

Tfh 细胞、B 细胞及免疫球蛋白检测对急性慢性布鲁氏菌病的鉴别诊断价值^{*}

王 倩, 柳叶子, 李智伟[△]

新疆维吾尔自治区人民医院临床检验中心, 新疆乌鲁木齐 830001

摘要:目的 分析滤泡辅助性 T(Tfh)细胞、B 细胞和免疫球蛋白(Ig)对布鲁氏菌病(布病)急性期与慢性期的诊断价值。方法 选取 2022 年 12 月至 2024 年 12 月在该院诊治 45 例急性期布病患者作为急性期组, 47 例慢性期布病患者作为慢性期组, 另选取同期 40 例布病血清学阴性的体检健康者作为阴性对照组, 比较各组 Tfh 细胞、B 细胞和 Ig 水平, 并分析其对急性期和慢性期布病的鉴别价值。结果 急性期组、慢性期组 Tfh 细胞、IgA 较阴性对照组显著升高($P < 0.05$), B 细胞则明显降低($P < 0.05$), 慢性期组 IgG 较阴性对照组更高($P < 0.05$), 急性期组 IgM 较阴性对照组更高($P < 0.05$), 急性期组 Tfh 细胞、IgM 较慢性期组更高($P < 0.05$), 急性期组 B 细胞、IgA、IgG 较慢性期组更低($P < 0.05$)。布病患者 Tfh 细胞与 IgA、IgG 呈负相关($P < 0.05$), 与 IgM 呈正相关($P < 0.05$), B 细胞与 IgA、IgG 呈正相关($P < 0.05$), 与 IgM 呈负相关($P < 0.05$)。二元 Logistic 回归分析结果显示, Tfh 细胞、B 细胞、IgA、IgM 是急性期和慢性期布病的独立影响因素($P < 0.05$)。受试者工作特征曲线分析结果显示, Tfh 细胞、B 细胞、IgA、IgG、IgM 5 项联合鉴别急性期和慢性期布病的曲线下面积分别为 0.889、0.816、0.761、0.757、0.885、0.950。结论 Tfh 细胞、B 细胞、IgA、IgG、IgM 联合应用于急性期和慢性期布病, 具有较高的鉴别诊断价值。

关键词: Tfh 细胞; B 细胞; 免疫球蛋白; 布鲁氏菌病

DOI:10.3969/j.issn.1673-4130.2026.16.010

中图法分类号: R446

文章编号: 1673-4130(2026)16-1978-05

文献标识码: A

Value of Tfh cells, B cells and immunoglobulin detection in the differential diagnosis of acute and chronic brucellosis^{*}

Wang Qian, Liu Yezi, Li Zhiwei[△]

Clinical Laboratory Center, People's Hospital of Xinjiang Uygur Autonomous Region, Urumqi, Xinjiang 830001, China

Abstract: **Objective** To analyze the diagnostic value of follicular helper T (Tfh) cells, B cells and immunoglobulins (Ig) in the acute and chronic phases of brucellosis. **Methods** From December 2022 to December 2024, 45 patients with acute-stage brucellosis who were treated in this hospital were selected as the acute-stage group, 47 patients with chronic-stage brucellosis as the chronic-stage group, and 40 healthy individuals with negative brucellosis serology during the same period were selected as the negative control group. The levels of Tfh cells, B cells and Ig in each group were compared, and their value in differentiating acute and chronic stages of brucellosis was analyzed. **Results** The Tfh cells and IgA levels in the acute phase group and the chronic phase group were significantly higher than those in the negative control group ($P < 0.05$), while the B cell levels were significantly lower ($P < 0.05$). The IgG level in the chronic phase group was higher than that in the negative control group ($P < 0.05$), and the IgM level in the acute phase group was higher than that in the negative control group ($P < 0.05$). The Tfh cells and IgM levels in the acute phase group were higher than those in the chronic phase group ($P < 0.05$), and the B cells, IgA, and IgG levels in the acute phase group were lower than those in the chronic phase group ($P < 0.05$). The Tfh cells and IgA, IgG of the patients with brucellosis were negatively correlated ($P < 0.05$), and the IgM was positively correlated ($P < 0.05$). The B cells were positively correlated with IgA, IgG ($P < 0.05$), and negatively correlated with IgM ($P < 0.05$). Binary Logis-

