

DOI: 10.3872/j.issn.1007-385x.2021.10.010

· 综述 ·

## 调节性B细胞在肿瘤中的研究进展

### Research progress of the role of regulatory B cells in tumors

陈煜璐 综述, 钱莉 审阅(扬州大学医学院 免疫学教研室, 江苏 扬州 225002)

**[摘要]** 调节性B细胞(Breg)是近年来新发现的B细胞功能型亚群,其通过分泌白细胞介素-10(IL-10)、白细胞介素-35(IL-35)和转化生长因子- $\beta$ (TGF- $\beta$ )等负向调节因子抑制机体免疫应答,在肿瘤免疫逃逸中发挥重要作用,影响肿瘤的发展、侵袭和转移。在肝癌、胃癌、乳腺癌、黑色素瘤、卵巢癌、肺癌等多种常见癌中均发现存在具有促癌效应的Breg。Breg和肿瘤的临床分期、治疗、预后存在一定的相关性。靶向Breg可能成为未来肿瘤免疫治疗的一个新方向。

**[关键词]** 调节性B细胞;肿瘤治疗;免疫抑制;癌症;白细胞介素-10;白细胞介素-35;转化生长因子- $\beta$

**[中图分类号]** R730.54;R730.51 **[文献标志码]** A **[文章编号]** 1007-385x(2021)10-1023-06

B细胞具有产生抗体、抗原呈递、分泌细胞因子及活化T细胞的作用,通常认为其具有免疫正向调节作用。2002年,MIZOGUCHI等<sup>[1]</sup>发现了一群能分泌白细胞介素-10(interleukin-10, IL-10)的B细胞,首次提出了“调节性B细胞”(B regulatory cells, Breg)这一概念。近年来,人们发现Breg在自身免疫性疾病、器官移植、肿瘤等疾病中均发挥着重要的作用<sup>[2]</sup>。本文就Breg的分类及在肿瘤中的作用研究进展进行综述。

#### 1 调节性B细胞的分类

目前为止,仍未发现Breg表面具有特异性的标记物,有学者根据Breg分泌的细胞因子进行分类<sup>[3]</sup>,分为产生IL-10的Breg、产生白细胞介素-35(interleukin-35, IL-35)的Breg和产生转化生长因子- $\beta$ (transforming growth factor- $\beta$ , TGF- $\beta$ )的Breg。研究较多的是产生IL-10的Breg。近几年,产生IL-35和产生TGF- $\beta$ 的Breg也开始受到了关注。

##### 1.1 产生IL-10的调节性B细胞(IL-10<sup>+</sup>Breg)

IL-10<sup>+</sup>Breg对多种免疫细胞均具有调节作用,如抑制T细胞的增殖及促炎细胞因子的分泌,抑制Th17细胞的分化,诱导调节性T细胞(regulatory T cells, Treg)的产生,诱导树突状细胞(dendritic cell, DC)和巨噬细胞(Macrophages, M $\phi$ )的免疫耐受,抑制自然杀伤细胞(natural killer cell, NK)的功能等<sup>[4-6]</sup>。

由于IL-10<sup>+</sup>Breg具有广泛的调节功能,因而被认为是B细胞调节免疫反应中最主要的亚群。BLAIR等<sup>[7]</sup>发现在体外用抗CD40抗体刺激MRL/lpr小鼠的脾脏B细胞后,具有CD23<sup>hi</sup>CD21<sup>hi</sup>CD24<sup>hi</sup>CD93<sup>+</sup>CD1d<sup>hi</sup>表型的IL-10<sup>+</sup>B细胞的含量明显增加,并且在体外和体内实验中均发现其能通过分泌IL-10抑制T细胞的

增殖和Th1应答。将该B细胞亚群注射到MRL/lpr小鼠体内,可以降低小鼠的尿蛋白含量和死亡率;YANADA等<sup>[8]</sup>和MATSUSHITA等<sup>[9]</sup>在小鼠脾脏和腹腔中发现了一群专职分泌IL-10且具有特殊CD5<sup>+</sup>CD1d<sup>hi</sup>表型的B细胞亚群,体外实验发现,CD5<sup>+</sup>CD1d<sup>hi</sup>B细胞通过IL-10抑制CD4<sup>+</sup>T细胞分泌IFN- $\gamma$ 和TNF- $\alpha$ 、下调DC的抗原提呈能力;EVANS等<sup>[10]</sup>发现在小鼠胶原诱导性关节炎(collagen induced arthritis, CIA)模型中,过渡性2-边缘区前体(transitional 2-marginal zone precursor, T2-MZP)B细胞能分泌IL-10抑制体内致病性Th1应答和迟发型超敏反应。将CIA缓解期的T2-MZP B细胞过继转移到同基因DBA/1小鼠体内,能明显改善CIA的病情和预防CIA的发生;STROM等<sup>[11]</sup>发现载脂蛋白E缺陷型(apoE<sup>-/-</sup>)小鼠的引流淋巴结中,CD21<sup>hi</sup>CD23<sup>hi</sup>CD24<sup>hi</sup>B细胞的含量明显增高,其能分泌IL-10抑制M $\phi$ 的聚集,将其纯化后过继转移到同基因小鼠中,可在不改变血清胆固醇水平的情况下减少动脉粥样硬化的病变大

**[基金项目]** 国家自然科学基金资助项目(No. 81771689, No. 81373130);江苏省第十四批“六大人才高峰”高层次人才项目(No. YY-050);2017年度扬州大学中青年学术带头人培养项目(No. 201714);江苏省高等学校大学生创新创业训练计划重点项目(No. 202011117002Z)。Project supported by the National Natural Science Foundation of China (No. 81771689, No. 81373130), the Six Talent Peak Projects in Jiangsu Province (No. YY-050), the Young Academic Leaders Project of Yangzhou University (No. 201714), and the Key projects of innovation and entrepreneurship training program for college students in Jiangsu Province(No. 202011117002Z)

