

CD19⁺ CD24^{high} CD27⁺ 调节性 B 细胞在儿童传染性单核细胞增多症中的表达及意义

王跃飞 陈葆国 章 鸯 郑 瑞

摘 要 目的 探讨调节性 B 细胞(Breg)在儿童传染性单核细胞增多症(IM)中的作用。方法 应用流式细胞术检测 53 例 IM 患儿外周血 T 淋巴细胞亚群,CD19⁺CD24^{high}CD27⁺ Breg 细胞表达情况。用荧光定量 PCR 检测血浆 EBV-DNA。同时用 ELISA 方法分析血清 IL-10、TGF- β 分泌水平。以 50 例健康儿童为对照。结果 IM 急性期组与对照组比较 CD3⁺CD4⁺T 细胞明显降低($t=19.99, P<0.01$), CD3⁺CD8⁺T 细胞明显增高($t=17.47, P<0.01$), CD4/CD8 比值降低($t=16.79, P<0.01$)。IM 恢复期组与急性期组比较, CD3⁺CD4⁺T 细胞明显增高($t=21.54, P<0.01$), CD3⁺CD8⁺T 细胞明显降低($t=17.47, P<0.01$), CD4/CD8 比值增高($t=16.68, P<0.01$)。IM 急性期组 CD19⁺CD24^{high}CD27⁺ Breg 细胞表达水平 $13.4\% \pm 1.87\%$, 与对照组比较显著降低, 差异有统计学意义($t=14.61, P<0.01$)。IM 急性期组 CD19⁺CD24^{high}CD27⁺ Breg 细胞表达水平与 EBV-DNA 病毒载量呈负相关($r=-0.52, P<0.01$)。经治疗后 IM 恢复期组 CD19⁺CD24^{high}CD27⁺ Breg 细胞表达水平 $18.3\% \pm 2.11\%$ 与 IM 急性期组比较显著增高, 差异有统计学意义($t=12.61, P<0.01$)。IM 急性期组血清 IL-10 较对照组明显降低, 差异有统计学意义($t=11.50, P<0.01$)。治疗后 IM 恢复期组 IL-10 较 IM 急性期组明显增高, 差异有统计学意义($t=9.40, P<0.01$)。结论 IM 急性期存在明显免疫失衡, 即 CD3⁺CD8⁺T 细胞增多, CD4/CD8 比值降低, 可能与 Breg 细胞表达减低导致的免疫抑制功能不足有关。

关键词 CD19⁺CD24^{high}CD27⁺ 调节性 B 细胞 IL-10 传染性单核细胞增多症 儿童

中图分类号 R72 **文献标识码** A **DOI** 10.11969/j.issn.1673-548X.2017.08.027

Role of CD19⁺ CD24^{high}CD27⁺ Regulatory B Cells in Children with Infectious Mononucleosis. Wang Yuefei, Chen Baoguo, Zhang Yang, et al. Department of Pediatrics, The First Linghai Hospital, Zhejiang 317000, China

