

- [11] Chen Z, Rubin J, Tzima E. Role of PECAM-1 in arteriogenesis and specification of preexisting collaterals[J]. *Circ Res*, 2010, 107(11):1355-1363.
- [12] Tzima E, Irani-Tehrani M, Kiosses WB, et al. A mechanosensory complex that mediates the endothelial cell response to fluid shear stress[J]. *Nature*, 2005, 437(7057):426-431.
- [13] Eitenmüller I, Volger O, Kluge A, et al. The range of adaptation by collateral vessels after femoral artery occlusion[J]. *Circ Res*, 2006, 99(6):656-662.
- [14] Heil M, Schaper W. Influence of mechanical, cellular, and molecular factors on collateral artery growth (arteriogenesis)[J]. *Circ Res*, 2004, 95(5):449-458.
- [15] Jaipersad AS, Lip GY, Silverman S, et al. The role of monocytes in angiogenesis and atherosclerosis[J]. *J Am Coll Cardiol*, 2014, 63(1):1-11.
- [16] Bruce AC, Kelly-Goss MR, Heuslein JL, et al. Monocytes are recruited from venules during arteriogenesis in the murine spinotrapezius ligation model [J]. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*, 2014, 34(9):2012-2022.
- [17] Yang BL, Wu S, Wu X, et al. Effect of shunting of collateral flow into the venous system on arteriogenesis and angiogenesis in rabbit hind limb[J]. *Acta Histochem Cytochem*, 2013, 46(1):1-10.
- [18] Sager HB, Middendorff R, Rauche K, et al. Temporal patterns of blood flow and nitric oxide synthase expression affect macrophage accumulation and proliferation during collateral growth[J]. *J Angiogenesis Res*, 2010, 2(1):18.
- [19] Jazwa A, Tomczyk M, Taha HM, et al. Arteriogenic therapy based on simultaneous delivery of VEGF-A and FGF4 genes improves the recovery from acute limb ischemia [J]. *Vasc Cell*, 2013, 13(1):13.
- [20] Wang Y, Guo T, Ma TK, et al. A modified regimen of extracorporeal cardiac shock wave therapy for treatment of coronary artery disease[J]. *Cardiovasc Ultrasound*, 2012, 10(8):789-790.
- [21] Di Meglio F, Nurzynska D, Castaldo C, et al. Cardiac shock wave therapy: assessment of safety and new insights into mechanisms of tissue regeneration[J]. *J Cell Mol Med*, 2012, 16(4):936-942.
- [22] Gabrusenko SA, Malakhov VV, Shitov VN, et al. An experience of the use of a curative method of cardiac shock wave therapy in patients with ischemic heart disease[J]. *Kardiologiia*, 2013, 53(5):20-26.
- [23] Ito K, Fukumoto Y, Shimokawa H. Extracorporeal shock wave therapy for ischemic cardiovascular disorders [J]. *Am J Cardiovasc Drugs*, 2011, 11(5):295-302.
- [24] Yang P, Guo T, Wang W, et al. Randomized and double-blind controlled clinical trial of extracorporeal cardiac shock wave therapy for coronary heart disease[J]. *Heart Vessels*, 2013, 28(3):284-291.
- [25] Tao SM, Guo T, Wang Y, et al. Extracorporeal cardiac shock wave therapy improved myocardial micro-vascular circulation after acute myocardial infarction at early stage in pigs[J]. *Sichuan Da Xue Xue Bao Yi Xue Ban*, 2011, 42(2):222-226.

