

doi: 10.7499/j.issn.1008-8830.2014.12.006

论著 · 临床研究

CD4⁺CXCR5⁺Tfh 细胞比例及其调控 因素变化对哮喘患儿的影响

崔亚杰¹ 陈国洪¹ 王俊玲¹ 马琳¹ 郭晓玲¹ 廖建湘² 李成荣² 王国兵²

(1. 郑州市儿童医院呼吸内科, 河南 郑州 450003; 2. 深圳市儿童医院儿科研究所, 广东 深圳 518026)

[摘要] **目的** 探讨哮喘患儿外周血滤泡样辅助性 T 细胞 (CD4⁺CXCR5⁺Tfh 细胞) 比例及其转录调控因子 BCL-6、BLIMP-1 的表达变化。**方法** 依据病情将 64 例哮喘患儿分为哮喘急性期组 ($n=36$) 和哮喘缓解期组 ($n=28$), 另选取同期在我院行健康体检儿童 25 例为对照组。流式细胞术检测各组外周血 CD4⁺CXCR5⁺Tfh 细胞数量; 实时荧光定量 PCR 仪检测各组转录调控因子 BCL-6、BLIMP-1 mRNA 表达; 双抗夹心 ELISA 法检测血浆总 IgE、IL-2、IL-6、IL-21 浓度水平。**结果** 哮喘急性期组患儿 CD4⁺CXCR5⁺Tfh 细胞比例明显高于对照组及哮喘缓解期组 ($P<0.05$); 哮喘急性期组患儿 BCL-6 mRNA 表达水平显著高于对照组及哮喘缓解期组 ($P<0.05$), 而 BLIMP-1 mRNA 表达水平明显低于对照组及哮喘缓解期组 ($P<0.05$); 哮喘急性期组患儿血浆 IL-6 水平显著高于对照组 ($P<0.05$), 血浆 IL-21 和总 IgE 水平显著高于对照组和哮喘缓解期组 ($P<0.05$), 血浆 IL-2 水平明显低于对照组和哮喘缓解期组 ($P<0.05$); 血浆 IL-21 和 IL-6 水平与 CD4⁺CXCR5⁺Tfh 细胞数量呈正相关 (分别 $r=0.76$ 、 0.46 , 均 $P<0.05$), 与 IL-2 水平呈负相关 ($r=-0.68$, $P<0.05$)。**结论** 外周血 CD4⁺CXCR5⁺Tfh 细胞比例增高可能参与了儿童哮喘的急性发病过程, 转录调控因子 BCL-6 及 BLIMP-1 mRNA 的异常表达, 以及局部微环境中总 IgE 和细胞因子 IL-2、IL-6、IL-21 的浓度改变可能与哮喘患儿 CD4⁺CXCR5⁺Tfh 细胞分化异常有关。

[中国当代儿科杂志, 2014, 16(12): 1215-1219]

[关键词] 滤泡样辅助性 T 细胞; BCL-6; BLIMP-1; 白介素; 哮喘; 儿童

Alterations of CD4⁺CXCR5⁺Tfh cells and its transcription regulatory factors in children with asthma

CUI Ya-Jie, CHEN Guo-Hong, WANG Jun-Ling, MA Lin, GUO Xiao-Ling, LIAO Jian-Xiang, LI Cheng-Rong, WANG Guo-Bing. Department of Respiratory Disease, Zhengzhou Children's Hospital, Zhengzhou 450003, China (Email: mlgbwxw@163.com)

