

• 综 述 •

滤泡辅助性 T 细胞在感染性疾病中的研究进展

黄菲¹综述,胡成进^{2△},刘晓斐^{2#} 审校

(1. 泰山医学院,山东泰安 271016;2. 济南军区总医院实验诊断科,济南 250031)

摘要:滤泡辅助 T 细胞(Tfh)在体液免疫应答中发挥重要作用,是一种独特的 CD4⁺T 细胞亚群,近年来成为研究的热点。Tfh 细胞在感染性疾病的治疗及疫苗研发中扮演重要角色。该文阐述了 Tfh 细胞的特征和功能、Tfh 细胞与感染性疾病的关系,旨在为感染性疾病的防治提供新的思路。

关键词:滤泡辅助 T 细胞; 体液免疫; 感染性疾病; 综述

DOI:10.3969/j.issn.1673-4130.2018.13.025

中图法分类号:R392.12

文章编号:1673-4130(2018)13-1629-04

文献标识码:A

浆细胞产生抗体是脊椎动物免疫系统的重要特征。在自然感染或疫苗接种后 B 细胞产生保护性抗体需要来自 CD4⁺T 细胞的辅助。CD4⁺T 细胞在免疫监视和保护免受外来病原体感染中具有重要作用,因此其对于完整免疫系统的功能至关重要。BREIT-FELD 等^[1]在 20 世纪末发现了一群特殊的 CD4⁺T 细胞亚群,命名为滤泡辅助性 T 细胞(Tfh 细胞)。Tfh 细胞定位于滤泡 B 细胞,主要功能是辅助 B 细胞参与持久性体液免疫应答。在大量病原体感染中,Tfh 细胞是保护性免疫反应中的关键环节,研究 Tfh 细胞的特性对于理解感染性疾病的免疫机制至关重要。本综述重点是 Tfh 细胞特征和功能及其与感染性疾病的关系。

1 Tfh 细胞——CD4⁺T 细胞亚群

1.1 Tfh 细胞的特征 Tfh 细胞的主要特征包括:

(1)高表达趋化因子受体 CXCR5、诱导性共刺激分子(ICOS)、程序性死亡分子(PD-1)、CD200、OX40 及 SAP,并且下调 CCR7 和 CD127(IL-7R)的表达;(2)产生大量的对 B 细胞起刺激作用的细胞因子 IL-21;(3)表达转录因子 Bcl-6;(4)定位在 B 细胞滤泡区域。Tfh 细胞表达一系列重要的特征性分子,不仅用于细胞的鉴定而且指导与 B 细胞的相互作用。Tfh 细胞特征的原始定义是其表面表达 CXCR5^[1]。最近,CXCR5 与 ICOS 和(或)PD-1 的共表达被定义为用于区分 Tfh 细胞亚群的表型谱^[2]。然而,并不是所有的研究都用同一组特征分子作为标记,因此通过其表型谱来定义 Tfh 细胞并不一致。Tfh 细胞表面表达的 CXCR5 参与 Tfh 细胞归巢到滤泡 B 细胞^[3]。聚集在 B 细胞区的 Tfh 细胞高表达 PD-1 和 IL-21^[4]。PD-1 是 CD28 家族成员,与其他 T 细胞亚群比较,经过免疫刺激后的生发中心(GC) Tfh 细胞表达水平最高^[5]。PD-1 与其配体 PD-L1 相互作用传递的抑制性信号并不能直接影响 B 细胞功能,但可以调节 Tfh 细胞的数量和功能。IL-21 是 Tfh 细胞的特征性细胞因

子,主要作用于 B 细胞对 T 细胞依赖性抗原的免疫应答及维持体液免疫的整个过程。已有报道,IL-21 作用类似 I 型干扰素,能够驱动 Tfh 细胞分化和(或)存活^[6-7]。此外,IL-21 进一步增加 Bcl-6 的表达以驱动 Tfh 细胞的分化^[8]。Bcl-6 是决定 Tfh 细胞分化的关键转录调控因子,并且其表达可区分 Tfh 细胞与其他 CD4⁺T 细胞亚群。研究发现,驱动完整的 Tfh 细胞发育也需要转录调节因子 c-Maf 的参与,Bcl-6 与 c-Maf 协同作用诱导 Tfh 细胞分化^[9]。表达在活化 T 细胞的 ICOS,在 Tfh 细胞发育和 GC 形成的整个过程中都是至关重要的。ICOS-ICOSL 之间的相互作用加强 Tfh 细胞迁移到 B 细胞滤泡^[10]。

