ISSN 1009-3079 (print)
ISSN 2219-2859 (online)

世界华人消化杂志

世界华人消化杂志

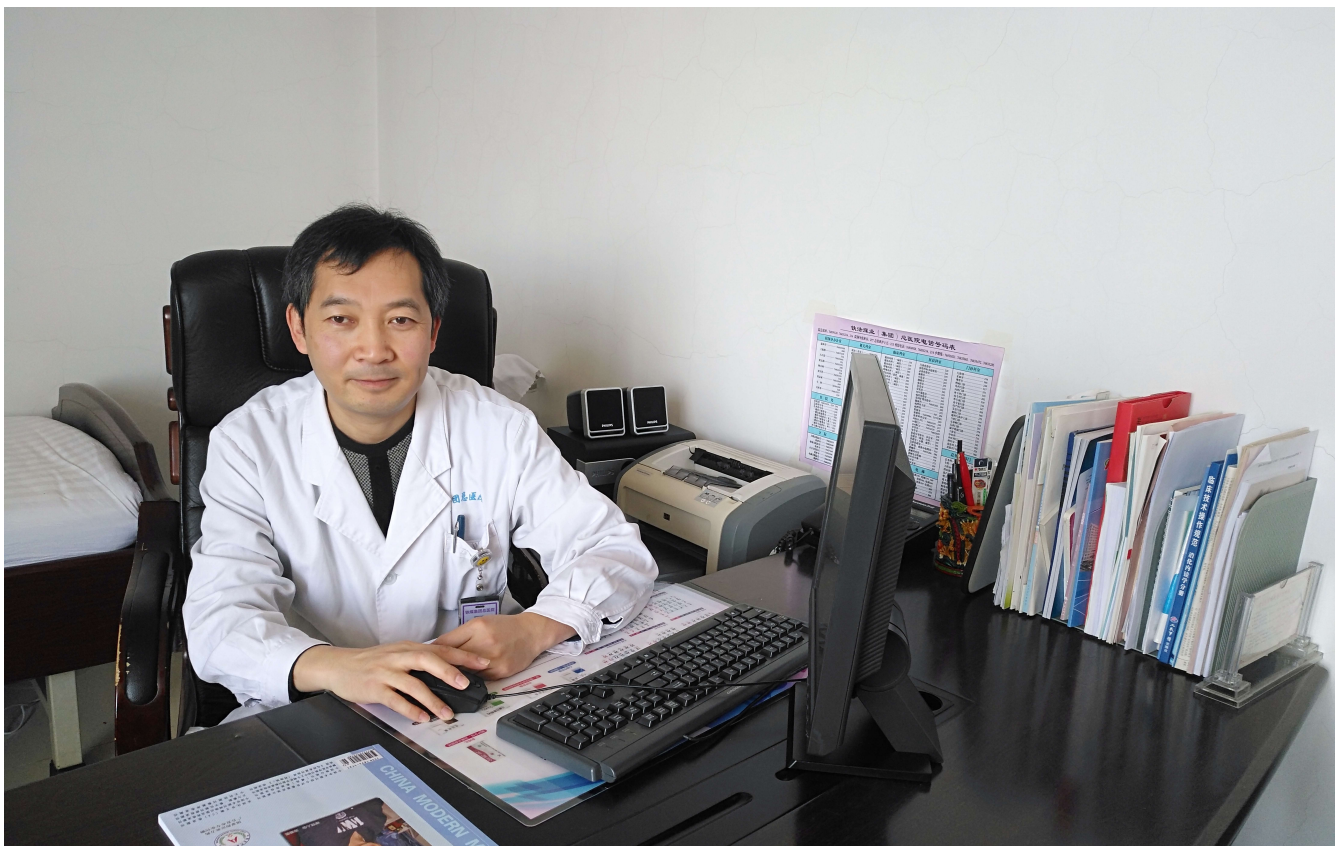
www.wjgnet.com

WORLD CHINESE JOURNAL OF DIGESTOLOGY

Shijie Huaren Xiaohua Zazhi

2018 年 5 月 18 日　　第 26 卷　　第 14 期　　(Volume 26 Number 14)

二零一八年五月十八日　　第二十六卷　　第十四期



14/2018

ISSN 1009-3079

《世界华人消化杂志》是一本高质量的同行评议, 开放获取和在线出版的学术刊物. 本刊被美国《化学文摘(Chemical Abstracts, CA)》, 荷兰《医学文摘库/医学文摘(EMBASE/Excerpta Medica, EM)》和俄罗斯《文摘杂志(Abstract Journal, AJ)》数据库收录.

