

综述

B 淋巴细胞在视神经脊髓炎谱系疾病发病中的作用

韩 露¹, 李 梅², 朱德生¹, 李则堃¹, 刘明媛², 管阳太¹

1. 上海交通大学 医学院附属仁济医院神经内科, 上海 200001; 2. 第二军医大学附属长海医院神经内科, 上海 200433

[摘要] 视神经脊髓炎谱系疾病 (neuromyelitis optica spectrum disorder, NMOSD) 是以体液免疫介导为主的一类中枢神经系统自身免疫性疾病谱系, 特异性表达水通道蛋白-4 (aquaporin-4, AQP-4) 抗体, 常以视神经和脊髓受累为主要表现。但临床中 AQP-4 抗体表达水平与疾病活动度和复发率往往不呈正比, 提示其他途径介导了疾病的发生。临床和基础研究中均有许多现象提示 B 淋巴细胞在 NMOSD 的发病机制中发挥了重要作用。该文主要对 B 淋巴细胞在 NMOSD 发病机制中的作用进行综述, 从 B 淋巴细胞的抗原提呈、体液免疫、调节性 B 淋巴细胞效应及免疫耐受等角度阐述 B 淋巴细胞介导 NMOSD 的发病过程。

[关键词] 视神经脊髓炎谱系疾病; B 淋巴细胞; 发病机制

[DOI] 10.3969/j.issn.1674-8115.2018.01.023 **[中图分类号]** R593.2 **[文献标志码]** A

Role of B lymphocytes in pathogenesis of neuromyelitis optica spectrum disorder

HAN Lu¹, LI Mei², ZHU De-sheng¹, LI Ze-zhi¹, LIU Ming-yuan², GUAN Yang-tai¹

1. Department of Neurology, Renji Hospital, Shanghai Jiao Tong University School of Medicine, Shanghai 200001, China; 2. Department of Neurology, Changhai Hospital, Second Military Medical University, Shanghai 200433, China

[Abstract] The neuromyelitis optica spectrum disorders (NMOSD) are a spectrum of central nervous system autoimmune diseases caused by humoral-mediated immunity. NMOSD is characterized by specific expression of aquaporin-4 (AQP-4) antibody and involvement of optic nerve and spinal cord. However, the expression level of AQP-4 antibody is not directly proportional to disease activity and recurrence rate, suggesting that multiple mechanisms have been involved in mediating the process of disease. Many evidences of clinical and basic experiments indicated that B lymphocytes play an important role in the pathogenesis of NMOSD. This paper mainly summarized the role of B lymphocytes in the pathogenesis of NMOSD, including aspects of antigen presentation, humoral immunity, regulatory B cell effect and B cell immune tolerance.

[Key words] neuromyelitis optica spectrum disorder; B lymphocytes; pathogenesis

视神经脊髓炎谱系疾病 (neuromyelitis optica spectrum disorder, NMOSD) 是以体液免疫介导为主的一类中枢神经系统自身免疫性疾病谱系, 常以视神经和脊髓受累为表现, 中青年女性中多见, 复发率及致残率较高, 严重影响患者生活质量^[1-2]。既往曾诊断为视神经脊髓炎 (neuromyelitis optica, NMO), 临床上表现为视神经炎 (optic neuritis, ON) 和长节段横贯性脊髓炎 (longitudinally extensive transverse myelitis, LETM)^[2]。2015 年国际 NMO 诊断小组正式取消 NMO 诊断, 整合为 NMOSD^[3]。NMOSD 发病机制尚未明确, 但临床和基础研究均有许多结果提示 B 淋巴细胞

(简称 B 细胞) 在 NMOSD 的发病机制中发挥了重要作用。本文就 B 细胞在 NMOSD 发病机制中的作用进行综述, 包括促炎效应、调节性 B 细胞效应、B 细胞免疫耐受受损等, 并简要总结以这些对象为治疗靶点的治疗方案, 为 NMOSD 的研究方向提供思路。

约 75% 的 NMOSD 患者外周血或脑脊液中可检测到 B 细胞分泌的自身免疫性水通道蛋白-4 (aquaporin-4, AQP-4) 抗体阳性, 同时还存在其他类型的自身抗体^[4]。2015 年相关指南中, 根据 AQP-4 检测结果, 也将该类疾病划分为 AQP-4- 抗体 (+) 和 AQP-4- 抗体 (-) 2 种类

