胞毒性T淋巴细胞抗原4(CTLA-4), 增强Treg细胞的功能^[37,43]。但Breg细胞的对于Treg细胞的促进作用会在Treg细胞开始发挥稳定作用后消失^[43], 因此Breg细胞与Treg细胞对免疫反应起到调节作用的时间点不同^[44]。

近年来, 有些观点^[15]认为Breg细胞促Treg细胞分化的作用比Breg细胞对T细胞免疫反应的抑制作用更为重要。在对变应性疾病免疫耐受机制的相关研究中, Noh等人通过比较12组对牛奶过敏的人群及对牛奶耐受的人群后发现, 在接受过敏原刺激后, CD19(+)/CD5(+)/Foxp3(+)B细胞在牛奶过敏的人群中从4.4%±1.1%下降至3.1%±0.7%, 在牛奶耐受的人群中从4.4%±1.3%增加至5.2%±1.4%; 而Treg细胞在两组中都呈升高趋势, 升高比例近似相同; 这项研究^[45]表明Breg细胞比Treg细胞更能够影响免疫耐受反应中的调节作用。此外, Breg细胞可以调节Treg细胞与Th17比例^[46]。有研究者们建立了B-细胞限制Wiskott-Aldrich综合征蛋白(WASp)缺乏的小鼠模型; 在这个模型的B细胞系中有一个选择性的基因缺失, 导致可以对免疫细胞进行调节的WASp被抑制。WASp完全缺失的小鼠模型诱发关节炎后, 疾病较野生型小鼠更为严重, Breg和Treg细胞的数量下降, Th17细胞数增加; 而B细胞限制型WASp缺乏的小鼠诱发关节炎后, 疾病的严重程度和野生型小鼠模型几乎相同; 研究者们^[47]发现, 在B细胞限制型WASp缺乏的小鼠模型中, Breg细胞和Treg细胞的数量同WASp完全缺失的小鼠模型都呈减少趋势, 但是由于Th17的数量不增加, 疾病也并不发生。因此, 深入研究Breg细胞对Treg细胞与Th17的比例的作用机制对控制疾病的发生发展更为重要。

同时有部分研究表达了不同的观点。Ray等人^[48]构建了实验性自身免疫性脑脊髓炎(experimental autoimmune encephalomyelitis, EAE)的模型, 将拮抗糖皮质激素诱导的TNF配体(GITRL)后的B细胞引入B细胞缺乏的 μ MT小鼠中, 与引入野生型小鼠的B细胞相比, 引入拮抗GITRL后B细胞的 μ MT小鼠的Treg细胞的数量减少约为46%, 最终的疾病评分只稍低于 μ MT小鼠; 通过以上数据他们认为, B细胞主要是通过分泌GITRL的途径促进Treg细胞的增殖、抑制自身免疫反应及促进EAE的恢复, 而只部分依赖于B细胞所表达的IL-10途径。

Breg细胞除了能够直接调节T细胞分化为Treg细胞外, Breg细胞也能够通过保持树突状细胞处于未成熟状态的途径刺激Treg细胞的产生。Jensen等人^[49]在研究怀孕小鼠模型中产生IL-10的B细胞(B10细胞)诱导胎盘耐受作用产生的机制中发现, B10细胞的作用能够显著的降低CD11c(+)/CD80(+)成熟型树突状细胞的数量, 使树突状细胞保持于未成熟的状态。经TLR9刺激后的Breg细胞能够抑制树突状细胞表面表达CD80、CD83、CD86, 上

调CD14的表达, 并抑制成熟树突状细胞分泌的促炎性细胞因子^[36]。而树突状细胞的未成熟状态能够强力的刺激T细胞分化为Foxp3(+)/CD4(+)/Treg细胞, 调节T细胞介导的免疫反应。

2 Breg 细胞的分化、增殖及影响因素

已知能够激活Breg细胞的通路有很多, 在变应性疾病中, B细胞抗原受体(BCR)通路可能是激活Breg细胞的核心通路^[2]。大致上可以分为两种途径: B细胞表面的Toll样受体(TLR)被LPS和CpG激活或是/同时B细胞表面的CD40与T细胞表面的CD40L结合后激活Breg细胞^[37,43]。Jin等人^[50]推测LPS和TLR激活后通过B细胞连接蛋白(BLNK)促使STAT3磷酸化, 磷酸化后的STAT3能够促使B细胞分泌最初的IL-10; CD40及BCR促使产IL-10B细胞的扩增及IL-10的大量分泌。也有研究^[23]认为, STAT3的磷酸化是作用于CD40的活化过程中; 活化后的CD40能够进一步促进STAT3的磷酸化, 促使Breg细胞的扩增。

