

滤泡辅助性 T 细胞的研究进展

陈 升¹, 李杨磊², 王元元³

[关键词] 滤泡辅助性 T 细胞; 趋化因子受体 5; 白细胞介素-21; 诱导性协同刺激分子; Bcl-6; 程序性死亡受体-1; 综述

[中图分类号] R 392 [文献标志码] A DOI: 10.13898/j.cnki.issn.1000-2200.2019.01.039

滤泡辅助性 T 细胞 (follicular helper T cell, T_{fh}) 是一类位于淋巴滤泡, 具有辅助 B 细胞活化成熟功能的 CD4⁺ T 细胞亚群^[1]。其所表达的重要的相关分子有: (1) 趋化因子受体 5 (CXC receptor, CXCR5) 及趋化因子 CXC 配体 13 (CXCL13)/BCA-1; (2) 诱导性协同刺激分子 (ICOS) 与其配体 (ICOSligand, IcosL); (3) 转录因子 Bcl6; (4) 表达于 T 细胞表面的 CD40L 及表达在 B 细胞表面的 CD40; (5) 白细胞介素-21 (IL-21); (6) 程序性死亡受体-1 (programmed cell death-1, PD-1)。T_{fh} 在 B 细胞发育、分泌高亲和力抗体、为抗体清除外来病原体、建立长期体液免疫等过程中发挥重要作用。T_{fh} 参与保护性免疫反应中的关键环节, 在如类风湿关节炎 (rheumatoid arthritis, RA)、系统性红斑狼疮 (systemic lupus erythematosus, SLE)、1 型糖尿病 (T1DM)、重症肌无力 (myasthenia gravis, MG) 等自身免疫疾病、病毒性肝炎 (viral hepatitis, VH)、肿瘤等疾病的发生过程中也扮演重要角色。现就 T_{fh} 的研究进展进行综述。

1 T_{fh} 的分化

T_{fh} 来源于扁桃体组织, 定位于淋巴滤泡, 其表型为 CD4⁺ CXCR5⁺ ICOS⁺ PD1⁺, 具有辅助 B 细胞活化成熟的功能^[2]。2009 年, T_{fh} 的重要转录因子 Bcl-6 在小鼠中被发现, 由此, T_{fh} 被认定为一类特殊的 Th 细胞亚群^[3]。通常, CD4⁺ T 细胞受刺激活化后, 高表达 CD69、CXCR5, 低表达 S1P1 受体。在此之后, 一部分 T 细胞开始下调 CXCR5 的表达并且高表达 S1PR1, 分化为其他亚群, 离开淋巴器官到达炎症部位发挥作用。另一部分 T 细胞则继续高表达 CXCR5, 在 CXCL13 的趋化作用下, 通过 PI3K 通路发挥作用迁移到 T-B 细胞的交界区^[4], 在交界区域接受众多细胞因子刺激的同时与 B 细胞相互作用, 逐渐分化未成熟的 T_{fh}, 趋化至滤泡区与 B 细胞形成生发中心 (germinal center, GC)。在这个过程中, 只有那些与 HLA-II 类抗原肽有高亲和力的 T 细胞才能分化为 T_{fh}^[5]。

SCHMITT 等^[6] 研究提出了人类 T_{fh} 的体外诱导条件: 在转化生长因子 β 和 IL-21 或 IL-23 存在的情况下, 可以成功

地短期内诱导出 Bcl-6、CXCR-5 和 IL-21。

2 与 T_{fh} 分化相关的重要分子

2.1 趋化因子受体 CXCR5 是 CXC 亚族趋化因子受体, 其配体为 CXCL13/BCA-1 (B cell activating lymphoma receptor-1)。研究^[5] 表明, CXCR5 在初始 CD4⁺ T 细胞和 CD8⁺ T 细胞上无表达, 但高表达于所有成熟的 B 细胞和识别抗原后的部分 CD4⁺ T 细胞。初始 CD4⁺ T 细胞不表达 CXCR5 而依靠 CCR7 进入外周淋巴组织, 并迁入 T 细胞区。几乎所有 CD4⁺ T 细胞被抗原致敏后 CXCR5 表达均会短暂上调, 但由于其同时表达 CCR7, 而且 T 细胞区高浓度的 CCL21 及 CCL19 限制其进入 B 细胞滤泡区 (富含 CXCL13)。