Abstract Objective To investigate the biological function of regulatory B cells (Bregs) in children with infectious mononucleosis (IM). **Methods** A total of 53 IM children and 50 healthy controls were enrolled. The T-cell subset and expressions of CD19⁺CD24^{high}CD27⁺ Bregs in peripheral blood mononuclear cells (PBMC) were evaluated by flow cytometry. The level of serum EBV-DNA copies was detected with fluorescent quantitative PCR. And the serum level of IL-10, TGF- β was measured by enzyme-linked immunosorbent assay (ELISA). **Results** IM patients in acute phase group had a significantly higher percentage of CD3⁺CD4⁺T cells ($t=19.99, P<0.01$) and lower percentage of CD3⁺CD8⁺T ($t=17.47, P<0.01$) cells than control, corresponding to a low ratio of CD4/CD8 ($t=16.79, P<0.01$). Compared with IM children in acute phase, the IM children in recovery phase had a higher expression of CD3⁺CD4⁺T cells ($t=21.54, P<0.01$) and lower expression of CD3⁺CD8⁺T cells ($t=17.47, P<0.01$), and higher ratio of CD4/CD8 ($t=16.68, P<0.01$). The percentage of CD19⁺CD24^{high}CD27⁺ Breg expression in PBMC of IM children in acute phase was $13.4\% \pm 1.87\%$, and it was lower than those in the health control group ($t=14.61, P<0.01$). The expression level of CD19⁺CD24^{high}CD27⁺ Breg cells in the acute phase of IM was negatively correlated with EBV-DNA viral load ($r=-0.52, P<0.01$). The percentage of CD19⁺CD24^{high}CD27⁺ Breg expression in PBMC of post-treatment IM children in recovery phase was $18.3\% \pm 2.11\%$, and it was higher than those in the IM children in acute phase ($t=12.61, P<0.01$). The level of IL-10 significantly decreased in serum of IM patients in acute phase compared with control ($t=11.50, P<0.01$). The level of IL-10 significantly increased in serum of IM patients in recovery phase compared with IM patients in acute phase ($t=9.40, P<0.01$). **Conclusion** In the acute phase of IM, there was obvious immune imbalance, that is, the increase of CD3⁺CD8⁺T cells and the decrease of CD4/CD8 ratio, which may be result from the decreased level of Breg cells and its insufficient of immunosuppression function.

基金项目:浙江省 151 人才工程基金资助项目[台人社发(2011)121 号]

作者单位:317000 临海市第一医院儿科(王跃飞);台州医院中心实验室(陈葆国、章鸯、郑瑞)

通讯作者:陈葆国,主任医师,电子信箱:baoguo chen@126.com

Key words CD19⁺CD24^{high}CD27⁺Bregs; IL-10; Infectious mononucleosis; Children

传染性单核细胞增多症(infectious mononucleosis, IM)是一种急性的单核-吞噬细胞系统增生性疾病,是由EB病毒(Epstein-Barr virus, EBV)引起的急性或亚急性淋巴细胞良性增生,亦是儿童时期常见的感染性疾病之一。IM的发病机制仍不清楚,可能与免疫系统异常相关,尤其是免疫细胞功能改变在IM的发病及清除EBV中发挥重要作用^[1,2]。调节性B细胞(regulatory B cell, Breg)是近年发现的一类具有免疫调节功能的B淋巴细胞亚群,在感染性免疫中起重要的免疫调节作用。Iwata等^[3]研究证实,人外周血Breg细胞免疫表型多数为CD19⁺CD24^{high}CD27⁺,利用CD40L+CPG刺激后能够大量分泌IL-10,发挥免疫负调节功能。本研究组应用流式细胞术检测IM患者外周血T淋巴细胞亚群和Breg细胞,探讨Breg细胞与IM病程和疗效的关系。

材料与方法

1. 一般资料:2014年6月~2016年5月在浙江省台州医院和临海市人民医院就治治疗的53例IM患儿,患儿年龄2~12岁,平均年龄 7.12 ± 2.23 岁;男性患儿32例,女性患儿21例。纳入标准:符合IM诊断标准,初次发病,无糖皮质激素类药物或细胞毒性药物使用史,无免疫调节剂使用史^[4]。同期选择儿童保健门诊常规体检的50例健康儿童为对照组,年龄为3~13岁,平均年龄 7.25 ± 2.4 岁,其中男性32例,女性18例。所有健康儿童均无变态反应性疾病及其他免疫性疾病史,无免疫调节剂使用史。上述病例和健康对照儿童均签署知情同意书。

2. 标本采集:分别采集IM患儿急性期(发病1周内)、恢复期(治疗后临床症状、体征消失,病程5个月时)和健康儿童静脉血2ml,EDTA抗凝,标本采集后当天进行流式分析,分离血浆进行荧光定量PCR分析。不抗凝血5ml,分析血清-70℃冷冻保存备用。

