

# 系统性红斑狼疮患者外周血滤泡辅助性T细胞和滤泡调节性T细胞表达变化及意义

安平, 邢倩\*

青岛大学附属青岛市市立医院, 山东 青岛

收稿日期: 2024年3月27日; 录用日期: 2024年4月21日; 发布日期: 2024年4月29日

## 摘要

目的: 检测系统性红斑狼疮(SLE)患者外周血中滤泡辅助性T细胞(Tfh)细胞亚型和效应记忆Tfh细胞(Tfh-EM)以及滤泡调节性T细胞(Tfr)的表达, 并探讨其在SLE患者发病中的临床意义。方法: 流式细胞术分别检测30例SLE患者和26例健康对照的外周血中Tfh (CD4+CXCR5+)细胞亚型Tfh1 (CD4+CXCR5+CXCR3+CCR6-), Tfh2 (CD4+CXCR5+CXCR3-CCR6-), Tfh17 (CD4+CXCR5+CXCR3-CCR6+), Tfh-EM (CD4+CXCR5+ICOS+PD-1+)和Tfr (CD4+CD25+CXCR5+CD127<sup>low</sup>)的水平。收集入组SLE患者的临床资料及实验室指标, 采用酶联免疫吸附试验(ELISA)法检测各组受试者外周血中白细胞介素21 (IL-21)。结果: SLE组与健康对照组相比, 外周血中Tfh-EM细胞、Tfh17细胞、总Tfh细胞的表达和外周血中IL-21水平较健康对照组表达升高( $P$ 均  $< 0.05$ )。SLE组Tfh/Tfr高于健康对照组( $P = 0.020$ )。外周血Tfh-EM细胞在SLE组中高病情活动度的表达高于低疾病活动度的患者( $P = 0.024$ )。Tfh-EM细胞与抗ds-DNA抗体存在正相关( $\rho = 0.444, P = 0.018$ ), Tfr细胞的比率与疾病活动度SLEDAI-2K评分呈负相关( $\rho = -0.392, P = 0.039$ )。结论: SLE组Tfh表达升高致Tfh/Tfr比值失衡, Tfh-EM细胞、Tfh17表达异常可能参与了SLE的发生和发展。

## 关键词

系统性红斑狼疮, 滤泡性T调节细胞, 滤泡性T辅助细胞

## Changes in Expression and Significance of Follicular Helper T Cells and Follicular Regulatory T Cells in Peripheral Blood of Patients with Systemic Lupus Erythematosus

Ping An, Qian Xing\*

\*通讯作者。

文章引用: 安平, 邢倩. 系统性红斑狼疮患者外周血滤泡辅助性T细胞和滤泡调节性T细胞表达变化及意义[J]. 临床医学进展, 2024, 14(4): 2469-2476. DOI: 10.12677/acm.2024.1441316

## Abstract

**Objective:** To investigate the expression of follicular helper T cell (Tfh) subtypes and effector memory Tfh cells (Tfh-EM) in the peripheral blood of patients with systemic lupus erythematosus (SLE), as well as the expression of follicular regulatory T cells (Tfr), and to explore their clinical significance in the onset of SLE. **Methods:** Flow cytometry was utilized to analyze the levels of Tfh (CD4<sup>+</sup>CXCR5<sup>+</sup>) cell subtypes, including Tfh1 (CD4<sup>+</sup>CXCR5<sup>+</sup>CXCR3<sup>+</sup>CCR6<sup>-</sup>), Tfh2 (CD4<sup>+</sup>CXCR5<sup>+</sup>CXCR3<sup>-</sup>CCR6<sup>-</sup>), Tfh17 (CD4<sup>+</sup>CXCR5<sup>+</sup>CXCR3<sup>-</sup>CCR6<sup>+</sup>), Tfh-EM (CD4<sup>+</sup>CXCR5<sup>+</sup>ICOS<sup>+</sup>PD-1<sup>+</sup>), and Tfr (CD4<sup>+</sup>CD25<sup>+</sup>CXCR5<sup>+</sup>CD127<sup>low</sup>) in the peripheral blood of 30 SLE patients and 26 healthy controls. Clinical data and laboratory parameters of the SLE patients were collected, and enzyme-linked immunosorbent assay (ELISA) was employed to measure the levels of interleukin-21 (IL-21) in the peripheral blood of each participant. **Results:** The expression of Tfh-EM cells, Tfh17 cells, total Tfh cells in peripheral blood and the level of IL-21 in peripheral blood were elevated in the SLE group compared to healthy controls ( $P$  all  $< 0.05$ ). Tfh/Tfr was higher in the SLE group than in healthy controls ( $P = 0.020$ ), Peripheral blood Tfh-EM cells were expressed higher in the SLE group with high disease activity than in patients with low disease activity ( $P = 0.024$ ). There was a positive correlation between Tfh-EM cells and anti-ds-DNA antibodies ( $\rho = 0.444$ ,  $P = 0.018$ ), and the ratio of Tfr cells was negatively correlated with the SLEDAI-2K score of disease activity ( $\rho = -0.392$ ,  $P = 0.039$ ). **Conclusion:** Elevated Tfh expression in the SLE group resulted in an imbalance of the Tfh/Tfr ratio, and abnormal expression of Tfh-EM cells, Tfh17, may be involved in the occurrence and development of SLE.

