

· 综 述 · doi:10.3969/j.issn.1671-8348.2019.14.031

腹膜腔细胞的免疫特性及功能研究进展

刘志刚,张万华 综述,刘 霆[△]审校

(四川大学华西医院血液科/华西血液病研究室,成都 610041)

[摘要] 腹膜腔内含有大量的免疫细胞,主要是腹膜腔巨噬细胞和腹膜腔 B 细胞。腹膜腔巨噬细胞是一群异质性细胞,以高表达 F4/80(F4/80^{hi})大腹膜腔巨噬细胞为主,主要作用是维持组织稳态;在炎症或病理条件下通过多种方式发挥免疫调节和组织修复作用;但也会因为抑制 NK/T 细胞功能而增加部分肿瘤负荷和转移概率。腹膜腔 B 细胞主要通过分泌 IL-10 发挥免疫调节作用。两种细胞可以相互协同,都在机体保护、免疫调节方面发挥重要作用。本文就腹膜腔细胞特性及功能结合国内外文献予以总结阐述。

[关键词] 巨噬细胞,腹膜;腹膜腔 B 细胞;免疫调节

[中图法分类号] R392 **[文献标识码]** A **[文章编号]** 1671-8348(2019)14-2467-04

Advances in research on immune characteristics and function of peritoneal cells

LIU Zhigang, ZHANG Wanhua, LIU Ting[△]

(Department of Hematology, West China Hospital, Sichuan University/West China Hematology Research Laboratory, Chengdu, Sichuan 610041, China)

[Abstract] A great number of immune cells exist in peritoneal cavity, which mainly consist of peritoneal macrophages and peritoneal B cells. Peritoneal macrophages, mainly represented by high expression of F4/80 (F4/80^{hi}) large peritoneal macrophages, are heterogeneous cells with the function of maintaining tissue homeostasis. They can modulate immune system and repair tissue in many ways under inflammatory or pathology conditions, while they can also increase tumor burden or probability of metastasis through inhibiting NK/T cell function. Peritoneal B cells play an immunomodulatory role mainly by secreting IL-10. The two kinds of cells can cooperate with each other and play an important role in the protection of the body and immune regulation. This article summarizes the characteristics and functions of peritoneal cells combined with domestic and foreign literature.

[Key words] macrophages, peritoneal; peritoneal B cells; immune modulation

腹膜腔是由脏腹膜和壁腹膜组成的一个含有少量液体的腔隙,面积与皮肤差不多,是人体最大的浆膜腔。男性腹膜腔是密闭的,而女性因在输卵管开口处仅有一层单一的上皮细胞,属于半封闭状态^[1]。正常生理条件下人体腹膜腔内大约有 5~20 mL 液体^[1]。腹膜腔液体中含大量的免疫细胞,包括巨噬细胞、T 细胞、B 细胞和肥大细胞等。腹膜腔细胞中,约 40% 为 CD19⁺ 的 B 淋巴细胞,其余为非 B 细胞;在非 B 细胞中,绝大多数是表达 CD11b 和 F4/80 的巨噬细胞,剩余为少量树突状细胞(DC)、自然杀伤(NK)细胞、肥大细胞等^[2]。关于腹膜腔细胞中最主要的巨噬细胞和 B 细胞的主要特性和功能在近年有了更深入的了解,本文就此进行相关文献综述和复习。

1 腹膜腔巨噬细胞

腹膜腔巨噬细胞的来源和特性与骨髓单核细胞来源的巨噬细胞有着明显的不同。在 C57BL/6、BALB/c 等多个系列的小鼠腹膜腔内发现有两群不同的巨噬细胞,大多数为高表达 F4/80(F4/80^{hi})、低表达主要组织相容性复合体 II (MHC-II) 的大腹膜腔巨

