

· 综述 ·

DOI: 10.12449/JCH240727

滤泡辅助性T淋巴细胞在自身免疫性肝炎中的作用机制

罗龙龙^{1a,2}, 王丽菲^{1a,2}, 邢国静^{1a,3}, 郑英^{1a}, 卢利霞^{1a}, 李初谊^{1a}, 李斌^{1a}, 马俊^{1b}, 于晓辉^{1a}, 张久聪^{1a}

1 中国人民解放军联勤保障部队第九四〇医院 a. 消化内科, b. 基础医学实验室, 甘肃省干细胞与基因药物重点实验室, 兰州 730050

2 甘肃中医药大学第一临床医学院, 兰州 730000

3 宁夏医科大学总医院消化内科, 银川 750001

通信作者: 于晓辉, yuxiaohui528@126.com (ORCID: 0000-0002-8633-3281); 张久聪, zhangjiucong@163.com (ORCID: 0000-0003-4006-3033)

摘要: 自身免疫性肝炎(AIH)是由自身免疫系统攻击肝细胞导致的慢性肝炎,随着病程的延长,可逐渐发展为肝硬化,甚至肝癌。尽管目前对于AIH的认识和治疗已取得很大进展,但其病因和发病机制仍不明确。T淋巴细胞在AIH的发生、发展过程中发挥至关重要的作用,本文聚焦于滤泡辅助性T淋巴细胞,阐述其在AIH机制中的研究进展,以期为AIH的临床治疗提供新的思路和策略。

关键词: 肝炎, 自身免疫性; 滤泡性辅助性T细胞; T淋巴细胞, 调节性; B-淋巴细胞

基金项目: 甘肃省科技计划项目任务书(21JR7RA017, 22YF7FA105); 甘肃省卫生健康行业科研计划项目合同书(GSWSKY2021-054)

Mechanism of action of follicular helper T cells in autoimmune hepatitis

LUO Longlong^{1a,2}, WANG Lifen^{1a,2}, XING Guojing^{1a,3}, ZHENG Ying^{1a}, LU Lixia^{1a}, LI Chuyi^{1a}, LI Bin^{1a}, MA Jun^{1b}, YU Xiaohui^{1a}, ZHANG Jiucong^{1a}. (1. a. Department of Gastroenterology, b. Basic Medical Laboratory, Gansu Provincial Key Laboratory of Stem Cells and Genetic Drugs, The 940 Hospital of Joint Logistic Support Force of PLA, Lanzhou 730050, China; 2. The First Clinical Medical School of Gansu University of Chinese Medicine, Lanzhou 730000, China; 3. Department of Gastroenterology, General Hospital of Ningxia Medical University, Yinchuan 750001, China)

Corresponding authors: YU Xiaohui, yuxiaohui528@126.com (ORCID: 0000-0002-8633-3281); ZHANG Jiucong, zhangjiucong@163.com (ORCID: 0000-0003-4006-3033)

Abstract: Autoimmune hepatitis (AIH) is a type of chronic hepatitis caused by the attack of hepatocytes by the autoimmune system, and with the prolongation of disease course, it may gradually progress to liver cirrhosis and even hepatocellular carcinoma. Although great achievements have been made in the understanding and treatment of AIH, its etiology and pathogenesis still remain unclear. T cells play a crucial role in the development and progression of AIH, and by focusing on follicular helper T cells, this article elaborates on the research advances in follicular helper T cells in AIH, in order to provide new ideas and strategies for the clinical treatment of AIH.