(收稿日期:2015-07-15 修回日期:2015-08-03)

• 综述 • doi:10.3969/j.issn.1671-8348.2016.02.040

## Breg 与自身免疫性疾病的研究进展\*

刘青<sup>1</sup>, 吕辉洋<sup>2</sup>综述, 罗莉<sup>1△</sup>审校

(1. 新疆医科大学第一附属医院风湿科, 乌鲁木齐 830011; 2. 新疆医科大学第五附属医院超声诊断科, 乌鲁木齐 830000)

[关键词] 免疫系统疾病; Breg; 关节炎, 类风湿; 红斑狼疮, 系统性

[中图分类号] R593.2

[文献标识码] A

[文章编号] 1671-8348(2016)02-0259-04

### 1 Breg 的发现及分类

**1.1 Breg 的发现过程** 早在 20 世纪 50 年代, 有研究表明缺乏 B 细胞的小鼠会出现与自身免疫性疾病相关的症状; 1974 年首次证明了 B 细胞可抑制迟发型超敏反应, 该实验的研究对象为豚鼠脾脏; 1996 年 Wolf 等<sup>[1]</sup>分别用遗传性 B 细胞缺陷的小鼠和野生型小鼠建实验性自身免疫性脑脊髓炎 (experimental autoimmune encephalo-myelitis, EAE) 小鼠模型, 结果表明遗传性 B 细胞缺陷的小鼠体内诱导的 EAE 更易恶化, 而后者部分有自愈的倾向, 该研究最先提出了 Breg 的存在。早在 1997 年, Mizoguchi 通过对炎症性肠病 (inflammatory bowel disease, IBD) 模型的研究, 第一次指出 Breg 为一类具有免疫调

节特性且与分泌免疫球蛋白无关联的 B 细胞亚群。5 年后, Mizoguchi 在 IBD 模型中发现 CD1d 的 B 细胞亚群可分泌 IL-10, 且可抑制疾病进展, 同时首次开始使用 Breg 这个术语。2008 年, Yanaba 等通过对 CHS (contact hypersensitivity) 小鼠模型的研究, 鉴定了一类 CD5<sup>+</sup> CD1dhi 调节性 B 细胞亚群, 这些 B 细胞可抑制 T 细胞的增殖及其介导的炎症反应, 同时存在抗原特异性。

**1.2 Breg 的分类及表型** 根据 B 细胞的来源、表面标志及存在器官的不同, 把 B 细胞分为两个谱系: B1 和 B2。其中 B1 细胞主要源自胎儿肝脏, 在胸膜、肠黏膜及腹膜中表达较多。B1 细胞又包括 B1a 细胞 (CD11b<sup>+</sup> CD5<sup>+</sup>) 和 B1b 细胞 (CD11b<sup>+</sup>

\* 基金项目: 新疆维吾尔自治区高校科研计划科学研究重点项目 (XJEDU2013120); 新疆维吾尔自治区自然科学基金资助项目 (2015Z121C042)。作者简介: 刘青 (1986—), 住院医师, 在读硕士, 主要从事类风湿疾病的诊断与治疗研究。△ 通讯作者, E-mail: 442334051@qq.com。

