

DOI: 10.3872/j.issn.1007-385X.2016.01.023

· 综述 ·

## B 淋巴细胞参与肿瘤免疫抑制机制的研究进展

### Progress of immunosuppressive functions of B lymphocytes on tumors

沈梦 综述;任秀宝 审阅(天津医科大学肿瘤医院 生物技术研究室 国家肿瘤临床医学研究中心 天津市肿瘤免疫与生物治疗重点实验室,天津 300060)

**[摘要]** B 淋巴细胞作为体液和细胞免疫的重要组成部分,能够通过多种调控方式发挥正性免疫调节作用。然而,越来越多的研究表明,B 淋巴细胞亦可通过多种途径参与机体的免疫抑制调节,其中在肿瘤中以免疫抑制作用为主。目前研究多关注于 B 淋巴细胞特殊亚型-调节性 B 细胞(regulatory B cells, Bregs)在肿瘤中发挥的免疫抑制性作用,并通过分泌多种细胞因子、调控 T 细胞的作用以及直接作用于恶性肿瘤细胞等多途径影响肿瘤的发生发展进程。本文就 B 淋巴细胞在肿瘤免疫抑制机制研究的最新进展作一综述,为 B 淋巴细胞作为抗肿瘤潜在治疗靶点及治疗策略提供新的思路。

**[关键词]** B 淋巴细胞;调节性 B 细胞;肿瘤;肿瘤免疫

**[中图分类号]** R730.2; R392.1

**[文献标识码]** A

**[文章编号]** 1007-385X(2016)01-0135-05

B 淋巴细胞是体液免疫的主要效应细胞,其来源于造血干细胞(hematopoietic stem cells, HSC)。在抗原刺激作用下,初始 B 细胞进入原始淋巴滤泡及其他淋巴组织,进一步扩增、形成生发中心(germinal center, GC)以及类别转换为 IgG, IgA 或 IgE。在生发中心中,一部分 B 细胞分化为分泌特异性抗体的浆细胞,后者能够在体液和细胞免疫中发挥重要的作用<sup>[1]</sup>。初始 B 细胞的活化涉及许多不同的调节通路,有 3 种主要调节通路包括 B 细胞抗原受体(B cell receptor, BCR)通路<sup>[2]</sup>,微小 RNA(microRNA)通路<sup>[3]</sup>以及 Toll 样受体(TLR)通路<sup>[4]</sup>。这些通路的激活导致了初始 B 细胞的大量增殖,表型转换以及分化为产生免疫球蛋白的浆细胞等一系列过程。此外,近期研究<sup>[5]</sup>还发现许多调节因子参与了 B 细胞的发育过程,包括 PU.1、Spi-B 和 Spi-C、氨基酰 tRNA 合成酶相互作用多功能蛋白质 1(aminoacyl-tRNA synthetase-interacting multi-functional protein1, AIMPI)<sup>[6]</sup>以及 B 细胞激活因子(B-cell activating factor, BAFF)及其配体<sup>[7]</sup>等。根据 B 淋巴细胞定位和功能特点的不同, B 淋巴细胞可分为 B-1a (B220<sup>lower</sup> CD5<sup>+</sup>)、B-1b (B220<sup>higher</sup> CD5<sup>-</sup>)以及 B-2 (B220<sup>lower</sup> CD5<sup>-</sup> CD11b<sup>+</sup>)细胞, B-2 细胞即为传统意义的 B 细胞<sup>[8]</sup>。事实上,研究表明 B 淋巴细胞在肿瘤中发挥着双向调节作用。B 淋巴细胞能够通过产生抗肿瘤抗体,分泌多种细胞因子以及作为抗原提呈细胞等多种途径正向调控抗肿瘤免疫进程。然而越来越多的研究证实 B 淋巴细胞在肿瘤病理状态下亦可发挥免疫抑制性作用,其中以其特殊亚型-调节性 B 细胞

(regulatory B cells, Bregs)的调控作用为主。Bregs 能够通过分泌多种细胞因子,调控 T 细胞的作用以及直接作用于恶性肿瘤细胞等多途径发挥免疫抑制性作用。

