

滤泡辅助性 T 细胞功能及参与疾病发生研究进展*

周建伟 孔 翠

(济宁医学院附属医院, 山东 济宁 272029)

摘 要 滤泡辅助性 T 细胞是近年来发现的一种新的 T 细胞亚群, 主要功能是辅助 B 细胞分化、发育和促进体液免疫应答, 当其数量或功能紊乱时, 可引起自身免疫病、免疫缺陷病、肿瘤或感染性疾病的发生或加重。

关键词 滤泡辅助性 T 细胞; 自身免疫病; 肿瘤; 研究进展

中图分类号: R392.12, R593 **文献标志码**: A **文章编号**: 1000-9760(2013)02-053-04

CD4⁺T 是机体免疫系统发挥免疫应答功能的主要效应细胞之一, 主要包括 Th1、Th2、Th17、Th9、Th22、Treg 等细胞亚群, 其中 Th2 细胞被认为是辅助 B 细胞分化发育、调节体液免疫应答的主要因素, 但随着研究的深入, 人们发现一种特征性表达 CXCR5、ICOS、PD-1 等分子的一种新的 T 细胞亚群, 称为滤泡辅助性 T 细胞(T follicular helper cells, Tfh), 才是调节 B 细胞免疫功能的主因。本文就 Tfh 细胞的功能及参与疾病发生的作用研究作一综述。

1 Tfh 细胞的功能

1.1 辅助 B 细胞分化、增殖, 促进生发中心形成

Tfh 细胞对 B 细胞的作用是通过多种细胞因子实现的。IL-21 可由 Tfh 细胞产生, 对 Tfh 细胞分化、发育起重要作用的细胞因子^[1], 同时也是对 Tfh 细胞对 B 细胞调节作用的介导分子。研究表明, IL-21 可以诱导人类扁桃体、脾脏、派氏集合区等部位分离出来的所有成熟 B 细胞产生大量的 IgM、IgG、IgA, 其机制在于 IL-21 诱导 B 细胞发生类型转换重组、浆细胞分化及免疫球蛋白的分泌^[2]。ICOS 是 CD28 家族中的一员, 其受体 (ICOS ligand, ICOSL) 主要表达于包括 B 细胞在内的 APC。ICOS 调节 B 细胞的功能主要是通过促进 Tfh 细胞产生多种细胞因子实现的, B 细胞上高表达的 ICOSL 与 Tfh 细胞上的 ICOS 结合后, 可以诱导 Bcl-6 的表达^[3], 从而促进 Tfh 细胞的分化、增殖, 使 Tfh 细胞产生更多的 IL-21、IL-4、IL-10 等, 增强 B 细胞的免疫应答^[4]。Tfh 细胞高表

达 CXCR5, 后者作为滤泡归巢趋化因子 CXCR13 的特异性受体, 可使 Tfh 细胞从外周淋巴器官 T 细胞区迁移到淋巴滤泡中心, 并与 B 细胞共定位, 促进生发中心 (Germinal center, GC) 的形成和发育^[5]。

1.2 与其他 T 细胞亚群作用, 维持免疫平衡

与 Th1 细胞、Th2 细胞相似, Tfh 细胞与其它 T 细胞亚群在数量和功能上保持一定的平衡。有研究发现, 在小鼠体内的 Tfh 细胞中, Bcl-6 可抑制 GATA-3、T-bet 的相关功能, 当 Bcl-6 过度表达时, 两转录因子受到抑制, 相应细胞比例下降, 而 Bcl-6 不足时, Th1、Th2、Th17 细胞生产增加^[6]。因此, Bcl-6 对 Tfh、Th1、Th2、Th17 等细胞的分化和功能均具有重要影响。有文献报道, 在病毒急性感染时, CD4⁺T 可以改变向 Th1 细胞发育的方向, 向着 Tfh 细胞分化, 增强 B 细胞介导的体液免疫应答, 从而有利于机体抵抗病毒的感染^[7]。

新近研究发现, GC 中有一种 Treg 细胞, 其分化依赖 Bcl-6、CD28, 可以抑制 Tfh 细胞的表达, 进一步抑制 B 细胞的免疫应答^[11]。GC 中 Tfh 细胞与 Treg 细胞数量与功能的平衡维持是 GC 正常发育的前提条件, 但维持这种平衡的分子机制尚有待于进一步研究^[8]。

