

滤泡辅助性T细胞与银屑病及中药干预的研究进展

林立¹, 安月鹏², 王姗姗², 杨素清^{2*}

(1. 黑龙江中医药大学, 哈尔滨 150040;

2. 黑龙江中医药大学附属第一医院, 哈尔滨 150040)

[摘要] 滤泡辅助性T细胞(Tfh)是新发现的一种CD4⁺T细胞亚群,现已发现其发育分化和功能方面的异常与自身免疫性疾病的发生关系密切。银屑病是一种病程反复,缠绵难遇的自身免疫性皮肤病,目前普遍认为T淋巴细胞介导的免疫失衡是本病发病的核心机制。在此机制的背景下,Tfh被同银屑病联系在一起,其细胞水平和相关分子的异常表达均能够促进银屑病的发生。在治疗方面,中药具有应用广而价低廉的特点,是银屑病良好的补充和替代治疗的选择。研究发现,部分用于银屑病治疗的中药活性成分或复方制剂亦能够对Tfh和其相关分子介导的免疫应答过程进行干预调节。该文结合国内外文献报道和实验数据结果,梳理研究进展,从Tfh细胞的分化、Tfh同银屑病的联系及中药对Tfh与相关分子的干预调节3方面作一综述,旨在为银屑病治疗新策略的建设和相关领域的研究提供一定理论支持和参考选择。

[关键词] 滤泡辅助性T细胞; 银屑病; 中药; 分子; 综述

[中图分类号] R2-0;R22;R285.5;R284;R33 **[文献标识码]** A **[文章编号]** 1005-9903(2022)06-0246-08

[doi] 10.13422/j.cnki.syfjx.20220408

[网络出版地址] <https://kns.cnki.net/kcms/detail/11.3495.R.20211220.1449.002.html>

[网络出版日期] 2021-12-20 15:56

Follicular Helper T Cells, Psoriasis, and Chinese Medicine Intervention: A Review

LIN Li¹, AN Yue-peng², WANG Shan-shan², YANG Su-qing^{2*}

(1. Heilongjiang University of Chinese Medicine, Harbin 150040, China;

2. First Affiliated Hospital of Heilongjiang University of Chinese Medicine, Harbin 150040, China)

[Abstract] Follicular helper T (Tfh) cells are a newly discovered subset of CD4⁺ T cells. As reported, abnormalities in their development, differentiation, and function are closely related to the occurrence of autoimmune diseases. Psoriasis is an autoimmune skin disease and it is intractable with a prolonged course. At present, it is generally believed that immune imbalance mediated by T cells is the core mechanism of the pathogenesis of psoriasis. In the context of this mechanism, Tfh cells are associated with psoriasis, and their cellular level and abnormal expression of related candidates can promote the occurrence of psoriasis. In terms of treatment, Chinese medicine, by virtue of the characteristics of wide application and low price, serves as a good complementary and alternative treatment option for psoriasis. As confirmed by previous findings, some active ingredients or preparations of Chinese medicine used in the treatment of psoriasis can also intervene in and regulate the immune response mediated by Tfh cells and the related candidates. Based on the research reports and experimental data, the present study reviewed the research progress from the differentiation of Tfh cells, the relationship between Tfh cells and psoriasis, and the intervention and regulation of Tfh cells and related molecules by Chinese medicine, which is expected to provide certain theoretical support and references for the

[收稿日期] 2021-10-09

[基金项目] 国家自然科学基金项目(81973846,81904201);国家重点研发计划“中医药现代化研究”重点专项(2018YFC1705301);黑龙江省自然科学基金项目(LH2019H108)

[第一作者] 林立,在读硕士,从事中医药治疗疑难性皮肤病的研究,E-mail:441399986@qq.com

[通信作者] *杨素清,博士,教授,主任医师,博士生导师,从事中医药治疗疑难性皮肤病的研究,E-mail:ysq_6410@163.com

determination of new strategies for psoriasis treatment and research in related fields.

[Keywords] follicular helper T cells; psoriasis; traditional Chinese medicine; molecules; review

滤泡辅助性T细胞(Tfh)是21世纪在扁桃体中发现的一类表达趋化因子受体5(CXCR5⁺)而缺乏趋化因子受体7(CCR7⁻)的独特CD4⁺T细胞亚群。该细胞分化和功能的异常被认为与免疫紊乱、病毒感染、肿瘤等多种疾病的发生关系密切^[1-2]。银屑病是一种以多细胞、多分子介导自身免疫异常为核心的炎症性皮肤病^[3-4],病程持久又容易复发,患病率逐年攀升,而经典治疗方式相对滞后^[5-7]。现已发现中药在银屑病的补充和替代治疗中疗效显著^[8],且近年来在银屑病免疫领域的研究中Tfh细胞与银屑病发病关系被渐渐重视,在中医药的研究探索中Tfh细胞和其相关分子的药物应激逐步受到关注^[9],认为中药可通过介导Tfh细胞而发挥银屑病的治疗作用。本文通过梳理国内外文献报道和实验数据结果,对Tfh细胞、Tfh同银屑病的联系,以及中药对Tfh和其相关分子的干预调节等问题综述如下。