TLR通路及CD40通路在促进Breg细胞的增殖过程中也需要一些细胞因子的协同作用。机体在抗原刺激下会产生非特异性免疫反应和特异性免疫反应, 在这过程中产生的一些细胞因子对Breg细胞的分化和增殖也起到了重要作用。在非特异性免疫过程中, 巨噬细胞和树突状细胞所分泌IL-1和IL-6除了能够刺激Th17细胞的分化和免疫反应的发生, 也能够和CD40协同作用刺激Breg细胞的增殖^[51]。在CD4(+)T细胞所介导的特异性免疫反应中, 外源性的抗原刺激由MHCII呈递给CD4(+)T细胞, CD4(+)T细胞分泌IL-21能够特异性的刺激CD1d(hi)CD5(+)B细胞的增殖和扩大^[52]。在近年来的研究中新发现的、由Treg细胞分泌的IL-35可以刺激Breg细胞表达IL-35, 并正反馈的诱导Breg细胞的增殖, 抑制免疫反应的进展^[33]。同时, Breg细胞自身分泌的细胞因子对Breg细胞也具有调节作用。研究者^[36,52]已经证实, Breg细胞所分泌的IL-10和TGF- β 在分泌量达到峰值后能够通过负反馈的方式抑制Breg细胞的增殖, 避免产生过度的免疫抑制。

除了Breg细胞所处微环境中的细胞因子可以对Breg细胞进行调节以外, 一些全身性的激素也可以影响Breg细胞的作用。研究者在母胎医学的领域中发现一些女性相关激素对Breg细胞具有调节作用。B细胞表面能够表达雌激素受体 α (ER α), 介导雌激素特异性的作用于B细胞, 上调B细胞表面的

PD-L1及PD-L2, 并促使脾内的B细胞分泌IL-10, 实现对免疫反应的负性调节^[53-54]。除了雌激素, 怀孕早期妇女所产生的高水平hCG能够特异性地促使CD19(+)CD24(hi)CD27(+)Breg细胞分泌IL-10, 抑制CD4(+)T细胞分泌的TNF- α ^[53,55]。近年的研究认为, 这些女性激素因其对Breg细胞的促进作用, 在介导母体对胎儿的免疫耐受中占有重要地位。

以上研究都能够证实, Breg细胞的活性受到众多因素的影响; 这些细胞因子及激素在机体的免疫反应中能够对Breg细胞起到正性或负性的作用, 维持机体内环境的稳态。

3 变应性疾病中的 Breg 细胞

从1974年提出Breg细胞具有负性免疫调节作用以来, 只有很少一部分实验是探讨在变应性疾病模型中Breg细胞的调节作用。Jin等人^[50]在所建模型中发现特异性缺乏产IL-10B细胞的小鼠皮肤的过敏状态明显要增强, 效应T细胞的数量增加, IFN- γ 高表达; 而移植野生型小鼠的B10细胞后皮肤的炎症状态及疾病的发展都受到了抑制。上文中提到, Breg细胞通过分泌IL-10、TGF- β 等细胞因子, 可能调节Th1/Th2、促进Treg细胞的分化、抑制效应T细胞的增殖及T细胞分泌的细胞因子, 从而下调免疫反应, 抑制疾病的发生发展。在食物过敏的免疫耐受实验中, 过敏组外周血单个核细胞(peripheral blood mononuclear cells, PBMCs)中的Breg细胞数量下降, 而耐受组中却呈上升趋势^[45]。研究^[56]发现, 在B细胞与PBMCs的比例为1:25时, Breg细胞可以实现对CD4(+)T细胞的抑制作用, 而在相似的实验条件下, Treg细胞能够产生抑制作用时所需要的细胞比例约为1:4甚至1:2^[57], 这些实验强有力的说明了在变应性疾病中, Breg细胞的抑制作用比Treg细胞更加敏感。除了在过敏性皮炎模型中证实Breg细胞的免疫抑制作用外, 有关哮喘小鼠模型中的Breg细胞也成为近年来研究的热点。有趣的是, Natarajan等人^[18]比较了典型哮喘的小鼠模型(AAD)及局部吸入性耐受(LIT)的小鼠模型后发现, LIT小鼠的Breg细胞水平明显高于AAD小鼠, 并且增加的Breg细胞只集中与脾门淋巴结, 在脾细胞中的增加不明显。这提示病变周边淋巴组织中的Breg细胞可能特异性的作用于病变组织, 抑制病变的发展, 这为治疗变应性疾病提供了可能。目前, 有关变应性鼻炎的研究尚属空白, 仍待进一步的研究和探索。