^{*} 基金项目: 新疆维吾尔自治区自然科学基金面上项目(2023D01C83); 新疆维吾尔自治区自然科学基金杰出青年科学基金项目(2022D01E30); 新疆维吾尔自治区“天山英才”培养计划项目(2022TSYCCX0102); 新疆维吾尔自治区科技援疆计划项目(2022E02118)。

作者简介: 王倩, 女, 主治医师, 主要从事感染性疾病及免疫学检验研究。 [△] 通信作者, E-mail: 13899994455@163.com。

tic regression analysis results showed that Tfh cells, B cells, IgA, IgM were independent influencing factors for acute and chronic brucellosis ($P < 0.05$). The results of the receiver operating characteristic curve analysis showed that the areas under the curve for the combined use of Tfh cells, B cells, IgA, IgG, and IgM for differentiating acute and chronic brucellosis were 0.889, 0.816, 0.761, 0.757, 0.885, and 0.950, respectively. **Conclusion** The combination of Tfh cells, B cells, IgA, IgG, and IgM has high differential diagnostic value for acute and chronic brucellosis

Key words: Tfh cells; B cells; immunoglobulin; brucellosis

布鲁氏菌病(简称布病)是一种由布鲁氏菌属细菌引起的人畜共患传染病,其临床表现呈高度异质性,包括发热、关节炎、睾丸炎等,病情可迁延数月甚至数年。该病的诊疗复杂性突出体现在急性期与慢性期的鉴别诊断上,亟须深入解析免疫应答的动态演变机制^[1]。近年来,滤泡辅助性 T(Tfh)细胞在体液免疫调控中的核心作用备受关注。Tfh 细胞通过分泌白细胞介素(IL)-21、IL-4 等细胞因子,促进 B 细胞活化、分化,同时驱动抗体高效转化,是维持体液免疫的关键调节者^[2]。研究表明,在慢性病毒感染中,Tfh 细胞的功能可能发生显著变化,如人类免疫缺陷病毒(HIV)感染中,Tfh 细胞的异常活化与抗体产生效率低下相关^[3]。免疫球蛋白(Ig)作为体液免疫效应分子,其亚型转换水平变化可反映感染进程特征^[4]。相关研究显示,IgG 水平与系统性红斑狼疮(SLE)疾病活动度呈正相关^[5]。探讨 Tfh 细胞和 Ig 在布病急性期和慢性期中的变化及其鉴别价值对提高急慢性布病的精准诊疗具有重要意义^[6]。本文将基于现有研究,分析 Tfh 细胞和 Ig 在布病不同阶段的动态变化,并探讨其在疾病鉴别诊断中的潜在应用。

1 资料与方法

1.1 一般资料 采用回顾性研究方法,选取 2022 年 12 月至 2024 年 12 月在本院诊治的 92 例布病患者。纳入标准:(1)符合《布鲁氏菌病诊断》(WS 269-2019)标准,并经试管凝集试验(SAT)证实(效价 $\geq 1:100++$)^[7];(2)年龄 ≥ 18 岁。排除标准:(1)恶性肿瘤;(2)自身免疫性疾病;(3)严重器质性疾病;(4)严重呼吸系统疾病;(5)严重心血管系统疾病;(6)认知障碍或精神疾病;(7)妊娠或哺乳期女性。根据病程长短将布病患者分为急性期组(病程在 3 个月以内,45 例)和慢性期组(病程超过 6 个月,47 例)。另选取 40 例布病血清学阴性的体检健康者作为阴性对照组。急性期组、慢性期组和阴性对照组基线资料比较,差异均无统计学意义($P > 0.05$),见表 1。所有参与者或家属对本研究内容知情,并签署知情同意书,本研究已获得新疆维吾尔自治区人民医院伦理审查委员会的批准(伦理批件号:KY2023060171)。