噬细胞,少部分为低表达 F4/80 (F4/80^{low})、高表达 MHC-II 的小腹膜腔巨噬细胞^[2]。F4/80^{hi} 大腹膜腔巨噬细胞具有巨噬细胞的形态学特征,如大量的胞浆空泡,同时具有很高的吞噬活性,其发展和数量的维持依赖于克隆性刺激因子受体(CSF-1R)信号通路^[3]。这些细胞同时还表达 CD64(IgG 的高亲和力受体)和 Mer 酪氨酸激酶(MerTK),这是目前用来鉴别组织巨噬细胞的特异性标记。不表达 CSF-1R 的 F4/80^{low} MHC-II⁺ 的小腹膜腔巨噬细胞,实际上是传统 DC,它们由依赖趋化因子受体-2(CCR-2)的前体细胞进展而来,其发展需要 FMS 样酪氨酸激酶 3 配体(Flt3L)信号途径,依据表达 CD103 和 CD11b 的不同分化成 DC1 和 DC2 两个亚群^[4]。除了上述几个标记外,还有一些新的标记也被用来鉴别腹膜腔巨噬细胞。其中大腹膜腔巨噬细胞的一个独特标记是 CD102 细胞间黏附分子(intercellular adhesion molecule 2, ICAM2)^[5];另外,大部分大腹膜腔巨噬细胞也表达 Tim4,一个可以识别凋亡细胞表面磷脂酰丝氨酸的吞噬受体,主要作用是吞噬凋亡细胞和促进细胞衰

老^[6]。

近年逐渐认识到组织巨噬细胞不来源于血液中的单核细胞,而主要来源于卵黄囊间质或胎肝的前体细胞^[7]。这些前体细胞在发育过程中定位于不同组织,如腹膜腔(主要是大腹膜腔巨噬细胞)、胸膜腔等,在生理条件下,甚至有炎症时,可以维持自我更新和长期生存^[8]。小腹膜腔巨噬细胞主要来源于骨髓细胞和单核细胞且其寿命较短,生理状态下腹膜腔内只维持极少的数量,局部炎症时可以大量从血液单核细胞中募集^[8]。在合适的条件下,小腹膜腔巨噬细胞可以成熟分化为大腹膜腔巨噬细胞^[9]。

转录因子 GATA6 是调控大腹膜腔巨噬细胞分化的关键因子,在 GATA6 缺陷小鼠中,大腹膜腔巨噬细胞数量显著减少。GATA6 缺陷同样也影响其存活、增生及功能^[5]。辅助性 T2(Th2)细胞产生的细胞因子白细胞介素-4(IL-4)也可以促进大腹膜腔巨噬细胞的增生,并受到局部集落刺激因子-1(CSF-1)水平的影响,IL-4 信号通路是 CSF1 通路的一个替代途径,可以维持大腹膜腔巨噬细胞的增生,但不招募单核细胞聚集和增生^[10]。腹膜腔中的大网膜对腹膜腔巨噬细胞的数量和功能也有重要影响。通过染色标记发现大腹膜腔巨噬细胞可以在大网膜和腹膜腔之间自由穿梭。而切除大网膜后可导致大腹膜腔巨噬细胞数量的减少。大网膜细胞也可以产生腹膜腔巨噬细胞,同时大网膜细胞含有丰富的 CSF-1 和维 A 酸,通过诱导 GATA 6 促进大腹膜腔巨噬细胞的增生^[5]。

由于上述独特的细胞标记、来源和细胞调控机制,提示大腹膜腔巨噬细胞可能有着独特的细胞功能。大腹膜腔巨噬细胞表达一系列吞噬受体,包括 Tim4、MerTK 和 CD36,具有很强的吞噬活性,其首要的功能就是吞噬和清除凋亡及衰老的细胞^[11],在炎症后期主要是组织修复和免疫调控作用^[12]。大腹膜腔巨噬细胞同时高表达趋化因子 13(CXCL13),是趋化因子受体 5(CXCR5)的配体,而 CXCR5 在腹膜腔 B1 细胞上高表达,有助于 B1 细胞归巢至腹膜腔。小腹膜腔巨噬细胞在维持内环境稳定方面的功能尚不清楚。与大腹膜腔巨噬细胞不同,它们很少吞噬凋亡细胞,但可以识别病原微生物释放的脂多糖(LPS)并吞噬它们,在炎症早期发挥重要的作用^[8]。由于其表达 MHC-II 分子和共刺激分子,小腹膜腔巨噬细胞还具有抗原呈递功能并可以活化 T 细胞^[8]。

在各种炎症状态或非生理条件下,如在腹膜炎、胰腺炎、腹膜腔手术后或腹膜腔肿瘤情况下,腹膜腔巨噬细胞的功能和作用也会发生改变。在最常用的巯基乙酸盐、酵母多糖或脂多糖诱导的无菌性腹膜炎动物模型中最常见的一个特征是具有促炎特性的小腹膜腔巨噬细胞的大量聚集,在 CCR2 细胞因子受体缺失的 CCR2^{-/-}转基因小鼠中则没有这种聚集,提示这些小腹膜腔巨噬细胞主要来源于单核细胞。另外一个显著特征是在这些炎症模型的早期,大腹膜腔巨