1 Tfh

1.1 Tfh分化发育 Tfh的分化发育从幼稚的CD4⁺T细胞开始,是一个涉及多因素、多阶段的繁琐过程^[10-11],具体可分为起始阶段、维持阶段以及全极化阶段。分化的起始阶段开始于T细胞区,刺激分子和由树突状细胞(DC)等抗原呈递细胞分泌的白细胞介素(IL)-6以肽信号的形式刺激幼稚的CD4⁺T细胞表面的IL-6受体(IL-6R),诱导B细胞淋巴瘤-6(Bcl-6)的表达,启动分化过程^[12]。Bcl-6拮抗B淋巴细胞诱导成熟蛋白(Blimp)-1而阻断非Tfh分化途径^[13],并诱导CD4⁺T细胞共刺激因子(ICOS)和程序性死亡蛋白(PD)-1的表达增加,又协同DCs表面抗原分化簇(CD)80、CD86和诱导性协同刺激因子配体(ICOSL)刺激CD4⁺T细胞的CXCR5表达上调,CCR7和重组蛋白P-选择素糖蛋白配体-1(PSGL-1)表达下调,而促进CD4⁺T细胞转化成为前Tfh细胞(pre-Tfh),并引导其向T-B淋巴细胞边界迁移和进入滤泡^[14],进行下一阶段。

维持阶段在T-B淋巴细胞交接区进行^[15-16],在此区域pre-Tfh细胞会规避对Bcl-6有抑制作用的IL-2和IL-7,而趋向同IL-6结合,以促进Tfh细胞发育和其特性的维持^[17]。此外旁观的B淋巴细胞上调ICOSL,优化了ICOS信号传导,既增加CXCR5的进一步表达,又加强边界处pre-Tfh细胞磷脂酰肌醇3-激酶(PI3K)依赖性运动^[18-19],从而令CXCR5⁺T

细胞更准确感知滤泡中心处的趋化因子配体(CXCL)13,并有效地越过边界向滤泡迁移。pre-Tfh细胞与周围B细胞结合后增殖并进入滤泡中心,二者间稳定相互作用初步完成生发中心(GC)的构建,进入第三阶段。

全极化阶段发生在GC,在该阶段B细胞向pre-Tfh细胞提供额外信号以驱动生发中心Tfh细胞(GC-Tfh)细胞分化^[20-21]。分化完成的GC-Tfh细胞高表达CXCR5、Bcl-6、PD-1、淋巴细胞信号刺激因子相关蛋白(SAP)、B和T淋巴细胞弱化因子(BTLA)等,并保持高度的保守性^[22],为GC-B细胞的增殖发育和功能维持提供信号传导。从pre-Tfh细胞跨越边界到GC形成,PD-1水平逐渐上调并在GC处表达达峰值,维持了GC的选择严格型性,确保高亲和力的B细胞同Tfh细胞结合^[23]。Tfh的分化发育过程见图1。

1.2 Tfh功能特点

1.2.1 构建生发中心 Tfh细胞主要功能是帮助GC的构建和发育。GC组成主要依赖于GC-Tfh细胞、GC-B细胞、DCs和间质等,而B淋巴细胞的活化和介导免疫应答的前提需要GC的完整性。在GC中,分化完成的GC-Tfh细胞高表达的PD-1将Tfh细胞聚集到GC^[24],Tfh细胞再经抗原受体(TCR)识别GC-B细胞表达的主要组织相容性复合体(MHC)Ⅱ,选择性的同B细胞结合,最终Tfh细胞又通过分泌IL-21,和诱导Bcl-6表达等方式^[25],促进高亲和力B细胞的克隆、发育以及浆细胞的分化^[26-27],增强机体免疫,对抗和防御病原侵害。

1.2.2 迁移转化 不同于B细胞的固定状态,Tfh细胞能够在多个GCs中进行迁移。离开GC后Tfh细胞活性和极化降低,伴随Bcl-6表达下调和白细胞介素-7 α 受体(IL-7R α)表达上调,转化为静息状态的记忆Tfh细胞,而记忆Tfh细胞是记忆T细胞群的主要组成部分^[2]。

1.2.3 亚群极化 Tfh亚群丰富,下游分子众多。研究发现Tfh的极化方向受主导细胞因子环境的诱导^[28-29],除主调节因子Bcl-6外,其他谱系的调节因子如T-box家族的新型转录因子(T-bet)、转录因子3(GATA3)、维甲酸相关孤儿核受体 γ T(ROR γ T)^[30]也可见于Tfh细胞中表达。这些表达双重转录调节因子的细胞被认为是Tfh细胞的亚群,又根据其表