3. T淋巴细胞亚群检测:取EDTA抗凝血50μl,分别加入CD3-FITC, CD8-PE, CD45-PerCPy5.5, CD4-APC(美国BD公司)单克隆抗体10μl,混匀室温避光孵育15min,加红细胞裂解液2ml,室温避光10min,1000r/min离心5min,去上清,2ml磷酸盐缓冲液(PBS)重悬再次1000r/min离心5min,去上清加含2%多聚甲醛PBS 0.5ml。应用流式细胞仪(美国BD公司)FACSDIVA软件CD45/SSC方案设

淋巴细胞门,分析5000个淋巴细胞,计算CD3⁺、CD3⁺CD4⁺和CD3⁺CD8⁺T淋巴细胞亚群占总淋巴细胞的百分比(%),同时计算CD4/CD8比值。

4. 调节性B细胞检测:取EDTA抗凝血50μl,分别加入CD19-PerCPy5.5, CD24-FITC, CD27-PE(美国BD公司)单克隆抗体10μl,混匀室温避光孵育15min,加红细胞裂解液2ml,室温避光10min,1000r/min离心5min,去上清,2ml PBS重悬再次1000r/min离心5min,去上清加含2%多聚甲醛PBS 0.5ml。应用流式细胞仪FACSDIVA软件设CD19⁺B淋巴细胞门,计数5000个B淋巴细胞,然后分析CD19⁺CD24^{high}CD27⁺Breg细胞表达。结果以Breg细胞占B淋巴细胞的百分比(%)表示。

5. IL-10和TGF-β检测:全部观察对象均在清晨空腹采静脉血5ml,分离血清-70℃冻存,IL-10、TGF-β(深圳晶美生物工程有限公司)ELISA法检测按试剂说明书操作。

6. EB病毒DNA检测:采用荧光定量PCR(美国ABI公司,ABI-7500 PCR仪)检测EBV-DNA,取50μl血浆加50μl DNA裂解液(达安基因公司)振荡混匀,金属浴器100℃保温10min,13000r/min离心5min,取裂解后上清液(含病毒DNA)2μl进行PCR扩增。取试剂盒(达安基因公司)反应混合液43μl与上述核酸于PCR薄壁管混匀,上机检测。反应参数:93℃预变性2min,93℃变性45s,55℃退火及延伸60s,10个循环,93℃30s,55℃45s,30个循环,37℃1min结束反应。试剂盒提供的标准品、阳性和阴性参考品与样品同时反应。读取Ct值,根据标准曲线计算病毒拷贝数,>500拷贝/毫升判为阳性。

7. 统计学方法:据资料采用SPSS 16.0统计学软件包进行统计学处理,正态分布数据以均数±标准差($\bar{x} \pm s$)表示,组间比较采用t检验。偏态分布数据用中位数(M)和P_{2.5}~P_{97.5}表示,组间比较用秩和检验,相关性用直线相关分析法。以P<0.05为差异有统计学意义。

结 果

1. T淋巴细胞亚群的表达:IM急性期组与对照组比较,CD3⁺T细胞明显增高($t = 8.51, P < 0.01$),CD3⁺CD4⁺T细胞明显降低($t = 19.99, P < 0.01$),CD3⁺CD8⁺T细胞明显增高($t = 17.47, P < 0.01$),CD4/CD8比值降低($t = 16.79, P < 0.01$)。IM恢复

期组与急性期组比较, CD3⁺ T 细胞没有完全恢复 ($t=6.71, P<0.01$), CD3⁺ CD4⁺ T 细胞明显增高 ($t=21.54, P<0.01$), CD3⁺ CD8⁺ T 细胞明显降低 ($t=17.47, P<0.01$), CD4/CD8 比值增高 ($t=$

16.68, $P<0.01$)。IM 急性期患儿免疫失衡, 总 CD3⁺ T 细胞增多, 尤其是 CD3⁺ CD8⁺ 细胞增殖活跃, 至恢复期逐渐恢复正常 (表 1)。

