

滤泡辅助性 T 细胞和滤泡调节性 T 细胞在免疫性血小板减少症中的作用

The role of T follicular helper cells and T follicular regulatory cells in immune thrombocytopenia

卫嘉(Wei Jia)¹, 王志法(Wang Zhifa)², 陈振萍(Chen Zhenping)¹

1. 北京市儿童血液肿瘤重点实验室;首都医科大学儿科学国家重点学科;儿童重大疾病教育部重点实验室;国家儿童医学中心;首都医科大学附属北京儿童医院医学检验科,北京 100045;

2. 北京市儿童血液肿瘤重点实验室;首都医科大学儿科学国家重点学科;儿童重大疾病教育部重点实验室;国家儿童医学中心,首都医科大学附属北京儿童医院血液病科,北京 100045;

1. Department of Medical Laboratory; Beijing Key Laboratory of Pediatric Hematology Oncology; National Key Discipline of Pediatrics (Capital Medical University); Key Laboratory of Major Diseases in Children, Ministry of Education; Beijing Children's Hospital, Capital Medical University, National Center for Children's Health, Beijing 100045, China;

2. Hematology Department; Beijing Key Laboratory of Pediatric Hematology Oncology; National Key Discipline of Pediatrics (Capital Medical University); Key Laboratory of Major Diseases in Children, Ministry of Education; Beijing Children's Hospital, Capital Medical University, National Center for Children's Health, Beijing 100045, China

摘要: 免疫性血小板减少症(immune thrombocytopenia, ITP)是较为常见的自身免疫性出血性疾病,虽然其发病机制尚未明晰,但细胞免疫失衡在其发病中发挥重要作用。滤泡辅助性 T 细胞(T follicular helper cells, Tfh cells)和滤泡调节性 T 细胞(T follicular regulatory cells, Tfr cells)在 B 细胞活化增殖、高亲和力抗体产生等方面发挥相反作用,二者之间的平衡对维持免疫激活和免疫耐受之间的平衡至关重要。ITP 患者体内存在 Tfh 细胞和 Tfr 细胞比例的失衡,调节二者之间的平衡为 ITP 的治疗提供了新靶点。本文将就 Tfh 细胞和 Tfr 细胞在 ITP 中的作用进行综述,以期更好的理解相关作用。

关键词: 滤泡辅助性 T 细胞;滤泡调节性 T 细胞;免疫性血小板减少症

[中图分类号] R558+.2

[文献标志码] A

[文章编号] 1009-6213(2024)06-0296-07

DOI: 10.3969/j.issn.1009-6213.2024.06.007

免疫性血小板减少症(immune thrombocytopenia, ITP)是一种复杂的多种机制共同参与的获得性自身免疫性疾病,以血小板减少、皮肤黏膜出血为主要临床特征。患者自身血小板抗原免疫耐受,产生体液免疫和细胞免疫介导的血小板破坏增加和血小板生成不足,导致血小板减少。既往研究认为抗血小板抗体致敏的血小板被单核-巨噬细胞系统吞噬破坏是其主要的发病机制之一^[1]。然而,近年来随着对 ITP 研究的深入,发现免疫失衡在 ITP 的发病中也发挥重要作用。

滤泡辅助性 T 细胞(T follicular helper cells, Tfh cells)和滤泡调节性 T 细胞(T follicular regulatory cells, Tfr cells)是 CD4⁺ T 细胞的两种亚群,其中 Tfh

细胞为 B 细胞的活化增殖、高亲和力抗体的产生、免疫球蛋白类型的转换以及生发中心(germinal center, GC)的形成提供帮助,是机体适应性免疫的重要组成部分^[2]。而 Tfr 细胞作为 Treg(regulatory T)细胞的一个特殊亚群,通过多种机制抑制 GC 中 Tfh 细胞和 B 细胞的相互作用,避免自身反应性抗体的大量产生,维持体液免疫稳态。Tfh 细胞和 Tfr 细胞在功能上的相互制约对于维持免疫激活和免疫耐受之间的平衡至关重要,如果这种平衡被打破,将会导致机体免疫系统紊乱,进而引发自身免疫性疾病。

在类风湿关节炎、系统性红斑狼疮、自身免疫性肝炎和原发性干燥综合征等多种自身免疫性疾

基金项目:北京市自然科学基金项目(7232051, 7192064);国家自然科学基金项目(81970111)

