

doi: 10.3978/j.issn.2095-6959.2021.01.028

View this article at: <http://dx.doi.org/10.3978/j.issn.2095-6959.2021.01.028>

· 综述 ·

滤泡辅助性 T 细胞参与结缔组织病的发病机制

惠晓艳¹, 朱克强¹, 王晨¹ 综述 许超² 审核

(1. 南京中医药大学第三临床医学院, 南京 210023; 2. 南京中医药大学附属中西医结合医院风湿免疫科, 南京 210028)

[摘要] 滤泡辅助性T(T follicular helper, Tfh)细胞是CD4⁺T淋巴细胞的一个子集, 定位于淋巴滤泡, 具有辅助B细胞的功能。它参与生发中心(germinal center, GC)的形成和B细胞的发育并调控其功能。Tfh细胞发育和功能障碍可导致免疫系统紊乱, 引起多种结缔组织病发生。明确Tfh细胞参与结缔组织病的发病机制, 可更加全面地认识结缔组织病, 为该病种提供靶向Tfh细胞治疗的新途径。

[关键词] 滤泡辅助性T细胞; 结缔组织病; 自身免疫性疾病

Follicular helper T cells involved in the pathogenesis of connective tissue diseases

HUI Xiaoyan¹, ZHU Keqiang¹, WANG Chen¹, XU Chao²

(1. Third Clinical Medical College, Nanjing University of Traditional Chinese Medicine, Nanjing 210023; 2. Department of Rheumatology, Affiliated Hospital of Integrated Traditional Chinese and Western Medicine, Nanjing University of Traditional Chinese Medicine, Nanjing 210028, China)

Abstract Follicular helper T (Tfh) cells are a subset of CD4⁺ T lymphocytes that are localized to lymphoid follicles and have the function of helping B cells. It participates in the formation of the germinal center (GC) and the development of B cells and regulates their function. Tfh cell development and dysfunction can lead to immune system disorders, causing a variety of connective tissue diseases. Studying the involvement of Tfh cells in the pathogenesis of connective tissue disease contributes to a more comprehensive understanding of connective tissue disease and provides a new way to Tfh cell targeted therapy.

Keywords follicular helper T cells; connective tissue disease; autoimmune disease

滤泡辅助性T(T follicular helper, Tfh)细胞是CD4⁺T淋巴细胞的一个子集, 定位于淋巴滤泡并具有辅助B细胞的功能。Tfh细胞表面趋化因子受体5(C-X-C chemokine receptor type 5, CXCR5)的

高表达和趋化因子受体7(C-C-chemokine receptor 7, CCR7)的低表达, 使其移入富含C-X-C趋化因子配体13(C-X-C motif chemokine ligand 13, CXCL13; CXCR5配体)的生发中心(germinal

收稿日期 (Date of reception): 2019-12-10

通信作者 (Corresponding author): 许超, Email: chao1030@126.com

基金项目 (Foundation item): 江苏省中医药局课题 (YB201927); 南京市科技计划项目 (201715069)。This work was supported by the Project of Jiangsu Provincial Traditional Chinese Medicine Bureau (YB201927) and Nanjing Science and Technology Plan Project (201715069), China

