

• 肿瘤专题

调节性 B 细胞对部分消化系统肿瘤
及相关免疫细胞作用的研究进展赵家盛¹, 江行^{2*}, 李胜宏², 薛致骞², 龚益², 角俊仙³, 赵春雨¹

(1. 大理大学临床医学院, 云南 大理 671000; 2. 云南省第三人民医院肝胆胰外科, 云南 昆明 650011; 3. 曲靖市马龙区通泉街道社区卫生服务中心综合科, 云南 曲靖 655199)

【摘要】人体的免疫系统依赖于 T 淋巴细胞所发挥的细胞免疫和 B 淋巴细胞发挥的体液免疫, 其共同作用, 维持人体正常的免疫功能, B 淋巴细胞在人体免疫系统中主要发挥着抗原提呈、分泌细胞因子、产生抗体及免疫活化等作用。随着对 B 淋巴细胞家族的进一步研究, 发现了一类起着免疫调节功能的 B 细胞群, 称为调节性 B 细胞 (Breg), 该类细胞具有免疫调节功能, 在自身免疫性疾病、肿瘤相关性疾病及对其他免疫细胞等都具有明显的调节作用, 但是其确切的调节机制目前尚不完全明确。本文对 Breg 在部分消化系统肿瘤及对相关免疫细胞的作用进行总结探讨, 为进一步探究其确切的免疫调节机制提供相关依据。

【关键词】调节性 B 细胞; 肿瘤; 免疫; 研究进展

【中图分类号】R730.51

【文献标识码】A

【文章编号】2096-3718.2024.13.0020.05

DOI: 10.3969/j.issn.2096-3718.2024.13.007

调节性 B 细胞 (Breg) 是近年来发现的一群具有免疫调节功能的 B 细胞, 其在人体消化系统肿瘤的预防、治疗、康复等方面表现出明显的免疫调控作用。但由于其表型多样, 调控过程复杂, 涉及细胞广泛, 且目前相关研究较少, 导致其具体调节机制仍有待进一步探究。因此本文就从 Breg 在人体中表型与功能、Breg 对相关免疫细胞的影响、Breg 在消化系统肿瘤性疾病中的研究现状等进行综述, 旨在为今后治疗提供相关依据。

1 Breg 在人体中表型与功能

20 世纪后期随着相关研究的深入, 一种具有免疫调节功能的 B 淋巴细胞开始走入人们的视野。2002 年 MIZOGUCHI 等^[1]在炎症性肠病小鼠模型中发现小鼠自发性慢性结肠炎在缺乏成熟 B 淋巴细胞参与的情况下更为严重, 表明 B 淋巴细胞和免疫球蛋白在慢性结肠炎的发展中具有抑制作用, 率先提出了 Breg。随后人们对于 Breg 研究的不断深入, 现已发现各种表型与功能特点的 Breg 群, 但是由于 Breg 存在多种表型, 目前研究并未完全查明其所有表型及其作用, 为了更好地探究 Breg 对相关免疫细胞及在消化系统肿瘤中所发挥的作用, 必须对其表型行探究。

