

· 综述 ·

调节性 B 细胞在移植免疫耐受中的研究进展

蔡扬柏, 王毅

海南医学院第二附属医院肾移植科, 海南 海口 570100

摘要: B 细胞主要通过产生抗原特异性抗体, 辅助诱导 CD4⁺T 细胞活化发挥正向免疫调节作用。然而近年动物试验研究表明 B 细胞亦可负向调节免疫反应, 这类 B 细胞被称为调节性 B 细胞 (Bregs)。Bregs 是新近发现的一类具有免疫抑制功能的 B 细胞亚群, 已被证实自身在自身免疫性疾病、恶性肿瘤、感染性疾病和器官移植中扮演重要角色。通过促进调节性 T 细胞 (Tregs) 发育, 抑制 CD4⁺/CD8⁺T 细胞分化等途径, Bregs 可显著诱导移植免疫耐受反应。与 Tregs 有标志性的转录因子 Foxp3 不同, Bregs 没有标志性的转录因子, 他们共同的特征是产生抑制性细胞因子白介素 (IL)-10, 有些还分泌 IL-35 和转化生长因子 (TGF)- β 。鉴于调节性免疫细胞网络是目前移植免疫领域研究热点内容之一, 本综述将从 Bregs 起源、发育、分化、表型、生理学功能等方面探讨其在诱导移植免疫耐受中的作用, 旨在为诱导移植免疫耐受提供新的研究角度。

关键词: 调节性 B 细胞; 调节性 T 细胞; 移植; 免疫耐受

中图分类号: R318.06 **文献标识码:** A **文章编号:** 1674-8182(2022)08-1138-05

Research progress of regulatory B cells in transplantation immune tolerance

CAI Yang-bai, WANG Yi

Department of Renal Transplantation, the Second Affiliated Hospital of Hainan Medical College, Haikou, Hainan 570100, China

Corresponding author: WANG Yi, E-mail: wayne0108@126.com.

Abstract: B cells play a positive immunomodulatory role mainly by producing antigen-specific antibodies and assisting in inducing the activation of CD4⁺T cells. However, recent animal experiments have shown that B cells can also negatively regulate immune response, named as regulatory B cells (Bregs). Bregs is a newly discovered subgroup of B cells with immunosuppressive function and has been proven to play an important role in autoimmune diseases, malignancies, infectious diseases, and organ transplantation. By promoting regulatory T cell (Tregs) development and inhibiting CD4⁺/CD8⁺T cell differentiation, Bregs can significantly induce immune tolerance responses in grafts. Unlike Tregs with a hallmark transcription factor Foxp3, but Bregs share the common features of producing the suppressor cytokine Interleukin (IL)-10 and some also secreting IL-35 and transforming growth factor- β (TGF- β). Given that the regulatory immune cell network is one of the hot research elements in the field of transplantation immunity, this review will explore the role of Bregs in the induction of transplantation immune tolerance in terms of its origin, development, differentiation, phenotype, and physiological functions to provide a new research perspective for the induction of transplantation immune tolerance.

Keywords: Regulatory B cells; Regulatory T cells; Transplantation; Immune tolerance

Fund program: Major Science and Technology Plan Project of Hainan Provincial Department of Science and Technology (ZDKT2019009)

提高实体器官移植存活率和诱导受者特异性免疫耐受一直是器官移植工作者的奋斗目标。基础研究和临床应用表明, 调节性 T 细胞 (regulatory T cells, Tregs) 在器官移植中作用重大, 这激发了学者对调节性免疫细胞的研究热情, 靶向调节性免疫细胞被广泛认为是通往免疫耐受的桥梁。B 细胞通过产生抗体、抗原呈递和分泌细胞因子从而在免疫反应中发挥重要作用。调节性 B 细胞 (regulatory B cells, Bregs) 是 B 细胞的一种亚型, 可通过分泌细胞因子直接或间接作用于其他免

疫细胞, 抑制炎症反应, 维持机体免疫稳态。

1 Bregs 起源与发育

1974 年, 在豚鼠延迟超敏反应模型中, Neta 等^[1]发现 B 细胞中或许含有抑制延迟超敏反应的亚群, 然而, 其分子或生化机制尚不清楚, 抑制性 B 细胞的概念也未被广泛接受。近年来, 这些具有免疫调节功能的 B 细胞被定义为 Bregs^[2]。Korniotis 等^[3]表明 B 细胞祖细胞在 TLR9 短暂刺激后可以发

