

# 调节性 B 细胞的相关研究进展

吕 扬<sup>1</sup>综述,张 鹏<sup>2</sup>审校

(1. 天津医科大学肿瘤医院重症监护科,国家肿瘤临床医学研究中心,天津市“肿瘤防治”重点实验室,天津 300060, 2. 天津医科大学总医院心胸外科,天津 300052)

**关键词** 调节性 B 细胞;IL-10;细胞表型;自身免疫性疾病

**中图分类号** R392

**文献标志码** A

众所周知,免疫系统分为细胞免疫及体液免疫。而细胞免疫多由 T 细胞介导,体液免疫多由 B 细胞介导,二者密不可分。无论是外源因素导致的免疫系统疾病,亦或是自身免疫系统性疾病,均是由 B 细胞分化为浆细胞后产生抗体所致,且抗体产生滴度与免疫性疾病的严重程度正相关,而 T 细胞在免疫系统疾病中同样起到了至关重要的作用,其分泌细胞因子,以多种方式促成免疫反应的发生、发展。故而近年来,许多学者对于 T/B 细胞在免疫反应的启动、进展、转归中所起的作用及机制进行了各种研究。目前知道,T 细胞不仅对免疫反应起到正向促进作用之外,另有一类 T 细胞如调节性 T 细胞(Treg)可以产生负向抑制作用,并对免疫反应的进展起到一定的遏制作用<sup>[1]</sup>。以此类推,学者们同样在 B 细胞群中也发现了一类 B 细胞亚群,此类 B 细胞也存在着免疫反应负向调节的作用。学者们将其称为调节性 B 细胞(regulatory B cells, Breg)。人们对该 B 细胞亚群进行了一系列的研究,发现其对人体免疫反应尤其是自身免疫系统疾病的发病、进展及治疗、预后的调控均起到了至关重要的作用。现将近年来调节性 B 细胞相关研究进展进行综述。

## 1 Bregs 的研究历程

**1.1 Bregs 的最初发现** 1974 年,Neta 和 Salvin<sup>[2]</sup>发现,在迟发性超敏反应豚鼠模型中,存在一种 B 细胞,能够抑制 T 细胞的免疫活性。Kitamura 等<sup>[3]</sup>利用转基因敲除技术,制作出针对 B 细胞的基因敲除小鼠模型,为学者们针对 B 细胞及其相关亚群作用的研究起到了至关重要的作用。紧接着,Wolf 等<sup>[4]</sup>发现在先天 B 细胞缺乏的小鼠模型中,虽然缺少了免疫抗体的产生,B 细胞的缺乏却导致了自身免疫性脑脊髓膜炎的发病(EAE),首次提出了 B 细胞不仅能够产生抗体,同时可以参与到由 T 细胞介导的细胞

性自身免疫疾病中去。Mizoguchi 等<sup>[5]</sup>在炎症性肠病模型中发现了 B 细胞的免疫负向调节作用,并率先提出“Breg”一词。进而有学者在小鼠超敏反应模型中,因该亚型的 B 细胞白细胞介素-10(interleukin-10, IL-10),故将其称之为 B10 细胞<sup>[6]</sup>。2010 年,Blair 等<sup>[7]</sup>证实人外周血中存在一种未成熟的并可分泌 IL-10 的 B 细胞,其细胞表型为 CD<sub>19</sub><sup>+</sup>CD<sub>24</sub><sup>hi</sup>CD<sub>38</sub><sup>hi</sup>,该类型的细胞可以抑制辅助性 T 细胞的分化。至此,科学家们对调节性 B 细胞的特性及功能有了大致的了解,即 Breg 是 B 细胞的一种亚型,其本身不具备分泌抗体的特性,但具有调控免疫反应并抑制 T 细胞分化、细胞因子的分泌及浆细胞分泌抗体等特性。

**1.2 与 Breg 有关的信号通路** B 细胞从幼稚细胞到成熟、分化成为具有调节功能的 Breg 细胞需要多种信号通路刺激、介导,而各通路之间同样存在交叉影响。大致分为两大类即内源性信号通路及外源性信号通路。

**1.2.1 Bregs 的内源性信号** 目前参与 Breg 激活、分化的内源性信号通路大致包括 CD<sub>40</sub>、CD<sub>80</sub>/CD<sub>86</sub>、肿瘤坏死因子家族 B 细胞活化因子(B cell activating factor belonging to the TNF family, BAFF)等。

