

DOI: 10.3969/j.issn.1005-8982.2024.13.008
文章编号: 1005-8982 (2024) 13-0057-06

综述

Tfh/Tfr 细胞免疫平衡在血液恶性肿瘤中的研究进展*

张冉冉, 张瑞, 曲建华

[新疆医科大学第一附属医院 血液病中心(新疆维吾尔自治区血液病研究所),
新疆 乌鲁木齐 830054]

摘要: 滤泡辅助性T细胞(Tfh)和滤泡调节性T细胞(Tfr)是新发现的具有相互拮抗作用的CD4⁺T细胞亚群。在淋巴结生发中心发挥功能和体液免疫形成过程中, Tfh细胞辅助浆细胞的抗体生成, 而Tfr细胞具有抑制Tfh细胞和B细胞功能。Tfh/Tfr细胞免疫平衡对维持生发中心的形成、诱导B细胞成熟及抗体的产生等具有十分重要的意义。Tfh/Tfr细胞平衡与自身免疫疾病、实体肿瘤及部分血液系统疾病的进展密切相关, 而在血液恶性肿瘤中的作用尚不清楚。该文就Tfh/Tfr细胞的免疫平衡紊乱在血液恶性肿瘤中的最新研究进展进行综述, 为恶性血液肿瘤的发病机制和免疫治疗指明新的方向。

关键词: 骨髓增生异常综合征; 淋巴瘤; 多发性骨髓瘤; 白血病; 滤泡辅助性T细胞; 滤泡调节性T细胞

中图分类号: R733

文献标识码: A

Research progress on Tfh/Tfr cell immune balance in hematologic malignancies*

Zhang Ran-ran, Zhang Rui, Qu Jian-hua

[The First Affiliated Hospital of Xinjiang Medical University (Institute of Hematology of Xinjiang Uygur Autonomous region) Urumqi, Xinjiang 830054, China]

Abstract: Follicular helper T cells (Tfh) and follicular regulatory T cells (Tfr) are newly discovered CD4⁺ T cell subsets with opposite effects. In the process of germinal center and humoral immunity, Tfh cells assist in the production of antibodies, while Tfr cells inhibit the function of Tfh cells and B cells. The immune balance of Tfh/Tfr cells plays an important role in the formation of germinal center, the proliferation and differentiation of B cells and the production of antibodies. Tfh/Tfr cell balance is closely related to autoimmune diseases, solid tumors and some hematological diseases, but its role in malignant hematological tumors is not clear. This paper reviews the latest research progress of Tfh/Tfr cell immune balance in malignant hematological tumors, which points out a new direction for the pathogenesis and immunotherapy of malignant hematological tumors.

Keywords: myelodysplastic syndromes; lymphoma; multiple myeloma; leukemia; follicular helper T cells; follicular regulatory T cells

血液恶性肿瘤是起源于造血系统的恶性血液疾病, 是最常见的癌症之一, 主要包括骨髓增生

异常综合征、淋巴瘤、多发性骨髓瘤、白血病等疾病, 由于其发病机制较为复杂, 目前发病机制

收稿日期: 2024-01-04

* 基金项目: 国家自然科学基金(No:82160034); 新疆维吾尔自治区天山创新团队项目(No:2022D14008)

[通信作者] 曲建华, E-mail: jhuaqu@163.com; Tel: 13199855506

尚不十分清楚。CD4⁺T 细胞作为免疫系统的重要组成部分,在调节抗原特异性免疫反应和对抗肿瘤的免疫监视方面发挥重要作用。CD4⁺T 细胞包括辅助性 T 细胞(如 Th1、Th2、Th9、Th17、Th22)、调节性 T 细胞等亚群,参与机体不同的免疫反应^[1]。滤泡辅助性 T 细胞(follicular helper T cells, Tfh)和滤泡调节性 T 细胞(follicular regulatory T cells, Tfr)是新发现的具有相互拮抗作用的 CD4⁺T 细胞亚群,位于淋巴滤泡,主要功能为辅助 B 细胞的增殖与分化,增强机体体液免疫反应^[2]。有研究表明,Tfh 细胞和 Tfr 细胞与自身免疫疾病^[3]、感染性疾病^[4]、实体肿瘤^[5]等疾病的发生、发展密切相关;同时还发现 Tfh/Tfr 细胞免疫平衡紊乱与部分血液系统肿瘤存在一定潜在的联系。本文对 Tfh 和 Tfr 细胞的生物学特性及其在血液恶性肿瘤中的最新研究进展作一综述,旨在进一步探讨两者细胞免疫平衡在疾病中发挥的作用,为研究疾病的发病机制及靶向治疗提供新的理论基础。