[基金项目] 国家自然科学基金 (81200924, 81230027, 81401127); 上海市卫生和计划生育委员会基金 (201440347, 20134Y044); 上海交通大学医工交叉基金 (YG2016MS48) (National Natural Science Foundations of China, 81200924, 81230027, 81401127; Foundation of Shanghai Municipal Commission of Health and Family Planning, 201440347, 20134Y044; Shanghai Jiao Tong University Medicine-Engineering Foundation, YG2016MS48)。

[作者简介] 韩 露 (1990—), 女, 硕士生; 电子邮箱: hlkc1990@163.com。

[通信作者] 管阳太, 电子邮箱: yangtaiguan@sina.com。

型。AQP-4 抗体特异性破坏主要表现在星形胶质细胞上,造成星形胶质细胞数量集中的视神经、脊髓等部分局部炎症加剧,髓鞘脱失^[5-6]。但在临床实践中发现,AQP-4 抗体滴度水平与疾病活动度、复发并不完全相关^[7],而经过治疗缓解 NMOSD 症状后,AQP-4 抗体水平未见明显的下降^[8],由此提示 NMOSD 的发病并非单纯因 AQP-4 抗体的分泌所导致。随着研究的推进,越来越多的证据提示 B 细胞其他功能的紊乱在 NMOSD 发病中发挥重要作用^[9]。临床研究证实利妥昔单抗(rituximab)可使 NMOSD 患者复发率减少,临床症状得到缓解^[8,10]。取 NMOSD 病灶处进行病理活检,发现了 IgM 等免疫蛋白沉积和补体激活^[11-12]。

1 B 细胞在 NMOSD 发病中的作用

1.1 抗原提呈及抗原转移作用

B 细胞表面持续性表达主要组织相容性复合体(major histocompatibility complex, MHC) II 类分子,在免疫反应中可作为有效的抗原提呈细胞^[13]。B 细胞可提呈外源性可溶抗原,由 B 细胞受体(B cell receptor, BCR)特异性捕获,通过内吞、胞内加工降解后形成小肽,与 MHC- II 类分子结合富集后提呈给 T 辅助细胞,同时 B 细胞的抗原提呈作用还可有效地促进滤泡 T 辅助细胞的发育,激活的 T 辅助细胞参与 B 细胞的分化和免疫转型中,使活化的 B 细胞分泌不同类型的抗体^[14-17]。在 NMOSD 急性期,患者外周血中可监测到 IL-17A 和 IL-23 升高,表明 Th17 途径被活化^[15]。在使用 MOG 诱导的实验性自身免疫性脑脊髓炎(EAE)模型中也证实,EAE 成模的易感性依赖于 B 细胞表面的 MHC- II 类分子的表达和 MOG 识别并有效结合 BCR,使免疫信息可被呈递到 T 细胞,并且这条致病通路独立于小鼠体内分泌特异性髓鞘抗体而存在^[13]。

分布于边缘区的 B 细胞亦可起到抗原转移的作用,能将循环系统中的抗原通过与补体形成免疫复合物转运至滤泡区,传递至滤泡树突状细胞中^[18]。虽然相比于 B 细胞的抗原提呈作用,其抗原转移作用并无抗原特异性,但通过对抗原的免疫定位发现了 B 细胞在中枢和外周之间的直接迁移。另一项对于少数 NMOSD 患者外周循环系统和脑脊液中 B 细胞类型的分析也证实,外周中的浆母细胞(plasmablast)会在 NMOSD 发病急性期在外周和中枢之间穿梭迁移^[19]。这也高度提示了 B 细胞也有可能将中枢神经系统(central nervous system, CNS)产生的抗原携带至外周免疫器官。机体内所有的 B 细胞整体可称之为 B 细胞库,因此未来进一步对这些分布在 CNS 和外周的 B 细

