

外周辅助性 T 细胞在自身免疫病中的研究进展

何韵琦, 朱华群, 叶华

(北京大学人民医院 风湿免疫科, 北京 100044)

摘要: 外周辅助性 T 细胞(peripheral helper T cells, Tph)是近年新被定义的 CD4⁺ T 细胞亚群。Tph 以分泌 C-X-C 基序趋化因子配体 13(C-X-C motif chemokine ligand 13, CXCL13)为特征, 并表达 PD-1、共刺激分子(inducible costimulator, ICOS)、HLA-DR 等表面分子, 通过 C-C 基序趋化因子受体 2(C-C motif chemokine receptor 2, CCR2)、C-X3-C 基序趋化因子受体 1(C-X3-C motif chemokine receptor 1, CX3CR1)、CCR5 等趋化因子受体定位于炎症组织局部, 促进三级淋巴结构(tertiary lymphoid structures, TLS)的形成。Tph 通过 IL-21、信号淋巴细胞活化分子家族(signaling lymphocytic activation molecule family, SLAMF)等分子辅助 B 细胞成熟、分化及生成抗体, 被认为参与多种自身免疫病的发病过程。该文主要对 Tph 的生物学特性及其在不同类型自身免疫病中的作用进行综述, 进一步揭示 Tph 的作用机制及临床价值, 为将来靶向该细胞亚群治疗提供新的思路。

关键词: 外周辅助性 T 细胞; 自身免疫病; B 细胞; 三级淋巴结构

中图分类号: R593.2; R392.3

文献标志码: A

文章编号: 1001-2478(2025)05-0627-06

20 世纪 80 年代, CD4⁺ Th 首次被定义为能为 B 细胞提供帮助的细胞亚群^[1]。初始 CD4⁺ T 细胞在接受抗原刺激或在特定细胞因子环境下可分化为不同 Th 类型, 包括 Th1, Th2, Th17 及滤泡辅助性 T 细胞(follicular helper T cells, Tfh), 参与多种自身免疫病的发病过程。2017 年, Rao 等^[2]在类风湿关节炎(rheumatoid arthritis, RA)患者的滑膜中发现 PD-1^{high} CXCR5⁺ CD4⁺ T 细胞亚群明显扩增, 并发现该群细胞占据了滑膜中 PD-1^{high} CD4⁺ T 细胞的 85%。该细胞亚群与 Tfh 类似, 均起辅助 B 细胞功能的作用, 但鉴于二者表型不同且前者主要在外周炎症组织局部形成的三级淋巴结构(tertiary lymphoid structures, TLS)中发挥功能, 遂将其命名为外周辅助性 T 细胞(peripheral helper T cells, Tph)^[2]。

目前已有多个研究证实 Tph 参与多种自身免疫病、感染性疾病及恶性肿瘤的发病过程^[3]。在此, 本文将对近年发表的关于 Tph 生物学特性及其在不同类型自身免疫病中作用的研究进行综述。

1 Tph 的生物学特性

1.1 表面分子 目前研究发现 PD-1、可诱导共刺激分子(inducible costimulator, ICOS)及 HLA-DR 是反映 Tph 表型特征的表面分子; 新近发现的具有免疫球蛋白和 ITIM 结构域的 T 细胞免疫受体(T cell immunoreceptor with immunoglobulin and ITIM domain, TIGIT)、信号淋巴细胞活化分子家族(signaling lymphocytic activation molecule family, SLAMF)5、成纤维细胞生长因子受体(fibroblast growth factor receptor, FGFR)1 及黏附性 G 蛋白偶联受体(adhesion G-protein coupled receptor, GPR)56 等表面分子则可促进 Tph 激活及 B 细胞分化、成熟。此外, C-C 基序趋化因子受体(C-C motif chemokine receptor, CCR)2, C-X3-C 基序趋化因子受体(C-X3-C motif chemokine receptor, CX3CR)1 及 CCR5 等趋化因子受体可使 Tph 迁移并定位于外周炎症组织局部。