Key words: Hepatitis, Autoimmune; T Follicular Helper Cells; T-Lymphocytes, Regulatory; B-Lymphocytes

Research funding: Gansu Province Science and Technology Plan Project Assignment (21JR7RA017, 22YF7FA105); Gansu Province Health Industry Scientific Research Plan Project Contract (GSWSKY2021-054)

自身免疫性肝炎(AIH)是一种由肝脏自身抗原免疫耐受降低引起的慢性炎症性肝病,主要表现为高球蛋白血症、自身抗体阳性和组织学上界面性肝炎及汇管区浆细胞浸润等^[1]。随着人类生活环境的改变、诊疗水平的提高以及生物制剂的广泛使用,AIH的发病率在全球范围呈逐年上升趋势,严重危害人民健康^[2]。目前,AIH的一线治疗方案为糖皮质激素+硫唑嘌呤,其目的是改善患者症状及控制炎症,达到生化缓解。此外,霉酚酸酯、他克莫司和环孢素也通常用于AIH的治疗,但停药后易复发^[3]。因此,有必要深入研究AIH的发病机制,为AIH的诊断和治疗提供依据。与其他自身免疫性疾病类似,AIH的特征是自身反应性T淋巴细胞激活,B淋巴细胞过度活跃,自身抗体产生增加等。滤泡辅助性T淋巴细胞(Tfh)作为一种特殊的CD4⁺T淋巴细胞亚群,主要分泌促炎因子,引起肝组织炎症和损伤^[4]。因此,本文将重点探讨Tfh在AIH中的致病机制相关研究进展,以期对AIH的临床治疗提供新的思路 and 策略。

1 Tfh概述

1.1 Tfh的分化 Tfh是CD4⁺T淋巴细胞的一个特殊亚群,主要分布于次级淋巴器官的生发中心(germinal center, GC)内,具有诱导B淋巴细胞分化和成熟的功能,并驱动高亲和力抗体的产生^[5]。Tfh按其定位可分为淋巴器官的GC-Tfh和外周血循环Tfh(cTfh)。Tfh特征性表达CXC趋化因子受体5(CXC chemokine receptor 5, CXCR5),诱导共刺激分子(inducible costimulator, ICOS)、B淋巴瘤淋巴瘤6(B-cell lymphoma 6, Bcl-6)和程序性死亡受体1(PD-1)^[6]。

Tfh的分化是一个多阶段的过程,受到不同因素的调控,其中Bcl-6、IL-21和IL-6是Tfh分化的重要因素。Bcl-6是Tfh分化所需的主转录因子,在促进Tfh分化、B淋巴细胞活化和GC形成中发挥关键作用。研究^[7]表明,Bcl-6在Tfh分化中的表达和活性显著上升,其缺失可导致Tfh分化受阻。Bcl-6能够抑制PD-1和IL-2表达,提高Tfh对B淋巴细胞的辅助作用。此外,Bcl-6还能够抑制Tfh向其他T淋巴细胞亚群转化的能力,从而确保Tfh的纯度和稳定性。因此,Bcl-6在Tfh分化和功能上发挥着至关重要的作用。Bcl-6也可通过下调Blimp-1(B淋巴细胞诱导成熟蛋白1)的表达,进而抑制转录因子T-bet对辅助性T淋巴细胞1(Th1)的作用^[8]。

IL-21是Tfh产生的主要细胞因子,也是调节Tfh分化的重要因子,IL-21可诱导Tfh的分化,并与B淋巴细胞IL-21R结合,直接调控B淋巴细胞的增殖、成熟和分

化^[9]。IL-21-信号传导转录激活因子3(STAT3)通路可通过诱导Bcl-6表达和拮抗IL-2信号促进GC-Tfh分化^[10]。IL-6作为一种诱导剂,可通过诱导STAT3磷酸化促进IL-21表达和GC-Tfh分化^[11]。IL-21、IL-6作为Tfh分化的正向因子,可通过激活STAT3信号通路下调叉头转录因子p3(Foxp3)、TGF- β 的表达,抑制滤泡调节性T淋巴细胞(Tfr)的发育^[12]。