1.2 Tfh 细胞的功能 感染后,初始 CD4⁺T 细胞分化成各种功能不同的效应和记忆细胞亚群,如 Th1、Th2、Th17、Tfh 细胞等。Tfh 细胞在 GC 反应的过程中发挥关键作用,能够促进 GC B 细胞分化成提高抗病病原体再感染保护的长寿命记忆 B 细胞和分泌高亲和力抗体(中和病原体)的浆细胞^[11]。GC B 细胞的存活和增殖需要 GC Tfh 细胞提供的信号,包括与 Fas-Fasl 相互竞争作用的 CD40L、PD-1、BAFF、IL-4 和 IL-21^[3]。另外,Tfh 细胞上的表面蛋白 OX40、SAP,也在辅助 B 细胞中起作用。鉴于 Tfh 细胞在体液免疫中的重要作用,调节 Tfh 细胞功能的激活和抑制机制之间的平衡是免疫稳态所必需的。有研究报道,在寄生虫感染和抗原肽免疫应答中,通过抑制 PD-1/PD-L1 相互作用可以抑制 Tfh 细胞的增殖,进而抑制特异性抗体的产生^[12]。此外,免疫系统也含有抑制 Tfh 细胞扩增的 CD8⁺T 细胞亚群,抑制自身抗体的产生。然而,TCR 与肽主要组织相容性复合物 II(MHC II)相互作用的时间决定 TCR 的信号强度,强 TCR 信号传导能够促进 Tfh 细胞分化^[13]。

2 感染性疾病中 Tfh 细胞的研究

Tfh 细胞是辅助 B 细胞产生抗微生物感染抗体的关键细胞。透彻地了解在感染期间 Tfh 细胞活性

△ 通信作者,E-mail:hcj6269@163.com。 # 共同通信作者,E-mail:liuxiaofei0401@163.com。

和功能的变化将有助于识别感染性疾病治疗的靶点。研究发现 Tfh 细胞主要存在于次级淋巴器官内。但是,获取人类淋巴组织的不现实性使得研究 Tfh 细胞作用机制变得非常困难。血液中的 Tfh 细胞比次级淋巴器官的 GC Tfh 细胞更容易获得,因此引起了人类研究疫苗或病原体感染诱导的 Tfh 细胞表型和功能的兴趣。外周血中追踪 Tfh 细胞反应,有助于理解感染性疾病的免疫机制,也为检测疫苗功效提供可能^[14]。

2.1 Tfh 细胞与病毒性肝炎 Tfh 细胞在乙肝免疫学治疗方向具有促进保护性抗体产生的潜力^[4]。慢性乙肝患者 Tfh 细胞及其细胞因子表达异常升高,并与血清中肝脏生化指标存在正相关性,说明 Tfh 细胞参与抗乙型肝炎病毒(HBV)感染免疫应答。MA 等^[15]认为 Tfh 细胞参与 HBV 感染引起的免疫效应与慢性乙型肝炎患者的高丙种球蛋白血症有关。慢性乙型肝炎患者体内 HBV-DNA 水平与血清中 Tfh 细胞水平及 IL-21 水平成反比例关系^[16]。研究发现,在 HBV 感染过程中,IL-33 诱导 Tfh 细胞活化,促进体液免疫应答,显著降低乙型肝炎表面抗原(HBsAg)、乙型肝炎 e 抗原(HBeAg)、HBV-DNA 的表达水平^[17]。研究 Tfh 细胞在慢性 HBV 感染者中的免疫调节机制有助于提供免疫治疗 HBV 感染的靶点。

丙型肝炎病毒(HCV)是引起肝脏疾病的重要因素之一。TRIPODO 等^[18]研究认为,Tfh 细胞在慢性丙型肝炎患者抗病毒治疗过程中具有潜在的研究价值,其能够预测抗病毒治疗后的免疫反应情况。FENG 等^[19]研究发现,HCV 感染者及 HCV 感染自愈者外周血 Tfh 细胞比例显著增加,且 Tfh 细胞百分比与 HCV RNA 载量成反比,提示增加外周血 Tfh 数量可能能够有效控制 HCV 感染。最近的研究发现,慢性 HCV 感染者外周血 Tfh 细胞和血清 IL-21 的水平均低于健康人群,但这并不造成 Tfh 与 GC B 细胞相互作用的变化^[20]。慢性 HCV 患者 Tfh 细胞仍能刺激记忆 B 细胞分化成分泌免疫球蛋白的浆细胞。对慢性丙型肝炎患者的肝组织活检 Tfh 细胞数量能够有效地预测患者预后。