1.1 未成熟 B 淋巴细胞 CD19⁺ CD24^{hi} CD38^{hi} B 淋巴细胞是未成熟的 B 淋巴细胞, 在健康个体中, 通过产

生白细胞介素 -10 (IL-10) 发挥负性调节作用, 但在患有某些疾病的状态下其可发生数量改变或功能受损。在自身免疫性疾病方面, WANG 等^[2]通过从系统性红斑狼疮 (systemic lupus erythematosus, SLE) 患者外周血中分离 CD19⁺ CD24^{hi} CD38^{hi} Breg 与健康对照组进行比较, SLE 患者 CD19⁺ CD24^{hi} CD38^{hi} Breg 百分比和血清 IL-10 水平显著升高, 而白细胞介素 -10 受体 (IL-10R) 在循环淋巴细胞上的表达量显著降低, 推测可能由于 IL-10R 表达缺陷导致代偿性 IL-10 表达增强、Breg 扩增或 Breg 和 IL-10 功能受损, 从而促进 SLE 病情发展。在炎症性疾病中其免疫作用也有类似发现, CHEN 等^[3]在原发性胆汁性胆管炎 (primary biliary cholangitis, PBC) 中发现 CD19⁺ CD24^{hi} CD38^{hi} Breg 百分比显著高于健康对照组, 且其与肝胆汁淤积病情严重程度呈现正相关。此外, CD19⁺ CD24^{hi} CD38^{hi} Breg 已被证明还参与移植物的免疫应答。在同种异体干细胞移植后的慢性移植物抗宿主病 (chronic graft-versus-host disease, CGVHD) 中, CGVHD 患者的 CD19⁺ CD24^{hi} CD38^{hi} Breg 和来自健康供体的相比, CGVHD 患者 CD19⁺ CD24^{hi} CD38^{hi} Breg 产生 IL-10 的能力降低^[4]。未成熟 B 淋巴细胞在炎症性疾病、自身免疫性疾病、CGVHD 等中均有发现其免疫调节作用, 且在该调节过程中 IL-10 发挥了重要作用。然而在相关研究中未

作者简介: 赵家盛, 2022 级在读硕士生, 研究方向: 消化系统肿瘤与免疫研究。

通信作者: 江行, 博士研究生, 主任医师, 研究方向: 肝胆胰疾病的基础及临床研究。E-mail: jiangyishi@qq.com

能对其具体调节通路、变化过程及影响因素等做出明确解释,还有待进一步研究。

1.2 B10 细胞 一群产生 IL-10 的 Breg, 命名为 B10 细胞。B10 细胞占血 B 淋巴细胞的 0.6%, B10 细胞主要存在于 CD19⁺ CD24^{hi} CD27⁺ Breg 细胞亚群中, 在体外能够通过产生 IL-10 抑制单核细胞产生肿瘤坏死细胞- α (TNF- α) 来发挥免疫调节作用^[5]。在一些系统性和器官特异性疾病中, B10 细胞可发生频率变化进而发挥免疫功能。LIN 等^[6]在 SLE 患者的外周血中发现, SLE 患者 CD19⁺ CD24^{hi} CD27⁺ Breg 细胞的频率和数量较健康人群显著降低。而相矛盾的是, 另有相关研究发现, 与此表型不同的 CD19⁺ CD24^{high} CD38^{high} Breg 则在 SLE 中百分比显著升高。尽管不能确定这种变化是否由于细胞亚型不同所展现出来的独特性, 但其仍然提示 Breg 细胞可能是评估狼疮活动和监测治疗反应的潜在标志物。ZHA 等^[7]在对 B10 细胞在毒性弥漫性甲状腺肿 (graves disease, GD) 的研究中发现 CD19⁺ CD24^{hi} CD27⁺ Breg 细胞可能通过在外周血中产生 IL-10 从而下调免疫反应的能力, 从而使得抑制功能受损导致 GD 发病和复发。此外 B10 细胞在肿瘤性疾病中也发挥着免疫调节作用。在一项小鼠的宫颈癌模型中, 宫颈癌中丰富的髓源性抑制细胞 (MDSCs) 通过调节 B 细胞活化因子 (BAFF) 诱导 B 淋巴细胞分化为 B10 细胞, B10 细胞分泌的大量 IL-10 可以激活 MDSCs 中的信号转导因子和转录激活因子 3 (STAT3) 信号通路, 进而形成正反馈回路, 促进 B10 细胞的分化^[8]。B10 细胞在 SLE、GD 及宫颈癌中其所发挥的作用基本都表现为免疫抑制作用, 但是所不同的是, 同样在 SLE 患者中, 不同表型的 Breg, 其表达频率也可发生相反的变化。

