综 述 DOI:10.13406/j.cnki.cyxb.001355

# Tfh在慢性肝脏疾病中的作用及机制研究进展

郑怡娟，余雪平，苏智军
（福建医科大学附属泉州第一医院感染科，泉州 362000）

【摘 要】Tfh 细胞是最近发现的第 5 个 $CD4^+$ Th 细胞新亚群，主要定位于淋巴滤泡中，是 T-B 细胞相互作用的桥梁，主要在调节 B 淋巴细胞增殖、浆细胞分化及抗体类别转换等方面发挥作用。以上功能的实现与转录因子 Bcl-6、细胞因子 IL-21、趋化因子受体 CXCR5、共刺激分子 ICOS 与 CD40L 及共抑制分子 PD-1 等密切相关。近年来研究发现 Tfh 细胞功能的失调在自身免疫性疾病、感染、免疫缺陷病等疾病中发挥重要作用，本文就 Tfh 细胞的生物学特性及其在慢性肝病中的作用进行综述。

【关键词】Tfh 细胞；慢性肝脏疾病；机制
【中图分类号】R512.6+2 【文献标志码】A 【收稿日期】2016-12-28

# Progress of roles and mechanism of follicular helper T cells in chronic liver disease

*Zheng Yijuan, Yu Xueping, Su Zhijun*
(*Department of Infectious Diseases, First Hosipital of Quanzhou Affilliated to Fujian Medical University*)

【Abstract】Follicular helper T cells(Tfh) is recently defined as new subpopulations of $CD4^+$ lymphocytes, which is mainly engaged in lymphoid follicles. Tfh cell is the bridge of the interaction of T-B cells, which plays an important role in regulating B lymphocyte proliferation, differentiation of plasma cells and antibody class switching. The realization of the above functions are closely related to transcription factors(B-cell lymphoma 6), cytokines(interleukin-21), chemokine receptor(CXCR5), costimulatory molecules(ICOS and CD40L) and co-inhibitory molecular(PD-1). Studies of recent years discovered that the functional disturbances of Tfh plays an important role in autoimmunity diseases, infection and immune deficiency diseases. The biological characteristics of Tfh and the role of Tfh in the chronic liver disease were described in this review.

【Key words】follicular helper T cells; chronic liver disease; pathogenesis

早在 2000 年，Schaerli 和 Breitfeld 等[1-2]同时在 J Exp Med 杂志上报道了一类主要定位于淋巴滤泡的新型 $CD4^+$ T 细胞亚群，且细胞表面同时特征性表达 $CD4^+CXCR5^+CD40L^+ICOS^+$ 分子，并可相对稳定地高表达趋化因子受体 CXCR5，故被命名为滤泡辅助性 T 细胞（follicular helper T cells，Tfh）。迄今为止，辅助性 T 细胞（helper T cell，Th）的主要功能亚群可分为 Th1、Th2、Th17、调节性 T 细胞（regulatory T cell，Treg）和 Tfh 细胞 5 个亚群。众所周知，B 细胞的激活、增殖和分化过程中，均需 $CD4^+$ Th 细胞的辅助，曾经认为，Th2 细胞是上述过程中发挥主要作用的辅助性 T 细胞，然而 Tfh 细胞的发现颠覆了这一传统思想。近年来，较多的文献报道了 Tfh 细胞在自身免疫性疾病、免疫缺陷病及肿瘤中的相关作用机制[3-5]，本文就 Tfh 细胞的相关功能分子及其在慢性肝病中的作用进行综述。

## 1 Tfh 主要相关分子

### 1.1 转录因子 Bcl-6

转录因子 B 细胞淋巴瘤 6（B-cell lymphoma 6，Bcl-6）是抗细胞凋亡家族成员，可在人体的多种细胞中表达，主要表达于 Tfh 细胞及 B 细胞，而在 $CD4^+$ T 细胞亚群 Th1 细胞和 Th2 细胞中不表达[6]。多数研究报道[7]，Bcl-6 在 T 细胞分化为 Tfh 细胞的过程中起着关键性作用，其功能为抑制转录，若 T