噬细胞数量快速下降,被称作大腹膜腔巨噬细胞消失反应(MDR),而且大腹膜腔巨噬细胞下降的程度取决于动物模型中炎症刺激剂使用的剂量^[13]。导致 MRD 的具体机制目前尚不清楚。在肝脏感染的模型中发现早期局部巨噬细胞的消失有助于在感染部位募集其他免疫效应细胞^[14]。推测在炎症早期组织巨噬细胞的消失使其他免疫细胞,如单核细胞、M1 型巨噬细胞等在炎症部位聚集而吞噬和清除各种病原菌或致炎物质,随后组织巨噬细胞水平恢复,发挥抗炎和修复作用,限制炎症进一步扩大。大腹膜腔巨噬细胞的快速大量恢复依赖于 CSF-1 途径,而恢复的程度则取决于炎症刺激的强度^[12]。恢复的大腹膜腔巨噬细胞具有自我维持和更新的能力,而在炎症早期大量出现的小腹膜腔巨噬细胞则大部分凋亡,只有小部分在腹膜腔内与大腹膜腔巨噬细胞共存达数周以上。

但在丝虫感染时,腹膜腔巨噬细胞并没有 MDR 现象,表现为大腹膜腔巨噬细胞持续增殖^[10],这种情况下巨噬细胞增生主要依赖于 IL-4。IL-4 在刺激大腹膜腔巨噬细胞增殖时需要补体成分,尤其是 C1q 的参与,但胸膜腔的巨噬细胞在 IL-4 刺激增生时则不需要 C1q 参与^[15]。这些结果提示不同部位、不同炎症刺激条件下的巨噬细胞的增生和反应机制可能不完全相同,这些动物模型的结果对临床应用有提示作用,但并不能完全模拟临床的真实过程。

巨噬细胞是凋亡和坏死细胞的主要清理者。腹膜腔 B 细胞和大腹膜腔巨噬细胞产生大量的免疫调节因子如 IL-10 和转化生长因子-β(TGF-β),使炎症性巨噬细胞转化为抗炎特性。凋亡细胞释放的可溶性分子,如腺苷三磷酸(ATP)和它的代谢生物腺苷二磷酸(ADP)、腺苷等,可以活化巨噬细胞表面的腺苷受体 A2a 等实现凋亡细胞对巨噬细胞的免疫调节作用^[15]。巨噬细胞表面 CD73 可以催化 ATP 向腺苷转化^[15]。腹膜腔 F4/80^{hi}大腹膜腔巨噬细胞通过表面的 Tim 受体还可以直接识别凋亡细胞表面的磷脂酰丝氨酸而吞噬凋亡细胞^[5]。吞噬凋亡细胞可以阻止凋亡细胞进一步产生各种促炎因子,如肿瘤坏死因子-α(TNF-α),限制炎症无限扩大^[15]。腹膜炎时大腹膜腔巨噬细胞还可以通过分泌 TGF-β 促进 T 细胞叉头蛋白 3(Foxp3)表达增加,诱导调节性 T 细胞(Treg)的扩增。上述机制可以使大腹膜腔巨噬细胞安全有效地吞噬炎症时坏死和凋亡的细胞,同时分泌免疫调节因子,控制炎症并促进组织修复。

除了在腹膜炎时发挥抗炎和修复作用,大腹膜腔巨噬细胞在其他临近器官或组织发生炎症时也可以发挥炎症和免疫调节作用。在肠道多形螺旋线虫感染时,可以出现腹膜腔 F4/80^{hi}大腹膜腔巨噬细胞的增生和活性增加^[10]。临近器官炎症时出现腹膜腔巨噬细胞数量和活性增加的机制尚不清楚。在三硝基苯磺酸盐诱导的结肠炎小鼠模型中,给予 IL-33 处理过的腹膜腔巨噬细胞可以显著减轻结肠炎的症状,IL-

33 可以恢复肠道杯状细胞的数量,促进 M1 型巨噬细胞向 M2 型巨噬细胞转化^[16]。周围器官有炎症时可以影响腹膜腔巨噬细胞的数量和活性,但其是否能穿过腹膜进入临近器官或组织发挥抗炎和修复作用尚不清楚。在最近的一项在肝脏诱导出无菌性损伤的研究中,大腹膜腔巨噬细胞以依赖 CD44 的方式穿过腹膜,在肝脏中受损的部位聚集,并发挥修复作用;使用氯磷酸盐消除腹膜腔细胞后则没有看到这种现象^[17]。