T_{fh} 低表达 CCR7, 且持续高表达 CXCR5, 使其能够迁移至 B 细胞滤泡区与 B 细胞接触, 为 B 细胞活化成熟提供辅助^[7]。CXCR5 的表达和 CCR7 的下调由一种碱性螺旋-环-螺旋转录因子 Ascl2 直接调控^[8]。

2.2 ICOS/PI3K 信号通路 ICOS 属于 CD28 家族, 作为诱导性协同刺激分子, 高表达于活化的 T 细胞表面, 诱导 T 细胞活化^[4]。ICOS 的配体 (ICOSL, 共刺激分子配体) 为 B7 家族的新成员, 广泛地表达于包括 B 细胞在内的多种抗原递呈细胞表面。

IA 型磷脂酰肌醇-3 激酶 (phosphatidylinositol 3-kinase, PI3K) 是由调节亚基 p85 和催化亚基 p110 组成的异源二聚体, 它具有类脂激酶和蛋白激酶的双重活性, 活化后产生的第二信使 PIP3 可以使蛋白激酶 B (protein kinase B, PKB, Akt) 磷酸化, 从而作用于下游靶蛋白^[9]。

因此, 激活 PI3K 信号通路可以使 T_{fh} 保持活性, 并能够在找到同源 B 细胞之前拥有持续的动力, 从而顺利地与之结合, 发挥辅助 B 细胞活化与成熟的功能^[4]。

2.3 程序性死亡受体-1 (programmed cell death-1, PD-1) PD-1 是重要的免疫抑制分子, 主要表达在活化的 T 细胞、B 细胞、髓细胞和胸腺细胞。PD-1 有两个配体, 分别是 PD-L1 (B7-H1, CD274) 和 PD-L2 (B7-DC, CD273), PD-L2 仅诱导性表达在树突细胞 (dendritic cell, DC) 和巨噬细胞上。PD-1/PD-L1 通路在自身免疫耐受过程中扮演重要角色, 加强 PD-L1/PD-1 通路可以明显改善自身免疫病的症状。PD-1 可以通过与其配体 PD-L1 结合, 传递负性协同刺激信号, 从而抑制 T、B 淋巴细胞的增殖活化^[10]。

在 T_{fh} 中高表达的 PD-1 可抑制 PI3K 的活性^[7], 从而通过负性调节防止体内生成过多的 T_{fh}。SLE 病人免疫系统功

[收稿日期] 2017-12-11 [修回日期] 2018-08-31

[作者单位] 蚌埠医学院 1. 临床医学院第一分党委, 2. 临床医学院第二分党委, 3. 组织学与胚胎学教研室, 安徽 蚌埠 233030

[作者简介] 陈 升 (1997-), 女, 2015 级本科学学生。

[通信作者] 王元元, 副教授. E-mail: wanyuanyuantcm@126.com

能异常, Tfh 是其致病性自身抗体的重要来源, 故 PD-1 可能在 SLE 发病机制中起着重要的作用。

2.4 转录因子 Bcl-6/Blimp-1 调节轴是调节 Tfh 细胞分化发育的主要机制。目前认为, 转录因子 Bcl-6 基因编码的 POZ/锌指蛋白是一个转录抑制因子, 相对分子质量为 92 000 ~ 98 000, 高表达于 GC 中 B 细胞和 Tfh^[11], 是浆细胞发育的分泌抑制分子, 可通过对下游基因的调控来调节 Tfh 细胞分化发育, 是决定初始 T 细胞是否分化为 Tfh 以及维系 Tfh 正常功能的关键因素。转录因子 Blimp-1 则是由 prdm1 基因编码的相对分子质量为 98 000 的蛋白质, 含有 5 个锌指结构, 是成熟 B 细胞分化为浆细胞的主要调节因子^[12], 是 Bcl-6 的拮抗因子, 能够诱导 CD8⁺ T 细胞及 Tfh CD4⁺ T 细胞的分化, 抑制 Tfh 的分化^[13-14]。