作者介绍：郑怡娟，Email：497888617@qq.com，
研究方向：主要从事病毒性肝炎临床与基础研究。
通信作者：苏智军，Email：su2366@sina.com。
基金项目：国家自然科学基金资助项目（编号：81400625）；福建省自然科学基金资助项目（编号：2015J01413）；泉州市科技计划项目课题资助项目（编号：2013Z53）。
优先出版：http://kns.cnki.net/kcms/detail/50.1046.r.20170626.1548.032.html（2017-06-26）

细胞缺乏 Bcl-6 则无法发育成为 Tfh 细胞，且不能维持生发中心的生成，从而引起抗体类别转换障碍。研究发现，与 Bcl-6 作用相反的转录因子为 Blimp-1（B lymphocyte-induced maturation protein-1，Blimp-1）在诱导 B 细胞向浆细胞分化过程中发挥重要作用，可抑制 Bcl-6 的表达及 Tfh 细胞的分化，但不影响 Th1、Th2、Th17、Treg 等其他 $CD4^+$ T 细胞的分化[7-8]。所以，Bcl-6/Blimp-1 平衡决定了 $CD4^+$T 细胞是否向 Tfh 细胞分化。

1.2 细胞因子 IL-21

IL-21 是 2000 年发现的一个广泛参与机体免疫调节的细胞因子，属于 γc 依赖的细胞因子家族，主要由 Tfh 细胞、Treg 细胞及 NK-T 细胞分泌产生，是 Tfh 细胞的主要效应细胞因子，并能通过自分泌作用促进 Tfh 细胞增殖和分化，与其结构和功能相似或相关的同族细胞因子有 IL-2、IL-4、IL-15 等[9]。IL-21 受体（interleukin-21 receptor，IL-21R）广泛分布于多种细胞，如 B 细胞、Tfh 细胞、NK 细胞、Th17 细胞等。IL-21 与 IL-21R 结合后主要通过激活 T 细胞内的 STAT3 信号传导通路，参与 T 细胞对 B 细胞的免疫辅助功能[10]。Alexis 等[11]研究 IL-21 对 Tfh 细胞的免疫调节功能时发现，ICOS 对于最优 IL-21 的分泌是必需的，并表明 Tfh 细胞中的 IL-21 通过自分泌作用对于 IgG 同种型抗体转换和 GC 的形成发挥关键的作用。因此，IL-21 是 Tfh 细胞分泌的关键细胞因子。

1.3 趋化因子受体 CXCR5

CXCR5（CDl85）最初于 1992 年基因克隆成功，并命名为 blr 1（burkitt's lymphoma receptor 1）[12]，是最早用于鉴别 Tfh 细胞的表面标志分子。CXCR5 主要分布于 Tfh 细胞、B 细胞。幼稚 T 细胞及大部分完全活化的 T 细胞并不表达 CXCR5，小部分经抗原活化 CD4+T 细胞（如 Th1、Th2 细胞）可短暂性表达 CXCR5，而只有 Tfh 细胞持续性高表达 CXCR5，所有成熟的 B 细胞均高表达 CXCR5，并与配体趋化因子 CXCL13（cell attracting che-mokine 1，bca 1；主要表达于滤泡树突状细胞）结合后驱使 Tfh 细胞的前体细胞迁移至淋巴滤泡并进一步分化，进而实现对 B 淋巴细胞的增殖、浆细胞分化及抗体类别转换等辅助作用[13]。Maiko 等[14]研究推测，在系统性红斑狼疮（systemic lupus erythematosus，SLE）的疾病进展中，病理性 B 细胞丢失 CXCR5 后，可在 Tfh 细胞的辅助下产生病理性抗体，从而获得记忆性 B 细胞的效应功能。