1 Tfh 细胞的生物学特性

Tfh 细胞由 SCHAERLI 与 BREITFELD^[6-7]等在 2000 年首次提出,Tfh 细胞代表辅助性 CD4⁺T 细胞的独特谱系,其特征为高表达趋化因子受体 5(C-X-C motif chemokine receptor type 5, CXCR5),通过 CXC 趋化因子配体 13(chemokine C-X-C motif ligand 13, CXCL13)作用,迁移 T-B 边界定位 B 细胞,辅助 B 细胞分化成熟为浆细胞,增强机体体液免疫反应。Tfh 细胞通过诱导表面分子程序性死亡蛋白 1(programmed cell death protein-1, PD-1)、共刺激分子(inducible co-stimulator, ICOS)及其分泌转录阻遏因子 B 细胞淋巴瘤 6(B-cell lymphoma 6, BCL-6)和细胞因子白细胞介素-21(Interleukine-21, IL-21)作用于 B 淋巴滤泡,对诱导 B 细胞的分化、增殖及抗体转换等功能至关重要。Tfh 细胞分化是一个多阶段过程,首先在树突状细胞诱导幼稚 CD4⁺T 细胞作用下,刺激 T 细胞信号激活,Tfh 前体细胞可通过上调 BCL-6 和 CXCR5,下调趋化因子受体 7(chemokine receptor 7, CCR7),促使活化的 T 细胞向 T-B 边界迁移,导致 Tfh 细胞完全分化^[8]。PD-1 是一种有

效的抑制性受体,在生发中心和外周血中 Tfh 细胞上具有较高的表达水平,高表达的 PD-1 对支持 B 细胞反应和抗体的产生都十分重要。同样 ICOS 对于 Tfh 细胞支持 B 细胞反应也非常重要,ICOS 的缺乏可导致记忆 B 细胞的严重耗竭。故高水平的 ICOS 和 PD-1 是活化 Tfh 细胞的重要标志^[9]。BCL-6 是 Tfh 细胞关键的转录因子,是其区别于 Th1、Th2、Th17 等辅助性 T 细胞特征之一,在 Tfh 细胞分化及特异性表面分子的表达和 T 细胞依赖的生发中心免疫应答中起着重要作用^[10]。IL-21 主要由 Tfh 细胞产生,是体液免疫反应中的关键细胞因子,其通过结合 IL-21 受体(interleukine-21 receptor, IL-21R),以自分泌方式促进 Tfh 细胞分化,促进 Tfh 的发育及抗体分泌。单独阻断 IL-21 能够显著降低 B 细胞活化的功能,这突显了 Tfh 细胞分泌的效应分子在癌症免疫治疗中的重要性^[11]。正常人体外周血中表达 CD4⁺CXCR5⁺T 细胞(即循环 cTfh 细胞)具有和滤泡生发中心 Tfh 细胞相同的表型,但其在功能上可以分泌更多细胞因子,对促进生发中心的作用更强^[12]。考虑到淋巴组织取材困难,目前大部分临床研究主要集中在外周血标本。