center, GC)^[1], 并促进GC中B细胞的增殖。白细胞介素(interleukin, IL)-21主要由自然杀伤T(natural killer T, NKT)细胞和活化的CD4⁺T细胞(如Tfh细胞)合成分泌^[2-3], 能促进B细胞向产生免疫球蛋白(immunoglobulin, Ig)的浆母细胞分化^[4], 同时在抗体类别转换中也发挥着重要作用^[5]。IL-21由IL-21受体(IL-21 receptor, IL-21R)识别, IL-21R是IL-21R亚单位和常见的细胞因子受体 γ 链(γ c)组成的复合物, 前者为配体识别结合部位, 后者为信号转导单位。IL-21与IL-21R结合发挥生物学功能, 激活Janus激酶/信号转导及转录激活因子(Janus-activated kinase Signal transducers and activators of transcription, JAK-STAT)等信号转导通路。Tfh细胞通过产生IL-21, 激活JAK1和JAK3, 诱导STAT3(在某种程度上还包括STAT1和STAT5)磷酸化^[6], STAT3蛋白易位到细胞核中, 并调节IL-21, Maf和Bcl6的靶基因的转录, 使Tfh细胞产生自分泌IL-21, 并上调编码CXCR5, 诱导型协同刺激信号分子(inducible co-stimulator, ICOS)和程序性死亡蛋白-1(programmed cell death protein 1, PD-1)的基因^[7]。此外, Tfh细胞能被树突状细胞(dendritic cell, DC)重新激活并产生高水平的细胞因子如IL-21。同时, Tfh细胞高表达ICOS和PD-1等, ICOS通过与其配体(inducible co-stimulator ligand, ICOSL)结合介导T细胞与DC和B细胞的相互作用^[8]。可见, Tfh细胞在免疫过程中扮演着重要角色, Tfh细胞发育和功能的异常可导致免疫系统紊乱, 引起多种结缔组织病等自身免疫性疾病的发生。

结缔组织病是累及结缔组织的疾病的统称, 包括系统性红斑狼疮(systemic lupus erythematosus, SLE)、类风湿关节炎(rheumatoid arthritis, RA)、干燥综合征(Sjogren's syndrome, SS)、硬皮病、皮炎、结节性多动脉炎等。本文现就Tfh细胞参与结缔组织病发病机制的研究进展作一综述。

1 Tfh与SLE

SLE是一种累及全身多系统的结缔组织病, 具有显著的临床异质性及群体差异性^[9]。自身抗体及免疫复合物的沉积是其病理学标志, 最终会导致器官组织损伤。Tfh细胞参与SLE发病的观念已得到广泛共识。

Feng等^[10]研究发现: SLE患者的Tfh细胞比例与病情活动程度呈正相关, 当用甲强龙治疗后, 体内的Tfh细胞数量下降。He等^[11]研究发现: CXCL13也

与SLE疾病活动度评分(SLE disease activity index, SLEDAI)呈正相关。SLE伴发神经系统症状并不罕见, 但其机制尚不完全清楚。Jain等^[12]研究发现: CD4⁺Tfh细胞在MRL/MpJ-faslpr狼疮小鼠大脑中的累积可能会导致其出现神经精神病学表现。上述研究说明, Tfh细胞与SLE的发病及病情活动甚至伴随症状存在显著相关性。

IL-21作为Tfh细胞分泌的重要细胞因子之一, 在SLE的发病及发展过程中起重要作用。Yang等^[13]研究显示: 病情活动期的SLE患者血清中IL-21水平显著高于稳定期及健康对照组。Nakou等^[14]发现: 与病情稳定期的SLE患者和健康个体相比, 病情活动期的SLE患者外周血CD4⁺T细胞中IL-21 mRNA水平升高4倍且伴随细胞内IL-21水平升高。同时, 该研究还发现向狼疮患者外周血淋巴细胞培养物中添加IL-21能够显著诱导IgG的产生, 而阻断IL-21/IL-21R的相互作用能降低浆细胞的比例。此外, IL-21基因的多态性与SLE有相关性。Lan等^[15]研究发现: IL-21基因rs2055979多态性及可溶形式IL-21的水平与SLE的风险呈正相关。Sawalha等^[16]也发现: IL-21基因rs907715和rs2221903同SLE特定临床表现有关联, 具有rs907715和rs2221903的非风险等位基因(AA/AA)型欧美SLE患者具有中枢神经系统性狼疮表现, 尤其是癫痫发作的概率是风险等位基因(GG/GG)型SLE患者的8倍。上述研究说明: Tfh细胞在SLE发病中的作用至少有部分与其主要的细胞因子IL-21有关, 且IL-21一定程度上能够反映SLE病情活动度, 而靶向IL-21及IL-21/IL-21R相互作用很有可能成为今后治疗SLE的途径。