**[作者简介]** 陈煜璐(1999—),女,本科生,主要从事免疫调节的细胞与分子机制研究,E-mail:chenyulu9909@126.com

**[通信作者]** 钱莉(QIAN Li, corresponding author),博士,教授,博士生导师,主要从事免疫调节的细胞与分子机制研究,E-mail:qianl@yzu.edu.cn

小; MILES等<sup>[12]</sup>发现B细胞表面的Toll样受体9能识别凋亡细胞(apoptotic cell, AC)表面的DNA复合物, 从而刺激IL-10的分泌; WORKMAN等<sup>[13]</sup>发现B细胞表面的T细胞免疫球蛋白黏蛋白结构域1(T cell immunoglobulin mucin domain-1, TIM-1)能识别ACs的磷脂酰丝氨酸, 从而诱导IL-10<sup>+</sup>Breg的形成; DAS等<sup>[14]</sup>发现通过抑制BCR信号的下游分子BTK能阻止小鼠脾脏原始B细胞向IL-10<sup>+</sup>B细胞分化; MATSUMOTO等<sup>[15]</sup>发现嘧啶鸟嘌呤二核苷酸(cytidine-phosphate-guanosine, CpG)可以诱导B细胞分化为产生IL-10的Breg, 并且当CpG与IL-2、IL-6、IFN- $\alpha$ 联合刺激时可以显著提高IL-10的表达。也有类似研究<sup>[16-17]</sup>发现IL-6、IL-1 $\beta$ 和抗CD40联合刺激可以促进B细胞分化为IL-10<sup>+</sup>Breg。转录因子STAT3、NFAT、IRF4均有助于B细胞中IL-10的表达<sup>[18-19]</sup>。

除小鼠外, 人体中也发现了IL-10<sup>+</sup>Breg的存在。胃癌和骨髓瘤患者外周血中, CD19<sup>+</sup>CD24<sup>hi</sup>CD38<sup>hi</sup>Breg能分泌IL-10, 抑制自体CD4<sup>+</sup>Th细胞分泌促炎因子; 慢性乙型肝炎病毒(hepatitis B virus, HBV)感染者外周血中CD19<sup>+</sup>CD24<sup>hi</sup>CD38<sup>hi</sup>Breg能分泌IL-10, 抑制CD4<sup>+</sup>T细胞分泌促炎细胞因子及诱导Tregs的产生<sup>[20-22]</sup>。研究发现, 在CpG刺激下, 新生儿脾脏CD5<sup>+</sup>B细胞能分泌IL-10抑制浆细胞样DCs分泌促炎细胞因子<sup>[23]</sup>。当新生儿脐带血CD5<sup>hi</sup>B细胞群感染呼吸道合胞病毒时, 这类细胞会分泌IL-10抑制Th1细胞应答, 加重临床症状<sup>[24]</sup>。因此, IL-10<sup>+</sup>Breg在小鼠和人体免疫系统中均发挥着至关重要的作用。

## 1.2 产生IL-35的调节性B细胞(IL-35<sup>+</sup>Breg)

早前, 人们认为IL-35仅由Tregs分泌产生。近年来, 研究发现Breg也能分泌IL-35。IL-35<sup>+</sup>Breg通过分泌IL-35可调控多种免疫细胞的功能, 如抑制NK细胞、T细胞及巨噬细胞的功能, 诱导Treg和CD5<sup>+</sup>B220<sup>lo</sup>IL-10<sup>+</sup>Breg的产生, 其分泌的IL-35也能诱导自体IL-35<sup>+</sup>Breg的产生等<sup>[25-26]</sup>。此外, 有研究<sup>[27]</sup>发现IL-35<sup>+</sup>Breg通过分泌IL-35来上调肿瘤浸润淋巴细胞表面抑制性受体(Lag3、TIM1)的表达, 诱导淋巴细胞表型由PD-1<sup>int</sup>向PD-1<sup>hi</sup>转变, 因此IL-35<sup>+</sup>Breg具有多重作用。SHEN等<sup>[26]</sup>研究发现, 缺乏IL-35<sup>+</sup>Breg小鼠的自身免疫性脑脊髓炎(experimental autoimmune encephalomyelitis, EAE)病情恶化得更加严重, 但其抵抗沙门氏菌感染的能力却增强; KANG等<sup>[28]</sup>在小鼠模型中发现, IL-35<sup>+</sup>Breg能通过释放含有IL-35的外泌体间接抑制神经炎症和自身免疫性葡萄膜炎的病变速度。以上研究都是在小鼠体内进行的, 在人体内的研究较少。WANG等<sup>[29]</sup>发现胃癌患者外周血中IL-35<sup>+</sup>Breg的含量明显增加, 且与Treg和IL-