Bcl-6 和 Blimp-1 是一对相互拮抗的转录调节因子, T 细胞因子 1 (T cell factor 1, TCF-1) 是 Bcl-6/Blimp-1 信号轴重要的上游信号分子, 在急性病毒感染后促进转录因子 Bcl-6 分化, 抑制 Blimp-1 的分化, 从而启动并调控 Tfh 的形成^[15], TCF-1 缺乏的 Tfh 不能维持 Tfh 相关的转录和代谢信号^[16]。

2.5 IL-21 区别于其他细胞亚群的另一重要标志是能合成分泌大量的 IL-21, 是 IL-21 的主要产生细胞。IL-21 是一种能共刺激淋巴细胞增殖并可在体外诱导自然杀伤细胞 (natural killer cell, NK cell) 分化的细胞因子^[17]。IL-21 的受体 IL-21R 分布广泛, 主要通过信号转导与转录激活因子 3 (signal transducer and activator of transcription 3, STAT3) 或 STAT5 信号途径调控多种细胞的功能, 包括 T 细胞、B 细胞、NK 细胞和 DC, 但主要以 B 细胞作为其靶细胞。STAT3 的活化支持 CD4⁺ T 淋巴细胞向 Tfh 方向分化, 而 STAT5 活化有利于非 Tfh 的发育^[18]。

IL-21 又被称为 Tfh 表达的辅助性细胞因子 (Tfh expressed helper cytokine), 其通过与 GC 中 B 细胞表面 IL-21 受体 (IL-21 receptoe, IL-21R) 结合而发挥作用, 是目前所知的最重要的促进浆细胞分化的细胞因子^[19]。同时 Tfh 还能以自分泌或旁分泌方式产生 IL-21, 并且自身也能够表达 IL-21R^[20]。Tfh 在自分泌 IL-21 的同时, 可促使自身表达 CXCR5 和 ICOS, 并诱导自身分化。

3 Tfh 的功能

Tfh 的主要功能就是辅助 B 细胞活化和成熟。Tfh 辅助 B 细胞产生免疫应答, 主要就是依赖以上所介绍的各类细胞因子。Tfh 的主要特征为高表达趋化因子受体 CXCR5 和产生高水平的 IL-21^[20], CXCR5 与 CXCL3 结合可使 Tfh 迁移至滤泡区参与生发中心的形成, 参与 B 细胞的免疫应答。然而其刺激水平不足以维持 Tfh 效应细胞分子如 ICOS 和 IL-21 的表达, 只有在 CXCL13 的趋化作用下定位到生发中心, 再次接触抗原后才能再次表达。ICOS 在 B 细胞表达的 ICOSL 刺激下, 与 CD40L 共同作用, 为细胞活化提供条件, 诱导 Tfh 表达产生 IL-21, 促进 B 细胞产生体液免疫应答如 IL-4、IL-5 和 IL-10 等^[21-25]。而 Tfh 分泌的 IL-21 正是 Tfh 产生免疫效

应的关键物质, 可诱导所有 B 细胞亚群分化为 Ig 分泌细胞, 分泌大量的 IgM、IgG 和 IgA, 还可调节 Ig 的同型转换, 在免疫应答中发挥重要的作用^[5]。现今, 人们对生发中心中 Tfh 的表型及功能特点已经有了一个很明确的认识, 但是仍然无法在体外诱导小鼠初始性 CD4⁺ T 细胞分化为 Tfh。

不过, 目前研究表明, Tfh 对人类的健康至关重要, Tfh 功能过强会导致自身免疫病, 功能不足又会导致免疫缺陷病。目前治疗自身免疫病的主要药物是激素或者免疫抑制剂, 然而上述药物会引起严重的全身不良反应, 因此对 Tfh 功能的深入研究将有助于发现治疗自身免疫病的新方式, 同时, 也可以为相关疾病的诊断提供更多强有力的依据。