## Keywords

Systemic Lupus Erythematosus, Follicular Regulatory T Cells (Tfr), Follicular Helper T Cells (Tfh)

Copyright © 2024 by author(s) and Hans Publishers Inc.

This work is licensed under the Creative Commons Attribution International License (CC BY 4.0).

<http://creativecommons.org/licenses/by/4.0/>



Open Access

## 1. 背景

系统性红斑狼疮(Systemic lupus erythematosus, SLE)是一种累及多器官的自身免疫性疾病,其特征为自身抗体与自身抗原结合形成免疫复合物沉积造成组织器官的损伤[1]。系统性红斑狼疮的确切发病机制仍有待阐明,目前认为自身反应性淋巴细胞参与了系统性红斑狼疮的发病[2]。

滤泡辅助 T 细胞(Follicular helper T cells, Tfh)是 CD4<sup>+</sup>T 细胞的一个异质亚群,专门刺激生发中心(Germinal Center, GC)的形成和选择 GC 中的高亲和性 B 细胞。它们存在于 GC 附近,其记忆区也在血液中循环[3] [4]。在系统性疾病和其他自身免疫性疾病中,循环 Tfh 细胞数量的增加已得到证实[5]。Tfh 细胞进一步分为 Tfh1、Tfh2 和 Tfh17,其在 SLE 中的作用尚不明确。血液中高表达 PD-1 和 ICOS 的 CD4<sup>+</sup>CXCR5<sup>+</sup> T 细胞亚型视为 Tfh 效应记忆(T follicular helper effector memory, Tfh-EM)细胞[6],当再次遇到致病原或抗原时,Tfh-EM 迅速分化为 Tfh 细胞并促进抗体的产生,也是通过分泌 IL-21 辅助 B 细胞的分化[7],因此 Tfh-EM 反映了机体的免疫状态并参与自身免疫病的发病机制[4] [6] [8] [9]。

最近研究发现的调节性 T 细胞(Regulatory T Cells Treg)亚群为滤泡调节 T 细胞(Follicular Regulatory T Cells Tfr) [10]。Tfr 细胞位于 GC 中, 可通过控制 Tfh 和 GC B 细胞的数量来抑制 GC 反应[3] [11] [12]。Tfh 和 Tfr 细胞在调节 GC 反应中的作用相反, 它们之间的作用平衡对免疫平衡至关重要。受损的 Tfr 区间可增强 Tfh 的活性, 导致自反应性 B 细胞的扩增和自身抗体的产生[13]。

本研究检测系统性红斑狼疮患者和健康对照人群外周血中 Tfh 及其亚群和 Tfr 细胞的比率及其与疾病活动度、临床指标的相关性, 探讨 Tfh 和 Tfr 细胞在 SLE 发病中的可能作用。

## 2. 研究方法

### 2.1. 样本收集

本研究选取在青岛市市立医院风湿免疫科收治的 30 例 SLE 患者作为 SLE 组, 平均年龄( $46.00 \pm 10.76$ ), 其中男 7 例, 女 23 例。所有 SLE 患者均符合美国风湿病学会(ACR) 1997 年诊断标准, 排除合并其他自身免疫系统疾病者, 合并肝、肾、心脏功能障碍等严重疾病者, 合并肿瘤、感染性疾病者, 不配合医生治疗者, 1 月内泼尼松  $\geq 100$  mg/d 或等效能皮质激素治疗  $\geq 14$  天者。选择同期在本院健康体检的志愿者 26 例作为对照组, 平均年龄( $45.73 \pm 10.77$ ), 其中男 6 例、女 20 例。各组受试者性别、年龄无统计学差异。该研究获得青岛市市立医院医学伦理委员会批准, 所有参与研究的受试者均签署了同意书。

