

DOI:10.3969/j.issn.1000-9760.2019.05.013

肺腺癌患者 Breg Treg 与 IL-10 IL-35 的表达 及相关性研究*

文 洁¹ 蒋胜华² 王娴玮² 山凤莲^{2△}

(¹ 济宁医学院临床医学院, 济宁 272013; ² 济宁医学院附属医院, 济宁 272029)

摘要 目的 经流式细胞仪分析肺腺癌患者外周血 CD4⁺ CD25^{hi} Tregs 及其亚群包括 aTreg、non-Treg、rTreg 以及 CD19⁺ CD24^{hi} CD27^{hi} Bregs 水平, 探讨两群细胞及相应细胞因子 IL-10、IL-35 间的表达关系及临床意义。**方法** 选 20 例 EGFR 阳性并采用厄洛替尼方案治疗的肺腺癌患者为病例组, 选 30 例年龄和性别与其相匹配的健康体检者为对照组。用流式细胞仪检测 CD4⁺ CD25^{hi} Tregs 细胞及其亚群 (rTreg、non-Treg、aTreg)、CD19⁺ CD24^{hi} CD27^{hi} Bregs 细胞水平, 采用酶联免疫吸附反应检测 IL-10 及 IL-35 的表达水平, 比较肺腺癌患者与健康人群 Treg、Breg、IL-10 及 IL-35 的表达水平, 并行相关性分析。**结果** 病例组 Treg 和 Breg 水平显著高于对照组 ($P < 0.05$); 其中 aTreg 占 CD4⁺ T 淋巴细胞的比例较对照组升高 ($P < 0.05$)。病例组治疗后 Treg 及 Breg 水平均较治疗前降低, 但无统计学差异。相关性分析提示肺腺癌患者外周血中 Breg 与 Treg 呈正相关 ($r = 0.513$), IL-10 与 Treg 和 Breg 呈正相关 ($r = 0.637$; $r = 0.791$)。IL-35 与 Treg 和 Breg 呈正相关 ($r = 0.496$; $r = 0.553$)。**结论** 肺腺癌患者体内存在 Breg 与 Treg 细胞及其相关细胞因子 IL-10、IL-35 表达异常, 推测它们共同参与免疫失衡, 促进肿瘤发展。临床上可通过动态监测上述指标表达水平, 利于实时评估非小细胞肺癌患者的免疫状态。

关键词 调节性 T 细胞/Treg 细胞; 调节性 B 细胞/Breg 细胞; IL-10; IL-35; 肺腺癌

中图分类号: R734.2 文献标识码: A 文章编号: 1000-9760(2019)10-363-06

Expression and correlation of Breg Treg and IL-10 and IL-35 in lung adenocarcinoma patients

WEN Jie¹, JIANG Shenghua², WANG Xianwei², SHAN Fenglian^{2△}

(¹ School of Clinical Medicine, Jining Medical University, Jining 272013, China;

² Affiliated Hospital of Jining Medical University, Jining 272029, China)

Abstract; Objective Flow cytometry was used to analyze the levels of CD4⁺ CD25^{hi} Tregs and its subgroups including aTreg, non-Treg and rTreg and CD19⁺ CD24^{hi} CD27^{hi} Bregs in peripheral blood of lung adenocarcinoma patients, and to explore the expression relationship and clinical significance between the two groups of cells and corresponding cytokines. **Methods** Twenty patients with lung adenocarcinoma who were EGFR positive and treated with erlotinib were selected as the case group, and 30 healthy subjects whose age and sex matched with the case group patients were selected as the control group. Flow cytometry was used to detect the levels of CD4⁺ CD25^{hi} Tregs cells and their subsets (rTreg, non-Treg, aTreg), and CD19⁺ CD24^{hi} CD27^{hi} Bregs cells. Enzyme Linked Immune Sorbent Assay was used to detect the expression levels of IL-10 and IL-35. The expression levels of Treg, Breg, IL-10 and IL-35 were compared between lung adenocarcinoma patients and healthy people, and the parallel correlation analysis was carried out. **Results** The levels of Treg and Breg in the case group were significantly higher than those in the control group ($P < 0.05$). The proportion of aTreg in CD4⁺ T lymphocytes was higher than that in the control group ($P < 0.05$). The Treg and Breg