2 Tfr 细胞的生物学特性

Tfr 细胞于 2011 年在源自外周淋巴器官中胸腺 Treg 前体细胞中首次被发现,最初被描述 CXCR5⁺Foxp3⁺细胞亚群。Tfr 细胞是另一种新型的 CD4⁺T 细胞亚群,具有 Treg 细胞和 Tfh 细胞的双重特性,既可以表达 Treg 细胞特征分子如特异转录因子叉头翼状转录因子 3(forkhead box p3, Foxp3)和分泌细胞因子白细胞介素-10(Interleukine-10, IL-10),又可以表达 Tfh 细胞相关因子如 PD-1、CXCR5、BCL-6 等,主要参与负性调控 Tfh 细胞,抑制生发中心 Tfh 细胞和 B 细胞功能,防止过强的体液免疫应答^[13-14]。Tfr 细胞分化与 Tfh 细胞相似,也需要多步骤、多因子共同参与。在分化早期,可能需要 PD-1 和其他细胞因子相互作用,激活 Treg 细胞向 Tfr 细胞分化,诱导 BCL-6 及 CXCR5 的表达,形成初步活化状态的 Tfr 细胞;再通过 CXCL13-CXCR5 轴进入生发中心区域,又通过淋巴细胞激活信号分子与 B 细胞相互作用,最终分化为成熟的 Tfr 细

胞^[15]。BCL-6 在 Tfr 分化中同样重要, 缺乏 BCL-6 的 Treg 细胞无法向 Tfr 细胞发育^[16]。最近一项研究表明, IL-21R 在 Tfr 细胞和 Tfh 细胞中发挥作用不同, 还发现功能丧失的 IL-21R 突变患者体内的 Treg 细胞扩增^[17]。在小鼠模型中, 也发现 IL-21 可降低 FOXP3 表达并影响 Treg 细胞稳态^[18], 以上结果提示, IL-21 对 Tfr 细胞的独特作用, 并表明 IL-21 具有调节 Tfh/Tfr 平衡的潜力。

3 Tfh 细胞与 Tfr 细胞免疫平衡

Tfh 细胞与 Tfr 细胞在功能上相互制约, Tfh 细胞主要为 B 细胞成熟分化、生发中心形成及抗体的生成提供必要的帮助, 而 Tfr 细胞具有抑制 Tfh 细胞增殖和分泌细胞因子的功能, 避免自身免疫反应过强, 提示 Tfh/Tfr 细胞免疫平衡对于维持免疫耐受的重要性。Tfh 细胞与 Tfr 细胞之间的作用机制十分复杂, 一方面, Tfh 细胞通过表面分子 PD-1、ICOS 与细胞因子 IL-4、IL-21 之间相互作用, 为 B 细胞提供必须信号, 支持 B 细胞增殖和分化^[19]; 另一方面, Tfr 细胞通过细胞毒性 T 淋巴细胞抗原 4 与生发中心 B 细胞上的共刺激分子竞争性结合, 以物理方式中断 Tfh-B 细胞识别, 从而限制生发中心反应^[20]。此外, 与 Treg 细胞类似, Tfr 细胞通过分泌 IL-10、转化生长因子- β (transforming growth factor- β , TGF- β) 和颗粒酶 B 来控制 Tfh 和 B 细胞介导的免疫应答^[21]。与 Tfh 细胞不同, Tfr 细胞很少分泌 IL-21, 但可通过高表达 IL-21 抑制 Tfr 细胞分化, 促使 Tfh 细胞分化, 进而破坏 Tfh 细胞和 Tfr 细胞免疫平衡稳态及 B 细胞功能^[22]。正常情况下, 生发中心反应所产生的抗体可以杀伤外来入侵病原体, 限制自身免疫和过度炎症的发生。而失调的 Tfh 和 Tfr 细胞免疫平衡可导致异常的 B 细胞免疫反应, 也会诱发自身免疫性疾病、炎症或 B 细胞相关肿瘤等疾病。鉴于 Tfh 和 Tfr 细胞的相反功能, 并在体内长期存在, 了解其作用平衡对于免疫稳态至关重要。因此, 进一步研究这两种免疫细胞标志物在不同种类血液恶性肿瘤疾病进展中的作用机制, 有助于了解疾病免疫机制, 并可能为未来的免疫治疗提供潜在的靶点。