### 2.2. 实验方法

采用 Elisa 试剂盒(武汉云克隆生物有限公司)检测血浆 IL-21 水平浓度的表达水平, 根据试剂商的说明, 按照标准流程检测, 单位为  $\rho\text{B}/(\text{ng}\cdot\text{L}^{-1})$ 。

流式细胞术: 外周血 Tfh 及其亚型定义: Tfh:  $\text{CD4}^+\text{CXCR5}^+$ , Tfh-EM:  $\text{CD4}^+\text{CXCR5}^+\text{ICOS}^+\text{PD-1}^+$  ( $\text{PD-1}^+\text{Tfh}$ ), Tfh1:  $\text{CD4}^+\text{CXCR5}^+\text{CXCR3}^+\text{CCR6}^-$ , Tfh2:  $\text{CD4}^+\text{CXCR5}^+\text{CXCR3}^-\text{CCR6}^-$ , Tfh17:  $\text{CD4}^+\text{CXCR5}^+\text{CXCR3}^-\text{CCR6}^+$ , Tfr:  $\text{CD4}^+\text{CD25}^+\text{CXCR5}^+\text{CD127}^{\text{low}}$ , 征得同意后从入组人员处采用受试者 3 ml 新鲜外周血于 EDTA 抗凝管中, 经过溶血剂处理, 分成多管后分别加入 CD4-FITC, CD25-PE-Cy7, CXCR5-PE, CD127-APC, CXCR3-PE-Cy5.5, CD185 (CXCR5)-PE 和 CD278 (ICOS)-PE-Cy5.5 等抗体, 后经避光孵育, 加入 pbs, 多次离心后, 上流式细胞仪(美国贝克曼公司)检测细胞的表达水平。

### 2.3. 统计学方法

采用 SPSS 25.0 统计学软件对数据进行处理分析, 使用 GraphPad Prism9 进行作图。正态分布数据以平均数 $\pm$ 标准差表示。非正态分布数据以中位数(四分位数间距)表示。两组间比较采用独立样本 t 检验; 不服从正态分布计量资料组间比较采用非参数检验(Mann-Whitney U 检验)。相关性分析采用 Spearman 秩相关分析。  $P < 0.05$  认为有统计学意义。

## 3. 结果

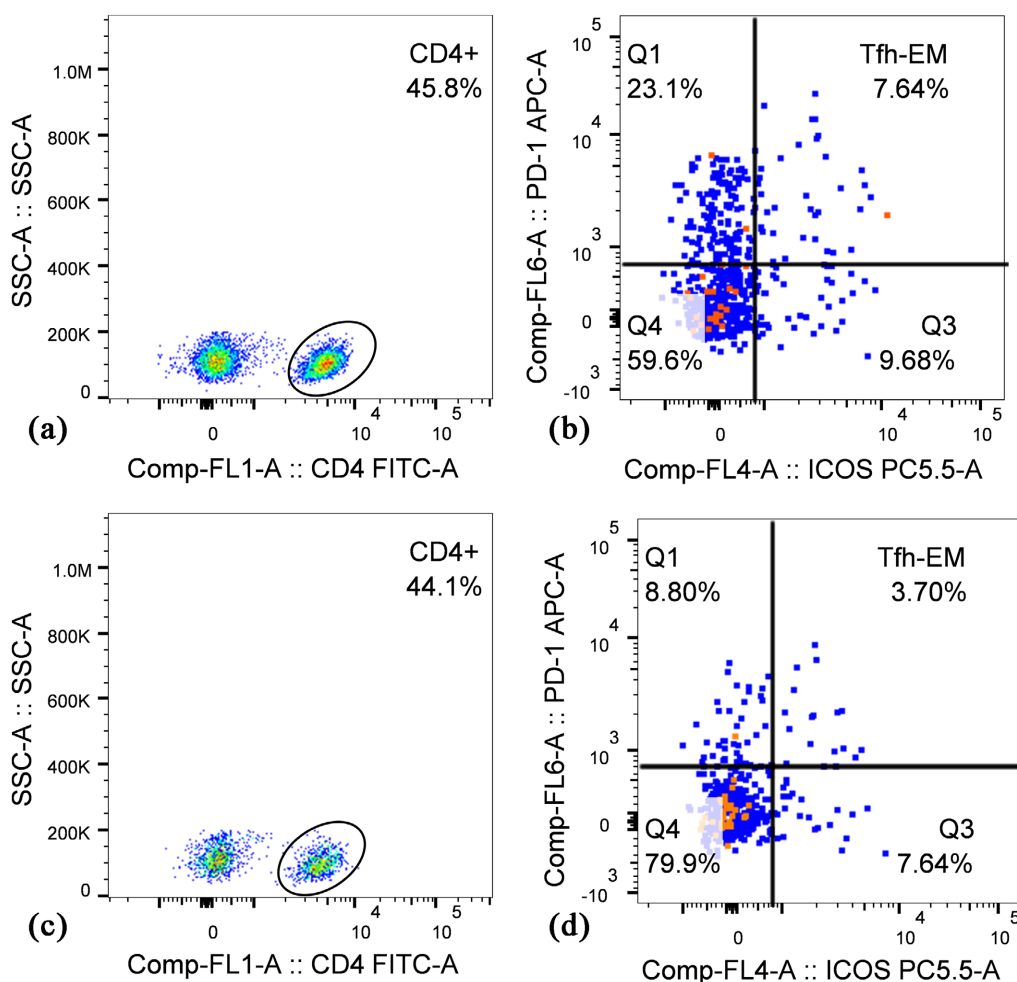
### 3.1. SLE 组与 HC 组外周血 Tfr、Tfh 及其亚群细胞比率比较