### 1 B 细胞主要通过 Bregs 发挥免疫抑制作用

1996 年, Wolf 等<sup>[9]</sup>首次报道了在实验性自身免疫性脑脊髓炎(experimental autoimmune encephalomyelitis, EAE)动物模型中存在一种具有免疫抑制性调节功能的 B 细胞亚型。随后, Mizoguchi 等<sup>[10]</sup>将能够产生 IL-10 的 B 细胞亚型定义为调节性 B 细胞,并指出其能够抑制免疫介导慢性结肠炎的病程进展。作为一种特殊的抑制性 B 细胞亚型, Bregs 被发现在多种肿瘤模型中发挥免疫抑制作用<sup>[11-13]</sup>。Bregs 的诱导活化主要涉及以下几种经典途径: BCR 通路, CD40 及其配体途径, TLR 以及 BAFF 信号通路, 一种叫做 semaphorin3A 的调节性微粒也被证明存在一定的诱导作用<sup>[14]</sup>。在恶性肿瘤中, 活化后的 Bregs 主要通过以下几种途径发挥负性免疫调节作用。

**[基金项目]** 国家自然科学基金资助项目(No. 81272221, 81201561, 81472471)。Project supported by the National Natural Science Foundation of China(No. 81272221, 81201561, 81472471)

**[作者简介]** 沈梦(1990-),女,河北省秦皇岛市人,硕士生,主要从事肿瘤生物治疗的基础与临床研究, E-mail: mengs2015@126.com

**[通信作者]** 任秀宝(REN Baoxiu, corresponding author), E-mail: rwziyi@yahoo.com

## 1.1 Bregs 通过分泌细胞因子发挥免疫抑制作用

1.1.1 分泌 IL-10 的 Bregs 表型为 CD19<sup>+</sup> CD5<sup>+</sup> CD1d<sup>hi</sup> 的 Bregs 能够分泌 IL-10, 亦称为 B10 细胞<sup>[14]</sup>。IL-10 是一种免疫抑制性细胞因子, 大多数由抗原提呈细胞( APC )分泌<sup>[15]</sup>。最近研究<sup>[16]</sup>发现, B10 细胞在促进 Th0 向 Th1 和 Th2 转化、抑制 T 细胞增殖和活化等方面发挥了重要作用。例如: 胶质瘤来源的 ADAM10 能够促进 Bregs 的诱导活化, 进而抑制 CD8<sup>+</sup> T 细胞和 Tregs 的增殖<sup>[17]</sup>。此外, CD19<sup>+</sup> IgM<sup>+</sup> CD27<sup>+</sup> 记忆性 B 细胞和 CD19<sup>+</sup> CD24<sup>hi</sup> CD38<sup>hi</sup> 过渡性 B 细胞能够抑制 CD3/CD28 活化的 CD4<sup>+</sup> T 细胞增殖及其产生 IFN- $\gamma$  的能力, 这些过程均有赖于 IL-10 的分泌以及细胞间的相互接触<sup>[18]</sup>。临床研究<sup>[13]</sup>进一步显示, 与健康对照相比, 原发性肝癌( hepatocellular carcinoma, HCC )患者围手术期的 B10 细胞明显减少, 而手术后明显增加并保持高水平( 大约术后 7 d,  $P = 0.04$  )。这就提示术后给予抗 Bregs 细胞疗法可能延长患者的生存时间, 这仍需要大规模临床试验来进一步验证。

1.1.2 分泌 IL-35 的 Bregs 最近研究发现, Bregs 亦是 IL-35 的一个重要来源。IL-35 被认为主要由 Tregs 产生并在体内外抑制 T 细胞的增殖和免疫调节功能<sup>[19]</sup>。IL-35 分泌缺失可导致巨噬细胞和炎症性 T 细胞活化的增加及 B 细胞提呈抗原能力的提高<sup>[20]</sup>。有趣的是, 分泌 IL-10 和 IL-35 的 Bregs 亚型存在一定转换关系。研究<sup>[21]</sup>发现, IL-35 能够诱导 Bregs 的产生并促进其向分泌 IL-35 和 IL-10 的亚型转化。经脂多糖活化后, 小鼠脾脏中约 8% 的 B10 细胞亦能够分泌 IL-35。将异二聚体 IL-35( rIL-35 ) 与 Bregs 共培养后, 大约 18% 的 IL-35-Bregs 可同时产生 IL-10 和 IL-35。这表明两种 Bregs 亚型之间存在着某些相互联系, 仍需进一步研究以确证其内在联系。