1.2 方法 采集参与者清晨空腹、平静状态下肘静脉血。(1)抗凝血样本:取 2~3 mL 乙二胺四乙酸(EDTA)抗凝血,采用以下抗体组合标记外周血 Tfh

细胞[CD4-FITC(美国 BD 公司,货号:556615)、CD185-PE(法国 Abinscience 公司,货号:HB160127)、CD279-BV605(美国 BD 公司,货号:563245)]、B 细胞[CD19-PE-Cy7(美国 BD 公司,货号:557835)]。使用 BD FACS Canto 流式细胞仪(美国 BD 公司,型号:FACS Canto II)进行检测,以 CD4⁺CD185⁺CD279⁺为 Tfh 细胞表型,CD19⁺为 B 细胞表型。实验严格遵循流式细胞术专家共识,设置 FMO(荧光减一对照)精准设门,并采用 BD CS&T 质控微球(货号:655051)进行仪器质控。利用 FlowJo 10.8.1 软件(美国 TreeStar 公司)进行数据分析。(2)非抗凝血样本:取 2~3 mL 无抗凝剂促凝血,室温静置 30 min,经 3 500 r/min 离心 10 min,取血清,于贝克曼 IMMAGE 800 特定蛋白分析仪(美国贝克曼库尔特公司,型号:IMMAGE 800)检测 IgA、IgG、IgM 水平。检测方法为免疫比浊法,IgA、IgG、IgM 检测试剂盒为贝克曼原装配套试剂(货号:449250、449260、449270)。

表 1 3 组基线资料比较[$\bar{x} \pm s$ 或 $n(\%)$]					
组别	<i>n</i>	年龄(岁)	性别		体重指数 (kg/m ²)
			男	女	
急性期组	45	56.22 $\pm$ 7.14	35(77.78)	10(22.22)	23.46 $\pm$ 1.20
慢性期组	47	57.96 $\pm$ 7.43	40(85.11)	7(14.89)	23.26 $\pm$ 1.49
阴性对照组	40	57.78 $\pm$ 8.24	33(82.50)	7(17.50)	23.09 $\pm$ 1.29
<i>F</i> / χ^2		0.708		0.848	0.816
<i>P</i>		0.494		0.654	0.444

1.3 统计学处理 采用 SPSS26.0 软件进行数据分析。计数资料以例数或百分率表示,行 χ^2 检验;计量资料若服从正态分布,以 $\bar{x} \pm s$ 表示,行单因素方差分析,组间两两比较采用 LSD-*t* 检验;若不符合正态分布,则以 $M(P_{25}, P_{75})$ 表示,组间比较采用 Kruskal-Wallis 检验,两两比较采用 Mann-Whitney *U* 检验。通过 Pearson 相关法分析相关性,二元 Logistic 回归分析独立影响因素,绘制受试者工作特征(ROC)曲线及曲线下面积(AUC)分析诊断价值。以 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 Tfh 细胞和 Ig 比较 急性期组、慢性期组 Tfh

细胞、IgA 较阴性对照组更高,B 细胞较阴性对照组更低,差异有统计学意义($P<0.05$);慢性期组 IgG 较阴性对照组更高,急性期组 IgM 较阴性对照组更高,

差异有统计学意义($P<0.05$);急性期组 Tfh 细胞、IgM 较慢性期组更高 B 细胞、IgA、IgG 较慢性期组更低,差异有统计学意义($P<0.05$)。见表 2。

表 2 3 组 Tfh 细胞和 Ig 比较[$M(P_{25},P_{75})$]

组别	<i>n</i>	Tfh 细胞(%)	B 细胞(%)	IgA(g/L)	IgG(g/L)	IgM(g/L)
急性期组	45	6.10(4.40,7.30) ^{ab}	4.60(3.80,6.55) ^{ab}	3.20(1.90,3.50) ^{ab}	12.80(10.55,16.35) ^b	4.60(3.50,5.75) ^{ab}
慢性期组	47	2.80(2.20,3.80) ^a	8.00(6.10,9.00) ^a	3.60(3.00,5.50) ^a	18.40(13.50,20.70) ^a	2.50(2.10,3.10)
阴性对照组	40	2.35(1.80,2.90)	10.46(8.01,12.29)	2.27(1.67,2.77)	12.43(9.20,15.59)	2.15(1.50,2.70)
<i>H</i>		69.307	65.190	54.949	28.506	63.711
<i>P</i>		<0.001	<0.001	<0.001	<0.001	<0.001