Abstract: Objective To study the alterations of follicular T helper cells (CD4⁺CXCR5⁺Tfh cells, Tfh) on circulating T lymphocytes in children with asthma, and to study the expression of transcription regulatory factors BCL-6 and BLIMP-1 mRNA. **Methods** Sixty-four children with asthma and 25 healthy controls were enrolled in this study. On the basis of the disease, the children with asthma were classified into acute phase group ($n=36$) and remission phase group ($n=28$). The flow cytometry was used to detect the proportion of CD4⁺CXCR5⁺Tfh cells on CD4⁺T lymphocytes. Real-time PCR was performed to detect the levels of BCL-6 mRNA and BLIMP-1 mRNA. The double-antibody Sandwich ELISA was used to detect plasma concentrations of total IgE, IL-2, IL-6 and IL-21. **Results** The proportion of CD4⁺CXCR5⁺Tfh cells was significantly higher in the acute group than in the control group and the remission group ($P<0.05$). Transcription levels of BCL-6 mRNA were significantly higher, while the inhibitory factors BLIMP-1 mRNA was significantly lower in the acute group than in the remission group and control group ($P<0.05$). The plasma concentration of IL-6 in the acute group increased significantly compared with the control group ($P<0.05$). Plasma concentrations of total IgE and IL-21 increased significantly, in contrast, plasma IL-2 concentration decreased significantly in the acute group, compared with the control group and the remission group ($P<0.05$). Correlation analysis showed that both IL-21 and IL-6 concentrations were positively correlated with the proportion of CD4⁺CXCR5⁺Tfh cells

[收稿日期] 2014-05-13; [接受日期] 2014-07-10

[基金项目] 郑州市儿童医院重点专科基金。

[作者简介] 崔亚杰, 男, 硕士, 住院医师。

($r=0.76$, $r=0.46$ respectively; $P<0.05$), while IL-2 level was negatively correlated with the proportion of Tfh cells ($r=-0.68$, $P<0.05$). **Conclusions** The abnormal proportion of CD4⁺CXCR5⁺Tfh cells might be involved in the immunological pathogenesis of acute asthma in children. The increased expression of BCL-6 mRNA and decreased expression of BLIMP-1 mRNA as well as the alterations of plasma total IgE, cytokines IL-2, IL-6 and IL-21 in microenvironment might account for the increased proportion of CD4⁺CXCR5⁺Tfh cells in children with acute asthma.

[Chin J Contemp Pediatr, 2014, 16(12): 1215-1219]

Key words: Follicular T helper cell; BCL-6; BLIMP-1; Interleukin; Asthma; Child

支气管哮喘(简称哮喘)是由多种细胞和炎症介质共同参与的一种慢性气道炎性高反应性疾病。其确切发病机制尚未阐明,研究表明免疫调节功能异常为哮喘发病的主要因素^[1]。滤泡样辅助性T细胞(follicular T helper cells, Tfh细胞)是近年来发现的效应性CD4⁺T细胞亚群,在促进B细胞增殖及分化、产生免疫球蛋白以及类别转换等免疫调控过程中具有重要作用^[2-3]。Tfh细胞的产生和分化受多种因素影响,如转录调控因子BLIMP-1、BCL-6、PD-1等,局部微环境细胞因子也可影响Tfh细胞分化^[3]。目前多种免疫功能紊乱性疾病如系统性红斑狼疮、风湿性关节炎、川崎病等患者发现其外周血Tfh细胞数量或功能异常^[4-6]。目前尚无哮喘患儿Tfh细胞及其转录调控因子的研究,因此本研究通过观察哮喘患儿外周血Tfh细胞的变化,为探讨哮喘的免疫发病机制提供新思路。

1 资料与方法

1.1 研究对象

选取2012年7月至2013年12月在我院呼吸科住院或门诊治疗的哮喘患儿64例为研究对象,所有患儿均根据《儿童支气管哮喘诊断与防治指南》(2008年版)^[7]确诊,依据病情将哮喘患儿分为哮喘急性期组和哮喘缓解期组。急性期组患儿36例,均初诊为哮喘或缓解后复发,其中男19例,女17例,平均年龄 4.1 ± 2.8 岁;缓解期组28例,均为药物治疗后哮喘症状及体征消失并持续3个月以上无发作者,其中男15例,女13例,平均年龄 4.8 ± 3.2 岁;同期选取在我院行健康体检儿童25例为对照组,其中男15例,女10例,平均年龄 4.5 ± 1.6 岁。所有患儿标本采集前3个月内均未应用糖皮质激素以及其他免疫抑制剂或免疫调节剂等;对照组儿童除外过敏性疾病、自身免疫炎症性疾病等病史。本研究经医院伦理委员会批准通过,并获得患儿家长知情同意。