10<sup>+</sup>Breg的含量呈正相关, 但未对其功能进行深入研究。

## 1.3 产生TGF- $\beta$ 的调节性B细胞(TGF- $\beta$ <sup>+</sup>Bregs)

TGF- $\beta$ 有双重作用。在肿瘤发生早期, TGF- $\beta$ <sup>+</sup>Breg通过抑制肿瘤细胞的周期进程和促进其凋亡, 从而抑制肿瘤生长, 然而到了肿瘤晚期, TGF- $\beta$ <sup>+</sup>Breg反而会促进肿瘤生长。TGF- $\beta$ 促进肿瘤生长的机制主要包括抑制NK细胞的活性, 抑制DC的增殖和主要组织相容性复合体的表达, 诱导Treg的产生并上调其表面CTLA-4和转录因子Foxp3的表达等<sup>[30-32]</sup>。在过敏性气道反应消退并产生局部吸入耐受性(local inhalational tolerance, LIT)的小鼠中, TGF- $\beta$ <sup>+</sup>CD5<sup>+</sup>B细胞选择性聚集在LIT小鼠的肺门淋巴结中。TGF- $\beta$ <sup>+</sup>CD5<sup>+</sup>B细胞在体外能通过TGF- $\beta$ 诱导CD4<sup>+</sup>Foxp3<sup>+</sup>T细胞的产生。将LIT小鼠肺门淋巴结中的TGF- $\beta$ <sup>+</sup>CD5<sup>+</sup>B细胞过继转移到致敏受体的小鼠中发现, 小鼠气道中CD4<sup>+</sup>Foxp3<sup>+</sup>T细胞的含量明显增加、嗜酸性粒细胞含量明显减少<sup>[33]</sup>。文献<sup>[34]</sup>研究发现, CD5<sup>+</sup>CD19<sup>+</sup>CX3CR1<sup>+</sup>Breg通过分泌TGF- $\beta$ 诱导肠道中Treg的产生, 并抑制小鼠食物过敏相关的Th2应答, 从而抑制了小鼠食物过敏引起的肠道炎症反应; 文献<sup>[35]</sup>研究发现, TGF- $\beta$ <sup>+</sup>Breg通过TGF- $\beta$ 1下调抗原呈递细胞的功能, 进而下调EAE的Th1/17应答。因此, 与野生型小鼠相比, TGF- $\beta$ 缺陷型小鼠的EAE神经损伤发作得更早。

在人类中, 也发现了TGF- $\beta$ <sup>+</sup>Breg的存在。文献<sup>[36]</sup>研究发现, 类风湿性关节炎患者尤其是并发间质性肺病的患者外周血中, CD19<sup>+</sup>TGF $\beta$ <sup>+</sup>Breg的含量显著低于健康对照组, 并且与C反应蛋白的水平呈负相关。文献<sup>[20, 37]</sup>研究发现, 在乳腺癌和胃癌患者中, CD19<sup>+</sup>CD24<sup>hi</sup>CD38<sup>hi</sup>Breg能分泌TGF- $\beta$ , 诱导CD4<sup>+</sup>FoxP3<sup>+</sup>Treg的产生, 从而抑制抗肿瘤免疫应答。

## 2 调节性B细胞在肿瘤中的作用

近些年来, 人们在不同肿瘤中都发现了Breg的存在, 并且发现其能促进肿瘤的进展。

### 2.1 肝癌(primary hepatocellular carcinoma, PHC)

我国肝癌的主要病因是HBV感染。文献<sup>[21]</sup>研究发现, 在慢性HBV感染者外周血中, CD19<sup>+</sup>CD24<sup>hi</sup>CD38<sup>hi</sup>B细胞的比例明显增加, 其通过分泌IL-10抑制CD4<sup>+</sup>T细胞促炎细胞因子的产生, 诱导Treg的产生并且增强其分泌抑制性细胞因子的能力, 从而维持慢性HBV感染的免疫耐受过程。相比于慢性丙型肝炎、丙型肝炎病毒(hepatitis C virus, HCV)相关的肝硬化和健康个体, HCV相关的PHC患者外周血中CD19<sup>+</sup>CD24<sup>hi</sup>CD38<sup>hi</sup>B细胞的含量明显增高, 并且随

着PHC的发展进一步增高,这群B细胞通过分泌IL-10促进静息状态的CD4<sup>+</sup>T细胞转化为CD4<sup>+</sup>Foxp3<sup>+</sup>Treg。此外,文献[38]研究发现,CD19<sup>+</sup>CD24<sup>hi</sup>CD38<sup>hi</sup>Breg的含量与甲胎蛋白和谷丙转氨酶的含量呈正相关,尤其是在严重肝损伤的情况下,正相关性更加明显。有研究<sup>[39]</sup>将人类CD19<sup>+</sup>CD24<sup>hi</sup>CD38<sup>hi</sup>Breg注射到SCID小鼠体内,发现注射了Breg的小鼠体内的肝癌细胞增长速度明显加快;将肝癌细胞与Bregs体外共培养后发现,肝癌细胞在mRNA和蛋白水平上均表达了更高水平的CD40和CD154,且Breg可以通过表面的CD154与肝癌细胞表面的CD40相互作用,促进肝细胞癌(hepatocellular carcinoma, HCC)的病情进展;有研究<sup>[40]</sup>检测了HCC患者围手术期外周血中CD19<sup>+</sup>IL-10<sup>+</sup>Breg的动态变化,在根治手术前Breg的含量较少,根治手术后Breg的含量显著增加,且与HBeAg和HBV-DNA拷贝数呈正相关,提示活动性HBV感染可能会刺激外周血中Breg含量的增加。