注:与阴性对照组相比,^a $P<0.05$;与慢性期组相比,^b $P<0.05$ 。

2.2 布病患者 Tfh 细胞和 Ig 的相关性分析 相关性分析结果显示,布病患者 Tfh 细胞与 IgA、IgG 呈负相关($P<0.05$),与 IgM 呈正相关($P<0.05$),B 细胞与 IgA、IgG 呈正相关($P<0.05$),与 IgM 呈负相关($P<0.05$)。见表 3。

表 3 布病患者 Tfh 细胞和 Ig 的相关性分析

指标	Tfh 细胞		B 细胞	
	<i>r</i>	<i>P</i>	<i>r</i>	<i>P</i>
IgA	-0.430	<0.001	0.583	<0.001
IgG	-0.437	<0.001	0.690	<0.001
IgM	0.703	<0.001	-0.464	<0.001

2.3 急性期和慢性期布病的影响因素分析 Logistic 回归分析结果显示,Tfh 细胞、B 细胞、IgA、IgM 是急性期和慢性期布病的独立影响因素($P<0.05$)。见

表 4。

2.4 Tfh 细胞和 Ig 对急性期和慢性期布病的诊断价值 ROC 曲线分析结果显示,Tfh 细胞、B 细胞、IgA、IgG、IgM 及联合诊断急性期和慢性期布病的 AUC 分别为 0.889、0.816、0.761、0.757、0.885、0.950,见表 5。

表 4 Logistic 回归分析结果

项目	β	<i>SE</i>	Wald χ^2	<i>P</i>	OR	95%CI
Tfh 细胞(%)	-0.695	0.351	3.934	0.047	0.499	0.251~0.992
B 细胞(%)	0.897	0.416	4.654	0.031	2.452	1.086~5.538
IgA(g/L)	1.025	0.467	4.821	0.028	2.787	1.116~6.958
IgG(g/L)	-0.217	0.167	1.696	0.193	0.805	0.581~1.116
IgM(g/L)	-0.852	0.430	3.926	0.048	0.427	0.184~0.991
常量	-0.462	2.409	0.037	0.848	0.630	—

注:—表示无数据。

表 5 Tfh 细胞和 Ig 对急性期和慢性期布病的诊断价值

项目	AUC	<i>SE</i>	<i>P</i>	95%CI	截断值	约登指数	灵敏度(%)	特异度(%)
Tfh 细胞	0.889	0.036	<0.001	0.818~0.959	3.85%	0.676	88.9	78.7
B 细胞	0.816	0.044	<0.001	0.730~0.901	7.35%	0.574	100.0	57.4
IgA	0.761	0.050	<0.001	0.662~0.859	2.35 g/L	0.489	48.9	100.0
IgG	0.757	0.050	<0.001	0.659~0.854	19.10 g/L	0.426	100.0	42.6
IgM	0.885	0.038	<0.001	0.809~0.960	3.45 g/L	0.714	77.8	93.6
5 项联合	0.950	0.025	<0.001	0.902~0.998	-0.26*	0.889	88.9	100.0

注:* 5 项联合=-0.695×Tfh 细胞+0.897×B 细胞+1.025×IgA+(-0.217)×IgG+(-0.852)×IgM-0.462。

3 讨 论

布病是由布鲁氏菌属细菌引起的一种全球性人畜共患传染病,不仅导致严重的畜牧业经济损失,还对全球公共卫生安全构成持续威胁^[8-9]。与多数胞外菌感染不同,布鲁氏菌作为典型的胞内寄生菌,其核心致病机制是入侵并定植于宿主巨噬细胞等免疫细胞内,从而逃避体液免疫的清除并建立持续性感染^[10]。这一特性决定了细胞免疫在抗布病感染中的主导地位。然而,近年研究发现,体液免疫在控制布

病进程中同样发挥着不可或缺的作用。其中,Tfh 细胞是一种专司辅助 B 细胞的 CD4⁺ T 细胞亚群,已成为连接细胞免疫与体液免疫的关键桥梁^[11]。尽管有研究表明 Tfh 细胞在布病感染早期显著活化,但其在疾病由急性期转向慢性化这一关键进程中的动态变化规律,以及其与 B 细胞和各类抗体(如 IgA、IgG、IgM)产生之间的内在关联,目前尚不明确。本研究旨在系统性地阐明 Tfh 细胞、B 细胞及特异性抗体在布病急性期与慢性期患者中的表达谱差异。