4 Tfh 与疾病

4.1 Tfh 与自身免疫性疾病 自身免疫性疾病是机体在不同病原诱导下产生高滴度自身抗体将自身组织和细胞作为靶向引起强烈异常免疫应答反应, 致使结缔组织和胶原组织严重和持久的结构及功能破坏并出现临床症状的疾病^[26-27]。Tfh 功能缺陷或者亢进都会导致机体免疫状态的紊乱。Tfh 过表达会对 B 细胞产生过强的辅助信号, 针对自身抗原反应的 B 细胞活化, 分泌大量针对自身抗原的抗体, 从而导致自身抗体介导的自身免疫性疾病^[28]。

4.1.1 Tfh 与 SLE SLE 是一个慢性全身性自身免疫性结缔组织病, 发病机制尚不明确, 以多克隆 B 细胞高度活化增殖, 免疫球蛋白增多和多种自身抗体的生成为特征。WU 等^[29]观察了 40 例 SLE 病人使用抗 CD3 单克隆抗体治疗前后的临床指标, 发现 SLE 的发病机制可能与 Tfh 过表达、IL-21 过量分泌、高滴度自身抗体等有关。

4.1.2 Tfh 与 RA RA 是一种全身性自身免疫性疾病, 其发病机制至今仍不明确, 其特征之一为产生多种自身抗体 (如抗环瓜氨酸肽抗体), 高滴度的自身抗体是影响 RA 预后的不良因素之一^[30]。在观察小鼠胶原诱导关节炎 (CIA) 模型发现, 过多的 Tfh 会促进细胞激活、分化成浆细胞, 进而分泌大量高亲和力抗体^[26]。GREISEN 等^[31]的研究也表明, 在 RA 病人的血循环中, Tfh 表达的免疫球蛋白超家族受体 CD200 大量地增加, 提示了 Tfh 与 RA 之间也有着重要的关系。

4.1.3 Tfh 与 Graves 病 (GD) GD 又称弥漫性毒性甲状腺腺肿, 为一种内分泌性自身免疫性疾病。一般认为 GD 的易感性由遗传、环境和内在因子 (免疫) 共同决定, 这些因素的共同作用, 导致病人体液免疫以及细胞免疫的紊乱^[32]。查兵兵^[33]研究表明, 可能是由于病人外周血中的 CD4⁺ CD25⁺ 调节性 T 细胞免疫抑制功能减弱, 使 CD4⁺ T 淋巴细胞的增殖过程失控, 从而导致了 GD 的发生。而经药物治愈的病人, 其调节性 T 细胞的免疫抑制功能难以完全恢复正常, 这可能是 GD 容易复发的根本原因。

4.1.4 Tfh 与重症肌无力 (MG) MG 是受乙酰胆碱受体抗体 (AChR-Ab) 介导、B 细胞调节, T 细胞依赖的慢性特异性自身免疫病, 常表现为肌肉萎缩、四肢无力。有研究^[34]表

明, MG 病人体内循环 Tfh 明显比正常人高, 提示 Tfh 在 MG 的发病机制中扮演着某种重要角色。回归分析显示 Tfh 的相关分子(如 PD-1、IL-21、Bcl-6、CXCR5 等)与 MG 评分呈正相关^[35], MG 病人体内循环的 Tfh 增多可能是由于其相关分子表达的含量增加。Tfh 相关分子的一个重要作用对象是 B 细胞, Tfh 与 B 细胞共同存在于 MG 病人胸腺的异位生发中心, 这可能增加了 Tfh 与 B 细胞相互作用的可能性^[36]。Tfh 可能是通过诱导成熟 B 细胞进入错误分化途径^[37], 导致 T 细胞不能区分正常的抗原, 浆细胞产生 ACHR-Ab, 从而引发 MG。这提示我们, 可以通过降低在 MG 病人体内高表达的 Tfh 含量, 抑制其相关分子以及 B 细胞的异常表达, 达到免疫抑制的作用, 有可能为 MG 的临床治疗提供新的思路。