Tfh细胞表达的PD-1以往被认为是一种免疫抑制分子, 而Good-Jacobson等^[17]研究发现: PD-1高表达虽然能减少Tfh细胞的数量, 但其能促进B细胞滤泡分泌IL-4和IL-21。根据CCR7和PD-1的表达不同, He等^[18]将Tfh细胞分为2种功能状态, 即CCR7^{hi}PD-1^{lo}静息型Tfh细胞和CCR7^{lo}PD-1^{hi}效应型Tfh细胞, CCR7^{lo}PD-1^{hi} Tfh细胞的比例增加提示Tfh细胞活化。Choi等^[19]研究发现: 与健康对照组相比, SLE患者的外周血Tfh细胞中PD-1的表达显著升高, PD-1的表达与SLEDAI积分、外周血浆母细胞的水平、抗双链DNA抗体阳性相关, 但与疾病持续时间或既往有无器官损伤无关, 因而监测SLE患者外周血Tfh细胞的PD-1表达可用于反映疾病活动性和治疗反应。

对SLE动物模型的研究也验证了Tfh细胞在SLE发病中的重要作用。Dang等^[20]研究发现: 青蒿琥

酯(artesanate, ART)是青蒿素的半合成衍生物, ART通过抑制Tfh细胞的分化以及改变JAK2-STAT3信号级联的激活状态, 能够显著延长MRL/lpr小鼠的存活期, 改善狼疮性肾炎的症状, 降低肾脏中沉积的抗双链DNA抗体水平以及IL-6, IL-21等。Yang等^[21]研究表明: 骨髓来源的间充质干细胞(bone marrow-derived mesenchymal stem cells, BM-MSCs)在B6小鼠体外和MRL/lpr小鼠体内均可有效抑制Tfh细胞的分化, 能够减轻狼疮性肾炎, 延长狼疮易感小鼠存活率。Zhang等^[22]亦有类似发现: 在易患狼疮的B6.MRL-Faslpr(B6.lpr)小鼠中, Tfh细胞的频率增加, 并且与血浆细胞比例, 血清总IgG和抗双链DNA抗体水平呈正相关。沃顿人脐带胶(mesenchymal stem cells derived from Wharton's jelly of human umbilical cords, HUC-MSC)来源的间充质干细胞的移植改善了B6.lpr小鼠的狼疮症状, 并降低了Tfh细胞的百分比。

Bubier等^[23]比较了IL-21R缺陷型和IL-21R功能型BXS-B-Yaa小鼠对SLE的多个指标的影响, 结果表明: 缺陷型小鼠没有表现出功能型小鼠所具有的异常特征, 包括高球蛋白血症、产生自身抗体、边缘区B细胞和单核细胞增多、肾脏疾病、过早发病等。Herber等^[24]研究发现: MRL^{lpr}狼疮小鼠中活化的CD4⁺T细胞分泌的IL-21比正常小鼠多10倍, 用IL-21R.Fc融合蛋白阻断IL-21处理小鼠后, 小鼠的肾损害减轻、外周血抗双链DNA抗体水平降低、血清总IgG1及IgG2a水平降低, 同时皮肤损伤和淋巴结肿大亦减轻, 这表明IL-21在MRL-Fas(lpr)狼疮模型中具有致病性。Ozaki等^[25]对BXS-B-Yaa小鼠研究发现: 其体内Tfh细胞数量的增多及IL-21的大量分泌导致GC发育异常。以上研究表明Tfh细胞、IL-21及IL-21R与狼疮小鼠的肾损害、狼疮活动度、狼疮病情密切相关, 而通过抑制Tfh细胞, 阻断IL-21/IL-21R能改善狼疮小鼠症状, 延长存活时间。RNA结合蛋白Roquin通过抑制ICOS和肿瘤坏死因子受体超家族成员4(tumor necrosis factor receptor superfamily member 4, OX40)以阻止Tfh细胞堆积。Roquin^{san/san}小鼠即由于Roquin功能突变而表现出典型的SLE特征。B细胞OX40L(OX40配体)对于Tfh细胞成熟至关重要, Cortini等^[26]在对B6.Sle16.Tnfsf4^{-/-}小鼠的研究中发现缺乏OX40L可减少Tfh细胞数量并改善狼疮表型。