1.2 标本采集

急性期哮喘患儿在用药治疗前,缓解期患儿在用药治疗后3个月,对照组儿童于行健康体检时,分别空腹采集外周静脉血2~3 mL,肝素钠抗凝。各组分别取300 μ L全血用于流式细胞分析;余全血行300 G/min离心10 min,提取上层血浆,−80℃保存,待用于检测血浆细胞因子及IgE水平;余血细胞加入等体积PBS液混匀后,采用Ficoll密度梯度离心法,分离出外周血单个核细胞(PBMC),稀释混匀后用于检测BCL-6和BLIMP-1 mRNA水平。

1.3 流式细胞术检测外周血CD4⁺CXCR5⁺Tfh细胞

全血法配制流式上机分析液,注入人丙种球蛋白(10 μ g)室温封闭15 min;分别加入FITC标记CD4单克隆抗体(美国Beckman公司)、PE标记CXCR5单克隆抗体(美国R.D公司),室温避光染色30 min;所有操作严格按照说明书进行,分析液4℃保存,并在2 h内上流式细胞仪(美国Beckman公司,Epics-XL4)检测。设同型对照,阴性表达控制在2%以内。流式细胞检测数据结果用EXP032 ADC软件分析。

1.4 实时荧光定量PCR检测BCL-6和BLIMP-1 mRNA表达水平

取已分离的PBMC细胞悬液,免疫磁珠法分离CD4⁺T细胞;按试剂盒(Ambion公司,AM1912)说明书步骤提取总RNA,逆转录合成cDNA。根据Genebank设计引物,BCL-6引物序列:上游引物:5'-ATGAGGAGTTTCGGGATGTC-3',下游引物:5'-CCTCTTCTGGGATTGTTTCC-3',片段长度177 bp;BLIMP-1引物序列:上游引物:5'-GGCTACAAGACCCTTCCCTAC-3';下游引物:5'-TCA-GGTGGACCTTCAGATTGG-3',片段长度132 bp; β -actin引物序列:上游引物:5'-GAGCTACGAGCTGCCTGACG-3',下游引物:5'-GTAGTTTCGTGGATGCCACAG-3',片段长度120 bp,所有引物由上海

英骏 (invitrogen) 公司合成。反应体系 (20 μ L): SYBR 8 μ L, 目的基因上下游引物各 1 μ L, β -actin 上下游引物各 1 μ L, cDNA 3 μ L, 灭菌水 5 μ L。反应条件: 95 $^{\circ}$ C 预变性 30 s; 95 $^{\circ}$ C 变性 10 s, 56 $^{\circ}$ C 退火 10 s, 72 $^{\circ}$ C 延伸 15 s, 共进行 40 个循环; 最后 72 $^{\circ}$ C 延伸 60 s。产物于 2% 琼脂糖凝胶上, 以 90 V 电泳 30 min 后回收纯化, 送上海 invitrogen 公司测序, 结果与 Genbank 中目的基因 mRNA 序列一致。应用 Relative Quantification 模式进行数据分析, 结果以目的基因/ β -actin 比值表示。

1.5 酶联免疫吸附试验检测细胞因子及 IgE 水平

取已分离 -80 $^{\circ}$ C 冰冻血浆, 4 $^{\circ}$ C 解冻。双抗夹心 ELISA 法检测血浆总 IgE、IL-2、IL-6、IL-21 浓度水平, 操作步骤详见说明书, 所有 ELISA 试剂盒购自 Bender 公司。

1.6 统计学分析

采用 SPSS 14.0 统计软件包对数据进行统计学分析, 正态分布计量资料以均数 $\pm$ 标准差 ($\bar{x} \pm s$) 表示, 多组数据比较采用单因素方差分析, 组间两两比较行 SNK- q 检验; Pearson 相关系数法用于相关性分析, $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 各组患儿外周血 CD4⁺CXCR5⁺Tfh 细胞水平比较

