

滤泡调节性 T 细胞的生物学特性及其在病毒感染性疾病中的作用

黄永彬 张 标

摘 要 滤泡调节性 T 细胞 (follicular regulatory T cells, TFR) 是新发现的一群分化决定簇抗原 4 (cluster of differentiation 4, CD4) 阳性的 T 淋巴细胞亚群, 在机体体液免疫应答中发挥重要作用。近年来研究表明, TFR 细胞参与多种病毒感染性疾病, 但在病毒感染性疾病中具体的作用机制尚未明确。本文对 TFR 细胞的生物学特性及其在病毒感染性疾病中的研究进展进行综述。

关键词 滤泡调节性 T 细胞 体液免疫 病毒感染

中图分类号 R392 **文献标识码** A **DOI** 10.11969/j.issn.1673-548X.2023.02.035

2011 年, 研究者在生发中心 (germinal center, GC) 中发现了可表达 CXC 趋化因子受体 5 (cxc receptor 5, CXCR5) 的特异性叉头状转录因子 p3 (forkhead transcription factor p3, FOXP3) 阳性调节性 T 细胞 (regulatory T cells, TREG) 亚群, 并将这群特殊的 TREG 细胞亚群命名为滤泡调节性 T 细胞^[1]。TFR 细胞兼具 TREG 细胞和滤泡辅助性 T 细胞 (follicular helper T cells, TFH) 的表型特征, 可通过抑制 TFH 细胞和 B 淋巴细胞的增殖分化, 进而调控免疫应答。目前, TFR 细胞在病毒感染性疾病中的研究逐渐成为热点。本文主要对 TFR 细胞的生物学特性及其在病毒感染性疾病中的研究进展进行综述。

一、Tfr 细胞的生物学特性

早期的研究认为, TFR 细胞起源于胸腺 TREG 细胞^[1]。除了胸腺 TREG 细胞, 在特定的条件下, 幼稚的 CD4⁺T 细胞可以分化为 TFR 细胞^[2]。但这种现象仅存在于 CD4⁺T 细胞与胸腺 TREG 细胞不存在生理竞争的情况下, 当与胸腺 TREG 细胞存在生理竞争的情况下, 所有 TFR 细胞都来自胸腺 TREG 细胞^[3]。

虽然 TFR 细胞的具体分化过程仍不明确, 但目前的研究表明, TFR 细胞的分化是一个多阶段和多因素过程。首先, 暴露的抗原可刺激淋巴组织中的树突状细胞 (dendritic cell, DC) 的活化, 活化的 DC 向定位于淋巴滤泡 T 淋巴细胞区的自然 TREG 细胞 (natural

treg, NTREG) 递送抗原。在多种信号作用下, 胸腺 TREG 细胞和 FOXP3⁻前体细胞可分化为早期 TFR 细胞。表达 CXCR5 和分化决定簇抗原 69 (cluster of differentiation 69, CD69) 的早期 TFR 细胞发生趋化运动进入 T 淋巴细胞区和 B 淋巴细胞滤泡之间的边界, 并与同源 B 淋巴细胞相互作用成为中间 TFR 细胞。在 GC 中, 随着分化决定簇抗原 25 (cluster of differentiation 25, CD25) 表达的下调, 中间 TFR 细胞变得更加成熟, 发育为成熟 TFR 细胞来进一步抑制 TFH 细胞和 GC 中的 B 淋巴细胞。循环 TFR 细胞来源于早期 TFR 细胞或成熟 TFR 细胞, 当再次暴露于抗原时, 循环 TFR 细胞可以归巢到 GC^[4]。

TFR 细胞的分化受到多因素的调节。DC 的刺激和诱导可影响 TFR 细胞的分化和发育。在实验动物中可观察到, DC 的耗竭导致 TFR 细胞的数量减少^[5]。这间接表明了 TFR 细胞的分化和 TFH 细胞的分化一样, 需要 DC 的参与, 但具体是 DC 的哪一个亚群在刺激 TFR 细胞的分化, 仍有待于进一步明确。B 淋巴细胞在 TFR 细胞后续的完全分化过程中发挥着重要作用, 在 B 淋巴细胞缺失小鼠的淋巴结和 B 淋巴细胞缺乏的患者血液中几乎不存在 TFR 细胞^[5,6]。