* [基金项目] 济宁医学院教师扶持基金课题 (JYFC2018FKJ075); 济宁医学院附属医院“苗圃”科研课题面上项目 (2017-MP-MS-013)

△ [通信作者] 山凤莲 女, E-mail: shanfenglian@126.com

cell levels in the case group before treatment were higher than those after treatment ($P > 0.05$). The Treg and Breg levels of patients after targeted therapy were lower than those before treatment ($P > 0.05$). Correlation analysis showed that Breg was positively correlated with Treg in peripheral blood of lung adenocarcinoma patients ($r = 0.513, P < 0.05$), and IL-10 was positively correlated with Treg and Breg ($r = 0.637, P < 0.05; r = 0.791, P < 0.05$). IL-35 was positively correlated with Treg and Breg ($r = 0.496, P < 0.05; r = 0.553, P < 0.05$).

Conclusion Abnormal expression of Breg and Treg cells and their related cytokines IL-10 and IL-35 exist in lung adenocarcinoma patients. It is presumed that they jointly participate in immune imbalance and promote tumor development. Clinically, the immune status of patients with non-small cell lung cancer can be evaluated in real time by dynamically monitoring the expression level of the above indicators.

Keywords: Regulatory T cells/Treg; Regulatory B cells/Breg; IL-10; IL-35; Lung adenocarcinoma

肺癌是癌症相关死亡的主要原因之一,其中大多数死因为肺癌复发、转移。肺癌相关死亡率高的主要原因之一是肺癌患者对化疗的耐药性和获得性耐药性^[1]。因此,必须继续努力开发更有效的诊断和治疗替代方案来治疗肺癌患者。免疫监测和免疫耐受的不平衡是肿瘤形成的基本因素。近年来,随着肿瘤免疫学研究的进展,免疫疗法越来越成为非小细胞肺癌的一种新的治疗方法。调节性 B 细胞(regulatory B cell, Breg)及调节性 T 细胞(regulatory T cell, Treg)作为免疫系统内淋巴细胞中有着免疫负性调节功能的亚群,他们不仅在维持机体免疫平衡方面有重要作用,也与肿瘤的存活、增殖和转移密切相关。目前有关 Treg、Breg 的免疫功能研究也较为深入,但对 Breg 与肿瘤的发生发展的相关性研究多集中在卵巢癌、宫颈癌、前列腺癌、肝癌、结直肠癌等中,目前研究认为 Treg、Breg 均可能通过产生具有负性免疫调节功能的细胞因子如 TNF- β 、IL-10 等来发挥负向免疫调节作用,本研究以 Breg、Treg 为研究切入点,通过流式细胞仪分析肺腺癌患者外周血 Treg 及其亚群包括 rTreg、non-Treg 和 aTreg 以及 Breg 水平,应用双抗体夹心酶联免疫吸附(ELISA)法测定其血浆中 IL-10 和 IL-35 水平,以期对肿瘤的治疗和预防提供新思路及相关理论依据。

1 资料与方法

1.1 一般资料

收集 2017 年 9 月-2018 年 9 月在济宁医学院附属医院呼吸内科初治的肺腺癌患者 20 例。年龄在 38~75 岁,中位年龄 57 岁;其中男 8 例,女 12 例。纳入标准:经病理学确诊为肺腺癌且基因检测

为 EGFR 阳性的患者,且采用 2002 年美国联合癌症分类委员会(AJCC)分期标准行 TNM 分期,选取 TNM 分期为 III B 期 11 例和 IV 期 9 例;所有病例均未患其他肿瘤或免疫相关性疾病,且在本次研究前 3 个月内未使用激素类或免疫抑制类药物。病例组患者经靶向药物厄洛替尼治疗的标准方案治疗,疗效评价采用 RESIST 标准。健康对照组 30 例均来自本院体检中心 2017 年 9 月-2018 年 9 月健康体检志愿者,其中男性 15 例,女性 15 例,年龄 35~70 岁,中位年龄 57 岁;均无糖尿病、风湿性疾病、甲状腺功能亢进等自身免疫性疾病及免疫治疗史。以上所有纳入的研究对象均知情同意且该研究经济宁医学院附属医院伦理委员会批准同意。