有研究<sup>[41]</sup>在HCC患者肿瘤组织中发现了具有CD5<sup>hi</sup>CD24<sup>+/+</sup>CD27<sup>hi</sup>CD38<sup>dim</sup>表型的PD-1<sup>hi</sup>B细胞。PD-L1<sup>+</sup>单核细胞作用于PD-1<sup>hi</sup>B细胞后能诱导其分泌IL-10抑制细胞毒性T细胞的活性,但是PD-1<sup>hi</sup>Breg不能分化为能分泌免疫球蛋白的浆细胞。此外,研究结果还发现,以12个月为分界,肿瘤组织中PD-1<sup>hi</sup>Breg比例较高的患者早期复发的人数是比例较低患者的2.6倍,PD-1<sup>hi</sup>Breg的高浸润和HCC患者的临床分期和预后有一定的关系;YE等<sup>[42]</sup>通过流式细胞术分析了HCC患者体内的TIM-1<sup>+</sup>Breg,发现与瘤周肝组织和外周血相比,肿瘤组织中TIM-1<sup>+</sup>Breg的含量明显增多,并且具有CD5<sup>hi</sup>CD24<sup>+</sup>CD27<sup>+</sup>CD38<sup>hi</sup>的表型,其能分泌IL-10抑制CD8<sup>+</sup>T细胞TNF- $\alpha$ 和IFN- $\gamma$ 的产生。此外,研究还发现,肿瘤组织中高浸润的TIM-1<sup>+</sup>Breg与晚期HCC疾病阶段有关,高密度的TIM-1<sup>+</sup>Breg与HCC患者的无病生存期或总生存期呈负相关。因此,靶向Breg的治疗可能成为HCC患者治疗的新方向。

## 2.2 胃癌(gastric cancer, GC)

文献[20]研究发现,在GC患者外周血中,CD19<sup>+</sup>CD24<sup>hi</sup>CD38<sup>hi</sup>Breg的比例明显增加,其通过分泌IL-10和TGF- $\beta$ 1抑制CD4<sup>+</sup>Th细胞产生IFN- $\gamma$ 和TNF- $\alpha$ ;通过分泌TGF- $\beta$ 1诱导CD4<sup>+</sup>FoxP3<sup>+</sup>Treg的分化;另一项研究<sup>[43]</sup>发现在胃癌肿瘤组织中CD27<sup>+</sup>CD10<sup>+</sup>Breg的含量明显增加,体外共培养结果显示,CD27<sup>+</sup>CD10<sup>+</sup>Breg通过产生IL-10抑制CD4<sup>+</sup>T和CD8<sup>+</sup>T细胞分泌IFN- $\gamma$ 和TNF,诱导CD4<sup>+</sup>T和CD8<sup>+</sup>T细胞分泌IL-10。另外,GC患者外周血中CD19<sup>+</sup>IL-35<sup>+</sup>Breg的含量显著增加,并与胃癌组织中Treg、骨髓来源的抑制性细胞、IL-10<sup>+</sup>Breg和CD14<sup>+</sup>单核细胞的含量呈正相关<sup>[38]</sup>。

目前,GC的一线治疗方法包括氟嘧啶和铂类药物的组合连用,如奥沙利铂和卡培他滨(XELOX)<sup>[44]</sup>;研究<sup>[45]</sup>发现,在接受XELOX治疗的GC患者中,未进展患者外周血中CD19<sup>+</sup>CD24<sup>hi</sup>CD27<sup>+</sup>Breg的含量明显比进展期患者的显著降低;治疗9周后,CD19<sup>+</sup>CD24<sup>hi</sup>CD27<sup>+</sup>Breg含量降低患者的无进展生存时间比含量增加的患者更长。因此,该研究认为外周血中CD19<sup>+</sup>CD24<sup>hi</sup>CD27<sup>+</sup>Breg的变化可以用来预测GC化疗的效果<sup>[46]</sup>。此外,有研究<sup>[47]</sup>发现,GC肿瘤组织中CD19<sup>+</sup>CD24<sup>hi</sup>CD27<sup>+</sup>Breg的含量显著高于健康胃组织,其可以抑制CD4<sup>+</sup>T细胞的增殖和IFN- $\gamma$ 的分泌。GC肿瘤组织中Breg含量较高组的5年总生存率显著低于Breg含量较低组;进一步的多变量分析发现,Breg的含量可以作为GC患者预后的独立指标。

## 2.3 乳腺癌(breast cancer, BC)

文献[48]研究发现,与纤维腺瘤相比,浸润性乳腺癌(invasive breast carcinoma, IBCa)的肿瘤细胞高表达PD-L1,且通过PD-L1诱导CD19<sup>+</sup>B细胞分化为高分泌IL-10的CD19<sup>+</sup>CD24<sup>+</sup>CD38<sup>+</sup>B细胞。经PD-L1<sup>hi</sup>乳腺癌细胞诱导产生的CD19<sup>+</sup>CD24<sup>+</sup>CD38<sup>+</sup>B细胞能诱导健康个体外周血中CD4<sup>+</sup>T细胞分化为CD4<sup>+</sup>CD25<sup>+</sup>Foxp3<sup>+</sup>Treg。进一步研究发现,IBCa患者外周血中,CD19<sup>+</sup>CD24<sup>+</sup>CD38<sup>+</sup>Breg的含量明显高于纤维腺瘤患者和健康个体,并且CD19<sup>+</sup>CD24<sup>+</sup>CD38<sup>+</sup>Breg表面的PD-L1的表达水平与IBCa的TNM分期密切相关。因此,该研究认为CD19<sup>+</sup>CD24<sup>+</sup>CD38<sup>+</sup>PD-L1<sup>+</sup>Breg可以作为BC免疫治疗的靶点<sup>[49]</sup>;研究<sup>[50]</sup>发现BC患者外周血中,CD19<sup>+</sup>CD24<sup>hi</sup>CD38<sup>hi</sup>Breg含量显著高于健康对照组,且与CD4<sup>+</sup>FoxP3<sup>+</sup>Treg存在正相关性。CD4<sup>+</sup>FoxP3<sup>+</sup>Treg的含量又与血清中TGF- $\beta$ 存在显著正相关性,推测与GC组织类似,CD19<sup>+</sup>CD24<sup>hi</sup>CD38<sup>hi</sup>细胞可能通过分泌TGF- $\beta$ 诱导CD4<sup>+</sup>FoxP3<sup>+</sup>Treg的产生。