**1.2.1.1 CD<sub>80</sub>/CD<sub>86</sub> 通路:**CD<sub>80</sub> 是 CD<sub>86</sub> 活化 T 淋巴细胞时的共刺激因子,其本身表达于活化 B 细胞、活化 T 细胞、巨噬细胞及树突状细胞等,在自身免疫反应、器官移植中发挥重要作用。有研究表明,在治疗多发性硬化(MS)患者时发现 Bregs 表面的 CD<sub>80</sub>/CD<sub>86</sub> 表达降低。

**1.2.1.2 CD<sub>40</sub>-CD40L 通路:**CD<sub>40</sub>-CD40L 信号通路是特异性免疫中的一条重要的信号通路,在 EAE、多发性硬化症、系统性红斑狼疮等疾病中,CD<sub>40</sub> 的作用得到了证实<sup>[8]</sup>。甚至有学者研究发现,阻断 CD<sub>40</sub> 与 CD40L 的结合,可有效抑制器官移植排异反应的发生。

**1.2.1.3 BAFF:**TNF 家族的 B 细胞活化因子成员之一,有许多研究发现,BAFF 与 B 细胞的激活、增殖、

分化均有紧密的联系,同时还有报道,在 SLE 患者中,BAFF 表达增高,与 Breg 呈正相关<sup>[9]</sup>。

1.2.1.4 内源性抗原的刺激信号:在自身免疫的模型中,Fillatreau<sup>[10]</sup>证实 Bregs 的产生依靠同源性抗原的刺激和 BCR。其实,在内源性抗原刺激后,B 细胞因受抗原刺激分化为浆细胞,进而分泌相应抗体,伴随此过程的同时,B 细胞或浆细胞本身同时可因抗原信号刺激而向 Breg 方向分化,从而达到免疫抑制的制衡作用。

1.2.2 Bregs 的外源性信号 TLR 是参与非特异性免疫的一类重要信号通路,也是连接体液免疫及细胞免疫的重要枢纽。当外源性刺激(如微生物、蛋白质等异质性刺激物质)突破机体的固有免疫屏障后,TLR 可以识别并激活机体产生免疫细胞应答,此过程是免疫正向刺激作用。但与此同时,TLR 同时表达在 B 淋巴细胞表面,并刺激 B 细胞分化至 Breg 亚型,起到免疫抑制的负向作用。在许多的自身免疫系统疾病及动物模型中,TLR 受体信号通路均参与其中。如 TLR 激动剂还可诱导新生小鼠 CD5<sup>+</sup>B 细胞抑制炎症和通过 IL-10 抑制浆细胞和树突状细胞的活性<sup>[11]</sup>。

## 2 Bregs 的表型及相关功能分子

为了更好的研究 Breg 细胞的生理特性及功能分类,本研究必须明确现有的 Breg 细胞表型特点。但目前所知,Breg 无明确的特异性细胞表型,因其表型繁多,甚至不同种类自身免疫性疾病所对应的 Breg 细胞表型均有所不同,但不同的 Breg 均可以达到免疫负向调节的作用。需要明确一点的是,凡是具有分泌免疫抑制功能的细胞因子的 B 细胞,均可成为 Breg,因此目前有学者利用其分泌功能性抗体 IL-10 来命名 Breg,即 B10 细胞。

