

B 细胞调控动脉粥样硬化性卒中研究进展

邹钰钿 张艳林 曹勇军

【摘要】 动脉粥样硬化是缺血性卒中的主要病理学基础。近年研究发现,动脉第三淋巴器官富含 B 细胞,可通过局部免疫应答对动脉粥样硬化斑块的形成与进展发挥重要调节作用;其中部分 B 细胞调控因子可使梗死灶体积缩小,有望成为缺血性卒中治疗的替代性选择。本文拟对 B 细胞亚群参与调控动脉粥样硬化和缺血性卒中进展的作用与机制进行综述,以助于探寻动脉粥样硬化、缺血性卒中发生发展的免疫机制及免疫治疗潜能。

【关键词】 卒中; 动脉粥样硬化; B-淋巴细胞; 免疫疗法; 综述

Progress in the regulation of B cells in atherosclerotic stroke

ZOU Yu-tian, ZHANG Yan-lin, CAO Yong-jun

Department of Neurology, Second Affiliated Hospital of Soochow University, Suzhou 215004, Jiangsu, China

Corresponding authors: CAO Yong - jun (Email: yongjuncao@126.com); ZHANG Yan - lin (Email: zhangyanlin0012006@163.com)

【Abstract】 Atherosclerosis is one of the main pathological basis of ischemic stroke. Recent studies have found that arterial tertiary lymphoid organs (ATLOs) is rich in B lymphocytes, which play an important regulatory role in the formation and progress of atherosclerosis plaque through local immune response. Some B-cell regulatory factors can also reduce the volume of ischemic stroke cerebral infarction, which is expected to be a new treatment option for ischemic stroke. This paper aims to review the role and mechanism of B lymphocyte subsets in regulating the progress of atherosclerosis and ischemic stroke. It will be helpful to explore the immune mechanism and immunotherapeutic potential of the occurrence and progress of atherosclerosis and ischemic stroke.

【Key words】 Stroke; Atherosclerosis; B-lymphocytes; Immunotherapy; Review

This study was supported by the National Natural Science Foundation of Young Scientist of China (No. 81701149) and the Science and Technology Project of Health and Planning Commission in Suzhou of Jiangsu Province in 2018 (No. LCZX201806).

Conflicts of interest: none declared

自 1986 年 Hansson 等^[1]在动脉粥样硬化斑块(以下简称粥样斑块)中检出淋巴细胞以来,免疫细胞对动脉粥样硬化和缺血性卒中的调控作用逐渐受到关注。尽管时至今日,淋巴细胞的具体作用机制仍未阐明,而且由于各项研究所采用的实验模型和操作方法存在的差异,使得许多研究结果或结论完全相悖,但淋巴细胞对粥样斑块的形成和缺血性

卒中的影响已取得共识^[2-3],尤其是对 B 淋巴细胞(以下简称 B 细胞)调控机制的研究日益增多。据研究显示,不同 B 细胞亚群通过在不同部位产生不同类型的免疫球蛋白或细胞因子,从而对疾病产生正性或者负性调节作用^[4],因此,分析不同 B 细胞亚群在动脉粥样硬化形成和缺血性卒中发病过程中的作用,可以为明确其发病机制和治疗策略提供参考依据。

一、B 细胞来源与功能

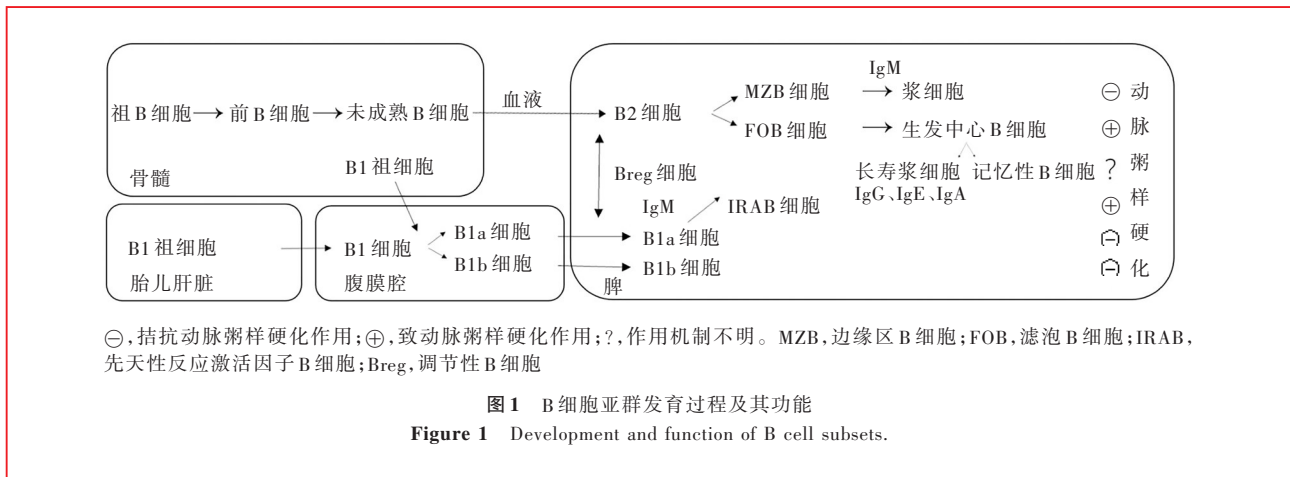
1. B 细胞发育过程与分布 人体内的 B 细胞大多来自骨髓,然后在脾或其他次级淋巴组织中生长、发育为完全成熟的感受态 B 细胞,并在抗原呈递细胞(APC)的辅助下,活化增殖形成生发中心,分化为记忆性 B 细胞或浆细胞,最终通过浆细胞分泌的

doi:10.3969/j.issn.1672-6731.2020.01.004

基金项目:国家自然科学基金青年科学基金资助项目(项目编号:81701149);2018 年度江苏省苏州市卫生计生委科技项目(项目编号:LCZX201806)