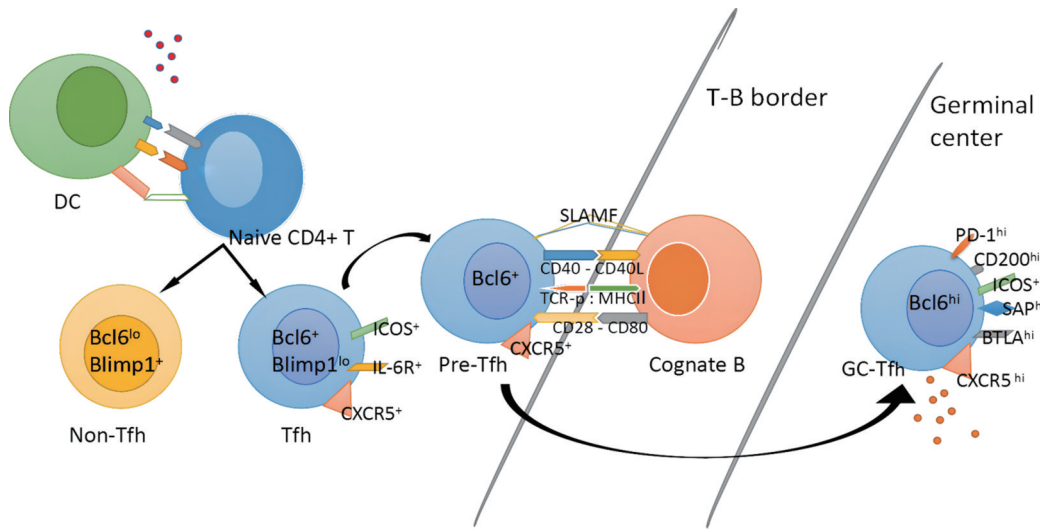


图1 Tfh分化发育过程

Fig. 1 Differentiation and development of Tfh cells

面分子CXCR3和CCR6的不同表型分别给予命名Tfh1细胞、Tfh2细胞及Tfh17细胞,并能够发挥出与相应的辅助性T细胞(Th)相似的分泌功能。Tfh1细胞可分泌Th1型细胞分子 γ 干扰素(IFN- γ),Tfh2细胞以分泌Th2型细胞分子IL-4、IL-5、IL-10为主,Tfh17细胞分泌Th17型细胞分子IL-17、IL-22。Tfh和其亚群所分泌的分子单独或联合参与机体各种免疫应答过程^[31],并与自身免疫性和感染性疾病的发病密切相关。

2 Tfh与银屑病的联系

银屑病发生的关键环节是以T细胞为基点覆盖多亚群、多分子、多通路、多交互的免疫异常反应^[32-33]。Tfh作为CD4⁺T细胞群体的重要组成部分,其细胞本身的活化增殖(包括Tfh1/Tfh2/Tfh17细胞比例的变化)以及相关分子(IL-21、PD-1、IFN- γ 、IL-17等细胞分子)水平的表达异常均与银屑病的产生有密切联系。

2.1 Tfh细胞水平与银屑病 Tfh细胞自身即是导致银屑病发病的致病因素,影响着机体免疫反应。NIU等^[34]首次发现与健康人群相比,Tfh细胞频率在银屑病患者血清中更高并与严重程度正相关。WANG等^[35]检测银屑病患者皮损和非皮损皮肤组织中Tfh细胞的浸润情况,发现皮损区Tfh细胞数量显著增加;又测定循环滤泡辅助性T细胞(cTfh)在银屑病患者经阿维A治疗前后的水平和活化程度,结果显示经阿维A干预Tfh细胞表达和分泌的细胞因子水平均降低。王英^[36]对Tfh细胞亚群的研究表明,银屑病患者外周血Tfh17细胞表达升高,其频率与银屑病皮损面积和严重性指数(PASI)呈正相关,

且(Tfh17+Tfh2)/Tfh1值增高。以上研究均表明Tfh细胞参与了银屑病的发病过程,其表达的异常和亚群的变化是银屑病发病的重要征象。

2.2 Tfh相关分子与银屑病

2.2.1 Tfh细胞特征性表达分子与银屑病 IL-21是Tfh细胞分泌的主要致病分子,IL-21作用于角质形成细胞表面分布的受体蛋白,通过激活丝裂原活化蛋白激酶(MAPK)途径可诱导角质形成细胞的生成。既往研究证实IL-21在银屑病患者中高表达和皮损严重程度间呈现正相关性,皮内注射IL-21可导致表皮增生和炎症细胞浸润,并上调IFN- γ 、IL-17A和IL-22的基因水平^[37]。IL-21的另一个重要靶细胞是Th17,后者被认为是银屑病发病机制中的关键细胞。IL-21是Th17分化和发挥免疫效应的必备条件,一方面为直接作用,在IL-6的协同下,结合细胞表面IL-21R诱导Th17分化和释放炎症因子,另一方面是通过抑制叉状头转录因子(FoxP3)的表达而下调调节性T细胞(Treg),阻碍其对Th17的负调控,使Th17/Treg平衡朝利于Th17方向偏斜的方式,间接帮助Th17参与银屑病的发病。据报道IL-21或IL-21R缺失小鼠Th17细胞的表达频率显著降低,而阻断IL-21能够减少炎症细胞,恢复角质细胞增殖和表皮厚度,降低IFN- γ 和IL-17A的转录^[38]。

Tfh细胞高表达PD-1、PD-1在对抗包括银屑病在内的多种自身免疫性疾病方面发挥重要作用^[39]。首先PD-1作为一种抑制因子通过抑制基因转录的方式对T细胞的活化和增殖产生反向作用,其次PD-1能够下调IFN- γ 等促炎因子表达,上调IL-10

等抑炎因子表达,最后PD-1可通过Janus酪氨酸蛋白激酶(JAK)/信号转导及转录激活因子(STAT)信号通路诱导Treg分化,参与免疫抑制。薛潇春等^[40]研究数据显示银屑病鼠模型外周血DCs和CD4⁺T中PD-1和配体PD-L1均下调。既往实验结果也显示PD-1敲除的银屑病小鼠其皮损程度也较对照组更为严重;角质形成细胞PD-1表达下调,重组PD-L1蛋白对银屑病小鼠的炎症症状有缓解作用^[41]。以上均说明细胞PD-1表达的不足是银屑病发病的内在重要原因之一。