1.2 主要仪器与试剂

鼠抗人 FITC-IgG1、鼠抗人 PE-IgG1、鼠抗人 APC-IgG1、鼠抗人 CD4-FITC、鼠抗人 CD25-PE、鼠抗人 CD45RA-PE、鼠抗人 CD19-FITC、鼠抗人 CD24-PE、鼠抗人 CD27-APC 单克隆抗体试剂;溶血素;抗人 IL-10、IL-35 ELISA 试剂盒;流式细胞仪、酶标仪、台式离心机、低温高速离心机均购自美国 BD 公司。

1.3 方法

1.3.1 标本采集及保存 肺腺癌患者于确诊后第 2 天清晨采集空腹状态下(禁食 ≥ 8 h)肘正中静脉血 5ml 用 EDTA 抗凝管存储。健康对照组在体检中心采集空腹(禁食 ≥ 8 h)肘正中静脉血 5ml,分装于 EDTA 抗凝管。其中病例组患者经靶向治疗 3 月后再采血一次,分别在门诊随访时采集空腹(禁食 ≥ 8 h)肘正中静脉血 5ml 于 EDTA 抗凝管。所有血标本 4℃ 冰箱冷藏保存,2h 内完成标本处理。

1.3.2 标本处理 1) 流式细胞仪检测两组外周

静脉血 CD4⁺CD25⁺Tregs 及其亚群、CD19⁺CD24^{hi}CD27^{hi}Bregs 的数量:1)准备数个标记好的 Falcon 流式管。然后取已采好病例组患者及健康对照者 EDTA 抗凝管中外周静脉血 100μl;2)测 Tregs 及其亚群时各管分别加入鼠抗人 CD4-FITC 抗体、鼠抗人 CD25-PE 抗体、鼠抗人 CD45RA-PE 抗体及同型对照各 20μl,测 Bregs 时相应各管分别加入鼠抗人 CD19-FITC 抗体、鼠抗人 CD24-PE 抗体、鼠抗人 CD27-APC 抗体及同型对照各 20μl。3)加入抗体后充分震匀,室温下避光孵育 15min;然后各管加入 1ml 溶血素,充分震匀,避光孵育 6min;然后 200g 离心 5min;结束后弃上清,加 1ml PBS 并震荡均匀后于 200g 离心 5min 后洗涤;各管加 500μl PBS 将细胞重悬并充分震匀;使用流式细胞仪计数细胞后检测 Tregs 及其亚群、Bregs 数量。

2)细胞采集及分析:用 Cell quest 软件分析 CD4⁺、CD19⁺细胞群,然后再分别圈出 CD25^{hi}的细胞群(CD4⁺CD25^{hi}T 细胞)、CD25^{hi}且 CD45RA^{hi}的细胞亚群(CD4⁺CD25^{hi}CD45RA^{hi}T 细胞)、CD25^{hi}且 CD45RA^{low}的细胞亚群(CD4⁺CD25^{hi}CD45RA^{low}T 细胞)和 CD24^{hi}、CD27^{hi}的细胞群(CD19⁺CD24^{hi}CD27^{hi}B 细胞);计数细胞个数。结果分别以百分比(%)表示。

1.3.3 血浆 IL-10、IL-35 浓度测定 取已采好病例组患者及健康对照者对应 EDTA 抗凝管中静脉血约 2~3ml,30min 内分离血浆,1500r/min 离心 10min,用移液枪将血浆移至 EP 管中,编号并保存