4 Tfh/Tfr 细胞平衡在不同血液恶性肿瘤疾病中的作用

4.1 Tfh/Tfr 细胞免疫平衡与骨髓增生异常综合征

骨髓增生异常综合征 (myelodysplastic syndrome, MDS) 是一组起源于造血干细胞, 以血细胞病态造血, 且高风险时期向急性髓系白血病转化为特征的高度异质性的髓系肿瘤性疾病^[23]。MDS 伴随免疫异常, 异常免疫细胞无法进行免疫监视, 导致 T 细胞和 B 细胞的功能缺陷, 细胞免疫耐受和骨髓微环境的变化可能在 MDS 疾病进展中充当重要角色。最近一项研究表明, 与未合并自身免疫病 (autoimmune diseases, AI) 的 MDS 患者相比, 合并 AI 的 MDS 患者出现 cTfh 细胞比例增加和 PD-1 表达降低, 治疗后缓解患者的 cTfh 细胞比例减少, PD-1 表达升高, 这提示上述动态变化可能会导致 MDS 的免疫失衡, 异常的免疫反应参与了 MDS 疾病发生、发展^[24]。另外, 有关研究也报道, MDS 患者外周血 CD4⁺CXCR5⁺T 细胞、CD4⁺CXCR5⁺ICOS⁺T 细胞及 CD19⁺CD20⁺CD38⁺B 细胞比例低于健康对照组, 而 CD4⁺CXCR5⁺PD-1⁺细胞比例明显升高, 即外周血 Tfh 细胞及表面分子 ICOS 及 PD-1 比例的异常与 MDS 发病有关, 并与 B 细胞功能体液免疫功能密切相关^[25]。上述 MDS 患者微环境中 Tfh 细胞和表面因子 ICOS 及 PD-1 比例的改变可能参与了 MDS 的发病过程, 特别是 PD-1 表达升高, 可能是影响 B 细胞功能异常的关键, 因此推测阻断 PD-1 通路对 MDS 治疗有一定的疗效。目前, 关于 Tfh 细胞及表面因子在 MDS 疾病的作用还存在一定争议, 对于 Tfh 细胞的具体机制未有明确的研究说明。由于免疫微环境的复杂, 又或者样本量太少, 仍需要对 Tfh 细胞及表面分子可能存在的免疫作用作进一步深入细致的研究。

4.2 Tfh/Tfr 细胞免疫平衡与淋巴瘤

淋巴瘤是血液系统中最常见恶性血液肿瘤的一种, 可分为霍奇金淋巴瘤和非霍奇金淋巴瘤。随着对淋巴瘤不断深入研究, 发现免疫功能的紊乱参与了淋巴瘤的发生、发展, 肿瘤免疫治疗可能逐渐成为新的治疗手段。CHA 等^[26]研究结果显示, 弥漫大 B 细胞淋巴瘤患者外周血 Tfh 细胞数量与对照组相比显著上升, 而血清 IL-21 水平降低, 且 Tfh 细胞比例与 IL-21 水平呈负相关, 即 Tfh 细胞

过度活化及细胞因子 IL-21 低水平改变免疫环境稳态,共同参与了疾病的发生。ZHOU 等^[27]研究结果显示,与对照组相比,淋巴瘤外周血 Tfh 细胞水平明显升高,化疗后缓解者外周血 Tfh 细胞水平明显下降;对淋巴瘤患者临床指标做相关性分析发现,Tfh 细胞水平与国际预后指数及 Ann Arbor 分期呈正相关,这同样提示患者疾病的分期越晚,Tfh 细胞水平越高,预后越差。即治疗前后淋巴瘤患者外周血 Tfh 细胞水平发生了改变,机体存在一定免疫功能紊乱,且与预后不良指标明显相关,表明 Tfh 细胞有参与疾病进展的可能,其高水平的状态有可能成为疾病进展的新的判断指标。近期一项研究显示,B 细胞淋巴瘤(B cell lymphoma, BCL)患者外周血 Tfh 细胞、Tfr 细胞水平及 Tfh/Tfr 比值异常,高水平的 Tfh 细胞和 Tfh/Tfr 比值与 BCL 的预后密切相关,表明 Tfh 细胞与 Tfr 细胞之间的免疫平衡被破坏;并随着化疗后 BCL 患者病情缓解,外周血 Tfh 细胞水平及 Tfh/Tfr 比值明显降低,表明可能是化疗纠正了患者免疫紊乱^[28]。越来越多研究表明,Tfh 细胞辅助 B 细胞产生免疫应答,Tfr 细胞抑制免疫应答,Tfh/Tfr 细胞免疫失衡可以诱导机体免疫功能紊乱。综上所述,患者循环中 Tfh/Tfr 细胞免疫失衡可以逆转,即循环 Tfh/Tfr 细胞可能是诱导发病的重要因素,因此 Tfh/Tfr 细胞免疫平衡作为肿瘤预测新的标志物。