2.2 Tfh 细胞与艾滋病(AIDS) AIDS 的病原体是人类免疫缺陷病毒(HIV),尽管在 HIV 感染期间 CD4⁺T 细胞整体丧失,但是 Tfh 细胞在一些慢性感染的个体中是扩增的^[21]。尽管 Tfh 细胞扩增,但是大多数 HIV 感染的个体检测到体液免疫的缺陷,包括 B 细胞成熟障碍,以及尽管出现高丙种球蛋白血症仍产生低质量的抗体,这表明慢性 HIV 感染中 Tfh 细胞功能受损。具体来说,PD-L1 与 PD-1 相互作用能够抑制 Tfh 细胞的功能^[16]。此外,滤泡调节性 T 细胞(Tfr)的扩增损害了 Tfh 细胞分泌 IL-21 和 IL-4 的能力,其是 Tfh 细胞功能障碍的潜在因素^[22]。药物治疗的成功不能掩盖 AIDS 仍是不治之症的事实。因为

HIV 能够在感染者的受感染细胞内建立一个非常持久的存储库,这种细胞存储库不受抗逆转录病毒治疗的影响,BANGA 等^[23]研究发现 Tfh 细胞是抗逆转录病毒治疗期间 HIV 持续存在的主要细胞存储库。Tfh 细胞对于 HIV 的感染高度敏感,并且有助于 HIV 复制的细胞内环境^[24]。在 HIV 感染的潜伏期,Tfh 细胞是 HIV 感染和复制的主要靶细胞^[25]。

动物模型是研究许多疾病不可缺少的工具。在慢性猴免疫缺陷病毒(SIV)感染的恒河猴模型中,Tfh 细胞扩增,并且这一改变与高效价的 SIV 特异性抗体及 GC B 细胞的增加有关^[26]。急性 SIV 感染导致 GC 快速形成,并且 Tfh 细胞的快速扩增与滤泡中 p27 的高表达一致^[27]。Tfh 细胞在急性 SIV 感染期间具有显著增多的 SIV DNA,但是在慢性感染期间并不明显^[26]。HIV/SIV 感染引起 Tfh 细胞数量和功能的多重变化,最终影响 HIV/SIV 特异性抗体的产生。这种广谱中和抗体可以用于疫苗的制备,因此临床工作中要对 Tfh 细胞的调控做进一步的研究。

2.3 Tfh 与寄生虫感染 目前,人们对血吸虫病免疫应答的认识相对不足,这限制了相关疫苗的研发和相关疾病的治疗。慢性血吸虫病患者中高表达 ICOS 和 PD-1 的 Tfh 细胞比例较健康对照组增高,并且 Tfh 细胞与血清中 IL-21、SEA 特异性的 IgG 及 IgG4 呈明显的正相关^[28]。急性血吸虫病患者 PD-1^{high} CXCR5⁺ CD4⁺ Tfh 细胞和记忆 B 细胞增加^[29]。最近的研究发现,Tfh 细胞表面的 ICOS 可以促进日本血吸虫感染小鼠中肝脏肉芽肿的形成^[30]。Tfh 细胞可以通过表面分子及分泌细胞因子参与免疫应答,其为血吸虫病的免疫与疫苗的进一步研究提供新思路。

恶性疟原虫引起的疟疾是人类最严重的传染性疾病之一。由于儿童对疟疾和疟疾候选疫苗的短暂抗体应答,导致他们容易反复感染疟疾。Tfh 细胞在辅助 B 细胞产生长寿抗体反应中起关键作用,其已成为研究疟原虫感染的小鼠和人类的焦点。小鼠疟疾模型为无法从人类研究中推断出的免疫过程提供了有价值的机制见解。通过小鼠模型发现,在严重疟疾感染期间,Tfh 细胞的分化受到破坏,同时脾脏生发中心的建立受到抑制。针对 Tfh 细胞的策略,如 PD-1 缺失可以显著改善疫苗接种应答中 GC 反应和寄生虫特异性抗体的水平。在对肿瘤坏死因子(TNF)和干扰素- γ (IFN- γ)阻断或 T-bet 缺失的情况下,Tfh 细胞的分化能力和 GC 反应也均得到不同程度的恢复^[31]。对疟疾中 Tfh 细胞的深入研究,阐明通过调节 Tfh 细胞反应以增强疟疾疫苗功效的潜在途径。