于 -70℃ 冰箱备用。采用双抗体夹心酶联免疫吸附法测定血浆中 IL-10、IL-35 浓度。

1.4 统计学方法

研究数据采用 SPSS 21.0 统计软件对两组资料进行分析;计量资料满足正态分布时以 $\bar{x} \pm s$ 表示,两组间采用独立样本 *t* 检验分析。组内采用配对设计的 *t* 检验分析,相关分析两变量满足正态分布时采用 Perason 直线相关分析,以 $P > 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 CD4⁺CD25⁺Tregs 及其亚群、CD19⁺CD24^{hi}CD27^{hi}Bregs、IL-10 及 IL-35 表达水平结果比较

通过标记 CD4、CD25、CD45RA 将 CD4⁺Treg 细胞分成三亚群,检测两组受试者外周血 Treg 表达水平。结果以各类细胞占外周血 T 淋巴细胞的百分比表示,病例组外周血中 CD4⁺CD25⁺Treg 水平明显高于对照组,差异有统计学意义($P < 0.05$)。图 1A、B;表 1)。而 rTreg 及 non-Treg 在两组中无明显差异($P > 0.05$),而病例组 aTreg(CD4⁺CD25⁺CD45RA⁺Treg 细胞)水平较对照组明显升高,差异有统计学意义($P < 0.05$)。表 1,图 1E)。病例组患者外周血 CD24、CD27 标记的 Breg 细胞占 CD19⁺B 淋巴细的比例较对照组显著升高($P < 0.05$)。图 1C、D;表 1)。同时,病例组外周血中 IL-10 及 IL-35 水平显著升高,差异有统计学意义($P < 0.05$)。见表 1。

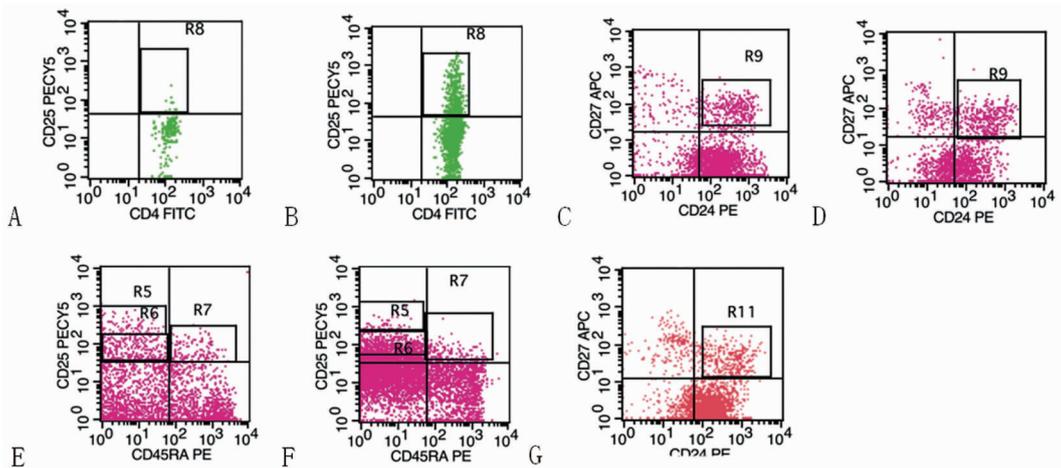
表 1 两组间 CD4⁺CD25⁺Tregs 及其亚群、CD19⁺CD24^{hi}CD27^{hi}Bregs、IL-10 及 IL-35 表达情况比较($\bar{x} \pm s$)

组别	n	Treg/%	aTreg/%	non-Treg/%	rTreg/%	Breg/%	IL-10/pg·ml ⁻¹	IL-35/pg·ml ⁻¹
病例组	20	8.83 ± 3.37	5.12 ± 3.29	5.80 ± 5.41	3.80 ± 1.17	4.74 ± 1.95	173.9 ± 44.46	93.20 ± 31.13
对照组	30	6.68 ± 2.68	2.35 ± 3.27	5.69 ± 2.58	3.83 ± 5.5	3.51 ± 1.57	135.48 ± 32.07	67.05 ± 33.43
<i>t</i>		2.500	2.925	0.080	-0.024	2.457	3.551	2.784
<i>P</i>		0.016	0.005	0.937	0.981	0.018	0.002	0.008