表 1 IM 患儿与健康对照组 T 淋巴细胞亚群表达比较

组别	n	CD3 ⁺ (%)	CD3 ⁺ CD4 ⁺ (%)	CD3 ⁺ CD8 ⁺ (%)	CD4/CD8
对照组	50	68.98 ± 6.01	39.06 ± 4.00	24.36 ± 2.53	2.20 ± 0.44
IM 急性期组	53	77.37 ± 3.84 [*]	25.91 ± 2.56 [*]	38.94 ± 4.66 [*]	0.88 ± 0.35 [*]
IM 恢复期组	53	72.79 ± 3.42 [#]	39.11 ± 3.66 [#]	25.66 ± 2.99 [#]	2.11 ± 0.45 [#]

与对照组比较, ^{*} $P<0.01$; 与 IM 急性期组比较, [#] $P<0.01$

2. CD19⁺ CD24^{high} CD27⁺ Breg 细胞表达: 健康对照组儿童 CD19⁺ CD24^{high} CD27⁺ Breg 细胞表达水平 20.11% ± 2.72%, IM 急性期患儿 CD19⁺ CD24^{high} CD27⁺ Breg 细胞表达水平 13.4% ± 1.87%, 与对照组比较显著降低, 差异有统计学意义 ($t=14.61, P<0.01$)。经治疗后 IM 恢复期患儿 CD19⁺ CD24^{high} CD27⁺ Breg 细胞表达水平 18.3% ± 2.11% 与 IM 急性期比较显著增高, 差异有统计学意义 ($t=12.61, P<0.01$), 提示随着病情恢复缓解, Breg 细胞表达水

平逐渐恢复正常 (表 2、图 1)。

表 2 IM 患儿与健康对照组 Bregs 亚群及 IL-10、TGF-β 表达比较

组别	n	CD19 ⁺ CD24 ^{high} CD27 ⁺ Breg (%)	IL-10 (pg/ml)	TGF-β (ng/ml)
对照组	50	20.11 ± 2.72	0.98 ± 0.30	21.88 ± 4.16
IM 急性期组	53	13.4 ± 1.87 [*]	0.45 ± 0.15 [*]	14.93 ± 3.02 [*]
IM 恢复期组	53	18.3 ± 2.11 [#]	0.85 ± 0.27 [#]	20.69 ± 3.91 [#]