2.1 Breg 的表型 目前 Breg 的表面标记研究见表 1、2<sup>[12]</sup>。

表 1 鼠类 Breg 表型

亚型	表型	作用机制
T2-MZP B cells	CD19 <sup>+</sup> CD21 <sup>hi</sup> CD23 <sup>hi</sup> CD24 <sup>hi</sup> IgM <sup>hi</sup> IgD <sup>hi</sup> CD1d <sup>hi</sup>	IL-10
MZ B cells	CD19 <sup>+</sup> CD21 <sup>hi</sup> CD23 <sup>hi</sup> CD24 <sup>hi</sup> IgM <sup>hi</sup> IgD <sup>hi</sup> CD1d <sup>hi</sup>	IL-10
B10 cells	CD19 <sup>hi</sup> CD1d <sup>hi</sup> CD5 <sup>+</sup>	IL-10
B-1a cells	CD5 <sup>+</sup>	IL-10
Killer B cells	CD5,CD178 <sup>+</sup>	FasL
GIFT-15B cells	B220 <sup>+</sup> CD21 <sup>+</sup> CD22 <sup>+</sup> CD23 <sup>+</sup> CD24 <sup>+</sup> CD1d <sup>+</sup> CD138 <sup>+</sup> IgD <sup>+</sup> IgM <sup>+</sup>	IL-10
Plasma cells	CD138 <sup>hi</sup> IgM <sup>+</sup> TACI <sup>+</sup> CXCR4 <sup>+</sup> CD1d <sup>hi</sup> Tim1 <sup>int</sup>	IL-10, IL-35
Plasmablasts	CD138 <sup>+</sup> CD44 <sup>hi</sup>	IL-10
TIM-1+B cells	——	IL-10
PD-L1hiB cells	CD19 <sup>+</sup> PD-L1 <sup>hi</sup>	PD-L1
——	B220 <sup>+</sup> CD39 <sup>+</sup> CD73 <sup>+</sup>	Adenosine

表 2 人类 Breg 表型

亚型	表型	作用机制
Immature B cells	CD19 <sup>+</sup> CD24 <sup>hi</sup> CD38 <sup>hi</sup>	IL-10, PD-L1
B10 cells	CD19 <sup>+</sup> CD24 <sup>hi</sup> CD27 <sup>+</sup>	IL-10
GrB <sup>+</sup> B cells	CD19 <sup>+</sup> CD38 <sup>+</sup> CD1d <sup>+</sup> IgM <sup>+</sup> CD147 <sup>+</sup>	GrB, IL-10,IDO
Br1 cells	CD25 <sup>hi</sup> CD71 <sup>hi</sup> CD73 <sup>hi</sup>	IL-10, IgG4
Plasmablasts	CD27 <sup>int</sup> CD38 <sup>hi</sup>	IL-10
——	CD39 <sup>+</sup> CD73 <sup>+</sup>	Adenosine
iBregs	——	TGF- $\beta$ , IDO

2.2 人类 Breg 免疫负向调节的功能性细胞因子 目前认为 Breg 通过产生免疫负向调节性细胞因子来达到免疫抑制的作用。最关键的细胞因子包括 IL-10 及 TGF- $\beta$ ;另一方面 Breg 通过细胞-细胞间接触来影响 T 细胞甚至 Treg 的数量及功能,进一步调控细胞免疫反应的进展。

2.2.1 B 细胞抗原受体(BCR)及其协同受体 BCR 具有抗原结合特异性,在成熟的 B 细胞表面,免疫球蛋白和 BCR 共同表达,形成免疫球蛋白-BCR 复合物,BCR 识别外源性、内源性抗原后,传导抗原刺激信号,起到承上启下的作用。有学者研究,经离子霉素刺激 24 h 后,23%的 CD5<sup>+</sup>B 细胞表达 IL-10。

2.2.2 Toll 样受体 TLR 在 B 细胞表面表达,不仅对炎症反应有正性刺激协同作用,而且对 Breg 也有刺激作用,促进其免疫负向作用。比如说,RNA 病毒表达的双链 RNA 能与 TLR3 结合,原核生物 DNA 常见的非甲基化 CpG 基序与 TLR9 结合。Bouaziz 等<sup>[13]</sup>对人脾脏 B 细胞的研究发现,CpG-B+抗免疫球蛋白复合刺激是产生 IL-10 的最有效的刺激物。TLR 识别外源性抗原如内毒素、炎性因子、细胞碎片、病原微生物等对其 TLR 的刺激,并激活 TLR 信号通路,通过一系列通路因子的辅助与活化,激活核转录因子 NF- $\kappa$ B,从而引起 DNA 的复制与转录,进而起到抑制炎症反应的作用。

2.2.3 共刺激分子 CD<sub>80</sub>-CD<sub>86</sub> 信号通路对 Breg 的作用在某些自身免疫性疾病的动物模型中发现。其别名称为 B7.1-B7.2。众所周知,上皮细胞对免疫反应的调节作用来说,CD<sub>86</sub> 更加与之相关。有研究表明,干燥综合征(SS)患者的唾液腺上皮细胞表达的 CD<sub>86</sub> 分子较 CD<sub>80</sub> 分子的比例更高,证明了 CD<sub>86</sub> 在唾液腺局部免疫反应的调解中起主导作用<sup>[14]</sup>。