腹膜腔巨噬细胞具有明显的抗炎、免疫调节和组织修复作用,但在某些特殊条件下,腹膜腔巨噬细胞的这些作用则对机体不利。腹部手术后的腹膜腔粘连与腹膜腔巨噬细胞密不可分,清除腹膜腔巨噬细胞后腹膜腔粘连明显减轻^[18]。腹膜腔巨噬细胞致腹膜腔黏连的作用可能与其分泌的表皮生长因子有关^[18]。腹膜腔也是上皮细胞肿瘤,如卵巢癌、结肠癌、胃癌等常见的转移部位^[1],腹膜腔巨噬细胞可以促进肿瘤细胞的生长和转移,抑制 NK/T 细胞对肿瘤细胞的攻击和杀伤^[19]。在腹膜间皮瘤和卵巢癌^[20]的动物模型中,使用氯磷酸盐腹膜腔清除巨噬细胞后可以减轻肿瘤负荷和肿瘤转移,提示腹膜腔巨噬细胞可以促进肿瘤生成。

综上所述研究结果提示腹膜腔巨噬细胞是一群异质性细胞,以大腹膜腔巨噬细胞为主,主要生理作用是维持组织稳态;在炎症或病理条件下通过多种方式发挥免疫调节和组织修复作用;但也会因为抑制细胞功能而增加部分肿瘤负荷和转移概率。

2 腹膜腔 B 细胞

在腹膜腔细胞中,腹膜腔 B 细胞占腹膜腔所有有核细胞的 40% 左右^[2]。使用 CD5 和 CD11b 两种流式抗体,可将腹膜腔 B 细胞分成 3 个亚群,CD5⁺CD11b⁺ 的 B1a 细胞,CD5⁻CD11b⁺ 的 B1b 细胞,CD5⁻CD11b⁻ 的 B2 细胞^[20]。在这些细胞亚群中,最常见的是 B1a 和 B1b 细胞,B2 细胞只占极少的比例^[21]。腹膜腔 B1 细胞的最大特征是在受到外界抗原刺激或各种细胞及细胞因子作用时可以产生大量 IL-10,因此也被命名为 B10 细胞^[22]。腹膜腔 B1 细胞与腹膜腔巨噬细胞最大的不同在于腹膜腔 B1 细胞不像腹膜腔巨噬细胞那样具有独特的来源和复杂的功能,腹膜腔 B1 细胞在腹膜腔中的定位和发展不依赖于胎肝或骨髓前体细胞,不依赖于 T 细胞或肠道共生菌,腹膜腔 B1 细胞只是 B 细胞的一个亚群,分泌 IL-10 是这群细胞的特性,解剖定位并不代表其功能的独特性^[21]。腹膜腔 B1 细胞和脾 B1 细胞、腹膜腔淋巴 B1 细胞在功能上没有区别,都是在受到刺激和活化后产生 IL-10;腹膜腔 B1 细胞绝对数量虽少,但浓度却比在其他组织中高 10 倍以上,同样可以产生大量的 IL-10,发挥免疫调节作用^[22]。

IL-10 是一个具有抗炎作用的强力免疫调节剂。在自身免疫或感染等条件下,B1 细胞通过同源性 CD4⁺T 细胞和 IL-21 受体信号相互作用,诱导 B1 细

胞成为分泌 IL-10 的 B1 效应细胞^[23]。B1 细胞活化后产生的 IL-10 可以抑制产生促炎因子干扰素- γ (IFN- γ) 和 TNF- α 的 CD4⁺T 细胞,抑制单核细胞和被 DC 活化的 T 细胞,从而减少 IFN- γ 、IL-17 和 TNF- α 的产生^[24]。IL-10 可以增加 Foxp3 表达,从而增加 Treg 的数量,其还可以促使巨噬细胞和 T 细胞产生更多的 IL-10 而进一步发挥免疫调控作用^[25]。