*通讯作者:陈振萍, Email: chenchenping@outlook.com

病中,存在Tfh细胞比例升高而Tfr细胞比例降低,即Tfh细胞和Tfr细胞的正常比例被破坏,提示Tfh细胞和Tfr细胞对调节免疫平衡发挥重要的作用。故Tfh细胞和Tfr细胞也成为当前研究的焦点之一。现就Tfh细胞和Tfr细胞的免疫平衡在免疫性血小板减少症中的研究进展予以综述。

1 Tfh细胞

1.1 表型

滤泡辅助性T(Tfh)细胞是2000年首先在人类扁桃体中发现的一类CD4⁺T细胞亚群^[3]。Tfh细胞主要存在于次级淋巴器官(扁桃体、脾脏、淋巴结等)的生发中心(GC)中。典型的GC Tfh细胞的特点是表达表面标志物CXC趋化因子受体5(C-X-C chemokine receptor 5, CXCR5)^[3]、诱导性共刺激分子(inducible T cell co-stimulator, ICOS)和程序性死亡分子-1(programmed death-1, PD-1),转录因子B细胞淋巴瘤6(B-cell lymphoma 6, Bcl-6)以及细胞因子白介素-21(interleukin-21, IL-21)^[4]。CXCR5被发现是B细胞归巢到B细胞滤泡中不可或缺的,对T细胞迁移到B细胞滤泡中也非常重要^[5]。循环Tfh(circulating T follicular helper, cTfh)细胞与GC Tfh细胞均表达CXCR5、ICOS和PD-1等标志物,但不表达Bcl-6,推测其原因可能为cTfh细胞缺乏持续的抗原刺激,不足以维持Bcl-6的表达^[4]。

1.2 分化

Tfh细胞的分化和发育是一个多步骤、多因子参与的过程。CD4⁺初始T细胞通过表面TCR-CD3复合体、CD4分子、CD28等共刺激分子与经典树突状细胞(dendritic cell, DC)表面相应抗原肽-MHC II类分子复合物和B7等分子结合被激活;活化的初始T细胞表达IL-2R和分泌以IL-2为主的细胞因子,它们通过自分泌作用接受IL-2刺激后可增殖分化为可以表达多种不同类型细胞因子受体的Th0细胞。CD4⁺Th0细胞在活化的经典DC/巨噬细胞产生的IL-6和局部微环境中IL-21协同刺激作用下,可增殖分化为Tfh细胞^[6]。

目前认为Bcl-6是调控Tfh细胞分化的核心转录因子。Bcl-6作为一个序列特异性转录抑制因子,通过双重调控机制(直接抑制机制和抑制-抑制机

制)调控Tfh细胞的分化。一方面,Bcl-6直接抑制T-bet(Th1细胞的特征转录因子)、Roryt(Th17细胞的特征转录因子)、GATA-3(Th2细胞的特征转录因子)等转录因子的表达,干扰其他Th细胞的分化,从而促进Tfh细胞的分化^[7-12]。另一方面,Bcl-6通过抑制B淋巴细胞诱导成熟蛋白1(B lymphocyte-induced maturation protein-1, Blimp-1)和Id2等抑制性因子,间接上调CXCR5、ICOS和PD-1等Tfh细胞相关基因的表达^[13-15]。其他转录因子也参与了Tfh细胞的分化,例如:c-Maf可以结合到IL-21启动子并诱导IL-21的产生^[16]。

1.3 功能

Tfh细胞位于淋巴滤泡内,主要为B细胞的活化增殖、高亲和力抗体的产生、免疫球蛋白类型的转换以及生发中心的形成提供帮助,是机体适应性免疫的重要组成部分^[2]。在GCs内,Tfh细胞通过ICOS-ICOSL、CD40L-CD40和TCR-肽-MHC II与B细胞形成稳定的相互作用,并诱导Tfh细胞分泌IL-21、IL-4等效应细胞因子,它们不仅维持GC反应,还引导B细胞最终分化为浆细胞或记忆B细胞(图1)。而PD-1信号可通过抑制ICOS信号抑制GC Tfh细胞增殖,避免B细胞过度增殖和抗体产生^[4]。