2.2.4 CD<sub>40</sub> CD<sub>40</sub> 是与 T 细胞和 B 细胞功能有关的一种表面抗原,表达于 B 细胞、胸腺上皮细胞、树突状细胞、活化的单核-巨噬细胞等<sup>[15]</sup>,刺激后可诱导相应细胞产生 IL-10。CD<sub>40</sub> 的信号通路的调节主要受非受体型酪氨酸蛋白激酶活性调控,并可以活

化 PI3K、NF- $\kappa$ B 等核转录因子。CD<sub>40</sub><sup>+</sup>B 细胞比树突状细胞更能诱导 CD4<sup>hi</sup>CD25<sup>+</sup>Foxp3<sup>+</sup>Treg 的扩增,在器官移植后并发急/慢移植物抗宿主病的治疗中发挥积极意义。

### 3 Breg 与疾病的相关研究

已有的研究表明,调节性 B 细胞在感染性疾病、自身免疫性疾病、器官移植、肿瘤等方面都可能发挥着重要的作用。为明确疾病的发生、发展、治疗、预后,并起到干预作用,对 Breg 的研究深化就至关重要。机体的炎症反应对机体本身是一种保护性反应,但往往会存在炎症反应过度,感染所致炎症反应过度即为全身炎症反应综合征(SIRS);由外源性或内源性疾病所致的炎症反应过度则可导致自身免疫系统疾病发生,这些都可以理解为机体免疫系统正向/负向调节失衡所致。Breg 可抑制炎症反应细胞如 T 细胞、DC 细胞的免疫应答,同时可促进 Treg 细胞的抑制炎症反应作用,并诱导 Treg 活化。越来越多的实验证明 Breg 可能在自身免疫性疾病发生过程中起着重要的作用。目前自身免疫性疾病的治疗大多投入到 Treg 上,如果直接诱导 Breg,再由 Breg 间接影响包括 Treg 在内的很多靶细胞可能治疗效果会更好。

**3.1 Breg 与感染性疾病** 近年来有研究表明,CD5<sup>+</sup>B 在革兰氏阴性菌所导致的全身感染中,由革兰氏阴性菌产生的脂多糖(LPS)可以刺激其产生 IL-10,并与 TLR2/5/7/8/9 受体所刺激的 B 细胞分化为 Breg 并产生 IL-10 表达水平基本一致。证明革兰氏阴性菌所产生的 LPS 可以促使 B 细胞在介导正性炎症反应同时,同样有抗炎反应出现,故而 Breg 在阴性菌感染所致的炎症反应中存在着调节作用。这一发现也证实了脾边缘区的 B 细胞在 TLR 激活后产生 IL-10,这些细胞也能产生大量的 IL-6<sup>[16]</sup>。

其实 B 细胞本身不仅仅能分化成浆细胞并分泌抗体,其自身也可作为抗原提呈细胞(APC),与 T 细胞、DC 细胞、单核-巨噬细胞等炎症反应细胞协同促进炎症反应的进行。但与此同时,B 细胞同样具有分泌 IL-10 并抑制 B 细胞本身的 APC 作用。如 CD5<sup>+</sup>B 细胞衍生的 IL-10 在 TLR 活化中的一个可能的作用是限制 TLR 诱导的髓系细胞的促炎反应。另有研究表明,CD5<sup>+</sup>B 细胞产生的 IL-10 可以下调 TNF- $\alpha$ 、IL-6、树突状细胞产生的 IL-12 的水平<sup>[17]</sup>。这些结果强调了 Breg 的各种类型细胞以及在体内观察到的 TLR 触发的效果<sup>[18]</sup>。

**3.2 Breg 与自身免疫性疾病** 目前,在系统性红斑狼疮、干燥综合征、类风湿性关节炎、自身免疫性肝

病如原发硬化性胆管炎、皮肤性大疱性疾病、多发性硬化症等疾病中,均有学者研究 Breg 与该疾病发生发展、治疗及预后的关系。一般来说,自身免疫性疾病超急性期/急性期的患者,外周血 Breg 含量低于正常水平,但伴随疾病进展、治疗药物的应用或症状缓解、疾病后期等情况下,其外周血 Breg 水平较正常显著提升。在一定程度上反映了疾病的发生及整体进展情况,并可指导疾病预后。