3 小结与展望

Tfh 细胞是 CD4⁺T 细胞亚群的新成员,能持续相对稳定地高表达 CXCR5 和转录调控因子 Bcl-6,分泌效应因子 IL-21,是产生高亲和力成熟抗体所必需的细胞。其相关分子异常表达可能成为诊断和治疗

感染性疾病的靶点。目前,人们对 Tfh 细胞的研究取得了较大的进展,但尚有一些问题有待于进一步研究、解决,例如,Tfh 细胞在辅助产生高亲和力 B 细胞和抗体类别转换中的地位如何? Tfh 细胞如何重新激活记忆 B 细胞? Tfh 细胞在感染性疾病及其他免疫性疾病中的详细作用机制如何? 此外,Tfh 细胞在疫苗产生保护性免疫作用中是一种关键的有效介质,IL-21 作为 Tfh 细胞的辅助性细胞因子,分析其在疫苗免疫中的保护机制,将为寻求疫苗更高免疫保护效率提供新的研究证据。

参考文献

- [1] BREITFELD D, OHL L, KREMMER E, et al. Follicular B helper T cells Express CXCR5 chemokine receptor 5, localize to B cell follicles, and support immunoglobulin production[J]. *J Exp Med*, 2000, 192(11): 1545-1552.
- [2] PLATT A M, GIBSON V B, PATAKAS A, et al. Abatacept limits breach of self-tolerance in a murine model of arthritis via effects on the Generation of T follicular helper cells[J]. *J Immunol*, 2010, 185(3): 1558-1567.
- [3] VINUESA C G, LINTERMAN M A, YU D, et al. Follicular helper T cells[J]. *Annu Rev Immunol*, 2016, 34(1): 335-368.
- [4] VINUESA C G, CYSTER J G. How T cells earn the follicular rite of passage[J]. *Immunity*, 2011, 35(5): 671-680.
- [5] SAGE P T, FRANCISCO L M, CARMAN C V, et al. The receptor PD-1 controls follicular regulatory T cells in the lymph nodes and blood[J]. *Nat Immunol*, 2013, 14(2): 152-161.
- [6] NAKAYAMADA S, POHOLEK A C, LU K T, et al. Type I IFN induces binding of STAT1 to Bel-6: divergent roles of STAT family transcription factors in the T follicular helper cell genetic program[J]. *J Immunol*, 2014, 192(5): 2156-2166.
- [7] HARKER J A, WONG K A, DOLGOTER A, et al. Cell-Intrinsic gp130 signaling on CD4⁺ T cells shapes long-lasting antiviral immunity[J]. *J Immunol*, 2015, 195(3): 1071-1081.
- [8] RASHEED M A, LATNER D R, AUBERT R D, et al. Interleukin-21 is a critical cytokine for the Generation of virus-specific long-lived plasma cells[J]. *J Virol*, 2013, 87(13): 7737-7746.
- [9] VARRICCHI G, HARKER J, BORRIELLO F, et al. T follicular helper (Tfh) cells in normal immune responses and in allergic disorders[J]. *Allergy*, 2016, 71(8): 1086-1094.
- [10] QI H. T follicular helper cells in space-time[J]. *Nat Rev Immunol*, 2016, 16(10): 612-625.
- [11] CROTTY S. T follicular helper cell differentiation, function, and roles in disease[J]. *Immunity*, 2014, 41(4): 529-542.
- [12] HAMS E, MCCARRON M J, AMU S, et al. Blockade of B7-H1 (programmed death ligand 1) enhances humoral immunity by positively regulating the Generation of T follicular helper cells[J]. *J Immunol*, 2011, 186(10): 5648-5655.
- [13] WEINMANN A S. Regulatory mechanisms that control T-follicular helper and T-helper 1 cell flexibility[J]. *Immunol Cell Biol*, 2014, 92(1): 34-39.
- [14] PISSANI F, STREECK H. Emerging concepts on T follicular helper cell dynamics in HIV infection[J]. *Trends Immunol*, 2014, 35(6): 278-286.
- [15] MA Z, XIE Y, WANG Y, et al. Peripheral blood CD4⁺; CXCR5⁺; follicular helper T cells are related to hyperglobulinemia of patients with chronic hepatitis B[J]. *Xi Bao Yu Fen Zi Mian Yi Xue Za Zhi*, 2013, 29(5): 515-518.
- [16] WANG J H, GU X B, ZHU Y F, et al. Relationship between serum HBV DNA level and follicular helper T lymphocyte in patients with chronic hepatitis B and its significance[J]. *Zhonghua Shi Yan He Lin Chuang Bing Du Xue Za Zhi*, 2013, 27(5): 351-353.
- [17] ZHAO P W, SHI X, LI C, et al. IL-33 enhances humoral immunity against chronic HBV infection through activating CD4(+)CXCR5(+) TFH cells[J]. *J Interferon Cytokine Res*, 2015, 35(6): 454-463.
- [18] 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.
- [19] 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.
- [20] SPAAN M, KREEFFT K, DE GRAAV G N, et al. CD8⁺ CXCR5⁺ T cells in chronic HCV infection produce less IL-21, yet are efficient at supporting B cell responses[J]. *J Hepatol*, 2015, 62(2): 303-310.
- [21] LINDQVIST M, VAN LUNZEN J, SOGHOIAN D Z, et al. Expansion of HIV-specific T follicular helper cells in chronic HIV infection[J]. *J Clin Invest*, 2012, 122(9): 3271-3280.
- [22] MILES B, MILLER SM, FOLKVORD JM, et al. Follicular regulatory T cells impair follicular T helper cells in HIV and SIV infection[J]. *Nat Commun*, 2015, 6(1): 8608-8623.
- [23] BANGA R, PROCOPIO F A, NOTO A, et al. PD-1(+) and follicular helper T cells are responsible for persistent HIV-1 transcription in treated aviremic individuals[J]. *Nat Med*, 2016, 22(7): 754-761.
- [24] KOHLER S L, PHAM M N, FOLKVORD J M, et al. Germinal center T follicular helper cells are highly permissive to HIV-1 and alter their phenotype during virus replication[J]. *J Immunol*, 2016, 196(6): 2711-2722.
- [25] MILES B, CONNICK E. TFH in HIV latency and as sources of Replication-Competent virus[J]. *Trends Microbiol*, 2016, 24(5): 338-344. (下转第 1655 页)