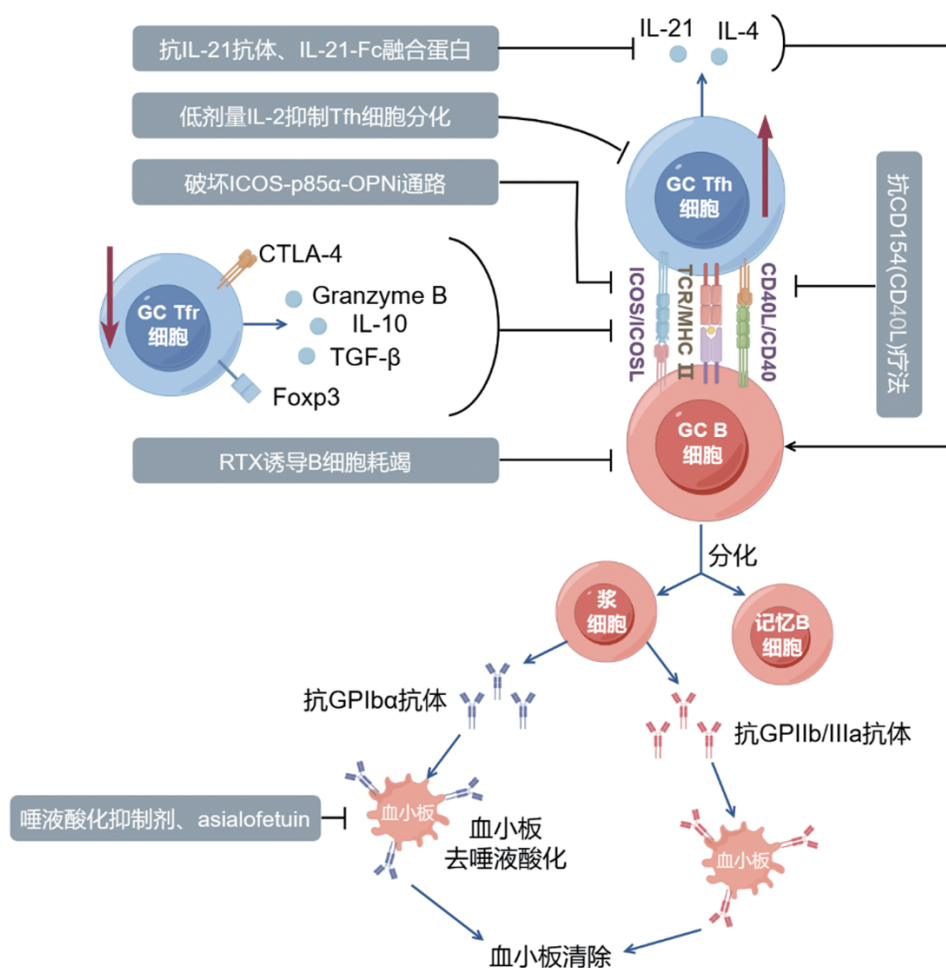
2 Tfr细胞

2.1 表型

滤泡调节性T(Tfr)细胞是具有负向调节作用的调节性T(Treg)细胞的一个亚群,与特征性表达叉头状转录因子P3(forkhead transcription factor P3, Foxp3)、Blimp-1的Treg细胞和特征性表达Bcl-6、CXCR5的Tfh细胞拥有共同表型^[17]。此外,淋巴器官中的Tfr细胞还表达细胞毒性T淋巴细胞抗原4(cytotoxic T lymphocyte antigen-4, CTLA-4),它是Tfr细胞抑制体液免疫的重要效应分子^[18]。

2.2 分化

Tfr细胞的分化过程与Tfh细胞类似,是一个包含多阶段的极其复杂的过程。在分化早期,Treg细胞的PD-1和其他细胞因子受体与相应的配体结合,启动Treg细胞向Tfr细胞的分化信号,该信号诱导转录因子Bcl-6及CXCR5的表达初步活化Tfr细胞。Tfr细胞在GC B细胞的帮助下进一步发育和扩展:



注:GC:生发中心;Tfh细胞:滤泡辅助性T细胞;Tfr细胞:滤泡调节性T细胞;IL:白细胞介素;TCR:T细胞受体;MHC:主要组织相容性复合体;ICOS:诱导性共刺激分子;ICOSL:诱导性共刺激分子配体;CTLA-4:细胞毒性T淋巴细胞抗原4;Granzyme B:颗粒酶B;TGF- β :转化生长因子 β ;Foxp3:叉头状转录因子P3;GP:血小板糖蛋白。

图1 Tfr/Tfh细胞失衡相关ITP发病机制图(本图用Figdraw绘制)

GC中B细胞的聚集及GC中大量表达的血清CXCL13,可通过CXCL13-CXCR5轴趋化早期分化的Tfr细胞进入GC区域;在GC中,Tfr细胞通过表达淋巴细胞活化信号分子结合蛋白(SLAM associated protein,SAP)与GC B细胞及Tfh细胞相互作用,最终分化为功能成熟的Tfr细胞^[19]。

初始Tfr细胞中CXCR5的上调依赖于转录因子NFAT2(活化T细胞的核因子2)作用^[20],而非Ascl2蛋白;但Ascl2对于CXCR5在初始Tfh细胞中的表达却至关重要^[21]。T细胞中的NFAT2缺失将特异性地导致Tfr细胞数量减少,因为它抑制Tfr细胞进入B细胞滤泡和增强GC反应,但它对Tfh细胞迁移几乎没有影响。

2.3 功能

Tfr细胞独特的表型特点使其在功能上具有Tfh细胞和Treg细胞的双重特性。Tfr细胞表面表达的CXCR5使其定位于GC,并进一步借助Foxp3、CTLA-4以及IL-10、TGF- β 等发挥负向调节作用^[22-25]。

在免疫和感染小鼠模型的研究中发现,Tfr细胞在调节Tfh细胞增殖和细胞因子分泌以及B细胞代谢等方面均发挥重要作用,但Tfr细胞调控的分子机制仍需阐明。Tfr细胞通过多种机制抑制GC Tfh细胞与GC B细胞之间的相互作用:GC Tfr细胞可以通过细胞毒性T淋巴细胞抗原4(CTLA-4)与GC B细胞上的共刺激分子竞争性结合,物理阻断Tfh-B细胞的识别,从而限制GC反应;GC Tfr细胞通过抑制

B细胞的葡萄糖代谢进而持久抑制高亲和力自身抗体的产生;此外,与Treg细胞类似,Tfr细胞通过分泌IL-10、TGF- β 和颗粒酶B来控制Tfh和B细胞介导的免疫反应^[26-27](图1)。

Tfh和Tfr细胞在功能上相互制约,维持机体自身免疫反应的稳定。但在致病因素的影响下,Tfh细胞比例升高或功能亢进,Tfr细胞比例下降或功能减弱,Tfh细胞和Tfr细胞之间的免疫平衡被破坏,自身抗体产生失控,自身免疫耐受性丧失,免疫系统无法分辨“自我”与“非我”,导致机体攻击自身正常的组织,最终引发自身免疫性疾病。

3 Tfh细胞和Tfr细胞在ITP患者中的分化和表达情况

许多研究表明,与健康对照相比,ITP患者外周血中cTfh细胞的数量明显增加,外周血单个核细胞(peripheral blood mononuclear cell, PBMC)中Bcl-6、c-Maf mRNA表达量显著升高,Blimp-1 mRNA表达量显著降低,血清IL-21水平明显升高,且上述表现在抗血小板抗体阳性的患者中更为显著。治疗后,在有反应的患者中,cTfh细胞比例明显降低,Bcl-6、c-Maf mRNA表达量降低,Blimp-1 mRNA表达量升高,IL-21水平降低^[28-35]。相比之下,对治疗无反应的患者,这些指标在治疗前后无明显差异。此外,Audias等人^[36]还对患者的脾脏进行了研究,发现与健康对照相比,ITP患者脾Tfh细胞也呈现明显扩增。

与对照组相比,ITP患者外周血中Tfr细胞的比例及Foxp3 mRNA表达量均显著降低。经有效治疗后,这些变化被逆转。细胞因子IL-10作为Tfr细胞抑制功能的主要执行者之一,其水平在成年ITP患者中有所下降,且经有效治疗后显著升高^[37];但在ITP患儿中,IL-10水平变化不明显,专家推测可能与小儿免疫系统及免疫调控功能发育尚不完善有关^[28]。