与对照组比较, ^{*} $P<0.01$; 与 IM 急性期组比较, [#] $P<0.01$

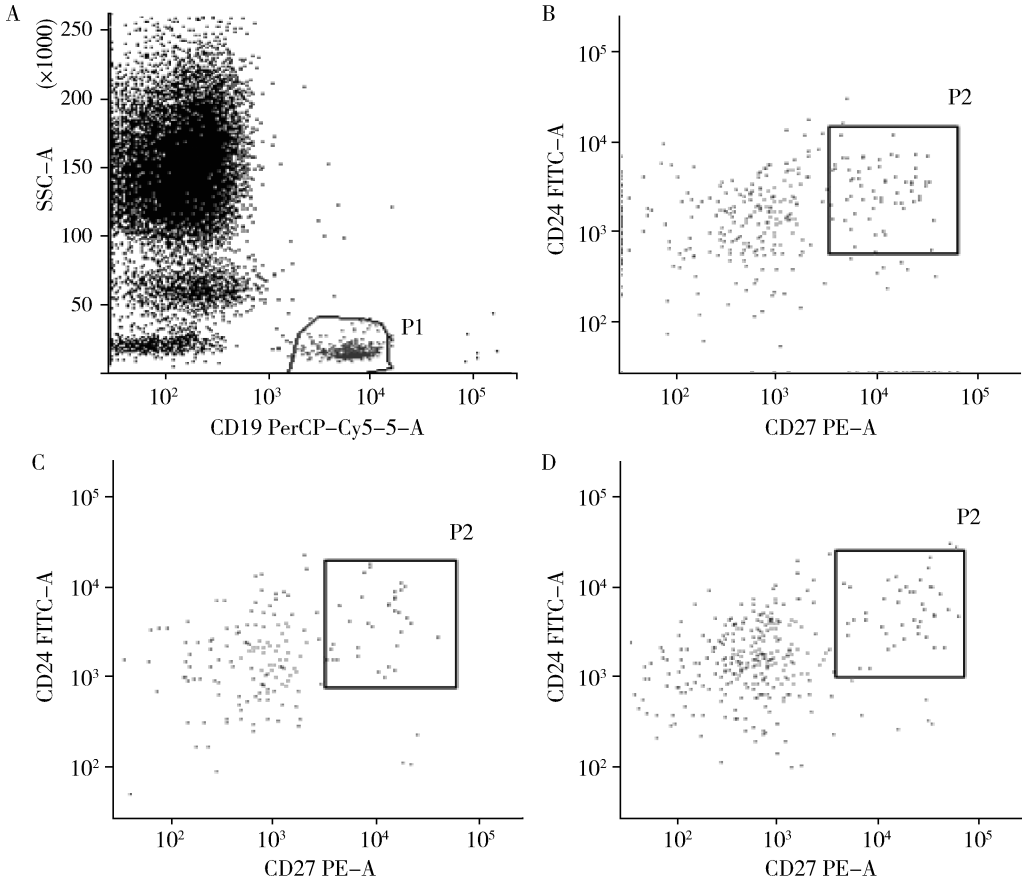


图 1 IM 患儿 Breg 表达

A. P1CD19 + B 淋巴细胞; B. P2 对照 Breg 细胞 20.25%; C. P2 IM 急性期患儿 Breg 细胞 11.59%; D. P2 IM 恢复期患儿 Breg 细胞 17.63%

3. 血清 IL-10 和 TGF- β 水平:健康对照组儿童血清 IL-10 和 TGF- β 分别为 $0.98 \pm 0.30 \text{ pg/ml}$ 、 $21 \pm 4.16 \text{ ng/ml}$,IM 急性期患儿血清 IL-10 和 TGF- β 分别为 $0.45 \pm 0.15 \text{ pg/ml}$ 、 $14.93 \pm 3.02 \text{ ng/ml}$,与对照组比较明显降低,差异有统计学意义($t = 11.50$ 、 9.75 , P 均 < 0.01)。治疗后 IM 恢复期患儿 IL-10 和 TGF- β 分别为 $0.85 \pm 0.27 \text{ pg/ml}$ 、 $20.69 \pm 3.91 \text{ ng/ml}$,较 IM 急性期明显增高,差异有统计学意义($t = 9.40$ 、 8.48 , P 均 < 0.01)。

4. $\text{CD19}^+ \text{CD24}^{\text{high}} \text{CD27}^+$ Breg 细胞表达水平与血清 IL-10 和 TGF- β 水平相关性分析:IM 急性期患儿外周血 $\text{CD19}^+ \text{CD24}^{\text{high}} \text{CD27}^+$ Breg 细胞表达水平与血清 IL-10 呈正相关($r = 0.67$, $P < 0.01$),而与血清 TGF- β 水平无相关性($r = 0.16$, $P > 0.05$)。

5. IM 患儿 EB 病毒 DNA 分析:健康对照组 EBV-DNA 均为阴性。IM 急性期患儿 EBV-DNA 均为阳性,拷贝数中位数(M) 1.42×10^6 拷贝/毫升 [$P_{2.5} \sim P_{97.5} : (1.15 \times 10^4 \sim 1.2 \times 10^8)$ 拷贝/毫升]。治疗后 IM 恢复期患儿 EBV-DNA 均阳性,拷贝数中位数(M) 3.21×10^3 拷贝/毫升 [$P_{2.5} \sim P_{97.5} : (0.99 \times 10^3 \sim 6.19 \times 10^3)$ 拷贝/毫升],与 IM 急性期比较差异有统计学意义($U = 8.87$, $P < 0.01$)。相关性分析显示,IM 急性期患儿外周血 $\text{CD19}^+ \text{CD24}^{\text{high}} \text{CD27}^+$ Breg 细胞表达水平与血清 EBV-DNA 载量呈负相关, ($r = -0.52$, $P < 0.01$)。