1.1.3 分泌 TGF- $\beta$  的 Bregs 除产生 IL-10 和 IL-35 的 Bregs 外, 分泌转化生长因子- $\beta$ ( transforming growth factor  $\beta$ , TGF- $\beta$  ) 的 Bregs 也备受关注。它通过分泌 TGF- $\beta$  影响肿瘤组织中的上皮间质转化( epithelial-mesenchymal transition, EMT )<sup>[22]</sup>。最近在上皮细胞癌的研究<sup>[23]</sup>证实 TGF- $\beta$  与 Ras 通路协同作用亦诱导了 EMT。同时研究<sup>[24]</sup>也发现, 在结直肠癌中 Bregs 产生的 TGF- $\beta$  与 Wnt 信号通路联合作用在一定程度上促进了疾病进程, 这就为 Bregs 的免疫抑制作用提供了佐证。

## 1.2 Bregs 通过调控 T 细胞功能发挥免疫抑制作用

### 1.2.1 对功能性 T 细胞的抑制作用 以前有报

道<sup>[25]</sup>称, 将 Bregs 与自体激活的 CD4<sup>+</sup> T 细胞共培养能够抑制后者的增殖能力, 且该过程为剂量依赖性。进一步研究<sup>[26]</sup>发现, 前者是通过 TGF- $\beta$  和吲哚胺 2,3 双加氧酶( indoleamine 2,3-dioxygenase, IDO ) 诱导了产生 TGF- $\beta$  的 CD4<sup>+</sup> T 细胞和分泌 IL-10 的 Tregs 进而发挥免疫抑制作用。此外, 在 CD19<sup>(-/-)</sup> 的小鼠模型中, CD4<sup>+</sup> 和 CD8<sup>+</sup> T 细胞水平有显著提高, 而将胸腺来源的 CD19<sup>+</sup> CD5<sup>+</sup> CD1d<sup>hi</sup> IL-10<sup>+</sup> Bregs 移植入该模型后发现, 胸腺、脾脏以及淋巴结组织中 CD4<sup>+</sup> 和 CD8<sup>+</sup> T 细胞数量有所下降<sup>[27]</sup>。这就表明, Bregs 能够下调这两种功能性 T 细胞的数量以及抑制其正性免疫调节作用。事实上, B 细胞缺陷  $\mu$ MT 小鼠模型显示: 在鳞状细胞癌中, Bregs 亦可以作为促瘤因子 TNF- $\alpha$  的重要来源限制 CD8<sup>+</sup> T 细胞的免疫监督作用<sup>[12]</sup>。有研究<sup>[28]</sup>发现, Bregs 也可通过细胞间的相互接触抑制 T 细胞的增殖, 诱导其无功能及凋亡发生。

1.2.2 对调节性 T 细胞的促进作用 多项研究显示 Bregs 和 Tregs 之间存在某些相互联系和作用。两者在免疫系统中发挥的抑制作用既有所关联又在某些程度上相互独立。早先研究<sup>[29]</sup>发现, 两者免疫抑制机制存在一定的不同之处。在 EAE 模型中 Bregs 是通过限制淋巴结组织中病原性 T 细胞的作用, 而 Tregs 则是直接靶向炎症部位来发挥抑制性功能的。近年来, 关于两者在协同抑制免疫反应方面研究颇多。有研究<sup>[30]</sup>显示: Bregs 表达被脂氧素 A4 抑制后, 引流淋巴结和肿瘤组织中的 Tregs 数量有所下调, 同时细胞毒性 T 细胞( cytotoxic T cell, CTL ) 活性增强。Kessel 等<sup>[25]</sup>研究发现, 人源性 Bregs 能够上调 Tregs 中 Foxp3 和 CTLA-4( Tregs 抑制性功能的标志 ) 的表达水平。进一步研究<sup>[14]</sup>发现, 将 Tregs 和 Bregs 共培养后, Foxp3 水平明显升高(  $5.93 \pm 0.18$  vs  $4.38 \pm 0.11$ ,  $P < 0.01$  ), 与非 Bregs 细胞共培养时则未见其水平变化(  $4.22 \pm 0.28$  vs  $4.44 \pm 0.23$ ,  $P > 0.05$  )。这就为 Bregs 诱导 CD4<sup>+</sup> Foxp3<sup>+</sup> Tregs 提供了佐证。反过来, CD4<sup>+</sup> CD25<sup>+</sup> Tregs 亦能够诱导 B10 细胞的表达水平的提高<sup>[31]</sup>。此外, 一种被称为肿瘤诱发 Bregs( tumor-evoked Bregs, tBregs ) 的特殊类型 Bregs 能够保护转移性癌细胞免受免疫效应细胞的清除, 这一过程被认为是通过诱导 Tregs 的免疫抑制功能实现的<sup>[32]</sup>。最新一项研究<sup>[33]</sup>表明, 在肠相关淋巴组织( gut-associated lymphoid tissues, GALT ) 中, Bregs 亦能够促进 Tregs 在免疫系统中的自身稳态。临床研究<sup>[13]</sup>也提示, 在原发性肝癌术后患者中 Tregs 和 Bregs 水平均