4.3 Tfh/Tfr 细胞免疫平衡与多发性骨髓瘤

多发性骨髓瘤(multiple myeloma, MM)是一种浆细胞的肿瘤性疾病,主要特征是骨髓中克隆性和恶性浆细胞聚集,可出现包括多发性溶骨性损害、高钙血症、贫血、肾脏损害等临床表现。有关研究已证实,细胞免疫失衡与 MM 发病密切相关,免疫功能障碍会增加肿瘤生长机会^[29]。相关研究表明,MM 患者外周血 Tfh 细胞及 PD-1⁺Tfh 的数量增加,同时发现 PD-1⁺Tfh 的数量随肿瘤分级的升高呈上升趋势,即高水平 Tfh 细胞在 MM 的发病过程中发挥一定作用,PD-1⁺Tfh 可以作为 MM 疾病进展的一种新的预测指标^[30]。有研究报道,通过比较 MM 患者治疗前后外周血 Tfh 细胞和血清 IL-21 水平,发现治疗后较治疗前均有明显改善,提示通过上调细胞因子 IL-21 的水平,可能改变机体免疫微环境状态,促使 Tfh 细胞过度活化,促进 MM 细

胞恶性生长^[27]。综上所述,细胞因子水平的这些变化加速了 Tfh 细胞水平改变和体液免疫的缺陷,促进 MM 肿瘤细胞发生免疫逃逸,且在化疗后得到逆转,恢复 MM 部分免疫功能,有望成为免疫治疗新的靶点。以往的研究主要单一检测 Tfh 细胞数量,在多种血液系统疾病中,本团队进一步研究发现,Tfh/Tfr 细胞比例更能准确地反映机体体液免疫反应。从 Tfh/Tfr 细胞的免疫平衡这一角度入手,将更有利于早日阐明 MM 的发病机制,从而找到更为精确的新治疗靶点。

4.4 Tfh/Tfr 细胞免疫平衡与白血病

急性髓系白血病(acute myeloid leukemia, AML)是一种造血干细胞的恶性克隆性疾病,其特征是未成熟的髓系细胞的积累和扩增,从而导致正常造血功能障碍。化疗药物和造血干细胞移植治疗方法可能延长了 AML 患者的生存期,但复发和耐药仍使治疗充满挑战。越来越多研究证实,免疫紊乱在 AML 发病中发挥重要作用^[31]。ZHEN 等^[32]研究发现,与对照组相比,AML 患者 cTfh 细胞数量明显增加,cTfh/cTfr 比值明显降低,而 cTfr 细胞数量无明显变化,故推测 AML 患者体内出现 Tfr 细胞数量增加,Tfh/Tfr 比例失调,打破了正常免疫稳态,随着肿瘤负荷增加,致使恶性克隆细胞产生了免疫逃逸;化疗后且获得完全缓解的 AML 患者 cTfh/cTfr 细胞比例明显升高,进一步提示 cTfh/cTfr 平衡也可能是 AML 进展中的一个重要的监测指标。综上所述,由于 AML 免疫机制较复杂,Tfh/Tfr 细胞免疫平衡更能清晰地反映机体体液免疫反应,下一步需要扩大样本量或者增加细胞实验进一步验证 AML 患者 cTfh 细胞和 cTfh/cTfr 细胞免疫平衡如何参与 AML 发病过程。