讨 论

Mizoguchi 等^[5]首先命名调节性 B 细胞,并在炎症性肠病模型中证实调节性 B 细胞是一种新的免疫耐受细胞亚群。通过近年来的研究进展,其生理功能逐渐被揭示,调节性 B 细胞主要通过分泌 IL-10 和 TGF- β 等抑制性细胞因子,调控效应性 T 细胞、细胞毒性 T 细胞或 NK 细胞等免疫活性细胞功能,以维护机体免疫平衡,自身免疫性疾病、感染性疾病和肿瘤等发生时该免疫平衡往往失调^[6]。既往文献报道的人调节性 B 细胞有多种亚群,而 $\text{CD19}^+ \text{CD24}^{\text{high}} \text{CD27}^+$ Breg 是较新发现的其中一种亚群,因其表达的标记都位于细胞膜上,适合于临床样本研究^[7]。

Dililo 等^[7]报道人 Breg 免疫表型主要为 $\text{CD19}^+ \text{CD24}^{\text{high}} \text{CD27}^+$,在自身免疫性疾病、感染性疾病和肿瘤中发挥重要作用。本研究的结果发现,IM 急性期患儿 $\text{CD19}^+ \text{CD24}^{\text{high}} \text{CD27}^+$ Breg 细胞表达水平较健康对照组显著降低,经治疗后至 IM 恢复期,Breg 细胞

逐渐恢复至正常水平。EB 病毒载量分析显示,IM 急性期患儿 EBV-DNA 载量显著高于 IM 恢复期,至恢复期患儿体内 EBV-DNA 仍呈低水平阳性,可能与 IM 患儿临床恢复缓慢有关。相关性分析显示,IM 急性期患儿 $\text{CD19}^+ \text{CD24}^{\text{high}} \text{CD27}^+$ Breg 细胞表达水平与 EBV-DNA 载量呈负相关。上述结果提示,Breg 与 EB 病毒载量密切相关,随着治疗后病毒被有效清除而 Breg 表达水平逐渐恢复。

Breg 的主要功能是分泌大量的 IL-10 和 TGF- β 等抑制性细胞因子^[8,9]。本组结果显示,IM 急性期患儿血清 IL-10 和 TGF- β 较对照组显著降低,至 IM 恢复期患儿血清 IL-10 和 TGF- β 均上升至正常水平。但是相关性分析显示,IM 急性期患儿外周血 Breg 表达水平与血清 IL-10 高度相关,而与 TGF- β 并无相关性。提示 $\text{CD19}^+ \text{CD24}^{\text{high}} \text{CD27}^+$ Breg 细胞主要分泌 IL-10 细胞因子。血清中 TGF- β 降低可能与其他免疫细胞功能抑制有关。此外,IM 急性期患儿免疫功能严重混乱, $\text{CD3}^+ \text{CD4}^+$ T 细胞显著降低, $\text{CD3}^+ \text{CD8}^+$ T 细胞明显增高,甚至 CD4/CD8 比例倒置,直至 IM 恢复期逐渐恢复正常。上述结果提示,在 IM 急性期, $\text{CD19}^+ \text{CD24}^{\text{high}} \text{CD27}^+$ Breg 细胞免疫抑制功能减弱,有利于细胞毒性 T 细胞对 EB 病毒的裂解循环蛋白反应,导致选择性克隆扩增,使 EB 病毒特异性 CD8^+ T 细胞大量增殖,进而杀伤 EB 病毒感染的 B 细胞,促进宿主免疫系统对病毒的清除。至 IM 恢复期, $\text{CD19}^+ \text{CD24}^{\text{high}} \text{CD27}^+$ Breg 细胞功能恢复正常,通过分泌 IL-10,抑制细胞毒性 T 细胞及其炎症细胞因子的释放,从而避免机体遭受过度免疫反应损伤^[10]。

综上所述,本研究结果表明, $\text{CD19}^+ \text{CD24}^{\text{high}} \text{CD27}^+$ Breg 细胞与 IM 发病密切相关,具体免疫调节机制有待于进一步深入研究。