基于Tfh细胞与SLE发病机制的关联性, 抑制Tfh细胞可能是治疗SLE的潜在方法。ICOS-ICOSL信号通路是Tfh细胞分化的关键信号通路, Sullivan

等^[27]的临床研究显示: ICOS-ICOSL信号通路抗体AMG-557可安全有效的治疗SLE。Cheng等^[28]研究发现: 与安慰剂组相比, 接受AMG-557治疗的SLE患者的英岛狼疮评分和SLEDAI评分以及肿胀关节数均较基线有显著改善。上述临床研究结果肯定了调控Tfh细胞在SLE治疗中的作用。

2 Tfh与RA

RA是一种病因未明的以关节内滑膜增生、炎症细胞浸润、血管翳形成及软骨侵蚀引起骨质破坏为主要表现的结缔组织病, 最终可导致关节畸形及功能丧失, 严重影响患者的生活质量。RA相关的自身抗体有类风湿因子(rheumatoid factor, RF)、抗环瓜氨酸多肽(cyclic citrullinated peptide, CCP)抗体等。

已有多项临床研究表明Tfh细胞参与了RA的病理过程。在RA患者的外周血及滑膜组织中能检测到Tfh细胞及相关表面标志物的高表达^[29]。IL-21血浆水平与RA的疾病活动及放射学进展相关, 同时RA患者外周血和关节滑液中的Tfh细胞水平显著增加^[30]。具有生物活性的可溶性PD-1(soluble PD-1, sPD-1)被认为与RA的疾病活动有关。早期RA患者的血浆中sPD-1水平显著升高^[31]。Wang等^[32]研究发现: 循环的滤泡调节性T(T follicular regulatory, Tfr)细胞和Tfh细胞的失衡可能参与RA的免疫发病机制: RA患者的循环Tfh和Tfr细胞均比健康对照组增加。Tfr/Tfh比值与血清C反应蛋白、红细胞沉降率、RF、抗CCP抗体, IgG和28处关节疾病活动性评估(Disease Activity Score 28 Joint Count, DAS28)评分呈负相关。此外, Wang等^[32]还发现RA患者的sPD-1血清水平显著升高, 与炎症指标和Tfh细胞数量呈正相关。CD200是Tfh细胞表达的免疫球蛋白超家族受体。Greisen等^[31]研究发现: 在RA患者的外周血中, Tfh表达的CD200大量增加, 提示了Tfh细胞与RA之间的重要关系。Deng等^[33]在RA患者中检测到CD4⁺T细胞中磷酸化STAT3(phosphorylated STAT3, pSTAT3)的显著增加, 并揭示了RA发病机制中的IL-6-pSTAT3-Tfh免疫调节轴, 从而为pSTAT3成为RA疾病诊断的生物标志物以及RA的治疗靶标提供可能性。Niu等^[34]同样发现增强的IL-6-pSTAT3信号转导有助于Tfh细胞的增殖, 从而改变Tfh与Tfr细胞的比例, 这对于RA的疾病进展可能至关重要。Zhou等^[35]研究发现: RA患者外周血单核细胞循环PD-1⁺ICOS⁺Tfh的百分比高于健康对照组, 且PD1⁺ICOS⁺Tfh细