CD5<sup>-</sup>)。B2 细胞主要源自骨髓,在次级淋巴器官中表达较为丰富。随着发育阶段的进展,不成熟的 B2 细胞逐渐发育成“半成熟”的过渡性 B 细胞,成熟滤泡性 B 细胞(FOB,CD24<sup>+</sup>CD21<sup>+</sup>B220<sup>+</sup>),边缘性 B 细胞(MZB,CD1d<sup>high</sup>CD21<sup>high</sup>)。根据表型的不同可将 Breg 分为多种:过渡 2 型边缘带前(transitional 2 marginal-zone precursor T2-MZP) Breg, (AA4<sup>+</sup>CD21<sup>high</sup>CD23<sup>+</sup>CD24<sup>high</sup>IgM<sup>high</sup>IgD<sup>+</sup>CD1d<sup>+</sup>) MZBreg(CD21<sup>high</sup>CD23<sup>+</sup>IgM<sup>high</sup>IgD<sup>-</sup>CD1d<sup>high</sup>)和分泌 IL-10 的 B10 细胞(CD19<sup>high</sup>CD1d<sup>high</sup>CD5<sup>+</sup>)等<sup>[2]</sup>。与此同时,Mizoguchi 等<sup>[3]</sup>指出 Breg 还可划分为固有型和适应型。固有型 Breg 大部分来源于肠系膜淋巴结,可在脂多糖等炎症肠病代谢产物的诱导下,通过 Toll 样受体途径分化为适应型 Breg,进而发挥免疫抑制效应。随着对 Breg 研究的进一步深入,Ding 等<sup>[4]</sup>于 2011 年发现了表达较为广泛的 Br1 表型:T 细胞免疫球蛋白域及黏液域蛋白 1(TIM-1)。最近研究表明,与 Treg 的亚型(Tr1、Tr3、FoxP3<sup>+</sup>)相对应,Breg 亦有 Br1、Br3、BFoxP3<sup>+</sup>亚型<sup>[85]</sup>。其中分泌 TGF-β 的 Breg 为 Br3(表面标志有 CD19<sup>+</sup>CD25<sup>high</sup><sup>[5-6]</sup>、CD5<sup>+</sup>CD19<sup>+</sup><sup>[6-7]</sup>)及 BFoxP3<sup>+</sup>(表面标志有 CD5<sup>+</sup>CD19<sup>+</sup>FoxP3<sup>+</sup><sup>[7-8]</sup>),分泌白细胞介素-10(IL-10)的 Breg 为 1 型调节性 B 细胞(regulatory Bcell1,Br1)<sup>[9]</sup>,相当于 Tr1。在 EAE 小鼠模型的疾病恢复的过程中,Br1 通过分泌 IL-10 发挥了负性调节作用<sup>[10]</sup>。随后,在野生型(WT)小鼠脾脏内发现了 Br1 的主要亚群,其表型为 CD1d<sup>+</sup>CD5<sup>+</sup>CD19,且仅分泌 IL-10<sup>[11]</sup>。

随着研究领域的扩展,2009 年 Paul 等第一次对人体内的 Breg 进行表型研究,发现其可能的表型为 CD19<sup>+</sup>CD24<sup>high</sup>CD38<sup>high</sup>,这群 B 细胞经 CD40 刺激后可抑制 Th1 细胞的分化,研究证实这一功能的产生与其分泌的 IL-10 有关<sup>[4]</sup>。随着对 SLE 患者的进一步研究,一年后 Paul 等首次明确了人体 Breg 的细胞表型为 CD19<sup>+</sup>CD24<sup>high</sup>CD38<sup>high</sup>。

## 2 Breg 的生物学效应

Breg 是细胞因子 IL-10 及 TGF-β 来源的主要细胞<sup>[12]</sup>,很多报道证实 Breg 的调节作用与这两种抑制性细胞因子的分泌有关。在小鼠的体内外实验中均已发现 Breg 抑制免疫应答的途径:通过分泌 IL-10 减少细胞表面类 MHC II 分子的表达,从而降低肿瘤坏死因子等细胞因子的表达<sup>[13]</sup>。而 Breg 只有在炎症环境下才大量分化。在正常小鼠脾脏中,Breg 产生的 IL-10 很难被检测到,但当研究人员把这群 B 细胞转至 B 细胞 TCRα 被敲出的小鼠中,发现该群小鼠产生大量 IL-10。Breg 只有在被激活的条件下才能发挥生物学效应。固有免疫和适应性免疫的多种细胞得以证实,活化的 Breg 通过上调的表面抗原间接改变 Treg,使 T 细胞介导的炎症转化为自限性炎症,从而抑制自身免疫。Breg 的激活除需炎症微环境,还需细胞因子的刺激。B 细胞激活因子(BAFF)是肿瘤坏死因子的家族成员之一,在 B 细胞成熟及其发挥功能中起关键作用。研究证实,BAFF 可使小鼠 MZB 细胞分化为分泌 IL-10 的表型为 CD1d<sup>high</sup>CD5<sup>+</sup>的 Breg 细胞<sup>[14]</sup>。在缺乏 α-半乳糖神经酰胺(α-GC)的条件下,CD4<sup>+</sup>iNKT 细胞或 CD4-CD8α-iNKT 细胞可促进 B 细胞向 Breg 的分化,并且 CD4-iNKT 细胞可促进 IL-10 的分泌<sup>[15]</sup>。