**3.2.1 Breg 与类风湿性关节炎(RA)** 有学者研究,RA 患者外周血的 Breg 和 Breg 前体细胞比正常人多。但相关大宗研究较少,基本关于 RA 疾病的实验主要是在 CIA 模型鼠上实施。不同研究组发现分泌 IL-10 的 B 细胞可以阻止关节炎的病情进展<sup>[19]</sup>。也有不同的研究表明,自发性产生 IL-10 的 B 细胞存在于未经治疗的类风湿关节炎和系统性硬化病和系统性红斑狼疮患者外周血中。

**3.2.2 Breg 与实验室性自身免疫性脑脊髓炎** 目前有一种共识,Breg 主要控制自身免疫性疾病早期的发生,Treg 抑制该类疾病晚期的进展<sup>[20]</sup>。有研究表明,在疾病初始去除体内的 Breg 细胞将促进实验室性自身免疫性脑脊髓炎的发病,而去除调节性 T 细胞(Treg)将会加重晚期疾病。但是也有不一样的结论,如 Matsushita 等<sup>[21]</sup>证实发现,给野生型小鼠过继转移髓磷脂少突胶质细胞糖蛋白致敏的能产生 IL-10 的 CD1d<sup>hi</sup>CD5<sup>+</sup>Breg,将显著降低实验室性自身免疫性脑脊髓炎的发病,而一旦小鼠患上实验室性自身免疫性脑脊髓炎,Breg 细胞并不会在疾病早期抑制其进展。

**3.2.3 Breg 与系统性红斑狼疮(SLE)** 有研究表明,在 SLE 患者外周血中 Breg 和 Breg 前体细胞比正常人要少,但是,SLE 患者的 Breg 在功能上有缺陷,对 CD<sub>40</sub> 的刺激没有应答并产生较少的 IL-10 而且不能抑制 T 细胞增殖。另有研究表明,制作 CD<sub>19</sub> 缺陷的狼疮易感小鼠(NZB/W 小鼠)模型后,将 CD1d<sup>hi</sup>CD5<sup>+</sup>脾脏 B 细胞利用过继性转移的生物治疗学方法转移至模型后,其狼疮症状有所缓解,小鼠生存时间得以延长。另外,小鼠模型经体内直接用 anti-CD<sub>40</sub> 处理也可以使已发生的狼疮逆转<sup>[22]</sup>。体内实验充分说明了 Breg 在 SLE 的模型中,对疾病的早期发生、发展及预后等方面均有明显的改善及缓解作用。

**3.2.4 Breg 与 Graves 病** 对毒性弥漫性甲状腺肿(Graves 病)患者外周血中的研究发现,其外周血中 Breg 显著降低,提示 Breg 在 Graves 病发病早期具有一定的警示作用<sup>[23]</sup>。



3.2.5 Breg与I型糖尿病 众所周知,I型糖尿病的发病可能是一种自身免疫性疾病。有学者给小鼠输入自体活化的Breg,可以延迟和减少I型糖尿病的发生,甚至在一部分小鼠模型中,可减少I型糖尿病的诱发概率。

3.2.6 Breg与自身免疫性炎症性肠病 炎症性肠病如Crohn病、溃疡性结肠炎等均为自身免疫性疾病的一种。有研究表明,急性发病的Crohn病患者,其外周血中Breg的功能性细胞因子IL-10显著较正常人降低;而在炎症性肠病动物模型中,下调Breg水平后,甚至先天性B细胞缺失的小鼠模型中,其自身免疫性炎症性肠病的发病率明显增高,且严重程度大大提高,而过继性转移Breg至小鼠模型中后,发现其炎症性肠病的严重程度明显下降<sup>[24]</sup>。

3.3 Breg与器官移植免疫 人们对于Breg的作用在很大程度上集中于感染性疾病、自身免疫性炎症疾的方向上,但不容忽视的是,器官移植术后的免疫反应如急性移植排斥反应等,均可大大降低器官移植的成功率与移植器官的存活率。该类疾病同样是免疫反应的一种,那么,Breg作为免疫负向调节细胞,对于此类免疫反应是否存在一定的作用?

