

· 论 著 · doi:10.3969/j.issn.1671-8348.2017.07.003

## HFHD 与 HDF 对终末期肾病患者透析效果的临床分析\*

王贵霞<sup>1</sup>,李振翻<sup>2</sup>,张玉亮<sup>1</sup>,刘加强<sup>1</sup>,邹庆玲<sup>3△</sup>,王沈华<sup>4</sup>

(1. 山东省临沂市沂水中心医院血液透析室 276400;2. 山东省临沂市沂水中心医院急诊科 276400;

3. 浙江大学医学院附属第二医院肾脏内科,浙江杭州 310000;

4. 浙江大学医学院附属第二医院急诊科,浙江杭州 310000)

**[摘要]** **目的** 探究高通量血液透析(HFHD)和血液透析滤过(HDF)对终末期肾病(ESRD)患者的透析效果及其对患者死亡率的影响。**方法** 选取山东省临沂市沂水中心医院 ESRD 患者 122 例,分别采用 HFHD(HFHD 组, $n=62$ )和 HDF(HDF 组, $n=60$ )进行透析治疗,对两组患者治疗前、后血清中各指标进行检测并比较。**结果** 与治疗前比较,两组患者在治疗后血尿素氮(BUN)、血尿酸(BUA)、血肌酐(Scr)、血磷(P)、甲状旁腺素(PTH)、 $\beta_2$  微球蛋白( $\beta_2$ -MG)及半胱氨酸蛋白酶抑制剂 C(Cys-C)等指标水平均明显降低( $P<0.05$ )。HFHD 组对 P、PTH、Cys-C 的清除率明显高于 HDF 组( $t=2.479, 1.834, 1.512, P<0.05$ )。两组患者的死亡率在平均随访(12.20±3.70)个月后存在显著性差异,HDF 组的死亡率明显高于 HFHD 组( $P<0.05$ )。多因素 Cox 回归分析结果表明,HFHD 是影响 ESRD 患者死亡的重要因素( $HR=0.50, 95\%CI:0.33\sim 0.84, P=0.009$ )。**结论** HFHD 治疗 ESRD 患者对 P、PTH、Cys-C 的清除效果比 HDF 更加明显,且能降低 ESRD 患者的死亡率。

**[关键词]** 高通量血液透析;血液透析滤过;终末期肾病;死亡率**[中图分类号]** R692.5**[文献标识码]** A**[文章编号]** 1671-8348(2017)07-0871-04

## Clinical analysis on influence of HFHD and HDF on dialysis effect in patients with end-stage renal disease\*

Wang Guixia<sup>1</sup>, Li Zhenhe<sup>2</sup>, Zhang Yulaing<sup>1</sup>, Liu Jiaqiang<sup>1</sup>, Zou Qingling<sup>3△</sup>, Wang Shenhua<sup>4</sup>

(1. Hemodialysis Room, Yishui Central Hospital, Linyi, Shandong 276400, China; 2. Department of Emergency,

Yishui, Central Hospital, Linyi, Shandong 276400, China; 3. Department of Nephrology, Second Affiliated Hospital,

Medical College of Zhejiang University, Hangzhou, Zhejiang 310000, China; 4. Department of

Emergency, Second Affiliated Hospital, Medical College of Zhejiang University, Hangzhou, Zhejiang 310000, China)

**[Abstract]** **Objective** To explore the influence of high flux hemodialysis (HFHD) and hemodialysis filtration (HDF) on the dialysis effect and patients mortality in the patients with end-stage renal disease (ESRD). **Methods** One hundred and twenty-two patients with ESRD in our hospitals were selected and respectively adopted HFHD (HFHD group, 62 cases) and HDF (HDF group, 60 cases) for conducting the dialysis therapy. The serum indexes before and after treatment were detected and compared between the two groups. **Results** Compared with before treatment, the level of blood urea nitrogen (BUN), blood uric acid (BUA), serum creatinine (Scr), blood phosphorus (P), parathyroid hormone (PTH),  $\beta_2$  microglobulin ( $\beta_2$ -MG) and cysteine protease inhibitors (Cys-C) after treatment in the two groups were significantly decreased ( $P<0.05$ ). The clearance rates of P, PTH and Cys-C in the HFHD group were significantly higher than those in the HDF group ( $t=2.479, t=1.834, t=1.512, P<0.05$ ). The mortality after an average follow-up of (12.2 ± 3.7) months had statistical difference between the two groups, the mortality rate in the HDF group was significantly higher than that in the HFHD group ( $P<0.05$ ). The multivariate Cox regression analysis results showed that the HFHD was an important factor affecting death in ESRD patient ( $HR=0.50, 95\%CI:0.33\sim 0.84, P=0.009$ ). **Conclusion**