2.2.2 Tfh亚群表达分子与银屑病 可由Tfh17细胞或经IL-21激活的Th17细胞分泌的细胞因子IL-17是构建和维持银屑病炎症表型的基础分子,能够通过由两种跨膜蛋白组成受体复合物的形式作用于角质形成细胞、真皮成纤维细胞以及DCs等介导炎症发生。IL-17有五种亚型即IL-17A-F,其中IL-17A是目前已知的与银屑病高度相关的分子,IL-17 mRNA在银屑病皮损处高表达,在正常皮肤表现阴性,且IL-17A血清含量与银屑病严重程度呈正相关^[42]。

Tfh1细胞分泌因子IFN- γ 在银屑病中的高表达。IFN- γ 能够协同肿瘤坏死因子- α (TNF- α)、IL-17A等分子,刺激表皮角质形成细胞的异常增生和诱导局部炎症反应,研究发现IFN- γ 以激活MAPK信号通路的方式,诱导角质形成细胞的过度增殖,导致表皮的增厚,产生红斑脱屑等银屑病样皮损^[43]。此外,Tfh相关的其他分子表达异常如IL-6、IL-4、IL-10、IL-22等均被认为和银屑病的发生发展有关^[44-46]。

3 中药对Tfh和其相关分子的干预调控

3.1 中药活性成分 随着对中药化学成分和药理作用研究的深入进行,多种应用于银屑病治疗过程中的中药提取物和有效组分被充分的发掘出来,如姜黄素、青藤碱、紫草素、络新妇苷、氧化苦参碱等,对Tfh的细胞水平表达和(或)Tfh的相关分子分泌有直接或间接的干预和调控作用。

姜黄、青风藤、青蒿的活性成分姜黄素、青藤碱和青蒿琥酯主要能够对Tfh的细胞表达水平产生影响。研究数据显示,姜黄素可能通过抑制IL-21的分泌而降低Tfh细胞频率,调节Tfh和滤泡调节性T细胞(Tfr)细胞数量之间的平衡^[47];青藤碱能经由下调Bcl-6 mRNA和Bcl-6蛋白表达的途径,创造Tfh细胞分化的不利条件,降低Tfh细胞比例和IL-21的分泌^[48];青蒿琥酯能够抑制JAK2和STAT3磷酸化

水平,影响IL-6和IL-21的JAK/STAT信号通路传导,减少Tfh细胞数量,降低Tfh比率^[49]。紫草、土茯苓、雷公藤的有效组分紫草素、络新妇苷以及雷公藤多苷则能够有效干预Tfh的相关分子的分泌表达水平。

动物实验结果显示,咪喹莫特诱导的银屑病小鼠经紫草素给药处理后,背部皮损减轻,皮损组织中与Tfh17相关的IL-17等分子水平和Yes激酶相关蛋白(YAP)、PDZ基序的辅转录激活子(TAZ) mRNA的表达下调,RAS结构相关家族基因1A(RASSF1A)mRNA的表达上调,说明紫草素能够通过抑制Hippo/YAP信号通路的方式,下调IL-17^[50];在络新妇苷对银屑病治疗机制的探讨中^[51],发现络新妇苷浓度依赖性减少小鼠背部皮损厚度、红斑鳞屑,且高浓度组能显著抑制IL-22的基因和蛋白表达以及p38 MAPK的磷酸化,而经p38 MAPK抑制剂处理的观察组人类永生表皮细胞(HaCaT)中IL-22呈过表达,由此可认为络新妇苷通过对p38 MAPK信号通路的干预,抑制了IL-22的表达;临床数据表明,雷公藤多苷可大幅改善红斑、浸润、脱屑的银屑病样皮损,并能够使Tfh17的相关分子IL-17的表达程度下调,Tfh2的相关分子IL-10的水平升高,提示雷公藤多苷对银屑病的治疗作用机制可能是通过对Tfh的相关分子的调控,阻碍免疫炎症反应,激活免疫耐受完成的^[52]。

此外,研究发现,氧化苦参碱可浓度依赖性降低小鼠Tfh细胞比例,而高剂量组氧化苦参碱能够更明显的下调小鼠IL-21的分泌水平和抑制Tfh细胞Bcl-6 mRNA的转录^[53],提示氧化苦参碱对Tfh细胞增殖和免疫效应有调控功能,同时此团队的另一项研究发现氧化苦参碱还能够抑制大鼠TNF- α 和IL-17A的产生、上调FoxP3和下调ROR γ t^[54]。综合两项研究,可认为氧化苦参碱在基因水平对Tfh细胞数量的调控作用和对IL-21、IL-17等Tfh功能分子的抑制功能,为苦豆子、苦参等药物应用于银屑病的治疗当中提供了科学理论支持,对未来银屑病的治疗用药选择亦有指导意义。

以上研究表明中药有效成分及活性物质,或直接作用于Tfh细胞和相关分子,或通过影响信号通路、基因转录过程、相关因子分泌等间接方式,完成了对Tfh和其相关分子的干预调控,这对未来银屑病中医定向治疗研究的靶点定位、药物选择,甚至于新药的研发都存在启示作用。