4.2 Tfh 与肿瘤 Tfh 与滤泡 B 细胞瘤与免疫母 T 细胞淋巴瘤的发生发展有着紧密的联系。研究者也在实体瘤内发现了 Tfh 的浸润, 如肠癌和肝癌^[38]。已有研究^[39]表明, 肺癌病人和小鼠体内 Th2、Th17 和 Tfh 均增加。在一项针对乳腺癌病人的观察中发现, Tfh 在肿瘤组织中的基因印迹与病人的长期生存正相关^[40], 且 CXCL13 和 IL-21 的表达有利于肿瘤的控制, 而 CXCL13 基因的缺失会导致肿瘤的发生。Tfh 辅助 B 细胞发挥功能, 主要依靠细胞分子间的相互作用, 不管是 B 细胞还是 Tfh, 细胞表面分子发生缺陷时, 便会导致体液免疫应答的失衡, 因此 Tfh 与肿瘤的发生有着十分重要的关系。

4.3 Tfh 与病毒性疾病 病毒性脑膜炎是由许多侵犯神经系统的病毒引起的脑部无菌性炎症, 病人常伴有意识障碍、抽搐、脑膜刺激征或神经系统定位体征, 同时合并发热^[41]。抗体的产生对于病毒性脑膜炎感染的控制是十分必要的, 而 Tfh 功能缺陷会导致人体无法清除脑膜炎病毒^[42]。大量的 Tfh 可以通过驱动 B 细胞产生大量保护性抗体控制病毒血症。

人类免疫缺陷病毒(HIV), 即获得性免疫缺陷综合征(艾滋病, AIDS)病毒, 是造成人类免疫系统缺陷的一种病毒。有实验证明, HIV 感染后 Tfh 亚群不但没有萎缩, 反而会扩张^[43]。与滤泡外 CD4⁺ T 淋巴细胞相比, Tfh 细胞具有更高的 HIV 感染频率, 提示 Tfh 是 HIV 的重要储存库, Tfh 的异常可能会直接对体液免疫造成损伤^[44]。

5 结语

Tfh 是重要的 CD4⁺ T 细胞亚群之一, 与多种疾病的发生和发展密切相关。其参与疾病发生的机制尚有待深入研究, 仍有许多问题亟待解决, 如 Tfh 与 Th17 之间的关系到底是什么样的? 如何通过抑制 Tfh 的效应分子来达到治疗自身免疫疾病的目的? 进一步深入阐明上述问题, 有望为相关疾病的诊断和治疗提供了新的方向。

[参 考 文 献]

[1] CROTTY S. T follicular helper cell differentiation, function, and roles in disease[J]. *Immunity*, 2014, 41(4): 529.
 [2] 赵洁茹, 郝春秋, 贾战生. 与滤泡辅助性 T(Tfh) 细胞分化发育相关的主要转录因子[J]. *细胞与分子免疫学杂志*, 2017, 33

(2): 261.