HFHD has more significant effect for clearing P, PTH,  $\beta_2$ -MG and Cys-C than HDF in ESRD patients, moreover can reduces their mortality.

**[Key words]** high-flux hemodialysis; hemodiafiltration; end-stage renal disease; mortality

终末期肾病(end stage renal disease, ESRD)为慢性肾衰竭的终末期阶段,也是最为严重的阶段,此阶段患者肾脏功能已经完全或接近完全丧失,机体内各种代谢产物和毒素大量滞留,水、电解质、酸碱平衡严重紊乱,全身各种机能受到严重损害,对患者生命健康造成了极大的威胁。近年来,慢性肾病发展至 ESRD 的发病率不断升高<sup>[1]</sup>。美国肾病数据系统(United States renal data system, USRDS)统计表明美国 ESRD 患者比率呈不断上升的趋势,预计将于 2020 年突破 77 万,近年有研究指出,我国 ESRD 患者的比率大约为 0.03%,并且以每年 12

万人的速度不断增长<sup>[2-3]</sup>。目前,临床上对 ESRD 患者主要采用肾脏替代疗法(renal replacement therapy, RRT),包括肾脏移植,腹膜透析和血液净化。血液透析和血液透析滤过(hemodialysis filtration, HDF)为目前 RRT 中主要的血液净化方法<sup>[4-5]</sup>。近年来随着医学领域的高速发展,高通量血液透析(high-flux hemodialysis, HFHD)得到了较为广泛的应用,但与临床上常用的 HDF 相比,其对 ESRD 患者透析效果尚不完全明确。本研究旨在探讨 HFHD 与 HDF 对 ESRD 患者的治疗效果,以及二者对患者的预后是否存明显的差异。

This is trial version

\* 基金项目: 国家自然科学基金资助项目(810702277)。 作者简介:王贵霞(1983—),主治医师,硕士研究生,主要从事血液透析及肾脏病的诊治研究。 △ 通信作者, E-mail: youjiegig@163.com

www.adulpdf.com

## 1 资料与方法

**1.1 一般资料** 选取山东省临沂市沂水中心医院 2012 年 1 月至 2013 年 12 月收治的 ESRD 患者 122 例,患者均符合 ESRD 的诊断标准,即肾小球滤过率(glomerular filtration rate, GFR) $<15\text{ mL}/(\text{min}\cdot 1.73\text{ m}^2)$ ,且均没有严重并发症及心、肝等重要脏器功能障碍。所有患者均在治疗前签署知情同意书。根据患者治疗方式分为 HFHD 组( $n=62$ )和 HDF 组( $n=60$ )。HFHD 组:男 33,女 29 例;年龄 42~69 岁,平均( $56.80\pm 9.30$ )岁;其中糖尿病肾病 17 例,高血压肾病 18 例,肾小球肾炎 12 例,合并多囊肾 8 例,IgA 肾炎 5 例,狼疮肾炎 2 例;体质量指数(body mass index, BMI)为( $22.70\pm 3.60$ ) $\text{kg}/\text{m}^2$ ;有残余肾功能(24 h 尿量大于 100 mL)17 例。HDF 组:男 31 例,女 29 例;年龄 46~67 岁,平均( $58.80\pm 8.70$ )岁;其中糖尿病肾病 15 例,高血压肾病 17 例,肾小球肾炎 15 例,合并多囊肾 6 例,IgA 肾炎 4 例,狼疮肾炎 3 例;BMI 为( $23.50\pm 2.90$ ) $\text{kg}/\text{m}^2$ ;有残余肾功能 18 例。两组患者的性别、年龄、BMI、有无残余肾功能及 ESRD 致病类型比较,差异无统计学意义( $P>0.05$ ),具有可比性。