DOI: 10.13429/j.cnki.cjcr.2022.08.023

基金项目: 海南省科技厅重大科技计划项目 (ZDKT2019009)

通信作者: 王毅, E-mail: wayne0108@126.com

出版日期: 2022-08-20

育为具有调节活性的成熟 B 细胞。由于没有明确的细胞表面标志物,有关 Bregs 的生物学研究与 Tregs 相比相对较少。Bregs 的起源和发育还没有明确的定义,其可能起源于过渡 T2、边缘区(MZ)和 B1 细胞^[4]。所有的 B 细胞都可以分化成 Bregs,未成熟的 B 细胞如 T2-MZPB 细胞经 Toll 样受体(TLRs)受刺激后可发育为 Bregs,成熟的 B 细胞如浆细胞经适当刺激也可转化为 Bregs。转化为可分泌白介素(IL)-10 的 B 细胞被称为 B10 祖细胞或 B10 pro 细胞^[5]。小鼠和人类的 B10 pro 细胞在体外 TLRs 刺激下成熟,感染中的 LPS 等疾病可特异性刺激促进 Bregs 成熟。与 Tregs 类似,髓系分化初级反应基因 88(MyD88)参与了 Bregs 的发育^[2]。Bregs 分泌 IL-10 需要通过基质相互作用分子(STIM)1 和 STIM2 的基质相互作用^[6]。某些细胞因子如 IL-21^[7]、IL-35^[8]对于 Bregs 发育至关重要,缺乏 IL-21 或 IL-35 可导致体内 Bregs 数量显著减少。

2 Bregs 表型与细胞表面标志物

Bregs 表型很多,并且不同种属 Bregs 的表型有很大差异。在小鼠研究中,Bregs 主要被定义为分泌 IL-10 的 B 细胞,它不同于外周血和脾脏中的 IL-10⁺ B 细胞群。IL-10⁺ B 细胞主要由滤泡 B 细胞(CD19⁺CD23⁺CD21^{int})分泌,而其他分泌 IL-10 的细胞包括中性粒细胞、单核/巨噬细胞和髓样树突状细胞。在脾脏中,可分泌 IL-10 的 B 细胞有滤泡 B 细胞(CD19⁺CD23⁺CD21^{int}),边缘区 B 细胞(CD19⁺CD23⁻CD21^{hi}),过渡 T1+T2 B 细胞(CD19⁺AA4/CD93⁺),浆细胞(CD19⁺B220^{hi}-CD138⁺)和 B1 细胞(CD19⁺CD138⁻CD21⁻CD23⁻CD43⁺CD5^{+/+})。在小鼠研究中,脾脏中常见的 IL-10⁺ B 细胞为 CD19⁺CD1d^{hi}CD5⁺ Bregs,即 B10 细胞^[5]。小鼠脾脏内已发现多种具有免疫调节潜能的 Bregs 表型。而由于人类 Bregs 表面缺乏特异性标志物,目前人体内鉴定出的 Bregs 表型仍有限,主要集中在外周血,包括过渡 B 细胞(CD19⁺CD24^{hi}CD38^{hi})、浆细胞(CD19⁺CD27^{int}CD38⁺)、B 调节 1(Br1)细胞(CD19⁺CD25⁺CD71⁺CD73)和 B10 细胞(CD19⁺CD24^{hi}CD27⁺)^[9]。Xiao 等^[10]在人类肝癌组织中鉴定出一种新的促肿瘤发生的 PD-1(hi) B 细胞亚群,其 Bregs 表型(CD5^{hi}CD24^{-/+}CD27^{hi/+}CD38^{dim})与外周血中传统的 Bregs 表型明显不同。

Ding 等^[11]在移植模型中发现 T 细胞免疫球蛋白和黏蛋白结构域 1(TIM-1)是 Bregs 一个广泛的标记物,且主要存在于过渡 B 细胞中。紧随其后,Sun 等^[12]发现 CD9 是脾脏 IL-10⁺ Bregs 的主要标志物(75%~85%)。虽然这些标记物广泛,但普遍缺乏特异性,因为只有部分 CD9⁺或 TIM-1⁺ B 细胞表达 IL-10。只有通过分离培养更多量的人 Bregs,才可能总结哪些标志物较为可靠,进而确定其分型。这是未来靶向 Bregs 治疗免疫性疾病须优先解决的难题。