流式细胞仪检测到急性期哮喘患儿外周血 CD4⁺CXCR5⁺Tfh 细胞水平为 $18\% \pm 8\%$, 明显

高于健康对照组 ($10\% \pm 4\%$) 和哮喘缓解期组 ($10\% \pm 5\%$) ($P < 0.05$), 缓解期组和对照组比较差异无统计学意义 ($P > 0.05$), 见图 1。

2.2 实时荧光定量 PCR 检测各组 BCL-6 及 BLIMP-1 mRNA 表达水平

急性期组患儿 BCL-6 mRNA 表达水平高于健康对照组和缓解期组 ($P < 0.05$), 缓解期组与对照组比较差异无统计学意义 ($P > 0.05$); 急性期组患儿 BLIMP-1 mRNA 表达水平明显低于对照组和缓解期组 ($P < 0.05$), 缓解期组与对照组比较差异无统计学意义 ($P > 0.05$)。见表 1。

2.3 ELISA 法检测各组细胞因子浓度及 IgE 水平

急性期组和缓解期组患儿血浆 IL-6 水平差异无统计学意义 ($P > 0.05$), 但均高于对照组 ($P < 0.05$); 急性期组患儿血浆 IL-21 和总 IgE 水平显著高于对照组和缓解期组 ($P < 0.05$), 而 IL-21 和总 IgE 水平在对照组和缓解期组间差异无统计学意义 ($P > 0.05$); 急性期组患儿血浆 IL-2 水平显著低于对照组和缓解期组 ($P < 0.05$), 而 IL-2 水平在对照组和缓解期组间差异无统计学意义 ($P > 0.05$)。见表 2。

相关性分析显示, 急性期组患儿 CD4⁺CXCR5⁺Tfh 细胞数量与血浆总 IgE 和 IL-21 水平呈正相关 (分别 $r = 0.71$ 、 0.76 , 均 $P < 0.05$); 而 IL-6 水平与 CD4⁺CXCR5⁺Tfh 细胞数量相关系数较弱 ($r = 0.46$, $P < 0.05$); 血浆 IL-2 水平与 CD4⁺CXCR5⁺Tfh 细胞数量呈明显负相关 ($r = -0.68$, $P < 0.05$)。

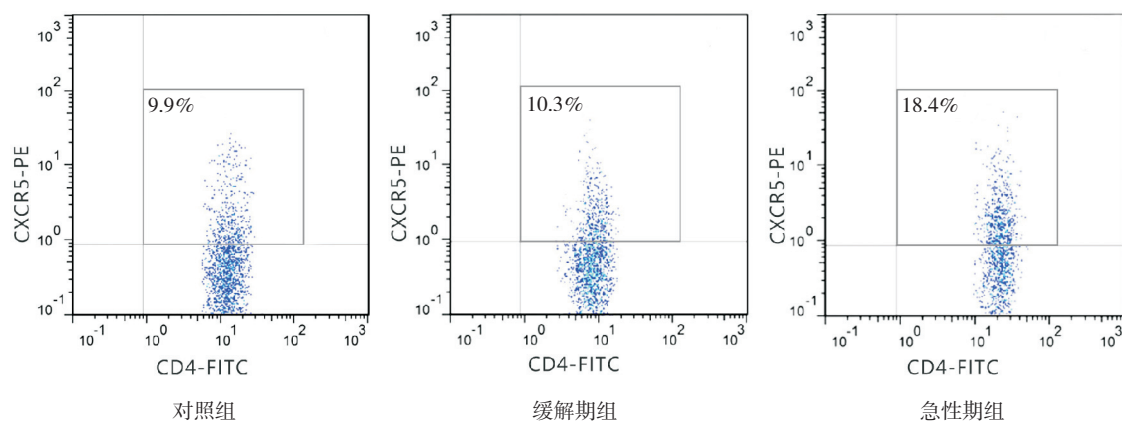


图1 流式细胞仪检测各组 CD4⁺CXCR5⁺Tfh 细胞水平 光散射和 CD4⁺ 细胞联合设门, 检测 CD4⁺ 细胞群内 CXCR5⁺ 阳性细胞比例, 即 CD4⁺CXCR5⁺Tfh 细胞比例 (右上象限内)。