### 1.2 方法

**1.2.1 治疗方法** HFHD 组采用德国费森尤斯 HDF 机(购自德国费森尤斯公司)进行 HFHD 治疗,每周透析 3 次,每次 4 h,滤膜为 Helixone,滤膜面积为  $1.40\text{ m}^2$ ,超滤系数为  $46\text{ mL}\cdot\text{h}^{-1}\cdot\text{mm Hg}^{-1}$ ,透析液流量  $500\text{ mL}/\text{min}$ 。HDF 组在血液透析的基础上每隔 5 次进行 1 次 HDF, HDF 采用的费森尤斯 4008S 透析机(购自德国费森尤斯公司),滤膜 Helixone,滤膜面积为  $1.80\text{ m}^2$ ,超滤系数为  $59\text{ mL}\cdot\text{h}^{-1}\cdot\text{mm Hg}^{-1}$ ,流量设定为  $500\text{ mL}/\text{min}$ 。两组患者均采用动静脉内瘘透析通路,透析液为碳酸氢盐透析液,并且采用低分子肝素抗凝。两组患者均治疗 15 个月。

**1.2.2 观察指标** 分别于透析前和每次透析后 30 min 对两组患者进行肘正中静脉取血,检测两组患者在进行治疗前、后血清中尿素氮(BUN)、血尿酸(BUA)、血肌酐(Scr)、血磷(P)、甲状旁腺素(PTH)、 $\beta_2$  微球蛋白( $\beta_2$ -MG)及半胱氨酸蛋白酶

抑制剂 C(Cys-C)等指标的水平(透析后的各指标值为前 10 次透析后的平均值),PTH 采用德普电化学发光仪进行测定,其他各指标均采用 DMI 全自动生化分析仪进行测定,计算尿素清除指数(Kt/V)、标准蛋白质分解代谢率(nPCR)及时间平均尿素浓度(TACurea)评估尿素透析充分性。所有患者每 2 个月进行 1 次临床随访,全面评估患者的身体状况包括身高、体质量、BMI、尿量(UV)、血压(BP)等,记录患者在透析过程中的生存状况以及死亡原因。

**1.3 统计学处理** 数据应用 SPSS19.0 软件进行统计分析。计量资料以  $\bar{x}\pm s$  表示,患者生存期采用中位随访时间表示,组间比较采用两样本  $t$  检验;计数资料以率表示,组间比较采用  $\chi^2$  检验,以  $P<0.05$  为差异有统计学意义。

## 2 结果

**2.1 两组患者治疗前、后各血清毒素水平比较** 治疗前两组患者血清中 BUN、BUA、Scr、P、PTH、 $\beta_2$ -MG 及 Cys-C 水平比较,差异无统计学意义( $P>0.05$ );治疗后两组患者血清中 BUN、BUA、Scr、P、PTH、 $\beta_2$ -MG 及 Cys-C 水平比治疗前明显下降,且差异有统计学意义( $P<0.05$ ),见表 1。

**2.2 两组患者各血清毒素指标清除率比较** HFHD 组患者体内 P、PTH、Cys-c 的清除率明显高于 HDF 组,但是  $\beta_2$ -MG 的清除率较 HDF 明显偏低,均差异有统计学意义( $P<0.05$ ),见表 2。

**2.3 两组患者尿素透析指标比较** 两组患者 Kt/V、nPCR 及 TACurea 比较,均差异无统计学意义( $P>0.05$ ),见表 3。

**2.4 两种透析方法对患者死亡率的影响及单因素回归 Cox 分析** 122 例患者均定期按时随访,平均随访( $12.20\pm 3.70$ )个月, HFHD、HDF 组平均透析随访时间分别为( $12.5\pm 2.3$ )、( $11.8\pm 3.4$ )个月。HFHD 组的生存率较 HDF 组高,两组患者的生存率比较差异有统计学意义( $P<0.05$ ),两组患者的主要死因为感染性疾病和心脑血管疾病,感染性疾病又以肺感染居首,见表 4、图 1。多因素 Cox 回归分析, HFHD、残余肾功能为影响患者生存率的重要因素;糖尿病及心脑血管疾病对患者生存率的影响不明显,见表 5。