3 Bregs 生理学功能

3.1 分泌相关细胞因子,发挥抑制免疫效应 Bregs 的主要调节机制是由 IL-10 介导的。Bregs 分泌的 IL-10 主要抑制 T 细胞因子的产生和 T 细胞向辅助性 T 细胞(Th)1 与 Th17 分化,

而促进 Th2 细胞和 Foxp3⁺Treg 的生成^[13]。例如,嵌合小鼠缺乏产生 IL-10 的 Bregs 恶化了抗原诱导的关节炎(AIA)的特征是 Th1 和 Th17 细胞增加,同时产生 IL-10 的 Tregs 数量急剧减少^[14]。除了这些对 T 细胞的直接作用,Bregs 产生的 IL-10 也可能通过 DCs 起作用。Matsushita 等^[15]发现 DCs 与分泌 IL-10 的 Bregs(B10 cells)共培养后诱导 T 细胞增殖的能力降低。脂多糖(LPS)激活的 Bregs 通过分泌转化生长因子(TGF)- β 来诱导 CD4⁺ T 细胞和 CD8⁺ T 细胞无能^[4]。TGF- β 是影响 Tregs 和致耐受性 DCs 产生的重要调控分子。Bjarnadóttir 等^[16]通过建立多发性硬化症(MS)的小鼠模型进行研究,发现 Bregs 来源的 TGF- β 通过下调 DCs 的功能,可抑制 EAE 中 Th1 和 Th17 应答。Kessel 等^[17]研究发现,在人体内,Bregs 通过细胞间接触减少 CD4⁺ T 细胞的增殖,并增强 Tregs 中 Foxp3 和 CTLA-4 的表达。IL-35 是 Bregs 产生的关键免疫调节细胞因子。Takahashi 等^[18]在通过建立胰腺腺癌模型研究发现,IL-1 β 联合 IL-6 和 CD40 刺激可诱导 IL-35⁺ Bregs 参与肿瘤的发生。Wang 等^[19]研究发现,在葡萄膜炎模型中,IL-35 产生的 Bregs 抑制 Th1 和 Th17,并促进 Tregs 的增殖。

3.2 与其他免疫细胞的相互作用,发挥抑制免疫效应 Bregs 通过抑制 T 辅助细胞和诱导 Tregs 来抑制免疫效应。在胶原诱导关节炎的小鼠模型中,Bregs 能够通过抑制 Th1 和 Th17 效应反应,以及诱导分泌 1 型 IL-10 的调节性 T 细胞(Tr1)和 FoxP3⁺Tregs 来抑制疾病进展^[20]。在一项 EAE 的研究中,TIM-1 不仅可促进 Bregs 分泌更多的 IL-10,也可促进 Foxp3⁺调节性 T 细胞和 Tr1 细胞的诱导,而 TIM-1 分泌减少或不分泌时,Th1 和 Th17 应答加强,从而导致疾病加重^[21]。Blair 等^[22]对系统性红斑狼疮患者血清进行研究发现当通过 CD40 刺激时,该亚群产生高水平的 IL-10,并能够调节 T 淋巴细胞上干扰素(IFN)- γ 和肿瘤坏死因子(TNF)- α 的产生。这些 B 细胞能够从初始 T 细胞中产生 Foxp3⁺调节性 T 细胞,并通过依赖于 IL-10 和 CD80、CD86 的方式诱导效应 T 细胞的失能和凋亡,而不依赖于 TGF- β 。

Bregs 抑制免疫效应的另一种方式是通过与 DC 的相互作用。Qian 等^[23]研究表明,小鼠 CD11b^{hi}MHC-II^{low} DCs 能够将脾脏 B 细胞分化为高表达 CD19 和 CD32b 的调节性表型(CD19^{hi}CD32b^{hi} Bregs),该表型具有高吞噬能力,并在接触 IFN- β 和 CD40L 后分泌高水平的 IL-10。Georg 等^[24]研究发现浆细胞样树突状细胞可促进 Bregs 的 IL-10 的高表达,这与维持免疫耐受有关。当人类耐受性树突状细胞(tolDCs)与人类 B 细胞的体外共培养时,通过以接触依赖性方式促进表达 IL-10 的 B 细胞比例增加^[25]。