布病是由细胞内寄生菌布鲁氏菌引起的人畜共患病,其感染由急性期向慢性期转化的过程伴随着复杂的免疫应答动态变化,深入阐明这一过程的免疫学机制,对实现临床精准诊断与治疗具有重要意义。滤泡辅助性 T 细胞作为连接细胞免疫与体液免疫的关键枢纽,其在布病病程中的作用已成为研究热点。既往研究表明,在慢性病毒感染中,Tfh 细胞功能受损可能引起 Th1 抗病毒应答向 Tfh 细胞方向偏移^[12-13]。而 Rinne 等^[14]发现,在布鲁氏菌感染早期,Tfh 细胞及相关因子(如 IL-21、CXCR5)表达显著上调,并通过辅助 B 细胞分化促进抗体产生,Tfh 细胞缺失将直接导致体液免疫应答受阻,提示 Tfh 细胞在布病免疫应答中具有关键作用。本研究通过比较急性期、慢性期布病患者及体检健康者的免疫指标,结果发现:首先,在 Tfh 细胞与 B 细胞层面,急性期组、慢性期组、阴性对照组 Tfh 细胞依次降低,与 Rinne 等^[14]报道的感染早期 Tfh 细胞上调的结论一致,进一步证实了 Tfh 细胞在布病急性感染阶段的显著活化;然而,B 细胞的变化趋势急性期组、慢性期组、阴性对照组依次升高,且呈现更为复杂的模式,该结果与部分研究中“慢性期 B 细胞升高”的报道具有一致性,但与典型免疫应答模式存在差异^[15]。这可能与布病慢性期特有的免疫病理状态有关:尽管 Tfh 细胞辅助功能相对减弱,但病原体的持续存在可能导致记忆 B 细胞的缓慢积累或浆细胞的低水平持续活化;急性期 B 细胞在外周血中相对较低,则可能与其迅速分化为浆细胞并迁至组织有关。其次,在抗体谱层面,布病病程演进的免疫轨迹为急性期以 IgM 显著升高为特征,符合其作为近期感染标志物的经典作用,而慢性期则以 IgG、IgA 占优势。值得注意的是,慢性期 IgA 水平升高提示其在慢性感染中具有潜在重要价值。这可能与布鲁氏菌经黏膜入侵途径及慢性感染中持续的黏膜免疫应答有关,但其具体机制是否涉及 Tfh/IL-21 通路介导的免疫复合物沉积等病理过程,仍有待验证^[16]。

布病的急性期通常发生在感染后的 3 个月内,表现为发热、乏力、多汗、关节疼痛等症状,且常伴有肝脾肿大等体征。如果急性期未得到及时治疗,病情可能转为慢性,慢性期病程超过 6 个月,症状包括持续性关节疼痛、乏力、骨关节损害等。Patra 等^[17]研究指出,宿主的免疫状态对布病的发病和转归有重要影响,免疫功能低下者更容易发展为慢性期。此外,有研究指出,慢性期患者中循环免疫复合物的升高也提示免疫系统在病理损伤中的作用^[18]。本研究中,布病患者 Tfh 细胞与 IgA、IgG 呈负相关,与 IgM 呈正相关,B 细胞与 IgA、IgG 呈正相关,与 IgM 呈负相关,提示 Tfh/B 细胞失衡与 Ig 失调存在关联。本研究通过评估多项免疫指标发现,5 项联合检测对区分急慢性布病的诊断效能表现最佳,兼具较高的灵敏度和特异

度(88.9%、100.0%)。分析原因,Tfh 细胞作为生发中心反应的关键调节细胞,在急性期被显著激活,驱动 B 细胞分化和抗体生成,其外周血水平明显上升,AUC 达 0.889;至慢性期,随着免疫应答减弱,Tfh 细胞活性恢复至基线,因而能有效区分不同疾病阶段。B 细胞在急性期发生明显克隆扩增,灵敏度为 100.0%,有助于避免漏诊;但在慢性期,受持续抗原刺激影响,记忆 B 细胞仍维持一定活性,导致其数量特异性较低(特异度仅为 57.4%),易产生假阳性结果。Ig 谱系呈现互补特征:IgM 作为急性感染标志物,半衰期较短,在慢性期水平回落,特异度达 93.6%;但其灵敏度仅 77.8%,可能与个体应答差异或检测时机有关。IgG 在所有急性患者中均升高,但由于其可持续存在多年,难以区分新发与既往感染,特异度仅为 42.6%。IgA 具有较高的特异度,其短期持续上升特性使其成为急性感染的可靠指标,然而,近半数急性患者未见显著 IgA 应答,导致其灵敏度仅为 48.9%。Tfh 细胞、B 细胞与 IgA、IgG、IgM 联合诊断的成功源于细胞免疫与体液免疫信息优势的整合,能够更准确识别急性期(高 Tfh、高 IgM/IgG)与慢性期(Tfh 可能降低、IgG 持续、IgA 可能升高)的免疫特征,因此在布病的急慢性鉴别中表现出高灵敏度(88.9%)和特异度(100.0%)。