SLE 与健康对照组外周血 Tfr 和 Tfh 及其亚型的细胞比率相比(见表 1), 外周血中 Tfh-EM 细胞、Tfh17 细胞、总 Tfh 细胞的比率表达高于健康对照组( $P < 0.05$ ), 而 Tfh1 和 Tfh2 的比率在系统性红斑狼疮患者中较健康对照组降低但无统计学差异。Tfr 细胞较健康对照组降低但无统计学差异( $P = 0.527$ )。SLE 组外周血中 IL-21 水平较健康对照组显著升高( $P < 0.01$ )。SLE 组 Tfh/Tfr 高于健康对照组( $P = 0.020$ )。图 1 示流式细胞术检测 SLE 患者外周血中 Tfh 及其亚型细胞的代表性流式图。

**Table 1.** Cell percentage of Tfh, its isoforms and Tfr in peripheral blood [M (IQR)] and expression of IL-21 (M ± SD)  
**表 1.** 外周血中 Tfh 及其亚型和 Tfr 的细胞百分率[M(IQR)]及 IL-21 (M ± SD)的表达

	SLE Group (n = 30)	HC Group (n = 26)	P 值
Tfh-EM	2.14 (1.05)	1.32 (0.94)	0.000*
Tfh1	7.05 (4.65)	6.25 (5.00)	0.499
Tfh2	5.59 (4.61)	5.39 (4.83)	0.938
Tfh17	5.52 (3.25)	3.99 (1.72)	0.037*
Tfh	18.10 (6.28)	14.05 (4.38)	0.001*
Tfr	3.69 (1.85)	4.20 (2.04)	0.527
Tfh/Tfr	4.60 (2.57)	3.42 (2.47)	0.020*
IL-21	187.69 ± 34.89	129.11 ± 61.13	0.000*

注: \*为  $P < 0.05$ 。

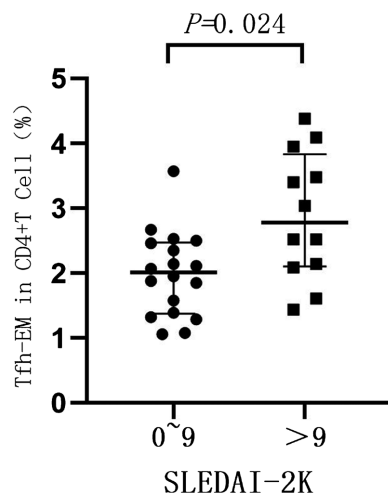


**Figure 1.** (a) Representative diagram of CD4<sup>+</sup>T cells in SLE group; (b) Representative diagram of CD4<sup>+</sup>CXCR5<sup>+</sup>ICOS<sup>+</sup>PD-1<sup>+</sup>Tfh-EM cells in healthy control group; (c) Representative diagram of CD4<sup>+</sup>T cells in healthy control group; (d) Representative diagram of CD4<sup>+</sup>CXCR5<sup>+</sup>ICOS<sup>+</sup>PD-1<sup>+</sup>Tfh-EM cells in healthy control group

**图 1.** (a) SLE 组 CD4<sup>+</sup>T 细胞代表性图示; (b) 健康对照组 CD4<sup>+</sup>CXCR5<sup>+</sup>ICOS<sup>+</sup>PD-1<sup>+</sup>Tfh-EM 细胞代表性图示; (c) 健康对照组 CD4<sup>+</sup>T 细胞代表性图示; (d) 健康对照组 CD4<sup>+</sup>CXCR5<sup>+</sup>ICOS<sup>+</sup>PD-1<sup>+</sup>Tfh-EM 细胞代表性图示