PD-1 是一种免疫抑制分子, 尽管 PD-1 常被认为是 T 细胞耗竭的标志, 但在 RA 患者的滑液中, PD-1^{high} T 细胞仍显示出活跃的功能特征, 能够分泌如 IL-21 及 C-X-C 基序趋化因子配体(C-X-C motif chemokine ligand, CXCL)13 等细胞因子和趋化因子^[2,4-5]; Tph 的关键转录因子如巨噬细胞活化因子(macrophage activating factor, MAF), B

收稿日期: 2024-09-25

基金项目: 国家自然科学基金(82402103); 北京市自然科学基金(7244425); 北京大学人民医院研究与发展基金(RDJP2023-01)

作者简介: 何韵琦(1998—), 女, 硕士生, 主要从事自身免疫病相关的临床研究

通信作者: 叶华(E-mail: yehbmu@126.com)

淋巴细胞诱导的成熟蛋白-1(B lymphocyte induced maturation protein-1, Blimp-1)也受 PD-1 的正调控^[2]。与 Tfh 类似, Tph 通过表面的 ICOS 与 B 细胞上 ICOS 配体结合, 诱导 IL-21 和 IFN- γ 的生成, 从而促进 B 细胞的增殖分化^[6]。HLA-DR 作为 Tph 的活化标志, 通过酪氨酸磷酸化、磷脂酰肌醇信号通路等途径传递活化信号^[7], 同时能上调 MAF、Blimp-1 等转录因子的表达, 进而促进 IL-21、IFN- γ 的生成^[2]。

TIGIT 是表达在 Tph 表面的共抑制受体, 涉及免疫反应的调控。Kojima 等^[8]发现, 在敲入人 TIGIT 基因的小鼠中应用抗人 TIGIT 单抗会导致 TIGIT⁺ Tph 活化受抑制, 同时 Treg 的免疫抑制作用增强, 故认为 TIGIT 不仅可以抑制效应性 T 细胞的活性, 还可能通过增强 Treg 活性来维持免疫耐受。Ji 等^[9]对 IgG4-相关性疾病(IgG4-related disease, IgG4-RD)患者的腹膜后组织进行免疫荧光染色, 发现 TIGIT⁺ Tph 与 IL-21 共表达, 且 IL-21 表达量与 TIGIT 水平相关, 认为 Tph 可能通过 TIGIT/IL-21 信号通路来调节 B 细胞分化。SLAMF5 是 SLAM 相关蛋白依赖的细胞黏附受体, 在加强 T 细胞与 B 细胞间结合的稳固性和延长相互作用时间方面起重要作用^[10]。Etori 等^[11]在 RA 患者的滑膜中发现, FGFR1 倾向于在 Tph 上表达, 这群 FGFR1⁺ Tph 能分泌 IFN- γ , 这提示 FGF-FGFR1 轴具有促 Tph 分化及介导致炎因子产生的作用。GPR56 是一种黏附性 G 蛋白偶联受体, 通过促进组织驻留记忆受体 CXCR6 及 CD69 在 Tph 上的表达使其能迁移至炎症组织并长期存在^[12]。

在 RA 和其他自身免疫病中, 趋化因子受体 CCR2, CX3CR1, CCR5 等通过与局部炎症组织中对应的配体相结合, 促使 Tph 迁移并定位于炎症组织局部参与 TLS 的形成^[2]。

1.2 Tph 的分化及转录因子 TGF- β 被认为是启动 Tph 分化的关键因子。在体外模拟炎症环境中, TGF- β 可通过激活 SMAD2/3 通路, 从而上调转录因子性决定区 Y 相关的高迁移率族转录因子 4 (sex-determining region Y-related high-mobility group box transcription factor 4, SOX4) 表达^[13]。SOX4 不仅能促进 CXCL13 的生成和抑制 CXCR5 表达, 还能诱导 CCR2、CX3CR1、CCR5 等表面分子形成, 使位于次级淋巴器官(secondary lymphoid

organs, SLO)中的 CXCR5⁺ Tph 前体细胞迁移至外周炎症组织, 进一步与记忆 B 细胞相互作用, 促进自身的成熟^[14-15]。

而 IL-2/STAT5 通路则在 Tph 分化中起抑制作用^[13]。尽管转录因子 SOX4 不能诱导 Tph 表达 B 细胞辅助基因, 但它能上调 Tfh 及 Th1 相关基因如 *TBX21*、*IFNG*、*PRDM1*、*CXCR3* 及 *CCR5* 的表达, 从而增强其对炎症环境中的细胞因子, 包括 IL-6、I 型 IFN、IL-12 及 IL-23 等的反应^[2,4]; 同时, 转录因子 MAF 能够诱导 B 细胞辅助基因如 *SH2D1A*, *IL-21*, *SLAMF* 等的表达^[4]。