Breg 与 Treg 之间的相互作用逐渐受到重视。最新研究发现,Breg 可诱导 Treg 细胞的产生<sup>[16]</sup>,且 Breg 对 Treg 的调节作用主要依靠细胞间直接接触。Breg 可增加 Foxp3 和 CTLA-4 在 Treg 上的表达,而 ODN-CD40L 刺激能增强 Breg 的这种功能<sup>[17]</sup>。在 EAE 小鼠模型中,Breg 在疾病早期起到免疫调节作用,Treg 在疾病后期发挥重要作用。另有研究发现,作为仅产生 IL-10 独立亚群的 B10 细胞,可通过分泌 IL-10,负性调节 DC 细胞、T 细胞及巨噬细胞的活化,主要在疾病初期影

响机体免疫<sup>[18-19]</sup>。

## 3 Breg 与自身免疫病的关系

### 3.1 器官非特异性自身免疫病模型

**3.1.1 Breg 与类风湿关节炎(RA)** RA 是病因未知的常见致残性疾病,其特征性在于自身抗体的产生过剩,如类风湿因子(RF)、抗环瓜氨酸肽(抗 CCP)抗体。多年累积的证据表明免疫状态的改变在疾病的发病过程发挥中心作用。以往通常承认 T 细胞在 RA 中的作用,后来 B 细胞在 RA 中的作用逐渐被重视。实验证实,RA 患者中 Breg 细胞的数量减少且伴有功能的减弱。胶原诱导关节炎(CIA)被广泛用于研究人类 RA。Carter 等<sup>[20]</sup>通过对野生型 B 细胞小鼠及 IL-10<sup>-/-</sup>细胞小鼠的比较发现,后者 CIA 加重,Th1 及 Th17 细胞分泌的细胞因子增多,Treg 分泌的 IL-10 减少。IL-10 主要由 Breg 分泌,通过减少 RA 滑膜组织中淋巴细胞浸润和破骨细胞激活,而减轻关节肿胀,抑制疾病发展,发挥免疫调节功能<sup>[21]</sup>。

**3.1.2 Breg 与系统性红斑狼疮(SLE)** SLE 是由 B 细胞介导的非器官特异性自身免疫性疾病,该病以体内高滴度抗双链 DNA 抗体为主要特点,可累及全身多个系统,如皮肤、造血及淋巴器官、关节、肾脏、肺、浆膜、心血管系统等。SLE 的常用动物模型有 Palmerston North(PN)小鼠和 lupus 小鼠。与正常对照组相比,由 SLE 分离出的 CD19<sup>+</sup>CD24<sup>high</sup>CD38<sup>high</sup><sup>[22]</sup>缺乏抑制 CD4<sup>+</sup>T 细胞产生致炎因子<sup>[22]</sup>的作用。有研究报道,在患有系统性红斑狼疮(SLE)的人群中,这类细胞产生 IL-10 的能力大大降低。同时发现,处于静止状态的 SLE 患者体内的记忆性 B 细胞减少,且所有 B 细胞 CD19 的表达均降低。