4 Breg 细胞相关研究的展望

Breg细胞是近年来免疫学研究的热点内容。Breg细胞可以通过分泌IL-10、TGF- β 等细胞因子的途径实现对免疫反应中T细胞反应的抑制作用, 及对Treg细胞增殖和分化的调节作用。Breg细胞的增殖及分泌受到诸多因素的调节, 包括IL-21等细胞因子的促进作用、CD40等表面抗原的协同作用以及Toll样受体的激活作用等等。目前的研究主要停留在分子平面上阐述Breg细胞所具有的调节作用及影响因素, 而在基因学上对Breg细胞的研究仍属空白, 对Breg细胞的组织来源、特异性的转录因子等认识仍极为有限。完善Breg细胞相关基因学的研究能够更为系统的展现Breg细胞进行免疫调节的机制。此外, 有研究^[58]认为, 在不同的微环境中Breg细胞对免疫反应的抑制效用不同, Breg细胞的调节作用可能更依赖于微环境中IL-10与TNF- α 的比例。可以推测Breg细胞的免疫抑制作用可能是由Breg细胞分泌的细胞因子与微环境相互作用决定的。而这种假设可能比由单纯分泌某一种细胞因子来实现调节作用更能够展现Breg细胞作为免疫调节因素的本质。

人体Breg细胞的相关试验主要集中在对自身免疫性疾病的研究中, 有关变应性疾病中Breg细胞的免疫调节作用机制的相关研究较匮乏, 大部分的研究集中在Breg细胞在免疫耐受中的作用, 推测Breg细胞是调控变应性疾病发生的重要因素; 而不同的变应性疾病中的Breg细胞具有怎样的表型? 在变应性疾病发展的过程中Breg细胞调节免疫反应的机制? 在变应性疾病发生的过程中微环境中有哪些细胞因子可以诱导Breg细胞的产生? 在变应性疾病中Breg细胞的调节作用是否具有极性? 哪些基因能够调控Breg细胞的分化? 有关变应性疾病中Breg细胞的免疫调节作用机制还存在大量的未知等待进一步的研究。

参考文献

1. Sakaguchi S. Naturally arising Foxp3-expressing CD25+CD4+ regulatory T cells in immunological tolerance to self and non-self[J]. Nat Immunol, 2005, 6(4): 345-352.
2. Braza F, Chesne J, Castagnet S, et al. Regulatory functions of B cells in allergic diseases[J]. Allergy, 2014, 69(11): 1454-1463.
3. Mauri C, Bosma A. Immune regulatory function of B cells[J]. Annu