1.3 其他 Breg 亚群 表达丝氨酸蛋白酶颗粒酶 B (GrB) 的 B 淋巴细胞具有 CD19⁺ CD38⁺ CD1d⁺ IgM⁺ CD147⁺ 表型, XU 等^[9]在类风湿性关节炎 (rheumatoid arthritis, RA) 患者中发现产生 GrB 的 Breg 占比显著降低, 同时白细胞介素-21 受体 (IL-21R) 水平较低, 1 型辅助性 T 淋巴细胞 (Th1 细胞) 和 Th17 细胞的调节功能受损。Breg 数量与 RA 患者的疾病活动度和临床特征呈负相关。在 RA 有效治疗缓解后, 产生 GrB 的 Breg 占比可以恢复。进一步研究提示, 表达 GrB 的 B 淋巴细胞可以通过 GrB 下调 T 细胞受体 ζ (zeta) 链和诱导 T 淋巴细胞凋亡负调控 Th1 和 Th17 细胞。而在病毒感染性疾病中产生 GrB 的 Breg 也有报道, KALTENMEIER 等^[10]在早期艾滋病病毒 (HIV) 感染的研究中也有类似发现, 表达 GrB 的 B 淋巴细胞在未经治疗的 HIV 患者体内表达频率升高, 其调节活性的主要功能特征是 ζ 链的直接 GrB 依赖性降解, 从而导致增殖性 T 淋巴细胞反应显著降低, HIV 感染患者产生免疫

功能障碍。另有研究发现, 还有一种产生转化生长因子- β_1 (TGF- β_1) 的 Breg, PAREKH 等^[11]首次提出了 B 淋巴细胞表面 TGF- β_1 高表达导致 CD8⁺ T 淋巴细胞低反应性, 功能受到抑制的机制。此外, 还有相关研究发现一种 B 调节 1 细胞 (Br1), Br1 细胞可通过分泌 IL-10 降低 CD8⁺ T 淋巴细胞和自然杀伤 (NK) 细胞分泌干扰素- γ (IFN- γ) 的水平^[12]。

2 Breg 对相关免疫细胞的影响

Breg 可通过细胞间相互作用或者产生相关细胞因子发挥其免疫调控作用, 其相关细胞包括调节性 T 淋巴细胞 (Treg)、 $\gamma\delta$ T 细胞、巨噬细胞、NK 细胞等。研究其对相关免疫细胞的影响, 可以为进一步明确其调控机制以及提出新的免疫治疗靶点提供相应提示。

2.1 Breg 对 Treg 的影响 Treg 细胞是 CD4⁺ T 淋巴细胞在细胞因子的刺激下分化而来, 以 CD25 显著增加为特征, 是具有免疫调节活性功能的成熟的 Treg 亚群。近年来, 陆续有研究发现, Breg 对于 Treg 在肿瘤性疾病、移植免疫、炎症性疾病等都起着正性调节作用, OLKHANUD 等^[13]在乳腺癌肺转移的小鼠模型中发现, 肿瘤激活的 Breg 通过转化生长因子- β (TGF- β) 途径将 CD4⁺ T 淋巴细胞转化成叉头转录因子 3 (FOXP3)⁺ Treg, 从而促进癌细胞的转移。而在缺乏 Breg 情况下, 由于 FOXP3⁺ Treg 转化障碍, 从而影响乳腺癌肺转移的发生。另外, WANG 等^[14]在晚期胃癌患者外周血中发现, 产生白细胞介素-35 (IL-35) 的 Breg 占比显著上调, 且与 Treg 细胞的表达频率呈正相关也证明了这一现象。而在移植免疫方面, 调节性 B 细胞也表现出对 Treg 的正性调控作用, LEE 等^[15]在抗体诱导的移植耐受小鼠模型中发现, Breg 通过 TGF- β 的产生促进 Treg 发育, 同时抑制 Th1 和 2 型辅助性 T 淋巴细胞 (Th2 细胞) 发育来促进移植存活。在慢性炎症方面, Breg 对 Treg 也发挥着正性免疫调节功能, LIU 等^[16]研究发现, 来自慢性乙型肝炎患者外周血的 CD19⁺ CD24^{hi} CD38^{hi} Breg 诱导 Tregs 和产生 IL-10 的 T 淋巴细胞, 产生并增强 Treg 的功能。另有相关研究也证明了这一观点, 杨鸿林等^[17]在慢性乙型肝炎患者外周血中发现, 慢性乙型肝炎组 Breg 与 Treg 的表达频率间存在显著正相关性, 而在急性乙型病毒性肝炎 (acute hepatitis B, AHB) 和健康人群中 Breg 与 Treg 的表达频率则无相关性。进一步研究 Breg 和 Treg 两者的相互作用时发现, IL-10 主要来源于活化的 IL-10⁺ CD19⁺ Breg, 同时也提示 Breg 的表达频率不受 Treg 的影响。MOHD 等^[18]将 Treg 细胞与来自麻风患者的 Breg 共同培养, 在研究 Breg 对效应 Treg 和 Treg 的影响的实验中发现, 来自麻风病患者的纯化 Breg 细胞可增强 Treg 中 FoxP3 和程序性死亡因