胸腺细胞选择相关高迁移率族蛋白(thymocyte selection-related high-mobility group proteins, TOX)在 T 细胞发育各阶段均可表达^[16]。在炎症环境中, TOX 的上调可促进 Tph 分化及 CXCL13 生成^[15], 此外, TOX 还能促进检查点分子如 PD-1、TIGIT 的表达, 进而调控 T 细胞活性^[2]。

1.3 细胞因子及功能 CXCL13 是 Tph 特征性的细胞因子。在局部炎症组织中, 成熟的 Tph 分泌 CXCL13, 募集更多表达 CXCR5 的细胞, 如 Tfh 和 B 细胞等, 协助 TLS 形成^[2]。Argyriou 等^[12]的研究认为 CXCL13 的表达水平能代表 Tph 不同的分化状态, CXCL13 低表达的 Tph 或许是成熟 Tph 的前体。与 Tfh 类似, Tph 可通过分泌 IL-21, 激活 JAK-STAT 通路, 发挥对 B 细胞的辅助作用。当 IL-21 被中和时, 由 Tfh 及 Tph 协助分化的浆细胞可减少 90%, 显示了 IL-21 在 B 细胞分化中的关键作用^[2]。具有 Th1 特征的 CXCR3⁺ Tph 能分泌 IFN- γ 、TNF- α 及 GM-CSF 等促炎因子^[4-5,17]; 其中, IFN- γ 被证实可以促进 B 细胞分化为浆细胞, 增强其抗体产生的能力^[4-5]。

1.4 Tph 的亚型 除了组织中的 Tph, 外周血中也发现了相同表型的 Tph, 被定义为循环 Tph(circulating Tph, cTph)^[2]。cTph 被认为与多种自身免疫病的疾病活动度和自身抗体滴度等临床指标相关^[2,9,18-19]。与组织中的 Tph 不同, 部分 cTph 可能缺乏 B 细胞辅助能力, 但具备细胞毒性作用^[20-21], 其在自身免疫病中的致病机制仍待进一步阐明。

目前根据 CXCR3 及 CCR6 的表达, 将 Tph 分为 3 种亚型: CXCR3⁺ CCR6⁻ Tph (Tph1), CXCR3⁻ CCR6⁻ Tph (Tph2) 及 CXCR3⁻ CCR6⁺ Tph (Tph17)^[21-23]。研究表明, 系统性红斑狼疮(systemic lupus erythematosus, SLE)患者以 Tph1

扩增为主, 其 IFN- γ 及细胞毒性相关基因的表达上调^[21-22]。通过表面分子如 HLA-DR^[23]、ICOS^[24]、TIGIT^[9]等的表达水平, 可进一步细分 Tph, 并探索这些细胞亚群在不同自身免疫病中的临床价值。

1.5 Tph 与 Tfh 的联系与区别 Tph 与 Tfh 在免疫表型及作用上具有相似性。通过 TCR 组库分析发现, 发现 Tph 与 Tfh 的 TCR 序列高度重叠^[25], 提示它们可能具有同源性。既往认为 IL-12 及 TGF- β 能诱导初始 CD4⁺ T 细胞向 Tfh 分化^[26], 但 Tanemura 等^[27]研究发现, 在 IL-12、TGF- β 与初始 CD4⁺ T 细胞的共培养体系中加入 I 型/III 型 IFN 后, 初始 CD4⁺ T 细胞转向分化为 Tph。此外, 研究发现 CXCR5 基因座在 Tph 开放染色质区域中也提示 Tph 或许来源于 Tfh^[28]。目前理论认为, 初始 CD4⁺ T 细胞接受抗原刺激或处于特定细胞因子环境下, 在 SLO 中分化为未成熟 Tfh, 随后在 I 型/III 型 IFN 的影响下, 进一步分化为 CXCR5⁻ 的 Tph 前体细胞, 并通过表达 CCR2、CX3CR1、CCR5 等趋化因子受体迁移至外周炎症组织, 与 B 细胞相互作用后进一步分化为成熟 Tph。Tph 与 Tfh 间的可塑性及相互转化机制仍需要进一步阐明。