4 Bregs 与器官移植

肾移植是治疗终末期肾病的最佳方法。虽然终身免疫抑制治疗可有效预防受者发生移植排斥反应,但仍然存在许多副作用,包括感染、癌症、肾毒性和代谢并发症等,对移植物及受者的长期存活不利。因此,移植免疫耐受是实体器官移植的最终目标。

4.1 Bregs 对动物移植免疫耐受的影响 Deng 等^[26]首次报

道,当B10细胞存在时,使用抗CD45RB抗体可诱导心脏同种异体移植受者发生移植免疫耐受。在小鼠胰岛同种异体移植模型中,抗CD45RB和抗TIM-1抗体联合使用可发挥协同效应,而当B细胞缺陷或用抗CD20抗体消耗B细胞时,这种协同效应则不复存在,提示双抗体诱导的免疫耐受需要B10细胞的参与^[27]。迄今,TIM-1被认为是Bregs最普遍性的细胞生物学标志。多项小鼠胰岛移植研究表明,与TIM-1⁻B细胞相比,TIM-1⁺B细胞过继移植可显著延长异体胰岛存活时间^[11,13]。通过IL-10和TGF- β 依赖的方式,用抗TIM-1抗体刺激处理小鼠TIM-1⁺B细胞后,过继移植可以成功诱导免疫耐受^[28],而将Bregs移植到Tregs缺陷小鼠中时,同种异体移植物的存活时间则不能延长,这表明Bregs是通过诱导Tregs生成来延长移植存活时间。Li等^[29]通过建立小鼠心脏移植模型,揭示了Bregs可通过阻断CD40-TRAF6信号通路诱导移植免疫耐受的发生。Lee等^[30]通过建立小鼠胰岛移植模型,给予双抗体(抗CD45RB、抗TIM-1抗体)治疗,发现Bregs可通过分泌TGF- β 以诱导Tregs发育进而促进移植免疫耐受。Ding等^[11]对小鼠胰岛移植模型的研究发现TIM-1⁺B细胞可有IL-4和IL-10高度表达,从而促进Th2反应,最后诱导移植耐受,提示了TIM-1可能是调节免疫反应一个新的治疗靶点。Zhou等^[31]建立同种异体心脏移植小鼠模型,发现在体内和体外,曲古霉素A治疗可以增加CD19⁺CD5⁺CD1d^{hi}Bregs数量,从而促进体内外IL-10和TGF- β 高表达。此外,在该心脏移植实验模型中,曲古霉素A治疗显著延长了移植小鼠的生存率;而CD20治疗则相反,表明曲古霉素A可能通过调节CD19⁺CD5⁺CD1d^{hi}Bregs诱导心脏移植后的免疫耐受。Kimura等^[32]在胰岛和心脏移植的实验模型中,已经建立了抗CD45RB抗TIM-1抗体在体内诱导Bregs,导致长时间的Bregs依赖的异体移植耐受。Bregs抗原识别的重要性已经被提出,但没有通过过继转移实验得到证实,使用耐受的WT C57BL/6动物接受BALB/c或C3H移植。然而,受体特异性的重要性尚未得到正式测试。在此,研究员利用新的卵清蛋白特异性B细胞受体跨核(OBI)小鼠进行多重初级耐受性和过继移植实验,以建立Bregs依赖的异体移植耐受性依赖于B细胞的抗原识别。此外,他们发现这种Bregs依赖性的耐受性依赖于TGF- β 的功能。

4.2 Bregs对人类移植免疫耐受的影响 肾移植患者使用强的松或硫唑嘌呤等进行免疫抑制后,外周血中B细胞和Bregs呈剂量依赖性的减少^[33],进一步研究表明,与免疫抑制组相比,免疫耐受组患者总B细胞和Bregs明显增加,而且Bregs分泌的IL-10水平明显上升^[34]。机制上,免疫耐受组患者有更多的浆细胞表达颗粒酶B,抑制T细胞增殖^[35]。Clatworthy等^[36]比较了两种不同的诱导方案(抗CD20的B细胞耗竭和常规的抗CD25)对非致敏肾移植患者的诱导效果。发现与接受抗CD25诱导的患者相比,B细胞耗竭的患者发生急性细胞排斥反应的发生率更高,推测肾移植患者发生排斥反应可能与Bregs的耗尽有关。通过多种机制,Bregs已被证明在异体移植耐受的发展中发挥重要作用。然而,对抗原特异性在breg介导的同种异体移植耐受中的作用的详细了解仍然是未