子-1 (PD-1) 的表达, 并增强 Treg 活性; 产生 IL-10 的 Breg 对 Treg 和效应 Treg 具有免疫调节作用。

2.2 Breg 对 $\gamma\delta$ T 细胞的影响 $\gamma\delta$ T 细胞是一群在胸腺中产生并迁移到外周组织发挥固有免疫和特异性免疫双重特征的 Treg, 可以快速响应各种损伤并导致多种疾病^[19]。 $\gamma\delta$ T 细胞包含不同的功能亚群, 其中主要包括产生炎症细胞因子白细胞介素-17 (IL-17) 和 IFN- γ 的亚群^[20]。IFN- γ 是 $\gamma\delta$ T 细胞分泌的主要细胞因子, 可直接抑制肿瘤生长、阻断血管生成或刺激巨噬细胞产生反应。而 IL-17 是参与各种炎症性疾病的关键细胞因子, 在外周血的 CD3⁺ T 淋巴细胞中, $\gamma\delta$ T 细胞仅约占 5%, 但在外周组织如皮肤、肠道中大量浸润, 在肝脏中则可增高至局部总 T 细胞的 25%^[21]。有研究发现, 在肝细胞肝癌 (hepatocellular carcinoma, HCC) 中 Treg 介导损伤 $\gamma\delta$ T 细胞的效应功能, 进一步分析其原因发现, HCC 浸润 CD4⁺ CD25⁺ Treg 以 TGF- β 和 IL-10 依赖性方式直接抑制 $\gamma\delta$ T 细胞的细胞毒性功能和 IFN- γ 分泌^[22]。

2.3 Breg 对其他细胞的影响 Breg 还被发现对多种免疫细胞存在免疫调控作用。在 HCC 中 Breg 通过产生 IL-10 抑制 CD8⁺ T 淋巴细胞增殖, 减少 IFN- γ 和 TNF- α 分泌, 削弱其对肿瘤细胞的杀伤, 促进肿瘤生长^[23]。另有研究在糖尿病小鼠模型中发现, 糖尿病小鼠的 Breg 可以与树突状细胞 (DC) 接触, 这种细胞接触导致 DC 失活, 诱导耐受状态, 从而以 IL-10 依赖性的方式抑制胰岛素特异性 CD8⁺ T 淋巴细胞的功能^[24]。在小鼠实验模型中证实, Breg 可以在体内和体外分泌的 IL-10 能够诱导 Th1 细胞向 Th2 细胞发育, 抑制 Th1 细胞因子, 下调 IFN- γ 和 TNF- α 的表达, 从而抑制 Th1 细胞发育并影响 Th1/Th2 平衡, 因此在实验性自身免疫性脊髓炎小鼠中起到保护作用^[25]。

3 Breg 在消化系统肿瘤性疾病中的研究现状

目前消化系统肿瘤免疫治疗方面研究比较多的是 Treg 介导的细胞免疫, 而 B 淋巴细胞在肿瘤免疫中的研究刚刚起步。Breg 不仅仅参与自身免疫性疾病和移植免疫, 而且与肿瘤的发生、发展及转移等密切相关, 人体消化系统肿瘤种类繁多, 部分预后较差, 缺乏特异性标志物, 往往难以早期发现, 探讨 Breg 在消化系统肿瘤中发挥的作用, 可丰富肿瘤免疫的理论研究, 为相关疾病的诊断、治疗提供提示。