2.2 病例组靶向治疗前后外周血 Treg 及 Breg、IL-10 及 IL-35 水平分析

病例组 20 例经厄洛替尼靶向方案治疗的腺癌患者,于治疗 1 个月后复查,根据 WHO 实体肿瘤化疗效果评价标准评价结果为 19 例有效(PR,SD),1 例进展。经 3 月治疗后再次复查采血,结果显

示 CD4⁺CD25⁺Treg 水平较前有所下降,其 3 个亚群 aTreg、rTreg 及 non-Treg 均有下降趋势,但与治疗前比较无统计学意义($P > 0.05$);Breg 水平较前亦有下降趋势,但差异无统计学意义($P > 0.05$)。见图 1F、G;表 2。



注:1) CD4⁺CD25⁺Treg 对照组(图 A),病例组治疗前(图 B);2) CD19⁺CD24^{hi}CD27⁺Breg 对照组(图 C),病例组治疗前(图 D);
3) 病例组 aTregs(CD45RA⁻CD25^{hi})治疗前(图 E);治疗后(图 F);4) 病例组 CD19⁺CD24^{hi}CD27⁺Breg 治疗后(图 G)

图 1 流式细胞学检测肺癌患者及健康对照外周血 Breg, Treg 及其亚群的表达

表 2 病例组靶向治疗前与靶向治疗后 CD4⁺CD25⁺Tregs 及其亚群、
CD19⁺CD24^{hi}CD27^{hi}Bregs、IL-10 及 IL-35 表达情况比较($\bar{x} \pm s$)

组别	n	Treg/%	aTreg/%	non-Treg/%	rTreg/%	Breg/%	IL-10/pg·ml ⁻¹	IL-35/pg·ml ⁻¹
病例组治疗前	20	8.83 ± 3.37	5.12 ± 3.29	5.80 ± 5.41	3.80 ± 1.17	4.74 ± 1.95	173.9 ± 44.46	93.20 ± 31.13
病例组治疗后	20	8.17 ± 3.02	4.30 ± 2.50	5.43 ± 5.06	3.62 ± 1.09	4.48 ± 1.80	167.97 ± 41.43	87.42 ± 30.16
t		1.985	1.908	0.322	1.646	1.963	1.633	1.624
P		0.062	0.072	0.716	0.116	0.064	0.119	0.121

2.3 Treg、Breg、IL-10 及 IL-35 的相关性分析

病例组患者外周血中 Breg 与 Treg 呈正相关, IL-10 与 Treg 和 Breg 呈正相关。IL-35 与 Treg 和 Breg 呈正相关。IL-10 与 IL-35 呈正相关。见表 3。

表 3 Treg、Breg、IL-10 及 IL-35 的相关系数矩阵

指标	Treg /%	p	Breg /%	p	IL-10 /pg·ml ⁻¹	p	IL-35 /pg·ml ⁻¹	p
Treg/%	1	-	0.513	0.021	0.637	0.003	0.496	0.026
Breg/%	0.513	0.021	1	-	0.791	0.001	0.553	0.012
IL-10/pg·ml ⁻¹	0.637	0.003	0.791	0.001	1	-	0.511	0.021
IL-35/pg·ml ⁻¹	0.496	0.026	0.553	0.012	0.511	0.021	1	-

3 讨论

近年来,随着抗细胞毒性 T 淋巴细胞相关蛋白 4 (CTLA-4) 单抗、PD-1、PD-L1 单抗药物的不断研发,肿瘤免疫治疗是继靶向治疗后,成为当下肿瘤的研究热点,成为我们未来能够用来治疗肿瘤的一个新领域。