1.3 与其他免疫细胞作用, 参与免疫调节

人树突状细胞 (Dendritic cells, DCs) 可以诱导初始 T 细胞朝着两个方向发育, 一方面成为表型为 IL-21⁺ IFN- γ ⁺ T-bet⁺ 的 Th1 细胞, 另一方面成为表型为 IL-21⁺ IFN- γ ⁻ T-bet⁻ 的非 Th1 细胞, 即 Tfh 细胞, 并使其 IL-21 分泌增多, 从而进一步通过 IL-21 与 B 细胞表面 IL-21R 结合, 促进 B 细胞发育、类别转换发生和分泌免疫球蛋白^[9]。但 Gonenka 等^[10]研究发现, DC 可以诱导 Tfh 细胞分化,

* [基金项目] 山东省高等学校科技计划资助项目 (J111F18); 济宁市科技局科技发展计划资助项目 (济科字 [2011] 57); 济宁医学院青年基金资助项目 (2011)

只有在抗原递呈细胞存在的情况下,才能使其完全活化,产生 IL-21,发挥免疫功能。

机体感染病原后,Tfh 细胞可以辅助 B 细胞活化,分化成抗原特异的浆细胞(Plasma cells, PC),分泌免疫球蛋白,发挥体液免疫效应。近年来,有研究发现,PC 不能反馈诱导 IL-21 及 Bcl-6 的产生,而是抑制两者活性,阻止 Tfh 细胞的进一步活化,从而控制 B 细胞介导的体液免疫应答的时间和强度^[11]。

Linterman 等^[12]在新生小鼠中发现一种表型为 CD4⁺CD3⁻细胞,称为淋巴组织刺激细胞,高表达 OX40L(CD134)、CD30L,可与 Tfh 细胞表面 OX40、CD30 结合,从而增强 CXCR5 表达及 Tfh 细胞在滤泡处的共定位,促进 GC 的形成。

2 Tfh 细胞在疾病发生中的作用

在正常情况下,IL-21、IL-6、IL-27、Bcl-6、ICOS 等促分化、发育因素,与 Blimp-1、Treg、DC、PC 等抑制因素保持平衡,维持 Tfh 细胞的正常生理功能,一旦这些因素失调,就可能导致自身免疫病、免疫缺陷病、肿瘤的发生或感染性疾病损伤加重。

2.1 自身免疫性疾病

2.1.1 系统性红斑狼疮 roquein 蛋白是 Tfh 细胞分化的负性调节蛋白,在获得系统性红斑狼疮(Systemic lupus erythematosus, SLE)小鼠模型中,roquein 蛋白突变缺失,不能抑制 ICOS,导致体内 Tfh 细胞在滤泡堆积,Tfh 细胞的过度生成引起自身反应性 B 细胞功能活跃,最终形成 SLE 等自身免疫病^[13-14]。

2.1.2 自身免疫性甲状腺病 Zhu 等^[15]研究发现,自身免疫性甲状腺病的患者外周血 Tfh 细胞数量升高,且升高程度与 TSH 抗体受体、甲状腺过氧化物酶抗体、甲状腺球蛋白抗体浓度呈正相关;在 Graves 病患者中,Tfh 细胞数量增加与血清游离 T3 或 T4 水平提升也呈正相关,经有效治疗后,Tfh 细胞数量下降。

2.1.3 类风湿性关节炎 Hu 等^[16]研究显示,胶原诱导关节炎(collagen induced arthritis, CIA)小鼠模型中,以单克隆抗体阻断 ICOS 信号途径后,小鼠关节炎症状减轻,滑膜中异常 GC 产生下降。在类风湿性关节炎(Rheumatoid arthritis, RA)患者外周血中,CD4⁺CXCR5⁺ICOS^{high} Tfh 细胞数量、Bcl-6 mRNA 表达水平、IL-21 浓度较正常人明显升高,升高幅度与其血浆中 CCP 抗体浓度呈正

相关^[17]。

2.1.4 自身免疫性肝炎 Aoki 等^[18]通过切除胸腺和诱导 PD-1 缺失,建立 NTx-PD^{-/-}小鼠模型,发现小鼠脾内有大量 GC 生成,B 区内有大量 Tfh 细胞存在,这些细胞可迁移至肝脏内,通过分泌的大量 IL-21 促使 CD8⁺T 细胞活化,从而引起自身免疫性肝炎(Autoimmune Hepatitis, AIH)。