3.1 Breg 对肝癌的作用 原发性肝癌 (primary liver cancer, PLC) 是临床上最常见的消化系统恶性肿瘤之一, 全球发病率居恶性肿瘤的第 5 位, 死亡率位居肿瘤相关死亡的第 3 位, 而我国肝癌多发生在慢性肝病或者肝硬化的基础上^[26]。

HETTA 等^[27]研究发现, 丙型肝炎病毒 (HCV) -HCC 患者的 Breg 表达频率显著升高; 且与早期阶段相比, 其

在晚期肝细胞癌的表达频率更高。Breg 的表达频率与 Treg、血清 IL-10、白细胞介素-35 (IL-35) 及 B 淋巴细胞活化因子 (BAFF)、谷丙转氨酶 (ALT)、甲胎蛋白 (AFP) 呈正相关。而略有不同的是, 在一项检测乙型肝炎病毒 (HBV) -HCC 患者 CD19⁺ CD24⁺ CD38⁺ Breg 的分布频率及血清 IL-10 的水平研究中发现, Breg 在癌组织和癌旁组织的细胞比例显著高于远癌组织, 并且其表达频率和血清 IL-10 与肿瘤是否多发及是否有血管侵犯有密切关系, 而与 HBV 核糖核酸 (DNA) 是否呈阳性、AFP 是否升高、肿瘤体积和病理类型无关^[28]。此外, 另有相关研究也都证明了上述结论, 在一项 61 例 HBV-HCC 患者的外周血中分析 Breg 与肿瘤进展的关系时发现高外周血 Breg HCC 患者肿瘤复发时间显著短于低 Breg 细胞组, 进一步研究发现, Breg 细胞数量是早中期肝癌患者肿瘤复发的独立预测因子, 并且 Breg 细胞的表达频率随着疾病进展有所增加^[29]。YE 等^[30]的研究发现, 与肿瘤周围组织相比, HCC 患者的肿瘤组织中 T 淋巴细胞免疫球蛋白黏蛋白 1 (TIM-1) Breg 细胞浸润程度明显更高, 被浸润的 TIM-1 Breg 细胞表达高水平的免疫抑制细胞因子 IL-10, 并表现出对 CD8⁺ T 淋巴细胞的免疫抑制。另一项研究在晚期 HCC 患者的外周血、肝脏组织标本中发现了一群 PD-1 高表达的 B 淋巴细胞亚群, 表型为 CD5^{hi} CD24^{hi} CD27^{hi} CD38^{dim}, 其与肝细胞肝癌肿瘤分期、复发率呈正相关, 进一步探讨其作用机制后发现, 肝细胞肝癌肿瘤局部微环境可诱导 PD-1^{hi} B 细胞的产生, 而且通过 PD-L1 与 PD-1 的相互作用, 又可刺激 PD-1^{hi} B cell 分泌大量 IL-10, 从而促进肝细胞肝癌肿瘤组织的生长^[31]。另有对于肝癌小鼠模型的研究发现, 分泌 IL-10 的 CD19⁺ Tim-1⁺ Breg 可抑制 CD4⁺ T 淋巴细胞功能, 从而促进肝癌细胞生长, 而微小核糖核酸-15a/16-1 (miR-15a/16-1) 可通过信号传导和 STAT3 信号通路抑制 CD19⁺ Tim-1⁺ Breg 分泌 IL-10, 从而发挥抑制肿瘤细胞生长的作用^[32]。上述研究结果提示, Breg 在肝癌中表现出明显的表达增高, 并发挥负性免疫调控作用, 其负性免疫调控途径可能是通过抑制 CD4⁺ T 淋巴细胞或者 CD8⁺ T 淋巴细胞功能来实现的。