3.2 中药复方 银屑病作为一种慢性复发性皮肤

病,属于中医学中“白疔”的范畴。在中医理论和辨证论治的指导下,中药复方经过对机体气、血、阴、阳、寒、热的调整,而在银屑病治疗中取得令人满意的效果^[55]。多项临床观察和体内外实验的结果显示,中医经典方剂和名家临床验方治疗银屑病的机制可能与其对Tfh相关分子的干预功能存在联系。

中医经典方剂如四神丸、左金丸、清营汤常根据临床辨证而应用于不同银屑病证型的治疗当中,资料显示,四神丸能够降低小鼠肠道中Tfh和Tfh17细胞数量,和促进Blimp-1水平而拮抗Bcl-6、PD-1和PD-L1的表达,由此可认为其抑制Bcl-6/Blimp-1通路而阻碍了Tfh细胞的分化过程^[56];经左金丸干预后小鼠外周血中Tfh17细胞比例降低,Blimp-1蛋白表达水平上调,推测其对Blimp-1的调节是抑制Tfh分化的关键^[57];清营汤在降低银屑病患者PASI和皮肤病生活质量指数(DLQI)评分的同时,下调了IL-21、IL-17、ROR γ t等Tfh相关分子的表达,猜测其可能对Tfh17亚型的极化过程产生抑制^[58]。以上研究在药理方面为中医经典方剂治疗银屑病提供了理论依据。

除经典方剂外,多种治疗银屑病的临床验方,亦被证明能够对Tfh的相关分子进行有效干预。在Tfh细胞特征性表达分子方面,实验结果表明,银屑平丸(生地黄、白花蛇舌草、牡丹皮、大青叶、紫草、白鲜皮、半枝莲、山药、女贞子、墨旱莲、甘草、丹参)在延缓BALB/c小鼠(为专有名词,是一种白变种实验室老鼠,故未翻译)背部银屑病样皮损加重的同时,还抑制了小鼠血清中IL-21和IL-6的表达,推测这种对IL-21等Tfh细胞特征性表达分子的抑制作用,可能是其治疗银屑病机制所在^[59]。

临床数据显示,凉血潜阳药物一苓珠凉血方(黄芩、珍珠母、紫草、磁石、薏苡仁、甘草等)治疗寻常性银屑病,有效率高、疗效肯定,此外能够上调银屑病患者皮损处PD-1的mRNA和蛋白的表达,分析其对PD-1的促进作用是疗效发挥的原因之一^[60]。在Tfh亚群表达分子方面,报道显示,银屑1号(白花蛇舌草、土茯苓、板蓝根、生地黄、白鲜皮、车前草、半边莲、大黄等)缓解银屑病小鼠背部角质增厚的作用良好,又能够降低小鼠外周血中IFN- γ 、IL-17等分子的表达^[61];经清热凉血方(蛇莓、白英、土茯苓、白花蛇舌草、牡丹皮、生地黄、赤芍、紫草等)治疗的银屑病患者皮肤红斑变暗、脱屑症状好转,外周血中细胞因子测定可见IL-10的升高和IL-17、IFN- γ 的下降^[62];消银汤(生地黄、白花蛇舌草、紫

草、金银花、土茯苓、地榆、水蛭、桃仁、黄芩)在改善患者银屑病皮损的同时,下调了血清中IL-17、IL-22和TNF- α 的水平^[63],以上资料说明临床验方不局限于作用于Tfh细胞的特征性表达分子,其对Tfh1、Tfh2、Tfh17等细胞亚群所分泌的作用分子的调控作用亦和银屑病的免疫治疗机制关系紧密。

中药复方是多种中药的组合物,不同于单体成分,该体系的构成更为复杂、功能更为多样、潜在的作用机制也更为丰富。目前虽已知中药复方可对Tfh和其相关分子进行有效的干预调控,然其具体作用机制的研究和探索尚未完善,故在未来可以此为切入点开展更多如涉及传导通路、基因调控、分子交互的拓展性、延伸性科研工作。

3.3 小结 基于以上论述,将中药对Tfh和其相关分子的干预调控作用梳理整合如下表。中药对Tfh和其相关分子的干预调控见表1。

4 讨论和展望

滤泡辅助性T细胞已经被证明同银屑病的发生发展关系密切,在银屑病治疗过程中使用的中药活性成分或中药复方制剂均能够通过直接方式或间接作用而对Tfh的细胞水平和Tfh的相关分子进行调控干预,基于此点,应用中药治疗银屑病获得了更确切的说服力和更丰富的理论支持,同时也为未来银屑病治疗机制的科研探索和新药物的研制发明提供了更多可供参考的途径。

然而,当前的研究中仍然存在几点问题有待继续深入探究和完善:首先是对于Tfh细胞在银屑病发病中的具体机制研究还有完善的空间。目前研究主要集中于Tfh-IL-21-Th17-IL-17的细胞免疫,并不丰富,Tfh在体液免疫扮演着更为重要的角色,此点在风湿性疾病和炎症性肠病的研究中已经被证实^[64-65],这是否可以被银屑病的研究所借鉴,以发展银屑病免疫机制的科研和应用。其次是中药对Tfh的调控机制仍需继续明确。