表 1 两组患者治疗前、后各血清毒素水平比较( $\bar{x}\pm s$ )

毒素指标	HFHD 组( $n=62$ )		HDF 组( $n=60$ )	
	治疗前	治疗后	治疗前	治疗后
BUN(mmol/L)	26.31 $\pm$ 3.23	8.79 $\pm$ 2.14 <sup>a</sup>	27.30 $\pm$ 2.37	9.24 $\pm$ 2.80 <sup>a</sup>
BUA(mmol/L)	712.14 $\pm$ 43.04	352.85 $\pm$ 33.12 <sup>a</sup>	694.18 $\pm$ 56.82	333.87 $\pm$ 45.71 <sup>a</sup>
Scr(umol/L)	847.92 $\pm$ 48.46	321.55 $\pm$ 38.32 <sup>a</sup>	845.66 $\pm$ 67.31	327.70 $\pm$ 42.92 <sup>a</sup>
P(mmol/L)	2.47 $\pm$ 0.32	1.65 $\pm$ 0.23 <sup>a</sup>	2.36 $\pm$ 0.25	1.96 $\pm$ 0.32 <sup>a</sup>
PTH(pg/mL)	701.17 $\pm$ 60.35	382.12 $\pm$ 47.67 <sup>a</sup>	717.21 $\pm$ 56.22	430.30 $\pm$ 35.21 <sup>a</sup>
$\beta_2$ -MG(mg/L)	20.60 $\pm$ 2.11	11.73 $\pm$ 1.80 <sup>a</sup>	19.57 $\pm$ 3.37	9.38 $\pm$ 0.81 <sup>a</sup>
Cys-C(mmol/L)	5.38 $\pm$ 1.20	2.56 $\pm$ 0.43 <sup>a</sup>	5.76 $\pm$ 2.23	3.04 $\pm$ 0.26 <sup>a</sup>

<sup>a</sup>:  $P<0.05$ ,与治疗前比较。

表 2 两组患者各血清毒素指标清除率比较( $\bar{x}\pm s, \%$ )

分组	BUN	BUA	Scr	P	PTH	$\beta_2$ -MG	Cys-C
HFHD 组	66.91 $\pm$ 4.33	48.31 $\pm$ 4.64	62.26 $\pm$ 4.39	33.26 $\pm$ 3.11	40.31 $\pm$ 4.37	43.91 $\pm$ 4.87	52.96 $\pm$ 2.48
HDF 组	66.14 $\pm$ 3.70	45.70 $\pm$ 5.31	60.83 $\pm$ 4.24	19.58 $\pm$ 2.73	34.32 $\pm$ 5.28	56.26 $\pm$ 3.35	43.55 $\pm$ 2.70
$t$	0.834	0.133	0.933	2.419	1.184	0.303	1.512
$P$	0.459	0.837	0.182	0.014	0.032	0.038	0.008

表 3 两组患者尿素透析指标比较( $\bar{x} \pm s$ )

组别	n	Kt/V	nPCR	TACurea
HFHD 组	62	1.23±0.22	3.27±0.51	17.10±2.67
HDF 组	60	1.27±0.35	3.26±0.77	16.93±2.95
t		0.698	0.831	0.304
P		0.574	0.766	0.903

表 4 两组患者死亡原因及死亡率比较

组别	n	死亡原因[n(%)]			死亡率 (%)
		感染性疾病	心脑血管疾病	其他	
HFHD 组	62	5(8.06)	4(6.45)	2(3.23)	17.74
HDF 组	60	5(8.33)	7(11.67)	4(6.67)	26.67
$\chi^2$		0.439	0.686	0.340	0.832
P		0.793	0.041	0.063	0.017