目前认为 Tph 与 Tfh 最关键的区别在于 CXCR5 及 B 细胞淋巴瘤-6 (B cell lymphoma-6, BCL-6) 的表达差异。Tfh 高表达 BCL-6, 这个转录抑制因子对 Tfh 分化至关重要^[29]。BCL-6 能上调 CXCR5 使 Tfh 迁移至淋巴滤泡内进一步分化成熟并参与 B 细胞的激活; 此外, BCL-6 还可以抑制初始 CD4⁺ T 细胞向其它 Th 亚型分化^[29]。Tph 则在 Blimp-1 刺激下, CXCR5 表达下降, 其它趋化因子受体, 如 CCR2、CX3CR1 及 CCR5 表达上调, 使其能迁移至炎症局部^[2]。在 RA 患者的滑膜中, 淋巴样聚集体内的 Tph 数目远超于 Tfh, 而在淋巴样聚集体外 Tph 数目更是 Tfh 的 4 倍^[2], 进一步表明在炎症局部 Tph 与 B 细胞相互作用并不仅局限于淋巴滤泡内。

此外, Tph 与 Tfh 对 B 细胞的辅助作用也存在区别。Tfh 能同时诱导初始及记忆 B 细胞分化并协助抗体类别转换, 而 Tph 仅能诱导已致敏的记忆 B 细胞分化成熟^[30]。多项研究证实 Tph 靶向 1 组定位于滤泡外, 表型为 IgD⁻ CD27⁻ CD21⁻ CXCR5⁻ CD11c⁺ 的非典型记忆 B 细胞^[4-5, 31], 这群定位于滤泡外的 B 细胞经历的体细胞高频突变较少, 这说明

Tph 可能在这一过程中发挥辅助作用。

2 Tph 在不同类型自身免疫病中的作用

2.1 RA RA 是一组主要累及关节滑膜的慢性炎症性自身免疫性疾病, 通常导致多关节疼痛、肿胀、晨僵, 也可累及全身多系统。与血清学阴性 RA、银屑病关节炎及骨关节炎患者相比, Tph 在血清学阳性 RA 患者的滑膜及外周血中显著扩增, 并与 CRP、血沉等炎症活动性指标及疾病活动度呈高度正相关^[2, 30], 而与类风湿因子、抗环瓜氨酸多肽抗体等滴度无显著相关性^[2]。Yamada 等^[23]发现, 在血清学阳性 RA 患者的外周血中, HLA-DR⁺ Tph 水平与患者的疾病活动度高度相关, 而 HLA-DR⁻ Tph 则可预测 RA 患者对甲氨蝶呤的治疗反应。另外, 有研究发现在治疗基线期 RA 患者的滑膜中, Tph 水平越低, 对 TNF- α 抑制剂治疗的反应越好^[32]。

2.2 SLE SLE 是自身免疫介导的, 具有临床异质性的 1 组疾病, 通常累及肾脏、神经等多器官系统, 以自身抗体及免疫复合物形成为特征。在 SLE 患者的外周血及狼疮肾炎受累的肾小管间质中均发现 Tph 的扩增, 以 Tph1 为主; 其中, cTph 与 SLE 的疾病活动度、抗核抗体及抗 dsDNA 抗体滴度呈正相关^[4, 21-22]。SLE 中的 cTph 也具备产生 IL-21 的能力, 可以促进记忆 B 细胞分化为浆细胞^[4]。但 Caielli 等^[33]发现, 与 RA 不同, SLE 中 Tph 的产生可能依赖不同的细胞因子途径, 如通过 IL-10 及琥珀酸, 而非传统的 IL-21 途径, 为 B 细胞分化提供帮助, 显示 Tph 在不同的炎症背景下可能通过不同的机制被诱导分化。