表 1 各组 CD4⁺CXCR5⁺Tfh 细胞 BCL-6 和 BLIMP-1 mRNA 表达水平比较 ($\bar{x} \pm s$)

组别	例数	BCL-6 mRNA	BLIMP-1 mRNA
对照组	25	2.5 ± 0.9	3.3 ± 0.9
缓解期组	28	2.2 ± 1.2	3.6 ± 1.3
急性期组	36	3.9 ± 1.6 ^{a,b}	1.8 ± 0.6 ^{a,b}
F 值		23.4	29.6
P 值		<0.01	<0.01

注: a 示与对照组比较, $P < 0.05$; b 示与缓解期组比较, $P < 0.05$ 。

表 2 各组血浆细胞因子及 IgE 水平比较 ($\bar{x} \pm s$)

组别	例数	IL-6 (pg/mL)	IL-21 (pg/mL)	IL-2 (pg/mL)	IgE (IU/mL)
对照组	25	10.2 ± 2.5	139 ± 29	27 ± 7	141 ± 120
缓解期组	28	17.1 ± 6.7 ^a	149 ± 40	26 ± 8	153 ± 132
急性期组	36	18.2 ± 4.5 ^a	243 ± 43 ^{a,b}	21 ± 6 ^{a,b}	378 ± 125 ^{a,b}
F 值		20.2	43.2	24.7	39.2
P 值		<0.01	<0.01	<0.01	<0.01

注: a 示与对照组比较, $P < 0.05$; b 示与缓解期组比较, $P < 0.05$ 。

3 讨论

支气管哮喘是多细胞、多炎性介质参与的一种气道慢性炎症性疾病^[8], 确切病因及发病机制迄今尚未完全阐明。资料证实 Th1/Th2 细胞失衡、Treg 及 Th17 细胞异常、血 IgE 增高等均参与其发病, 提示免疫功能紊乱是哮喘发病的主要因素^[9-11]。研究发现, IgE 增高与哮喘的触发有关, 亦与哮喘发作的严重程度相关^[12], 表明哮喘本质为 IgE 介导的速发型变态反应和气道慢性炎症所致气道高反应性疾病。Tfh 细胞为近年来新发现的效应性 T 细胞亚群, 主要参与诱导并激活生发中心 B 细胞增殖、分化为浆细胞, 以及产生免疫球蛋白及其类别的转换 (IgG、IgM、IgE 等) 过程^[3,13]。近年来的研究发现, 多种自身免疫性疾病如风湿性关节炎^[5,14]、川崎病^[6]、自身免疫性甲状腺炎^[15]、糖尿病^[16]、血小板减少性紫癜^[17]等均发现有 Tfh 细胞存在异常分化, 且 Tfh 细胞增高程度与系统性红斑狼疮 (SLE) 的严重程度密切相关^[4]。成人哮喘研究结果也显示外周血 CD4⁺CXCR5⁺Tfh 细胞数量增加^[18]。然而有关儿童支气管哮喘 Tfh 细胞数量变化, 以及影响 Tfh 细胞分化的调控因素, 未见文献报道。