2.1.5 1 型糖尿病 1 型糖尿病(Type 1 diabetes, T1DM)是 T 细胞介导的自身免疫性疾病,IL-21 是 T1DM 易感性的关键因子,有研究证实^[19],IL-21R 缺陷 K/BxN 小鼠可阻止 IL-21 在糖尿病 NOD 中的致病作用,提示 Tfh 细胞可能参与了 T1DM 的发生。

2.2 免疫缺陷病

体内、外试验显示,X 连锁淋巴组织增殖性疾病(X-linked lymphoproliferative disease, XLP)患者、高 IgM 血症(Hyper-IgM Syndrome, HIGM)患者均发生 CD4⁺T 细胞中 ICOS 的表达下调,辅助 B 细胞的相关因子如 IL-4、IL-10 生成障碍,导致患者免疫力低下^[20]。

2.3 感染性疾病

Feng 等^[21]研究发现,CHB 患者外周血 Tfh 细胞数量明显高于正常人,处于免疫应答活跃阶段的 CHB 患者外周血 Tfh 细胞又显著多于已产生免疫耐受的患者,且与 AST 呈正相关关系,由此推断 Tfh 细胞可能参与 CHB 的免疫应答,并且可作为评价 CHB 患者不同疾病阶段的生物学指标。在丙型肝炎患者外周血,Tfh 细胞数量显著高于正常人,且 Tfh 细胞数量与 HCV RNA 载量呈负相关,说明 Tfh 细胞可能是抵抗 HCV 感染及降低免疫病理损伤的效应细胞,通过增加患者外周血 Tfh 细胞数量,可能有助于控制病毒感染^[22-23]。

Hong 等^[24]建立 SIV 感染猕猴模型,动态监测 GC 中 B 细胞与 Tfh 细胞的数量,结果发现,两者数量逐渐增多,增多程度与外周血 SIV 抗体水平有关,提示 GC 中包括 Tfh 细胞在内的各细胞间的相互作用,可能是抵抗 SIV 的免疫因素,各细胞间的失衡,可能提供了 SIV 复制、繁殖的局部微环境。

当蠕虫感染后,定位于 B 细胞滤泡的 T 细胞产生大量的 IL-4,且其表型与 Tfh 细胞相同,提示 Tfh 细胞可能参与蠕虫感染后的快速免疫反应^[25]。

2.4 肿瘤

恶性血管免疫母细胞性 T 淋巴瘤细胞 (Angioimmunoblastic T Lymphoma, AITL) 与 Tfh 细胞有很大相似性: 均表达 CD4、Bcl-6、CXCR5、CD40L 和 PD-1, 并产生 CXCL13^[26]。原发性皮肤 CD4⁺ 小/中型多形性 T 细胞淋巴瘤 (Primary cutaneous CD4⁺ small/medium-sized pleomorphic T-cell lymphoma, CSTCL) 也表达 Bcl-6、CXCL13 和 PD-1^[5]。据此推断, Tfh 细胞可能参与肿瘤的发病过程。

最新文献报道, Battistella 等^[27] 发现 6 例疑似皮肤滤泡 B 淋巴瘤患者, 皮肤主要有 B 细胞浸润, CD10 单克隆染色呈阳性, 但以 CD20 单克隆抗体治疗无效, 随后进一步病理检测, 检测到表型为 Bcl-6⁺ CXCL13⁺ ICOS⁺ 的细胞, 即 Tfh 细胞, 随即按 Tfh 细胞淋巴瘤治疗, 结果效果良好, 此为 Tfh 细胞淋巴瘤首次病例与治疗报道。

3 结语

Tfh 细胞作为一个新的 T 细胞亚群, 人们对其研究刚刚开始, 目前, 虽然人们对其分化、发育、功能等有了一定的了解和认识, 但尚有许多相关问题亟待解决, 比如 Tfh 细胞和 Th2 细胞都具有辅助 B 细胞的作用, 两者之间是否具有协作作用? Tfh 细胞辅助 B 细胞的确切机制是什么? Tfh 细胞与其它免疫细胞的促进或拮抗功能是如何实现的? 在其他诸多感染性、自身免疫病、肿瘤等发病中的详细作用机制如何? 等等。这些问题都有待于进一步研究、解决。

参考文献:

[1] Eto D, Lao C, Di Toro, et al. IL-21 and IL-6 are critical for different aspects of B cell immunity and redundantly induce optimal follicular helper CD4⁺ T cell (Tfh) Differentiation [J]. PLoS One, 2011, 6(3): e17739.