现阶段对中药复方干预Tfh的研究仍多在Tfh的下游分子且观察指标相对简单,对于上游的基因表达、信号通路、分子交互等进一步机制的探索有待开展。目前关于Tfh细胞的离体实验研究很少,中药对Tfh细胞的直接作用效果并不明晰,对其亚群的研究也需更进一步。相信伴随着对Tfh的研究深入,以上问题会被逐渐攻克,再结合现实中临床对中医药治疗的依赖,在未来Tfh有望成为银屑病中医治疗的新靶点,银屑病的治法和疗效将会得以丰富和提高。

表1 中药对Tfh和其相关分子的干预调控

Table 1 Intervention effect of Chinese medicine on Tfh and candidates

类型	名称	干预水平	调控作用	参考文献
中药活性成分	姜黄素	细胞表达	抑制IL-21的分泌,降低Tfh细胞频率	[47]
	青藤碱		下调Bcl-6,创造Tfh细胞分化的不利条件	[48]
	青蒿琥酯		影响JAK/STAT信号通路传导,减少Tfh细胞数量	[49]
	紫草素	相关分子分泌表达	抑制Hippo/YAP信号通路,下调IL-17	[50]
	络新妇苷		抑制p38 MAPK信号通路,下调IL-22	[51]
	雷公藤多苷		降低IL-17、升高IL-10	[52]
	氧化苦参碱	细胞表达及相关分子分泌表达	抑制Bcl-6 mRNA的转录,减少Tfh;抑制IL-21、IL-17等功能分子分泌	[53-54]
中药复方	四神丸	细胞表达	抑制Bcl-6/Blimp-1通路,阻碍Tfh细胞的分化	[56]
	左金丸		上调Blimp-1,抑制Tfh分化	[57]
	清营汤		抑制Tfh17亚型的极化	[58]
	银屑平丸	相关分子分泌表达(Tfh细胞特征性表达分子)	抑制IL-21表达	[59]
	芩珠凉血方		上调PD-1水平	[60]
	银屑1号	相关分子分泌表达(Tfh亚群表达分子)	降低IFN- γ 、IL-17等分子表达	[61]
	清热凉血方		升高IL-10,降低IL-17、IFN- γ	[62]
	消银汤		下调IL-17、IL-22	[63]

[参考文献]

- [1] TANGYE S G, MA C S. Molecular regulation and dysregulation of T follicular helper cells - learning from inborn errors of immunity [J]. *Curr Opin Immunol*, 2021, 72(10):249-261.
- [2] DONG L, HE Y, CAO Y, et al. Functional differentiation and regulation of follicular T helper cells in inflammation and autoimmunity [J]. *Immunology*, 2021, 163(1):19-32.
- [3] DENG Y, CHANG C, LU Q. The inflammatory response in psoriasis: a comprehensive review [J]. *Clin Rev Allergy Immunol*, 2016, 50(3):377-389.
- [4] SINGH A, EASWARI T S. Recent advances in psoriasis therapy: trends and future prospects [J]. *Curr Drug Targets*, 2021, 22(15):1760-1771.
- [5] MICHALEK I M, LORING B, JOHN S M. A systematic review of worldwide epidemiology of psoriasis [J]. *J Eur Acad Dermatol Venereol*, 2017, 31(2):205-212.
- [6] SRIVASTAVA A K, CHAND Y T, KHERA H K, et al. Insights into interplay of immunopathophysiological events and molecular mechanistic cascades in psoriasis and its associated comorbidities [J]. *J Autoimmun*, 2021, 118(3):102614.
- [7] YANG K, OAK A, ELEWSKI B E. Use of IL-23 inhibitors for the treatment of plaque psoriasis and psoriatic arthritis: a comprehensive review [J]. *Am J Clin Dermatol*, 2021, 22(2):173-192.
- [8] 沈乐乐,沈浮,孙立新,等. 基于生物信息学方法探讨银屑病关键差异基因的免疫浸润机制及相关中药预测分析 [J]. *中药新药与临床药理*, 2021, 32(11):1663-1674.
- [9] 王傲,王英,李思彤,等. 滤泡辅助性T细胞及其在银屑病中的研究进展 [J]. *中国中西医结合皮肤性病学杂志*, 2020, 19(4):384-387.
- [10] VINUESA C G, LINTERMAN M A, YU D, et al. Follicular helper T cells [J]. *Annu Rev Immunol*, 2016, 34:335-368.
- [11] NAKAYAMADA S, TANAKA Y. T follicular helper (Tfh) cells in autoimmune diseases [J]. *Nihon Rinsho Meneki Gakkai Kaishi*, 2016, 39(1):1-7.
- [12] KRISHNASWAMY J K, ALSEN S, YRLID U, et al. Determination of T follicular helper cell fate by dendritic cells [J]. *Front Immunol*, 2018, 9:2169.
- [13] CHOI J, CROTTY S. Bcl-6-mediated transcriptional regulation of follicular helper T cells (TFH) [J]. *Trends Immunol*, 2021, 42(4):336-349.
- [14] VINUESA C G, CYSTER J G. How T cells earn the follicular rite of passage [J]. *Immunity*, 2011, 35(5):671-680.
- [15] CROTTY S. T follicular helper cell differentiation, function, and roles in disease [J]. *Immunity*, 2014, 41(4):529-542.
- [16] ISE W. Development and function of follicular helper