相关蛋白也可影响 TFR 细胞的分化。研究发现, 哺乳动物雷帕霉素靶蛋白复合体 1 (mammalian target of rapamycin complex 1, MTORC1) 是 TREG 细胞向 TFR 细胞分化所必需的^[7]。MTORC1 介导转录因子信号转导及转录激活蛋白 3 (signal transducer and activator of transcription 3, STAT3) 的磷酸化, 磷酸化的 STAT3 通过促进转录因子 1 (transcription factor 1,

基金项目: 国家自然科学基金资助项目 (81873885)

作者单位: 524023 湛江, 广东医科大学组织学与胚胎学教研室

通信作者: 张标, 副教授, 硕士生导师, 电子信箱: sinobiovirus@

163.com

TCF1)与转录因子7(transcription factor 7, TCF7)调控区的结合来诱导 TCF1 的表达。随后, TCF1 与 B 细胞淋巴瘤基因 6(B - cell lymphoma/leukemia 6, Bcl - 6)启动子结合并启动 TFR 细胞分化程序。此外, 由 TFH 细胞亚群分泌的含硬化蛋白结构域的蛋白 1(sclerostin domain - containing protein 1, SOSTDC1)也可影响 TFR 细胞的分化, SOSTDC1 通过阻断 Wnt/ β - 连环蛋白轴, 分别上调 FOXP3、CXCR5 和细胞毒性 T 淋巴细胞抗原 4(cytotoxic T - lymphocyte - associated protein 4, CTLA - 4)的表达来促进 TFR 细胞分化^[8]。

TFR 细胞的分化与发育也与相关因子的表达有关。在分化决定簇抗原 28(cluster of differentiation 28, CD28)缺陷性小鼠和可诱导共刺激分子(inducible costimulatory molecule, ICOS)缺陷性小鼠体内均不存在 TFR 细胞, 表明 CD28 和 ICOS 在 TFR 细胞分化中起到促进作用^[9]。FOXP3 和组蛋白甲基化转移酶 2(enhancer of zeste homolog 2, EZH2)促进了 TFR 细胞的抑制功能和转录程序^[10]。一旦失去 FOXP3 表达, TFR 细胞就会变成前 TFR 细胞, 其转录程序会发生异常, 抑制能力也会受损。缺乏 EZH2 的 TFR 细胞还可以通过改变不同于 FOXP3 的 TFR 细胞转录程序来降低抑制功能。程序性细胞死亡分子 1(programmed cell death 1, PD - 1)及其配体 PD - L1 相互作用可抑制淋巴结中的 TFR 细胞分化^[11]。PD - 1 缺陷小鼠的淋巴结和外周血中的 TFR 细胞的数量是显著增加, 而且显著增加的 TFR 细胞使体内抗体的生成进一步减少^[12]。

作为 TFR 细胞调控体液免疫的主要机制, CTLA - 4 在抑制 TFR 细胞的分化上和 PD - 1 有着相同的作用。在小鼠的 FOXP3⁺ TREG 细胞中条件性敲除 CTLA - 4 后, 淋巴结和外周血中的 TFR 细胞大量增加, TFR 细胞的抑制能力和控制 B 淋巴细胞反应的能力降低^[13]。进一步研究发现, CTLA - 4 是通过下调分化决定簇抗原 80(cluster of differentiation 80, CD80)和分化决定簇抗原 86(cluster of differentiation 86, CD86)在 DC 中的表达, 减少 CTLA - 4 与 CD80 和 CD86 相互作用以及调节 CD28 的变化, 进而抑制 TFR 细胞的分化^[14]。除了 PD - 1 和 CTLA - 4, B 淋巴细胞诱导成熟蛋白 1(B lymphocyte - induced maturation protein 1, BLIMP1)作为 Bcl - 6 的拮抗剂, 也起到抑制 TFR 细胞分化的作用^[1]。在 BLIMP1 特异性缺失的小鼠中, 可观察到 TFR 细胞数量的显著增