本研究发现急性期哮喘患儿外周血 CD4⁺CXCR5⁺Tfh 细胞水平明显高于健康对照组,

并在哮喘缓解期降低, 这与已有文献结果相一致^[18], 提示外周血 Tfh 细胞数量增加参与了哮喘的发病过程。Tfh 细胞为辅助 B 细胞生成抗体的主要亚群细胞, 且在免疫球蛋白类别的转换 (IgG、IgM、IgE 等) 过程具有重要的作用^[13]。文献资料显示, SLE 患者外周血 Tfh 细胞比例增高, 且与自身抗体滴度呈正相关^[4], 风湿性关节炎患者血 Tfh 细胞数量与疾病活动性以及抗-CCP 抗体水平密切相关^[14], 表明 Tfh 细胞病理性增多, 通过促进 B 细胞成熟转化为浆细胞, 参与疾病状态下自身抗体的产生。哮喘急性发作的本质为 IgE 介导的速发型超敏反应所致的气道痉挛, IgE 增高与哮喘的触发有关, 其抗体滴度与哮喘发作的严重程度密切相关^[12]。因此本研究分析 Tfh 细胞数量与哮喘患儿血浆总 IgE 浓度相关性, 结果显示哮喘患儿血 Tfh 细胞增高与血浆 IgE 水平有很高相关性 ($r=0.71$, $P < 0.05$), 推测哮喘患儿增多的 Tfh 细胞可能是通过诱导 IgE 产生从而参与哮喘的急性发病过程。

转录调控因子 BCL-6 和 BLIMP-1 是调控原始 CD4⁺T 细胞向 Tfh 细胞分化的重要调控因素^[3,19-20]。已知 BCL-6 为促转录因子, 可通过上调 CD4⁺T 细胞 CXCR5、PD-1、ICOS 等的表达^[19], 促使原始 T 细胞分化为 Tfh 细胞, 而过表达的 BLIMP-1、PD-1 可抑制 Tfh 细胞产生^[20]。BLIMP-1 为 Tfh 细胞的转录抑制因子, 主要通过抑制 BCL-6 mRNA 等的表达, 间接抑制初始 T 细胞向 Tfh 细胞的分化^[19]。本研究进一步观察 BCL-6 及 BLIMP-1 mRNA 表达水平, 结果显示哮喘急性期患儿 BCL-6 mRNA 表达水平明显高于健康对照组, 而 BLIMP-1 mRNA 表达量较对照组明显降低, 且 BCL-6 和 BLIMP-1 的异常表达在哮喘缓解期恢复正常, 提示哮喘急性期患儿外周血促转录因子 BCL-6 mRNA 表达上调、转录抑制因子 BLIMP-1 mRNA 表达下调, 促使原始 T 细胞分化为 Tfh 细胞。哮喘患儿 BCL-6 及 BLIMP-1 mRNA 的异常表达, 进一步支持哮喘患儿体内存在 Tfh 细胞的异常分化。

局部微环境细胞因子浓度的改变也可影响 Tfh 细胞分化, 其中 IL-2、IL-6、IL-21 是影响 Tfh 细胞的最主要因子^[3,13-14]。IL-6 和 (或) IL-21 等增加 Tfh 细胞转化, 成熟 Tfh 细胞又可分泌 IL-21 等细胞因子, 继续促进原始 T 细胞向 Tfh 细胞的转化, 形成正反馈环路^[3]。而 IL-2 可抑制 Tfh 细胞分

化。本研究结果显示,哮喘患儿急性发作期血浆IL-6及IL-21水平显著增高,IL-2浓度水平明显低于健康对照组及缓解期组,相关性分析结果显示IL-21、IL-6都与Tfh细胞数量呈正相关,而IL-2与Tfh细胞数量呈负相关,提示哮喘患儿血IL-6、IL-21以及IL-2参与Tfh细胞数量异常的调控。这些细胞因子是直接影响Tfh细胞转化或是通过转录调控因子BCL-6、BLIMP-1的表达间接调控Tfh细胞的分化,有待进一步的实验证实。

综上所述,儿童哮喘急性发作期外周血中CD4⁺CXCR5⁺Tfh细胞数量增加,且与IgE浓度呈正相关,提示Tfh细胞的异常分化可能参与了儿童哮喘的急性发病过程;转录调控因子BCL-6 mRNA表达上调及BLIMP-1 mRNA表达下调可能参与了哮喘患儿Tfh细胞异常分化的调控;Tfh细胞异常分化的调控还可能与微环境中细胞因子IL-6、IL-21和IL-2浓度改变有关。

[参 考 文 献]