### 3.2. SLE 组外周血 Tfh 细胞及其亚群的表达与实验室指标的相关性分析

1) SLE 组外周血 Tfh-EM 细胞的表达在不同 SLE 病情活动度(SLEDAI-2K 评分)患者中的比较: 如图 2 所示, 病情活动度根据 SLEDAI-2K 评分, 将 SLE 患者分为 2 组: 无活动和(或)轻度活动(分数为 0~9)、中和(或)高度活动(分数 >9), 外周血 Tfh-EM 细胞的表达 SLE 中高病情活动度组的患者高于低疾病活动度组的患者( $P = 0.024$ )。



**Figure 2.** Correlation of Tfh-EM cells with disease activity in SLE  
**图 2.** Tfh-EM 细胞与 SLE 疾病活动度的相关性

2) SLE 组外周血 Tfh1、Tfh2、Tfh17 及亚群细胞百分比与血清免疫球蛋白 G、血沉、抗 ds-DNA 抗体均无明显相关性( $P$  均  $> 0.05$ ), SLE 组 Tfh-EM 细胞与抗 ds-DNA 抗体存在正相关( $\rho = 0.444$ ,  $P = 0.018$ ), Tfr 细胞的比率与疾病活动度 SLEDAI-2K 评分呈负相关( $\rho = -0.392$ ,  $P = 0.039$ ) (见表 2)。

**Table 2.** Correlation analysis of the expression of peripheral blood Tfh cells and their subpopulations and Tfr cells with laboratory indices in the SLE group

**表 2.** SLE 组外周血 Tfh 细胞及其亚群和 Tfr 细胞的表达与实验室指标的相关性分析

	Tfh1		Tfh2		Tfh17		Tfh-EM		Tfr	
	$\rho$ 值	$P$ 值	$\rho$ 值	$P$ 值	$\rho$ 值	$P$ 值	$\rho$ 值	$P$ 值	$\rho$ 值	$P$ 值
Age	0.090	0.519	-0.212	0.124	-0.167	0.228	0.046	0.743	-0.128	0.356
SLEDAI-2K	-0.134	0.496	0.243	0.212	-0.036	0.857	0.469	0.012*	-0.392	0.039*
IgG	0.100	0.614	-0.099	0.615	0.264	0.175	0.230	0.240	-0.160	0.417
ESR	-0.279	0.150	0.006	0.977	-0.288	0.138	0.226	0.248	-0.232	0.235
Anti-dsDNA	-0.67	0.734	0.035	0.859	0.092	0.641	0.444	0.018*	-0.278	0.151

注: \*为  $P < 0.05$ 。

## 4. 讨论

SLE 患者在遗传、环境等多种因素作用下免疫功能紊乱, T 细胞减少、B 细胞过度增殖, 产生大量自身抗体, 沉积在皮肤、血管、关节、肾小球等部位导致组织器官损伤[14]。Tfh 细胞是重要的免疫调节细胞, 对小鼠模型和人体样本的研究表明, GC 反应增强和狼疮的内脏器官损伤有关, Tfh 细胞在系统性

红斑狼疮的自身抗体反应中起着重要作用[15]。

近年来, 在自身免疫病中众多研究显示自身抗体的产生主要发生在生发中心。研究发现一种细胞膜表面稳定表达 CXCR5 的 CD4<sup>+</sup>T 细胞亚型存在于生发中心及外周血中, 称为 Tfh 细胞。Tfh 细胞无论是在生发中心还是外周血中都能够促进 B 细胞成熟分化为浆细胞产生抗体。Tfh 细胞已经在多项研究中证明了其临床意义: SLE 患者外周血 CD4<sup>+</sup>CXCR5<sup>+</sup>PD-1<sup>+</sup>和 CD4<sup>+</sup>CXCR5<sup>+</sup>ICOS<sup>+</sup>比例升高, 这些细胞比例的升高与抗 ds-DNA 抗体等自身抗体的产生、肾脏损伤相关; 类风湿性关节炎患者、多发性硬化症患者、自身免疫性甲状腺病患者外周血中 CD4<sup>+</sup>CXCR5<sup>+</sup>ICOS<sup>+</sup>细胞比例升高且与病情进展有关; 这些研究都提示, 外周血 Tfh 细胞在自身免疫性疾病病程进展中发挥着重要的作用[16] [17] [18] [19]。外周血中 Tfh 可以分为中央记忆 Tfh (Tfh-CM)和效应记忆 Tfh (Tfh-EM)之分, ICOS 及 PD-1 均是 Tfh 重要的功能分子, 目前有对 Tfh 根据 ICOS 和 PD-1 的分型进行的相关研究[3] [20], 将效应记忆 Tfh 细胞(Tfh-EM)表型定义为 CD4<sup>+</sup>CXCR5<sup>+</sup>ICOS<sup>+</sup>PD-1<sup>+</sup>, 根据国内外研究, 将 Tfh 分为 Tfh1、Tfh2 及 Tfh17 三种亚型, 能够分别分泌多种细胞因子, 如白细胞介素(IL) 4、17、21 [21]等。但是直到现在, 这些 Tfh 细胞亚型在自身免疫性疾病中的作用及作用机制尚不清楚。