参考文献

- 1 Michelow P, Wright C, Pantanowitz LA. Review of the cytomorphology of Epstein - barr virus - associated malignancies [J]. Acta Cytol, 2012, 56(1): 1 - 14
- 2 Okano M, Gross TG. Acute or chronic life - threatening diseases associated with Epstein - Barr virus infection [J]. Am J Med Sci, 2011, 343(6): 1 - 7
- 3 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
- 4 谢正德. 儿童 EB 病毒传染性单核细胞增多症临床特征及诊断标准 [J]. 实用儿科临床杂志, 2007, 22(22): 1759 - 1760

(下转第 131 页)

抑制 CXCR1 的表达能够促进结肠癌细胞凋亡,抑制结肠癌细胞增殖,作用机制可能与 STAT3 信号通路有关。这为进一步研究结肠癌的发病机制奠定了基础,为结肠癌的基因治疗提供了新思路。

参考文献

- 1 Llosa NJ, Cruise M, Tam A, *et al.* The vigorous immune microenvironment of microsatellite instable colon cancer is balanced by multiple counter – inhibitory checkpoints[J]. *Cancer Discovery*, 2015, 5(1): 43 – 51
- 2 Parnaby CN, Scott NW, Ramsay G, *et al.* Prognostic value of lymph node ratio and extramural vascular invasion on survival for patients undergoing curative colon cancer resection[J]. *British J Cancer*, 2015, 113(2): 212 – 219
- 3 Gener P, Gouveia LP, Sabat G R, *et al.* Fluorescent CSC models evidence that targeted nanomedicines improve treatment sensitivity of breast and colon cancer stem cells[J]. *Nanomedicine: Nanotechnol, Biol Med*, 2015, 11(8): 1883 – 1892
- 4 Carbone C, Tamburrino A, Piro G, *et al.* Combined inhibition of IL1, CXCR1/2, and TGF – β signaling pathways modulates in – vivo resistance to anti – VEGF treatment[J]. *Anti – cancer Drugs*, 2016, 27(1): 29 – 40
- 5 Jin K, Pandey NB, Popel AS. Crosstalk between TNBC and stromal components via secreted factors enhances cell motility that can be attenuated by a CXCR1 inhibitor[J]. *Cancer Res*, 2016, 76(14 Supplement): 4084 – 4084
- 6 李照伟,柳长明,何其勇,等. 姜黄素对结肠癌细胞 HT – 29 中 NDRG2 基因表达的影响[J]. *中国老年学杂志*, 2015, 35(1): 187 – 188
- 7 Mukohyama J, Shimono Y, Yamashita K, *et al.* Effect of Xenotransplantation site on microRNA expression of human colon cancer stem cells[J]. *Anticancer Res*, 2016, 36(7): 3679 – 3686
- 8 孙登群,龚仁华,孙艳军. 趋化因子受体 CCR4 在胆囊癌组织中的表达及意义[J]. *中华肝胆外科杂志*, 2015, 21(4): 253 – 256
- 9 Singh JK, Farnie G, Bundred NJ, *et al.* Targeting CXCR1/2 significantly reduces breast cancer stem cell activity and increases the efficacy of inhibiting HER2 via HER2 – dependent and – independent mechanisms[J]. *Clin Cancer Res*, 2013, 19(3): 643 – 656
- 10 Lohri C, Schaltegger CSH, Van den Broek M, *et al.* Neutrophil expression of ICAM1, CXCR1, and VEGFR1 in patients with breast cancer before and after adjuvant chemotherapy[J]. *Anticancer Res*, 2014, 34(9): 4693 – 4699