急性淋巴细胞白血病(acute lymphoblastic leukemia, ALL)是一类起源于骨髓内淋巴细胞的异常增生的恶性血液肿瘤。T 淋巴细胞亚群失衡可能导致免疫监视功能异常,促进肿瘤细胞的生长增殖^[33]。有关研究表明,初诊 ALL 患者外周血 Tfh 细胞比例及表面分子 ICOS、PD-1 表达水平均高于健康对照组,在经历了第 2、4、6 个疗程的化疗后,治疗有效的 ALL 患者外周血 Tfh 细胞和表面分子 ICOS、PD-1 表达水平明显降低,甚至低于健康人群水平。故推测可能是化疗药物发挥了作用,使

患者病情得到改善,恢复机体的免疫功能^[27]。有关 ALL 免疫微环境研究不仅涉及 Th1/Th2 和 Treg 细胞水平的变化,还提及 Tfh 细胞的变化,即免疫微环境中 Tfh 和表面分子或许参与疾病的发生、发展,且治疗后得到一定缓解。

慢性淋巴细胞白血病 (chronic lymphocytic leukemia, CLL) 是一种成熟 B 淋巴细胞恶性克隆性血液肿瘤,多在老年人的骨髓、外周淋巴器官和血液中异常聚集。研究发现,CLL 外周血中 Tfh 细胞水平异常升高,可表达更高水平的 PD-1、 γ 干扰素和 IL-21 等相关分子,提示异常 Tfh 细胞破坏正常免疫功能和促进 CLL 肿瘤细胞增殖^[34]。最近一项研究表明,与健康对照组相比,未经治疗的 CLL 患者外周血 Tfh 细胞数量显著增加,尤其是 Tfh1 细胞亚群,且 Binet 分期越晚,疾病恶性程度越高, Tfh 细胞水平也呈上升趋势。并通过上调 IL-21 来增强 B-CLL 的存活和增殖,推测 Tfh 亚群及细胞因子改变 CLL 免疫微环境,参与 CLL 疾病的进一步发生^[35]。有研究发现,与未经治疗的 CLL 相比,在 CLL 淋巴结中发现 Tfh 细胞和调节性 T 细胞的数量增加。经过化疗药物单一或者联合治疗后,CLL 外周血 Tfh 细胞和调节性 T 细胞的数量明显下降,考虑化疗消除肿瘤细胞,降低了 CLL 的免疫抑制作用,使 CLL 体内免疫系统得到重塑,恢复 CLL 正常免疫反应^[36]。目前,研究认为 Tfr 细胞来源于调节性 T 细胞前体细胞,具有调节性 T 细胞的免疫抑制功能,这提示需要进一步研究 Tfr 细胞在 CLL 患者中具体作用机制。

目前, Tfh 细胞在慢性髓系白血病的作用暂无相关研究。综上所述,在体液免疫调节中, Tfr 细胞表现出与 Tfh 细胞相互拮抗的作用, Tfh/Tfr 的免疫平衡对于维持免疫稳态至关重要。

5 结语与展望

Tfh 细胞和 Tfr 细胞是两类独特的 CD4⁺T 细胞亚群,通过它们直接相互作用或者间接调控细胞因子分泌的方式,可帮助 B 细胞分化成熟和维持正常体液免疫反应。但目前关于 Tfh/Tfr 细胞免疫平衡作用机制方面的研究尚浅,更需要深入探索 Tfh/Tfr 细胞免疫平衡在恶性肿瘤疾病中的作用,为新的靶向治疗策略提供方向,以改善患者预后及提高患

者生存质量。

参 考 文 献 :