有所上升,提示 Bregs 在肿瘤的形成和转移过程中发挥着一定的促进作用,靶向两者的联合免疫疗法可能显示出更好的治疗效果。

1.3 Bregs 通过作用于肿瘤细胞发挥免疫抑制作用  
有研究<sup>[34]</sup>发现,Bregs 能够通过 CD40/CD154 信号通路与癌细胞直接作用促进 HCC 的生长和浸润。近来研究<sup>[35]</sup>亦提示,肺癌患者体内 Bregs 水平的明显增加可能是受到了肿瘤细胞的直接调控。因此,Bregs 与肿瘤细胞的相互作用在肿瘤病程中发挥着重要作用。

综上所述,活化的 Bregs 能够直接或间接靶向其他免疫细胞及肿瘤细胞进而发挥负性免疫调节功能,这就提示下调 Bregs 表达水平或许能够成为多种恶性肿瘤的有效治疗手段。

## 2 B 细胞在肿瘤中的其他免疫抑制机制

有研究发现,多种肿瘤组织中存在广泛的 B 细胞浸润,例如:乳腺癌<sup>[36]</sup>、前列腺癌<sup>[37]</sup>以及结直肠癌<sup>[38]</sup>等。有报道<sup>[39]</sup>称,在荷瘤动物模型中,与脾脏来源的 CD19<sup>+</sup> B 细胞相比,取自肿瘤组织的 B 细胞能够更为显著地抑制 CD4<sup>+</sup> T 细胞的增殖,这说明 B 细胞与肿瘤组织之间可能存在某些相互作用在一定程度上影响了前者的免疫抑制性功能,进一步强调了肿瘤浸润 B 细胞具有的潜在免疫抑制功能。另外,B 细胞能够影响肿瘤的进展复发以及机体对化疗药物的反应情况。例如:B 细胞在趋化因子 CXCL13 的募集作用下,可产生淋巴毒素(lymphotoxin)进而促进雄激素抵抗性前列腺癌的进展和复发<sup>[40]</sup>,该过程是通过激活前列腺癌干细胞中的 IKK $\alpha$ -BMI1 信号通路发挥作用<sup>[41]</sup>。在鳞状细胞癌中,Affara 等<sup>[42]</sup>也发现,利用抗 CD20 单克隆抗体消除 B 细胞后能够显著提高患者对化疗反应的敏感程度。这些研究发现不仅有助于阐明 B 细胞在肿瘤发生、发展过程中的免疫抑制性作用,而且为探索以此为基础的抗肿瘤治疗策略创造了有利条件。

同样,有研究<sup>[43]</sup>表明,在去势抵抗性前列腺癌小鼠模型中,B 细胞能够降低小鼠对低剂量奥沙利铂的治疗反应性。这种具有免疫抑制活性的 B 细胞是一种特殊的浆细胞,它通过 TGF- $\beta$  受体途径分泌 IgA、免疫抑制性分子 IL-10 并表达程序性死亡受体-1(programmed death ligand 1,PD-L1)进而发挥化疗抵抗作用。消除 B 细胞能够增强奥沙利铂诱导的抗肿瘤作用,此过程被认为依赖于 CTL。因此,消除或抑制这种分泌 IgA 的浆细胞联合常规化疗或许可以成为治疗前列腺癌的有效方法。该研究强调了