多项研究集中于 Tfh 细胞在系统性红斑狼疮发病机制中的作用[22], 近年来发现的 Tfr 细胞在调节体液免疫中与 Tfh 细胞具有相反的作用[23]。Tfr 细胞是近十年新发现的一种特殊的调节性 T 细胞(Treg)亚群, 作用于生发中心[10] [24]。Tfr 细胞起源于 Treg 细胞, 与传统的 Treg 细胞相比, Tfr 细胞呈现不同的转录特征, 使其成为 Treg 细胞的一个独特子集, CXCR5 的高表达通过 CXC 趋化因子受体 13 (CXCR13) 将 Tfr 细胞导向 B 细胞滤泡, 然后对生发中心(GC)反应进行调控。Tfr 细胞具有 Tfh 细胞和传统 Treg 细胞的双重特征。由于 Tfr 细胞的研究相对较新, 其生理作用和机制知之甚少, 可能在许多自身免疫性疾病中发挥重要作用[25]。本研究结果提示可能存在 Tfr 表达降低, Tfh 表达升高致系统性红斑狼疮患者的 Tfh/Tfr 比率降低, SLE 组存在 Tfh/Tfr 比值失衡的现象, Tfr 细胞的比率与疾病活动度 SLEDAI-2K 评分呈负相关。Tfh-EM 细胞的比率与疾病活动度和抗 dsDNA 抗体滴度呈正相关。

在这项研究中, 观察到系统性红斑狼疮患者的 CD4<sup>+</sup>CXCR5<sup>+</sup>Tfh 细胞总数增加, 这一观察结果与之前的几项研究一致[22] [26]。Tfh 细胞及其前体分泌的细胞因子 IL-21 在系统性红斑狼疮患者中明显升高, 这一发现支持了上述结果。研究发现系统性红斑狼疮患者的 Tfh-EM 细胞水平显著上升, 提示 PD-1<sup>+</sup>Tfh 在循环中的高表达, 提示着其可能是 SLE 疾病发展的一个原因。在 Pd-1 缺乏的小鼠中, 免疫球蛋白 A (IgAs)结合细菌的能力受损, PD-1 通过与程序性细胞死亡蛋白配体 1 (PD-L1)结合, 抑制 ICOS 信号, 从而抑制 Tfh 细胞的增殖。Pd-1 缺乏会导致 Tfh 细胞数量异常增加, 从而导致 B 细胞过度增殖并产生抗体[27]。Tfh-EM 在 SLE 患者中的升高与疾病活动度 SLEDAI-2K 评分呈正相关性, Tfh-EM 可能成为 SLE 病情活动的评价指标。研究中显示, SLE 组外周血 Tfh-EM 与抗 dsDNA 抗体有中等相关性, 已有证据表明抗 dsDNA 抗体参与 SLE 的病理过程[6] [28], 提示 Tfh-EM 细胞可能参与在促进 B 细胞成熟分化为浆细胞产生抗体的过程中。Tfh17 细胞的表达高于健康对照组, 这与 Mao 等人的研究结果一致[29], 提示 Tfh 细胞亚型 Tfh17 也可能与 SLE 患者发病机制有关。

## 5. 研究局限及展望

本研究纳入的 SLE 患者并非全是初发的, 病程长会导致多个器官和组织发生复杂的改变, 甚至诱发继发性疾病, 继发性疾病引起的变化可能会掩盖系统性红斑狼疮的原发表型, 也存在可能 DMRADs 药物等治疗以后导致的结果, SLE 是一种高度异质性的疾病, 存在不同的临床表型, 导致不同的疾病结局, SLE 患者可以根据不同的临床表型进行更加细致的分组, 如疾病主要侵犯的器官, 病程的长短, 将更有助于研究 SLE 的发病机制, 同时这种根据临床表型的分组能够帮助了解 SLE 的致病途径, 研究和这些致