3.2 Breg 对胃癌的作用 胃癌是消化道恶性肿瘤之一, 目前对其病因的研究主要为幽门螺杆菌感染、不良的生活饮食习惯、遗传及环境因素等, 同时免疫细胞也在胃癌的发生、发展中起着重要作用。一项对胃癌中 Breg 的研究显示, 胃癌中产生 IL-10 的 Bregs 增加, 但是增加的 Breg 并不会抑制 CD3⁺ T 淋巴细胞增殖, 然而 Breg 可抑制 CD4⁺ T 淋巴细胞分泌 IFN- γ 和 TNF- α , 在胃癌中发挥免疫抑制作用从而导致了胃癌的免疫逃逸^[33]。同样, 另有相关研究也都证明了这一结论, MURAKAMI

等^[34]也通过对 Breg 在胃癌患者中作用的研究中发现,胃癌患者外周 Breg 的发生率明显高于健康对照组,并且胃癌组织中 CD19⁺ CD24^{hi} CD27⁺ Breg 细胞的频率显著高于外周血和健康胃组织中的频率,进一步的研究显示 CD19⁺ CD24^{hi} CD27⁺ Breg 细胞抑制 CD4⁺ T 淋巴细胞产生 IFN- γ 。

4 小结与展望

Breg 的发现及其在炎症性疾病、肿瘤性疾病、自身免疫性疾病等方面所表现出来的免疫调控作用为相关疾病的免疫治疗提供了一条新的路径。特别是在消化系统肿瘤中,其在肿瘤的发生、发展、治疗及预后等方面都表现出明确的免疫调节作用,而目前大多数 Breg 的研究都提示其具有明显的负性免疫调控作用,但是由于其细胞表型多样、调控途径复杂,涉及细胞广泛,导致其具体调节机制目前尚无准确定论。同时目前大多数研究样本量较小,所以在今后还需要大样本的临床研究及相关动物实验,从而为探究其具体的调控机制提供更加严谨可信的科学依据。