知的。Zhou等^[37]对19名接受心脏死亡(DCD)供者捐赠的同种异体肝移植的患者进行了回顾性研究,结果表明,肝功能稳定组中CD19⁺CD24^{hi}CD38^{hi}过渡性Bregs(tBregs)和CD19⁺CD24^{hi}CD27⁺记忆Bregs(mBregs)比例均未发现显著变化,相反,发生排斥反应组中CD19⁺CD24^{hi}CD27⁺记忆Bregs(mBregs)比例显著降低,而给予该组抗排斥治疗后mBregs比例显著升高,证实了CD19⁺CD24^{hi}CD27⁺记忆mBregs的减少难以诱导移植免疫耐受,导致肝移植后患者移植后排斥反应发生率增加。Bergantini等^[38]通过对16名肺移植患者进行临床研究发现,CD19⁺CD24^{hi}CD38^{hi}Bregs可通过诱导免疫耐受以减少肺移植术后患者急性排斥的发生率。

4.3 Bregs对免疫抑制剂的影响 临床常用的免疫抑制剂对体内Bregs数量有显著影响。许多维持免疫抑制剂均作用于Bregs。强的松和硫唑嘌呤引起Bregs出现剂量依赖性减少;CNI类药物如环孢素A可显著减少Bregs及其IL-10的表达量;相比之下,应用更为广泛的钙调神经蛋白抑制剂(CNI)类药物如他克莫司则对Bregs数目影响不大,提示环孢素A对Tregs的作用不是由于钙调磷酸酶受抑制引起的^[9]。mTOR抑制剂西罗莫司对Bregs的影响尚未有定论,之前的报道也相互矛盾。有报道称肾移植受者在移植术后使用西罗莫司后,Bregs和Tregs显著减少;而另一份报告显示,从他克莫司转化为西罗莫司的肝移植受者,Tregs、B10细胞数目以及TGF- β 表达均增加^[39]。此外,与他克莫司治疗的患者相比,选择性T细胞共刺激阻断剂贝拉西普(Belatacept)可增加IL-10⁺B细胞和Bregs的数量^[40]。因此,临床移植患者常规使用的许多免疫抑制剂均会影响Bregs数目和功能,但相关研究仍不够深入。Bregs可能作为移植免疫耐受中诊断或预后的标记物,但不同免疫抑制剂可能会干扰结论的可靠性。在一项2期随机对照试验中,贝利尤单抗(Belimumab,抗BAFF)对同种异体移植结果没有明显影响,但其作为Bregs生成的诱导剂,可提高Bregs表达IL-10,从而增加IL-10/IL-6的比例^[41]。这些研究表明,利用干预手段提高药物对Bregs发育的促进作用是降低移植排斥、诱导移植免疫耐受,进而延长移植物和移植受者存活时间的有效手段。

5 总结与展望

Bregs对同种免疫、自身免疫、肿瘤和炎症反应都有着深远的影响,它们通过抑制先天免疫和适应性免疫的能力以及促进Tregs增殖的能力以凸显在免疫调节中的关键作用。小鼠TIM-1特异性缺失导致自发的全身性免疫应答,突出了Bregs在自身耐受中的作用。对于人来说,最大的问题就是Bregs缺乏一个明确的细胞标记物,因为还未明确TIM-1和CD9等包含性标记的作用。在人和小鼠体内,Bregs分布在所有B细胞亚群中。然而Bregs在这些亚群中所扮演的具体角色仍未清楚。越来越多的证据表明,通过评估Bregs,特别是Bregs/Beff平衡,可以确定患者是否存在移植免疫耐受或移植结果不良的风险,进而利用这些生物标志物来早期识别高危个体,从而为移植受者的个性化免疫抑制方案铺平道路。