BC患者外周血中T滤泡调节细胞可以诱导自体初始B细胞分化为高分泌IL-10的B细胞<sup>[51]</sup>,但在BC患者的肿瘤组织中却未检测到IL-10<sup>+</sup>的B细胞,在三阴性BC小鼠肿瘤组织中也未检测到IL-10<sup>+</sup>B细胞的存在<sup>[52-53]</sup>。另外,有研究<sup>[54]</sup>发现,小鼠乳腺癌细胞系4T1释放的5-脂氧合酶代谢产物是一种潜在的Breg诱导剂。在小鼠4T1荷瘤模型中,CD25<sup>+</sup>CD19<sup>+</sup>B220<sup>+</sup>Breg通过分泌TGF- $\beta$ 诱导FoxP3<sup>+</sup>Treg的产生,并且促进BC的肺转移<sup>[55]</sup>;随后研究<sup>[56]</sup>发现,一种名为白藜芦醇的植物多酚可以有效抑制小鼠BC的肺转移。其机制主要是白藜芦醇能使Stat3失活,抑制Breg的产生及TGF- $\beta$ 的表达,阻止Bregs诱导FoxP3<sup>+</sup>Treg的转化,从而阻止了Breg发挥免疫抑制作用。

## 2.4 黑色素瘤(melanoma)

有研究<sup>[57]</sup>认为,PD-1/PD-L1通路是目前治疗晚期黑色素瘤的一个靶点。研究<sup>[25]</sup>发现,黑色素瘤患者外周血中,PD-L1<sup>+</sup>Breg高表达IgM和IgD,且几乎完全是CD20<sup>+</sup>CD27<sup>+</sup>幼稚B细胞样表型,且PD-L1<sup>+</sup>Breg表面PD-L1的表达水平与黑色素瘤的TNM分期呈正相关,IV期骨转移患者PD-L1的表达水平最高。进一步研究发现,III期、IV期黑色素瘤患者外周血中PD-L1<sup>+</sup>Breg可以通过PD-L1抑制T细胞分泌IFN- $\gamma$ ,而I期和II期患者外周血中的PD-L1<sup>+</sup>Breg则无此作用。此外,该研究还发现转移灶中PD-L1<sup>+</sup>Breg的含量明显高于原发灶;研究<sup>[58]</sup>发现,给B细胞特异性缺陷PTEN的小鼠(Cd19Cre<sup>+/+</sup>Pten<sup>loxp/loxp</sup>)注射B16F10黑色素瘤细胞系,其肿瘤组织中浸润性CD19<sup>+</sup>CD5<sup>+</sup>CD43<sup>+</sup>B1a Bregs的含量显著高于对照组(Cd19Cre<sup>+/+</sup>),且肿瘤细胞的生长速度也显著快于对照组。将Cd19Cre<sup>+/+</sup>Pten<sup>loxp/loxp</sup>小鼠脾脏中B1a Breg和非B1a Breg纯化后与B16F10细胞混合注射到WT小鼠体内,发现过继转移B1a Breg的小鼠体内的肿瘤生长速度显著增快,且小鼠存活时间明显缩短,而非B1a Breg的过继转移对肿瘤的生长基本无影响。并且,从WT小鼠而非IL-10<sup>-/-</sup>小鼠过继转移的B1a Breg能显著促进小鼠黑色素瘤细胞的生长,提示IL-10介导了B1a Breg的促肿瘤生长作用。该研究进一步发现B1a Breg通过IL-10抑制CD8<sup>+</sup>T细胞分泌Th1型细胞因子,从而抑制抗肿瘤免疫应答。

## 2.5 卵巢癌(Ovarian cancer, OC)

研究<sup>[59]</sup>发现,CD19<sup>+</sup>CD20<sup>+</sup>IL-10<sup>+</sup>Breg优先聚集于OC患者的腹水中,其含量与腹水中Foxp3<sup>+</sup>CD4<sup>+</sup>T细胞的含量呈正相关,与IFN- $\gamma$ <sup>+</sup>CD8<sup>+</sup>T细胞的含量呈负相关。与外周血相比,腹水来源的IL-10<sup>+</sup>B细胞抑制自体外周血CD8<sup>+</sup>T细胞分泌IFN- $\gamma$ 的能力更强。此外,该研究还发现OC TNM分期III期患者外周血和腹水中IL-10<sup>+</sup>B细胞的含量明显高于II期患者<sup>[59]</sup>。

## 2.6 肺癌(lung cancer, LC)

有研究<sup>[60]</sup>发现,LC患者外周血中CD19<sup>+</sup>CD24<sup>hi</sup>CD27<sup>+</sup>Breg和CD19<sup>+</sup>IL-10<sup>+</sup>Breg的含量显著高于健康对照组。脂多糖刺激的LC细胞系A549可以通过分泌RANTES和MIP-1 $\alpha$ 诱导B细胞分化为IL-10<sup>+</sup>Breg细胞;另外一项研究<sup>[61]</sup>发现,LC组织中表现浆细胞样基因特征的CD24<sup>hi</sup>IL-10<sup>+</sup>Breg的含量明显高于正常肺组织。然而,目前尚不清楚Breg是否能直接或间接影响LC的进展,但提高对LC组织中Breg的认识可能会有利于肺癌的治疗。

## 3 结 语

Breg主要通过分泌细胞因子介导肿瘤的免疫逃逸过程,促进肿瘤的发展、侵袭和转移,并且Breg和肿瘤的临床分期、治疗和预后也存在一定的相关性。因此,靶向Breg可能成为未来肿瘤免疫治疗的一个新方向。但是,因为Breg的表型不同,亚群很多,以及仍缺少特异性较强的表面标记物,所以至今仍难以完全检测到Breg,并且在不同肿瘤及同一肿瘤中Breg的作用也不完全相同。因此,未来尚需探究肿瘤中Breg的表型、功能以及和肿瘤的关系。