2.3 干燥综合征 (Sjogren syndrome, SS) SS 以泪腺及唾液腺中广泛的淋巴细胞浸润为特征, 患者主要表现为口干、眼干, 伴有高滴度的抗体生成, B 细胞过度活化是原发性 SS 的标志, 具有进展为淋巴瘤的风险。Pontarini 等^[6]发现, Tph 主要在受累唾液腺的生发中心扩增, 通过高表达 ICOS, 分泌大量的 IL-21 及 IFN- γ 辅助 B 细胞分化, 当在体外对 ICOS 进行阻断后, IL-21, IL-6, IL-8 及 TNF- α 等促炎因子表达下调, 进一步证实了 ICOS/ICOSL 通路在 T 细胞与 B 细胞间相互作用的重要性; 该研究还发现, 在合并有黏膜相关样组织淋巴瘤 (mucosa-associated lymphoid tissue lymphomas, MALT-L) 的 SS 患者的腮腺组织中 IL-21 及 IFN- γ

高度协同表达, 并发现其中 50% 由 Tph 分泌, 由此认为 Tph 在 MALT-L 的 B 细胞克隆性扩增中发挥重要作用^[6]。在 SS 患者的外周血中, 同样发现 cTph 的扩增并表达 IL-21, cTph 水平与 SS 的疾病活动度, 血清 IgG 水平, 抗 SSA/Ro 抗体滴度及浆细胞数呈正相关^[34]。SS 患者在接受阿巴西普治疗后, cTph 水平下降, 但不如 Tfh、Treg 下降显著, 当治疗停止后, cTph 恢复到基线水平^[35]。

2.4 IgG4-RD IgG4-RD 是一组能导致多脏器出现纤维炎性损伤的自身免疫病, 以血清 IgG4 升高及受累脏器中广泛 IgG4⁺ 浆细胞浸润为主要特征。在 IgG4-RD 患者的外周血中发现 cTph 的扩增, 且 cTph 水平与血清 IgG4、IgG4/IgG 比值及 sIL-2 受体水平呈正相关; IgG4-RD 所累及的脏器越多, cTph 水平越高; 而经糖皮质激素治疗后, cTph 与血清 IgG4 水平呈现平行下降趋势^[18]。此外, 有研究发现 IgG4-RD 中的 Tph 高表达细胞毒性分子如颗粒酶 A、穿孔素及 GPR56, 这些毒性分子会导致血管内皮及导管上皮细胞损伤^[20], 因此认为 Tph 可能参与 IgG4-RD 介导组织损伤的过程。Ji 等^[9]对 IgG4-RD 患者的腹膜后纤维化组织进行单细胞测序后发现, 高表达 TIGIT 的 Tph 在腹膜后纤维化组织中广泛扩增, 且与 IgG4-RD 疾病活动度高度相关, 并认为 Tph 通过 TIGIT-IL-21 轴介导 B 细胞分化为 IgG4⁺ 浆细胞。

2.5 其他自身免疫病 幼年特发性关节炎 (juvenile idiopathic arthritis, JIA) 是儿童时期最常见的风湿性疾病, 以关节滑膜淋巴细胞浸润及进行性关节破坏为主要特征。在抗核抗体阳性 JIA 患者的滑液中同样发现 Tph 的扩增, 并通过 TLR7 和 TLR9 诱导 B 细胞向 CD21^{low/-} CD11c⁺ 的表型分化^[5]。

1 型糖尿病 (type 1 diabetes, T1D) 被认为是在特定的遗传背景下由环境因素诱导的慢性自身免疫病, 它由 T 细胞介导, 并以胰岛 β 细胞的破坏及功能缺失为特征。T1D 通常在儿童期起病, 在发病前阶段可以出现多种自身抗体阳性。cTph 在新确诊 T1D 的儿童, 尤其是有多种自身抗体阳性的患儿中显著升高; 并且发现在携带有自身抗体但尚未确诊的患儿中, 高水平的 cTph 与 T1D 的进展相关^[19], 因此认为 cTph 可能具有预测 T1D 进展的价值。