胞亚群比例与DAS28评分呈正相关, 说明PD-1⁺ICOS⁺Tfh细胞在RA的进展中起重要作用, 有希望成为治疗RA的治疗靶点。

动物实验中也有相似发现。Li等^[36]在研究白芍总苷对胶原诱导的关节炎(collagen-induced arthritis, CIA)小鼠治疗的作用时发现: 白芍总苷可以抑制STAT3信号通路, 脾脏GCB细胞和Tfh细胞的频率从而改善CIA小鼠炎症, 抑制骨破坏。Moschovakis等^[37]研究显示: CXCR5缺陷型小鼠对CIA具有完全抗性, 靶向RA中的CXCR5会破坏B细胞和Tfh细胞的共定位, 从而抑制自身反应性GC反应。这表明在未来, CXCR5抑制剂的开发很可能成为RA治疗的新希望。上述研究结果说明, CXCR5介导的次级淋巴器官中Tfh细胞和B细胞的共定位对于RA的诱导是必要的。此外, Kurata等^[38]发现Tfh细胞上表达的OX40调节自身抗体的唾液酸化, 从而预防RA小鼠模型病情的发展。以上研究结果表明Tfh细胞及其表型与RA的发病发展及CIA小鼠的症状有密切联系, 这为我们靶向PD-1⁺ICOS⁺Tfh细胞、sPD-1及pSTAT3等治疗RA提供了依据。

此外, 临床上已有靶向DC的治疗RA的药物研究。DC具有很强的抗原捕获、加工及递呈能力, DC在调节先天性和适应性免疫应答中起重要作用, 现已成为疫苗领域的研究热点。DEC205/CD205是具有抗原递呈功能的DC上的主要内吞作用受体之一。研究^[39]表明: 靶向DEC205⁺DC的抗原肽疫苗可以抑制抗原特异性Tfh和GC B细胞的活化, 形成免疫耐受, 从而达到治疗RA的效果。

3 Tfh与SS

SS是一种慢性自身免疫性疾病, 其特征主要是侵犯唾液腺和泪腺而引起口干眼干燥等临床表现。呼吸系统、消化系统亦可受累, 患者罹患淋巴瘤的风险增加。在SS患者的唾液腺中可以探测到CXCL13和CXCR5⁺CD4⁺T细胞。在外周血中, CXCR5⁺, CXCR5⁺ICOS^{hi}或CXCR5⁺PD1^{hi}Tfh细胞增加^[40]。无刚毛鳞甲复合体样蛋白2(achaete-scute homologue2, Ascl2)是Tfh细胞分化初期的关键转录因子, 在Tfh细胞向GC迁移和功能调节过程中起重要作用^[41]。最近有研究^[42]显示: SS患者外周血Ascl2表达水平显著高于正常对照组; 其小鼠模型显示过表达Ascl2导致泪腺和唾液腺CXCR5高表达, 炎症因子和Tfh相关因子高表达, CD4⁺CXCR5⁺, CD4⁺ICOS⁺及CD4⁺PD-1⁺细胞群增殖, 提示Ascl2

在SS的发生、发展中发挥重要作用。此外, Fonseca等^[43]在研究中发现血液Tfr/Tfh比例升高, 表明异位淋巴结构的形成, 而活化的Tfh细胞则表明SS的疾病活动。

4 Tfh与其他结缔组织病

研究^[44]发现: 皮炎肌炎(dermatomyositis, DM)和多发性肌炎(polymyositis, PM)患者血清IL-21水平高于健康对照组, DM和PM患者肌肉组织中IL-21 mRNA水平显著升高; 免疫组织化学染色显示, IL-21和IL-21R在DM/PM患者肌肉组织中的炎性细胞中显著表达。IL-6对于早期Tfh细胞分化具有重要作用, 一旦IL-6缺失, Tfh细胞的分化功能受损^[45]。托珠单抗(tocilizumab)是靶向IL-6受体的单克隆抗体, Villiger等^[46]研究发现: 使用泼尼松龙0.1 mg/kg/d的情况下在12周后相对于安慰剂组, 托珠单抗能更有效地缓解巨细胞动脉炎(giant cell arteritis, GCA)及维持疗效, 且托珠单抗组和安慰剂组的严重不良事件概率相等。Al-Mousawi等^[47]也证明了靶向抗IL-6治疗GCA以减少糖皮质激素使用剂量的有效性及安全性。抗IL-6抗体现已是GCA获得许可的治疗药物。