加^[15]。一项研究表明, BLIMP1 可独立于 Bcl - 6 调节 TFR 细胞的分化, 这可能与活化 T 淋巴细胞核因子 2(nuclear factor of activated T - cells 2, NFAT2)有关。NFAT2 可上调 TREG 细胞表面上 CXCR5 的表达, 使其迁移到 GC 进一步转化为 TFR 细胞, 而 BLIMP1 可通过抑制 NFAT2 的表达进一步抑制 TFR 细胞的分化^[16]。

二、TFR 细胞与病毒感染

TFR 细胞是调节 B 淋巴细胞产生抗体的关键细胞, 了解 TFR 细胞在病毒感染免疫应答中其活性和功能的变化, 将有助于理解病毒感染性疾病的致病机制及发现潜在的治疗靶点。

1. TFR 细胞与人类免疫缺陷病毒感染: 诸多研究表明, 人类免疫缺陷病毒(human immunodeficiency virus, HIV)感染与 TFR 细胞密切相关^[17-20]。在 HIV 感染者的次级淋巴器官中, 虽然 CD4⁺ T 细胞的数量进行性下降, 但 TFR 细胞的数量是增加的, 过度的 TFR 细胞反应可抑制生发中心反应, 进而影响病毒感染期间体液免疫应答^[17]。

TFR 细胞可能通过抑制 HIV 特异性的广谱中和抗体(broadly neutralizing antibodies, BNABS)的生成, 影响 HIV 感染期间的体液免疫反应^[18]。在 HIV 感染时, BNABS 起到了可以抑制病毒血症和预防 HIV 感染的作用, BNABS 上有许多体细胞突变, 使这些抗体与突变的 HIV 具有高亲和力。但只有小部分 HIV 感染者能产生 BNABS, 这可能是因为 TFR 细胞抑制了 BNABS 的生成。TFR 细胞可降低 TFH 细胞和 B 淋巴细胞的活性, 这可能导致体细胞超突变减少, 从而抑制 BNABS 的形成。研究指出, HIV 感染可使患者循环 TFR 细胞中白细胞介素 10(interleukin - 10, IL - 10)和 CTLA - 4 的表达增加, IL - 10 和 CTLA - 4 可抑制 TFH 细胞的白细胞介素 21(interleukin - 21, IL - 21)的表达, 导致 TFH 细胞核 TFR 细胞的平衡失调, 进而导致体液免疫系统中 B 淋巴细胞功能异常和缺陷^[19]。

除了影响抗体的产生, TFR 细胞在病毒感染过程中可能还有其他作用。在 HIV 感染中, TFH 细胞在被 HIV 感染后躲过了分化决定簇抗原 8(cluster of differentiation 8, CD8)阳性 T 细胞和病毒直接的细胞毒作用而进入静息状态, 构成了 HIV 的细胞储存库。TFR 细胞也可以感染 HIV, 这可能与 TFR 细胞可高表达 HIV 感染所需要的受体 CD4 及 CC 趋化因子受体 5 型(cc chemokine receptor type 5, CCR5)有关, 因

为阻断这些趋化因子受体可以抑制 HIV 对 TFR 细胞的感染^[20]。而 HIV 感染者 TFR 细胞的 HIV DNA 水平与 TFH 细胞相似,也提示了 TFR 细胞可能是 TFH 细胞之外的一个潜在的 HIV 储存库^[19]。因此,TFR 细胞可能通过调节 B 淋巴细胞反应和携带病毒来影响 HIV 感染。