ICOS和IL-6具有协同作用,在Tfh分化和迁移中具有重要作用,ICOS还通过c-Maf调节IL-21的产生,而IL-21和c-Maf反过来调节Tfh的分化。PD-1抑制ICOS信号表达,进而抑制Tfh功能^[13]。IFN- γ 在Tfh分化中发挥积极作用,促进Tfh的发育和增殖^[14]。其中IL-2作为调节性T淋巴细胞(Treg)分化的正向因子和Tfh分化的负向因子,可以通过上调Foxp3和Bcl-6的表达促进Tfr的发育^[15]。

1.2 Tfh的功能 成熟的Tfh迁移至GC,GC与Tfh细胞表面的CD40L/CD40发生作用产生细胞因子IL-21或IL-4,促进B淋巴细胞增殖和体细胞高频突变,使B淋巴细胞分化为高亲和力浆细胞或记忆B淋巴细胞^[16]。研究^[17]表明,IL-9可驱动GC记忆B淋巴细胞的发展,GC-Tfh中IL-9缺失可导致记忆B淋巴细胞形成受损。除了Tfh驱动的共刺激信号和细胞因子外,Tfh产生大量多巴胺,导致细胞内可诱导共刺激分子配体(ICOSL)快速转位至B淋巴细胞表面,ICOSL/ICOS相互作用可增强CD40L和嗜铬粒B颗粒在Tfh突触的积累,增加了突触面积,促进Tfh与GC的结合,从而加速了记忆B淋巴细胞的形成与积累^[18]。

CD40L对于GC的发展和维持以及与B淋巴细胞亲和力成熟、免疫球蛋白类别转换和长寿浆细胞分化相关的过程至关重要^[19]。研究^[20]发现,CD40L从Tfh转移至B淋巴细胞需要持续的CD40信号,并使抗原提呈B淋巴细胞在GC中存活和增殖。CD40L从T淋巴细胞转移至B淋巴细胞的机制可能包括:(1)蛋白水解脱落或膜转移。CD40作为同型三聚体II型跨膜蛋白,是肿瘤坏死因子超家族分子的成员。CD40L以18 kD片段的形式从细胞中释放出来,具有充分的生物活性,并被B淋巴细胞接收^[21]。(2)CD40L可能在携带相关效应分子的外泌体中释放,通过膜融合或靶细胞的内化发挥生物学效应。外泌体是纳米级的细胞外囊泡(直径30~150 nm),在来自血小板、肥大细胞和淋巴母细胞的外泌体中可观察到CD40,T淋巴细胞释放含有CD40L的外泌体。实验^[22-23]表明,T淋巴细胞来源的细胞外囊泡的转移可诱导GC反应和抗体产生,这些反应依赖于受限的外泌体微小RNA(microRNA, miR)分子,包括miR-20a-5p、miR-25-3p和miR-155-3p。因此,Tfh很可能通过释放含有CD40L或其他功能分子的外泌体帮助B淋巴细胞。

2 Tfh在AIH中的作用

2.1 Tfh在AIH发病中的作用 在AIH发展过程中,Tfh为GC区B淋巴细胞提供产生自身抗体的关键信号(图1)。Tfh和IL-21与AIH密切相关。Ma等^[24]发现AIH患者血清IL-21水平较高,同时伴有浆细胞、活化B淋巴细胞、Tfh和血清免疫球蛋白,并证实Tfh通过分泌IL-21参与AIH自身免疫。Morita等^[25]利用共培养实验报道,Tfh通过分泌IL-21诱导新生B淋巴细胞产生免疫球蛋白。同时,在AIH小鼠模型中,阻断IL-21的分泌能有效抑制Tfh的产生,阻止小鼠AIH的发生。Abe等^[26]发现AIH患者血清IL-21水平明显高于非严重肝病患者,这种增加与坏死性炎症活性呈正相关,血清IL-21水平有望成为预测肝组织中坏死性炎症活动演变的指标,为AIH的诊断提供重要依据。Ma等^[27]发现强的松+乳酸菌可显著改善AIH患者外周血单核细胞IL-21和Tfh水平,降低小鼠肝脏IL-21、Bcl-6和CXCR5 mRNA表达,表明乳酸菌可增强强的松对AIH患者和实验性AIH小鼠的治疗作用。