1.4 共刺激分子 ICOS 与 CD40L

可诱导协同刺激分子（inducible costimulator，ICOS；即 CD278）是 1999 年 Hutloff 等[15]发现的一种与 CD28、CTLA4 具有 20%同源性的共刺激分子，受 TCR 信号调控后表达于活化的 $CD4^+$T 细胞、$CD8^+$T 细胞及效应性 T 细胞上。ICOS 的配体是 ICOSL（又称 B7-H2），主要表达于抗原提呈细胞表面，如 B 细胞、DC 和 Mφ 等。两者特异性结合可辅助 Tfh 细胞的有效增殖和活化、生发中心（germinal center，GC）的形成以及 B 细胞的成熟[16]。共刺激分子 CD40L 属于肿瘤坏死因子超家族，其受体为 CD40。活化后的 Tfh 细胞迅速表达CD40L，并与 B 细胞表面组成性表达的 CD40 相互作用，提供 B 细胞活化的第二信号，促进 B 细胞增殖及 GC 形成[17]。

1.5 共抑制分子 PD-1

程序性死亡分子 1（programmend death-1，PD-1）属于 CD28 家族的共刺激分子，是一种常见的免疫抑制性受体，分布于活化的 T 细胞、B 细胞和骨髓细胞，Tfh 细胞表面表达 PD-1 的水平较其他 $CD4^+$ Th 细胞高[18]。目前多项研究报道[19-20]，PD-1 与其配体 PD-L1、PD-L2 相互作用发挥抑制性作用，诱导免疫耐受、抑制淋巴细胞的增殖，进而影响 T 细胞抗病毒、抗肿瘤及免疫排斥功能，故目前有部分学者认为通过阻断 PD-1 相关信号通路，增强 T 淋巴细胞的肿瘤作用，癌细胞失去免疫逃逸的机会，从而有望攻克癌症。

## 2 Tfh 细胞与慢性肝脏疾病

2.1 Tfh 细胞与慢性 HBV 感染

慢性乙肝病毒（hepatitis B virus，HBV）感染是一个全球性的公共卫生问题，尽管乙型肝炎疫苗接种的推广大大降低了 HBsAg 的携带率，但全球仍有超过 3.5 亿慢性 HBV 感染者。我国亦有近一亿左右的感染者，且多数为慢性感染，并最终发展为肝衰竭（liver failure，LF）、肝硬化（liver cirrhosis，LC）和原发性肝癌（hepatocellular carcinoma，HCC）[21]。虽然全世界很多学者致力于 HBV 感染致病机制的研究，但目前其发病机制仍未完全阐明。目前普遍认为 T 淋巴细胞及相关细胞因子诱导的 HBV 清除及肝细胞损伤在 HBV 感染中发挥着重要的作用[22]。近年来，Tfh 细胞在慢性 HBV 感染中的作用逐渐逐渐成为研究热点。Hu 等[23]关于外周血 Tfh 细胞及其相关因子在慢性 HBV 感染中的作用研究发现，与健康组相比，慢性乙型肝炎患者外周血 $CD4^+CXCR5^+$ Tfh 细胞的数量显著升高，并且与生化指标 ALT 和 AST 的水平呈显著正相关。此外，在慢性 HBV 感染者中 Tfh 细胞表面分子（ICOS、PD-1、CD40L、IL-21R）的表达量升高，表明 Tfh 细胞及其功能相关分子参与了 HBV 相关的免疫调节反应。这与 Feng 等[24]的研究结果一致。相关研究发现，外周血中的 Tfh 细胞通过分泌高水平的 IL-21 促进慢性 HBV 患者 HBeAg 血清学转换，并提出血清 IL-21 的水平是慢性 HBV 感染患者应用替比夫定（telbivudine，LDT）治疗后第一年 HBeAg 血清学转换率的独立预测因素[25]。