机体抗肿瘤免疫以细胞免疫为主,机体的免疫

功能状态在肿瘤的发病及治疗中起着重要的作用。肺癌患者体内往往都存在不同程度的免疫抑制, Breg、Treg 等免疫细胞作为肿瘤微环境的重要负性调节成分,介导免疫抑制^[2-3]。既往研究报道,在肺癌患者外周血、肿瘤局部微环境中, Treg 的比例显著增加,对其进行剔除后或进行“抗原封闭”阻断其抑制功能,能够加强人体的抗肿瘤免疫功能^[4-5]。Miyara 等^[6]将 Treg 分为活动状态 Treg 细胞(aTreg)、静息状态 Treg 细胞(rTreg)和分泌性 Treg(non-Treg)3 个亚群,其中 rTreg 和 aTreg 占主要部分且起主要抑制作用,目前多种肿瘤疾病中发现 rTreg, non-Treg, aTreg 3 个亚群表达水平的异常,且差异与相应的疾病其所处阶段有关。同样,目前研究已证实了 Breg 与肿瘤的发生、发展与转移的关系。在胃癌、胰腺癌、宫颈癌、肝癌等许多相关研究中均可观察到 Breg 的异常升高。经肿瘤切除或其他处理后, Breg 数量有显著下降^[7-9]。目前研究认为 Breg 细胞在肿瘤免疫中发挥作用的机制主要有两个方面。一方面, Breg 细胞通过分泌 IL-10 影响 CD4⁺T 及 CD8⁺T 细胞的功能及数量,从而降低

肿瘤抑制性细胞因子的产生、抑制淋巴细胞的抗肿瘤免疫。另一方面, Breg 细胞通过分泌 TGF- β 、共刺激分子诱导 Treg 细胞产生, 并增强 Treg 细胞的抑制肿瘤免疫功能。本研究结果显示, 相对对照组, 病例组患者外周血 CD19⁺ CD24^{hi} Breg 及 CD4⁺ CD25⁺ Treg 表达比例显著升高, 差异具有统计学意义 ($P < 0.05$)。Treg 的 3 类亚群中 aTreg 水平病例组明显高于对照组 ($P < 0.05$), iTreg 和 non-Treg 没有差异性 ($P > 0.05$)。经 RESIST 标准评价有效的患者有 19 例, 另有 1 例为进展。检测 20 例病例组患者治疗后外周血中 Treg 及其亚群和 Breg 总体水平较治疗前有下降趋势。这与上述研究结果一致。相关性分析显示, CD19⁺ CD24^{hi} Breg 水平与 CD4⁺ CD25⁺ Treg 水平呈正相关 ($r = 0.513$), 提示在肺癌患者体内两类细胞存在相互影响关系, 共同参与肺癌的负性免疫, 并能反映肺癌患者的免疫状态, 这与 Xing 等^[10]报道一致。晚期肿瘤患者体内免疫功能通常处于严重抑制状态, 肺癌患者体内 Treg、Breg 升高的幅度与其分期呈正相关, 治疗后二者数量明显下降^[11], 且与出现淋巴结转移的发生率相关^[4], 因此, 我们推测病例组患者体内的 Treg、Breg 变化在评估治疗的有效性方面可能有一定的价值, 具体检测有待进一步研究。

IL-10、IL-35 主要是由 Treg 及 Breg 细胞的某些特定亚型分泌的抑制性调节因子。IL-10 主要通过作用于不同的免疫细胞, 如 Th1 细胞、单核-巨噬细胞等, 介导免疫抑制, 使其产生相关细胞因子或抑制某些分子的表达, 介导体内抗肿瘤免疫抑制, 从而使机体出现细胞增殖失控、免疫逃逸^[11-15]。L-35 与 IL-10 相似, 并且在肿瘤微环境中 IL-35 可与 Breg 细胞互相诱导表达, 导致肿瘤的免疫应答反应受抑制。因此, 在肿瘤中 IL-10、IL-35 的异常升高, 均可导致肿瘤的增殖失控, 对肿瘤的发生发展起重要作用^[16]。本研究显示肺腺癌患者外周血中 IL-10、IL-35 明显升高, 差异具有统计学意义 ($P < 0.05$)。相关性分析显示 IL-10 与 Treg、Breg 均呈正相关 ($r = 0.637, r = 0.791$), IL-35 与 Treg、Breg 亦均呈正相关 ($r = 0.496, r = 0.553$), 提示肺癌患者体内 IL-10、IL-35 等抑制性细胞因子水平可异常升高, 共同抑制肺癌患者体内抗肿瘤反应, 这些抑制性细胞因子与 Treg、Breg 共同促进肺癌的发生及进展。因此, 临床上可通过动态监测上述指标表达水平, 利于评估肺腺癌患者的免疫状态。