此外, 在原发性胆汁性胆管炎中, cTph 的活化状态与病情严重程度相关^[36]; IgA 肾病中, cTph 水平与肾小球滤过率呈负相关, 经过糖皮质激素治

疗后, cTph 水平较治疗前下降^[37]。同样的, 在自身免疫性肝炎^[38]、乳糜泻^[39]、炎症性肠病^[40] 等其余自身免疫病中, 均能发现 Tph 水平不同程度的升高。而在皮炎中, 则发现 cTph 水平较健康人低, 并与血沉、IL-6、IL-10 等炎症指标呈负相关, 但对受累肌肉组织的免疫荧光染色却出现 Tph 的富集及其周围 B 细胞广泛浸润^[41]。

3 总结与展望

综上所述, Tph 作为新发现的协助 B 细胞成熟与抗体生成的 Th 亚群, 在多种自身免疫病的发病机制中扮演着关键角色。尽管目前尚未有专门针对 Tph 的治疗策略, 但未来通过调控 Tph 信号分子或细胞因子的表达, 可能为自身免疫病的靶向治疗提供新的思路 and 方向。

参考文献

- [1] Mosmann TR, Coffman RL. Th1 and Th2 cells: different patterns of lymphokine secretion lead to different functional properties[J]. *Annu Rev Immunol*, 1989, 7: 145-173.
- [2] Rao DA, Gurish MF, Marshall JL, *et al.* Pathologically expanded peripheral T helper cell subset drives B cells in rheumatoid arthritis[J]. *Nature*, 2017, 542(7639): 110-114.
- [3] Yoshitomi H. Peripheral helper T cell responses in human diseases[J]. *Front Immunol*, 2022, 13: 946786.
- [4] Bocharnikov AV, Keegan J, Wacleche VS, *et al.* PD-1^{hi} CXCR5⁻ T peripheral helper cells promote B cell responses in lupus *via* MAF and IL-21[J]. *JCI Insight*, 2019, 4(20): e130062.
- [5] Fischer J, Dirks J, Klaussner J, *et al.* Effect of clonally expanded PD-1^{high} CXCR5⁻ CD4⁺ peripheral T helper cells on B cell differentiation in the joints of patients with antinuclear antibody-positive juvenile idiopathic arthritis [J]. *Arthritis Rheumatol*, 2022, 74(1): 150-162.
- [6] Pontarini E, Murray-Brown WJ, Croia C, *et al.* Unique expansion of IL-21⁺ Tfh and Tph cells under control of ICOS identifies Sjögren's syndrome with ectopic germinal centres and MALT lymphoma[J]. *Ann Rheum Dis*, 2020, 79(12): 1588-1599.
- [7] Odum N, Martin PJ, Schieven GL, *et al.* Signal transduction by HLA-DR is mediated by tyrosine kinase(s) and regulated by CD45 in activated T cells[J]. *Hum Immunol*, 1991, 32(2): 85-94.
- [8] Kojima M, Suzuki K, Takeshita M, *et al.* Anti-human-TIGIT agonistic antibody ameliorates autoimmune diseases by inhibiting Tfh and Tph cells and enhancing Treg cells[J]. *Commun Biol*, 2023, 6(1): 500.
- [9] Ji Z, Lu W, Wu S, *et al.* Single-cell RNA-sequencing reveals peripheral T helper cells promoting the development of IgG4-related disease by enhancing B cell activation and differentia-