[2] Okada T, Moriyama S, Kitano M. Differentiation of germinal center B cells and follicular helper T cells as viewed by tracking Bcl6 expression dynamics [J]. Immunol Rev, 2012, 247(1): 120-132.

[3] Choi YS, Kageyama R, Eto D, et al. ICOS receptor instructs T follicular helper cell versus effector cell differentiation via induction of the transcriptional repressor Bcl6 [J]. Immunity, 2011, 34(6): 932-946.

[4] Teresa M, Jennifer CP, Erica B, et al. The inducible T-cell co-stimulator molecule is expressed on subsets of T cells and is a new marker of lymphomas of T follicular helper cell-deriva-

tion [J]. Hematol, 2010, 95(3): 432-439.

[5] Rodriguez Pinilla SM, Roncador G, Rodriguez-Pealato JL, et al. Primary cutaneous CD4⁺ small/medium-sized pleomorphic T-cell lymphoma expresses follicular T-cell markers [J]. Am J Surg Pathol, 2009, 33(1): 81-90.

[6] Yu D, Rao S, Tsai LM, et al. The transcriptional repressor Bcl-6 directs T follicular helper cell lineage commitment [J]. Immunity, 2009, 31(3): 457-468.

[7] Fahey LM, Wilson EB, Elsaesser H, et al. Viral persistence redirects CD4 T cell differentiation toward T follicular helper cells [J]. J Exp Med, 2011, 208(5): 987-999.

[8] Linterman MA, Liston A, Vinuesa CG. T-follicular helper cell differentiation and the co-option of this pathway by non-helper cells [J]. Immunol Rev, 2012, 247(1): 143-159.

[9] Nathalie S, Rimpei M, Laure B, et al. Human dendritic cells induce the differentiation of interleukin-21-producing T follicular helper-like cells through interleukin-12 [J]. Immunity, 2009, 13(1): 158-169.

[10] Goenka R, Barnett LG, Silver JS, et al. Cutting edge: dendritic cell-restricted antigen presentation initiates the follicular helper T cell program but cannot complete ultimate effector differentiation [J]. J Immunol, 2011, 187(3): 1091-1095.

[11] Nadege P, Louise JM, Kurt AW, et al. Plasma cells negatively regulate the follicular helper T cell program [J]. Nat Immunol, 2010, 11(12): 1110-1118.

[12] Linterman MA, Vinuesa CG. Signals that influence T follicular helper cell differentiation and function [J]. Semin Immunopathol, 2010, 32(2): 183-196.

[13] Nicholas S, Paul AG, Anastasia W, et al. Expansion of circulating T cells resembling follicular helper T cells is a fixed phenotype that identifies a subset of severe Systemic Lupus Erythematosus [J]. Arth & Rheu, 2010, 62(1): 234-244.

[14] Dong W, Zhu P, Wang Y, et al. Follicular helper T cells in systemic lupus erythematosus: a potential therapeutic target [J]. Autoimmun Rev, 2011, 10(6): 299-304.

[15] Zhu C, Ma J, Liu Y, et al. Increased frequency of follicular helper T cells in patients with autoimmune thyroid disease [J]. J Clin Endocrinol Metab, 2012, 97(3): 943-950.

[16] Hu YL, Metz DP, Chung J, et al. B7rp-1 blockade ameliorates autoimmunity through regulation of follicular helper T cells [J]. J Immunol, 2009, 182(3): 1421-1428.

[17] Ma J, Zhu C, Ma B, et al. Increased frequency of circulating follicular helper T cells in patients with rheumatoid arthritis [J]. Clin Dev Immunol, 2012, doi: 10.1155/2012/827480.

[18] Aoki N, Kido M, Iwamoto S, et al. Dysregulated generation of follicular helper T cells in the spleen triggers fatal autoimmune hepatitis in mice [J]. Gastroenterology, 2011, 140(4): 1322-1333.

[19] Corthay A. How do regulatory T cells work [J]? Scand J Immunol, 2009, 70(4): 326-336.