究结果显示,观察组 FDP 水平明显高于对照组,结果提示 AECOPD 患者血液循环中纤溶活性增高,并激活大量纤溶酶。AT-III 是血浆生理性抑制物中重要的抗凝物质,若 AT-III 合成降低或消耗增多,影响其活性^[12]。AECOPD 普遍存在 AT-III 活性显著降低、血液功能减退等现象^[13]。本研究结果显示,观察组 AT-III 水平低于对照组,分析是由于 AT-III 因抑制凝血酶和纤溶酶,致使 AECOPD 患者 AT-III 过度消耗而引起其水平降低,低活性水平的 AT-III 可作为血栓性基本发生的高风险因素之一。D-D 是交联纤维蛋白在纤溶酶作用下产生的可溶性降解产物,常作为机体凝血与纤溶的重要标志物,可反映人体内纤溶活性,当患者机体血管内有活化的血栓形成及纤维溶解活动,常会引起 D-D 水平升高^[14-15]。本研究结果还显示,观察组 D-D 水平高于对照组,提示 AECOPD 患者不仅存在凝血功能异常,而且还存在明显的纤溶功能异常,呈高凝状态及继发性纤溶亢进表现,该指标水平升高从一个侧面反映患者的血栓前状态。

4 结 论

AECOPD 患者常存在较为明显的凝血-纤溶-抗凝功能系统失衡状态,在 AECOPD 患者治疗中需动态监测凝血、纤溶、抗凝指标,有助于监控病情、指导治疗和改善预后。

参考文献

[1] BAGDONAS E, RAUDONIUTE J, BRUZAUSKAITE I, et al. Novel aspects of pathogenesis and regeneration mechanisms in COPD[J]. *Int J Chron Obstruct Pulmon Dis*, 2015, 10(1):995-1013.