### 3.2 器官特异性自身免疫病模型

**3.2.1 Breg 与炎症肠道疾病(IBD)** IBD 是一种以肠道炎症及肠黏膜损伤为主要特点的自身免疫性疾病。主要包括两类,第一类称作克罗恩病(CD),通过 Th1 途径介导;第二类称为溃疡性结肠炎(UC),通过 Th2 途径介导。B 细胞成熟功能缺陷小鼠(μMT)回交 T 细胞受体 α(T-cell receptor-α)敲除小鼠可自发结肠炎。μMT 和 TCRα 双敲除小鼠比仅敲除 TCRα 的小鼠发病早,且症状更严重。通过 TCRα<sup>-/-</sup>小鼠单克隆结肠上皮细胞自身抗体混合物及免疫球蛋白可有效减缓 TCRα<sup>-/-</sup>μMT 小鼠结肠炎的发生,这一现象提示 B 细胞产生的自身抗体有抑制炎症的作用<sup>[23]</sup>。此外,体外用 LPS 刺激后的 B 细胞可上调 FasL,同时分泌大量 TCRαβ<sup>[24]</sup>。近来研究发现,在 IBD 中,肠系膜淋巴结(mesenteric lymphoid node,MLN)的 Breg 通过招募 Treg 和抑制性 NKT 细胞发挥作用,且 MLN 相对于 IBD 小鼠适应性,抑制功能更强<sup>[25]</sup>。Mishima 等<sup>[26]</sup>指出患有回肠炎的小鼠由肠系膜淋巴结 B 细胞分泌的 TCRβ 及 IL-10 水平降低较为显著。

**3.2.2 Breg 与多发性硬化(MS)** MS 是一种以 T 淋巴细胞介导为主的中枢神经系统(CNS)疾病。MS 的最常用的动物模型为 EAE,常采用髓磷脂少突胶质细胞糖蛋白(MOG)诱导建立<sup>[27]</sup>。与健康人相比,多发性硬化症患者中的 Breg 细胞明显减少,且 Breg 的比例会伴随疾病的恶化进一步降低<sup>[28]</sup>。加拿大学者 Rafei 等将一类被 IL-15 和集落刺激因子(GM-CSF)融合而成的新物质刺激后分化为可分化的 Breg 细胞的 B 细胞转移至 EAE 小鼠体内,结果发现,这类可分泌 IL-10 的 Breg 细胞可明显减轻 EAE 的发病。随后,Matsushita 等将 MOG 敏化的 B10 细胞过继转移给野生型小鼠,再次证明了 Breg 可以降低 EAE 的发生率。

## 4 展望

就目前对于 Breg 的研究可知,Breg 在控制自身免疫性疾病方面发挥重要作用。Breg 细胞数量的变化,将对免疫系统的稳定造成直接影响,进而导致 RA 等自身免疫性疾病。目前

已根据 Treg 的分类,推测出 Breg 的集中亚型,伴随研究的深入,越来越多的 Breg 亚型将被认识。Breg 在自身免疫性疾病中的研究愈发成熟,但是大多研究者都只依靠 Breg 分泌的 IL-10 和 TGF- $\beta$  及 Breg 的表型,来推断 RA, SLE 等自身免疫性疾病,从而有针对性的对患者行生物治疗的以弥补最主要的缺陷—抗药性抗体<sup>[29]</sup>。笔者认为未来可以将研究范围扩至 Breg 与治疗自身免疫性疾病药物, Breg 在自身免疫性疾病治疗中的作用可作为为下一步的研究重点。