当 IL-10 分泌减少或缺乏时,可出现体内各种免疫紊乱和自身免疫相关性疾病。在溃疡性结肠炎的动物模型中,输入腹膜腔 B1 细胞后产生的 IL-10 可以显著减轻结肠炎的严重程度^[21]。腹膜腔 B1 细胞在减轻结肠炎的同时也减少腹膜腔和肠系膜淋巴结中活化的 CD4⁺T 细胞的数量,减少 IFN- γ 的产生。同时减少 Th17 细胞的数量和其募集中性粒细胞到腹膜腔的作用和功能^[21]。在 CD22 缺陷造成的皮肤接触高敏反应小鼠模型中,给予腹膜腔 B1 细胞可以明显纠正这种高敏反应,但给予 IL-10 抗体后又会出现皮肤的高敏反应^[26]。腹膜腔 B1 细胞在其他一些疾病的动物模型中,如系统性红斑狼疮、炎性肠病 (IBD)^[27],也通过输入 IL-10 显示出良好的治疗作用。

除了产生 IL-10 发挥免疫调节作用外,腹膜腔 B1 细胞也可以产生丰富的天然 IgM 抗体,在各种病原入侵的早期发挥重要的保护作用^[28]。同时大腹膜腔巨噬细胞活化时产生的 TGF- β 还可以使腹膜腔 B1 细胞发生转化而产生 IgA 抗体进一步保护肠道^[5]。腹膜腔 B1 细胞上高表达 CXCR5,其配体是 CXCL13,在 F4/80^{hi} 大腹膜腔巨噬细胞表面上高表达,两者的相互作用有助于在炎症时招募 B1 细胞归巢至腹膜腔。大网膜在腹膜腔局部分泌的维 A 酸也可以诱导腹膜腔 B1 细胞表达肠道归巢分子,如 CCR9,使腹膜腔 B1 细胞迁移至肠道固有层分泌 IgA^[29]。在一些特殊条件下,腹膜腔 B1 细胞也可以通过 Toll 样受体 (TLRs) 迁移至外周组织中或肠道引流淋巴结中发挥保护和免疫调节作用。

总之,腹膜腔细胞中主要成分是腹膜腔巨噬细胞和腹膜腔 B 细胞,两者来源不同,在功能上既有交叉,又有区别,两者之间有相互影响和作用,在机体保护、免疫调节方面发挥重要作用。多个动物实验证实两种单独细胞或完整的腹膜腔冲洗细胞在自身免疫性疾病、肠道炎症和损伤甚至移植物抗宿主病 (GVHD) 的预防上有治疗和缓解作用,主要通过释放细胞因子和调节免疫细胞功能。由于腹膜腔细胞成分的复杂性,腹膜腔内的大腹膜腔巨噬细胞、小腹膜腔巨噬细胞和腹膜腔 B 细胞之间复杂的相互作用和调控机制,目前仍不完全清楚,还需要进一步深入研究,开发和验证腹膜腔细胞对多种疾病的治疗作用。

参考文献

- [1] BAAL J O, VIJVER K K, NIEUWLAND R, et al. The histophysiology and pathophysiology of the peritoneum