作者单位:215004 苏州大学附属第二医院神经内科

通讯作者:曹勇军,Email:yongjuncao@126.com;张艳林,Email:zhangyanlin0012006@163.com



特异性抗体参与机体免疫应答反应。根据 Houtkamp 等^[5]早年对动脉粥样硬化患者粥样斑块的检测, B 细胞主要存在于动脉第三淋巴器官, 于动脉粥样硬化晚期浸润动脉外膜、产生局部免疫应答, 且随着粥样斑块体积的增大, B 细胞数目亦相应增加^[6]。

2. B 细胞亚群及其功能 B 细胞可以分为 B1 和 B2 细胞谱系。其中, B1 细胞主要来自胎儿的肝脏和骨髓前体, 可进一步分为 B1a 和 B1b 亚群, 无需感染或免疫诱导即可自发产生 IgM, 识别氧化修饰低密度脂蛋白(ox-LDL)、病原体, 提供即时的抗原捕获, 阻断巨噬细胞对 ox-LDL 的摄取、阻碍动脉粥样硬化进程, 赋予保护作用。B1a 细胞的主要功能为产生自发性 IgM, 但目前对 B1b 细胞的功能了解甚少^[7]。有研究显示, 衍生自 B1a 亚群的先天性反应激活因子 B 细胞(IRAB), 通过产生粒细胞-巨噬细胞集落刺激因子(GM-CSF), 从而促进动脉粥样硬化的发生与发展^[8]。在成熟 B 细胞中, 以 B2 细胞为主, 后者可进一步分化为边缘区 B 细胞(MZB)和滤泡 B 细胞(FOB)。其中, 边缘区 B 细胞由脾边缘窦所产生, 可分化为主要分泌 IgM 的浆细胞, 后者为先天性免疫细胞, 目前的研究提示其具有动脉粥样硬化保护潜能, 可抑制动脉粥样硬化的病理过程, 呈负性调控作用^[9]; 滤泡 B 细胞为外周血循环中的主要 B2 细胞群体, 参与适应性免疫应答, 通过接受抗原刺激与抗原特异性滤泡辅助性 T 细胞(Tfh)相结合, 成为生发中心 B 细胞, 然后分化为记忆性 B 细胞和长寿浆细胞^[10]。目前尚无单纯针对滤泡 B 细胞的相关研究, 但通过对 B2 细胞研究所获得的证据, 可以间接证实该细胞具有致动脉粥样硬化作用。此外, B 细胞还可通过分泌细胞因子而调节炎症反

应, 不过作为白细胞介素(IL)-10 和 35 主要生产者的调节性 B 细胞(Breg)在粥样斑块形成过程中的作用尚存争议^[11-12](图 1)。

二、B 细胞调控动脉粥样硬化与缺血性卒中的机制

1. B 细胞与动脉粥样硬化病变严重程度 动脉粥样硬化是以大动脉炎症反应为主要病变的慢性炎症性疾病, 其主要病理改变为, 聚集于动脉管壁上的低密度脂蛋白(LDL)经氧化成为 ox-LDL, 后者与氧化磷脂结合产生新的表位, 即氧化特异性表位, 先天性免疫细胞和适应性免疫细胞在识别新表位的过程中触发一系列免疫反应, 使脂质进一步聚集^[2]。关于全基因组关联和转录组数据的分析提示, B 细胞参与动脉粥样硬化的形成过程, B 细胞的活化和增殖是诱发缺血性脑血管病的重要危险因素^[13]。最初的动物实验结果发现, 接受全脾 B 细胞移植后, 脾切除和载脂蛋白 E(ApoE) 敲除组小鼠(ApoE^{-/-})主动脉根部粥样斑块与假手术组小鼠相比明显缩小, 提示 B 细胞对动脉粥样硬化具有保护作用^[14]; 经射线致死剂量(9 Gy)照射的 LDL 受体(LDLR)敲除小鼠(Ldlr^{-/-})尾静脉注射 B 细胞缺陷型小鼠(μ MT^{-/-})供体的骨髓后, 与假手术组相比, 主动脉近端和远端血管横截面斑块面积均显著增加^[15]。B 细胞是一种具有异质性的免疫细胞群体, 对不同亚群 B 细胞基因敲除小鼠模型的研究均显示其同时兼具有促动脉粥样硬化或抗动脉粥样硬化的潜力^[16]。近年针对不同 B 细胞亚群开展了一系列动物实验, 深入探索 B 细胞调控动脉粥样硬化的机制。(1) B 细胞生长因子增殖诱导配体(APRIL)过表达与粥样斑块体积无关, 但在动脉粥样硬化病变进展至晚期时显示出潜在的稳定斑块的特征, 推测