有研究表明,在同种异体动物心脏移植耐受模型中,B细胞高表达抑制性FcγR II b<sup>[25]</sup>。同时在抗CD45RB抗体治疗后的心脏移植耐受小鼠中,B细胞表面细胞间黏附分子(ICAM)-1表达明显上调。另外,用抗体阻断淋巴细胞作用相关抗原(lymphocyte function-associated antigen,LFA)-1与其配体ICAM-1结合,减弱T细胞活化信号,也会导致免疫耐受的失衡。这可能与B细胞介导的免疫耐受还需与T细胞相互作用有关。在胰岛细胞同种异体移植中,B细胞则高表达TIM-1,以低亲和力的抗TIM-1抗体刺激,促进TIM-1<sup>+</sup>Breg的分化进而增加IL-10的分泌,可使胰岛移植物的存活时间延长。相应地,TIM-1信号的缺失会加重小鼠移植排斥反应<sup>[26]</sup>。在上述模型中,过继性转移Breg均可延长移植物的存活,这明确揭示了Breg诱导移植耐受的能力。

尽管人们的研究取得了很大的进展,但是对调节性B细胞仍存在着很多疑问。例如:虽然调节Breg的生成、分化、成熟需要一系列的信号通路进行调控,如TLR受体通路,CD40-CD40L通路等,但究竟每一种信号通路具体作用于Breg分化、成熟道路上的哪一靶点并无确切的研究;而且上述信号通路不仅能刺激Breg的发育,同样可促进正性炎症细胞的发育成熟,那么机体如何平衡炎症反应及抗炎反应二者的制衡?再比如说,Breg通过IL-10来发

挥免疫抑制功能,但同时IL-10也是一种生长因子,能促进B细胞成熟为浆细胞,那么机体如何平衡IL-10的双重效应?此外,研究还未发现Breg的特异转录因子;最关键的是,我们并没有找到类似于Treg(特异细胞表型CD4<sup>+</sup>CD25<sup>+</sup>Foxp3<sup>+</sup>)一样的Breg特异性抗体,所以在进一步深化开展Breg的相关研究中,仍存在诸多不便。综上所述,尽管人们对调节性B细胞的认识越来越深,但仍有许多疑问需要在今后进行深入研究。

#### 参考文献:

- [1] Garra A, Vieira P. Regulatory T cells and mechanisms of immune system control[J]. Nat Med, 2004, 10(8): 801
- [2] Neta R, Salvin S B. Specific suppression of delayed hypersensitivity: the possible presence of a suppressor B cell in the regulation of delayed hypersensitivity[J]. J Immunol, 1974, 113(6): 1716
- [3] Kitamura D, Roes J, Kühn R, et al. A B cell-deficient mouse by targeted disruption of the membrane exon of the immunoglobulin heavy chain gene[J]. Nature, 1991, 350(6317): 423
- [4] Wolf S D, Dittel B N, Janeway C A. Experimental autoimmune encephalomyelitis induction in genetically B cell-deficient mice[J]. Exp Med, 1996, 184(6): 271
- [5] Mizoguchi E, Mizoguchi A, Pfeffer F I, et al. Regulatory role of mature B cells in a murine model of inflammatory bowel disease[J]. Int Immunol, 2000, 12(5): 597
- [6] 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
- [7] Blair P A, Norena L Y, Flores-Borja F, et al. CD19<sup>+</sup> CD24<sup>hi</sup> CD38<sup>hi</sup> B cells exhibit regulatory capacity in healthy individuals but are functionally impaired in systemic lupus erythematosus patients[J]. Immunity, 2010, 32(1): 129
- [8] Hardy R R, Hayakawa K. B cell development pathways[J]. Annu Rev Immunol, 2001, 19: 595
- [9] Xu M, Mizoguchi I, Morishima N, et al. Regulation of antitumor immune responses by the IL-12 family cytokines, IL-12, IL-23, and IL-27[J]. Clin Dev Immunol, 2010, 2010: 832454
- [10] Fillatreau S. Cytokine-producing B cells as regulators of pathogenic and protective immune responses[J]. Ann Rheum Dis, 2013, 72(Suppl 2): ii80
- [11] Lampropoulou V, Hoehlig K, Roch T, et al. TLR-activated B cells suppress T cell-mediated autoimmunity[J]. J Immunol, 2008, 180(7): 4763
- [12] Mauri C, Menon M. The expanding family of regulatory B cells[J]. Int Immunol, 2015, 27(10): 479
- [13] Bouaziz J D, Calbo S, Maho-Vaillant M, et al. IL-10 produced by activated human B cells regulates CD4<sup>+</sup> T-cell activation in vitro[J]. Eur J Immunol, 2010, 40(10): 2686
- [14] Kapsogeorgou E K, Moutsopoulos H M, Manoussakis M N. Functional expression of a costimulatory B7.2 (CD86) protein on human salivary gland epithelial cells that interacts with the CD28 receptor, but has reduced binding to CTLA4[J]. J Immunol, 2001, 166(5): 3107