参考文献

- [1] MIZOGUCHI E, MIZOGUCHI A, PREFFER F I, et al. Regulatory role of mature B cells in a murine model of inflammatory bowel disease[J]. *Int Immunol*, 2000, 12(5): 597-605.
- [2] WANG T, LI Z, LI X, et al. Expression of CD19⁺ CD24^{high} CD38^{high} B cells, IL-10 and IL-10R in peripheral blood from patients with systemic lupus erythematosus[J]. *Mo Med Rep*, 2017, 16(5): 6326-6333.
- [3] CHEN Q B, LAI L M, CHI X L, et al. CD19⁺ CD24^{hi} CD38^{hi} B Cell dysfunction in primary biliary cholangitis[J]. *Mediat Inflamm*, 2020, 2020: 3019378.
- [4] 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.
- [5] IWATA Y, MATSUSHITA T, HORIKAWA M, et al. Characterization of a rare IL-10-competent B-cell subset in humans that parallels mouse regulatory B10 cells[J]. *Blood*, 2011, 117(2): 530-541.
- [6] LIN J, CHEN W Q, YUE L H. Peripheral CD24^{hi} CD27⁺ CD19⁺ B cells subset as a potential biomarker in naïve systemic lupus erythematosus[J]. *Int J Rheum Dis*, 2013, 16(6): 698-708.
- [7] ZHA B, WANG L, LIU X, et al. Decrease in proportion of CD19⁺ CD24^{hi} CD27⁺ B cells and impairment of their suppressive function in Graves' disease[J]. *Plos One*, 2012, 7(11): e49835.
- [8] DING J Y, GAN H L, YIN B, et al. Myeloid-derived suppressor cells cross-talk with B10 cells by BAFF/BAFF-R pathway to promote immunosuppression in cervical cancer[J]. *Cancer Immunol Immun*, 2023, 72(1): 73-85.
- [9] XU L L, LIU X, LIU H J, et al. Impairment of granzyme B-producing regulatory B cells correlates with exacerbated rheumatoid arthritis[J]. *Front Immunol*, 2017, 8: 768.
- [10] KALTENMEIER C, GAWANBACHT A, BEYER T, et al. CD4⁺ T cell-derived IL-21 and deprivation of CD40 signaling favor the in vivo development of granzyme B-expressing regulatory B cells in HIV patients[J]. *J Immunol*, 2015, 194(8): 3768-3777.
- [11] PAREKH V V, PRASAD D V R, BANERJEE P P, et al. B cells activated by lipopolysaccharide, but not by anti-Ig and anti-CD40 antibody, induce anergy in CD8⁺ T cells: role of TGF- β_1 [J]. *J Immunol*, 2003, 170(12): 5897-5911.
- [12] 黎熊, 赵高平. 调节性 B 细胞与肿瘤免疫的关系 [J]. *现代肿瘤医学*, 2016, 24(11): 1819-1822.
- [13] 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.
- [14] WANG K, LIU J, LI J. IL-35-producing B cells in gastric cancer patients[J]. *Medicine*, 2018, 97(19): e0710.
- [15] LEE K M, STOTT R T, 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.
- [16] LIU Y, CHENG L, WU S, et al. IL-10-producing regulatory B-cells suppressed effector T-cells but enhanced regulatory T-cells in chronic HBV infection[J]. *Clin Sci*, 2016, 130(11): 907-919.
- [17] 杨鸿林, 金洁, 蒋廷旺. 慢性乙型肝炎患者外周血调节性 B 细胞与调节性 T 细胞的表达频率及其相关性 [J]. *江苏大学学报 (医学版)*, 2014, 24(1): 48-51.
- [18] MOHD T, HUMA N, SANTOSH K V, et al. Interleukin-10 producing regulatory B cells transformed CD4⁺ CD25^{int} Tregs and enhanced regulatory T cells function in human leprosy[J]. *Front Immunol*, 2018, 9: 1636.
- [19] WANG X, TIAN Z. $\gamma\delta$ T cells in liver diseases[J]. *Front Med*, 2018, 12(10): 262-268.
- [20] PRINZ I, SILVA-SANTOS B, PENNINGTON D J. Functional development of $\gamma\delta$ T cells[J]. *Eur J Immunol*, 2013, 43(8): 1988-1994.
- [21] 祝桂琦, 王彪, 杨怡, 等. $\gamma\delta$ T 细胞在肝细胞癌中作用的研究进展 [J]. *外科理论与实践*, 2018, 23(3): 289.
- [22] YI Y, HE H W, WANG J X, et al. The functional impairment of HCC-infiltrating $\gamma\delta$ T cells, partially mediated by regulatory T cells in a TGF- β -and IL-10-dependent manner[J]. *J Hepatol*, 2013, 58(5): 977-983.

经皮椎体后凸成形术与经皮椎弓根螺钉内固定术治疗胸腰椎压缩性骨折的临床应用效果

张 冶, 尚 军*
(徐州仁慈医院脊柱外科, 江苏 徐州 221000)