- Rev Immunol, 2012, 30: 221-241.
4. Zhang H, Stolz DB, Chalasani G, et al. Hepatic B cells are readily activated by Toll-like receptor-4 ligation and secrete less interleukin-10 than lymphoid tissue B cells[J]. *Clin Exp Immunol*, 2013, 173(3): 473-479.
 5. Maseda D, Candando KM, Smith SH, et al. Peritoneal cavity regulatory B cells (B10 cells) modulate IFN- γ +CD4+ T cell numbers during colitis development in mice[J]. *J Immunol*, 2013, 191(5): 2780-2795.
 6. Nishimura S, Manabe I, Takaki S, et al. Adipose Natural Regulatory B Cells Negatively Control Adipose Tissue Inflammation[J]. *Cell Metab*, 2013. [Epub ahead of print].
 7. Khoder A, Sarvaria A, Alsuliman A, et al. Regulatory B cells are enriched within the IgM memory and transitional subsets in healthy donors but are deficient in chronic GVHD[J]. *Blood*, 2014, 124(13): 2034-2045.
 8. DiLillo DJ, Matsushita T, Tedder TF. B10 cells and regulatory B cells balance immune responses during inflammation, autoimmunity, and cancer[J]. *Ann N Y Acad Sci*, 2010, 1183: 38-57.
 9. Kleffel S, Vergani A, Tezza S, et al. Interleukin-10+ regulatory B cells arise within antigen-experienced CD40+ B cells to maintain tolerance to islet autoantigens[J]. *Diabetes*, 2015, 64(1): 158-1571.
 10. Natarajan P, Guernsey LA, Schramm CM. Regulatory B cells in allergic airways disease and asthma[J]. *Methods Mol Biol*, 2014, 1190: 207-225.
 11. Mauri C, Blair PA. Regulatory B cells in autoimmunity: developments and controversies[J]. *Nat Rev Rheumatol*, 2010, 6(11): 636-643.
 12. Stolp J, Turka LA, Wood KJ. B cells with immune-regulating function in transplantation[J]. *Nat Rev Nephrol*, 2014, 10(7): 389-397.
 13. He Y, Qian H, Liu Y, et al. The roles of regulatory B cells in cancer[J]. *J Immunol Res*, 2014, 2014: 215471.
 14. Katz SI, Parker D, Turk JL. B-cell suppression of delayed hypersensitivity reactions[J]. *Nature*, 1974, 251(5475): 550-551.
 15. Carter NA, Vasconcellos R, Rosser EC, et al. Mice lacking endogenous IL-10-producing regulatory B cells develop exacerbated disease and present with an increased frequency of Th1/Th17 but a decrease in regulatory T cells[J]. *J Immunol*, 2011, 186(10): 5569-5579.
 16. Mizoguchi A, Mizoguchi E, Takedatsu H, et al. Chronic intestinal inflammatory condition generates IL-10-producing regulatory B cell subset characterized by CD1d upregulation[J]. *Immunity*, 2002, 16(2): 219-230.
 17. Ronet C, Hauyon-La Torre Y, Revaz-Breton M, et al. Regulatory B cells shape the development of Th2 immune responses in BALB/c mice infected with *Leishmania major* through IL-10 production[J]. *J Immunol*, 2010, 184(2): 886-894.
 18. Natarajan P, Singh A, McNamara JT, et al. Regulatory B cells from hilar lymph nodes of tolerant mice in a murine model of allergic airway disease are CD5+, express TGF- β , and co-localize with CD4+Foxp3+ T cells[J]. *Mucosal Immunol*, 2012, 5(6): 691-701.