(下转封三)

gence of resistance to antibacterial agents:the role of quaternary ammonium compounds—a critical review[J]. *Int J Antimicrob Agents*, 2012,39(5): 381

- [13] Li F, Weir M D, Xu H H. Effects of quaternary ammonium chain length on antibacterial bonding agents[J]. *J Dent Res*,2013,92(10):932
- [14] Ma S, Izutani N, Imazato S, et al. Assessment of bactericidal effects of quaternary ammonium –based antibacterial monomers in combination with colloidal Platinum nanoparticles[J]. *Dent Mater J*, 2012,31(1):150
- [15] Cheng L, Weir M D, Zhang K, et al. Dental primer and adhesive containing a new antibacterial quaternary ammonium monomer dimethylaminododecyl methacrylate[J]. *J Dent*,2013,41(4):345
- [16] Zhang K, Cheng L, Imazato S, et al. Dual antibacterial agents of nanosilver and 12 –methacryloyloxydodecylpyridinium bromide in dental adhesive to inhibit caries[J]. *J Biomed Mater Res B Appl Biomater*,2013,101(6):929
- [17] Li F, Weir M D, Chen J H, et al. Comparison of quaternary ammonium–containing with nano –silver –containing adhesive in antibacterial properties and cytotoxicity[J]. *Dent Mater*,2013,29(4): 450
- [18] Melo M A, Cheng L, Zhang K, et al. Novel dental adhesives containing nanoparticles of Silver and amorphous Calcium phosphate[J]. *Dent Mater*, 2013,29(2):199
- [19] 陈宇江, 刘宁, 李芳, 等. 提高牙本质粘接界面稳定性的研究进展[J]. *中华口腔医学杂志*, 2013,48(2):119
- [20] Manfro A R, Reis A, Loguercio A D, et al. Effect of different concentrations of chlorhexidine on bond strength of primary dentin[J]. *Pediatr Dent*,2012,34(2):11
- [21] 徐帅, 张凌, 李芳, 等. 氯己定预处理对两步法自酸蚀粘接剂牙本质粘接界面稳定性的影响[J]. *临床口腔医学杂志*, 2014,30(4):211
- [22] Ali A A, El Deeb H A, Badran O, et al. Bond durability of self–etch adhesive to ethanol –based chlorhexidine pretreated dentin after storage in artificial saliva and under intrapulpal pressure simulation[J]. *Oper Dent*, 2013,38(4):439
- [23] Sacramento P A, de Castilho A R, Banzi E C, et al. Influence of cavity disinfectant and adhesive systems on the bonding procedure in demineralized dentina one–year in vitro evaluation[J]. *J Adhes Dent*, 2012,14(6):575
- [24] Scaffa P, Vidal C, Barros N, et al. Chlorhexidine inhibits the