表 1 B细胞和动脉粥样硬化相关动物实验

Table 1. Animal studies on B cells and atherosclerosis

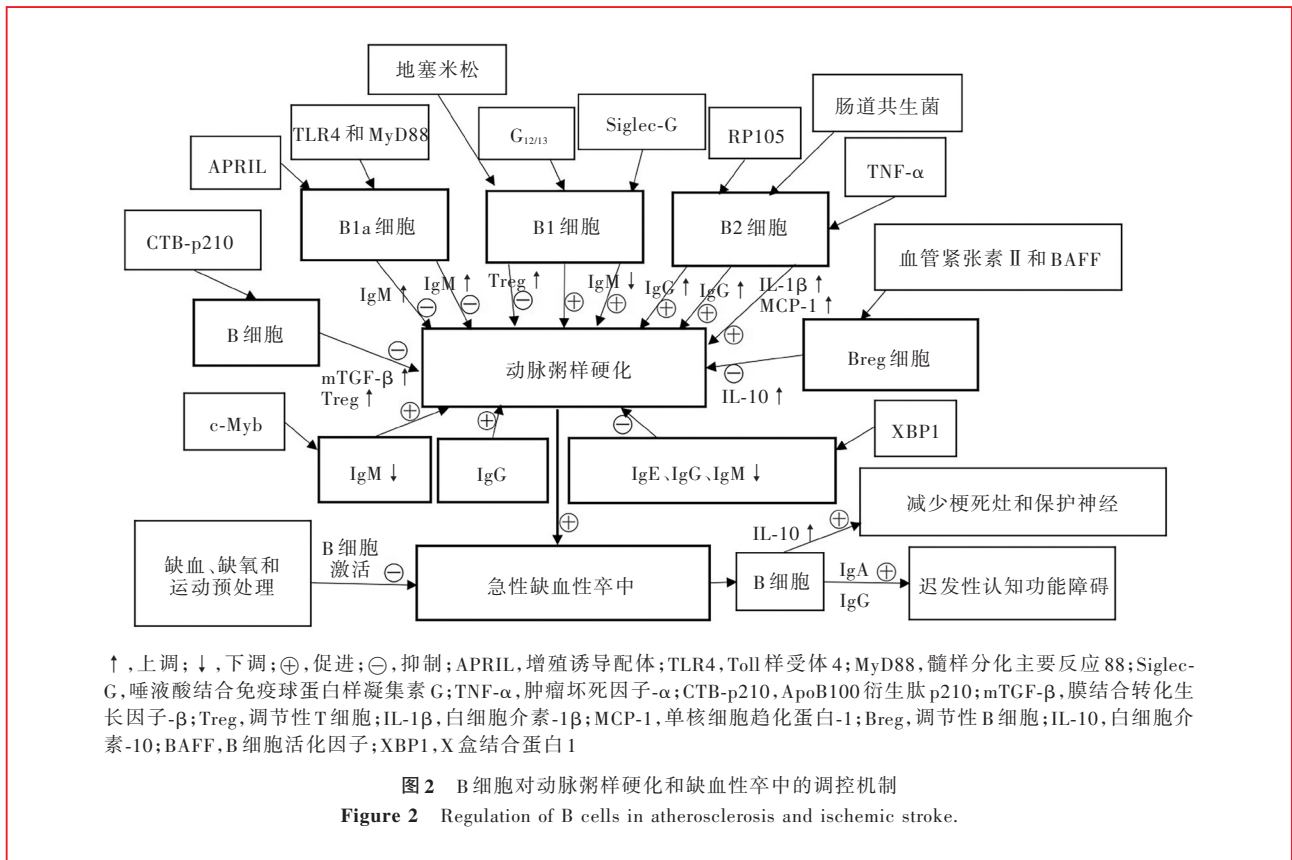
文献来源	发表年代	B细胞亚型及抗体	调控分子	主要结论
Caligiuri等 ^[14]	2002	B细胞	B细胞	B细胞延缓动脉粥样硬化进程
Major等 ^[15]	2002	B细胞	B细胞	B细胞缺陷加重动脉粥样硬化
Bernelot等 ^[17]	2016	B1a细胞, IgM	APRIL	APRIL过表达促进B1a细胞表达而提高ox-LDL特异性血清IgM水平,从而提高粥样斑块稳定性
Hosseini等 ^[18]	2016	B1a细胞, IgM	TLR4, MyD88	B1a细胞的TLR4-MyD88信号通过IgM延缓动脉粥样硬化进程
Chen等 ^[19]	2014	B1细胞	地塞米松	地塞米松通过增加B1细胞和Treg细胞延缓动脉粥样硬化进程
Grimm等 ^[20]	2016	B1细胞	G _{12/13}	选择性抑制巨噬细胞中G _{12/13} 信号可以增强B1细胞亚群,改善动脉粥样硬化
Gruber等 ^[21]	2016	B1细胞, IgM	Siglec-C	Siglec-C缺失可以通过增加B1细胞分泌IgM而抑制粥样斑块形成
Karper等 ^[22]	2013	B2细胞, IgG	RP105	RP105缺失可以下调B2细胞和IgG水平,延缓动脉粥样硬化进程
Chen等 ^[23]	2016	B2细胞, IgG	肠道共生菌	肠道共生菌特异性激活B2细胞,增加外周循环IgG,促进动脉粥样硬化
Tay等 ^[24]	2016	B2细胞, IgG	TNF- α	B细胞TNF- α 水平升高可以通过使细胞凋亡和产生炎症反应而促进动脉粥样硬化和粥样斑块破裂
Rattik等 ^[25]	2018	B细胞	CTB-p210	CTB-p210脉冲B细胞延缓动脉粥样硬化进程
Ponnuswamy等 ^[26]	2017	Breg细胞	血管紧张素II, BAFF	血管紧张素II与BAFF协同作用延缓动脉粥样硬化进程
Shikatani等 ^[27]	2019	IgM	c-Myb	c-Myb通过抑制B细胞分泌IgM加剧动脉粥样硬化
Centa等 ^[28]	2019	IgG	IgG	生发中心产生的IgG加剧动脉粥样硬化,但促进斑块稳定
Sage等 ^[29]	2017	IgG, IgE, IgM	XBP1	XBP1相关浆细胞反应延缓动脉粥样硬化