 19. Mutnal MB, Hu S, Schachtele SJ, et al. Infiltrating regulatory B cells control neuroinflammation following viral brain infection[J]. *J Immunol*, 2014, 193(12): 6070-6080.
 20. Han S, Feng S, Ren M, et al. Glioma cell-derived placental growth factor induces regulatory B cells[J]. *Int J Biochem Cell Biol*, 2014, 57: 63-68.
 21. Ye ZP, He HY, Wang H, et al. Glioma-derived ADAM10 induces regulatory B cells to suppress CD8+ T cells[J]. *PLoS One*, 2014, 9(8): e105350.
 22. Duddy M, Niino M, Adatia F, et al. Distinct effector cytokine profiles of memory and naive human B cell subsets and implication in multiple sclerosis[J]. *J Immunol*, 2007, 178(10): 6092-6099.
 23. Blair PA, Noreña LY, Flores-Borja F, et al. CD19(+)/CD24(hi)/CD38(hi) B cells exhibit regulatory capacity in healthy individuals but are functionally impaired in systemic Lupus Erythematosus patients[J]. *Immunity*, 2010, 32(1): 129-140.
 24. Ma L, Liu B, Jiang Z, et al. Reduced numbers of regulatory B cells are negatively correlated with disease activity in patients with new-onset rheumatoid arthritis[J]. *Clin Rheumatol*, 2014, 33(2): 187-195.
 25. Sun F, Ladha SS, Yang L, et al. Interleukin-10 producing-B cells and their association with responsiveness to rituximab in myasthenia gravis[J]. *Muscle Nerve*, 2014, 49(4): 487-494.
 26. Noh J, Lee JH, Noh G, et al. Characterisation of allergen-specific responses of IL-10-producing regulatory B cells (Br1) in Cow Milk Allergy[J]. *Cell Immunol*, 2010, 264(2): 143-149.
 27. van de Veen W, Stanic B, Yaman G, et al. IgG4 production is confined to human IL-10-producing regulatory B cells that suppress antigen-specific immune responses[J]. *J Allergy Clin Immunol*, 2013, 131(4): 1204-1212.
 28. Bouaziz JD, Le Buanec H, Saussine A, et al. IL-10 producing regulatory B cells in mice and humans: state of the art[J]. *Curr Mol Med*, 2012, 12(5): 519-527.
 29. Yanaba K, Kamata M, Ishiura N, et al. Regulatory B cells suppress imiquimod-induced, psoriasis-like skin inflammation[J]. *J Leukoc Biol*, 2013, 94(4): 563-573.
 30. Matsushita T, Horikawa M, Iwata Y, et al. Regulatory B cells (B10 cells) and regulatory T cells have independent roles in controlling experimental autoimmune encephalomyelitis initiation and late-phase immunopathogenesis[J]. *J Immunol*, 2010, 185(4): 2240-2252.
 31. Zhu HQ, Xu RC, Chen YY, et al. Impaired function of CD19(+)/CD24(hi)/CD38(hi) regulatory B cells in patients with pemphigus[J]. *Br J Dermatol*, 2015, 172(1): 101-110.
 32. Blair PA, Chavez-Rueda KA, Evans JG, et al. Selective targeting of B cells with agonistic anti-CD40 is an efficacious strategy for the generation of induced regulatory T2-like B cells and for the suppression of lupus in MRL/lpr mice[J]. *J Immunol*, 2009, 182(6): 3492-3502.
 33. Wang RX, Yu CR, Dambuza IM, et al. Interleukin-35 induces regulatory B cells that suppress autoimmune disease[J]. *Nat Med*, 2014, 20(6): 633-641.