B 细胞在抗肿瘤免疫中的消极作用,提示靶向 B 细胞的治疗可能有利于肿瘤患者的预后以及生存期的延长。

## 3 B 细胞作为潜在治疗靶标的意义及其研究策略

多项研究证实,联合消除 B 细胞作为肿瘤潜在治疗靶点可能发挥着一定的积极作用。最近一项研究<sup>[44]</sup>表明,应用利妥昔单抗(rituximab)消除 B 细胞后能够显著增强恶性血液系统肿瘤中细胞因子诱导的杀伤细胞(cytokine-induced killer,CIK)的抗肿瘤功能。联合 CIK 和消除 B 细胞疗法被认为能够有效清除化疗残余的肿瘤细胞,这为联合 B 细胞抗肿瘤疗法提供了较为直接的依据。另外,在同种异体心脏移植的小鼠模型中亦发现,CD40 共刺激阻断剂能够诱导边缘区 B 细胞分泌 IL-10,而应用抗 CD20 抗体消除 B 细胞能够抑制共刺激阻断剂诱导的免疫耐受作用<sup>[45]</sup>。这就为人们探索新颖而有效的肿瘤治疗策略提供了有利的前提和条件。

近来研究发现,消除 B 淋巴细胞能够抑制肿瘤诱发的免疫抑制作用,进而增强抗肿瘤疫苗的效用和功能。Satoshi 等<sup>[46]</sup>认为,消除 B 细胞的小鼠不仅能增加肿瘤特异性 CTL 前体细胞的表达,并且显著抑制了疫苗免疫环境下肿瘤诱发的免疫抑制进程。进一步研究<sup>[39]</sup>表明,该过程是通过上调 CTL 的增殖水平以及激活机体特异性和非特异性免疫反应实现的。这就证明,消除 B 细胞能够与肿瘤疫苗产生协同抗肿瘤的积极作用,为 B 细胞作为潜在抗癌靶点提供了重要的证据。相信随着对 B 细胞发挥抗肿瘤免疫作用研究的深入,将为今后 B 细胞作为潜在治疗靶点提供极为重大的依据和指导意义。

## 4 展 望

B 淋巴细胞作为体液免疫系统的重要组成部分,在肿瘤的形成和转移过程中都发挥着尤为关键的作用。随着对 B 淋巴细胞的发育、分化、增殖和作用,以及在不同病理条件下调控机制了解的日益深入,B 淋巴细胞在人体免疫系统中发挥的作用越来越显著,随之而来的是更多愈加复杂亟待解决的问题,例如:B 淋巴细胞在正常人体和病理条件下发挥的免疫调节作用是否不同?在肿瘤进程的不同阶段 B 淋巴细胞发挥的免疫调节作用是否相同?更多 B 淋巴细胞亚型有待发现以解释复杂的免疫微环境变化。人们期待更进一步深入探讨 B 淋巴细胞的免疫调控机制,以及其作为潜在治疗靶标在人类抗肿瘤治疗史上发挥更大的作用。