APRIL, a proliferation-inducing ligand, 增殖诱导配体; ox-LDL, oxidized low-density lipoprotein, 氧化修饰低密度脂蛋白; TLR4, Toll-like receptor 4, Toll样受体4; MyD88, myeloid differentiation primary response 88, 髓样分化主要反应88; Treg, regulatory T cell, 调节性T细胞; Siglec-G, sialic acid-binding immunoglobulin-like lectin G, 唾液酸结合免疫球蛋白样凝集素G; TNF- α , tumor necrosis factor- α , 肿瘤坏死因子- α ; CTB-p210, ApoB100-derived peptide p210, ApoB100衍生肽p210; BAFF, B cell activating factor, B细胞活化因子; XBP1, X-box binding protein 1, X盒结合蛋白1

可能与APRIL促进B1a细胞表达而提高ox-LDL特异性血清IgM水平有关^[17]。(2)为确定Toll样受体(TLR)是否在B1a细胞介导的动脉粥样硬化保护中起作用,选择性地将TLR2、TLR4、TLR9缺失或髓样分化主要反应88(MyD88)缺失的B1a细胞过继转移至脾切除导致B1a细胞缺失的ApoE^{-/-}小鼠中,发现TLR4和MyD88可以通过提高外周血IgM水平而减弱动脉粥样硬化的病理损害,在减少凋亡细胞和坏死核心的同时,降低肿瘤坏死因子(TNF)、IL-1 β 和IL-18等炎症因子的表达水平^[18]。(3)在ApoE^{-/-}动脉粥样硬化小鼠模型中,地塞米松可通过提高疾病相关抗原特异性B1细胞和调节性T细胞(Treg)数目而降低动脉粥样硬化的严重程度,并增加B1细胞表面IL-10的表达^[19]。(4)抑制巨噬细胞G_{12/13}信号强度可以增强B1细胞亚群的功能,使模型小鼠动脉粥样硬化病情得以改善^[20]。(5)对敲除唾液酸结合免疫球蛋白样凝集素G(Siglec-G)的动脉粥样硬化易感小鼠的观察结果发现,敲除Siglec-G的小鼠B1细胞IgM表达水平升高,其粥样斑块进程明显受到抑制^[21]。(6)将TLR调控因子RP105(CD180)敲除的小

鼠骨髓转移至Ldlr^{-/-}模型小鼠,与转移野生型骨髓相比,通过下调B2细胞和IgG表达水平,抑制粥样斑块的形成,显示出由TLR途径介导的动脉粥样硬化的新方式^[22]。(7)在高脂血症情况下,肠道共生菌特异性激活动脉粥样硬化小鼠B2细胞亚群,导致血管周围脂肪组织中的B2细胞募集,随后增加外周循环中的IgG,促进疾病发展^[23]。(8)B细胞表面TNF- α 敲除的小鼠,比未敲除小鼠的动脉粥样硬化程度降低,由B2细胞产生的TNF- α 具有促进主动脉和巨噬细胞表面TNF- α 分泌的作用,进而使凋亡细胞和炎症因子IL-1 β 和单核细胞趋化蛋白-1(MCP-1)表达水平升高、动脉粥样硬化病变进展以及粥样斑块破裂^[24]。(9)ApoB100衍生肽p210和霍乱毒素B亚基(CTB-p210)脉冲B细胞可诱导膜结合转化生长因子- β (mTGF- β)和Treg细胞表达升高,使ApoE^{-/-}小鼠动脉粥样硬化程度得到缓解^[25]。(10)血管紧张素II与B细胞活化因子(BAFF)协同作用具有诱导调节性B细胞(Breg)分泌IL-10的作用,使小鼠动脉粥样硬化炎症反应减弱^[26](表1,图2)。

另有一些动物研究主要针对B细胞分泌抗体。



例如,小鼠骨髓造血来源核转录因子 c-Myb 具有抑制 B 细胞分泌 IgM 的功能,降低 ox-LDL 特异性 IgM 表达水平,可使动脉粥样硬化炎症反应加剧^[27];由 ApoE-/- 小鼠脾脏、淋巴结生发中心产生的 IgG 可促进动脉平滑肌细胞增殖,使动脉粥样硬化进一步恶化,但具有维持粥样斑块稳定的作用^[28];对 B 细胞特异性 X 盒结合蛋白 1(XBP-1) 敲除小鼠的观察证实, XBP-1 可减弱浆细胞产生抗体,使血清 IgG、IgE 和 IgM 表达水平降低,并使粥样斑块局部无抗体沉积,主动脉根部和弓部横截面斑块面积增大,促进病情进展^[29](表 1,图 2)。除了对 IgM 和 IgG 的研究, IgE 的潜在致动脉粥样硬化作用也日益得到认识,经 IgE 治疗后,动脉粥样硬化小鼠斑块区域的肥大细胞释放减少,而由肥大细胞释放的组胺则具有致动脉粥样硬化效应^[30]。虽然 IgA 与人类小血管炎存在正相关关系,但 IgA 在动脉粥样硬化中的作用还有待进一步研究^[16]。动脉粥样硬化机制的复杂性影响我们对其分子水平机制的了解,未来更精确地靶向不同功能的 B 细胞是重要的研究方向。