WCJD 世界华人消化杂志®

目　次

2018年5月18日 第26卷 第14期 (总第598期)

述评

基础研究

临床研究

文献综述

临床实践

消　　息

封面故事

石振东, 副主任医师, 副教授, 112700, 辽宁省铁岭市调兵山市振兴路3号, 沈阳医学院附属铁法煤业集团总医院老年病科. 曾长期耕耘在基层大内科一线, 拥有丰富的临床经验, 目前主要从事老年疾病的研究, 擅长疑难重症的诊治. 担任《世界华人消化杂志》、《国际临床报告》编委、《中国当代医药》审稿专家. 以第一作者、通讯作者在国内外科技核心期刊及学术期刊发表论文50余篇.

本期责任人

编务 李香; 送审编辑 马亚娟; 组版编辑 张砚梁; 英文编辑 王天奇; 责任编辑 崔丽君; 形式规范审核编辑部主任 马亚娟; 最终清样审核总编辑 马连生

世界華人消化杂志

Shijie Huaren Xiaohua Zazhi

吴阶平　题写封面刊名
陈可冀　题写版权刊名

(旬刊)

创　刊 1993-01-15
改　刊 1998-01-25
出　版 2018-05-18
原刊名 新消化病学杂志

期刊名称
世界华人消化杂志

国际标准连续出版物号
ISSN 1009-3079 (print) ISSN 2219-2859 (online)

编辑部
马亚娟, 主任
《世界华人消化杂志》编辑部
Baishideng Publishing Group Inc
7901 Stoneridge Drive, Suite 501, Pleasanton, CA 94588, USA
Fax: +1-925-223-8242
Telephone: +1-925-223-8243
E-mail: wcjd@wjgnet.com
http://www.wjgnet.com

出版
百世登出版集团有限公司
Baishideng Publishing Group Inc
7901 Stoneridge Drive, Suite 501, Pleasanton, CA 94588, USA
Fax: +1-925-223-8242
Telephone: +1-925-223-8243
E-mail: bpgoffice@wjgnet.com
http://www.wjgnet.com

制作
北京百世登生物医学科技有限公司
100025, 北京市朝阳区东四环中路62号, 远洋国际中心D座903室
电话: 010-85381892
传真: 010-85381893

《世界华人消化杂志》是一本高质量的同行评议, 开放获取和在线出版的学术刊物. 本刊被美国《化学文摘(Chemical Abstracts, CA)》, 荷兰《医学文摘库/医学文摘(EMBASE/Excerpta Medica, EM)》、俄罗斯《文摘杂志(Abstract Journal, AJ)》数据库收录.

《世界华人消化杂志》正式开通了在线办公系统(https://www.baishideng.com), 所有办公流程一律可以在线进行, 包括投稿、审稿、编辑、审读, 以及作者、读者和编者之间的信息反馈交流.

特别声明
本刊刊出的所有文章不代表本刊编辑部和本刊编委会的观点, 除非特别声明. 本刊如有印装质量问题, 请向本刊编辑部调换.

定价
每期90.67元 全年36期3264.00元

WCJD 世界华人消化杂志®

Contents

Volume 26 Number 14 May 18, 2018

EDITORIAL

BASIC RESEARCH

CLINICAL RESEARCH

REVIEW

CLINICAL PRACTICE

Contents

World Chinese Journal of Digestology
Volume 26 Number 14 May 18, 2018

COVER

Editorial Board Member of *World Chinese Journal of Digestology,* Zhen-Dong Shi, Associate Chief Physician, Associate Professor, Department of Geriatrics, Tiefa Coal Group General Hospital, Zhenxing Road No. 3, Tieling 112700, Liaoning Province, China

Indexed/Abstracted by

Chemical Abstracts, EMBASE/Excerpta Medica, Abstract Journals, and Scopus.

RESPONSIBLE EDITORS FOR THIS ISSUE

Assistant Editor: *Xiang Li* Review Editor: *Ya-Juan Ma* Electronic Editor: *Yan-Liang Zhang* English Language Editor: *Tian-Qi Wang* Editor-in-Charge: *Li-Jun Cui* Proof Editor: *Ya-Juan Ma* Layout Reviewer: *Lian-Sheng Ma*

Shijie Huaren Xiaohua Zazhi

Founded on January 15, 1993
Renamed on January 25, 1998
Publication date May 18, 2018

NAME OF JOURNAL
World Chinese Journal of Digestology

ISSN
ISSN 1009-3079 (print) ISSN 2219-2859 (online)

EDITORIAL OFFICE
Ya-Juan Ma, Director
World Chinese Journal of Digestology
Baishideng Publishing Group Inc
7901 Stoneridge Drive, Suite 501, Pleasanton, CA 94588, USA
Fax: +1-925-223-8242
Telephone: +1-925-223-8243
E-mail: wcjd@wjgnet.com
http://www.wjgnet.com