- 11 Shen P, Chen X, Liao Y, *et al.* MicroRNA – 494 – 3p targets CXCR4 to suppress the proliferation, invasion, and migration of prostate cancer[J]. *Prostate*, 2014, 74(7): 756 – 767
- 12 Zhou J, Yi L, Ouyang Q, *et al.* Neurotensin signaling regulates stem – like traits of glioblastoma stem cells through activation of IL – 8/CXCR1/STAT3 pathway [J]. *Cellular Signal*, 2014, 26(12): 2896 – 2902
- 13 王俊普. CXCR1/2 在胃癌细胞增殖, 迁移和侵袭中的作用及机制[D]. 长沙:中南大学, 2013
- 14 Czabotar PE, Lessene G, Strasser A, *et al.* Control of apoptosis by the BCL – 2 protein family: implications for physiology and therapy [J]. *Nat Rev Mol Cell Biol*, 2014, 15(1): 49 – 63
- 15 Juin P, Geneste O, Gautier F, *et al.* Decoding and unlocking the BCL – 2 dependency of cancer cells[J]. *Nat Rev Cancer*, 2013, 13(7): 455 – 465
- 16 Faber AC, Coffee EM, Costa C, *et al.* mTOR inhibition specifically sensitizes colorectal cancers with KRAS or BRAF mutations to BCL – 2/BCL – XL inhibition by suppressing MCL – 1[J]. *Cancer Discovery*, 2014, 4(1): 42 – 52
- 17 Barclay LA, Lee S, Stewart M L, *et al.* A noncanonical mechanism for BCL – 2 inhibition of pro – apoptotic BAX [J]. *Cancer Res*, 2014, 74(19 Supplement): 2954 – 2954
- 18 Shirali S, Aghaei M, Shabani M, *et al.* Adenosine induces cell cycle arrest and apoptosis via cyclinD1/Cdk4 and Bcl – 2/Bax pathways in human ovarian cancer cell line OVCAR – 3[J]. *Tumor Biol*, 2013, 34(2): 1085 – 1095
- 19 Rahman MA, Amin ARMR, Wang D, *et al.* RRM2 regulates Bcl – 2 in head and neck and lung cancers; a potential target for cancer therapy[J]. *Clin Cancer Res*, 2013, 19(13): 3416 – 3428
- 20 Siveen KS, Sikka S, Surana R, *et al.* Targeting the STAT3 signaling pathway in cancer: role of synthetic and natural inhibitors[J]. *Biochim Biophys Acta*, 2014, 1845(2): 136 – 154
- 21 Yue P, Lopez – Tapia F, Paladino D, *et al.* Hydroxamic acid and benzoic acid – Based STAT3 inhibitors suppress human glioma and breast cancer phenotypes In vitro and In vivo[J]. *Cancer Res*, 2016, 76(3): 652 – 663
- 22 Zhou X, Ren Y, Liu A, *et al.* STAT3 inhibitor WP1066 attenuates miRNA – 21 to suppress human oral squamous cell carcinoma growth in vitro and in vivo[J]. *Oncol Rep*, 2014, 31(5): 2173 – 2180

(收稿日期:2016 – 12 – 10)

(修回日期:2016 – 12 – 20)

(上接第 109 页)

- 5 Mizoguchi A, Mizoguchi E, Smith RN, *et al.* Suppressive role of B cells in chronic colitis of T cell receptor a mutant mice [J]. *J Exp Med*, 1997, 186(10): 1749 – 1756
- 6 Den Haan JM, Kraal G, Bevan MJ. Cutting edge: lipopolysaccharide induces IL – 10 – producing regulatory CD4⁺ T cells that suppress the CD8⁺ T cell response [J]. *J Immunol*, 2007, 178(9): 5429 – 5433
- 7 DiLillo DJ, Matsushita T, Tedder TF. B10 cells and regulatory B cells balance immune responses during inflammation autoimmunity and cancer[J]. *Ann N Y Acad Sci*, 2010, 1183(1): 38 – 57
- 8 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

- 9 Biragyn A, Lee – Chang C, Bodogai M. Generation and identification of tumor – evoked regulatory B cells [J]. *Methods Mol Biol*, 2014, 1190(5): 271 – 289

- 10 王强,王佐凤,董巍,等. CD4⁺CD25⁺调节性 T 细胞及 Foxp3 在儿童传染性单核细胞增多症发病中的作用 [J]. *中华妇幼临床医学杂志*, 2013, 9(2): 165 – 168

(收稿日期:2016 – 11 – 07)

(修回日期:2016 – 12 – 08)