## [ 参 考 文 献 ]

- [ 1 ] NELSON B H. CD20<sup>+</sup> B cells: the other tumor-infiltrating lymphocytes [ J ]. *J Immunol*, 2010, 185( 9 ): 4977-4982. DOI: 10.4049/jimmunol.1001323.
- [ 2 ] XU L, LI G, WANG J, et al. Through an ITIM-independent mechanism the FcγRIIB blocks B cell activation by disrupting the colocalized microclustering of the B cell receptor and CD19 [ J ]. *J Immunol*, 2014, 192( 11 ): 5179-5191. DOI: 10.4049/jimmunol.1400101.
- [ 3 ] SHEN N, LIANG D, TANG Y, et al. MicroRNAs-novel regulators of systemic lupus erythematosus pathogenesis [ J ]. *Nat Rev Rheumatol*, 2012, 8( 12 ): 701-709. DOI: 10.1038/nrrheum.2012.142.
- [ 4 ] RUPRECHT C R, LANZAVECCHIA A. Toll-like receptor stimulation as a third signal required for activation of human naive B cells [ J ]. *Eur J Immunol*, 2006, 36( 4 ): 810-816. DOI: 10.1002/eji.200535744.
- [ 5 ] LI S K, ABBAS A K, SOLOMON L A, et al. NfκB1 activation by the E26 transformation-specific transcription factors PU.1 and Spi-B promotes Toll-like receptor-mediated splenic B cell proliferation [ J ]. *Mol Cell Biol*, 2015, 35( 9 ): 1619-1632. DOI: 10.1128/MCB.00117-15.
- [ 6 ] KIM M S, KIM T S. Aminoacyl tRNA synthetase-interacting multifunctional protein 1 acts as a novel B cell-activating factor in vitro and in vivo [ J ]. *J Immunol*, 2015, 194( 10 ): 4729-4736. DOI: 10.4049/jimmunol.1401352.
- [ 7 ] NARADIKIAN M S, PERATE A R, CANCRO M P. BAFF receptors and ligands create independent homeostatic niches for B cell subsets [ J ]. *Curr Opin Immunol*, 2015, 34: 126-129. DOI: 10.1016/j.coi.2015.03.005.
- [ 8 ] HARDY R R, HAYAKAWA K. Perspectives on fetal derived CD5( + ) B1 B cells [ J ]. *Eur J Immunol*, 2015, 45( 11 ): 2978-2984. DOI: 10.1002/eji.201445146.
- [ 9 ] WOLF S D, DITTEL B N, HARDARFOTTIR F, et al. Experimental autoimmune encephalomyelitis induction in genetically B cell-deficient mice [ J ]. *J Exp Med*, 1996, 184( 6 ): 2271-2278. DOI: 10.1084/jem.184.6.2271.
- [ 10 ] 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. DOI: 10.1016/S1074-7613(02)00274-1.
- [ 11 ] OLKHANUD P B, DAMDINSUREN B, BODOGAI M, et al. Tumor-evoked regulatory B cells promote breast cancer metastasis by converting resting CD4( + ) T cells to T-regulatory cells [ J ]. *Cancer Res*, 2011, 71( 10 ): 3505-3515. DOI: 10.1158/0008-5472.CAN-10-4316.
- [ 12 ] SCHIOPPA T, MOORE R, THOMPSON R G, et al. B regulatory cells and the tumor-promoting actions of TNF-α during squamous carcinogenesis [ J ]. *Proc Natl Acad Sci U S A*, 2011, 108( 26 ): 10662-10667. DOI: 10.1073/pnas.1100994108.
- [ 13 ] CHEN T, SONG D, MIN Z, et al. Perioperative dynamic alterations in peripheral regulatory T and B cells in patients with hepatocellular carcinoma [ J ]. *J Transl Med*, 2012, 10: 14. DOI: 10.1186/1479-5876-10-14.