## [参 考 文 献]

- [1] 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.
- [2] MOORE D K, LOXTON A G. Regulatory B lymphocytes: development and modulation of the host immune response during disease [J]. *Immunotherapy*, 2019, 11(8): 691-704. DOI: 10.2217/imt-2018-0185.
- [3] ROSSER E C, MAURI C. Regulatory B cells: origin, phenotype, and function [J]. *Immunity*, 2015, 42(4): 607-612. DOI: 10.1016/j.immuni.2015.04.005.
- [4] WU H, SU Z, BARNIE P A. The role of B regulatory (B10) cells in inflammatory disorders and their potential as therapeutic targets [J]. *Int Immunopharmacol*, 2020, 78: 106111. DOI: 10.1016/j.intimp.2019.106111.
- [5] YANG M, DENG J, LIU Y, et al. IL-10-producing regulatory B10 cells ameliorate collagen-induced arthritis via suppressing Th17 cell generation [J]. *Am J Pathol*, 2012, 180(6): 2375-2385. DOI: 10.1016/j.ajpath.2012.03.010.
- [6] ROSSER E C, OLEINIKA K, TONON S, et al. Regulatory B cells are induced by gut microbiota-driven interleukin-1 $\beta$  and interleukin-6 production [J]. *Nat Med*, 2014, 20(11): 1334-1339. DOI: 10.1038/nm.3680.
- [7] BLAIR P A, CHAVEZ-RUEDA K A, EVANS J G, 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. DOI: 10.4049/jimmunol.0803052.
- [8] YANABA K, BOUAZIZ J D, HAAS K M, et al. A regulatory B cell subset with a unique CD1dhiCD5<sup>+</sup> phenotype controls T cell-dependent inflammatory responses [J]. *Immunity*, 2008, 28(5): 639-650. DOI: 10.1016/j.immuni.2008.03.017.
- [9] 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]. *Immunol*, 2010, 185(4): 2240-2252. DOI: 10.4049/jimmunol.1001307.
- [10] EVANS J G, CHAVEZ-RUEDA K A, EDDAOUDI A, et al. Novel suppressive function of transitional 2 B cells in experimental