- [1] Holgate ST. Innate and adaptive immune responses in asthma[J]. Nat Med, 2012, 18(5): 673-683.
- [2] Leavy O. T cells: The TFH-like transition of TH1 cells[J]. Nat Rev Immunol, 2012, 12(2): 74.
- [3] Ma CS, Deenick EK, Batten M, et al. The origins, function, and regulation of T follicular helper cells[J]. J Exp Med, 2012, 209(7): 1241-1253.
- [4] Simpson N, Gatenby PA, Wilson A, et al. Expansion of circulating T cells resembling follicular helper T cells is a fixed phenotype that identifies a subset of severe systemic lupus erythematosus[J]. Arthritis Rheum, 2010, 62(1): 234-244.
- [5] Ma J, Zhu C, Ma B, et al. Increased frequency of circulating follicular helper T cells in patients with rheumatoid arthritis[J]. Clin Dev Immunol, 2012, 2012: 827480.
- [6] 孔凡贞,李成荣,李秋,等.急性期川崎病患儿滤泡辅助性T细胞改变观察[J].中华微生物学和免疫学杂志,2011,31(11): 1027-1030.
- [7] 中华医学会儿科学会呼吸学组,《中华儿科杂志》编辑委员会.儿童支气管哮喘诊断与防治指南[J].中华儿科杂志,2008,46(10): 745-753.
- [8] 杨锡强.小儿哮喘的免疫学发病机制及其对策[J].中国当代儿科杂志,2001,3(5): 487-490.
- [9] 阳艳丽,潘玉琴,何帮顺,等.哮喘患儿外周血调节性T细胞和Th1/Th2的变化及其与哮喘病情的关系[J].中国当代儿科杂志,2011,13(6): 482-486.
- [10] Peters MC, Fahy JV. Type 2 immune responses in obese individuals with asthma[J]. Am J Respir Crit Care Med, 2013, 188(6): 633-634.
- [11] Martinez FD. Maturation of immune responses at the beginning of asthma[J]. J Allergy Clin Immunol, 1999, 103(3 Pt 1): 355-361.
- [12] Kuhl K, Hanania NA. Targeting IgE in asthma[J]. Curr Opin Pulm Med, 2012, 18(1): 1-5.
- [13] Tangye SG, Ma CS, Brink R, et al. The good, the bad and the ugly-TFH cells in human health and disease[J]. Nat Rev Immunol, 2013, 13(6): 412-426.
- [14] Liu R, Wu Q, Su D, et al. A regulatory effect of IL-21 on T follicular helper-like cell and B cell in rheumatoid arthritis[J]. Arthritis Res Ther, 2012, 14(6): R255.
- [15] Zhu C, Ma J, Liu Y, et al. Increased frequency of follicular helper T cells in patients with autoimmune thyroid disease[J]. J Clin Endocrinol Metab, 2012, 97(3): 943-950.
- [16] Xu X, Shi Y, Cai Y, et al. Inhibition of increased circulating Tfh cell by anti-CD20 monoclonal antibody in patients with type 1 diabetes[J]. PLoS One, 2013, 8(11): e79858.
- [17] 姚鑫,李成荣,王国兵,等.儿童持续性免疫性血小板减少性紫癜患儿滤泡辅助性T细胞改变初探[J].中华微生物学和免疫学杂志,2013,33(11): 833-838.
- [18] 龚芳,苏强,申卫红,等.支气管哮喘患者外周血CD4⁺CXCR5⁺滤泡辅助性T细胞样细胞的变化及其意义[J].南京医科大学学报(自然科学版),2013,33(1): 102-104.
- [19] Johnston RJ, Poholek AC, DiToro D, et al. Bcl6 and Blimp-1 are reciprocal and antagonistic regulators of T follicular helper cell differentiation[J]. Science, 2009, 325(5943): 1006-1010.
- [20] Nurieva RI, Chung Y, Martinez GJ, et al. Bcl6 mediates the development of T follicular helper cells[J]. Science, 2009, 325(5943): 1001-1005.

(本文编辑:万静)