PUBLISHER
Baishideng Publishing Group Inc
7901 Stoneridge Drive, Suite 501, Pleasanton, CA 94588, USA
Fax: +1-925-223-8242
Telephone: +1-925-223-8243
E-mail: bpgoffice@wjgnet.com
http://www.wjgnet.com

PRODUCTION CENTER
Beijing Baishideng BioMed Scientific Co., Limited Room 903, Building D,
Ocean International Center,
No. 62 Dongsihuan Zhonglu,
Chaoyang District, Beijing 100025, China
Telephone: +86-10-85381892
Fax: +86-10-85381893

PRINT SUBSCRIPTION
RMB 90.67 Yuan for each issue
RMB 3264 Yuan for one year

INSTRUCTIONS TO AUTHORS
Full instructions are available online at http://www.wjgnet.com/1009-3079/Nav/36. If you do not have web access, please contact the editorial office.

WCJD 世界华人消化杂志®

在线投稿: https://www.baishideng.com

世界华人消化杂志 2018年5月18日; 26(14): 821-826

DOI: 10.11569/wcjd.v26.i14.821

ISSN 1009-3079 (print) ISSN 2219-2859 (online)

述评 EDITORIAL

调控BCL-6信号干预Tfh细胞分化: 治疗炎症性肠病新策略

刘端勇, 刘雪珂, 鹿秀云, 陈 芳, 赵海梅

刘端勇, 鹿秀云, 江西中医药大学科技学院 江西省南昌市 330004

刘端勇, 江西省中药药理学重点实验室 江西省南昌市 330004

刘雪珂, 陈芳, 江西中医药大学2017级研究生 江西省南昌市 330004

赵海梅, 江西中医药大学生命科学院 江西省南昌市 330004

刘端勇, 教授, 博士生导师, 研究方向为中药免疫药理.

基金项目: 国家自然科学基金项目, Nos. 81460679, 81760808; 江西省自然科学基金项目, Nos. 20171BAB205088, 20171BAB215057; 江西省卫生厅中医药科研计划, Nos. 2017A248, 20185510, 20185511.

作者贡献分布: 刘端勇与赵海梅共同完成本文; 刘雪珂与陈芳负责文献检索与整理; 鹿秀云负责校对和修改论文

通讯作者: 赵海梅, 副教授, 330004, 江西省南昌市梅岭大道1688号, 江西中医药大学生命科学院. haimei79@163.com
电话: 0791-79118923

收稿日期: 2018-04-03
修回日期: 2018-05-06
接受日期: 2018-05-09
在线出版日期: 2018-05-18

Regulating BCL-6 signaling pathway to control Tfh cell differentiation: A new strategy for treatment of inflammatory bowel disease

Duan-Yong Liu, Xue-Ke Liu, Xiu-Yun Lu, Fang Chen, Hai-Mei Zhao

Duan-Yong Liu, Xiu-Yun Lu, Science and Technology College, Jiangxi University of Traditional Chinese Medicine, Nanchang 330004, Jiangxi Province, China

Duan-Yong Liu, Key Laboratory of Pharmacology of Traditional Chinese Medicine, Nanchang 330004, Jiangxi Province, China

Xue-Ke Liu, Fang Chen, Jiangxi University of Traditional Chinese Medicine, Nanchang 330004, Jiangxi Province, China

Hai-Mei Zhao, School of Life Sciences, Jiangxi University of Traditional Chinese Medicine, Nanchang 330004, Jiangxi Province, China

Supported by: National Natural Science Foundation of China, No. 81460679 and No. 81760808; Jiangxi Provincial Natural Science Foundation, No. 20171BAB205088 and No. 20171BAB215057; Jiangxi Provincial Department of Health Traditional Chinese Medicine Research Plan, No. 2017A248, No. 20185510, and No. 20185511.

Correspondence to: Hai-Mei Zhao, Associate Professor, School of Life Sciences, Jiangxi University of Traditional Chinese Medicine, 1688 Meiling Road, Nanchang 330004, Jiangxi Province, China. haimei79@163.com

Received: 2018-04-03
Revised: 2018-05-06
Accepted: 2018-05-09
Published online: 2018-05-18

Abstract

Since the discovery of follicular helper T (Tfh) cells, there has been a great deal of evidence that this cell type is involved in the pathogenesis of inflammatory bowel disease. Different cytokines secreted by different subtypes of Tfh cells play an important role in the pathogenesis of inflammatory bowel disease, and thus provide an important approach for the targeted treatment of this disease. As a key transcription factor in Tfh cell differentiation, BCL-6 signaling can regulate the proliferation and differentiation of Tfh cells. In the absence of BCL-6 signaling, Tfh cells cannot be produced. BCL-6 signaling can also effectively regulate Tfh cell differentiation through positive regulation, negative regulation, and epigenetics. Abnormal regulation of BCL-6 signaling can induce abnormal differentiation of Tfh and lead to the occurrence of inflammatory bowel disease. Therefore, Tfh cell differentiation can be regulated by intervention of BCL-6 signaling, which may be used as a new strategy for the treatment of inflammatory bowel disease.