胞库的深度分析或可探索出 B 细胞迁移的模式。

1.2 体液免疫作用

B 细胞主要通过各种促炎作用导致或加剧 NMOSD 的发病,包括自身免疫性抗体以及细胞因子的产生和分泌。B 细胞自原始骨髓造血干细胞开始,发育分化过程包括始祖 B 细胞(pro-B)、前体 B 细胞(pre-B)、过渡阶段 B 细胞(immature-B)、成熟 B 细胞(mature-B)等,细胞成熟后迁移至外周循环中,在机体内遇到外界抗原后活化成为效应 B 细胞,包括浆细胞(plasma-cell)、浆母细胞(plasma-blast)以及记忆 B 细胞(memory B cell)。活化的 B 细胞分泌抗体和各种类型的细胞因子,参与体液免疫^[20]。

位于骨髓和黏膜相关淋巴组织中的浆细胞负责长期分泌 Ig-G 类抗体^[21],外周产生的 AQP-4 抗体可能通过血脑屏障(blood-brain barrier, BBB)损伤后进入 CNS 引起损伤^[22]。还有研究显示驻留在外周血中的浆母细胞可能是骨髓和 CNS 中浆细胞的前体^[23],其表面免疫表型鉴定为 CD19^{int}CD27^{high}CD38^{high}CD180,与发病急性期脑脊液中筛选出的 B 细胞具有同源性,且在体外经 IL-6 刺激后可分泌 AQP-4 抗体^[19,24]。这些分布在外周血中的浆母细胞不仅可能会补充骨髓及 CNS 中的 B 细胞库,还可能进一步分化成浆细胞,并且通过前文提及的 B 细胞迁移途径将分泌的抗体直接转运到 CNS 中。但也正因为存在 B 细胞的中枢和外周之间的迁移效应,临床上经常观察到血清 AQP-4 抗体滴度与疾病活动程度和复发率之间无相关性,也无法设定引起复发的滴度阈值^[25]。

除了分泌抗体,B 细胞还会分泌促炎或抑炎的细胞因子加重或延缓疾病进展。IL-6、肿瘤坏死因子- α (tumor necrosis factor α , TNF- α)、B 细胞激活因子(B cell-activating factor, BAFF)和增殖诱导配体(a proliferation-inducing ligand, APRIL)等均是 B 细胞主要分泌的细胞因子,与浆细胞的存活直接相关^[26]。一项关于 IL-6 的基础实验发现,B 细胞特异性 IL-6 缺乏的 EAE 动物中临床症状明显减轻,但与发病与否并无关系;同时发现若不抑制 IL-6 的表达,仅仅通过耗竭 B 细胞并不能改善 EAE 症状,提示 IL-6 是产生疾病活性的重要因子^[27]。这个结论在临床中也得到证实,使用利妥昔单抗治疗 NMOSD 患者后,检测到 IL-6 明显减少,同时临床症状也得到改善,但此时患者外周血中 AQP-4 抗体滴度却在持续升高^[27]。IL-6 的这种效能除上文提及的可刺激浆细胞分泌 AQP-4 抗体以外,更多的还与其会促进 Th17 增生而加剧炎症有关^[15]。BAFF 和 APRIL 具有同源性,两者均可刺激体外 B 细胞活化、分化以及免疫类型转变,决定了 B 细

胞库的大小, 自身免疫性 B 细胞尤其依赖于 BAFF^[28]。既往许多 NMOSD 临床研究显示其治疗结局与 BAFF 表达量关系密切。一项利妥昔单抗 (抗 CD20 抗体) 的临床试验中, 观察到患者外周血中 BAFF 水平升高, 症状再次复发, 并且伴随着 AQP-4 抗体滴度的一过性增高^[29]。但另一项治疗成功的研究发现, 当 BAFF 水平明显下降后, 利妥昔单抗清除 B 细胞后, 治疗组中的患者症状明显改善^[8]。除了上述几个细胞因子外, B 细胞也可产生如 GM-CSF 等因子, 通过维持浆细胞的活化、调控 CNS 粒细胞募集、激活 T 细胞促炎通路等途径导致 NMOSD 发病或复发。