利益冲突 无

参考文献

- [1] Neta R, Salvin SB. 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): 1716-1725.
- [2] Lino AC, Dang VD, Lampropoulou V, et al. LAG-3 inhibitory receptor expression identifies immunosuppressive natural regulatory plasma cells[J]. *Immunity*, 2018, 49(1): 120-133. e9.
- [3] Korniotis S, Gras C, Letscher H, et al. Treatment of ongoing autoimmune encephalomyelitis with activated B-cell progenitors maturing into regulatory B cells[J]. *Nat Commun*, 2016, 7: 12134.
- [4] Catalán D, Mansilla MA, Ferrier A, et al. Immunosuppressive mechanisms of regulatory B cells [J]. *Front Immunol*, 2021, 12: 611795.
- [5] Daïen CI, Tan J, Audo R, et al. Gut-derived acetate promotes B10 cells with antiinflammatory effects [J]. *JCI Insight*, 2021, 6(7): e144156.
- [6] Matsumoto M, Fujii Y, Baba A, et al. The calcium sensors STIM1 and STIM2 control B cell regulatory function through interleukin-10 production[J]. *Immunity*, 2011, 34(5): 703-714.
- [7] Jiang JQ, Qin T, Zhang L, et al. IL-21 rescues the defect of IL-10-producing regulatory B cells and improves allergic asthma in DOCK8 deficient mice[J]. *Front Immunol*, 2021, 12: 695596.
- [8] Luo ZK, Lundin S, Mejia-Cordova M, et al. Interleukin-35 prevents development of autoimmune diabetes possibly by maintaining the phenotype of regulatory B cells [J]. *Int J Mol Sci*, 2021, 22(23): 12988.
- [9] Garcia SG, Sandoval-Hellín N, Franquesa M. Regulatory B cell therapy in kidney transplantation [J]. *Front Pharmacol*, 2021, 12: 791450.
- [10] Xiao X, Lao XM, Chen MM, et al. PD-1hi identifies a novel regulatory B-cell population in human hepatoma that promotes disease progression[J]. *Cancer Discov*, 2016, 6(5): 546-559.
- [11] Ding Q, Yeung M, Camirand G, et al. Regulatory B cells are identified by expression of TIM-1 and can be induced through TIM-1 ligation to promote tolerance in mice[J]. *J Clin Invest*, 2011, 121(9): 3645-3656.
- [12] Sun JB, Wang JG, Pefanis E, et al. Transcriptomics identify CD9 as a marker of murine IL-10-competent regulatory B cells [J]. *Cell Rep*, 2015, 13(6): 1110-1117.
- [13] Cherukuri A, Mohib K, Rothstein DM. Regulatory B cells; TIM-1, transplant tolerance, and rejection [J]. *Immunol Rev*, 2021, 299(1): 31-44.
- [14] 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.
- [15] 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.
- [16] Bjarnadóttir K, Benkhoucha M, Merkler D, et al. B cell-derived transforming growth factor- β 1 expression limits the induction phase of autoimmune neuroinflammation[J]. *Sci Rep*, 2016, 6: 34594.
- [17] 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.
- [18] Takahashi R, Macchini M, Sunagawa M, et al. Interleukin-1 β -induced pancreatitis promotes pancreatic ductal adenocarcinoma via B lymphocyte-mediated immune suppression[J]. *Gut*, 2021, 70(2): 330-341.
- [19] 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.
- [20] Dimitrijević M, Arsenović-Ranin N, Kosec D, et al. Sexual dimorphism in Th17/Treg axis in lymph nodes draining inflamed joints in rats with collagen-induced arthritis[J]. *Brain Behav Immun*, 2019, 76: 198-214.
- [21] Xiao S, Brooks CR, Sobel RA, et al. Tim-1 is essential for induction and maintenance of IL-10 in regulatory B cells and their regulation of tissue inflammation[J]. *J Immunol*, 2015, 194(4): 1602-1608.
- [22] 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.
- [23] Qian L, Qian C, Chen YJ, et al. Regulatory dendritic cells program B cells to differentiate into CD19^{hi}Fc γ IIb^{hi} regulatory B cells through IFN- β and CD40L[J]. *Blood*, 2012, 120(3): 581-591.
- [24] Georg P, Bekeredjian-Ding I. Plasmacytoid dendritic cells control B cell-derived IL-10 production [J]. *Autoimmunity*, 2012, 45(8): 579-583.
- [25] García-González P, Ubilla-Olguín G, Catalán D, et al. Tolerogenic dendritic cells for reprogramming of lymphocyte responses in autoimmune diseases[J]. *Autoimmun Rev*, 2016, 15(11): 1071-1080.
- [26] Deng SP, Moore DJ, Huang XL, et al. Cutting edge: transplant tolerance induced by anti-CD45RB requires B lymphocytes [J]. *J Immunol*, 2007, 178(10): 6028-6032.
- [27] Lee KM, Kim JI, Stott R, et al. Anti-CD45RB/anti-TIM-1-induced tolerance requires regulatory B cells [J]. *Am J Transplant*, 2012, 12(8): 2072-2078.
- [28] Mohib K, Cherukuri A, Zhou Y, et al. Antigen-dependent interactions between regulatory B cells and T cells at the T: B border inhibit subsequent T cell interactions with DCs[J]. *Am J Transplant*, 2020, 20(1): 52-63.
- [29] Li WD, Wang DM, Yue RC, et al. Gut microbes enlarged the protective effect of transplanted regulatory B cells on rejection of cardiac allografts[J]. *J Heart Lung Transplant*, 2021, 40(12): 1502-1516.
- [30] Lee KM, Stott RT, Zhao G, et al. TGF- β -producing regulatory B cells induce regulatory T cells and promote transplantation tolerance [J]. *Eur J Immunol*, 2014, 44(6): 1728-1736.