病途径相关的靶向治疗。本研究显示, SLE 组 Tfr 细胞较健康对照组降低但无统计学差异, 这可能和例数较少有关, 需要扩大样本量验证。

综上, 目前关于 SLE 患者外周血中 Tfh 及 Tfr 的研究较少, 特别是相关亚型的研究, 本研究提示外周血中 Tfh/Tfr 的失衡及效应记忆 Tfh 可能参与 SLE 的发病, Tfh 的不同亚型与 SLE 的发病密切相关, 关注深入研究 Tfh、Tfr 及亚型细胞的表达和功能可能为开发 SLE 新的靶向治疗方案提供思路。

## 参考文献

- [1] Tsokos, G.C. (2011) Systemic Lupus Erythematosus. *The New England Journal of Medicine*, **365**, 2110-2121. <https://doi.org/10.1056/NEJMra1100359>
- [2] Comte, D., Karampetsou, M.P. and Tsokos, G.C. (2015) T Cells as a Therapeutic Target in SLE. *Lupus*, **24**, 351-363. <https://doi.org/10.1177/0961203314556139>
- [3] Deng, J., Wei, Y. and Fonseca, V.R. (2019) T Follicular Helper Cells and T Follicular Regulatory Cells in Rheumatic Diseases. *Nature Reviews Rheumatology*, **15**, 475-490. <https://doi.org/10.1038/s41584-019-0254-2>
- [4] Nurieva, R.I., Chung, Y. and Martinez, G.J. (2009) Bcl6 Mediates the Development of T Follicular Helper Cells. *Science*, **325**, 1001-1005. <https://doi.org/10.1126/science.1176676>
- [5] Crotty, S., (2019) T Follicular Helper Cell Biology: A Decade of Discovery and Diseases. *Immunity*, **50**, 1132-1148. <https://doi.org/10.1016/j.immuni.2019.04.011>
- [6] He, J., Tsai, L.M. and Leong, Y.A. (2013) Circulating Precursor CCR7<sup>lo</sup>PD-1<sup>hi</sup> CXCR5<sup>+</sup> CD4<sup>+</sup> T Cells Indicate Tfh Cell Activity and Promote Antibody Responses upon Antigen Reexposure. *Immunity*, **39**, 770-781. <https://doi.org/10.1016/j.immuni.2013.09.007>
- [7] Jandl, C., Liu, S.M. and Canete, P.F. (2017) IL-21 Restricts T Follicular Regulatory T Cell Proliferation Through Bcl-6 Mediated Inhibition of Responsiveness to IL-2. *Nature Communications*, **8**, Article No. 14647. <https://doi.org/10.1038/ncomms14647>
- [8] Locci, M., Havenar-Daughton, C. and Landais, E. (2013) Human Circulating PD-1+CXCR3-CXCR5+ Memory Tfh Cells Are Highly Functional and Correlate with Broadly Neutralizing HIV Antibody Responses. *Immunity*, **39**, 758-769. <https://doi.org/10.1016/j.immuni.2013.08.031>
- [9] Morita, R., Schmitt, N. and Bentebibel, S.E. (2011) Human Blood CXCR5<sup>+</sup>CD4<sup>+</sup> T Cells Are Counterparts of T Follicular Cells and Contain Specific Subsets That Differentially Support Antibody Secretion. *Immunity*, **34**, 108-121. <https://doi.org/10.1016/j.immuni.2010.12.012>
- [10] Gong, Y., Tong, J. and Wang, S. (2017) Are Follicular Regulatory T Cells Involved in Autoimmune Diseases? *Frontiers in Immunology*, **8**, Article 1790. <https://doi.org/10.3389/fimmu.2017.01790>
- [11] Sage, P.T., Ron-Harel, N. and Juneja, V.R. (2016) Suppression by T<sub>FR</sub> Cells Leads to Durable and Selective Inhibition of B Cell Effector Function. *Nature Immunology*, **17**, 1436-1446. <https://doi.org/10.1038/ni.3578>
- [12] Chung, Y., Tanaka, S. and Chu, F. (2011) Follicular Regulatory T Cells Expressing Foxp3 and Bcl-6 Suppress Germinal Center Reactions. *Nature Medicine*, **17**, 983-988. <https://doi.org/10.1038/nm.2426>
- [13] Dhaeze, T., Stinissen, P. and Liston, A. (2015) Humoral Autoimmunity: A Failure of Regulatory T Cells? *Autoimmunity Reviews*, **14**, 735-741. <https://doi.org/10.1016/j.autrev.2015.04.006>
- [14] Weckerle, C.E. and Niewold, T.B. (2011) The Unexplained Female Predominance of Systemic Lupus Erythematosus: Clues from Genetic and Cytokine Studies. *Clinical Reviews in Allergy & Immunology*, **40**, 42-49. <https://doi.org/10.1007/s12016-009-8192-4>
- [15] Blanco, P., Ueno, H. and Schmitt, N. (2016) T Follicular Helper (Tfh) Cells in Lupus: Activation and Involvement in SLE Pathogenesis. *European Journal of Immunology*, **46**, 281-290. <https://doi.org/10.1002/eji.201545760>
- [16] Eivazi, S., Bagheri, S. and Hashemzadeh, M.S. (2016) Development of T Follicular Helper Cells and Their Role in Disease and Immune System. *Biomed Pharmacother*, **84**, 1668-1678. <https://doi.org/10.1016/j.biopha.2016.10.083>
- [17] Romme Christensen, J., Bornsen, L. and Ratzer, R. (2013) Systemic Inflammation in Progressive Multiple Sclerosis Involves Follicular T-Helper, Th17- and Activated B-Cells and Correlates with Progression. *PLOS ONE*, **8**, e57820. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0057820>
- [18] Szabo, K., Papp, G. and Szanto, A. (2016) A Comprehensive Investigation on the Distribution of Circulating Follicular T Helper Cells and B Cell Subsets in Primary Sjogren's Syndrome and Systemic Lupus Erythematosus. *Clinical and Experimental Immunology*, **183**, 76-89. <https://doi.org/10.1111/cei.12703>
- [19] Zhu, C., Ma, J. and Liu, Y. (2012) Increased Frequency of Follicular Helper T Cells in Patients with Autoimmune