- T cells[J]. *Biosci Biotechnol Biochem*, 2016, 80(1): 1-6.
- [17] MCDONALD P W, READ K A, BAKER C E, et al. IL-7 signalling represses Bcl-6 and the TFH gene program[J]. *Nat Commun*, 2016, 7: 10285.
- [18] XU H, LI X, LIU D, et al. Follicular T-helper cell recruitment governed by bystander B cells and ICOS-driven motility[J]. *Nature*, 2013, 496(7446): 523-527.
- [19] WAN Z, LIN Y, ZHAO Y, et al. TFH cells in bystander and cognate interactions with B cells [J]. *Immunol Rev*, 2019, 288(1): 28-36.
- [20] KERFOOT S M, YAARI G, PATEL J R, et al. Germinal center B cell and T follicular helper cell development initiates in the interfollicular zone [J]. *Immunity*, 2011, 34(6): 947-960.
- [21] CROTTY S. T follicular helper cell biology: a decade of discovery and diseases[J]. *Immunity*, 2019, 50(5): 1132-1148.
- [22] GUSTAFSON C E, WEYAND C M, GORONZY J J. T follicular helper cell development and functionality in immune ageing[J]. *Clin Sci (Lond)*, 2018, 132(17): 1925-1935.
- [23] SHI J, HOU S, FANG Q, et al. PD-1 controls follicular T helper cell positioning and function [J]. *Immunity*, 2018, 49(2): 264-274.
- [24] SHIN D, KIM D S, KIM S H, et al. Decreased PD-1 positive blood follicular helper T cells in patients with psoriasis [J]. *Arch Dermatol Res*, 2016, 308(8): 593-599.
- [25] SHEIKH A A, GROOM J R. Transcription tipping points for T follicular helper cell and T-helper 1 cell fate commitment[J]. *Cell Mol Immunol*, 2021, 18(3): 528-538.
- [26] WEINSTEIN J S, HERMAN E I, LAINEZ B, et al. TFH cells progressively differentiate to regulate the germinal center response [J]. *Nat Immunol*, 2016, 17(10): 1197-1205.
- [27] NIEBUHR M, BELDE J, FAHNRICH A, et al. Receptor repertoires of murine follicular T helper cells reveal a high clonal overlap in separate lymph nodes in autoimmunity[J]. *Elife*, 2021, 10: 28.
- [28] UENO H, BANCHEREAU J, VINUESA C G. Pathophysiology of T follicular helper cells in humans and mice[J]. *Nat Immunol*, 2015, 16(2): 142-152.
- [29] SONG W, CRAFT J. T follicular helper cell heterogeneity: time, space, and function [J]. *Immunol Rev*, 2019, 288(1): 85-96.
- [30] SATO K. Helper T cell diversity and plasticity [J]. *Circ J*, 2014, 78(12): 2843-2844.
- [31] KURATA I, MATSUMOTO I, SUMIDA T. T follicular helper cell subsets: a potential key player in autoimmunity [J]. *Immunol Med*, 2021, 44(1): 1-9.
- [32] GRIFFITHS C, ARMSTRONG A W, GUDJONSSON J E, et al. Psoriasis [J]. *Lancet*, 2021, 397(10281): 1301-1315.
- [33] RADI G, CAMPANATI A, DIOTALLEVI F, et al. Novel therapeutic approaches and targets for treatment of psoriasis [J]. *Curr Pharm Biotechnol*, 2021, 22(1): 7-31.
- [34] NIU J, SONG Z, YANG X, et al. Increased circulating follicular helper T cells and activated B cells correlate with disease severity in patients with psoriasis [J]. *J Eur Acad Dermatol Venereol*, 2015, 29(9): 1791-1796.
- [35] WANG Y, WANG L, YANG H, et al. Activated circulating T follicular helper cells are associated with disease severity in patients with psoriasis [J]. *J Immunol Res*, 2016, doi: 10. 1155/2016/7346030.
- [36] 王英. 滤泡性辅助性T细胞及其亚群在寻常型银屑病患者中的特征及意义[D]. 北京:北京协和医学院, 2017.
- [37] REN H M, LUKACHER A E, RAHMAN Z, et al. New developments implicating IL-21 in autoimmune disease [J]. *J Autoimmun*, 2021, doi: 10. 1016/j. jaut. 2021. 102689.
- [38] KIM H J, KIM S H, KIM T G, et al. Interleukin-21 receptor signalling is not critically required for imiquimod-induced psoriasiform dermatitis in mice [J]. *Exp Dermatol*, 2018, 27(2): 191-195.
- [39] JUNG C J, YANG H J, BANG S H, et al. Clinicoprognostic and histopathological features of guttate and plaque psoriasis based on PD-1 expression [J]. *J Clin Med*, 2021, doi: 10. 3390/jcm10215200.
- [40] 薛潇春, 刘芳, 胡晋红. PD-1通路在咪喹莫特诱导的银屑病小鼠免疫细胞中的作用[J]. *药学服务与研究*, 2019, 19(1): 32-35, 40.
- [41] LIU S, XU J, WU J. The role of co-signaling molecules in psoriasis and their implications for targeted treatment [J]. *Front Pharmacol*, 2021, 12: 717042.
- [42] FRIEDER J, KIVELEVITCH D, MENTER A. Secukinumab: a review of the anti-IL-17A biologic for the treatment of psoriasis [J]. *Ther Adv Chronic Dis*, 2018, 9(1): 5-21.
- [43] 杨志波, 唐雪勇, 向丽萍. γ -干扰素诱导银屑病皮损角质形成细胞MAPK活性的研究[J]. *中国中西医结合皮肤性病学杂志*, 2012, 11(1): 14-16.