- thesiometry and sub-basal nerves morphological changes in Herpes simplex virus keratitis/uveitis patients[J]. *Int J Ophthalmol*, 2019, 12(3): 407-411.
- [28] Yun HM, Rowe AM, Lathrop KL, et al. Reversible nerve damage and corneal pathology in murine Herpes simplex stromal keratitis[J]. *J Virol*, 2014, 88(14): 7870-7880.
- [29] Namavari A, Chaudhary S, Chang JH, et al. Cyclosporine immunomodulation retards regeneration of surgically transected corneal nerves [J]. *Invest Ophthalmol Vis Sci*, 2012, 53(2): 732-740.
- [30] Yun HM, Lathrop KL, Hendricks RL. A central role for sympathetic nerves in Herpes stromal keratitis in mice[J]. *Invest Ophthalmol Vis Sci*, 2016, 57(4): 1749-1756.
- [31] Chucair-Elliott AJ, Zheng M, Carr DJJ. Degeneration and regeneration of corneal nerves in response to HSV-1 infection[J]. *Invest Ophthalmol Vis Sci*, 2015, 56(2): 1097-1107.
- [32] Moein HR, Kheirkhah A, Muller RT, et al. Corneal nerve regeneration after Herpes simplex keratitis: a longitudinal in vivo confocal microscopy study[J]. *Ocul Surf*, 2018, 16(2): 218-225.
- [33] Yam GHF, Williams GP, Setiawan M, et al. Nerve regeneration by human corneal stromal keratocytes and stromal fibroblasts[J]. *Sci Rep*, 2017, 7: 45396.
- [34] Wilson SE. Corneal wound healing [J]. *Exp Eye Res*, 2020, 197: 108089.
- [35] Padro CJ, Sanders VM. Neuroendocrine regulation of inflammation [J]. *Semin Immunol*, 2014, 26(5): 357-368.
- [36] Shaheen BS, Bakir M, Jain S. Corneal nerves in health and disease [J]. *Surv Ophthalmol*, 2014, 59(3): 263-285.
- [37] Bradshaw MJ, Venkatesan A. Herpes simplex virus-1 encephalitis in adults: pathophysiology, diagnosis, and management[J]. *Neurotherapeutics*, 2016, 13(3): 493-508.
- [38] Modugno RL, Scalora T, Bonaldo A, et al. Corneal microstructural changes by confocal microscopy in vernal keratoconjunctivitis patients treated with topical cyclosporine[J]. *Ocul Immunol Inflamm*, 2021, 29(7/8): 1599-1605.
- [39] Koalk M, Baig K. Corneal neurotization[J]. *Curr Opin Ophthalmol*, 2019, 30(4): 292-298.
- [40] 接英, 王怡, 李上, 等. 穿透性角膜移植术后植片神经再生的共焦显微镜观察[J]. *首都医科大学学报*, 2016, 37(3): 370-375. Jie Y, Wang Y, Li S, et al. Characteristics of nerve regeneration after penetrating keratoplasty observed by confocal microscopy [J]. *J Cap Med Univ*, 2016, 37(3): 370-375.
- [41] Pan YJ, Liu F, Qi XF, et al. Nerve growth factor changes and corneal nerve repair after keratoplasty[J]. *Optom Vis Sci*, 2018, 95(1): 27-31.
- [42] Ting DSJ, Figueiredo GS, Henein C, et al. Corneal neurotization for neurotrophic keratopathy: clinical outcomes and in vivo confocal microscopic and histopathological findings[J]. *Cornea*, 2018, 37(5): 641-646.
- [43] Chucair-Elliott AJ, Carr MM, Carr DJJ. Long-term consequences of topical dexamethasone treatment during acute corneal HSV-1 infection on the immune system[J]. *J Leukoc Biol*, 2017, 101(5): 1253-1261.
- [44] You L, Kruse FE, Völcker HE. Neurotrophic factors in the human cornea[J]. *Invest Ophthalmol Vis Sci*, 2000, 41(3): 692-702.
- [45] Markoulli M, Colorado LH, Edwards K. The relationship between corneal nerve morphology and inflammatory mediators and neuropeptides in healthy individuals[J]. *Optom Vis Sci*, 2020, 97(3): 145-153.
- 收稿日期:2021-12-15 修回日期:2022-03-15 编辑:王娜娜