2. B 细胞相关动脉粥样硬化性急性缺血性卒中及其预防 当粥样斑块进展并阻塞颅内大动脉血流时即可诱发缺血性卒中,其发生率在亚洲人、黑

种人和西班牙裔人中较高,且明显高于白种人^[31],而 B 细胞则可正性或负性调节动脉粥样硬化进程并影响疾病的发生与发展。一项针对心血管病的队列研究随机选择 700 例正常受试者进行为期 15 年的随访,其结果显示, CD19⁺CD40⁺B 细胞可降低缺血性卒中的发生风险,这一作用与单核白细胞对 IL-10 的释放有关;反之, CD19⁺CD86⁺B 细胞可使缺血性卒中事件的发生风险增加,与单核白细胞所释放的多种促炎性因子的释放增加有关^[32]。业已证实缺血、缺氧、运动预处理能有效预防脑卒中,当实验动物或患者预先暴露于短暂的刺激环境中,可以诱使机体产生保护性炎症反应,减少梗死灶体积和血-脑屏障(BBB)的破坏,改善其神经功能和认知功能的恢复^[33]。动物研究表明,缺氧预处理后 12 小时,外周循环中的 B 细胞数目即显著增加,并可以透过受损的血-脑屏障进入脑组织,诱导 CXC 型趋化因子配体 12(CXCL12)表达水平升高,以增强抗炎反应作用^[34];此外,高海拔地区的人群长期暴露于低氧环境中,脑卒中风险较低海拔地区人群降低,而健康个体暴露于低氧环境 4 周后即可出现外周血 B 细胞相关性 IgG、IgM 和 IgA 表达水平的升高^[35]。动物实验结果显示,强迫运动可使缺血性卒中模型大鼠

梗死灶体积缩小,而自愿运动大鼠则运动功能获得明显改善,自愿运动可提高腹腔 B1 细胞含量,并使外周循环中的 IgM 表达水平随之相应升高^[36]。而缺血预处理可上调缺血模型小鼠 IL-1 β 表达水平,诱导 B 细胞激活和免疫球蛋白分泌^[37]。

3. B 细胞对急性缺血性卒中的保护作用及其不良反应 目前,有关 B 细胞在急性缺血性卒中恢复期的作用尚未达成共识。大脑中动脉闭塞(MCAO)动物实验结果显示,通过立体定向细胞递送方法,可避开血-脑屏障直接将 B 细胞植入 B 细胞缺陷模型(μ MT-/-)小鼠之纹状体,移植治疗后大脑皮质梗死灶体积显著缩小,提示 B 细胞对急性缺血性卒中恢复期神经元损伤具有保护作用,可以作为急性缺血性卒中恢复期的新型免疫治疗剂^[38]。此外,无论缺血之前或之后经尾静脉注射过继转移 IL-10⁺B 细胞,对防止梗死灶体积的扩大和预防神经性炎症反应均有效,表明 IL-10 分泌型 B 细胞是缺血性卒中的主要调节细胞类型^[39-41]。与此同时,B 细胞亦参与缺血性损伤,有研究显示,急性缺血性卒中患者会发生 B 细胞对脑卒中的聚集反应,即在梗死区域聚集,产生 IgA 和 IgG 抗体,从而诱发痴呆^[42]。目前,已有多种针对 B 细胞的自身免疫性疾病治疗药物经美国食品与药品管理局(FDA)批准上市,预示急性缺血性卒中患者的致病性 B 细胞免疫应答是可以治疗的^[43](图 2)。

4. B 细胞在急性缺血性卒中预防与治疗中的临床价值 靶向 B 细胞亚群的 B 细胞耗竭疗法对动脉粥样硬化具有保护作用,目前最为常用的药物是针对 B 细胞特异性细胞表面分子(如 CD20)和生存因子(如 BAFF)的单克隆抗体。研究表明,通过尾静脉注射抗 CD20 特异性单克隆抗体,以优先耗竭 ApoE-/-和 Ldlr-/-模型小鼠体内的 B2 细胞,达到保留天然抗体 IgM、延缓动脉粥样硬化进程的目的,有助于缺血性卒中的预防^[44]。此外,根据 BAFF 受体缺失 ApoE-模型小鼠的动脉粥样硬化保护作用,可考虑采用抗 BAFF 单克隆抗体,通过阻断其与受体结合,选择性耗竭致动脉粥样硬化性 B2 细胞,保留 B1a 细胞,在缺血性卒中的病理学过程中发挥预防性保护作用^[45]。目前 Belimumab、Tbalumab 和 Blisibimod 等抗 BAFF 单克隆抗体已用于自身免疫性疾病和慢性淋巴细胞白血病的治疗,有助于启发 B 细胞治疗人类中枢神经系统疾病的探索^[46]。值得注意的是,长期 B 细胞耗竭疗法可导致体液免疫缺

陷,使感染性疾病和心脑血管病的发生风险增加。目前,人类用于治疗急性缺血性卒中的方案主要局限于重组组织型纤溶酶原激活物(rt-PA)静脉溶栓和机械取栓等血管内治疗,而由 IL-10 介导的 Breg 细胞免疫疗法是治疗急性缺血性卒中炎症反应的突破口。动物实验提示,于大脑中动脉缺血后 24 小时尾静脉注射 Breg 细胞,可使小鼠梗死灶体积缩小、神经功能改善,这一治疗时间窗超过 rt-PA 静脉溶栓治疗时间窗,提示 Breg 细胞对治疗急性缺血性卒中具有一定临床参考价值^[47]。

三、展望

目前对于 B 细胞的功能和作用机制的研究正在进行中,我们对 B 细胞免疫调控动脉粥样硬化和缺血性卒中的理解也在进一步加深。B 细胞的靶向治疗在实验性动物中取得了很大进展,临床上也已经用于其他免疫相关疾病的治疗。通过开展更多高质量临床试验,B 细胞免疫治疗有望在未来为缺血性卒中提供更为精确和有效的治疗选择。