#### 参考文献

- [1] Wolf SD, Dittel BN, Hardardottir F, et al. Experimental autoimmune Pnr8phalonyletitis induction in genetically B cell-deficient mice[J]. *J Exp Med*, 1996, 184(6): 2271-2278.
- [2] Vitale G, Mion F, Pucillo C. Regulatory B cells: evidence, developmental origin and population diversity[J]. *Mol Immunol*, 2010, 48(1/3): 1-8.
- [3] Mizoguchi A, Mizoguchi E, Smith RN. Suppressive role of B cells in chronic colitis of T cell receptor alpha mutant mice[J]. *J Exp Med*, 1997, 186(10): 1749-1756.
- [4] 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.
- [5] Berthelot JM, Jamin C, Amrouche K, et al. Regulatory B cells play a key role in immune system balance[J]. *Joint Bone Spine*, 2013, 80(1): 18-22.
- [6] Kessel A, Haj L, Peri R, et al. Human CD19<sup>+</sup> CD25<sup>high</sup> B regulatory cells suppress proliferation of CD4<sup>+</sup> T cells and enhance Foxp3 and CTL-4 expression in T-regulatory cells[J]. *Autoimmun Rev*, 2012, 11(9): 670-677.
- [7] Lee JH, Noh J, Noh G, et al. Allergen-specific transforming growth factor- $\beta$ -producing CD 19<sup>+</sup> CD5<sup>+</sup> regulatory B-cell(Br3) responses in human late eczematous allergic reactions to cow's milk[J]. *J Interferon Cytokine Res*, 2011, 31(5): 441-449.
- [8] Noh J, Noh G, Kim HS, et al. Allergen-specific responses of CD19<sup>+</sup> CD5<sup>+</sup> Foxp3<sup>+</sup> regulatory B cells (Breg) and CD4<sup>+</sup> Foxp3<sup>+</sup> regulatory T cell(Treg)in immune tolerance of cow milk allergy of late eczematous reactions[J]. *Cell Immunol*, 2012, 274(1/2): 109-114.
- [9] Mizoguchi A, Bhan AK. A case for regulatory B cells[J]. *J Immunol*, 2006, 176(2): 705.
- [10] Ray A, Mann MK, Basu S, et al. A case for regulatory B cells in Controlling the severity of autoimmune-mediated inflammation in experimental autoimmune encephalomyelitis and multiple sclerosis[J]. *J Neuroimmunol*, 2011, 230(1/2): 1-9.
- [11] Matsushita T, Tedder TF. Identifying regulatory B cells (B10 cells) that produce IL-10 in mice[J]. *Meth Biol*, 2011, 677: 99-111.
- [12] Cantaert T, Doorenspleet ME, Francosalinas G, et al. Increase of CD5<sup>+</sup> B lymphocytes with a regulatory phenotype in spondyloarthritis [J]. *Arthritis Rheum*, 2012: 2223.
- [13] Agbanoma G, Li C, Ennis D, et al. Production of TNF- $\alpha$ in macrophages activated by T cells, compared with lipopolysaccharide, uses distinct IL-10-dependent regulatory mechanism[J]. *J Immunol*, 2012, 188(3): 1307-1317.
- [14] Yang M, Sun L, Wang S, et al. Novel function of B cell-activating factor in the induction of IL-10-producing regulatory B cells[J]. *J Immunol*, 2010, 184(7): 3321-3325.
- [15] Ghnewa YG, Zeng SG, O Reilly VP, et al. iNKT cells can promote differentiation of B cells into cells with regulatory B cell phenotypes[C]. (2015-01-15)[2013-08-13]. Italy: 15th International Congress of Immunology, 2013.
- [16] Noh J, Noh G, Kim HS, et al. Allergen-specific responses of CD19<sup>+</sup> CD5<sup>+</sup> Foxp3<sup>+</sup> regulatory B cells (Breg) and CD4<sup>+</sup> Foxp3<sup>+</sup> regulatory T cell(Treg)in immune tolerance of cow milk allergy of late eczematous reactions[J]. *Cell Immunol*, 2012, 274(1/2): 109-114.
- [17] Blair PA, Norefia LY, 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): 129-140.
- [18] 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.
- [19] 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.
- [20] Carter NA, Rosser EC, Mauric. Interleukin-10 produced by B cells is crucial for the suppression of Th17/Th1 responses, induction of T regulatory type 1 cells and reduction of collagen-induced arthritis[J]. *Arthritis Res Ther*, 2012, 14(1): R32.
- [21] Yang M, Deng J, Liu Y, et al. IL-10-producing regulatory B 10 cells ameliorate collagen induced arthritis via suppressing Th17 cell generation [J]. *Am J Pathol*, 2012, 180f6: 2375-2385.
- [22] 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 immune pathogenesis [J]. *J Immunol*, 2010, 185(4): 2240-2252.
- [23] Jeong YI, Hong SH, Cho SH, et al. Induction of IL-10-producing CD 1 d g CD 5 regulatory B cells following B abesia microti-infection [J]. *PLoS One*, 2012, 7(10): 46553.
- [24] Klinker MW, Lundy SK. Multiple mechanisms of immune suppression by B lymphocytes[J]. *Mol Med*, 2012, 18: 123-137.
- [25] Fujiwara D, Chen L, Wei B, et al. Small intestine CD11c<sup>+</sup> CD8T cells suppress CIM T cell-induced immune colitis [J]. *Am J Physiol Gastrointest Liver Physiol*, 2011, 300(6): 939-947.
- [26] Mishima Y, Ishihara S, Aziz MM, et al. Decreased production of interleukin-10 and transforming growth factor- $\beta$  in Toll-like receptor-activated intestinal B cells in SAMP1/Yit mice[J]. *Immunol*, 2010, 131(4): 473-487.