- [1] CENERENTI M, SAILLARD M, ROMERO P, et al. The era of cytotoxic CD4 T cells[J]. *Front Immunol*, 2022, 13: 867189.
- [2] CLEMENT R L, HANSON B L, SAGE P T. Tfh-mediated and Tfr-suppressed antigen-driven IgG and IgE assays[J]. *Methods Mol Biol*, 2022, 2380: 175-185.
- [3] QI J J, LIU C, BAI Z R, et al. T follicular helper cells and T follicular regulatory cells in autoimmune diseases[J]. *Front Immunol*, 2023, 14: 1178792.
- [4] RUBINSTEIN A, KUDRYAVTSEV I, MALKOVA A, et al. Sarcoidosis-related autoimmune inflammation in COVID-19 convalescent patients[J]. *Front Med (Lausanne)*, 2023, 10: 1271198.
- [5] GUTIÉRREZ-MELO N, BAUMJOHANN D. T follicular helper cells in cancer[J]. *Trends Cancer*, 2023, 9(4): 309-325.
- [6] SCHAEERLI P, WILLIMANN K, LANG A B, et al. CXC chemokine receptor 5 expression defines follicular homing T cells with B cell helper function[J]. *J Exp Med*, 2000, 192(11): 1553-1562.
- [7] 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.
- [8] CROTTY S. T follicular helper cell biology: a decade of discovery and diseases[J]. *Immunity*, 2019, 50(5): 1132-1148.
- [9] LONG Y, XIA C S, ZENG X Y, et al. Altered phenotypes of colonic and peripheral blood follicular helper and follicular cytotoxic T cells in mice with DSS-induced colitis[J]. *J Inflamm Res*, 2023, 16: 2879-2892.
- [10] XIA Y, SANDOR K, PAI J A, et al. BCL6-dependent TCF-1⁺ progenitor cells maintain effector and helper CD4⁺ T cell responses to persistent antigen[J]. *Immunity*, 2022, 55(7): 1200-1215.e6.
- [11] HOLLERN D P, XU N, THENNAVAN A, et al. B cells and T follicular helper cells mediate response to checkpoint inhibitors in high mutation burden mouse models of breast cancer[J]. *Cell*, 2019, 179(5): 1191-1206.e21.
- [12] HE J, TSAI L M, LEONG Y A, et al. Circulating precursor CCR7 (lo)PD-1(hi) CXCR5⁺ CD4⁺ T cells indicate Tfh cell activity and promote antibody responses upon antigen reexposure[J]. *Immunity*, 2013, 39(4): 770-781.
- [13] CHUNG Y, TANAKA S, CHU F L, et al. Follicular regulatory T cells expressing Foxp3 and Bcl-6 suppress germinal center reactions[J]. *Nat Med*, 2011, 17(8): 983-988.
- [14] DING T T, SU R, WU R H, et al. Frontiers of autoantibodies in autoimmune disorders: crosstalk between Tfh/Tfr and regulatory B cells[J]. *Front Immunol*, 2021, 12: 641013.
- [15] WING J B, TEKGÜÇ M, SAKAGUCHI S. Control of germinal