目前尚无关于 Tfh 细胞在 HBV-LC 的作用研究。最近仅有一篇研究报道，IL-21 在 HBV-LC 患者中明显上调，并通过体外实验发现 IL-21 可抑制人肝星状细胞的凋亡，并通过人肝星状细胞可上调胶原蛋白的产生，表明 IL-21 可能导致 HBV-LC 纤维化的进展，因此，中和掉 IL-21 可能成为治疗肝硬化的新策略[26]。

HBV 感染慢加急性肝衰竭（HBV infection with acute liver

failure，HBV-ACLF）是慢性 HBV 感染的死亡率较高的不良结局，故早期发现和诊断显得尤为重要。Chen 等[27]通过酶联免疫吸附试验（ELISA）的方法测定健康者、慢性 HBV 患者及 HBV-ACLF 患者的血清 IL-21 水平，发现 IL-21 在 HBV-ACLF 患者中的水平显著高于健康者、慢性 HBV 患者，提示 CD4+CXCR5+Tfh 细胞可能通过高表达 IL-21，进而诱发 $CD4^+$ T 细胞、$CD8^+$T 细胞活化及相关因子的分泌，最终引发肝脏强烈的免疫反应。

### 2.2 Tfh 细胞与慢性 HCV 感染

慢性丙型病毒性肝炎是由丙型肝炎病毒（hepatitis C virus，HCV）引起一种隐匿性、持续进展的传染性慢性肝病，但目前缺乏有效疫苗可阻断其传播。目前部分研究表明，Tfh 细胞同样在慢性 HCV 感染中发挥免疫调节的作用。Tripoto 等[28]通过评估使用聚乙二醇长效干扰素和利巴韦林（ribavirin，RBV）联合抗丙肝病毒方案的基因型 1 型 HCV 感染患者的肝组织中 Tfh 细胞水平变化，发现治疗 12 个月后无应答者（NRs）、复发者（RRs）及获得持续病毒学应答者（SVR）三者肝组织内的 Tfh 细胞呈递增趋势，提示肝组织内 Tfh 细胞数量变化可预测慢性 HCV 患者的治疗疗效。Feng 等[29]在慢性 HCV 感染患者的 Tfh 细胞作用机制研究中发现，与健康者相比，慢性 HCV 患者外周血中 ICOS+Tfh 细胞和 PD-1+Tfh细胞明显升高，并且与 HVC RNA 呈显著负相关，以上表明Tfh 细胞参与了 HCV 相关的免疫损伤过程，若提高患者外周血 Tfh 细胞的水平可能有助于 HCV 感染的控制。

### 2.3 Tfh 细胞与自身免疫性肝炎

目前多数研究表明，Tfh 细胞数量的增多以及功能的异常增强是人类自身免疫性疾病的重要发病机制，异常的 Tfh细胞可能为自身反应性的 B 淋巴细胞提供了异常的信号，最终引发自身抗体的产生。自身免疫性肝炎（autoimmune hepatitis，AIH）目前仍是一种病因未明的以界面性肝炎为特征的慢性肝脏炎症性病变。目前关于为数不多的 Tfh 细胞在自身免疫性肝炎的作用研究，多数是建立在小鼠模型的基础上。2011 年，国外学者对 PD-1-/-小鼠进行胸腺切除术从而诱导自身免疫性肝炎模型，在诱导 AIH 阶段，B 细胞滤泡区中的 GC 大量形成，其内被大量分泌 Bcl-6、ICOS、IL-21 的 Tfh 细胞所占据；当用抗体阻断 ICOS 或 IL-21 信号后，可抑制 Tfh 细胞生成及 AIH 的发生，表明 Tfh 细胞的异常与 AIH 密切相关[30]。Ma 等[31]通过检测 AIH 患者外周血中 Tfh 及 B 淋巴细胞的表达水平发现：AIH 患者的外周血中 Tfh 细胞、B 淋巴细胞和 IL-21 水平均较健康对照者明显升高，并且 Tfh细胞、B 淋巴细胞和 IL-21 与 IgG、IgM 呈显著正相关，表明 Tfh 及 B 细胞的表达水平异常与 AIH 的高免疫球蛋白血症相关。