- [27] 金慧艳, 凌虹. 18T 细胞在多发硬化和实验性变态反应性脑脊髓膜炎中的作用[J]. 国际免疫学杂志, 2009, 32(3): 248-249.
- [28] Knippenberg S, Peelen E, Smolders J, et al. Reduction in IL-10 producing B cells(Breg) in multiple sclerosis is accompanied by a reduced naive/memory Breg ratio during a relapse but not in remission[J]. J Neuroimmunol, 2011, doi:10.3969/j.issn.1671-8348.2016.02.041

239(1/2):80-86.

- [29] Sanderson WJ, Jury EC, Manson J, et al. Phenotypic signature of B cell subsets as a tool for the investigation of immunogenicity[C]. (2015-01-15) [2013-08-13]. Italy: 15th International Congress of Immunology, 2013.

(收稿日期: 2015-08-03 修回日期: 2015-09-16)

## 脑干海绵状血管畸形研究进展\*

黄冠又 综述, 甘鸿川<sup>△</sup> 审校

(贵州省贵阳市第二人民医院神经外科 550081)

[关键词] 血管畸形; 海绵状; 脑干; 显微外科治疗

[中图分类号] R741

[文献标识码] A

[文章编号] 1671-8348(2016)02-0262-03

脑干海绵状血管畸形(brainstem cavernous malformation, BCM)是神经外科中的少见疾病,约占颅内海绵状血管畸形的9%~35%<sup>[1-9]</sup>,桥脑是BCM的好发部位,文献报道的平均发病年龄为42岁左右<sup>[10]</sup>,但也有文献指出该病也好发于青少年<sup>[9]</sup>。本文就该疾病的自然史、临床表现、影像学特征及手术治疗综述如下。

### 1 自然病史

对于BCM自然病史缺乏前瞻性的研究,多为回顾性研究<sup>[1]</sup>。各个研究中心报道的年出血率各不相同<sup>[10-11]</sup>,近期文献报道BCM的患者年出血率在2%~21%<sup>[12]</sup>,再出血率为5%~30%<sup>[13]</sup>。Kondziolka等<sup>[6]</sup>研究指出无出血史的患者年出血率为0.6%,既往有出血史的患者再出血率为4.5%。Ferroli等<sup>[14]</sup>报道52例BCM患者,年出血率为3.8%,再出血率为34.7%。Porter等<sup>[15]</sup>总结100例BCM临床资料,认为血管畸形出血后,更易再发出血,统计出第1年出血率为5%,再出血率为30%。Hauck等<sup>[1]</sup>对44例BCM进行回顾性研究,发现再次出血距第一次出血中位间隔时间为2年,其年出血率为42%,当第二次出血后,再出血发生的中位间隔时间缩短为5个月,月出血率为8%。Hacuk等认为BCM的自然史回顾性研究没有特异性,其研究应该针对非症状患者,并且进行长期非干预性的研究。Abla等<sup>[16]</sup>回顾性分析有临床症状且影像学证实的252例BCM,其年出血率和再出血率分别是4.6%和15.0%。Abla等认为回顾性计算年出血率是困难的,有的患者出生后就发生该疾病,随着年龄增长可能会再次出血,还有些患者去大型医疗中心就诊时血管畸形可能已经再次出血,此时病情已很危重。因此BCM的年出血率和再出血率只能在一些普通人群中进行评估。Menon等<sup>[17]</sup>近期报道一组单中心研究的52例BCM病例,没有计算年出血率,其再出血率高达69.2%。Wang等<sup>[18]</sup>报道137例,年出血率和再出血率较国外偏高,分别为6%和60%,表明BCM一旦有过出血,再出血的发生率就很高。