- [44] XU H, LIU J, NIU M, et al. Soluble IL-6R-mediated IL-6 trans-signaling activation contributes to the pathological development of psoriasis [J]. *J Mol Med (Berl)*, 2021, 99(7): 1009-1020.
- [45] DIVYAPRIYA D, PRIYADARSSINI M, INDHUMATHI S, et al. Evaluation of cytokine gene expression in psoriasis [J]. *Postepy Dermatol Alergol*, 2021, 38(5): 858-865.
- [46] MEGNA M, CAIAZZO G, PARISI M, et al. Eczematous drug eruption in psoriasis patients under anti-IL-17A: does IL-22 play a key role? [J]. *Clin Exp Dermatol*, 2021.
- [47] 李世权. 姜黄素抑制IL-21调控滤泡辅助性T细胞和滤泡调节性T细胞缓解小鼠实验性结肠炎的机制研究[D]. 南宁: 广西医科大学, 2018.
- [48] 许超. 青风藤制剂调控滤泡辅助性T细胞干预类风湿关节炎发病的研究[D]. 南京: 南京中医药大学, 2018.
- [49] DANG W Z, LI H, JIANG B, et al. Therapeutic effects of artesunate on lupus-prone MRL/lpr mice are dependent on T follicular helper cell differentiation and activation of JAK2-STAT3 signaling pathway [J]. *Phytomedicine*, 2019, 62: 152965.
- [50] 张凡, 王星星, 朱新景, 等. 紫草素通过调控 Hippo-YAP 信号通路对咪喹莫特诱导银屑病小鼠保护作用的研究 [J]. *现代中西医结合杂志*, 2021, 30(6): 578-583.
- [51] YU J, XIAO Z, ZHAO R, et al. Astilbin emulsion improves guinea pig lesions in a psoriasis-like model by suppressing IL-6 and IL-22 via p38 MAPK [J]. *Mol Med Rep*, 2018, 17(3): 3789-3796.
- [52] TUEKAM E G, 江从军. 雷公藤多苷对寻常型银屑病患者外周血 Th17/Treg 相关细胞因子的影响 [J]. *中华全科医学*, 2019, 17(8): 1272-1274.
- [53] 王刚, 杨勇娅, 姜昊, 等. 氧化苦参碱对小鼠滤泡辅助性T细胞免疫功能的影响 [J]. *宁夏医科大学学报*, 2018, 40(1): 33-36.
- [54] MA A, YANG Y, WANG Q, et al. Anti-inflammatory effects of oxymatrine on rheumatoid arthritis in rats via regulating the imbalance between Treg and Th17 cells [J]. *Mol Med Rep*, 2017, 15(6): 3615-3622.
- [55] 董晓宛, 罗莎, 白彦萍. 中医药治疗银屑病的现状研究进展 [J]. *北京中医药*, 2021, 40(8): 806-810.
- [56] LIU X K, ZHAO H M, WANG H Y, et al. Regulatory effect of sishen pill on Tfh cells in mice with experimental colitis [J]. *Front Physiol*, 2020, 11: 589.
- [57] 金晶, 蒋青青, 刘馥春, 等. 左金丸对溃疡性结肠炎小鼠滤泡辅助型T细胞的调控作用 [J]. *中药药理与临床*, 2020, 36(6): 53-57.
- [58] 王丽, 方玉甫, 周国秀, 等. 基于IL-23/Th17探讨清营汤治疗银屑病血热证的临床疗效及作用机制 [J]. *中国中药杂志*, 2019, 44(1): 175-180.
- [59] 徐文静, 席建元. 银屑平丸对BALB/c小鼠银屑病样模型血清中IL-6与IL-21表达的影响 [J]. *中医药导报*, 2018, 24(22): 17-20, 32.
- [60] 徐蓉, 缪晓, 李欣, 等. 凉血潜阳药物对寻常性银屑病血热证患者程序性死亡蛋白-1及其配体影响 [J]. *世界临床药物*, 2018, 39(4): 247-252.
- [61] 高扬, 孙文, 高艳峰, 等. 银屑1号下调小鼠银屑病模型炎症因子及NF- κ B表达的调控机制 [J]. *中国皮肤性病学杂志*, 2017, 31(10): 1131-1134.
- [62] 王菲菲, 张雪松, 白彦萍. 清热凉血方对血热型银屑病外周血CD4⁺T细胞表面TIGIT表达的影响 [J]. *吉林中医药*, 2021, 41(7): 911-914.
- [63] 贾金涛. 消银汤对寻常性银屑病患者免疫功能及血清IL-17、IL-22、TNF- α 水平的影响 [J]. *光明中医*, 2021, 36(9): 1390-1392.
- [64] 孔晓莉, 季娟, 顾志峰. Tfh细胞及其与风湿免疫性疾病的研究进展 [J]. *交通医学*, 2018, 32(4): 307-310.
- [65] SUN L, KONG R, LI H, et al. The role of T Follicular helper cells and interleukin-21 in the pathogenesis of inflammatory bowel disease [J]. *Gastroenterol Res Pract*, 2021, 2021: 9621738

[责任编辑 周冰冰]