### 2.4 Tfh 细胞与原发性肝癌

近年来，HCC 的发病率及死亡率居于在我国所有恶性肿瘤前 5 位，且呈逐年增长的趋势。既往研究表明[32]，HCC 是一种免疫相关性肿瘤，因此，随着分子免疫生物学的迅速发展，HCC 的免疫基础研究逐渐成为热点之一。有关临床研究发现[33]，在乙肝相关性 HCC 患者外周血中 Tfh 细胞数量显著低于乙肝后肝硬化组和健康组，且外周血 Tfh 细胞的减少与病情进展密切相关；肿瘤部位的 Tfh 细胞较非肿瘤部位减少。此外，与健康对照者相比，HCC 患者外周血中 Tfh 细胞的功能，包括 IL-21 的生成、促进 B 细胞成熟的功能均明显降低；Tfh 细胞的减少还与 HCC 患者无瘤生存时间减少相关，表明功能缺陷的 Tfh 细胞可能影响 HCC 的进展，提示 Tfh 细胞的减少可能成为一种新的 HCC 预后指标，并提供一种治疗 HCC 的潜在的免疫靶点。

## 3 结 语

Tfh 细胞作为一类新型的 $CD4^+$T 细胞亚群，在自身免疫性疾病、免疫缺陷病、感染性疾病及肿瘤中的免疫调节作用逐渐被人们所重视，随着对 Tfh 细胞在 T-B 细胞作用机制研究的不断深入，相信以下问题终将会被解决：如滤泡中的 Tfh 与循环中的 Tfh 有何关联？Tfh 细胞特征性的分子是什么？Tfh 细胞在慢性 HBV 感染中的具体作用机制是什么？Tfh 细胞的相关信号通路是什么？如何有效调控 Tfh 细胞的数量及功能来治疗乙肝相关性疾病及其他免疫性疾病等。

## 参 考 文 献


[1] Schaerli P，Willimann K，Lang AB，et al. CXC chemokine receptor 5 expression defines follicular homming T cells with B cell helper function [J]. J Exp Med，2000，192(11)：1553-1562.

[2] Breitfeld D，Ohl L，Kremmer E，et al. Follicular B helper T cells exress CXC chemokine receptor 5，Localize to B cell follicles，and support immunoglobulin production[J]. J Exp Med，2000，192(11)：1545-1551.

[3] Wang L，Sun Y，Zhang Z，et al. CXCR5+CD4+Tfollicular helper cells participate in the pathogenesis of primary biliary cirrhosis[J]. Hepatology，2014，61(2)：627-638.

[4] Nagy N，Klein E. Deficiency of the proapoptotic SAP function in X-linked lymphoproliferative disease aggravates Epstein-Barr vitlls(EBV)induced mononucleosis and promotes lympholna development [J]. Immunol Lett，2010，130(1-2)：13-18.

[5] 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)：355-360.

[6] Liou LB，Wu MW，Cha WJ. Macrophages and abnormal BCL-6 or c-MYC gene expression affect the resistance of peritoneal B cells to induction of hyporesponsiveness[J]. Scand J Immunol，2009，69(5)：447-456.

[7] Winstead CJ，Weaver CT. Dwelling on T cell fate decisions[J]. Cell，2013，153(4)：739-741.

[8] Ctotty S,Johnston RJ,Schoenberger SP. Effectors and memories: Bcl-6 and Blimp-1 in T and B lymphocyte differentiation[J]. Nat Immunol,2010,11(2):114-120.

[9] Coquet JM,Kyparissoudis K,Pellicci DG,et al. IL-21 is produced by NKT cells and modulates NKT cell activation and cytokine production[J]. J Immunol,2007,178(5):2827-2834.

[10] Rolf J,Fairfax K,Turner M. Signaling pathways in T follicular helper cells[J]. J Immunol,2010,184(12):6563-6568.