- center responses by T-follicular regulatory cells[J]. *Front Immunol*, 2018, 9: 1910.
- [16] BÖNELT P, WÖHNER M, MINNICH M, et al. Precocious expression of Blimp1 in B cells causes autoimmune disease with increased self-reactive plasma cells[J]. *EMBO J*, 2019, 38(2): e100010.
- [17] JANDL C, LIU S M, CAÑETE P F, et al. IL-21 restricts T follicular regulatory T cell proliferation through Bcl-6 mediated inhibition of responsiveness to IL-2[J]. *Nat Commun*, 2017, 8: 14647.
- [18] OESTREICH K J, MOHN S E, WEINMANN A S. Molecular mechanisms that control the expression and activity of Bcl-6 in T_H1 cells to regulate flexibility with a T_{FH} -like gene profile[J]. *Nat Immunol*, 2012, 13(4): 405-411.
- [19] OLATUNDE A C, HALE J S, LAMB T J. Cytokine-skewed Tfh cells: functional consequences for B cell help[J]. *Trends Immunol*, 2021, 42(6): 536-550.
- [20] BETZLER A C, USHMOROV A, BRUNNER C. The transcriptional program during germinal center reaction - a close view at GC B cells, Tfh cells and Tfr cells[J]. *Front Immunol*, 2023, 14: 1125503.
- [21] 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.
- [22] NIAN Y Q, XIONG Z L, ZHAN P P, et al. IL-21 receptor blockade shifts the follicular T cell balance and reduces *de novo* donor-specific antibody generation[J]. *Front Immunol*, 2021, 12: 661580.
- [23] SAYGIN C, CARRAWAY H E. Current and emerging strategies for management of myelodysplastic syndromes[J]. *Blood Rev*, 2021, 48: 100791.
- [24] XIAO N, HE X, NIU H Y, et al. Increased circulating $CD4^+CXCR5^+$ cells and IgG4 levels in patients with myelodysplastic syndrome with autoimmune diseases[J]. *J Immunol Res*, 2021, 2021: 4302515.
- [25] 刘卉, 曹慧琴, 赵建强. 骨髓增生异常综合征患者外周血循环 Tfh 细胞变化及与 B 细胞功能异常的关系[J]. *中国实验血液学杂志*, 2019, 27(4): 1196-1200.
- [26] CHA Z S, QIAN G F, ZANG Y, et al. Circulating $CXCR5^+CD4^+$ T cells assist in the survival and growth of primary diffuse large B cell lymphoma cells through interleukin 10 pathway[J]. *Exp Cell Res*, 2017, 350(1): 154-160.
- [27] ZHOU D M, XU Y X, ZHANG L Y, et al. The role of follicular T helper cells in patients with malignant lymphoid disease[J]. *Hematology*, 2017, 22(7): 412-418.
- [28] 郑静, 张祝, 陈永红, 等. Tfh/Tfr 细胞失衡在 B 细胞淋巴瘤患者中的临床意义[J]. *中国实验血液学杂志*, 2021, 29(5): 1510-1516.
- [29] SHAH U A, MAILANKODY S. Emerging immunotherapies in multiple myeloma[J]. *BMJ*, 2020, 370: m3176.
- [30] 马银娟, 杨柯, 杨夏影, 等. 初诊多发性骨髓瘤患者 T 细胞亚群和骨髓瘤细胞中 PD-1、PD-L1 及 PD-L2 的表达与意义[J]. *肿瘤防治研究*, 2022, 49(1): 40-45.
- [31] 李秀钰, 胡绍雯, 朱惠芳. 白血病干细胞在急性髓系白血病治疗中的研究进展[J]. *中国现代医学杂志*, 2023, 33(21): 49-57.
- [32] GUO Z X, CHEN Z P, XU Y R, et al. The association of circulating T follicular helper cells and regulatory cells with acute myeloid leukemia patients[J]. *Acta Haematol*, 2020, 143(1): 19-25.
- [33] DAVER N, ALOTAIBI A S, BÜCKLEIN V, et al. T-cell-based immunotherapy of acute myeloid leukemia: current concepts and future developments[J]. *Leukemia*, 2021, 35(7): 1843-1863.
- [34] VACA A M, IOANNOU N, SIVINA M, et al. Activation and expansion of T-follicular helper cells in chronic lymphocytic leukemia nurse-like cell co-cultures[J]. *Leukemia*, 2022, 36(5): 1324-1335.
- [35] LE SAOS-PATRINOS C, LOIZON S, ZOUINE A, et al. Elevated levels of circulatory follicular T helper cells in chronic lymphocytic leukemia contribute to B cell expansion[J]. *J Leukoc Biol*, 2023, 113(3): 305-314.
- [36] de WEERDT I, HOFLAND T, de BOER R, et al. Distinct immune composition in lymph node and peripheral blood of CLL patients is reshaped during venetoclax treatment[J]. *Blood Adv*, 2019, 3(17): 2642-2652.

(张西倩 编辑)

本文引用格式: 张冉冉, 张瑞, 曲建华. Tfh/Tfr 细胞免疫平衡在血液恶性肿瘤中的研究进展[J]. *中国现代医学杂志*, 2024, 34(13): 57-62.

Cite this article as: ZHANG R R, ZHANG R, QU J H. Research progress on Tfh/Tfr cell immune balance in hematologic malignancies[J]. *China Journal of Modern Medicine*, 2024, 34(13): 57-62.