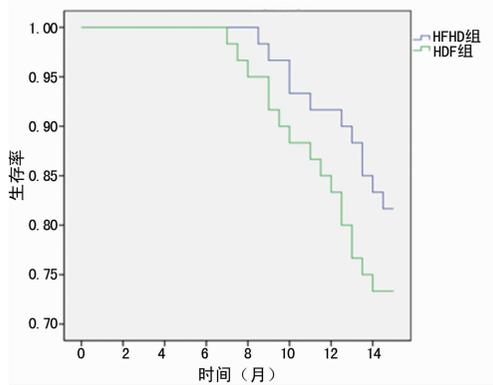


图 1 两组患者的生存曲线

表 5 两组患者的多因素 Cox 回归分析

因素	HR	95%CI	P
HFHD vs. HDF	0.50	0.33~0.84	0.009
残余肾功能(有 vs. 无)	1.02	0.99~1.04	0.007
糖尿病(有 vs. 无)	1.98	0.66~4.83	0.174
心脑血管疾病(有 vs. 无)	1.28	0.62~2.33	0.437

3 讨论

近年来,ESRD 的发生率和病死率呈现不断上升的趋势,给人们健康带来了极大的困扰<sup>[6]</sup>。由于 ESRD 患者肾功能受到严重且不可逆的损伤,使得机体内多种毒素分子不能及时充分的排除,从而诱发机体的各种病变,严重时导致机体死亡,因此需要永久性依靠 RRT(透析或肾移植)来维持基本的正常生活。血液透析作为最普遍的 RRT,其对 ESRD 患者并发症的预防及死亡率的影响受到广泛的重视<sup>[7]</sup>。目前绝大多数的 ESRD 患者均选择血液透析治疗,因此,血液透析治疗的效果及其对患者身体状况的影响一直是人们关注的重点<sup>[8]</sup>。

HFHD 是近年发展起来的通过使用 HFHD 仪器进行透析的一种血液净化技术,与常规的血透相比在减轻 ESRD 患者不良反应和降低血清毒素分子水平方面具有更好的效果<sup>[9]</sup>。HDF 作为临床另一种广泛运用的透析治疗手段,其透析效果也得到了广泛的认可。本研究就 HFHD 和 HDF 两种

透析方法对 ESRD 患者的治疗效果进行了对比分析,结果表明 HFHD 和 HDF 对患者体内的毒素分子具有较好的透析效果,二者均能使血清 BUN、BUA、Scr、P、PTH、 $\beta_2$ -MG 及 Cys-C 等指标的水平明显下降( $P < 0.05$ ),但二者对各物质的清除率不尽相同,HFHD 对 P、PTH、 $\beta_2$ -MG 及 Cys-C 的清除效果更加明显。Jiang 等<sup>[10]</sup>的研究结果显示,HFHD 较 HDF 能更加有效的清除 P、PTH、 $\beta_2$ -MG 及 IL-6,与本研究有一定的相似性,但本研究未对 IL-6 的影响进行分析。血 P 偏高是诱发继发性甲状旁腺功能亢进的独立危险因素,同时血 P 偏高会使血管平滑肌钙化,心输出量和心率增加,从而诱发一系列心血管疾病<sup>[11]</sup>。PTH 为 ESRD 患者体内中分子毒素之一,可以诱发肾性骨病、神经损伤、免疫能力降低、肾性贫血,以及心血管系统和内分泌系统损害等一系列并发症<sup>[12]</sup>。因此,彻底清除患者血清中 P 和 PTH 对减少患者的并发症和死亡率具有重要意义。 $\beta_2$ -MG 偏高是引起透析相关性淀粉样变性(DRA)的重要原因,ESRD 患者体内  $\beta_2$ -MG 一般远远高于健康者。本研究结果显示,HFHD 可以有效地清除患者体内  $\beta_2$ -MG,但  $\beta_2$ -MG 清除率与 HDF 比较差异无统计学意义( $P > 0.05$ ),与宋韩明等<sup>[13]</sup>的研究结果基本类似。Cys-C 是肾小球滤过功能的重要评价指标,有研究证明 Cys-C 的水平与透析患者心血管疾病的发生率具有重要的关系,能有效降低 Cys-C 的水平,可减少透析患者心血管并发症的发生率<sup>[14]</sup>。本研究证实了 HFHD 较 HDF 对患者体内 Cys-C 的清除具有更加良好的效果,这可能对降低心血管并发症造成的死亡率具有重要意义。近来有研究结果显示,相对于传统的血液透析方式而言,HDF 能有效降低患者不良反应的发生率,在透析治疗 31 个月后,患者的生存率较传统的血液透析治疗明显升高<sup>[15]</sup>,而本研究通过观察两组 ESRD 患者在 15 个月透析治疗内的生存状况,发现 HFHD 组患者的生存率较 HDF 组偏高,治疗的效果更加良好;进一步 Cox 多因素回归分析的结果表明 HFHD 是影响患者生存率的重要因素( $HR = 0.50, 95\%CI: 0.33 \sim 0.84, P = 0.009$ ),这与 HFHD 对体内各毒素指标的高效清除密切相关。Faulhaber 等<sup>[16]</sup>的研究结果表明,HFHD 能更好地改善患者的肾功能状态及生活质量,这也暗示患者将有更加良好的预后效果,与本研究结果具有一定的相似性。