- arthritis[J]. *J Immunol*, 2007, 178(12): 7868-7878. DOI: 10.4049/jimmunol.178.12.7868.
- [11] STROM A C, CROSS A J, COLE J E, et al. B regulatory cells are increased in hypercholesterolemia mice and protect from lesion development via IL-10[J]. *Thromb Haemost*, 2015, 114(4): 835-847. DOI: 10.1160/TH14-12-1084.
- [12] MILES K, HEANEY J, SIBINSKA Z, et al. A tolerogenic role for Toll-like receptor 9 is revealed by B-cell interaction with DNA complexes expressed on apoptotic cells [J]. *Proc Natl Acad Sci U S A*, 2012, 109(3): 887-892. DOI: 10.1073/pnas.1109173109.
- [13] WORKMAN C J, VIGNALI D A, UENO T, et al. TIM-1 signaling is required for maintenance and induction of regulatory B cells [J]. *Am J Transplant*, 2015, 15(4): 942-53. DOI: 10.1111/ajt.13087.
- [14] DAS S, BAR-SAGI D. BTK signaling drives CD1dhiCD5+ regulatory B-cell differentiation to promote pancreatic carcinogenesis [J]. *Oncogene*, 2019, 38(17): 3316-3324. DOI: 10.1038/s41388-018-0668-3.
- [15] MATSUMOTO M, BABA A, YOKOTA T, et al. Interleukin-10-producing plasma blasts exert regulatory function in autoimmune inflammation [J]. *Immunity*, 2014, 41(6): 1040-51. DOI: 10.1016/j.immuni.2014.10.016.
- [16] ROSSER E C, OLEINIKA K, TONON S, et al. Regulatory B cells are induced by gut microbiota-driven interleukin-1 $\beta$  and interleukin-6 production [J]. *Nat Med*, 2014, 20(11): 1334-1339. DOI: 10.1038/nm.3680.
- [17] MENON M, BLAIR P A, ISENBERG D A, et al. A regulatory feedback between plasmacytoid dendritic cells and regulatory B cells is aberrant in systemic lupus erythematosus [J]. *Immunity*, 2016, 44(3): 683-697. DOI: 10.1016/j.immuni.2016.02.012.
- [18] LIU B S, CAO Y, HUIZINGA T W, et al. TLR-mediated STAT3 and ERK activation controls IL-10 secretion by human B cells[J]. *Eur J Immunol*, 2014, 44(7): 2121-2129. DOI: 10.1002/eji.201344341.
- [19] 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(TN7492): 366-370. DOI: 10.1038/nature12979.
- [20] WANG W W, YUAN X L, CHEN H, et al. CD19<sup>+</sup>CD24hiCD38 hiBregs involved in downregulate helper T cells and upregulate regulatory T cells in gastric cancer [J]. *Oncotarget*, 2015, 6(32): 33486-33499. DOI: 10.18632/oncotarget.5588.
- [21] LIU Y, CHENG L S, WU S D, et al. IL-10-producing regulatory B-cells suppressed effector T-cells but enhanced regulatory T-cells in chronic HBV infection[J]. *Clin Sci (Lond)*, 2016, 130(11):907-919. DOI: 10.1042/CS20160069.
- [22] ZHANG L, TAI Y T, HO M, et al. Regulatory B cell - myeloma cell interaction confers immunosuppression and promotes their survival in the bone marrow milieu[J]. *Blood Cancer J*, 2017, 7(3): e547. DOI: 10.1038/bcj.2017.24.
- [23] ZHANG X, DERIAUD E, JIAO X, et al. Type I interferons protect neonates from acute inflammation through interleukin 10-producing B cells [J]. *J ExpMed*, 2007, 204(5):1107-1118. DOI: 10.1084/jem.20062013.
- [24] ZHIVAKI D, LEMOINE S, LIM A, et al. Respiratory syncytial virus infects regulatory B cells in human neonates via chemokine receptor CX3CR1 and promotes lung disease severity[J]. *Immunity*, 2017, 46(2): 301-314. DOI: 10.1016/j.immuni.2017.01.010.
- [25] WU H, XIA L, JIA D, et al. PD-L1+regulatory B cells act as a T cell suppressor in a PD-L1-dependent manner in melanoma patients with bone metastasis[J]. *Mol Immunol*, 2020, 119:83-91. DOI: 10.1016/j.molimm.
- [26] 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(TN7492): 366-370. DOI: 10.1038/nature12979.
- [27] SAWANT D V, YANO H, CHIKINA M, et al. Adaptive plasticity of IL-10+and IL-35+Tregcells cooperatively promotes tumor T cell exhaustion[J]. *Nat Immunol*, 2019, 20(6): 724-735. DOI: 10.1038/s41590-019-0346-9.
- [28] KANG M, CHOI J K, JITTAYASOTHORN Y, et al. Interleukin 35-Producing exosomes suppress neuroinflammation and autoimmune uveitis [J]. *Front Immunol*, 2020, 11: 1051. DOI: 10.3389/fimmu.2020.01051.
- [29] WANG K, LIU J, LI J. IL-35-producing B cells in gastric cancer patients [J/OL]. *Medicine (Baltimore)*, 2018, 97(19):e0710. 2021-03-15 <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29742730/2021-03-15>. DOI:10.1097/MD.00000000000010710.
- [30] KAO J Y, GONG Y, CHEN C M, et al. Tumor-derived TGF-beta reduces the efficacy of dendritic cell/tumor fusion vaccine [J]. *J Immunol*, 2003, 170(7): 3806-3811. DOI: 10.4049/jimmunol.170.7.3806.
- [31] OLKHANUD P B, DAMDINSUREN B, BODOGAI M, et al. Tumor-evoked regulatory B cells promote breast cancer metastasis by converting resting CD4<sup>+</sup> T cells to T-regulatory cells[J]. *Cancer Res*, 2011, 71(10): 3505-3515. DOI: 10.1158/0008-5472.CAN-10-4316.
- [32] KESSEL A, HAJ T, PERI R, et al. HumanCD19(+)/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.
- [33] NATARAJAN P, SINGH A, MCNAMARA J T, et al. Regulatory B cells from hilar lymph nodes of tolerant mice in a murine model of allergic airway disease are CD5<sup>+</sup>, express TGF- $\beta$ , and co-localize with CD4<sup>+</sup>Foxp3<sup>+</sup> T cells[J]. *Mucosal Immunol*, 2012, 5(6): 691-701. DOI: 10.1038/mi.2012.42.
- [34] LIU Z Q, WU Y, SONG J P, et al. Tolerogenic CX3CR1<sup>+</sup> B cells suppress food allergy-induced intestinal inflammation in mice. [J]. *Allergy*, 2013, 68(10): 1241-1248. DOI: 10.1111/all.12218.
- [35] BJARNADÓTTIR K, BNKHOUSHA M, MERKLER D, et al. B cell-derived transforming growth factor- $\beta$ 1 expression limits the induction phase of autoimmune neuroinflammation[J]. *Sci Rep*, 2016,6:34594. DOI:10.1038/srep 34594.
- [36] GUO Y, ZHANG X, QIN M, et al. Changes in peripheral CD19 (+)Foxp3(+) and CD19(+)/TGF $\beta$ (+) regulatory B cell populations in rheumatoid arthritis patients with interstitial lung disease[J]. *J Thorac Dis*, 2015, 7(3): 471-7. DOI: 10.3978/j.issn. 2072-1439.2015.02.11.