34. Bouaziz JD, Calbo S, Maho-Vaillant M, et al. IL-10 produced by activated human B cells regulates CD4(+) T-cell activation in vitro[J]. *Eur J Immunol*, 2010, 40(10): 2686-2691.
35. de Andrés C, Tejera-Alhambra M, Alonso B, et al. New regulatory CD19(+)CD25(+) B-cell subset in clinically isolated syndrome and multiple sclerosis relapse. Changes after glucocorticoids[J]. *J Neuroimmunol*, 2014, 270(1-2): 37-44.
36. Stanic B, van de Veen W, Wirz OF, et al. IL-10-overexpressing B cells regulate innate and adaptive immune responses[J]. *J Allergy Clin Immunol*, 2015, 135(3): 771-780.e8.
37. Vadasz Z, Haj T, Toubi E. The role of B regulatory cells and Semaphorin3A in atopic diseases[J]. *Int Arch Allergy Immunol*, 2014, 163(4): 245-251.
38. Gong Y, Zhao C, Zhao P, et al. Role of IL-10-Producing Regulatory B Cells in Chronic Hepatitis B Virus Infection[J]. *Dig Dis Sci*, 2015, 60(5): 1308-1314.
39. van der Vlugt LE, Zinsou JF, Ozir-Fazalikhhan A, et al. Interleukin 10 (IL-10)-producing CD1dhi regulatory B cells from *Schistosoma haematobium*-infected individuals induce IL-10-positive T cells and suppress effector T-cell cytokines[J]. *J Infect Dis*, 2014, 210(8): 1207-1216.
40. Shi L, Bi M, Yang R, et al. Defective expression of regulatory B cells in iodine-induced autoimmune thyroiditis in non-obese diabetic H-2(h4) mice[J]. *J Endocrinol Invest*, 2014, 37(1): 43-50.
41. Guo Y, Chan KH, Lai WH, et al. Human mesenchymal stem cells upregulate CD1dCD5(+) regulatory B cells in experimental autoimmune encephalomyelitis[J]. *Neuroimmunomodulation*, 2013, 20(5): 294-303.
42. van der Vlugt LE, Labuda LA, Ozir-Fazalikhhan A, et al. Schistosomes induce regulatory features in human and mouse CD1d(hi) B cells: inhibition of allergic inflammation by IL-10 and regulatory T cells[J]. *PLoS One*, 2012, 7(2): e30883.
43. Berthelot JM, Jamin C, Amrouche K, et al. Regulatory B cells play a key role in immune system balance[J]. *Joint Bone Spine*, 2013, 80(1): 18-22.
44. Noh G, Lee JH. Regulatory B cells and allergic diseases[J]. *Allergy Asthma Immunol Res*, 2011, 3(3): 168-177.
45. Noh J, Noh G, Kim HS, et al. Allergen-specific responses of CD19(+) CD5(+)Foxp3(+) regulatory B cells (Bregs) and CD4(+)Foxp3(+) regulatory T cell (Tregs) in immune tolerance of cow milk allergy of late eczematous reactions[J]. *Cell Immunol*, 2012, 274(1-2): 109-114.
46. Hua F, Ji L, Zhan Y, et al. Aberrant frequency of IL-10-producing B cells and its association with Treg/Th17 in adult primary immune thrombocytopenia patients[J]. *Biomed Res Int*, 2014, 2014: 571302.
47. Bouma G, Carter NA, Recher M, et al. Exacerbated experimental arthritis in Wiskott-Aldrich syndrome protein deficiency: modulatory role of regulatory B cells[J]. *Eur J Immunol*, 2014, 44(9): 2692-2702.
48. Ray A, Basu S, Williams CB, et al. A novel IL-10-independent regulatory role for B cells in suppressing autoimmunity by maintenance of regulatory T cells via GITR ligand[J]. *J Immunol*, 2012, 188(7): 3188-3198.
49. Jensen F, Muzzio D, Soldati R, et al. Regulatory B10 cells restore pregnancy tolerance in a mouse model[J]. *Biol Reprod*, 2013, 89(4): 90.
50. Jin G, Hamaguchi Y, Matsushita T, et al. B-cell linker protein expression contributes to controlling allergic and autoimmune diseases by mediating IL-10 production in regulatory B cells[J]. *J Allergy Clin Immunol*, 2013, 131(6): 1674-1682.
51. Rosser EC, Oleinika K, Tonon S, et al. Regulatory B cells are induced by gut microbiota-driven interleukin-1 β and interleukin-6 production[J]. *Nat Med*, 2014, 20(11): 1334-1339.
52. Yoshizaki A, Miyagaki T, DiLillo DJ, et al. Regulatory B cells control T-cell autoimmunity through IL-21-dependent cognate interactions[J]. *Nature*, 2012, 491(7423): 264-268.
53. Muzzio D, Zygmunt M, Jensen F. The role of pregnancy-associated hormones in the development and function of regulatory B cells[J]. *Front Endocrinol (Lausanne)*, 2014, 5: 39.
54. Bodhankar S, Wang C, Vandenbark AA, et al. Estrogen-induced protection against experimental autoimmune encephalomyelitis is abrogated in the absence of B cells[J]. *Eur J Immunol*, 2011, 41(4): 1165-1175.
55. Rolle L, Memarzadeh Tehran M, Morell-García A, et al. Cutting edge: IL-10-producing regulatory B cells in early human pregnancy[J]. *Am J Reprod Immunol*, 2013, 70(6): 448-453.
56. Hartung HP, Kieseier BC. Atacept: targeting B cells in multiple sclerosis[J]. *Ther Adv Neurol Disord*, 2010, 3(4): 205-216.
57. Akdis M, Verhagen J, Taylor A, et al. Immune responses in healthy and allergic individuals are characterized by a fine balance between allergen-specific T regulatory 1 and T helper 2 cells[J]. *J Exp Med*, 2004, 199(11): 1567-1575.
58. Cherukuri A, Rothstein DM, Clark B, et al. Immunologic human renal allograft injury associates with an altered IL-10/TNF- α expression ratio in regulatory B cells[J]. *J Am Soc Nephrol*, 2014, 25(7): 1575-1585.

本文引用: 王萌, 曹志伟. 调节性 B 细胞在变应性疾病中对 T 细胞免疫的调节作用及其调节因素 [J]. 临床与病理杂志, 2015, 35(6): 1137-1143. doi: 10.3978/j.issn.2095-6959.2015.06.052

Cite this article as: WANG Meng, CAO Zhiwei. Regulatory function on T cell immunity of regulatory B cell and its regulating factors in allergic diseases[J]. *Journal of Clinical and Pathological Research*, 2015, 35(6): 1137-1143. doi: 10.3978/j.issn.2095-6959.2015.06.052