[3] UENO H, BANCHEREAU J, VINUESA CG. Pathophysiology of T follicular helper cells in humans and mice[J]. *Nat Immunol*, 2015, 16(2): 142.
 [4] XU H, LI X, LIU D, *et al.* Follicular T-helper cell recruitment governed by bystander B cells and ICOS-driven motility[J]. *Nature*, 2013, 496(7446): 523.
 [5] 俞敏, 何宋兵, 朱新国. 滤泡辅助 T 细胞与肿瘤的研究进展[J]. *医学研究生学报*, 2014, 27(4): 418.
 [6] SCHMITT N, LIU Y, BENTEIBEL SE, *et al.* The cytokine TGF- β coopts signaling via STAT3-STAT4 to promote the differentiation of human TFH cells[J]. *Nat Immunol*, 2014, 15(9): 856.
 [7] HAYNES NM, ALLEN CD, LESLEY R, *et al.* Role of CXCR5 and CCR7 in follicular Th cell positioning and appearance of a programmed cell death gene-1 high germinal center-associated subpopulation[J]. *Immunity*, 2007, 179(8): 5099.
 [8] LIU X, CHEN X, ZHONG B, *et al.* Transcription factor achaete-scute homologue 2 initiates follicular T-helper-cell development[J]. *Nature*, 2014, 507(7493): 513.
 [9] ZHANG LT, FANG XQ, CHEN QF, *et al.* Bone marrow-derived mesenchymal stem cells inhibit the proliferation of hepatic stellate cells by inhibiting the transforming growth factor β pathway[J]. *Mol Med Rep*, 2015, 12(5): 7227.
 [10] SCHILDBERG FA, KLEIN SR, FREEMAN GJ, *et al.* Coinhibitory Pathways in the B7-CD28 Ligand-Receptor Family[J]. *Immunity*, 2016, 44(5): 955.
 [11] HATZI K, NANCE JP, KROENKE MA, *et al.* BCL6 orchestrates Tfh cell differentiation via multiple distinct mechanisms[J]. *J Exp Med*, 2015, 212(4): 539.
 [12] QI H, LIU D, MA W, *et al.* Bcl-6 controlled TFH polarization and memory: the known unknowns[J]. *Curr Opin Immunol*, 2014, 28: 34.
 [13] RUTISHAUSER RL, MARTINS GA, KALACHIKOV S, *et al.* Transcriptional repressor Blimp-1 promotes CD8⁺ T cell terminal differentiation and represses the acquisition of central memory T cell properties[J]. *Immunity*, 2009, 31(2): 296.
 [14] JOHNSTON RJ, POHOLEK AC, DITORO D, *et al.* Bcl6 and Blimp-1 are reciprocal and antagonistic regulators of T follicular helper cell differentiation[J]. *Science*, 2009, 325(5943): 1006.
 [15] XU L, CAO Y, XIE Z, *et al.* The transcription factor TCF-1 initiates the differentiation of T(FH) cells during acute viral infection[J]. *Nat Immunol*, 2015, 16(9): 991.
 [16] WU T, SHIN HM, MOSEMAN EA, *et al.* TCF1 is Required for the T Follicular Helper Cell Response to Viral Infection[J]. *Cell Rep*, 2015, 12(12): 2099.
 [17] SHULMAN Z, GITLIN AD, WEINSTEIN JS, *et al.* Dynamic signaling by T follicular helper cells during germinal center B cell selection[J]. *Science*, 2014, 345(6200): 1058.
 [18] WEINMANN AS. Regulatory mechanisms that control T-follicular helper and T-helper 1 cell flexibility[J]. *Immunity*, 2014, 40(1): 34.
 [19] SPOLSKI R, LEONARD WJ. Interleukin-21: a double-edged