- tion[J]. *Int J Mol Sci*, 2023, 24(18): 13735.
- [10] Cannons JL, Qi H, Lu KT, *et al.* Optimal germinal center responses require a multistage T cell; B cell adhesion process involving integrins, SLAM-associated protein, and CD84[J]. *Immunity*, 2010, 32(2): 253-265.
- [11] Etori K, Tanaka S, Tamura J, *et al.* Fibroblast growth factor receptor 1 as a potential marker of terminal effector peripheral T helper cells in rheumatoid arthritis patients[J]. *Rheumatology (Oxford)*, 2023, 62(11): 3763-3769.
- [12] Argyriou A, Wadsworth MH 2nd, Lendvai A, *et al.* Single cell sequencing identifies clonally expanded synovial CD4⁺ Tph cells expressing GPR56 in rheumatoid arthritis[J]. *Nat Commun*, 2022, 13(1): 4046.
- [13] Kobayashi S, Watanabe T, Suzuki R, *et al.* TGF- β induces the differentiation of human CXCL13-producing CD4⁺ T cells [J]. *Eur J Immunol*, 2016, 46(2): 360-371.
- [14] Schmitt N, Liu Y, Bentebibel SE, *et al.* The cytokine TGF- β co-opts signaling *via* STAT3-STAT4 to promote the differentiation of human TFH cells[J]. *Nat Immunol*, 2014, 15(9): 856-865.
- [15] Yoshitomi H, Kobayashi S, Miyagawa-Hayashino A, *et al.* Human SOX4 facilitates the development of CXCL13-producing helper T cells in inflammatory environments[J]. *Nat Commun*, 2018, 9(1): 3762.
- [16] Niu HY, Wang HQ. TOX regulates T lymphocytes differentiation and its function in tumor[J]. *Front Immunol*, 2023, 14: 990419.
- [17] Sakuragi T, Yamada H, Haraguchi A, *et al.* Autoreactivity of peripheral helper T cells in the joints of rheumatoid arthritis[J]. *J Immunol*, 2021, 206(9): 2045-2051.
- [18] Kamekura R, Yamamoto M, Takano K, *et al.* Circulating PD-1⁺CXCR5⁻CD4⁺ T cells underlying the immunological mechanisms of IgG4-related disease [J]. *Rheumatol Adv Pract*, 2018, 2(2): rky043.
- [19] Ekman I, Ihantola EL, Viisanen T, *et al.* Circulating CXCR5⁻PD-1^{hi} peripheral T helper cells are associated with progression to type 1 diabetes[J]. *Diabetologia*, 2019, 62(9): 1681-1688.
- [20] Yabe H, Kamekura R, Yamamoto M, *et al.* Cytotoxic Tph-like cells are involved in persistent tissue damage in IgG4-related disease[J]. *Mod Rheumatol*, 2021, 31(1): 249-260.
- [21] Makiyama A, Chiba A, Noto D, *et al.* Expanded circulating peripheral helper T cells in systemic lupus erythematosus; association with disease activity and B cell differentiation[J]. *Rheumatology (Oxford)*, 2019, 58(10): 1861-1869.
- [22] Lin J, Yu Y, Ma JL, *et al.* PD-1⁺CXCR5⁻CD4⁺ T cells are correlated with the severity of systemic lupus erythematosus [J]. *Rheumatology (Oxford)*, 2019, 58(12): 2188-2192.
- [23] Yamada H, Sasaki T, Matsumoto K, *et al.* Distinct features between HLA-DR⁺ and HLA-DR⁻ PD-1^{hi} CXCR5⁻ T peripheral helper cells in seropositive rheumatoid arthritis[J]. *Rheumatology (Oxford)*, 2021, 60(1): 451-460.
- [24] Edner NM, Heuts F, Thomas N, *et al.* Follicular helper T cell profiles predict response to costimulation blockade in type 1 diabetes[J]. *Nat Immunol*, 2020, 21(10): 1244-1255.
- [25] Del Alcazar D, Wang YF, He CF, *et al.* Mapping the lineage relationship between CXCR5⁺ and CXCR5⁻ CD4⁺ T cells in HIV-infected human lymph nodes[J]. *Cell Rep*, 2019, 28(12): 3047-3060.e7.
- [26] Yoshitomi H, Ueno H. Shared and distinct roles of T peripheral helper and T follicular helper cells in human diseases[J]. *Cell Mol Immunol*, 2021, 18(3): 523-527.
- [27] Tanemura S, Seki N, Tsujimoto H, *et al.* Role of interferons (IFNs) in the differentiation of T peripheral helper (Tph) cells[J]. *Int Immunol*, 2022, 34(10): 533-544.
- [28] Zhang F, Wei K, Slowikowski K, *et al.* Defining inflammatory cell states in rheumatoid arthritis joint synovial tissues by integrating single-cell transcriptomics and mass cytometry[J]. *Nat Immunol*, 2019, 20(7): 928-942.
- [29] Crotty S. Follicular helper CD4 T cells (Tfh)[J]. *Annu Rev Immunol*, 2011, 29: 621-663.
- [30] Fortea-Gordo P, Nuño L, Villalba A, *et al.* Two populations of circulating PD-1^{hi} CD4 T cells with distinct B cell helping capacity are elevated in early rheumatoid arthritis[J]. *Rheumatology (Oxford)*, 2019, 58(9): 1662-1673.
- [31] Sagrero-Fabela N, Ortiz-Lazareno PC, Salazar-Camarena DC, *et al.* BAFRR expression in circulating T follicular helper (CD4⁺ CXCR5⁻PD-1⁺) and T peripheral helper (CD4⁺ CXCR5⁻PD-1⁺) cells in systemic lupus erythematosus[J]. *Lupus*, 2023, 32(9): 1093-1104.
- [32] Julià A, Ávila G, Celis R, *et al.* Lower peripheral helper T cell levels in the synovium are associated with a better response to anti-TNF therapy in rheumatoid arthritis[J]. *Arthritis Res Ther*, 2020, 22(1): 196.
- [33] Caielli S, Veiga DT, Balasubramanian P, *et al.* A CD4⁺ T cell population expanded in lupus blood provides B cell help through interleukin-10 and succinate[J]. *Nat Med*, 2019, 25(1): 75-81.
- [34] Chen WQ, Yang F, Lin J. Tph cells expanded in primary sjögren's syndrome[J]. *Front Med (Lausanne)*, 2022, 9: 900349.
- [35] Verstappen GM, Meiners PM, Corneth OBJ, *et al.* Attenuation of follicular helper T cell-dependent B cell hyperactivity by abatacept treatment in primary sjögren's syndrome[J]. *Arthritis Rheumatol*, 2017, 69(9): 1850-1861.
- [36] Liu Y, Wang CY, Yu Y, *et al.* Expanded circulating peripheral helper T cells in primary biliary cholangitis: Tph cells in PBC[J]. *Mol Immunol*, 2021, 131: 44-50.
- [37] Wang X, Li T, Si R, *et al.* Increased frequency of PD-1^{hi}CXCR5⁻ T cells and B cells in patients with newly diagnosed IgA nephropathy[J]. *Sci Rep*, 2020, 10(1): 492.
- [38] Renand A, Cervera-Marzal I, Gil L, *et al.* Integrative molecular profiling of autoreactive CD4 T cells in autoimmune hepatitis[J]. *J Hepatol*, 2020, 73(6): 1379-1390.
- [39] Christophersen A, Lund EG, Snir O, *et al.* Distinct pheno-