利益冲突 无

参 考 文 献

- [1] Hansson GK, Jonasson L, Holm J, Claesson-Welsh L. Class II MHC antigen expression in the atherosclerotic plaque: smooth muscle cells express HLA-DR, HLA-DQ and the invariant gamma chain[J]. Clin Exp Immunol, 1986, 64:261-268.
- [2] Abdolmaleki F, Gheibi Hayat SM, Bianconi V, Johnston TP, Sahebkar A. Atherosclerosis and immunity: a perspective[J]. Trends Cardiovasc Med, 2019, 29:363-371.
- [3] Jian Z, Liu R, Zhu X, Smerin D, Zhong Y, Gu L, Fang W, Xiong X. The involvement and therapy target of immune cells after ischemic stroke[J]. Front Immunol, 2019, 10:2167.
- [4] Srikakulapu P, McNamara CA. B cells and atherosclerosis[J]. Am J Physiol Heart Circ Physiol, 2017, 312:H1060-1067.
- [5] Houtkamp MA, de Boer OJ, van der Loos CM, van der Wal AC, Becker AE. Adventitial infiltrates associated with advanced atherosclerotic plaques: structural organization suggests generation of local humoral immune responses[J]. J Pathol, 2001, 193:263-269.
- [6] Yin C, Mohanta SK, Srikakulapu P, Weber C, Habenicht AJ. Artery tertiary lymphoid organs: powerhouses of atherosclerosis immunity[J]. Front Immunol, 2016, 7:387.
- [7] Baumgarth N. B-1 cell heterogeneity and the regulation of natural and antigen-induced IgM production[J]. Front Immunol, 2016, 7:324.
- [8] Hilgendorf I, Theurl I, Gerhardt LM, Robbins CS, Weber GF, Gonen A, Iwamoto Y, Degousee N, Holderried TA, Winter C, Zirik A, Lin HY, Sukhova GK, Butany J, Rubin BB, Witztum JL, Libby P, Nahrendorf M, Weissleder R, Swirski FK. Innate response activator B cells aggravate atherosclerosis by stimulating T helper-1 adaptive immunity[J]. Circulation, 2014, 129:1677-1687.
- [9] Vaughan AT, Roghanian A, Cragg MS. B cells: masters of the immunoverse[J]. Int J Biochem Cell Biol, 2011, 43:280-285.
- [10] Hamel KM, Liarski VM, Clark MR. Germinal center B-cells[J].