- [ 14 ] VADASZ Z, HAJ T, KESSEL A, et al. B-regulatory cells in autoimmunity and immune mediated inflammation [ J ]. *FEBS Lett*, 2013, 587( 13 ): 2074-2078. DOI: 10.1016/j.febslet.2013.05.023.
- [ 15 ] YOSHIZAKI A, TEDDER T F. IL-21 induces regulatory B cell differentiation and immunosuppressive effect through cognate interaction with T cells [ J ]. *Nihon Rinsho Meneki Gakkai Kaishi*, 2015, 38( 1 ): 57-64. DOI: 10.2177/jsci.38.57.
- [ 16 ] TEDDER T F. B10 cells: a functionally defined regulatory B cell subset [ J ]. *J Immunol*, 2015, 194( 4 ): 1395-1401. DOI: 10.4049/jimmunol.1401329.
- [ 17 ] YE Z P, HE H Y, WANG H, et al. Glioma-derived ADAM10 induces regulatory B cells to suppress CD8<sup>+</sup> T cells [ J ]. *PLoS ONE*, 2014, 9( 8 ): e105350. DOI: 10.1371/journal.pone.0105350.
- [ 18 ] 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. DOI: 10.1182/blood-2014-04-571125.
- [ 19 ] PILLAI M R, COLLISON L W, WANG X, et al. The plasticity of regulatory T cell function [ J ]. *J Immunol*, 2011, 187( 10 ): 4987-4997. DOI: 10.4049/jimmunol.1102173.
- [ 20 ] SHEN P, ROCH T, LAMPROPOULOU V, et al. IL-35-producing B cells are critical regulators of immunity during autoimmune and infectious diseases [ J ]. *Nature*, 2014, 507( 7492 ): 366-370. DOI: 10.1038/nature12979.
- [ 21 ] WANG R X, YU C R, DAMBUZA I M, et al. Interleukin-35 induces regulatory B cells that suppress autoimmune disease [ J ]. *Nat Med*, 2014, 20( 6 ): 633-641. DOI: 10.1038/nm.3554.
- [ 22 ] JENSEN-JAROLIM E, FAZEKAS J, SINGER J, et al. Crosstalk of carcinoembryonic antigen and transforming growth factor-β via their receptors: comparing human and canine cancer [ J ]. *Cancer Immunol Immunother*, 2015, 64( 5 ): 531-537. DOI: 10.1007/s00262-015-1684-6.
- [ 23 ] SAITOH M, ENDO K, FURUYA S, et al. STAT3 integrates cooperative Ras and TGF-β signals that induce Snail expression [ J ]. *Oncogene*, 2015, [ Epub ahead of print ]. DOI: 10.1038/onc.2015.161.
- [ 24 ] PENG X, LUO Z, KANG Q, et al. FOXQ1 mediates the crosstalk between TGF-β and Wnt signaling pathways in the progression of colorectal cancer [ J ]. *Cancer Biol Ther*, 2015, 16( 7 ): 1099-1109. DOI: 10.1080/15384047.2015.1047568.
- [ 25 ] KESSEL A, HAJ T, PERI R, et al. Human CD19( + ) CD25( high ) B regulatory cells suppress proliferation of CD4( + ) T cells and enhance Foxp3 and CTLA-4 expression in T-regulatory cells [ J ]. *Autoimmun Rev*, 2012, 11( 9 ): 670-677. DOI: 10.1016/j.autrev.2011.11.018.
- [ 26 ] NOUEL A, POCHARD P, SIMON Q, et al. B-cells induce regulatory T cells through TGF-β/IDO production in a CTLA-4 dependent manner [ J ]. *J Autoimmun*, 2015, 59: 53-60. DOI: 10.1016/j.jaut.2015.02.004.
- [ 27 ] XING C, MA N, XIAO H, et al. Critical role for thymic CD19<sup>+</sup>