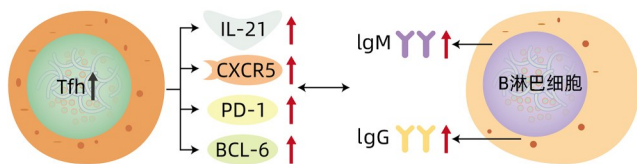


图1 AIH中Tfh与B淋巴细胞相互作用机制

Figure 1 Interaction between Tfh cells and B cells in AIH

过表达的Tfh可导致GC的过度反应,如自我反应性B淋巴细胞增殖紊乱,长寿浆细胞过度分化,大量分泌高亲和力致病性自身抗体^[28]。在AIH小鼠模型中,与健康对照组相比,血清ALT、AST、Tfh均显著增加,并参与AIH的发生和发展。在AIH患者中,Tfh的数量和功能均明显增强,并与患者体内抗体水平的升高密切相关^[29]。Tfh表面受体PD-1通过与其配体——程序性死亡配体(PD-L1)或PD-L2结合,抑制适应性免疫反应^[30]。趋化因子受体7(chemokine receptor, CCR7)的作用与PD-1相反,可促进多种适应性免疫功能。研究^[31]发现,AIH患者外周血中存在CCR7-PD-1⁺Tfh亚型,AIH患者外周血CCR7-PD-1⁺Tfh定量检测可用于AIH的辅助诊断。CXCR5、Bcl-6和ICOS也可能控制Tfh的转录,然而Tfh是否通过CXCR5和ICOS参与AIH的发病机制尚未得到证实,还需更多基础研究验证。综上所述,Tfh通过转录因子及分泌细胞因子和配体等参与AIH的发病过程,其可作为AIH进展和治疗的指标。

2.2 Tfr/Tfh失衡与AIH的关系 Tfr为GC-B淋巴细胞提供自身抗体产生的关键信号,其过度激活与高 γ -球蛋白血症密切相关,高 γ -球蛋白血症可加速AIH的免疫病

理发病过程^[32]。Tfr在识别共受体细胞毒性T淋巴细胞相关蛋白4(cytotoxic T-lymphocyte - associated protein 4, CTLA-4)时,间接抑制Tfh的激活,从而减少自身抗体的产生^[33]。因此,Tfr/Tfh失衡可导致免疫稳态被破坏,使自身抗体分泌过多,参与AIH的免疫病理过程。

Tfr起源于胸腺Foxp3⁺Treg前体,其可作为一种防止自身反应性B淋巴细胞生成和调节正常GC反应的细胞。Tfr同时表达Treg主调控因子Foxp3和其他Treg相关分子,如CD25和CTLA-4^[34]。Tfr表达异常可能导致免疫耐受的破坏,进而诱导自身免疫性疾病的免疫发病机制。

研究^[35]发现,Tfr和Tfh之间的失调参与AIH的免疫病理过程。在实验性小鼠和AIH患者中观察到较多Tfh,与Tfr数量呈负相关;在AIH患者中,PD-1⁺Tfr和ICOS⁺Tfr水平显著升高,表明激活的Tfr可能提供负信号抑制异常B淋巴细胞的激活和分化,且Tfr中CTLA-4的表达减少,提示CTLA-4作为一种抑制分子维持免疫自我耐受和免疫稳态的重要调节剂,Tfr上CTLA-4的耗竭可能导致对自身免疫反应抑制性缺陷。因此,Tfr上CTLA-4分子表达的减少和PD-1/ICOS的增加可能通过调节B淋巴细胞反应参与AIH的发病过程。最近研究^[36]表明,肠道菌群失调有助于AIH的发展,通过粪便微生物移植可控制实验性AIH小鼠的肝炎进展,其机制可能与调节Tfr/Tfh免疫失衡、恢复肠道菌群成分有关。