- [37] GHEYBI M K, FARROKHI S, RAVANBOD M R, et al. The correlation of CD19<sup>+</sup>CD24<sup>+</sup>CD38<sup>+</sup>B cells and other clinicopathological variables with the proportion of circulating Tregs in breast cancer patients [J]. *Breast Cancer*, 2017, 24(6): 756-764. DOI: 10.1007/s12282-017-0775-y.
- [38] HETTA H F, MEKKY M A, ZAHRAN A M, et al. Regulatory B cells and their cytokine profile in HCV-related hepatocellular carcinoma: association with regulatory T cells and disease progression [J]. *Vaccines (Basel)*, 2020, 8(3):380. DOI: 10.3390/vaccines8030380.
- [39] 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.
- [40] 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.
- [41] XIAO X, LAO X M, CHEN M M, et al. PD-1<sup>hi</sup> Identifies a novel regulatory b-cell population in human hepatoma that promotes disease progression[J]. *Cancer Discov*, 2016, 6(5):546-559. DOI: 10.1158/2159-8290.CD-15-1408.
- [42] YE L, ZHANG Q, CHENG Y, et al. Tumor-derived exosomal HMGB1 fosters hepatocellular carcinoma immune evasion by promoting TIM-1+regulatory B cell expansion[J]. *J Immunother Cancer*, 2018,6(1):145. DOI: 10.1186/s40425-018-0451-6.
- [43] HU H T, AI X, LU M, et al. Characterization of intratumoral and circulating IL-10-producing B cells in gastric cancer [J]. *Exp Cell Res*, 2019, 384(2): 111652. DOI: 10.1016/j.yexcr.2019.111652.
- [44] PARK Y H, KIM B S, RYOO B Y, et al. A phase II study of capecitabine plus 3-weekly oxaliplatin as first-line therapy for patients with advanced gastric cancer [J]. *Br J Cancer*, 2006, 94(7):959-963. DOI:10.1038/sj.bjc.6603046.
- [45] YANG J, LI W, LUO F, et al. Low percentage of CD24<sup>hi</sup>CD27<sup>+</sup>CD19<sup>+</sup> B cells decelerates gastric cancer progression in XELOX-treated patients [J]. *Int Immunopharmacol*, 2015, 26(2): 322-327. DOI:10.1016/j.intimp.2015.04.011.
- [46] LI W, SONG D, LI H, et al. Reduction in peripheral CD19<sup>+</sup>CD24<sup>h</sup>CD27<sup>+</sup> B cell frequency predicts favourable clinical course in XELOX-treated patients with advanced gastric cancer [J]. *Cell Physiol Biochem*, 2017, 41(5):2045-2052. DOI: 10.1159/000475435.
- [47] MURAKAMI Y, SAITO H, SHIMIZU S, et al. Increased regulatory B cells are involved in immune evasion in patients with gastric cancer [J]. *Sci Rep*, 2019, 9(1):13083. DOI: 10.1038/s41598-019-49581-4.
- [48] GUAN H, LAN Y, WAN Y, et al. PD-L1 mediated the differentiation of tumor-infiltrating CD19<sup>+</sup>B lymphocytes and T cells in Invasive breast cancer[J/OL]. *Oncoimmunology*, 2015, 5(2): e1075112[2021-03-10]. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/27057444/>. DOI: 10.1080/2162402X.2015.1075112.
- [49] GUAN H, WAN Y, LAN J, et al. PD-L1 is a critical mediator of regulatory B cells and T cells in invasive breast cancer [J]. *Sci Rep*, 2016,6:35651. DOI: 10.1038/srep35651.
- [50] GHEYBI M K, FARROKHI S, RAVANBOD M R, et al. The correlation of CD19<sup>+</sup>CD24<sup>+</sup>CD38<sup>+</sup>B cells and other clinicopathological variables with the proportion of circulating Tregs in breast cancer patients [J]. *Breast Cancer*, 2017, 24(6): 756-764. DOI: 10.1007/s12282-017-0775-y.
- [51] SONG H, LIU A, LIU G, et al. T follicular regulatory cells suppress Tfh-mediated B cell help and synergistically increase IL-10-producing B cells in breast carcinoma[J]. *Immunol Res*, 2019, 67(4/5):416-423. DOI:10.1007/s12026-019-09090-y.
- [52] HOLLERN D P, XU N, THENNAVAN A, et al. B cells and T follicular helper cells mediate response to checkpoint inhibitors in high mutation burden mouse models of breast cancer [J]. *Cell*, 2019, 179(5):1191-1206. DOI: 10.1016/j.cell.2019.10.028.
- [53] HU Q, HONG Y, QI P, et al. Atlas of breast cancer infiltrated B-lymphocytes revealed by paired single-cell RNA-sequencing and antigen receptor profiling [J]. *Nat Commun*, 2021, 12(1): 2186. DOI: 10.1038/s41467-021-22300-2.
- [54] WEJKSZA K, LEE-CHANG C, BODOGAI M, et al. Cancer-produced metabolites of 5-lipoxygenase induce tumor-evoked regulatory B cells via peroxisome proliferator-activated receptor  $\alpha$  [J]. *J Immunol*, 2013, 190(6): 2575-2584. DOI: 10.4049/jimmunol.1201920.
- [55] OLKHANUD P B, DAMDINSUREN B, BODOGAI M, et al. Tumor-evoked regulatory B cells promote breast cancer metastasis by converting resting CD4<sup>+</sup> T cells to T-regulatory cells [J]. *Cancer Res*, 2011, 71(10):3505-3515. DOI: 10.1158/0008-5472.CAN-10-4316.
- [56] LEE-CHANG C, BODOGAI M, MARTIN-MONTALVO A, et al. Inhibition of breast cancer metastasis by resveratrol-mediated inactivation of tumor-evoked regulatory B cells [J]. *J Immunol*, 2013,191(8):4141-4151. DOI: 10.4049/jimmunol.1300606.
- [57] TSAI K K, ZARZOSO I, DAUD A I. PD-1 and PD-L1 antibodies for melanoma [J]. *Hum Vaccin Immunother*, 2014, 10(11):3111-3116. DOI: 10.4161/21645515.2014.983409.
- [58] KOBAYASHI T, OISHI K, OKAMURA A, et al. Regulatory B1a cells suppress melanoma tumor immunity via IL-10 production and inhibiting T helper type 1 cytokine production in tumor-infiltrating CD8<sup>+</sup>T cells [J]. *J Invest Dermatol*, 2019, 139(7):1535-1544. DOI: 10.1016/j.jid.2019.02.016.
- [59] WEI X, JIN Y, TIAN Y, et al. Regulatory B cells contribute to the impaired antitumor immunity in ovarian cancer patients [J]. *Tumour Biol*, 2016, 37(5): 6581-6588. DOI: 10.1007/s13277-015-4538-0.
- [60] 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, 12:304. DOI: 10.1186/s12967-014-0304-0.
- [61] LIZOTTE P H, IVANOVA E V, AWAD M M, et al. Multiparametric profiling of non-small-cell lung cancers reveals distinct immunophenotypes [J]. *JCI Insight*, 2016, 1(14): e89014. DOI: 10.1172/jci.insight.89014.

[收稿日期] 2021-03-29

[修回日期] 2021-08-09

[本文编辑] 韩丹