5 结语

Tfh细胞作为新近发现的T淋巴细胞亚群, 具有辅助B细胞的作用。越来越多的研究表明, Tfh细胞参与自身免疫性疾病的病程始终, Tfh细胞发育分化及功能的异常、相关细胞因子表达的异常均会导致自身免疫系统的紊乱, 从而导致该病的发病及发展。

抑制Tfh细胞分化过程中的某些重要信号分子或细胞因子的表达、减少GC和高浓度自身抗体的形成是靶向Tfh细胞的治疗新策略, 将为治疗结缔组织病等自身免疫性疾病开辟新的途径。

参考文献

1. Chen Y, Zhang W. Research progress of follicular helper T cells and autoimmune diseases[J]. Chin J Allergy Clin Immunol, 2016, 10(3): 292-296.
2. Tangye, Stuart G. Advances in IL-21 biology—enhancing our understanding of human disease[J]. Curr Opin Immunol, 2015, 34: 107-115.

3. Spolski R, Leonard WJ. Interleukin-21: a double-edged sword with therapeutic potential[J]. *Nat Rev Drug Discov*, 2014, 13(5): 379-395.
4. de Leur K, Dor FJ, Dieterich M, et al. IL-21 receptor antagonist inhibits differentiation of B cells toward plasmablasts upon alloantigen stimulation[J]. *Front Immunol*, 2017, 8: 306.
5. Rosenthal E, Cacoub P. Extrahepatic manifestations in chronic hepatitis C virus carriers[J]. *Lupus*, 2015, 24: 469-482.
6. Asao H, Okuyama C, Kumaki S, et al. Cutting edge: the common gamma-chain is an indispensable subunit of the IL-21 receptor complex[J]. *J Immunol*, 2001, 167: 1-5.
7. Gong F, Zheng T, Zhou P. T Follicular helper cell subsets and the associated cytokine IL-21 in the pathogenesis and therapy of asthma[J]. *Front Immunol*, 2019, 10: 2918.
8. Crotty S. T follicular helper cell biology: a decade of discovery and diseases[J]. *Immunity*, 2019, 50: 1132-1148.
9. Wang YF, Lau YL, Yang W. Genetic studies on systemic lupus erythematosus in East Asia point to population differences in disease susceptibility[J]. *Am J Med Genet C Semin Med Genet*, 2019, 181(2): 262-268.
10. Feng X, Wang D, Chen J, et al. Inhibition of aberrant circulating Tfh cell proportions by corticosteroids in patients with systemic lupus erythematosus[J]. *PLoS One*, 2012, 7(12): e51982.
11. He N, Chen WL, Long KX, et al. Association of serum CXCL13 with intrarenal ectopic lymphoid tissue formation in lupus nephritis[J]. *J Immunol Res*, 2016, 2016: 4832543.
12. Jain S, Stock A, Macian F, et al. A distinct T follicular helper cell subset infiltrates the brain in murine neuropsychiatric lupus[J]. *Front Immunol*, 2018, 9: 487.
13. Yang X, Yang J, Chu Y, et al. T follicular helper cells and regulatory B cells dynamics in systemic lupus erythematosus[J]. *PLoS One*, 2014, 9(2): e88441.
14. Nakou M, Papadimitraki ED, Fanouriakis A, et al. Interleukin-21 is increased in active systemic lupus erythematosus patients and contributes to the generation of plasma B cells[J]. *Clin Exp Rheumatol*, 2013, 31(2): 172-179.
15. Lan Y, Luo B, Wang JL, et al. The association of interleukin-21 polymorphisms with interleukin-21 serum levels and risk of systemic lupus erythematosus[J]. *Gene*, 2014, 538(1): 94-98.
16. Sawalha AH, Kaufman KM, Kelly JA, et al. Genetic association of interleukin-21 polymorphisms with systemic lupus erythematosus[J]. *Ann Rheum Dis*, 2008, 67(4): 458-461.