2. TFR 细胞与流行性感冒病毒感染:在流行性感冒病毒感染过程中,TFR 细胞可影响抗流行性感冒病毒抗体产生。在使用流行性感冒病毒病毒感染模型来研究 TFR 细胞的功能时发现,在接种后第 30 天可观察到 TFR 细胞缺陷动物模型中的流行性感冒病毒特异性抗体有减少的趋势^[21]。该研究还发现,在病毒感染发生时,白细胞介素 2 (interleukin - 2, IL - 2) 可通过 BLIMP1 依赖性机制阻止 TFR 细胞的分化,但感染结束后,TREG 细胞分化为 TFR 细胞,TFR 细胞迁移到滤泡中阻止 B 淋巴细胞过度增殖。近年来一项研究发现,在流行性感冒病毒感染的后期,在缺乏 TFR 细胞的实验动物中不仅出现 B 淋巴细胞抗原受体 (B cell receptor, BCR) 库的改变,而且还可以观察到病毒特异性、长寿命的浆细胞数量的减少,以及针对血凝素和神经氨酸酶这两种主要流感病毒糖蛋白抗体效价的降低^[22]。表明在流行性感冒病毒感染期间,TFR 细胞可促进抗原特异性 B 细胞反应。靶向 TFR 细胞或 TFR 细胞衍生分子,可能为未来开发更有效的流行性感冒病毒疫苗提供新的方向。

3. TFR 细胞与新型冠状病毒感染:目前,新型冠状病毒感染已经对全球人类的健康造成严重威胁。特异性抗体在对抗新型冠状病毒的过程中发挥着关键作用。既往研究表明,TFR 细胞与新型冠状病毒感染特异性抗体的产生密切相关。在两例新型冠状病毒感染轻症患者的外周血中,可检测到 TFR 细胞数量的增加,而且在这两位患者体内均未检测到特异性抗体的产生^[23],这可能由于 TFR 细胞的增加抑制了特异性抗体的产生。此外,Gong 等^[24]对新型冠状病毒感染恢复期患者的外周血进行 T 淋巴细胞亚群分析时发现,恢复期患者外周血中循环 TFR 细胞比例减少,而且循环 TFR 细胞数量的变化与新型冠状病毒特异性免疫球蛋白 G、免疫球蛋白 M 和免疫球蛋白 A 抗体滴度之间呈负相关,进一步表明循环 TFR 细胞可能是新型冠状病毒感染恢复期患者病毒特异性抗体产生的抑制因素,使其数量下降及功能受损可能会为免疫途径治疗新型冠状病毒感染提供新的方法。

4. TFR 细胞与慢性肝炎病毒感染:TFR 细胞在慢性肝炎病毒感染和疾病进展中也起到关键作用。在慢性乙型肝炎病毒感染中,患者外周血 TFR 细胞增多,同时血清中乙型肝炎病毒 DNA、乙型肝炎病毒表面抗原和丙氨酸氨基转移酶水平升高^[25]。表明在存在慢性抗原刺激的情况下,TFR 细胞可能通过抑制中和抗体的产生来抑制病毒的清除,提示 TFR 细胞可作为肝炎病毒感染的一个治疗靶点。

三、展 望

综上所述,TFR 细胞的发现为研究病毒感染性疾病提供了新的突破口。目前,已有不少关于 TFR 细胞在病毒感染时数量、表型及功能方面的变化研究,但这些变化的具体机制,以及 TFR 细胞在病毒感染免疫应答过程中发挥的具体作用暂未明确。继续深入研究 TFR 细胞在病毒感染过程中的具体作用机制、TFR 细胞与其他参与体液免疫应答细胞的关系以及 TFR 细胞在病毒性疫苗产生保护性免疫作用中的作用等问题,将为抗病毒治疗药物和疫苗的研发提供新的思路和方法。