1.3 调节性 B 细胞的功能

体内免疫系统处于促炎和抑炎的平衡状态, 除了有促炎效应的细胞存在, 还有一类以调节性 T 细胞、浆细胞样树突状细胞以及调节性 B 细胞 (regulatory B cell, Breg) 为典型的抑炎类细胞。Breg 通常定义为通过 BCR 或 CD40 接受刺激后分泌 IL-10 的一类细胞^[30], 同时也可分泌 IL-35 及 TGF- β 发挥抑炎调节功能^[31]。目前, 根据小鼠的细胞免疫表型定义了数种人类体内的 Breg 亚型。Breg 可调节巨噬细胞和树突状细胞的功能, 抑制 CD4⁺T 细胞增殖, 增强调节性 T 细胞中 Foxp3 和 CTLA-4 的表达^[32]。临床上有报道, 在 AQP-4 抗体 (+) NMOSD 复发患者外周血中 CD19⁺CD24^{high}CD38^{high}Breg 比例减少^[33], 而在其他自身免疫性疾病, 如系统性红斑狼疮、类风湿性关节炎和干燥综合征患者中也发现了 Breg 的数量变化^[34]。向 EAE 小鼠体内提前输注 CD19⁺CD5⁺CD1d^{high}Breg 后明显减轻了 EAE 症状, IL-21 和 CD40 依赖性调节性 T 细胞的活化在抑炎过程中发挥作用^[30]。IL-21 为一种多效应细胞因子, 有临床研究证实 NMOSD 患者血清和脑脊液中 IL-21 升高^[15, 35], 但患者体内升高的 IL-21 在多大程度上能发挥对 Breg 的辅助功能尚不清楚。目前, 通过已有的研究可推测出 Breg 在抑制 NMOSD 机体 AQP-4 特异性分泌和先天免疫应答中起到重要作用, 但仍缺乏更为深入的研究探讨 NMOSD 中 Breg 的免疫调节功能, 这将是未来 NMOSD 研究关注的热点之一。

1.4 B 细胞免疫耐受性

在早期 B 细胞发育过程中, 免疫球蛋白可变区段基因重组是 B 细胞分泌广泛多样的免疫球蛋白的基础。免疫球蛋白的多样性确保了对潜在入侵的外源性抗原的广谱覆盖, 但这个过程同样会产生自身反应性 B 细胞以及无自身反应性的幼稚 B 细胞。机体的免疫耐受调控功能此时起到

监控这些异常产生的自身反应性 B 细胞的作用, 大多数产生的异常 B 细胞通过两步免疫耐受步骤被消除, 变得无反应性或免疫受体被重“编辑”^[36]。在骨髓中存在第一个检查点, 也称作中枢检查点, 这一步在 B 细胞的发育过程中清除大部分自身反应性和多抗体反应性的未成熟 B 细胞。通过第一个检查点后, 还有剩余的极小部分低水平自身反应性 B 细胞迁移到外周。此时第二个 B 细胞耐受性检查点, 即外周耐受检查点, 将这些新迁移的自身反应性 B 细胞清除, 确保剩下的成熟 B 细胞具有正确的免疫活性^[37]。因此, 当机体中 B 细胞免疫耐受调控出现异常时, 会导致自身反应性 B 细胞在外周血中累积, 导致自身抗体的大量分泌, 在系统性红斑狼疮、类风湿关节炎等自身免疫性疾病中均可观察到中枢和外周 B 细胞耐受性检查点出现障碍^[36]。

目前, 在 NMOSD 中尚未有关于 B 细胞免疫耐受调控功能受损与发病有关的直接研究, 但在 MS 中发现新迁移 B 细胞 (CD21^{low}CD10⁺IgM^{high}CD27⁻) 中未见明显增加的自身反应性 B 细胞, 而成熟 B 细胞 (CD21⁺CD10⁻IgM⁺CD27⁻) 中该类异常 B 细胞数量明显增高, 提示中枢检查点正常而外周检查点出现异常^[38]。鉴于多发性硬化 (MS) 和 NMOSD 两种疾病在发病机制上的相似性, 免疫耐受异常在 NMOSD 发病中也会起到一定作用。另有研究也证实, B 细胞耐受功能失调可能会导致 AQP-4 抗体反应性和其他自身反应性外周 B 细胞的产生^[39]。研究显示, B 细胞分泌的 AQP-4 抗体特异性致病 T 细胞的过度增殖也是有中枢耐受作用的抑制^[40-41]。综上, 调节中枢和外周 B 细胞耐受检查点可能直接影响疾病进程。此外, 通过检测上述 2 种免疫表型的 B 细胞明确免疫耐受受损部位对于 NMOSD 后续治疗也有指导意义。中枢检查点异常时, 使用利妥昔单抗等进行 B 细胞清除治疗, 若外周正处于 B 细胞重建期间, 大量自身反应性 B 细胞自骨髓中释放入血会加速疾病的再次复发; 若仅是类似于 MS 的外周检查点受损, 则开展 B 细胞清除治疗后, 外周会恢复建立正常的 B 细胞库。因此, 研究 B 细胞耐受功能不仅能够阐释 NMOSD 的发病机制, 更重要的是指导设计 NMOSD 的 B 细胞清除治疗方案。