进行Spearman相关性分析显示:外周血Tfh细胞比例、Bcl-6、c-Maf mRNA表达量及血清IL-21水平与血小板计数呈负相关、与IgG类抗血小板抗体(Platelet-associated Immunoglobulin G, PA-IgG)水平呈正相关;Tfr细胞比例、Blimp-1、Foxp3 mRNA表达量与血小板计数呈正相关、与PA-IgG水平呈负

相关^[37]。

由此可见,ITP患者在细胞水平、转录因子水平和细胞因子水平上均存在Tfr/Tfh比值的失衡,同时我们也观察到,在有效缓解的患者中,随着PLT的升高,Tfr/Tfh比值的失衡得到恢复。因此,我们推测Tfh和Tfr细胞在外周血的异常分化及Tfr/Tfh比值的失衡可能是导致ITP发病的主要原因之一,也是治疗ITP的潜在靶点。不过,Tfr/Tfh失衡的分子机制和生物学作用仍有待进一步研究。

4 以调节Tfr/Tfh平衡为靶点的ITP治疗新策略

4.1 限制Tfh细胞的功能

4.1.1 阻断IL-21的作用和抑制CD154的表达 Tfh在脾生发中心内扩增,刺激B细胞分化为浆细胞并产生抗血小板抗体,这个过程离不开Tfh分泌的IL-21的作用以及Tfh表达的CD154(即CD40L)与B细胞表达的CD40相互作用。由于Tfh细胞分泌的IL-21和表达的CD154在自身免疫性疾病的发生和发展中起着关键作用,通过阻断IL-21的作用和抑制CD154的表达以限制Tfh细胞的功能(图1)可能会成为治疗ITP的新策略^[38]。

在临床前和临床研究中,利用抗IL-21抗体或IL-21R-Fc融合蛋白阻断IL-21信号通路已显示出治疗作用,可减轻自身免疫性疾病的症状,改善预后。然而,这种治疗效果在不同的疾病中有所不同,该疗法对ITP患者的治疗作用还有待研究。此外还应考虑安全性和副作用,如果没有IL-21信号,B细胞的成熟以及NK和CD8⁺T细胞的作用将受到限制,在这种情况下,感染和肿瘤治疗可能会遇到问题。因此,医生需要在治疗前权衡使用全身性抗IL-21的风险和收益^[39]。

作为Tfh细胞上表达的关键共刺激分子,CD154的抑制疗法也在研究当中。然而,抗CD154在ITP中的应答率很低(16%~43%)。因为有报道称血小板膜上表达的CD154(CD40L)参与血小板激活,导致血栓形成,故而所有的临床试验都被暂停了。为了避免血栓形成,新的抗CD154疗法正在开发中,因为Fc段参与血小板活化,故而新的疗法要么对Fc段进行了修饰,要么缺乏Fc段^[38]。

4.1.2 破坏ICOS-p85 α -OPN-i通路 已知ICOS的激

活促进了信号激酶 PI3K 的 p85 α 调控亚基与细胞内骨桥蛋白(OPN-i)的相互作用,随后 OPN-i 易位到细胞核,与 Bcl-6 相互作用,并保护 Bcl-6 免受泛素依赖性蛋白酶体降解。Leavenworth 等^[40]研究发现,过度表达 OPN-i 的突变体会破坏 ICOS-p85 α -OPN-i 通路抑制 Tfh 细胞反应和相关自身抗体的产生,这表明靶向 p85 α -OPN-i 相互作用(图 1)可能抑制 Tfh 细胞反应并改善全身性自身免疫性疾病。