- Autoimmunity, 2012, 45:333-347.
- [11] Lund FE. Cytokine-producing B lymphocytes: key regulators of immunity[J]. *Curr Opin Immunol*, 2008, 20:332-338.
- [12] Wang RX, Yu CR, Dambuza IM, Mahdi RM, Dolinska MB, Sergeev YV, Wingfield PT, Kim SH, Egwuagu CE. Interleukin-35 induces regulatory B cells that suppress autoimmune disease [J]. *Nat Med*, 2014, 20:633-641.
- [13] Huan T, Zhang B, Wang Z, Joechanes R, Zhu J, Johnson AD, Ying S, Munson PJ, Raghavachari N, Wang R, Liu P, Courchesne P, Hwang SJ, Assimes TL, McPherson R, Samani NJ, Schunkert H, Meng Q, Suver C, O'Donnell CJ, Derry J, Yang X, Levy D; Coronary ARteryDisease Genome Wide Replication and Meta - Analysis (CARDIoGRAM) Consortium, International Consortium for Blood Pressure GWAS (ICBP). A systems biology framework identifies molecular underpinnings of coronary heart disease [J]. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*, 2013, 33:1427-1434.
- [14] Caligiuri G, Nicoletti A, Poirier B, Hansson GK. Protective immunity against atherosclerosis carried by B cells of hypercholesterolemic mice [J]. *J Clin Invest*, 2002, 109:745-753.
- [15] Major AS, Fazio S, Linton MF. B - lymphocyte deficiency increases atherosclerosis in LDL receptor - null mice [J]. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*, 2002, 22:1892-1898.
- [16] Sage AP, Tsiantoulas D, Binder CJ, Mallat Z. The role of B cells in atherosclerosis [J]. *Nat Rev Cardiol*, 2019, 16:180-196.
- [17] Bernelot Moens SJ, van Leuven SI, Zheng KH, Havik SR, Versloot MV, van Duivenvoorde LM, Hahne M, Stroes ES, Baeten DL, Hamers AA. Impact of the B cell growth factor APRIL on the qualitative and immunological characteristics of atherosclerotic plaques [J]. *PLoS One*, 2016, 11:E0164690.
- [18] Hosseini H, Li Y, Kanellakis P, Tay C, Cao A, Liu E, Peter K, Tipping P, Toh BH, Bobik A, Kyaw T. Toll-like receptor (TLR) 4 and MyD88 are essential for atheroprotection by peritoneal B1a B cells [J]. *J Am Heart Assoc*, 2016, 5:E002947.
- [19] Chen A, Geng Y, Ke H, Constant L, Yan Z, Pan Y, Lee P, Tan I, Williams K, George S, Munirathinam G, Reardon CA, Getz GS, Wang B, Zheng G. Cutting edge: dexamethasone potentiates the responses of both regulatory T cells and B-1 cells to antigen immunization in the ApoE(-/-) mouse model of atherosclerosis [J]. *J Immunol*, 2014, 193:35-39.
- [20] Grimm M, Tischner D, Troidl K, Albarrán Juárez J, Sivaraj KK, Ferreira-Bouzas N, Geisslinger G, Binder CJ, Wettschreck N. S1P2/G12/13 signaling negatively regulates macrophage activation and indirectly shapes the atheroprotective B1 - cell population [J]. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*, 2016, 36:37-48.
- [21] Gruber S, Hendriks T, Tsiantoulas D, Ozsvar - Kozma M, Göderle L, Mallat Z, Witztum JL, Shiri-Sverdlov R, Nitschke L, Binder CJ. Sialic acid - binding immunoglobulin - like lectin G promotes atherosclerosis and liver inflammation by suppressing the protective functions of B-1 cells [J]. *Cell Rep*, 2016, 14: 2348-2361.
- [22] Karper JC, de Jager SC, Ewing MM, de Vries MR, Bot I, van Santbrink PJ, Redeker A, Mallat Z, Binder CJ, Arens R, Jukema JW, Kuiper J, Quax PH. An unexpected intriguing effect of Toll - like receptor regulator RP105 (CD180) on atherosclerosis formation with alterations on B - cell activation [J]. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*, 2013, 33:2810-2817.
- [23] Chen L, Ishigami T, Nakashima - Sasaki R, Kino T, Doi H, Minegishi S, Umemura S. Commensal microbe - specific activation of B2 cell subsets contributes to atherosclerosis development independently of lipid metabolism [J]. *E Bio Medicine*, 2016, 13:237-247.
- [24] Tay C, Liu YH, Hosseini H, Kanellakis P, Cao A, Peter K, Tipping P, Bobik A, Toh BH, Kyaw T. B-cell-specific depletion of tumour necrosis factor alpha inhibits atherosclerosis development and plaque vulnerability to rupture by reducing cell death and inflammation [J]. *Cardiovasc Res*, 2016, 111:385-397.
- [25] Rattik S, Mantani PT, Yao Mattisson I, Ljungerantz I, Sundius L, Björkbacka H, Terrinoni M, Lebens M, Holmgren J, Nilsson J, Wigren M, NordinFredrikson G. B cells treated with CTB-p210 acquire a regulatory phenotype in vitro and reduce atherosclerosis in apolipoprotein E deficient mice [J]. *Vascul Pharmacol*, 2018, 111:54-61.
- [26] Ponnuswamy P, Joffre J, Herbin O, Esposito B, Laurans L, Binder CJ, Tedder TF, Zeboudj L, Loyer X, Giraud A, Zhang Y, Tedgui A, Mallat Z, Ait-Oufella H. Angiotensin II synergizes with BAFF to promote atheroprotective regulatory B cells [J]. *Sci Rep*, 2017, 7:4111.
- [27] Shikatanı EA, Besla R, Ensan S, Upadhye A, Khyzha N, Li A, Emoto T, Chiu F, Degousee N, Moreau JM, Perry HM, Thayaparan D, Cheng HS, Pacheco S, Smyth D, Noyan H, Zavitz CC, Bauer CM, Hilgendorf I, Libby P, Swirski FK, Gommerman JL, Fish JE, Stampfli MR, Cybulsky MI, Rubin BB, Paige CJ, Bender TP, McNamara CA, Husain M, Robbins CS. c - Myb exacerbates atherosclerosis through regulation of protective IgM-producing antibody-secreting cells [J]. *Cell Rep*, 2019, 27:2304-2312.
- [28] Centa M, Jin H, Hofste L, Hellberg S, Busch A, Baumgartner R, Verzaal NJ, Lind Enoksson S, Perisic Matic L, Boddul SV, Atzler D, Li DY, Sun C, Hansson GK, Ketelhuth DFJ, Hedin U, Wermeling F, Lutgens E, Binder CJ, Maegdesfessel L, Malin SG. Germinal center-derived antibodies promote atherosclerosis plaque size and stability [J]. *Circulation*, 2019, 139:2466-2482.
- [29] Sage AP, Nus M, BagchiChakraborty J, Tsiantoulas D, Newland SA, Finigan AJ, Masters L, Binder CJ, Mallat Z. X-box binding protein - 1 dependent plasma cell responses limit the development of atherosclerosis [J]. *Circ Res*, 2017, 121:270-281.
- [30] Tsiantoulas D, Bot I, Ozsvar-Kozma M, Göderle L, Perkmann T, Hartvigsen K, Conrad DH, Kuiper J, Mallat Z, Binder CJ. Increased plasma IgE accelerate atherosclerosis in secreted IgM deficiency [J]. *Cir Res*, 2017, 120:78-84.
- [31] Jeng JS, Tang SC, Liu HM. Epidemiology, diagnosis and management of intracranial atherosclerotic disease [J]. *Expert Rev Cardiovasc Ther*, 2010, 8:1423-1432.
- [32] Mantani PT, Ljungerantz I, Andersson L, Alm R, Hedblad B, Björkbacka H, Nilsson J, Fredrikson GN. Circulating CD40 + and CD86 + B cell subsets demonstrate opposing associations with risk of stroke [J]. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*, 2014, 34: 211-218.
- [33] Selvaraj UM, Poinatte K, Torres V, Ortega SB, Stowe AM. Heterogeneity of B cell functions in stroke - related risk, prevention, injury, and repair [J]. *Neurotherapeutics*, 2016, 13: 729-747.
- [34] Selvaraj UM, Ortega SB, Hu R, Gilchrist R, Kong X, Partin A, Plautz EJ, Klein RS, Gidday JM, Stowe AM. Preconditioning-induced CXCL12 upregulation minimizes leukocyte infiltration after stroke in ischemia-tolerant mice [J]. *J Cereb Blood Flow Metab*, 2017, 37:801-813.
- [35] Serebrovskaya TV, Nikolsky IS, Nikolska VV, Mallet RT, Ishchuk VA. Intermittent hypoxia mobilizes hematopoietic progenitors and augments cellular and humoral elements of innate immunity in adult men [J]. *High Alt Med Biol*, 2011, 12: 243-252.
- [36] Elphick GF, Wieseler - Frank J, Greenwood BN, Campisi J, Flesher M. B-1 cell (CD5+/CD11b+) numbers and nlgM levels