- Thyroid Disease. *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*, **97**, 943-950. <https://doi.org/10.1210/jc.2011-2003>
- [20] Brokstad, K.A., Fredriksen, M. and Zhou, F. (2018) T Follicular-Like Helper Cells in the Peripheral Blood of Patients with Primary Sjogren's Syndrome. *Scandinavian Journal of Immunology*, **88**, e12679. <https://doi.org/10.1111/sji.12679>
- [21] Yu, M., Caverio, V. and Lu, Q. (2015) Follicular Helper T Cells in Rheumatoid Arthritis. *Clinical Rheumatology*, **34**, 1489-1493. <https://doi.org/10.1007/s10067-015-3028-5>
- [22] Choi, J.Y., Ho, J.H. and Pasoto, S.G. (2015) Circulating Follicular Helper-Like T Cells in Systemic Lupus Erythematosus: Association with Disease Activity. *Arthritis & Rheumatology*, **67**, 988-999. <https://doi.org/10.1002/art.39020>
- [23] Zhu, Y., Zou, L. and Liu, Y.C. (2016) T Follicular Helper Cells, T Follicular Regulatory Cells and Autoimmunity. *International Immunology*, **28**, 173-179. <https://doi.org/10.1093/intimm/dxv079>
- [24] Sage, P.T. and Sharpe, A.H. (2015) T Follicular Regulatory Cells in the Regulation of B Cell Responses. *Trends in Immunology*, **36**, 410-418. <https://doi.org/10.1016/j.it.2015.05.005>
- [25] Sage, P.T., Francisco, L.M. and Carman, C.V. (2013) the Receptor PD-1 Controls Follicular Regulatory T Cells in the Lymph Nodes and Blood. *Nature Immunology*, **14**, 152-161. <https://doi.org/10.1038/ni.2496>
- [26] Feng, X., Wang, D. and Chen, J. (2012) Inhibition of Aberrant Circulating Tfh Cell Proportions by Corticosteroids in Patients with Systemic Lupus Erythematosus. *PLOS ONE*, **7**, e51982. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0051982>
- [27] Kawamoto, S., *et al.* (2012) the Inhibitory Receptor PD-1 Regulates IgA Selection and Bacterial Composition in the Gut. *Science*, **336**, 485-489. <https://doi.org/10.1126/science.1217718>
- [28] Xu, H., Liu, J. and Cui, X. (2015) Increased Frequency of Circulating Follicular Helper T Cells in Lupus Patients Is Associated with Autoantibody Production in a CD40L-Dependent Manner. *Cellular Immunology*, **295**, 46-51. <https://doi.org/10.1016/j.cellimm.2015.01.014>
- [29] Mao, M., Xu, S. and Lin, L. (2022) Impact of Corticosteroids on the Proportions of Circulating Tfh Cell Subsets in Patients with Systemic Lupus Erythematosus. *Frontiers in Medicine*, **9**, Article 949334. <https://doi.org/10.3389/fmed.2022.949334>