4.1.3 抑制血小板去唾液酸化 血小板去唾液酸化是 ITP 中新发现的不依赖 Fc 的血小板清除机制。研究表明,难治性 ITP 患者通常具有高水平的去唾液酸化,且抗 GPIb α 抗体阳性的 ITP 患者预后较差,提示抗 GPIb α 抗体与这种血小板清除途径有关。实验证明,这些抗体可以导致血小板上糖蛋白(glycoprotein, GP)的去唾液酸化。滤泡辅助性 T 细胞(Tfh)水平与抗 GPIb α 抗体的表达有关,提示其在去唾液酸化过程中的作用。唾液酸化抑制剂(图 1)可能是难治性 ITP 的潜在治疗方法。2-脱氧-2,3-二脱氢-N-乙酰神经氨酸(DANA)和磷酸奥司他韦均为唾液酸化抑制剂,可以显著抑制抗 GPIb α /IX 抗体诱导的血小板去唾液酸化,从而显著减轻出血症状。唾液酸化抑制剂被认为通过抑制去唾液酸化来延迟血小板清除。去唾液酸糖蛋白受体(ASGPR)的竞争者 asialofetuin 也可能通过降低肝脏中的血小板清除率来改善血小板存活,但这些独特的治疗策略仍有待进一步研究^[41]。

4.2 减少 Tfh 细胞的比例

4.2.1 低剂量白介素-2 低剂量白介素-2(图 1)是一种潜在的治疗自身免疫性疾病的方法。研究表明,IL-2 可以促进 Treg 细胞扩增并增强其功能,抑制 Th17 和 Tfh 细胞分化。由于 Th17 和 Tfh 细胞参与多种自身免疫性疾病,抑制这两个亚群可能是低剂量 IL-2 治疗自身免疫性疾病的主要机制。Zhang Ruizhi 等^[42]采用低剂量 IL-2 为 ITP 患者进行治疗后,患者血小板水平逐渐恢复,病情得到缓解,这说明低剂量 IL-2 治疗 ITP 具有很好的潜力。然而,需要更多的研究来确定低剂量 IL-2 治疗自身免疫性疾病的安全性和有效性。

4.2.2 利妥昔单抗(Rituximab, RTX)诱导 B 细胞耗竭 Audia 等^[43]学者研究发现 RTX 诱导的 B 细胞耗竭(图 1)会导致循环和脾脏的 Tfh 细胞减少,但不同

患者对该治疗产生的反应不同。部分患者可能是由于脾脏或骨髓中长期存在的特异性浆细胞(它们的生存不依赖于 Tfh 产生的 IL-21),或由于细胞毒性 T 细胞介导的细胞毒性导致血小板破坏,对这些患者来说,即使 B 细胞被耗尽,Tfh 在次级淋巴器官中不再存在,其他机制也会维持疾病。所以这种治疗方式有待进一步研究以探索适合的患者群体。

目前,以调节 Tfr/Tfh 比例的平衡为靶点治疗自身免疫性疾病的研究非常有限,更遑论具体到 ITP 这个疾病。上述通过调节 Tfh 细胞的数量和功能以恢复 Tfr/Tfh 平衡的治疗方法远不成熟,有的甚至尚停留在想法阶段,对调节 Tfr 细胞的数量和功能的研究更是少之又少,仍需要进行大量研究将这些治疗新思路付诸实践以求最终应用于临床。

5 小结

Tfr/Tfh 比例的失衡很有可能是 ITP 发病的主要原因之一。从恢复 Tfh 细胞和 Tfr 细胞之间的免疫平衡入手,探索新的治疗思路,制定新的治疗策略,也许能有效防止 ITP 的发生和发展。然而,目前关于 Tfr/Tfh 细胞失衡的详细分子机制及生物学作用尚未明晰,对新的治疗靶点的研究也远远不足,需进一步深入研究以理清机制、验证疗效。

作者贡献声明 卫嘉、王志法负责撰写论文;陈振萍负责设计和审核论文

利益冲突 所有作者均声明不存在利益冲突

参考文献

- [1] 葛均波,徐永健,王辰.内科学[M].第9版.北京:人民卫生出版社,2018.
- [2] Crotty S. T Follicular Helper Cell Biology: A Decade of Discovery and Diseases[J]. Immunity, 2019, 50(5): 1132-1148.
- [3] Breitfeld D, Ohl L, Kremmer E, et al. Follicular B helper T cells express CXC chemokine receptor 5, localize to B cell follicles, and support immunoglobulin production [J]. J Exp Med, 2000, 192(11): 1545-1552.
- [4] Qi J, Liu C, Bai Z, et al. T follicular helper cells and T follicular regulatory cells in autoimmune diseases [J]. Front Immunol, 2023, 14: 1178792.
- [5] Zhu Y, Zou L, Liu Y C. T follicular helper cells, T follicular regulatory cells and autoimmunity [J]. Int Immunol, 2016,