2 以 B 细胞为相关靶点的治疗

通过对 B 细胞在 NMOSD 发病机制中的总结, 可见每个致病环节均是未来极具意义的治疗靶点。目前开展较多的包括 B 细胞清除类单克隆抗体、浆细胞清除类单克隆抗体、AQP-4 抗体阻断复合物、BAFF/APRIL 抑制剂、

IL-6 抑制剂、血浆交换/免疫吸附等。但目前上述几种治疗方案均处于临床试验过程中,同种药物在不同试验中的治疗结局差异较大,仍需更多设计严谨和大样本量的临床研究对药物有效性进行评价。如前所述,涉及 B 细胞耗竭或调解的治疗策略可能改变多种 B 细胞功能,因此在真正开展治疗时,除了使用流式细胞术分析细胞亚群外,还需结合细胞因子谱和功能测定对 B 细胞进行整体分群,一方面为更好地理解某种治疗手段发挥的生物学效应,一方面也更好地达到治疗目的。另外, B 细胞在 NMOSD 发病中仍有许多机制尚未阐明,所以依赖于相应致病机制的治疗方案仍有改进的可能。目前仍未出现以 Breg 细胞及 B 细胞耐受为靶点的治疗方案,这也将是未来 NMOSD 研究的热点领域。

3 总结和展望

综上所述, B 细胞在 NMOSD 发病中作用重大,通过多种途径参与疾病的发生。虽然 AQP-4 抗体是 NMOSD 特异性自身免疫性抗体,但其表达水平与疾病活动度的分离现象提示 B 细胞在致病过程中的作用可能重于 AQP-4 抗体本身。但其具体的致病作用仍有很多亟须明确的部分,如 Breg 的调控作用、B 细胞的耐受性等,甚至 B 细胞本身在中枢和外周间的迁移穿梭也是致病过程中的关键一环。通过新兴的技术,对中枢和外周各种类型的 B 细胞进行深度测序,有助于对 NMOSD 进行更为准确的亚型分类,揭示其不同于其他类型脱髓鞘疾病的机制,为新型有效的治疗干预提供新目标。