[11] Vogelzang A,McGuire HM,Yu D,et al. A fundamental role for interleukin-21 in the generation of T follicular helper cells[J]. Immunity,2008,29(1):127-137.

[12] Fazilleau N,McHeyzer,Williams U,et al. The function of follicular helper T cells is regulated by the strength of T cell alltignn receptor binding[J]. Nat Immunol,2009,10(4):375-384.

[13] 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-1high germinal center-associated subpopulation[J]. J Immunol,2007,179(8):5099-5108.

[14] Choi JY,Ho JH,Pasoto SG,et al. Circulating follicular helper-like T cells in systemic lupus erythematosus:association with disease activity[J]. Artritis Rheumatol,2015,67(4):988-999.

[15] Hufloff A,Dittrich AM,Beier KC,et al. ICOS is an inducible T-cell co-stimulator structurally and functionally related to CD28[J]. Nature,1999,397(6716):263-266.

[16] Hu H,Wu X,Jin W,et al. Noncanonical NF-kappaB regulates inducible costimulator(ICOS) ligand expression and T follicular helper cell development[J]. Proc Natl Acad Sci USA,2011,108(31):12827-12832.

[17] Flynn R,Du J,Veenstra RG,et al. Increased T follicular helper cells and germinal center B cells are required for cGVHD and bronchiolitis obliterans[J]. Blood,2014,123(25):3988-3998.

[18] Chen M,Guo Z,Ju W,et al. The development and function of follicular helper T cells in immuneresponses[J]. Cell Mol Immunol,2012,9(5):375-379.

[19] Sawada Y,Yoshikawa T,Shimomura M,et al. Programmed death-1 blockadeenhances the antitumor effects of peptide vaccine-induced peptide-specificcytotoxic T lymphocytes[J]. Int J Oncol,2015,46(1):28-36.

[20] Riella LV,Paterson AM,Sharpe AH,et al. Role of the PD-1 pathway in the immune response[J]. Am J Transplant,2012,12(10):2575-2587.

[21] Lok AS. The maze of treatments for hepatitis B[J]. N Engl J Med,2005,352(26):2743-2746.

[22] Rehermann B,Nascimbeni M. Immunology of hepatitis B virus and hepatitis C virusinfection[J]. Nat Rev Immunol,2005,5(3):215-229.

[23] Hu TT,Song XF,Lei Y,et al. Expansion of circulating TFH cells and their associated molecules:involvement in the immune landscape in patients with chronic HBV infection[J]. Virol J,2014,11:54.

[24] 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):e21698.

[25] Ma SW,Huang X,Li YY,et al. High serum IL-21 levels after 12 weeks of antiviral therapy predict HBeAg seroconversion in chronic hepatitis B[J]. J Hepatol,2012,56(4):775-781.

[26] Feng G,Zhang JY,Zeng QL,et al. Interleukin-21 mediates hepatitis B virus-associated liver cirrhosis by activating hepatic stellate cells[J]. Hepatol Res,2014,44(10):E198-205.

[27] Chen HM,Liu HL,Yang YC,et al. Serum IL-21 levels associated with chronic hepatitis B and hepatitis B-related liver failure[J]. Exp Ther Med,2014,7(4):1013-1019.

[28] 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.

[29] 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,2012,47(9):1048-1056.

[30] 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.

[31] Ma L,Qin J,Ji H,et al. Tfh and plasma cells are correlated with hypergammaglobulinaemia in patients with autoimmune hepatitis[J]. Liver Int,2014,34(3):405-415.

[32] Ladhams A,Schmidt C,Sing G,et al. Treatment of non-resectable hepatocellular carcinoma with autologous tumor-pulsed dendritic cells [J]. J Gastroenterol Hepatol,2002,17(8):889-896.

[33] Jia Y,Zeng Z,Li Y,et al. Impaired function of CD4+T follicular helper(Tfh) cells associated with hepatocellular carcinoma progression [J]. PLoS One,2015,10(2):e0117458.

（责任编辑：方　济）