- type of CD4⁺ T cells driving celiac disease identified in multiple autoimmune conditions[J]. *Nat Med*, 2019, 25(5): 734-737.
- [40] Rubin SJS, Bai L, Haileselassie Y, *et al*. Mass cytometry reveals systemic and local immune signatures that distinguish inflammatory bowel diseases[J]. *Nat Commun*, 2019, 10(1): 2686.
- [41] Hou XY, Yang CS, Lin MY, *et al*. Altered peripheral helper T cells in peripheral blood and muscle tissue of the patients with dermatomyositis[J]. *Clin Exp Med*, 2021, 21(4): 655-661.

Research progress on peripheral helper T cells in autoimmune diseases

HO Wanki, ZHU Huaqun, YE Hua (*Department of Rheumatology and Immunology, Peking University People's Hospital, Beijing 100044, China*)

Abstract: Peripheral helper T cells (Tph) have been identified in recent years as a CD4⁺ T cell subset. Tph are characterized by the secretion of C-X-C motif chemokine ligand 13 (CXCL13), and the expression of surface molecules including PD-1, inducible costimulatory (ICOS), HLA-DR, etc. By expressing chemokine receptor C-C motif chemokine receptor 2 (CCR2), C-X3-C motif chemokine receptor 1 (CX3CR1), and CCR5, Tph can be recruited to inflammatory sites and promote the formation of tertiary lymphoid structures (TLS). Through interaction with IL-21 and signaling lymphocytic activation molecule family (SLAMF), Tph assist B cell maturation, differentiation, and antibody production. Tph are shown to be involved in the pathogenesis of many autoimmune diseases. Herein, this review discusses the biological characteristics of Tph and their role in different types of autoimmune diseases to further reveal their mechanism of action and clinical value, and provide new ideas for future targeted therapy.

Key words: peripheral helper T cells; autoimmune disease; B cell; tertiary lymphoid structure