[2] 中华医学会呼吸病学分会慢性阻塞性肺疾病学组. 慢性阻塞性肺疾病诊治指南(2013 年修订版)[J]. *中国医学前沿杂志*, 2014, 2(2):67-79.

[3] 李艳. 慢性阻塞性肺病急性加重与凝血功能异常的相关

性研究[J]. *四川医学*, 2013, 34(9):1428-1430.

[4] 李泽伦, 许浦生, 崔志新, 等. 凝血和纤溶功能检测对判断慢性阻塞性肺疾病患者病情和并发症的价值[J]. *血栓与止血学*, 2015, 21(3):147-149.

[5] 田进, 王修石, 冷小艳. 凝血及纤溶性指标在慢性阻塞性肺疾病患者中的临床应用价值[J]. *检验医学与临床*, 2013, 10(8):967-969.

[6] 孙茜, 李银平. 血必净治疗脓毒症凝血功能障碍的研究进展[J]. *中国中西医结合急救杂志*, 2014, 21(6):476-480.

[7] 李立宇, 王辰, 庞宝森, 等. 慢性阻塞性肺疾病急性期凝血纤溶系统功能变化的临床研究[J]. *中国实用内科杂志*, 2008, 28(8):667-669.

[8] 金雪文, 陈坤伦, 黄桔红, 等. 重症慢性阻塞性肺病动脉血气与 D-二聚体纤维蛋白原的相关性分析[J]. *浙江临床医学*, 2014, 15(11):1800-1801.

[9] WIMAN B, COLLEN D. Molecular mechanism of physiological fibrinolysis[J]. *Nature*, 1978, 272(5653):549-550.

[10] 王荃, 钱素云. 脓毒症凝血与纤溶改变机制的研究[J]. *世界急危重病医学杂志*, 2005, 2(1):557-560.

[11] 刘刚. 纤维蛋白(原)降解产物检测及临床研究进展[J]. *临床和实验医学杂志*, 2014, 13(19):1653-1656.

[12] 顾峰, 胡宗利, 陈国平, 等. 抗凝血蛋白的抗凝溶栓机制[J]. *生命科学*, 2010, 22(8):755-760.

[13] SABIT R, THOMAS P, SHALE D J, et al. The effects of hypoxia on markers of coagulation and systemic inflammation in patients with COPD[J]. *Chest*, 2010, 138(1):47-51.

[14] 李勇, 黄振炎, 卢育明. 慢性阻塞性肺病急性加重期患者血浆 D-二聚体的临床意义和 CRP 的相关性[J]. *中国医药指南*, 2014, 8(14):23-24.

[15] 李玮, 王缚颀, 安黎云. D-二聚体检测方法及应用进展[J]. *解放军医药杂志*, 2013, 25(5):80-83.

(收稿日期:2017-11-26 修回日期:2018-01-21)

(上接第 1631 页)

[26] PETROVAS C, YAMAMOTO T, GERNER M Y, et al. CD4 T follicular helper cell dynamics during SIV infection[J]. *J Clin Invest*, 2012, 122(9):3281-3294.

[27] HONG J J, AMANCHA P K, ROGERS K, et al. Spatial alterations between CD4(+) T follicular helper, B, and CD8(+) T cells during simian immunodeficiency virus infection; T/B cell homeostasis, activation, and potential mechanism for viral escape[J]. *J Immunol*, 2012, 188(7):3247-3256.

[28] ZHANG Y, JIANG Y, WANG Y, et al. Higher frequency of circulating PD-1(high) CXCR5(+)CD4(+) Tfh cells in patients with chronic schistosomiasis[J]. *Int J Biol Sci*,

2015, 11(9):1049-1055.

[29] ZHANG Y, WANG Y, JIANG Y, et al. T follicular helper cells in patients with acute schistosomiasis[J]. *Parasit Vectors*, 2016, 9(1):321-328.

[30] CHEN X, YANG X, LI Y, et al. Follicular helper T cells promote liver pathology in mice during *Schistosoma japonicum* infection[J]. *PLoS Pathog*, 2014, 10(5):e1004097.

[31] RYG-CORNEJO V, IOANNIDIS LJ, LY A, et al. Severe malaria infections impair germinal center responses by inhibiting T follicular helper cell differentiation[J]. *Cell Rep*, 2016, 14(1):68-81.

(收稿日期:2018-01-21 修回日期:2018-03-26)