总之, 机体抗肿瘤免疫机制十分复杂, 多种细胞因子及免疫细胞通过各种相互间的作用, 调控着机体内复杂且庞大的免疫功能调控网络。目前, 免疫治疗的重点是打破肿瘤微环境中具有负性免疫调节功能细胞及相关细胞因子间的异常联系, 明确肿瘤微环境中的免疫抑制细胞与抑制性细胞因子之间的相关性, 可为非小细胞肺癌免疫治疗提供新思路。此外, 针对这些抑制性细胞因子或者 Treg、Breg 细胞的免疫治疗药物的开发, 有望为肺癌患者的治疗提供更多的治疗选择。

参考文献:

[1] Siegel RL, Miller KD, Jemal A. Cancer statistics, 2018 [J]. CA Cancer J Clin, 2018, 68 (1): 7-30. DOI: 10.3322/caac.21442.

[2] Xiao X, Lao XM, Chen MM, et al. PD-1^{hi} identifies a novel regulatory B-cell population in human hepatoma that promotes disease progression [J]. Cancer Discov, 2016, 6 (5): 546-559. DOI: 10.1158/2159-8290.CD-15-1408.

[3] Tao H, Lu L, Xia Y, et al. Antitumor effector B cells directly kill tumor cells via the Fas/FasL pathway and are regulated by IL-10 [J]. Eur J Immunol, 2015, 45 (4): 999-1009. DOI: 10.1002/eji.201444625.

[4] Wei T, Zhang J, Qin Y, et al. Increased expression of immunosuppressive molecules on intratumoral and circulating regulatory T cells in non-small-cell lung cancer patients [J]. Am J Cancer Res, 2015, 5 (7): 2190-2201.

[5] 钟华, 韩宝惠. 紫杉醇通过上调 TAP-1, TAP-2 以及消除调节性 T 细胞逆转肺癌免疫逃逸 [J]. 中国肺癌杂志, 2010, (10): 937-941. DOI: 10.3779/j.issn.1009-3419.2010.10.13.

[6] Miyara M, Yoshioka Y, Kitoh A, et al. Functional delineation and differentiation dynamics of human CD4⁺ T cells expressing the FoxP3 transcription factor [J]. Immunity, 2009, 30 (6): 899-911. DOI: 10.1016/j.immuni.2009.03.019.

[7] Salomon S, Guignant C, Morel P, et al. Th17 and CD24^{hi} CD27⁺ regulatory B lymphocytes are biomarkers of response to biologics in rheumatoid arthritis [J]. Arthritis Res Ther, 2017, 19 (1): 33. DOI: 10.1186/s13075-017-1244-x.

[8] Sheila N, Ganti, Tina C, et al. Regulatory B cells preferentially accumulate in tumor-draining lymphnodes and promote tumor growth [J]. Sci Rep, 2015, 5: 12255

(下转第 371 页)

业人士进行演讲,他们的“爱乐传习”音乐教育项目引起了学生强烈的反响。该课程从我国国情出发,融合了多个国家的先进音乐教学体系,将教育与音乐结合起来,在音乐实践活动中让学生体验生活、体验情感,形成稳定的音乐学习兴趣,形成良好的音乐学习习惯,不仅让学生获得自信,养成良好的心理素质,还大大提升了学生的人文素质。

3.3 促进内化于心、外化于行

《乐记》中提到:“凡音之起,由人心生也。人心之动,物使之然也。感于物而动,故形于声。”音乐都是由人的内心的真实的情绪产生的,音乐也能够反过来影响人的内心。我们进行大学生思想政治教育时也要通过运用音乐的教化作用,将乐教思想融入其中,重视第二课堂的影响,将课堂教学和校园文化活动紧密结合在一起。还可以鼓励师生进行乐曲、歌曲创作,将社会主义核心价值观、学校文化、管理规范等内容融进校歌、班歌里,增加学生实践的机会,在实践中提升学生的音乐素养,让学生有所感触,有感而动,真正做到将思想教育内容内化于心、外化于行,进而提高大学生的情操和人文素质。以乐为教不仅能够促进大学生的全面发展,还将会为实现中华民族伟大复兴中国梦提供丰富的教育形式,意义深远。