3 小结

随着对AIH的深入研究,Tfh被证实与AIH发病有密切联系。Tfh参与B淋巴细胞分化过程中的信息传递,协助激活B淋巴细胞,促进GC的形成和免疫球蛋白的类别转换,维持长时间体液免疫应答。Tfh的过度表达可能是包括AIH在内的免疫性疾病发生的重要原因之一,其具体免疫学机制仍有待进一步阐明。深入阐述Tfh表型、功能及相关免疫学因素与AIH发生发展的内在联系,将为AIH更有针对性的靶点治疗提供新的思路 and 理论依据。

利益冲突声明: 本文不存在任何利益冲突。

作者贡献声明: 罗龙龙、王丽菲负责检索文献,撰写论文;邢国静、郑英、卢利霞、李初谊、李斌、马俊参与修改论文;于晓辉、张久聪负责拟定写作思路,指导撰写文章并最后定稿。

参考文献:

- [1] CARDON A, CONCHON S, RENAND A. Mechanisms of autoimmune hepatitis[J]. Curr Opin Gastroenterol, 2021, 37(2): 79-85. DOI: 10.1097/MOG.0000000000000704.

- [2] DALEKOS GN, SAMAKIDOU A, LYBEROPOULOU A, et al. Recent advances in the diagnosis and management of autoimmune hepatitis[J]. *Pol Arch Intern Med*, 2022, 132(9): 16334. DOI: 10.20452/pamw.16334.
- [3] OLIVAS I, RODRÍGUEZ-TAJES S, LONDOÑO MC. Autoimmune hepatitis: Challenges and novelties[J]. *Med Clin (Barc)*, 2022, 159(6): 289-298. DOI: 10.1016/j.medcli.2022.04.004.
- [4] SIRBE C, SIMU GL, SZABO I, et al. Pathogenesis of autoimmune hepatitis-cellular and molecular mechanisms[J]. *Int J Mol Sci*, 2021, 22(24): 13578. DOI: 10.3390/ijms222413578.
- [5] SONG WZ, CRAFT J. T follicular helper cell heterogeneity: Time, space, and function[J]. *Immunol Rev*, 2019, 288(1): 85-96. DOI: 10.1111/immr.12740.
- [6] SCHROEDER AR, ZHU FM, HU H. Stepwise Tfh cell differentiation revisited: New advances and long-standing questions[J]. *Fac Rev*, 2021, 10: 3. DOI: 10.12703/r/10-3.
- [7] NANCE JP, BÉLANGER S, JOHNSTON RJ, et al. Bcl6 middle domain repressor function is required for T follicular helper cell differentiation and utilizes the corepressor MTA3[J]. *Proc Natl Acad Sci U S A*, 2015, 112(43): 13324-13329. DOI: 10.1073/pnas.1507312112.
- [8] GENSOUS N, CHARRIER M, DULUC D, et al. T follicular helper cells in autoimmune disorders[J]. *Front Immunol*, 2018, 9: 1637. DOI: 10.3389/fimmu.2018.01637.
- [9] KHANAM A, AYITHAN N, TANG L, et al. IL-21-deficient T follicular helper cells support B cell responses through IL-27 in patients with chronic hepatitis B[J]. *Front Immunol*, 2021, 11: 599648. DOI: 10.3389/fimmu.2020.599648.
- [10] POWELL MD, READ KA, SREEKUMAR BK, et al. IL-12 signaling drives the differentiation and function of a TH1-derived TFH1-like cell population[J]. *Sci Rep*, 2019, 9(1): 13991. DOI: 10.1038/s41598-019-50614-1.
- [11] MESAS-FERNÁNDEZ A, BODNER E, HILKE FJ, et al. Interleukin-21 in autoimmune and inflammatory skin diseases[J]. *Eur J Immunol*, 2023, 53(4): e2250075. DOI: 10.1002/eji.202250075.
- [12] ZANDER R, KASMANI MY, CHEN Y, et al. Tfh-cell-derived interleukin 21 sustains effector CD8⁺ T cell responses during chronic viral infection[J]. *Immunity*, 2022, 55(3): 475-493. DOI: 10.1016/j.immuni.2022.01.018.