综上所述,HFHD 和 HDF 均能对 ESRD 患者血清中的 BUN、BUA、Scr、P、PTH、 $\beta_2$ -MG 及 Cys-C 等毒性物质起到一个比较好的作用,但 HFHD 较 HDF 对 ESRD 患者体内的 P、PTH 及 Cys-C 具有更好的效果,且持续性 HFHD 能够提高 ESRD 患者生存率,但是本研究也存在样本量小等问题,且诸多因素对 ESRD 患者生存率存在重要影响如参与肾功能等,因此更加全面系统的探究 HFHD 对 ESRD 患者治疗效果和预后影响对 ESRD 的治疗具有重要意义。

参考文献

[1] Gilbertson DT, Liu JN, Xue JL, et al. Projecting the number of patients with end-stage renal disease in the United States to the year 2015[J]. J Am Soc Nephrol, 2005, 16(12):3736-3741.

[2] 陈江华. 终末期肾脏病替代治疗进展[J]. 现代实用医学, 2004, 16(12):695-697.

[3] 陶民, 樊均勋, 李正. 终末期肾脏病替代治疗的卫生经济学[J]. 四川医学, 2004, 25(2):223-225.

[4] Ward RA. Economic outcomes in chronic hemodialysis

- depend on the choice of a dialyzer? [J]. *Semin Dial*, 2011, 24(1):65-71.
- [5] Diraimondo CR, Pollak VE. Beta 2-microglobulin kinetics in maintenance hemodialysis; a comparison of conventional and high-flux dialyzers and the effects of dialyzer reuse [J]. *Am J Kidney Dis*, 1989, 13(5):390-395.
- [6] Yoshino M, Kuhlmann MK, Kotanko P, et al. International differences in dialysis mortality reflect background general population atherosclerotic cardiovascular mortality [J]. *J Am Soc Nephrol*, 2006, 17(12):3510-3519.
- [7] Masakane I. How to prescribe hemodialysis or hemodiafiltration in order to ameliorate dialysis-related symptoms and complications [J]. *Contributions Nephrol*, 2011, 168(1):53-63.
- [8] Collins AJ, Foley RN, Gilbertson DT, et al. United states renal data system public health surveillance of chronic kidney disease and end-stage renal disease [J]. *Am J Kidney Dis*, 2003, 5(1):2-7.
- [9] 兰薇, 周结学, 许凤英. 高通量血液透析与常规血液透析的临床疗效比较研究 [J]. *中国医药导刊*, 2013(2):262-263.
- [10] Jiang X, Ji F, Chen ZW, et al. Comparison of high-flux hemodialysis with hemodialysis filtration in treatment of uraemic pruritus: a randomized controlled trial [J]. *Int Urol Nephrol*, 2016, 48(9):1-9.
- [11] Eddington H, Hoefield R, Sinha S, et al. Serum phosphate and mortality in patients with chronic kidney disease [J]. *Clin J Am Soc Nephro*, 2010, 5(12):2251-2257.
- [12] 张凌. 慢性肾脏病钙磷代谢紊乱及骨病的处理 [J]. *中国实用内科杂志*, 2010, 30(2):113-115.
- [13] 宋韩明, 蔡砺, 吕继成, 等. 血液透析滤过和高通量透析对  $\beta_2$  微球蛋白清除效果的比较 [J]. *中国血液净化*, 2010, 9(1):19-24.
- [14] Jiang R, Xu C, Zhou X, et al. Detection of cystatin C biomarker for clinical measurement of renal disease by developed ELISA diagnostic kits [J]. *J Transl Med*, 2014, 12(1):1-8.
- [15] Kim HW, Kim SH, Kim YO, et al. Comparison of the impact of high-flux dialysis on mortality in hemodialysis patients with and without residual renal function [J]. *Plos One*, 2014, 9(6):e97184.
- [16] Faulhaber WR, Scholz S, Haller H, et al. Health status, renal function, and quality of life after multiorgan failure and acute kidney injury requiring renal replacement therapy [J]. *Int J Nephrol Renovasc Dis*, 2016, 9:119-128.