- CD5<sup>+</sup> CD1d<sup>hi</sup> IL-10<sup>+</sup> regulatory B cells in immune homeostasis [ J ]. *J Leukoc Biol*, 2015, 97( 3 ): 547-556. DOI: 10.1189/jlb.3A0414-213RR.
- [ 28 ] TRETTER T, VENIGALLA R K, ECKSTEIN V, et al. Induction of CD4<sup>+</sup> T-cell anergy and apoptosis by activated human B cells [ J ]. *Blood*, 2008, 112( 12 ): 4555-4564. DOI: 10.1182/blood-2008-02-140087.
- [ 29 ] MCGEACHY M J, STEPHENS L A, ANDERTON S M. Natural recovery and protection from autoimmune encephalomyelitis: contribution of CD4<sup>+</sup> CD25<sup>+</sup> regulatory cells within the central nervous system [ J ]. *J Immunol*, 2005, 175( 5 ): 3025-3032. DOI: 10.4049/jimmunol.175.5.3025.
- [ 30 ] WANG Z, CHENG Q, TANG K, et al. Lipid mediator lipoxin A4 inhibits tumor growth by targeting IL-10-producing regulatory B ( Breg ) cells [ J ]. *Cancer Lett*, 2015, 364( 2 ): 118-124. DOI: 10.1016/j.canlet.2015.04.030.
- [ 31 ] ZHENG M, XING C, XIAO H, et al. Interaction of CD5 and CD72 is involved in regulatory T and B cell homeostasis [ J ]. *Immunol Invest*, 2014, 43 ( 7 ): 705-716. DOI: 10.3109/08820139.2014.917096.
- [ 32 ] BIRAGYN A, LEE-CHANG C, BODOGAI M. Generation and identification of tumor-evoked regulatory B cells [ J ]. *Methods Mol Biol*, 2014, 1190: 271-289. DOI: 10.1007/978-1-4939-1161-5\_19.
- [ 33 ] WANG L, RAY A, JIANG X, et al. T regulatory cells and B cells cooperate to form a regulatory loop that maintains gut homeostasis and suppresses dextran sulfate sodium-induced colitis [ J ]. *Mucosal Immunol*, 2015, 8( 6 ): 1297-1312. DOI: 10.1038/mi.2015.20.
- [ 34 ] SHAO Y, LO C M, LING C C, et al. Regulatory B cells accelerate hepatocellular carcinoma progression via CD40/CD154 signaling pathway [ J ]. *Cancer Lett*, 2014, 355( 2 ): 264-272. DOI: 10.1016/j.canlet.2014.09.026.
- [ 35 ] ZHOU J, MIN Z, ZHANG D, et al. Enhanced frequency and potential mechanism of B regulatory cells in patients with lung cancer [ J ]. *J Transl Med*, 2014, 12( 1 ): 304. DOI: 10.1186/s12967-014-0304-0.
- [ 36 ] NOVINGER L J, ASHIKAGA T, KRAG D N. Identification of tumor-binding scFv derived from clonally related B cells in tumor and lymph node of a patient with breast cancer [ J ]. *Cancer Immunol Immunother*, 2015, 64( 1 ): 29-39. DOI: 10.1007/s00262-014-1612-1.
- [ 37 ] WOO J R, LISS M A, MULDRON M T, et al. Tumor infiltrating B-cells are increased in prostate cancer tissue [ J ]. *J Transl Med*, 2014, 12: 30. DOI: 10.1186/1479-5876-12-30.
- [ 38 ] SHIMABUKURO-VORNHAGEN A, SCHLOSSER H A, GRY-SCHOK L, et al. Characterization of tumor-associated B-cell subsets in patients with colorectal cancer [ J ]. *Oncotarget*, 2014, 5 ( 13 ): 4651-4664. DOI: 10.18632/oncotarget.1701.
- [ 39 ] ZHANG Y, MORGAN R, PODACK E R, et al. B cell regulation of anti-tumor immune response [ J ]. *Immunol Res*, 2013, 57( 1-3 ): 115-124. DOI: 10.1007/s12026-013-8472-1.
- [ 40 ] AMMIRANTE M, LUO J L, GRIVENNIKOV S, et al. B-cell-derived lymphotoxin promotes castration-resistant prostate cancer [ J ]. *Nature*, 2010, 464( 7286 ): 302-305. DOI: 10.1038/nature08782.
- [ 41 ] AMMIRANTE M, KURASHY A I, SHALAPOUR S, et al. An IKKalpha-E2F1-BMI1 cascade activated by infiltrating B cells controls prostate regeneration and tumor recurrence [ J ]. *Genes Dev*, 2013, 27( 13 ): 1435-1440. DOI: 10.1101/gad.220202.113.
- [ 42 ] AFFARA N I, RUFFELL B, MEDLER T R, et al. B cells regulate macrophage phenotype and response to chemotherapy in squamous carcinomas [ J ]. *Cancer Cell*, 2014, 25( 6 ): 809-821. DOI: 10.1016/j.ccr.2014.04.026.
- [ 43 ] SHALAPOUR S, FONT-BURGADA J, DI CARO G, et al. Immunosuppressive plasma cells impede T-cell-dependent immunogenic chemotherapy [ J ]. *Nature*, 2015, 521( 7550 ): 94-98. DOI: 10.1038/nature14395.
- [ 44 ] DENG Q I, BAI X, LV H R, et al. Anti-CD20 antibody induces the improvement of cytokine-induced killer cell activity via the STAT and MAPK/ERK signaling pathways [ J ]. *Exp Ther Med*, 2015, 9( 4 ): 1215-1222. DOI: 10.3892/etm.2015.2264.
- [ 45 ] LAL G, NAKAYAMA Y, SETHI A, et al. Interleukin-10 from marginal zone precursor B-cell subset is required for costimulatory blockade-induced transplantation tolerance [ J ]. *Transplantation*, 2015, 99( 9 ): 1817-1828. DOI: 10.1097/TP.0000000000000718.
- [ 46 ] OIZUMI S, DEYEV V, YAMAZAKI K, et al. Surmounting tumor-induced immune suppression by frequent vaccination or immunization in the absence of B cells [ J ]. *J Immunother*, 2008, 31( 4 ): 394-401. DOI: 10.1097/CJI.0b013e31816bc74d.

[ 收稿日期 ] 2015 - 06 - 10

[ 修回日期 ] 2015 - 12 - 22

[ 本文编辑 ] 党瑞山

· 读者 · 作者 · 编者 ·

## 本刊对论文中实验动物描述的要求

根据国家科学技术部 1988 年颁布的《实验动物管理条例》和卫生部 1998 年颁布的《医学实验动物管理实施细则》，本刊对论文中有关实验动物的描述，要求写清楚以下事项：( 1 )品种、品系及亚系的确切名称；( 2 )遗传背景或其来源；( 3 )微生物检测状况；( 4 )性别、年龄、体重；( 5 )质量等级及合格证书编号；( 6 )饲养环境和实验环境；( 7 )健康状况；( 8 )对动物实验的处理方式。

医学实验动物分为四级：一级为普通级；二级为清洁级；三级为无特定病原体( SPF )级；四级为无菌级( 包括悉生动物 )。省部级课题及研究生毕业论文等科研实验必须应用二级以上的实验动物。

( 本刊编辑部 )