### 2 临床表现

BCM出血量相对较少,病程长短不一,很少形成大的血肿,临床表现多病灶出血或反复多次出血或脑干受压引起的高压征及神经功能损害症状, Samii等<sup>[10]</sup>报道BCM瘤体出血后近72%的患者会出现颅神经功能损害症状,仅13.8%的患

者经手术治疗后症状可完全恢复,并且指出三脑室及桥脑与中脑交界处有较高的病灶出血发生率。Hauck等<sup>[1]</sup>研究发现,BCM患者手术前位于中脑的病灶出血次数明显高于桥脑和延髓,差异有统计学意义( $P < 0.01$ )。BCM临床症状主要表现为头痛、眩晕、视物重影、呕吐、肢体活动障碍、感觉障碍等,神经系统体征可表现为眼球运动障碍、眼球凝视、锥体束征、共济失调等。其症状可突然加重或已消失的症状再次出现,少部分症状逐渐加重,呈复发-缓解的病情变化模式,有些患者容易被误诊为脑梗死、脑干脱髓鞘改变、脑干肿瘤或感染<sup>[17]</sup>。与幕上海绵状血管畸形多发癫痫相比,BCM较少表现癫痫发作<sup>[2]</sup>。Huang等<sup>[13]</sup>报道30例BCM中,其中1例为多发性BCM,仅表现为癫痫发作;5例复发-缓解型患者中,有3例被误诊为多发性硬化。

### 3 影像学特征

CT诊断BCM有较高敏感性,典型的BCM在CT上表现为边界清楚的结节状高密度影,无占位效应和周围脑组织水肿。MRI在BCM的诊断中具有较高的诊断价值,尤其SWI、GRET2序列在BCM方面有很高的敏感性和特异性<sup>[19-20]</sup>。典型的BCM在MRI上表现为低信号环的“爆米花”或“桑葚”样混杂信号团块影,为多次出血后形成。BCM组织可因钙盐沉积而发生钙化,灶周脑组织形成完整的含铁血黄素沉积的胶质脑膜是BCM的MRI影像学特征<sup>[21]</sup>。T1加权像可表现为高信号、低信号或混杂信号强度,T2加权像可为高信号,周边有环形或半环形低信号影,提示为含铁血黄素沉积,增强后病灶多无明显强化。数字减影血管造影(DSA)对于BCM诊断无明显特异性,一般未见明显血管异常,很少见到供血动脉和引流静脉,若合并其他血管畸形,则可能见到异常血管团。Kin等<sup>[22]</sup>报道10例BCM患者术前采用常规MRI、CT基础上进行了三维旋转血管造影成像,运用交互式计算机图形成像可清楚显示BCM与周围重要血管及神经的位置关系,不仅有助于确定手术入路和进入脑干安全区域切除病灶,并且相对于二维成像,三维成像更有利于诊断和筛查BCM合并发育性静脉畸形(DVA)。MRI的弥散张量成像(DTI)能够清晰显示神经传导束在脑白质及脑干中的走行。对于BCM患者而言,根据病变与传导束的位置关系可制订最佳化的手术入路,避免损伤重要的脑干功能结构<sup>[23]</sup>。

\* 基金项目:贵阳市卫生系统高层次创新型青年卫生人才培养计划项目(2014筑卫科技合同009号)。 作者简介:黄冠又(1982-),主治医师,硕士,主要从事颅底肿瘤和脑血管疾病研究。 <sup>△</sup> 通讯作者, E-mail:ghc7669@163.com。