参考文献:

- [1] 项阳. 以乐观礼[M]. 北京:北京时代华文书局, 2015:45.
- [2] 徐艳华. 孝经[M]. 北京:北京联合出版公司,2015: 55.
- [3] 陈晓芬. 论语·八佾[M]. 北京:中华书局出版社, 2016:37.
- [4] 唐品. 孟子[M]北京:天地出版社,2017:1069.
- [5] 高长山. 荀子译注[M]. 黑龙江:黑龙江人民出版社, 2010:395.
- [6] 杨天宇. 礼记译注(下)[M]. 上海:上海古籍出版社, 2016:584.
- [7] 吕友仁. 礼记讲读[M]. 上海:华东师范大学出版社, 2009:138.
- [8] 胡平生,张萌译注. 礼记(下)[M]. 北京:中华书局. 2017:720.
- [9] 张文修. 礼记[M]. 北京:北京燕山出版社. 2009:165.
- [10] 习近平. 在全国高校思想政治工作会议上强调:把思想政治工作贯穿教育教学全过程 开创我国高等教育事业发展新局面[N]. 人民日报,2016-12-09(1).

(收稿日期 2019-03-03)

(本文编辑:林琳)

(上接第 367 页)

- [9] Li WL, Tian XL, Lu X, et al. Significant decrease in peripheral regulatory B cells is an immunopathogenic feature of dermatomyositis [J]. Sci Rep, 2016, 6: 27479. DOI:10. 1038/srep27479.
- [10] Xing C, Ma N, Xiao H, et al. Critical role for thymic CD19⁺ CD5⁺ CD1dhi IL-10⁺ regulatory B cells in immune homeostasis [J]. J Leukoc Biol, 2015, 97(3): 547-556. DOI:10. 1189/jlb. 3A0414-213RR.
- [11] Chen C, Chen D, Zhang Y, et al. Changes of CD4⁺ CD25⁺ Fox P3⁺ and CD8⁺ CD28⁻ regulatory T cells in non-small cell lung cancer patients undergoing surgery [J]. Int Immunopharmacol, 2014, 18(2): 255-61. DOI:10. 1016/j. intimp. 2013. 12. 004.
- [12] Liu J, Wang H, Yu Q, et al. RETRACTED: Aberrant frequency of IL-10-producing B cells and its association with Treg and MDSC cells in non small cell lung carcinoma patients[J]. Hum Immunol, 2016, 77(1): 84-89. DOI:10. 1016/j. humimm. 2015. 10. 015.

- [13] Wang X, Li J, Lu C, et al. IL-10-producing B cells in differentiated thyroid cancer suppress the effector function of T cells but improve their survival upon activation[J]. Exp Cell Res, 2019, 376(2): 192-197. DOI:10. 1016/j. yexcr. 2019. 01. 021.
- [14] Hsu TI, Wang YC, Hung CY, et al. Positive feedback regulation between IL10 and EGFR promotes lung cancer formation [J]. Oncotarget, 2016, 7(15): 20840-20854. DOI:10. 18632/oncotarget. 7894.
- [15] 梁晶. 肺癌患者外周血 Treg 细胞与 IL-10、TGF-β 检测及其临床意义[J]. 临床肺科杂志, 2015, 20(11): 1980-1983. DOI:10. 3969/j. issn. 1009-6663. 2015. 11. 014.
- [16] Wang K, Liu J, Li J. IL-35-producing B cells in gastric cancer patients [J]. Medicine (Baltimore), 2018, 97(19): e0710. DOI:10. 1097/MD. 0000000000010710.

(收稿日期 2019-06-15)

(本文编辑:甘慧敏)