- [13] SHI JW, HOU SY, FANG Q, et al. PD-1 controls follicular T helper cell positioning and function[J]. *Immunity*, 2018, 49(2): 264-274. DOI: 10.1016/j.immuni.2018.06.012.
- [14] TANEMURA S, TSUJIMOTO H, SEKI N, et al. Role of interferons (IFNs) in the differentiation of T peripheral helper (Tph) cells[J]. *Int Immunol*, 2022, 34(10): 519-532. DOI: 10.1093/intimm/dxao26.
- [15] PAPIILLION A, POWELL MD, CHISOLM DA, et al. Inhibition of IL-2 responsiveness by IL-6 is required for the generation of GC-TFH cells[J]. *Sci Immunol*, 2019, 4(39): eaaw7636. DOI: 10.1126/sciimmunol.aaw7636.
- [16] CROTTY S. T follicular helper cell biology: A decade of discovery and diseases[J]. *Immunity*, 2019, 50(5): 1132-1148. DOI: 10.1016/j.immuni.2019.04.011.
- [17] WANG YF, SHI JW, YAN JC, et al. Germinal-center development of memory B cells driven by IL-9 from follicular helper T cells[J]. *Nat Immunol*, 2017, 18(8): 921-930. DOI: 10.1038/ni.3788.
- [18] PAPA I, SALIBA D, PONZONI M, et al. TFH-derived dopamine accelerates productive synapses in germinal centres[J]. *Nature*, 2017, 547(7663): 318-323. DOI: 10.1038/nature23013.
- [19] MARSMAN C, VERSTEGEN NJ, STREUTKER M, et al. Termination of CD40L co-stimulation promotes human B cell differentiation into antibody-secreting cells[J]. *Eur J Immunol*, 2022, 52(10): 1662-1675. DOI: 10.1002/eji.202249972.
- [20] GARDELL JL, PARKER DC. CD40L is transferred to antigen-presenting B cells during delivery of T-cell help[J]. *Eur J Immunol*, 2017, 47(1): 41-50. DOI: 10.1002/eji.201646504.
- [21] MICHEL NA, ZIRLIK A, WOLF D. CD40L and its receptors in atherothrombosis-an update[J]. *Front Cardiovasc Med*, 2017, 4: 40. DOI: 10.3389/fcvm.2017.00040.
- [22] LU J, WU J, XIE FT, et al. CD4⁺ T cell-released extracellular vesicles potentiate the efficacy of the HBsAg vaccine by enhancing B cell responses[J]. *Adv Sci (Weinh)*, 2019, 6(23): 1802219. DOI: 10.1002/advs.201802219.
- [23] FERNÁNDEZ-MESSINA L, RODRÍGUEZ-GALÁN A, DE YÉBENES VG, et al. Transfer of extracellular vesicle-microRNA controls germinal center reaction and antibody production[J]. *EMBO Rep*, 2020, 21(4): e48925. DOI: 10.15252/embr.201948925.
- [24] MA L, QIN JJ, JI HF, et al. Tfh and plasma cells are correlated with hypergammaglobulinaemia in patients with autoimmune hepatitis[J]. *Liver Int*, 2014, 34(3): 405-415. DOI: 10.1111/liv.12245.
- [25] MORITA R, SCHMITT N, BENTEBIBEL SE, et al. Human blood CXCR5⁺CD4⁺ T cells are counterparts of T follicular cells and contain specific subsets that differentially support antibody secretion[J]. *Immunity*, 2011, 34(1): 108-121. DOI: 10.1016/j.immuni.2010.12.012.