综上所述,Tfh 细胞、B 细胞、IgA、IgG、IgM 5 项联合对急性期和慢性期布病具有较高的诊断价值。本研究揭示了布病急性期和慢性期的免疫特征差异,为布病的早期诊断和病情监测提供了新的思路,特别是 IgM 的高 AUC 提示其在急性期诊断中的重要性,而 IgG 的持续高水平则提示慢性期的免疫记忆特征。这些发现有助于优化布病的治疗方案,尤其是在区分急性期和慢性期患者时,能够提供更精准的诊断依据。为增强研究结论的普适性,后续需扩大样本量并推进多中心协作研究,通过构建纵向队列、定期监测 Tfh/B 细胞及抗体水平的动态演变,进一步评估其对疾病慢性化进程的预测价值。

参考文献

- [1] Shukla J L, Husain A A, Singh L, et al. Molecular characterization and analysis of risk factors associated with brucellosis in central Indian and Meghalaya Population[J]. Vector Borne Zoonotic Dis, 2024, 24(7): 411-415.
- [2] Mohammad P S, Amin H M, Shool S, et al. Role of T follicular helper cells in autoimmune rheumatic Diseases: a systematic review on immunopathogenesis and response to treatment[J]. Hum Immunol, 2024, 85(5): 110838.
- [3] 陆小凡, 张欣, 夏欢, 等. HIV 感染者外周血 Tfh 细胞与 B 细胞异常分化相关性分析[J]. 中华实验和临床病毒学杂志, 2022, 36(1): 40-45.
- [4] 黄梦贞, 何阳阳, 王诗轩. 原发性免疫性血小板减少症合并

HBV 感染的研究现状[J]. 临床肝胆病杂志, 2023, 39 (9):2185-2190.

[5] Chen L, Chi H, Teng J, et al. Neutralizing anti-IFN- γ IgG was increased in patients with systemic lupus erythematosus and associated with susceptibility to infection[J]. Clin Rheumatol, 2024, 43(1):189-198.

[6] 刘卉, 曹慧琴, 赵建强. 骨髓增生异常综合征患者外周血循环 Tfh 细胞变化及与 B 细胞功能异常的关系[J]. 中国实验血液学杂志, 2019, 27(4):1196-1200.

[7] 罗波艳, 聂守民, 王曦迎, 等.《布鲁氏菌病诊断》(WS 269-2019)标准应用的调查评价[J]. 中国人兽共患病学报, 2023, 39(5):509-514.

[8] Andrade R S, de Oliveira M M, de Sousa Bueno Filho J S, et al. Accuracy of serological tests for bovine brucellosis: a systematic review and meta-analysis[J]. Prev Vet Med, 2024, 222:106079.

[9] Mligo B J, Sindato C, Yapi R B, et al. Effect of awareness training to frontline health workers and the use of e-based technology on reporting of brucellosis cases in selected pastoral communities, Tanzania: a quasi-experimental study[J]. One Heal Outlook, 2023, 5(1):13.

[10] Bosilkovski M, Khezzani B, Khezzani I, et al. Increased risk of brucellosis misdiagnosis in regions that lose their endemicity[J]. Trop Biomed, 2023, 40(1):76-79.

[11] Yang Y, Qiao K, Yu Y, et al. Unravelling potential biomarkers for acute and chronic brucellosis through proteomic and bioinformatic approaches[J]. Front Cell Infect Microbiol, 2023, 13:1216176.

[12] 王彬, 邵宽芙蓉, 董晨. 儿童过敏性紫癜 TLR2、TLR4 表达及其与 Tfh 细胞的相关性[J]. 中国临床研究, 2022, 35 (2):194-197.