参·考·文·献

- [1] Wingerchuk DM, Lennon VA, Lucchinetti CF, et al. The spectrum of neuromyelitis optica[J]. *Lancet Neurol*, 2007, 6(9): 805-815.
- [2] Wingerchuk DM, Hogancamp WF, O'Brien PC, et al. The clinical course of neuromyelitis optica (Devic's syndrome)[J]. *Neurology*, 1999, 53(5): 1107-1114.
- [3] Wingerchuk DM, Banwell B, Bennett JL, et al. International consensus diagnostic criteria for neuromyelitis optica spectrum disorders[J]. *Neurology*, 2015, 85(2): 177-189.
- [4] Waters PJ, Pittock SJ, Bennett JL, et al. Evaluation of aquaporin-4 antibody assays[J]. *Clin Exp Neuroimmunol*, 2014, 5(3): 290-303.
- [5] Bennett JL, Lam C, Kalluri SR, et al. Intrathecal pathogenic anti-aquaporin-4 antibodies in early neuromyelitis optica[J]. *Ann Neurol*, 2009, 66(5): 617-629.
- [6] Saadoun S, Waters P, Bell BA, et al. Intra-cerebral injection of neuromyelitis optica immunoglobulin G and human complement produces neuromyelitis optica lesions in mice[J]. *Brain*, 2010, 133(Pt 2): 349-361.
- [7] Kitley J, Woodhall M, Waters P, et al. Myelin-oligodendrocyte glycoprotein antibodies in adults with a neuromyelitis optica phenotype[J]. *Neurology*, 2012, 79(12): 1273-1277.
- [8] Pellkofer HL, Krumbholz M, Berthele A, et al. Long-term follow-up of patients with neuromyelitis optica after repeated therapy with rituximab[J]. *Neurology*, 2011, 76(15): 1310-1315.
- [9] Wang S, Yang T, Wan J, et al. Elevated C-X-C motif ligand 13 and B-cell-activating factor levels in neuromyelitis optica during remission[J]. *Brain Behav*, 2017, 7(4): e00648.
- [10] Evangelopoulos ME, Andreadou E, Koutsis G, et al. Treatment of neuromyelitis optica and neuromyelitis optica spectrum disorders with rituximab using a maintenance treatment regimen and close CD19 B cell monitoring: a six-year follow-up[J]. *J Neurol Sci*, 2017, 372: 92-96.
- [11] Misu T, Hoftberger R, Fujihara K, et al. Presence of six different lesion types suggests diverse mechanisms of tissue injury in neuromyelitis optica[J]. *Acta Neuropathol*, 2013, 125(6): 815-827.
- [12] Lucchinetti CF, Mandler RN, McGavern D, et al. A role for humoral mechanisms in the pathogenesis of Devic's neuromyelitis optica[J]. *Brain*, 2002, 125(Pt 7): 1450-1461.
- [13] Molnarfi N, Schulze-Topphoff U, Weber MS, et al. MHC class II-dependent B cell APC function is required for induction of CNS autoimmunity independent of myelin-specific antibodies[J]. *J Exp Med*, 2013, 210(13): 2921-2937.
- [14] Lanzavecchia A. Antigen-specific interaction between T and B cells[J]. *Nature*, 1985, 314(6011): 537-539.
- [15] Wang HH, Dai YQ, Qiu W, et al. Interleukin-17-secreting T cells in neuromyelitis optica and multiple sclerosis during relapse[J]. *J Clin Neurosci*, 2011, 18(10): 1313-1317.
- [16] Fan X, Lin C, Han J, et al. Follicular helper CD4⁺ T cells in human neuroautoimmune diseases and their animal models[J]. *Mediators Inflamm*, 2015, 2015: 638968.
- [17] Deenick EK, Chan A, Ma CS, et al. Follicular helper T cell differentiation requires continuous antigen presentation that is independent of unique B cell signaling[J]. *Immunity*, 2010, 33(2): 241-253.
- [18] Cinamon G, Zachariah MA, Lam OM, et al. Follicular shuttling of marginal zone B cells facilitates antigen transport[J]. *Nat Immunol*, 2008, 9(1): 54-62.
- [19] Chihara N, Aranami T, Oki S, et al. Plasmablasts as migratory IgG-producing cells in the pathogenesis of neuromyelitis optica[J]. *PLoS One*, 2013, 8(12): e83036.
- [20] Meinel E, Krumbholz M, Hohlfeld R. B lineage cells in the inflammatory central nervous system environment: migration, maintenance, local antibody production, and therapeutic modulation[J]. *Ann Neurol*, 2006, 59(6): 880-892.
- [21] McMillan R, Longmire RL, Yelenosky R, et al. Immunoglobulin synthesis by human lymphoid tissues: normal bone marrow as a major site of IgG production[J]. *J Immunol*, 1972, 109(6): 1386-1394.
- [22] Jarius S, Paul F, Franciotta D, et al. Cerebrospinal fluid findings in aquaporin-4 antibody positive neuromyelitis optica: results from 211 lumbar punctures[J]. *J Neurol Sci*, 2011, 306(1-2): 82-90.
- [23] Radbruch A, Muehlinghaus G, Luger EO, et al. Competence and competition: the challenge of becoming a long-lived plasma cell[J]. *Nat Rev Immunol*, 2006, 6(10): 741-750.
- [24] Chihara N, Aranami T, Sato W, et al. Interleukin 6 signaling promotes anti-aquaporin 4 autoantibody production from plasmablasts in neuromyelitis optica[J]. *Proc Natl Acad Sci U S A*, 2011, 108(9): 3701-3706.
- [25] Kim SH, Kim W, Li XF, et al. Repeated treatment with rituximab based on the assessment of peripheral circulating memory B cells in patients with relapsing neuromyelitis optica over 2 years[J]. *Arch Neurol*, 2011, 68(11): 1412-1420.
- [26] Cassese G, Arce S, Hauser AE, et al. Plasma cell survival is mediated by synergistic effects of cytokines and adhesion-dependent signals[J]. *J Immunol*, 2003, 171(4): 1684-1690.
- [27] Barr TA, Shen P, Brown S, et al. B cell depletion therapy ameliorates autoimmune disease through ablation of IL-6-producing B cells[J]. *J Exp Med*, 2012, 209(5): 1001-1010.
- [28] Lesley R, Xu Y, Kallied SL, et al. Reduced competitiveness of autoantigen-engaged B cells due to increased dependence on BAFF[J]. *Immunity*, 2004, 20(4): 441-453.
- [29] Nakashima I, Takahashi T, Cree BA, et al. Transient increases in anti-aquaporin-4 antibody titers following rituximab treatment in neuromyelitis optica, in association with elevated serum BAFF levels[J]. *J Clin Neurosci*, 2011, 18(7): 997-998.
- [30] Yoshizaki A, Miyagaki T, DiLillo DJ, et al. Regulatory B cells control T-cell autoimmunity through IL-21-dependent cognate interactions[J]. *Nature*, 2012, 491(7423): 264-268.
- [31] Shen P, Roch T, Lampropoulou V, et al. IL-35-producing B cells are critical regulators of immunity during autoimmune and infectious diseases[J]. *Nature*, 2014, 507(7492): 366-370.
- [32] Kessel A, Haj T, Peri R, et al. Human CD19(+)CD25(high) B regulatory cells suppress proliferation of CD4⁺ T cells and enhance Foxp3 and CTLA-4 expression in T-regulatory cells[J]. *Autoimmun Rev*, 2012, 11(9): 670-677.
- [33] Quan C, Yu H, Qiao J, et al. Impaired regulatory function and enhanced