- 28(4):173-179.
- [6] 安云庆,姚智,李殿俊.医学免疫学[M].第4版.北京:北京大学医学出版社,2018.
- [7] Hatzi K, Nance J P, Kroenke M A, et al. BCL6 orchestrates Tfh cell differentiation via multiple distinct mechanisms [J]. *J Exp Med*, 2015, 212(4):539-553.
- [8] Kusam S, Toney L M, Sato H, et al. Inhibition of Th2 differentiation and GATA-3 expression by BCL-6[J]. *J Immunol*, 2003, 170(5):2435-2441.
- [9] Yu D, Rao S, Tsai L M, et al. The transcriptional repressor Bcl-6 directs T follicular helper cell lineage commitment [J]. *Immunity*, 2009, 31(3):457-468.
- [10] Liu X, Lu H, Chen T, et al. Genome-wide analysis identifies bcl6-controlled regulatory networks during T follicular helper cell differentiation [J]. *Cell Rep*, 2016, 14(7):1735-1747.
- [11] Mondal A, Sawant D, Dent A L. Transcriptional repressor BCL6 controls Th17 responses by controlling gene expression in both T cells and macrophages [J]. *J Immunol*, 2010, 184(8):4123-4132.
- [12] Nurieva R I, Chung Y, Martinez G J, et al. Bcl6 mediates the development of T follicular helper cells [J]. *Science*, 2009, 325(5943):1001-1005.
- [13] Johnston R J, Poholek A C, Ditoro D, et al. Bcl6 and Blimp-1 are reciprocal and antagonistic regulators of T follicular helper cell differentiation [J]. *Science*, 2009, 325(5943):1006-1010.
- [14] Lu P, Youngblood B A, Austin J W, et al. Blimp-1 represses CD8 T cell expression of PD-1 using a feed-forward transcriptional circuit during acute viral infection [J]. *J Exp Med*, 2014, 211(3):515-527.
- [15] Shaw L A, Bélanger S, Omilusik K D, et al. Id2 reinforces TH1 differentiation and inhibits E2A to repress TFH differentiation [J]. *Nat Immunol*, 2016, 17(7):834-843.
- [16] Hiramatsu Y, Suto A, Kashiwakuma D, et al. c-Maf activates the promoter and enhancer of the IL-21 gene, and TGF-beta inhibits c-Maf-induced IL-21 production in CD4⁺ T cells [J]. *J Leukoc Biol*, 2010, 87(4):703-712.
- [17] 张冉冉,沙巴艾提·吐达洪,张瑞,等.急性髓系白血病患者外周血中Tfh和Tfr细胞及相关因子变化特点的初步研究[J].新疆医科大学学报,2024,47(1):14-20.
- [18] Wing J B, Ise W, Kurosaki T, et al. Regulatory T cells control antigen-specific expansion of Tfh cell number and humoral immune responses via the coreceptor CTLA-4 [J]. *Immunity*, 2014, 41(6):1013-1025.
- [19] 郝振华. Tfh细胞和Tfr细胞的免疫平衡在自身免疫性疾病中的研究进展[J].医学综述,2019,25(23):5.
- [20] Vaeth M, Müller G, Stauss D, et al. Follicular regulatory T cells control humoral autoimmunity via NFAT2-regulated CXCR5 expression [J]. *J Exp Med*, 2014, 211(3):545-561.
- [21] 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):513-518.
- [22] Ding T, Su R, Wu R, et al. Frontiers of autoantibodies in autoimmune disorders: crosstalk between Tfh/Tfr and regulatory B cells [J]. *Front Immunol*, 2021, 12:641013.
- [23] Sage P T, Paterson A M, Lovitch S B, et al. The coinhibitory receptor CTLA-4 controls B cell responses by modulating T follicular helper, T follicular regulatory, and T regulatory cells [J]. *Immunity*, 2014, 41(6):1026-1039.
- [24] Cai G, Nie X, Zhang W, et al. A regulatory role for IL-10 receptor signaling in development and B cell help of T follicular helper cells in mice [J]. *J Immunol*, 2012, 189(3):1294-1302.
- [25] Mccarron M J, Marie J C. TGF- β prevents T follicular helper cell accumulation and B cell autoreactivity [J]. *J Clin Invest*, 2014, 124(10):4375-4386.
- [26] Deng J, Wei Y, Fonseca V R, et al. T follicular helper cells and T follicular regulatory cells in rheumatic diseases [J]. *Nat Rev Rheumatol*, 2019, 15(8):475-490.
- [27] Fonseca V R, Ribeiro F, Graca L. T follicular regulatory (Tfr) cells: Dissecting the complexity of Tfr-cell compartments [J]. *Immunol Rev*, 2019, 288(1):112-127.
- [28] 崔亚杰,管玉洁,刘炜,等.儿童原发性免疫性血小板减少症患者外周血滤泡调节性和辅助性T细胞的变化 [J].中华血液学杂志,2014,35(011):980-984.
- [29] Sun M, Wang X, Wang L, et al. The role of follicular regulatory T cells/follicular helper T cells in primary immune thrombocytopenia [J]. *Acta Haematol*, 2023, 146(4):267-276.
- [30] Yao X, Li C, Yang J, et al. Differences in frequency and regulation of T follicular helper cells between newly diagnosed and chronic pediatric immune thrombocytopenia [J]. *Blood Cells Mol Dis*, 2016, 61:26-36.
- [31] Wei Y, Hou M. T cells in the pathogenesis of immune thrombocytopenia [J]. *Semin Hematol*, 2016, 53 Suppl 1: S13-15.
- [32] Xie J, Cui D, Liu Y, et al. Changes in follicular helper T cells in idiopathic thrombocytopenic purpura patients [J]. *Int J Biol Sci*, 2015, 11(2):220-229.