- [J]. *Tissue Cell*, 2017, 49(1):95-105.
- [2] GHOSN E E, CASSADO A A, GOVONI G R, et al. Two physically, functionally, and developmentally distinct peritoneal macrophage subsets[J]. *Proc Natl Acad Sci, USA*, 2010, 107(6):2568-2573.
- [3] DAI X M, RYAN G R, HAPPEL A J, et al. Targeted disruption of the mouse colony-stimulating factor 1 receptor gene results in osteopetrosis, mononuclear phagocyte deficiency, increased primitive progenitor cell frequencies, and reproductive defects[J]. *Blood*, 2002, 99(1):111-120.
- [4] LIAO C T, ROSAS M, DAVIES L C, et al. IL-10 differentially controls the infiltration of inflammatory macrophages and antigen-presenting cells during inflammation[J]. *Eur J Immunol*, 2016, 46(9):2222-2232.
- [5] OKABE Y, MEDZHITOV R. Tissue-specific signals control reversible program of localization and functional polarization of macrophages[J]. *Cell*, 2014, 157(4):832-844.
- [6] WONG K, VALDEZ PA, TAN C, et al. Phosphatidylserine receptor Tim-4 is essential for the maintenance of the homeostatic state of resident peritoneal macrophages[J]. *Proc Natl Acad Sci USA*, 2010, 107(19):8712-8717.
- [7] GINHOUX F, GUILLIAMS M. Tissue-Resident macrophage ontogeny and homeostasis[J]. *Immunity*, 2016, 44(3):439-449.
- [8] KIM K W, WILLIAMS J W, WANG Y T, et al. MHC II⁺ resident peritoneal and pleural macrophages rely on IRF4 for development from circulating monocytes[J]. *J Exp Med*, 2016, 213(10):1951-1959.
- [9] HASHIMOTO D, CHOW A, NOIZAT C, et al. Tissue-resident macrophages self-maintain locally throughout adult life with minimal contribution from circulating monocytes[J]. *Immunity*, 2013, 38(4):792-804.
- [10] JENKINS S J, RUCKERL D, THOMAS G D, et al. IL-4 directly signals tissue-resident macrophages to proliferate beyond homeostatic levels controlled by CSF-1[J]. *J Exp Med*, 2013, 210(11):2477-2491.
- [11] GAUTIER E L, IVANOV S, LESNIK P, et al. Local apoptosis mediates clearance of macrophages from resolving inflammation in mice[J]. *Blood*, 2013, 122(15):2714-2722.
- [12] BLERIOT C, DUPUIS T, JOUVION G, et al. Liver-resident macrophage necroptosis orchestrates type 1 microbicidal inflammation and type-2-mediated tissue repair during bacterial infection[J]. *Immunity*, 2015, 42(1):145-158.
- [13] MINUTTI C M, JACKSON-JONES L H, GARCA-FOJEDA B, et al. Local amplifiers of IL-4R α -mediated macrophage activation promote repair in lung and liver[J]. *Science*, 2017, 356(6342):1076-1080.
- [14] MURPHY P S, WANG J, BHAGWAT S P, et al. CD73 regulates anti-inflammatory signaling between apoptotic cells and endotoxin-conditioned tissue macrophages[J]. *Cell Death Differ*, 2017, 24(3):559-570.
- [15] DAVIES L C, ROSAS M, SMITH J, et al. A quantifiable proliferative burst of tissue macrophages restores homeostatic macrophage populations after acute inflammation[J]. *Eur J Immunol*, 2011, 41(8):2155-2164.
- [16] SEO D H, CHE X, KWAK M S, et al. Interleukin-33 regulates intestinal inflammation by modulating macrophages in inflammatory bowel disease[J]. *Sci Rep*, 2017, 7(1):851-862.
- [17] WANG J, KUBES P. A reservoir of mature cavity macrophages that can rapidly invade visceral organs to affect tissue repair[J]. *Cell*, 2016, 165(3):668-678.
- [18] BURNETT S H, BEUS B J, AVDIUSHKO R, et al. Development of peritoneal adhesions in macrophage depleted mice[J]. *J Surg Res*, 2006, 131(2):296-301.
- [19] NOY R, POLLARD J W. Tumor-associated macrophages: from mechanisms to therapy[J]. *Immunity*, 2014, 41(1):49-61.
- [20] TEDDER T F. B10 cells: a functionally defined regulatory B cell subset[J]. *J. Immunology*, 2015, 194(4):1395-1410.
- [21] MASEDA D, CANDANDO K M, SMITH S H, et al. Peritoneal cavity regulatory B cells (B10 cells) modulate IFN- γ ⁺ CD4⁺ T cell numbers during colitis development in mice[J]. *J Immunol*, 2013, 191(5):2780-2795.
- [22] MATSUSHITA T, TEDDER T F. 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.
- [23] YOSHIZAKI A, MIYAGAKI T, DILILLO D J, et al. Regulatory B cells control T cell autoimmunity through IL-21-dependent cognate interactions[J]. *Nature*, 2012, 491(7423):264-268.
- [24] CARTER N A, VASCONCELLOS R, ROSSER E C, 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 Immunology*, 2011, 186(10):5567-5579.
- [25] GRAY M, MILES K, SALTER D, et al. Apoptotic cells protect mice from autoimmune inflammation by the induction of regulatory B cells[J]. *Proc Natl Acad Sci U S A*, 2007, 104(35):14080-14085.
- [26] NAKASHIMA H, HAMAGUCHI Y, WATANABE R, et al. CD22 expression mediates the regulatory functions of peritoneal B-1a cells during the remission phase of contact hypersensitivity reactions[J]. *J Immune*, 2010, 184(9):4637-4645.
- [27] YANABA K, YOSHIZAKI A, ASANO Y, et al. IL-10-producing regulatory B10 cells inhibit intestinal injury in a mouse model[J]. *Am J Pathol*, 2011, 178(2):735-743.
- [28] BAUMGARTH N. Innate-like B cells and their rules of engagement[J]. *Adv Exp Med Biol*, 2013, 785:57-66.
- [29] ROY B, AGARWAL S, BRENNECKE A M, et al. B-1-cell subpopulations contribute differently to gut immunity[J]. *Eur J Immunol*, 2013, 43(8):2023-2032.