- [26] ABE K, TAKAHASHI A, IMAIZUMI H, et al. Interleukin-21 plays a critical role in the pathogenesis and severity of type I autoimmune hepatitis[J]. *Springerplus*, 2016, 5(1): 777. DOI: 10.1186/s40064-016-2512-y.
- [27] MA L, ZHANG LW, ZHUANG Y, et al. Lactobacillus improves the effects of prednisone on autoimmune hepatitis via gut microbiota-mediated follicular helper T cells[J]. *Cell Commun Signal*, 2022, 20(1): 83. DOI: 10.1186/s12964-021-00819-7.
- [28] WANG WJ, SUNG N, GILMAN-SACHS A, et al. T helper (Th) cell profiles in pregnancy and recurrent pregnancy losses: Th1/Th2/Th9/Th17/Th22/tfh cells[J]. *Front Immunol*, 2020, 11: 2025. DOI: 10.3389/fimmu.2020.02025.
- [29] ZHANG R, ZHAO Y, CHEN X, et al. Low-dose IL-2 therapy in autoimmune diseases: An update review[J]. *Int Rev Immunol*, 2024, 43(3): 113-137. DOI: 10.1080/08830185.2023.2274574.
- [30] KIMURA N, YAMAGIWA S, SUGANO T, et al. Usefulness of chemokine C-C receptor 7-programmed cell death-1⁺ follicular helper T cell subset frequencies in the diagnosis of autoimmune hepatitis[J]. *Hepatol Res*, 2019, 49(9): 1026-1033. DOI: 10.1111/hepr.13356.
- [31] CHENG ZL, YANG L, CHU HK. The gut microbiota: A novel player in autoimmune hepatitis[J]. *Front Cell Infect Microbiol*, 2022, 12: 947382. DOI: 10.3389/fcimb.2022.947382.
- [32] DING TT, SU R, WU RH, et al. Frontiers of autoantibodies in autoimmune disorders: Crosstalk between tfh/tfr and regulatory B cells[J]. *Front Immunol*, 2021, 12: 641013. DOI: 10.3389/fimmu.2021.641013.
- [33] LINTERMAN MA, PIERSON W, LEE SK, et al. Foxp3⁺ follicular regulatory T cells control the germinal center response[J]. *Nat Med*, 2011, 17(8): 975-982. DOI: 10.1038/nm.2425.
- [34] CHUNG Y, TANAKA S, CHU FL, et al. Follicular regulatory T cells expressing Foxp3 and Bcl-6 suppress germinal center reactions[J]. *Nat Med*, 2011, 17(8): 983-988. DOI: 10.1038/nm.2426.
- [35] MA L, ZHANG LW, DAI J, et al. Dysregulated TFR and TFH cells correlate with B-cell differentiation and antibody production in autoimmune hepatitis[J]. *J Cell Mol Med*, 2020, 24(7): 3948-3957. DOI: 10.1111/jcmm.14997.
- [36] MA L, ZHANG LW, SONG JG, et al. Fecal microbiota transplantation controls progression of experimental autoimmune hepatitis in mice by modulating the TFR/TFH immune imbalance and intestinal microbiota composition[J]. *Front Immunol*, 2021, 12: 728723. DOI: 10.3389/fimmu.2021.728723.

收稿日期: 2023-10-26; 录用日期: 2023-11-21

本文编辑: 邢翔宇

引证本文: LUO LL, WANG LF, XING GJ, et al. Mechanism of action of follicular helper T cells in autoimmune hepatitis[J]. *J Clin Hepatol*, 2024, 40(7): 1466-1469.

罗龙龙, 王丽菲, 邢国静, 等. 滤泡辅助性T淋巴细胞在自身免疫性肝炎中的作用机制[J]. *临床肝胆病杂志*, 2024, 40(7): 1466-1469.