(下转第 62 页)

第三,学校在政策上鼓励大学生从事校内经商,改善创业环境,校内经商行为是学生创业的起点,并在校园内规划专属的区域,提供校内经商的平台,由学校统一管理,使其经商行为规范化、专业化。在资金上对有前景的经商项目、优秀的经商团队或个人进行奖励。

我们相信,通过学校在理论教育、实践培养方面的重视,以及在政策及资金上的支持,学生校内经商行为一定会朝着更加规范、专业、积极等方向蓬勃发展,并在培养学生创业意识、增加就业途径

等方面起到一定的作用。

参考文献:

- [1] 林文诗. 医学专业本科生创业意识的调查分析—以温州医学院为例[J]. 南方医学教育, 2010, 2: 43-45.
- [2] 张羽鹏. 大学生自主创业现状与对策研究——以黑龙江省高校大学生为例[J]. 佳木斯大学社会科学学报, 2011, 29(5): 126-128.
- [3] 崔剑. 宁波大学创业意向调查与研究[J]. 湖北生态工程职业技术学院学报, 2008, 6(1): 23-26.

(收稿日期 2012-12-15)

(上接第 55 页)

- [20] Nagy N, Klein E. Deficiency of the proapoptotic SAP function in X-linked lymphoproliferative disease aggravates Epstein-Barr virus (EBV) induced mononucleosis and promotes lymphoma development[J]. Immunol Lett, 2010, 130(1-2): 13-18.
- [21] Feng J, Lu L, Hua C, et al. High Frequency of CD4⁺ CXCR5⁺ Tfh cells in patients with immune-active chronic hepatitis B[J]. PLoS One, 2011, 6(7): 1-9.
- [22] Feng J, Hu X, Guo H, et al. Patients with chronic hepatitis C express a high percentage of CD4⁺ CXCR5⁺ T follicular helper cells[J]. J Gastroenterol, 2012, doi: 10. 1007/s00535-012-0568-1.
- [23] Tripodo C, Petta S, Guarnotta C, et al. Liver follicular helper T-cells predict the achievement of virological response following interferon-based treatment in HCV-infected patients[J]. Antivir Ther, 2012, 17(1): 111-118.
- [24] Hong JJ, Amancha PK, Rogers K, et al. Spatial alterations between CD4⁺ T follicular helper, B, and CD8⁺ T cells during

simian immunodeficiency virus infection: T/B cell homeostasis, activation, and potential mechanism for viral escape[J]. J Immunol, 2012, 188(7): 3247-3256.

- [25] Isharat Y, Robin K, Laurel M, et al. Germinal center T follicular helper cell IL-4 production is dependent on signaling lymphocytic activation molecule receptor (CD150)[J]. J Immunol, 2010, 185(1): 190-202.
- [26] Manuel RJ, Ayoma DA, Phillipa M, et al. Angioimmunoblastic T-cell lymphoma with hyperplastic germinal centres: a neoplasia with origin in the outer zone of the germinal centre? Clinicopathological and immunohistochemical study of 10 cases with follicular T-cell markers[J]. Mod Pathol, 2009, 22: 753-761.
- [27] Battistella M, Beylot-Barry M, Bachelez H, et al. Primary Cutaneous Follicular Helper T-cell Lymphoma: A New Subtype of Cutaneous T-cell Lymphoma Reported in a Series of 5 Cases[J]. Arch Dermatol, 2012, doi: 10. 1001/ archdermatol. 2011. 3269.

(收稿日期 2013-01-15)

(上接第 58 页)

某种药,如果仿制药企业刚进入这个市场,生产条件不好,边际成本会比较高,原专利持有厂商的价格反而上升,政府可以通过制定最高零售价格来控制药品价格上升。当仿制药企业生产状况很好,边际成本下降,国内仿制药品企业往往会在市场上对原专利持有企业的销售价格有下降的压力,这时仿制药与原研药的价格都会下降。因此国内企业应该积极采取措施,关注更多的原研药专利期限,在专利过期前就做好准备进入该市场,从而打破专利限制,缩小与原研药质量和价格差异,有效降低医药成本。

参考文献:

- [1] 李梅,叶桦. 我国仿制药上市对原研药价格的影响[J]. 上海医药, 2009, 30(6): 261-263.
- [2] 陈燕平,王国华,李金生. 药品差价规则与药物经济学评价比较[J]. 中国药房, 2008, 1(2): 36-37.
- [3] 杨莉,胡善联. 药物经济学评价指南的发展及启示[J]. 中华医院管理杂志, 2004, 20(12): 760-761.
- [4] 刘静. 美国药品价格浅析[J]. 世界临床药物, 2009, 27(7): 446-448.
- [5] Payette M, Grant-Kels JM. Generic drugs in dermatology: part 1[J]. J Am Acad Dermatol, 2012, 3(66): 341-348.

(收稿日期 2013-01-15)