- are elevated in physically active vs. sedentary rats[J]. *J Appl Physiol*, 2003, 95:199-206.
- [37] Shin JA, Park EM, Choi JS, Seo SM, Kang JL, Lee KE, Cho S. Ischemic preconditioning-induced neuroprotection is associated with differential expression of IL-1 β and IL-1 receptor antagonist in the ischemic cortex[J]. *J Neuroimmunol*, 2009, 217:14-19.
- [38] Chen Y, Bodhankar S, Murphy SJ, Vandembark AA, Alkayed NJ, Offner H. Intraatrial B-cell administration limits infarct size after stroke in B-cell deficient mice[J]. *Metab Brain Dis*, 2012, 27:487-493.
- [39] Ren X, Akiyoshi K, Dziennis S, Vandembark AA, Herson PS, Hurn PD, Offner H. Regulatory B cells limit CNS inflammation and neurologic deficits in murine experimental stroke[J]. *J Neurosci*, 2011, 31:8556-8563.
- [40] Offner H, Hurn PD. A novel hypothesis: regulatory B lymphocytes shape outcome from experimental stroke[J]. *Transl Stroke Res*, 2012, 3:324-330.
- [41] Bodhankar S, Chen Y, Vandembark AA, Murphy SJ, Offner H. Treatment of experimental stroke with IL-10-producing B-cells reduces infarct size and peripheral and CNS inflammation in wild-type B-cell-sufficient mice[J]. *Metab Brain Dis*, 2014, 29:59-73.
- [42] Doyle KP, Quach LN, Solé M, Axtell RC, Nguyen TV, Soler-Llavina GJ, Jurado S, Han J, Steinman L, Longo FM, Schneider JA, Malenka RC, Buckwalter MS. B-lymphocyte-mediated delayed cognitive impairment following stroke[J]. *J Neurosci*, 2015, 35:2133-2145.
- [43] Doyle KP, Buckwalter MS. Does B-lymphocyte-mediated autoimmunity contribute to post-stroke dementia[J]? *Brain Behav Immun*, 2017, 64:1-8.
- [44] Ait-Oufella H, Herbin O, Bouaziz JD, Binder CJ, Uyttenhove C, Laurans L, Taleb S, Van Vré E, Esposito B, Vilar J, Sirvent J, Van Snick J, Tedgui A, Tedder TF, Mallat Z. B cell depletion reduces the development of atherosclerosis in mice[J]. *J Exp Med*, 2010, 207:1579-1587.
- [45] Kyaw T, Cui P, Tay C, Kanellakis P, Hosseini H, Liu E, Rolink AG, Tipping P, Bobik A, Toh BH. BAFF receptor mAb treatment ameliorates development and progression of atherosclerosis in hyperlipidemic ApoE(-/-) mice[J]. *PLoS One*, 2013, 8:E60430.
- [46] Sage AP, Mallat Z. Readapting the adaptive immune response-therapeutic strategies for atherosclerosis[J]. *Br J Pharmacol*, 2017, 174:3926-3939.
- [47] Seifert HA, Vandembark AA, Offner H. Regulatory B cells in experimental stroke[J]. *Immunology*, 2018, 154:169-177.

(收稿日期:2019-12-16)

· 小词典 ·

中英文对照名词词汇(二)

- 共同数据元 common data element(CDE)
- 谷氨酸脱羧酶 glutamic acid decarboxylase(GAD)
- 国际抗癫痫联盟
International League Against Epilepsy(ILAE)
- 国际胸腺恶性肿瘤兴趣组
International Thymic Malignancy Interest Group(ITMIG)
- 核苷酸结合寡聚化结构域
nucleotide-binding oligomerization domain containing(NOD)
- 核苷酸结合寡聚化结构域样受体蛋白 3
nucleotide-binding oligomerization domain-like receptor protein 3(NLRP3)
- 核因子- κ B nuclear factor- κ B(NF- κ B)
- X 盒结合蛋白 1 X-box binding protein 1(XBP-1)
- 活性氧 reactive oxygen species(ROS)
- 获得性免疫缺陷综合征
acquired immunodeficiency syndrome(AIDS)
- 肌肉特异性受体酪氨酸激酶
muscle-specific receptor tyrosine kinase(MuSK)
- 肌酸 creatine(Cr)
- 肌酸激酶 creatine kinase(CK)
- 肌无力肌肉量表 Myasthenic Muscular Score(MMS)
- Lambert-Eaton 肌无力综合征
Lambert-Eaton myasthenic syndrome(LEMS)
- 急性炎症脱髓鞘性多发性神经根神经病
acute inflammatory demyelinating polyradiculoneuropathy (AIDP)
- 集落刺激因子 1 受体
colony stimulating factor 1 receptor(CSF1R)
- 剂量-时间曲线下面积
area under the dose-time curve(AUDTC)
- 继发进展型多发性硬化
secondary progressive multiple sclerosis(SPMS)
- N-甲基-D-天冬氨酸受体
N-methyl-D-aspartate receptor(NMDAR)
- 甲状腺过氧化物酶 thyroid peroxidase(TPO)
- 甲状腺球蛋白 thyroglobulin(TG)
- 僵人综合征 stiff-person syndrome(Stiff)
- 僵肢综合征 stiff limb syndrome(SLS)
- 接触蛋白相关蛋白-2
contactin-associated protein-like 2(CASPR2)
- 进行性多灶性白质脑病
progressive multifocal leukoencephalopathy(PML)
- 静脉注射免疫球蛋白 intravenous immunoglobulin(IVIg)
- 静息态功能磁共振成像
resting-state functional magnetic resonance imaging (rs-fMRI)
- 巨噬细胞炎性蛋白-1 α
macrophage inflammatory protein-1 α (MIP-1 α)
- 抗体依赖性细胞介导的细胞毒性
antibody-dependent cell-mediated cytotoxicity(ADCC)
- 抗癫痫药物 antiepileptic drugs(AEDs)
- 可提取性核抗原 extractable nuclear antigen(ENA)