(收稿日期:2016-07-21 修回日期:2016-11-19)

(上接第 870 页)

172(4379):603-606.

- [2] 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.
- [3] Lee KM, Kim JI, Stott R, et al. Anti-CD45RB/anti-TIM-1-induced tolerance requires regulatory B cells [J]. *Am J Transplant*, 2012, 12(8):2072-2078.
- [4] Rowe V, Banovic T, MacDonald KP, et al. Host B cells produce IL-10 following TBI and attenuate acute GVHD after allogeneic bone marrow transplantation [J]. *Blood*, 2006, 108(7):2485-2492.
- [5] Langier S, Galvani RG, Alves AP, et al. Prolonged acceptance of skin grafts induced by B cells places regulatory T cells on the histopathology scene [J]. *Braz J Med Biol Res*, 2012, 45(10):942-947.
- [6] Wolf SD, Dittel BN, Hardardottir F, and Janeway, C. A. Jr. 1996. Experimental autoimmune encephalomyelitis induction in genetically B cell-deficient mice [J]. *J Exp Med*, 1996, 184(6):2271-2278.
- [7] Yanaba K, Bouaziz JD, Haas KM, et al. A regulatory B cell subset with a unique CD1d hi CD5<sup>+</sup> phenotype controls T cell-dependent inflammatory responses [J]. *J Immunology*, 2008, 28(5):639-650.
- [8] Levings MK, Sangregorio R, Galbiati F, et al. Ifn- $\alpha$  and IL-10 induce the differentiation of human type 1 T regulatory cells [J]. *J Immunol*, 2001, 166(9):5530-5539.
- [9] 秦瑶, 张梅. 小鼠 B10 细胞的分离、鉴定及功能特征 [J]. *中华微生物学和免疫学杂志*, 2013, 33(11):819-827.
- [10] Carter NA, Vasconcellos R, Rosser EC, 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 Immunol*, 2011, 186(10):5569-5579.
- [11] Texier LL, Thebault P, Lavault A, et al. Long-term allograft tolerance is characterized by the accumulation of B cells exhibiting an inhibited profile [J]. *Am J Transplantation*, 2011, 11(3):429-438.
- [12] Sakaguchi S. Naturally arising CD4<sup>+</sup> regulatory T cells for immunologic self-tolerance and negative control of immune responses [J]. *Annu Rev Immunol*, 2004, 22(22):531-562.
- [13] Singh A, Carson WF, Secor ER Jr, et al. Regulatory role of B cells in a murine model of allergic airway disease [J]. *J Immunol*, 2008, 180(11):7318-7326.
- [14] Kessel A, Haj T, 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 CTLA-4 expression in T-regulatory cells [J]. *Autoimmun Rev*, 2012, 11(9):670-677.

(收稿日期:2016-08-26 修回日期:2016-11-09)