参考文献

- 1 Chung Y, Tanaka S, Chu F, *et al.* Follicular regulatory T cells expressing Foxp3 and Bcl - 6 suppress germinal center reactions [J]. *Nat Med*, 2011, 17(8): 983 - 988
- 2 Aloulou M, Carr EJ, Gador M, *et al.* Follicular regulatory T cells can be specific for the immunizing antigen and derive from naive T cells [J]. *Nat Communicat*, 2016, 7(1): 10579
- 3 Maceiras AR, Almeida SCP, Mariotti - ferrandiz E, *et al.* T follicular helper and T follicular regulatory cells have different TCR specificity [J]. *Nat Communicat*, 2017, 8(1): 15067
- 4 Fonseca VR, Ribeiro F, Graca L. T follicular regulatory (Tfr) cells: Dissecting the complexity of Tfr - cell compartments [J]. *Immunolog Rev*, 2019, 288(1): 112 - 127
- 5 Wei X, Zhang J, Zhou X. Ex - TFRs: a missing piece of the SLE puzzle? [J]. *Fron Immunol*, 2021, 12: 662305
- 6 Fonseca VR, Agua - doce A, Maceiras AR, *et al.* Human blood T cells are indicators of ongoing humoral activity not fully licensed with suppressive function [J]. *Immunol*, 2017, 2(14): eaan1487
- 7 Huang Q, Xu L, Ye L. T cell immune response within B - cell follicles [J]. *Adv Immunol*, 2019, 144: 155 - 171
- 8 Wu X, Wang Y, Huang R, *et al.* SOSTDC1 - producing follicular helper T cells promote regulatory follicular T cell differentiation [J]. *Science*, 2020, 369(6506): 984 - 988
- 9 Hao H, Nakayama S, Yamagata K, *et al.* Conversion of T follicular helper cells to T follicular regulatory cells by interleukin - 2 through transcriptional regulation in systemic lupus erythematosus [J]. *Arthritis Rheumatol*, 2021, 73(1): 132 - 142

(下转第 176 页)

- 24 Gasparello J, Papi C, Allegretti M, *et al.* A distinctive microRNA (miRNA) signature in the blood of colorectal cancer (CRC) [J]. *Patients at Surgery*, 2020, 12(9): 2410
- 25 Xie Y, Gou Q, Xie K, *et al.* ADAMTS6 suppresses tumor progression via the ERK signaling pathway and serves as a prognostic marker in human breast cancer [J]. *Oncotarget*, 2016, 7(38): 61273 – 61283
- 26 Deng L, Lei Q, Wang Y, *et al.* Downregulation of miR - 221 - 3p and upregulation of its target gene PARP1 are prognostic biomarkers for triple negative breast cancer patients and associated with poor prognosis [J]. *Oncotarget*, 2017, 8(65): 108712 – 108725
- 27 Ni L, Xu J, Zhao F, *et al.* MiR - 221 - 3p - mediated downregulation of MDM2 reverses the paclitaxel resistance of non - small cell lung cancer in vitro and in vivo [J]. *European Journal of Pharmacology*, 2021, 899: 174054
- 28 Li J, Zhao Y, Wang J. Extracellular vesicle - associated microRNA - 221 - 3p secreted by drug - resistant lung cancer cells targets HMBOX1 to promote the progression of lung cancer [J]. *Cancer Gene Therapy*, 2021, 28(6): 679 - 692
- 29 Liu W, Long Q, Zhang W, *et al.* miRNA - 221 - 3p derived from M2 - polarized tumor - associated macrophage exosomes aggravates the growth and metastasis of osteosarcoma through SOCS3/JAK2/STAT3 axis [J]. *Aging*, 2021, 13(15): 19760 - 19775
- 30 Zhang L, Li H, Yuan M, *et al.* Cervical cancer cells - secreted exosomal microRNA - 221 - 3p promotes invasion, migration and angiogenesis of microvascular endothelial cells in cervical cancer by down - regulating MAPK10 expression [J]. *Cancer Management and Research*, 2019, 11: 10307 - 10319
- 31 徐敏芹, 李雪, 周玲, 等. 术前血清 miR - 221 - 3p 及血管内皮生长因子 - C 表达与早期宫颈鳞癌发生盆腔淋巴结转移的关系 [J]. *中华实用诊断与治疗杂志*, 2022, 36(1): 18 - 21
- 32 Gao J, Wei J, Wang Y, *et al.* A versatile magnetic bead - based flow cytometric assay for the detection of thyroid cancer related hsa - miR - 221 - 3p in blood and tissues [J]. *The Analyst*, 2021, 146(3): 842 - 847
- 33 Yu B, Zhou S, Liang H, *et al.* Development and validation of a novel circulating miRNA - based diagnostic score for early detection of hepatocellular carcinoma [J]. *Digestive Diseases and Sciences*, 2022, 67(6): 2283 - 2292