- sword with therapeutic potential[J]. *Nat Rev Drug Discov*,2014, 13(5):379.
- [20] WU C, LI Z, FU X, *et al.* Antigen-specific human NKT cells from tuberculosis patients produce IL-21 to help B cells for the production of immunoglobulins [J]. *Oncotarget*, 2015, 6(30): 28633.
- [21] YANG X, YANG J, CHU Y, *et al.* T follicular helper cells mediate expansion of regulatory B cells via IL-21 in Lupus-prone MRL/lpr mice[J]. *PLoS One*,2013,8(4):e62855.
- [22] KUMAWAT AK, STRID H, TYSK C, *et al.* Microscopic colitis patients demonstrate a mixed Th17/Tc1 and Th1/Tc1 mucosal cytokine profile[J]. *Mol Immunol*,2013,55(3/4):355.
- [23] SPOLSKI R, LEONARD WJ. IL-21 and T follicular helper cells [J]. *Int Immunol*,2010,22(1):7.
- [24] FAZILLEAU N, MCHEYZER-WILLIAMS LJ, MCHEYZER-WILLIAMS MG. Local development of effector and memory T helper cells[J]. *Curr Opin Immunol*,2007,19(3):259.
- [25] LI X, WANG B, LI Y, *et al.* The Th1/Th2/Th17/Treg paradigm induced by stachydrine hydrochloride reduces uterine bleeding in RU486-induced abortion mice [J]. *Ethnopharmacol*, 2013, 145(1):241.
- [26] 方忠俊,王悦,阳帆,等. 滤泡辅助性T细胞参与自身免疫性疾病发病的研究进展[J]. *国际检验医学杂志*,2016,37(2):232.
- [27] MA CS, UZEL G, TANGYE SG. Human T follicular helper cells in primary immunodeficiencies [J]. *Curr Opin Pediatr*, 2014, 26(6):720.
- [28] SCHREIBELT G, KLINKENBERG LJ, CRUZ LJ, *et al.* The C-type lectin receptor CLEC9A mediates antigen uptake and (cross-)presentation by human blood BDCA3⁺ myeloid dendritic cells[J]. *Blood*,2012,119(10):2284.
- [29] WU HY, QUINTANA FJ, WEINER HL. Nasal anti-CD3 antibody ameliorates lupus by inducing an IL-10-secreting CD4⁺ CD25-LAP⁺ regulatory T cell and is associated with down-regulation of IL-17⁺ CD4⁺ ICOS⁺ CXCR5⁺ follicular helper T cells [J]. *Immunol*,2008,181(9):6038.
- [30] LI ZG. A new look at rheumatology in China--opportunities and challenges[J]. *Nat Rev Rheumatol*,2015,11(5):313.
- [31] GREISEN SR, RASMUSSEN TK, STENGAARD-PEDERSEN K, *et al.* Increased soluble programmed death-1 (sPD-1) is associated with disease activity and radiographic progression in early rheumatoid arthritis[J]. *Scand J Rheumatol*,2014,43(2):101.
- [32] RAPHAEL I, NALAWADE S, EAGAR TN, *et al.* T cell subsets and their signature cytokines in autoimmune and inflammatory diseases[J]. *Cytokine*,2015,74(1):5.
- [33] 查兵兵. 调节性淋巴细胞在 Graves 病发病中的作用及机制研究[D]. 上海:复旦大学,2013.
- [34] LUO C, LI Y, LIU W, *et al.* Expansion of circulating counterparts of follicular helper T cells in patients with myasthenia gravis[J]. *J Neuroimmunol*,2013,256(1/2):55.
- [35] ZHANG M, ZHOU Y, GUO J, *et al.* Thymic TFH cells involved in the pathogenesis of myasthenia gravis with thymoma [J]. *Exp Neurol*,2014,254:200.
- [36] ZHANG X, LIU S, CHANG T, *et al.* Intrathymic Tfh/B Cells Interaction Leads to Ectopic GCs Formation and Anti-AChR Antibody Production; Central Role in Triggering MG Occurrence [J]. *Mol Neurobiol*,2016,53(1):120.
- [37] SONG Y, ZHOU L, MIAO F, *et al.* Increased frequency of thymic T follicular helper cells in myasthenia gravis patients with thymoma[J]. *J Thorac Dis*,2016,8(3):314.
- [38] VAN KOOYK Y, UNGER WW, FEHRES CM, *et al.* Glycan-based DC-SIGN targeting vaccines to enhance antigen cross-presentation [J]. *Mol Immunol*,2013,55(2):143.
- [39] SHI W, LI X, CHA Z, *et al.* Dysregulation of circulating follicular helper T cells in nonsmall cell lung cancer [J]. *DNA Cell Biol*, 2014,33(6):355.
- [40] GU-TRANTIEN C, LOI S, GARAUD S, *et al.* CD4⁺ follicular helper T cell infiltration predicts breast cancer survival [J]. *Clin Invest*,2013,123(7):2873.
- [41] REITZ C, MAYEUX R. Alzheimer disease: epidemiology, diagnostic criteria, risk factors and biomarkers [J]. *Biochem Pharmacol*,2014,88(4):640.
- [42] FAHEY LM, WILSON EB, ELSAESSER H, *et al.* Viral persistence redirects CD4 T cell differentiation toward T follicular helper cells [J]. *Exp Med*,2011,208(5):987.
- [43] SCHWICKERT TA, VICTORA GD, FOOKSMAN DR, *et al.* A dynamic T cell-limited checkpoint regulates affinity-dependent B cell entry into the germinal center [J]. *J Exp Med*,2011,208(6):1243.
- [44] XU Y, WEATHERALL C, BAILEY M, *et al.* Simian immunodeficiency virus infects follicular helper CD4 T cells in lymphoid tissues during pathogenic infection of pigtail macaques [J]. *J Virol*,2013,87(7):3760.

(本文编辑 刘璐)