[13] 高翠娥, 刘文英, 陈曙光, 等. 系统性红斑狼疮女性患者外周血 miR-155 和 C/EBP β 表达及与 Tfh 和 Tfr 细胞频率相关性研究[J]. 实用皮肤病学杂志, 2022, 15(4):197-201.

[14] Rinne V, Gröndahl-Yli-Hannuksela K, Fair-Mäkelä R, et al. Single-cell transcriptome analysis of the early immune response in the lymph nodes of *Borrelia burgdorferi*-infected mice[J]. Microbes Infect, 2025, 27(2):105424.

[15] 翟振楠, 姜俏, 于海玉, 等. B 细胞在自身免疫性和退行性中枢神经系统疾病中的作用[J]. 脑与神经疾病杂志, 2022, 30(1):63-66.

[16] 周蔚然, 刘雪梅, 董琳琳, 等. 免疫细胞在 IgA 肾病中的作用研究进展[J]. 中华实用儿科临床杂志, 2024, 39(6):477-480.

[17] Patra S, Sahib M M, Shanmugam G, et al. Evaluation of an in-house indirect ELISA for differential detection of IgM and IgG anti-Brucella antibodies in human brucellosis[J]. J Pure Appl Microbiol, 2023, 17(3):1650-1658.

[18] 郭文宏, 谢忻汝, 古丽沙提·海米提, 等. 布鲁菌病患者 CD4⁺T 细胞 Tim-3 及其相关细胞因子的表达及临床意义[J]. 中国热带医学, 2024, 24(4):433-437.

(收稿日期:2025-10-11 修回日期:2026-03-19)

(上接第 1977 页)

[18] Baessler A, Vignali D A A. T cell exhaustion[J]. Annu Rev Immunol, 2024, 42(1):179-206.

[19] Wang Y, Peng Y, Yang C, et al. Single-cell sequencing analysis of multiple myeloma heterogeneity and identification of new theranostic targets[J]. Cell Death Dis, 2024, 15(9):672.

[20] Tang W, Li Y, Zou Z, et al. A stratified therapeutic model incorporated with studies on regulatory B cells for elderly patients with newly diagnosed multiple myeloma [J]. Cancer Med, 2023, 12(3):3054-3067.

[21] Sarvaria A, Madrigal J A, Saudemont A. B cell regulation in cancer and anti-tumor immunity[J]. Cell Mol Immunol, 2017, 14(8):662-674.

[22] Bartosińska J, Purkot J, Karczmarczyk A, et al. Differential function of a novel population of the CD19⁺CD24^{hi}CD38^{hi} Bregs in psoriasis and multiple myeloma [J]. Cells, 2021, 10(2):411.

[23] Venglar O, Bago J R, Motais B, et al. Natural killer cells in the malignant niche of multiple myeloma[J]. Front Immunol, 2021, 12:816499.

[24] Blanquart E, Ekren R, Rigaud B, et al. NK cells with adhesion defects and reduced cytotoxic functions are associated with a poor prognosis in multiple myeloma [J]. Blood, 2024, 144(12):1271-1283.

[25] Alfarrar H, Weir J, Grieve S, et al. Targeting NK cell inhibitory receptors for precision multiple myeloma immunotherapy[J]. Front Immunol, 2020, 11:575609.

[26] Rea A, Santana-Hernández S, Villanueva J, et al. Enhancing human NK cell antitumor function by knocking out SMAD4 to counteract TGF β and activin A suppression [J]. Nat Immunol, 2025, 26(4):582-594.

[27] Ortega M A, Boaru D L, De Leon-Oliva D, et al. PD-1/PD-L1 axis: implications in immune regulation, cancer progression, and translational applications [J]. J Mol Med, 2024, 102(8):987-1000.

[28] Clara J A, Childs R W. Harnessing natural killer cells for the treatment of multiple myeloma [J]. Semin Oncol, 2022, 49(1):69-85.

[29] Cheng Y, Sun F, Alapat D V, et al. Multi-omics reveal immune microenvironment alterations in multiple myeloma and its precursor stages[J]. Blood Cancer J, 2024, 14(1):194.

(收稿日期:2025-10-23 修回日期:2026-03-12)