17. Good-Jacobson KL, Szumilas CG, Chen L, et al. PD-1 regulates germinal center B cell survival and the formation and affinity of long-lived plasma cells[J]. *Nat Immunol*, 2010, 11: 535-542.
18. He J, Tsai LM, Leong YA, et al. Circulating precursor CCR7loPD-1hi CXCR5⁺CD4⁺T cells indicate Tfh cell activity and promote antibody responses upon antigen reexposure[J]. *Immunity*, 2013, 39: 770-781.
19. Choi JY, Ho JH, Pasoto SG, et al. Circulating follicular helperlike T cells in systemic lupus erythematosus: association with disease activity[J]. *Arthritis Rheumatol*, 2015, 67(4): 988-999.
20. Dang WZ, Li H, Jiang B, et al. Therapeutic effects of artesunate on lupus-prone MRL/lpr mice are dependent on T follicular helper cell differentiation and activation of JAK2-STAT3 signaling pathway[J]. *Phytomedicine*, 2019, 62: 152965.
21. Yang X, Yang J, Li X, et al. Bone marrow-derived mesenchymal stem cells inhibit T follicular helper cell in lupus-prone mice[J]. *Lupus*, 2018, 27(1): 49-59.
22. Zhang Z, Feng R, Niu L, et al. Human umbilical cord mesenchymal stem cells inhibit T follicular helper cell expansion through the activation of iNOS in Lupus-Prone B6. MRL-Faslpr Mice[J]. *Cell Transplant*, 2017, 26(6): 1031-1042.
23. Bubier JA, Sproule TJ, Foreman O, et al. A critical role for IL-21 receptor signaling in the pathogenesis of systemic lupus erythematosus in BXSb-Yaa mice[J]. *Proc Natl Acad Sci USA*, 2009, 106: 1518-1523.
24. Herber D, Brown TP, Liang S, et al. IL-21 has a pathogenic role in a lupus-prone mouse model and its blockade with IL-21R. Fc reduces disease progression[J]. *J Immunol*, 2007, 178(6): 3822-3830.
25. Ozaki K, Spolski R, Ettinger R, et al. Regulation of B cell differentiation and plasma cell generation by IL-21, a novel inducer of Blimp-1 and Bcl-6[J]. *J Immunol*, 2004, 173(9): 5361-5371.
26. Cortini A, Ellinghaus U, Malik TH, et al. B cell OX40L supports T follicular helper cell development and contributes to SLE pathogenesis[J]. *Ann Rheum Dis*, 2017, 76(12): 2095-2103.
27. Sullivan BA, Tsuji W, Kivitz A, et al. Inducible T-cell co-stimulator ligand (ICOSL) blockade leads to selective inhibition of anti-KLH IgG responses in subjects with systemic lupus erythematosus[J]. *Lupus Sci Med*, 2016, 3(1): e000146.
28. Cheng LE, Amoura Z, Cheah B, et al. Brief report: a randomized, double-blind, parallel-group, placebo-controlled, multiple-dose study to evaluate AMG 557 in patients with systemic lupus erythematosus and active lupus arthritis[J]. *Arthritis Rheumatol*, 2018, 70(7): 1071-1076.
29. Yu M, Caverio V, Lu Q, et al. Follicular helper T cells in rheumatoid arthritis[J]. *Clin Rheumatol*, 2015, 34: 1489-1493.
30. Rasmussen TK. Follicular T helper cells and IL -21 in rheumatic diseases[J]. *Dan Med J*, 2016, 63(10): B5297.
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): 101-108.
32. Wang X, Yang C, Xu F, et al. Imbalance of circulating Tfr/Tfh ratio in patients with rheumatoid arthritis[J]. *Clin Exp Med*, 2019, 19(1): 55-64.