- [33] Dai L, He L, Wang Z, et al. Altered circulating T follicular helper cells in patients with chronic immune thrombocytopenia[J]. *Exp Ther Med*, 2018, 16(3):2471-2477.
- [34] Chen Z, Zheng Q, Wang Y, et al. CXCL13/CXCR5 axis facilitates TFH expansion and correlates with disease severity in adults with immune thrombocytopenia [J]. *Thromb Res*, 2024, 244: 109196.
- [35] Wang Q, Li J, Yu T S, et al. Disrupted balance of CD4 (+) T-cell subsets in bone marrow of patients with primary immune thrombocytopenia [J]. *Int J Biol Sci*, 2019, 15(13):2798-2814.
- [36] Audia S, Rossato M, Santegoets K, et al. Splenic TFH expansion participates in B-cell differentiation and antiplatelet-antibody production during immune thrombocytopenia [J]. *Blood*, 2014, 124(18):2858-2866.
- [37] Sun M, Wang X, Zhang N, et al. Imbalance of follicular regulatory T (Tfr) cells/follicular helper T (Tfh) cells in adult patients with primary immune thrombocytopenia [J]. *Exp Biol Med (Maywood)*, 2023, 248(11):959-965.
- [38] Audia S, Mahévas M, Nivet M, et al. Immune thrombocytopenia: recent advances in pathogenesis and treatments [J]. *Hemasphere*, 2021, 5(6):e574.
- [39] Long D, Chen Y, Wu H, et al. Clinical significance and immunobiology of IL-21 in autoimmunity [J]. *J Autoimmun*, 2019, 99: 1-14.
- [40] Leavenworth J W, Verbinnen B, Yin J, et al. A p85 α -osteopontin axis couples the receptor ICOS to sustained Bcl-6 expression by follicular helper and regulatory T cells [J]. *Nat Immunol*, 2015, 16(1):96-106.
- [41] Chen Y, Hu J, Chen Y. Platelet desialylation and TFH cells-the novel pathway of immune thrombocytopenia [J]. *Exp Hematol Oncol*, 2021, 10(1):21.
- [42] Zhang R, Zhao Y, Chen X, et al. Low-dose IL-2 therapy in autoimmune diseases: An update review [J]. *Int Rev Immunol*, 2024, 43(3):113-137.
- [43] Audia S, Rossato M, Trad M, et al. B cell depleting therapy regulates splenic and circulating T follicular helper cells in immune thrombocytopenia [J]. *J Autoimmun*, 2017, 77:89-95.

(收稿日期:2024-11-10)

(本文编辑:钱婷婷;本文审校:叶絮)