(收稿日期: 2022 - 04 - 03)

(修回日期: 2022 - 04 - 18)

(上接第 171 页)

- 10 Hou S, Clement RL, Diallo A, *et al.* FoxP3 and Ezh2 regulate Tfr cell suppressive function and transcriptional program [J]. *J Experimental Med*, 2019, 216(3): 605 - 620
- 11 Sage PT, Schildberg FA, Sobel RA, *et al.* Dendritic cell PD - L1 limits autoimmunity and follicular T cell differentiation and function [J]. *J Immunol*, 2018, 200(8): 2592 - 2602
- 12 Garcia - lacarte M, Grijalba SC, Melchor J, *et al.* The PD - 1/PD - L1 checkpoint in normal germinal centers and diffuse large B - cell lymphomas [J]. *Cancers*, 2021, 13(18): 4683
- 13 Sage PT, Paterson AM, Lovitch SB, *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
- 14 Coillie SV, Wiernicki B, Xu J. Molecular and cellular functions of CTLA - 4 [J]. *Adv Exp Med Biol*, 2020, 1248: 7 - 32
- 15 Yang G, Yang X, Zhang J, *et al.* Transcriptional repressor Blimp1 regulates follicular regulatory T - cell homeostasis and function [J]. *Immunology*, 2018, 153(1): 105 - 117
- 16 Choi J, Crotty S. Bel6 - mediated transcriptional regulation of follicular helper T cells (TFH) [J]. *Trends Immunol*, 2021, 42(4): 336 - 349
- 17 O'neil TR, Hu K, Truong NR, *et al.* The role of tissue resident memory CD4 T cells in herpes simplex viral and HIV infection [J]. *Viruses*, 2021, 13(3): 359
- 18 Griffith SA, Mccoy LE. To bnAb or Not to bnAb; defining broadly neutralising antibodies against HIV - 1 [J]. *Frontiers Immunol*, 2021, 12: 708227 - 708227
- 19 Zhao S, Xu W, Tu B, *et al.* Alterations of the frequency and functions of follicular regulatory T cells and related mechanisms in HIV infection [J]. *J Infection*, 2020, 81(5): 776 - 784
- 20 Hingrat QL, Sereti I, Landay AL, *et al.* The hitchhiker guide to CD4 T - cell depletion in lentiviral infection. A critical review of the dynamics of the CD4 T cells in SIV and HIV infection [J]. *Frontiers Immunol*, 2021, 12: 695674
- 21 Botta D, Fuller MJ, Marquez - lago TT, *et al.* Dynamic regulation of T follicular regulatory cell responses by interleukin 2 during influenza infection [J]. *Nat Immunol*, 2017, 18(11): 1249 - 1260
- 22 Lu Y, Jiang R, Freyn AW, *et al.* CD4 + follicular regulatory T cells optimize the influenza virus - specific B cell response [J]. *J Experimental Med*, 2021, 218(3): e20200547
- 23 Gupta S, Su H, Narsai T, *et al.* SARS - CoV - 2 - Associated T - Cell Responses in the Presence of Humoral Immunodeficiency [J]. *Int Archives Allergy Immunol*, 2021, 182(3): 195 - 209
- 24 Gong F, Dai Y, Zheng T, *et al.* Peripheral CD4 + T cell subsets and antibody response in COVID - 19 convalescent individuals [J]. *J Clin Investigation*, 2020, 130(12): 6588 - 6599
- 25 Dudreuilh C, Basu S, Scottà C, *et al.* Potential application of T - follicular regulatory cell therapy in transplantation [J]. *Front Immunol*, 2020, 11: 612848

(收稿日期: 2022 - 04 - 13)

(修回日期: 2022 - 04 - 18)