33. Deng J, Fan C, Gao X, et al. Signal transducer and activator of transcription 3 hyperactivation associates with follicular helper T cell differentiation and disease activity in rheumatoid arthritis[J]. *Front Immunol*, 2018, 9: 1226.
34. Niu Q, Huang ZC, Wu XJ, et al. Enhanced IL-6/phosphorylated STAT3 signaling is related to the imbalance of circulating T follicular helper/T follicular regulatory cells in patients with rheumatoid arthritis[J]. *Arthritis Res Ther*, 2018, 20(1): 200.
35. Zhou H, Hu B, Zhaopeng Z, et al. Elevated circulating T cell subsets and cytokines expression in patients with rheumatoid arthritis[J]. *Clin Rheumatol*, 2019, 38(7): 1831-1839.
36. Li H, Cao XY, Dang WZ, et al. Total Glucosides of Paeony protects against collagen-induced mouse arthritis via inhibiting follicular helper T cell differentiation[J]. *Phytomedicine*, 2019, 65: 153091.
37. Moschovakis GL, Bubke A, Friedrichsen M, et al. T cell specific Cxcr5 deficiency prevents rheumatoid arthritis[J]. *Sci Rep*, 2017, 7(1): 8933.
38. Kurata I, Matsumoto I, Ohyama A, et al. Potential involvement of OX40 in the regulation of autoantibody sialylation in arthritis[J]. *Ann Rheum Dis*, 2019, 78(11): 1488-1496.
39. Spiering R, Margry B, Keijzer C, et al. DEC205+dendritic cell-targeted tolerogenic vaccination promotes immune tolerance in experimental autoimmune arthritis[J]. *J Immunol*, 2015, 194(10): 4804-4813.
40. Li XY, Wu ZB, Ding J, et al. Role of the frequency of blood CD4⁺CXCR5⁺CCR6⁺T cells in autoimmunity in patients with Sjogren's syndrome[J]. *Biochem Biophys Res Commun*, 2012, 422(2): 238-244.
41. Schaerli P, Willmann K, Lang AB, et al. CXC chemokine receptor 5 expression defines follicular homing t cells with B cell helper function[J]. *J Exp Med*, 2000, 192: 1553-1562.
42. Kim SM, Kwon JE, Park JS, et al. Achaetescute complex homologue 2 accelerates the development of Sjogren's syndrome-like disease in the NOD/ShiLtJ mouse[J]. *Immunol Lett*, 2017, 190: 26-33.
43. Fonseca VR, Romão VC, Agua-Doce A, et al. The ratio of blood T follicular regulatory cells to T follicular helper cells marks ectopic lymphoid structure formation while activated follicular helper T cells indicate disease activity in primary Sjögren's syndrome[J]. *Arthritis Rheumatol*, 2018, 70: 774-784.
44. Liu T, Hou Y, Dai TJ, Yan CZ. Upregulation of Interleukin 21 and Interleukin 21 Receptor in Patients with Dermatomyositis and Polymyositis[J]. *Chin Med J (Engl)*, 2017, 130(17): 2101-2106.
45. Choi YS, Eto D, Yang JA, et al. Cutting edge: STAT1 is required for IL-6-mediated Bcl6 induction for early follicular helper cell differentiation[J]. *J Immunol*, 2013, 190(7): 3049-3053.
46. Villiger PM, Adler S, Kuchen S, et al. Tocilizumab for induction and maintenance of remission in giant cell arteritis: a phase 2, randomised, double-blind, placebo-controlled trial[J]. *Lancet*, 2016, 387: 1921-1927.
47. Al-Mousawi AZ, Gurney SP, Lorenzi AR, et al. Reviewing the pathophysiology behind the advances in the management of giant cell arteritis[J]. *Ophthalmol Ther*, 2019, 8(2): 177-193.

本文引用: 惠晓艳, 朱克强, 王晨, 许超. 滤泡辅助性T细胞参与结缔组织病的发病机制[J]. 临床与病理杂志, 2021, 41(1): 179-184. doi: 10.3978/j.issn.2095-6959.2021.01.028

Cite this article as: HUI Xiaoyan, ZHU Keqiang, WANG Chen, XU Chao. Follicular helper T cells involved in the pathogenesis of connective tissue diseases[J]. *Journal of Clinical and Pathological Research*, 2021, 41(1): 179-184. doi: 10.3978/j.issn.2095-6959.2021.01.028