activity of dental cysteine cathepsins[J]. *J Dent Res*,2012,91(4):420

- [25] De Munck J, Van den Steen P E, Mine A, et al. Inhibition of enzymatic degradation of adhesive–dentin interfaces[J]. *J Dent Res*, 2009,88(12): 1101
- [26] Liu N, Li F, Chen Y J, et al. The inhibitory effect of a polymerisable cationic monomer on functional matrix metalloproteinases[J]. *J Dent*, 2013,41(11):1101
- [27] Li F, Weir M D, Xu H H. Effects of quaternary ammonium chain length on antibacterial bonding agents[J]. *J Dent Res*, 2013,92(10):932
- [28] Yuan H. Evaluation of microtensile bond strength and microleakage of a self–adhering flowable composite[J]. *J Adhes Dent*, 2015,17(6):535
- [29] Shafiei F, Saadat M. Micromorphology and bond strength evaluation of adhesive interface of a Self–Adhering flowable composite Resin–Dentin: effect of surface treatment[J]. *Microsc Res Tech*, 2016,79(5): 403
- [30] Wang L. Water interaction and bond strength to dentin of dye –labelled adhesive as a function of the addition of rhodamine B[J]. *J Appl Oral Sci*, 2016,24(4):317
- [31] 徐永祥, 韩建民, 林红. 自黏性流动树脂的性能研究[J]. *北京大学学报*, 2012,44(2):303
- [32] Poitevin A, De Munck J, Van E A, et al. Bonding effectiveness of self–adhesive composites to dentin and enamel[J]. *Dent Mater*, 2013, 29(2):221
- [33] Vichi A M. Bonding and sealing ability of a new self –adhering flowable composite resin in class I restorations[J]. *Clin Oral Investig*, 2013, 17(6):1497
- [34] Yesilyurt C, Ceyhanli K T, Kedici A C, et al. In vitro bonding effectiveness of new self –adhering flowable composite to calcium silicate–based material[J]. *Dent Mater J*, 2014,33(3):319
- [35] 郭跃新, 李湔. 不同表面处理对自粘接流动树脂牙本质粘接性能的影响[J]. *北京口腔医学*, 2015,23(3):124
- [36] Rahimian –Imam S R, Fayazi M R. Marginal microleakage of conventional fissure sealants and self–adhering flowable composite as fissure sealant in permanent teeth[J]. *J Dent(Tehran)*, 2015,12(6):430
- [37] Memarpour, M. Effect of laser preparation on adhesion of a self –adhesive flowable composite resin to primary teeth[J]. *Microsc Res Tech*, 2016,79(4):334

(2016–07–31 收稿)

+++++

(上接第 181 页)

- [15] Herve M, Isnardi I, Ng Y S, et al. CD40 ligand and MHC class II expression are essential for human peripheral B cell tolerance[J]. *J Exp Med*, 2007, 204( 7 ): 1583
- [16] Laleh M, Richard L M, Claude L. Regulatory B and T cells in infections[J]. *Mic Infect*, 2008,10(9): 1030
- [17] Zhang X, Deriaud E, Jiao X, et al. Type I interferons protect neonates from acute inflammation through interleukin 10–producing B cells[J]. *J Exp Med*, 2007,121(4): 1107
- [18] 刘学磊, 刘玉梅, 丁剑冰, 等. 调节性 B 细胞在感染免疫中的作用研究进展[J]. *中国病原生物学杂志*, 2014,9( 4 ):381
- [19] Evans J G, Chavez –Rueda K A, Eddaoudi A, et al. Novel suppressive function of transitional 2B cells in experimental arthritis[J]. *J Immunol*, 2007, 178(12): 7868
- [20] Stüve O, Warnke C, Deason K, et al. CD19 as a molecular target in CNS autoimmunity[J]. *Acta Neuropathol*, 2014, 128(2): 177
- [21] 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

- [22] Inaki S. Rationale for B cell targeting in SLE[J]. *Semin Immunopathol*, 2014, 36(3):365
- [23] Xi B, Yu F, Zi M, et al. Proportions of immune regulatory cells and their subsets in peripheral blood of patients with Graves’ disease [J]. *Cell Mol Immuno*, 2014, 30(11): 1190
- [24] 冯锦山, 迟宏罡, 郑学宝. 人体调节性 B 细胞表型及相关功能分子研究[J]. *细胞与分子免疫学杂志*, 2013, 29( 3 ):320
- [25] Stolp J, Turka L A, Wood K J. B cells with immune –regulating function in transplantation[J]. *Nat Rev Nephrol*, 2014, 10(7):389
- [26] Yeung M Y, Ding Q, Brooks CR, et al. TIM–1 signaling is required for maintenance and induction of regulatory B cells[J]. *Am J Transplant*, 2015, 15(4): 942

(2016–08–24 收稿)