【摘要】目的 探究经皮椎体后凸成形术 (PKP) 与经皮椎弓根螺钉内固定术 (PPSF) 分别应用于胸腰椎压缩性骨折 (VCF) 患者的效果差异及各项指标的变化情况对比。**方法** 回顾性分析 2021 年 4 月至 2022 年 12 月于徐州仁慈医院接受治疗的 63 例 VCF 患者的临床资料, 根据不同手术方法分为 PPSF 组 (31 例, PPSF 术)、PKP 组 (32 例, PKP 术), 两组患者均于术后随访 12 个月。比较两组患者围术期指标, 术后 3 d 及末次随访时视觉模拟量表 (VAS) 疼痛评分、Oswestry 功能障碍指数 (ODI)、伤椎高度恢复率, 术前、术后 3 d、末次随访时椎体前缘高度 (AH)、后凸角 (KA), 以及随访期间并发症发生情况。**结果** 与 PPSF 组比, PKP 组患者手术时间、术后卧床时间、住院时间均更短, 术中出血量更少 (均 $P<0.05$); 与术后 3 d 比, 末次随访时两组患者 VAS 疼痛评分、ODI 指数、伤椎高度恢复率均降低; 且术后 3 d PKP 组 VAS 疼痛评分较 PPSF 组更低, 术后 3 d 及末次随访时 PPSF 组较 PKP 组伤椎高度恢复率均更高 (均 $P<0.05$); PPSF、PKP 组末次随访时的 VAS 疼痛评分、术后 3 d 及末次随访时的 ODI 指数比较, 差异均无统计学意义 (均 $P>0.05$); 与术前比, 术后 3 d、末次随访时两组患者 AH 均升高; 与术前比, 术后 3 d、末次随访时两组患者 KA 均减小; 术后 3 d、末次随访时 PPSF 组 KA 较 PKP 组均更小 (均 $P<0.05$), 而两组术后 3 d、末次随访时 AH 比较, 差异均无统计学意义 (均 $P>0.05$); 随访期间, PKP 组并发症总发生率较 PPSF 组更低 ($P<0.05$)。**结论** 临床上在对 VCF 患者治疗方案的选取中, 应用 PKP 与 PPSF 均可促进病情好转, 其中 PKP 能更有效改善围术期指标, 降低患者术后短期内疼痛感, 且安全性较高; 而 PPSF 能够更有效地提高伤椎高度恢复率, 矫正脊柱后凸畸形, 更有利于改善伤椎的复位效果。

【关键词】 胸腰椎压缩性骨折; 经皮椎体后凸成形术; 经皮椎弓根螺钉内固定术; 椎体高度; 后凸角; 脊柱功能

【中图分类号】 R541.6

【文献标识码】 A

【文章编号】 2096-3718.2024.13.0024.04

DOI: 10.3969/j.issn.2096-3718.2024.13.008

作者简介: 张冶, 大学本科, 副主任医师, 研究方向: 脊柱创伤, 脊柱退变性疾病。

通信作者: 尚军, 大学本科, 主任医师, 研究方向: 脊柱创伤, 脊柱退变性疾病。E-mail: xiaoyan2274@163.com

- [23] ZHONG Z W, NAN K, WENG M L, et al. Pro-and anti-effects of immunoglobulin A-producing B cell in tumors and its triggers[J]. Front Immunol, 2021, 19(12): 765044.

[24] BOLDISON J, ROSA L C D, DAVIES J, et al. Dendritic cells license regulatory B cells to produce IL-10 and mediate suppression of antigen-specific CD8 T cells[J]. Cell Mol Immunol, 2020, 17(8): 843-855.

[25] 吴华国, 陈冠璇, 张慧. 调节性 B 细胞在肿瘤免疫中的作用 [J]. 免疫学杂志, 2017, 33(10): 1586-1589.

[26] 李思宇. 肝癌疾病负担及发病影响因素的前瞻性研究 [D]. 兰州: 兰州大学, 2023.

[27] 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, 2020, 8(3): 380-380.

[28] 廖玲, 黄恒柳, 章明徐, 等. HBV 相关性肝癌患者 CD19⁺ CD24⁺ CD38⁺ 调节性 B 细胞和 IL-10 的检测及临床价值 [J]. 第三军医大学学报, 2018, 40(7): 625-630.
- [29] 陈艳. 调节性 B 细胞在乙肝相关性肝癌进展中的作用及其免疫机制研究 [D]. 北京: 中国人民解放军医学院, 2015.

[30] YE L S, ZHANG Q, CHENG Y S, 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.

[31] XIAO X, LAO X M, CHEN M M, 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.

[32] 刘浩. miR-15a/16-1 缺失诱导的 CD19⁺ TIM-1⁺ B 细胞的功能及对肝癌生长的影响 [D]. 扬州: 扬州大学, 2018.

[33] WANG W, YUAN X, CHEN H, et al. CD19⁺ CD24^{hi} CD38^{hi} Bregs involved in downregulate helper T cells and upregulate regulatory T cells in gastric cancer[J]. Oncotarget, 2015, 6(32): 33486-33499.

[34] 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.