- intrathecal activation of B cells in neuromyelitis optica: distinct from multiple sclerosis[J]. *Mult Scler*, 2013, 19(3): 289-298.
- [34] 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.
- [35] Wu A, Zhong X, Wang H, et al. Cerebrospinal fluid IL-21 levels in Neuromyelitis Optica and multiple sclerosis[J]. *Can J Neurol Sci*, 2012, 39(6): 813-820.
- [36] Meffre E, Wardemann H. B-cell tolerance checkpoints in health and autoimmunity[J]. *Curr Opin Immunol*, 2008, 20(6): 632-638.
- [37] Wardemann H, Yurasov S, Schaefer A, et al. Predominant autoantibody production by early human B cell precursors[J]. *Science*, 2003, 301(5638): 1374-1377.
- [38] Kinnunen T, Chamberlain N, Morbach H, et al. Specific peripheral B cell tolerance defects in patients with multiple sclerosis[J]. *J Clin Invest*, 2013, 123(6): 2737-2741.
- [39] Pittock SJ, Lennon VA, de Seze J, et al. Neuromyelitis optica and non organ-specific autoimmunity[J]. *Arch Neurol*, 2008, 65(1): 78-83.
- [40] Vogel AL, Knier B, Lammens K, et al. Deletional tolerance prevents AQP4-directed autoimmunity in mice[J]. *Eur J Immunol*, 2017, 47(3): 458-469.
- [41] Sagan SA, Winger RC, Cruz-Herranz A, et al. Tolerance checkpoint bypass permits emergence of pathogenic T cells to neuromyelitis optica autoantigen aquaporin-4[J]. *Proc Natl Acad Sci U S A*, 2016, 113(51): 14781-14786.

[收稿日期] 2017-03-13

[本文编辑] 吴 洋

学术快讯

上海交通大学医学院附属瑞金医院学术期刊
Translational Neurodegeneration 被 SCIE 收录

Translational Neurodegeneration (拟定中文名为《转化神经变性病》, 简称 TN), 由上海交通大学医学院附属瑞金医院主办, 陈生弟教授主编。期刊出版已 6 年, 运行良好。2017 年 12 月, TN 被纳入 Science Citation Index Expanded (SCIE), 是国内神经病学领域的一项重要突破。2018 年 6 月, TN 将获得第一个影响因子。

TN 是实时在线、开放阅览的英文学术期刊, 主要出版神经变性疾病领域 (包括发病机制、流行病学、诊断、治疗、康复等) 的最新研究成果和进展。

欢迎相关领域的科研人员、医务人员登录网站 (www.translationalneurodegeneration.com) 阅读并投稿。