(上接第 1141 页)

- [31] Zhou B, Mei FY, Wu CH, et al. Protective effect of trichostatin A on CD19⁺CD5⁺CD1d^{high} regulatory B cells in heart transplantation [J]. *Mol Med Rep*, 2021, 23(5): 339.
- [32] Kimura S, Rickert CG, Kojima L, et al. Regulatory B cells require antigen recognition for effective allograft tolerance induction[J]. *Am J Transplant*, 2020, 20(4): 977-987.
- [33] Bottomley MJ, Chen M, Fuggle S, et al. Application of operational tolerance signatures are limited by variability and type of immunosuppression in renal transplant recipients: a cross-sectional study [J]. *Transplant Direct*, 2016, 3(1): e125.
- [34] Nova-Lamperti E, Chana P, Mobillo P, et al. Increased CD40 ligation and reduced BCR signalling leads to higher IL-10 production in B cells from tolerant kidney transplant patients[J]. *Transplantation*, 2017, 101(3): 541-547.
- [35] Chesneau M, Michel L, Dugast E, et al. Tolerant kidney transplant patients produce B cells with regulatory properties[J]. *J Am Soc Nephrol*, 2015, 26(10): 2588-2598.
- [36] Clatworthy MR, Watson CJE, Plotnek G, et al. B-cell-depleting induction therapy and acute cellular rejection [J]. *N Engl J Med*, 2009, 360(25): 2683-2685.
- [37] Zhou HM, Zhan F, Zhang H, et al. The proportion of CD19⁺CD24^{hi}CD27⁺ regulatory B cells predicts the occurrence of acute allograft rejection in liver transplantation[J]. *Ann Transl Med*, 2019, 7(18): 465.
- [38] Bergantini L, D'Alessandro M, de Vita E, et al. Regulatory and effector cell disequilibrium in patients with acute cellular rejection and chronic lung allograft dysfunction after lung transplantation: comparison of peripheral and alveolar distribution [J]. *Cells*, 2021, 10(4): 780.
- [39] Song JY, Du GS, Chen W, et al. The advantage of Sirolimus in amplifying regulatory B cells and regulatory T cells in liver transplant patients[J]. *Eur J Pharmacol*, 2020, 869: 172872.
- [40] Xu H, Mehta AK, Gao QM, et al. B cell reconstitution following alemtuzumab induction under a belatacept-based maintenance regimen[J]. *Am J Transplant*, 2020, 20(3): 653-662.
- [41] Banham GD, Flint SM, Torpey N, et al. Belimumab in kidney transplantation: an experimental medicine, randomised, placebo-controlled phase 2 trial [J]. *Lancet*, 2018, 391(10140): 2619-2630.
- 收稿日期:2021-12-23 编辑:王海琴