Key Words: BCL-6 signaling; Tfh cells; Inflammatory bowel disease; Differentiation; Regulation

Liu DY, Liu XK, Lu XY, Chen F, Zhao HM. Regulating BCL-6 signaling pathway to control Tfh cell differentiation: A new strategy for treatment of inflammatory bowel disease. Shijie Huaren Xiaohua Zazhi 2018; 26(14): 821-826 URL: http://www.wjgnet.com/1009-3079/full/v26/i14/821.htm DOI: http://dx.doi.org/10.11569/wcjd.v26.i14.821

摘要

自滤泡辅助性T细胞(follicular helper T cells, Tfh细胞)发现以来, 大量证据表明与炎症性肠病的发病有关. Tfh细胞及其亚群分泌不同细胞因子皆可在炎症性肠病的发病过程中扮演重要角色, 为靶向治疗炎症性肠病提供重要思路. BCL-6信号作为Tfh细胞分化途径上的关键性转录因子, 可调控Tfh细胞的增殖、分化. 在BCL-6信号缺乏时无法产生Tfh细胞, 且BCL-6信号也可通过正性调控、负性调控以及表观遗传学等多种途径有效调控Tfh细胞的分化. 在BCL-6信号调控异常时可导致Tfh的分化异常导致炎症性肠病的发生. 因此可以通过干预BCL-6信号来调控Tfh细胞分化来作为治疗炎症性肠病新的有效靶点.

关键词: BCL-6信号; Tfh细胞; 炎症性肠病; 分化; 调控

核心提要: 炎症性肠病(inflammatory bowel disease, IBD)是慢性非特异性肠道炎症, 免疫状态紊乱是其公认的发病机制之一. BCL-6信号多种途径参与滤泡辅助性T细胞的分化, 并与之一道参与IBD的发病过程, 为IBD的治疗提供了新的思路.

刘端勇, 刘雪珂, 鹿秀云, 陈芳, 赵海梅. 调控BCL-6信号干预Tfh细胞分化: 治疗炎症性肠病新策略. 世界华人消化杂志 2018; 26(14): 821-826 URL: http://www.wjgnet.com/1009-3079/full/v26/i14/821.htm DOI: http://dx.doi.org/10.11569/wcjd.v26.i14.821

0 引言

自从2000年Schaerli等[1]和Breitfeld等[2]发现滤泡辅助性T细胞(follicular helper T cells, Tfh细胞)以来, 越来越多的证据表明, Tfh或其效应分子的异常是导致包括炎症性肠病(inflammatory bowel disease, IBD)在内的自身免疫性疾病发病的重要因素. 近年来Tfh细胞表面标志、分化、功能与IBD的密切关系已经成为研究的热点.

1 Tfh细胞简介

Tfh细胞是一组能够辅助B细胞产生抗体反应的新型CD4$^+$T细胞亚群, 其主要功能是参与和维持生发中心的形成、为B细胞分泌抗体、抗体的类别转换以及体细胞高频突变过程中提供活化信号[3,4]. 这群高度表达趋化因子受体CXCR5的细胞, 在发育过程逐渐迁移至外周淋巴组织滤泡, 进而促进B细胞分化并诱导其成为浆细胞, 因此Tfh细胞功能、水平关乎正常B细胞分化、成熟和体液反应水平. Tfh细胞水平低下或缺陷则导致体液免疫缺陷, 而亢奋则介导抗体自身产生并诱导自身免疫性疾病, 同时鉴于Tfh细胞在维持和参与生发中心形成中的重要作用, 而这正是许多自身免疫性疾病非淋巴组织中异位生发中心形成的重要原因之一, 提示Tfh细胞积极主动地参与了自身免疫性疾病的发病过程.

2 Tfh细胞分化不同阶段和主要分型

Tfh细胞的来源尚有争议, 但一般认为机体内存在Tfh前体细胞, 其主要分化过程可以分成起始阶段、命运决定阶段和极化阶段等三个阶段[5]. 在起始阶段, 研究表明高表达水平的TCR可以导致T细胞DCs间效应持续的相互作用, 而高水平TCR更容易促使CD4$^+$T细胞分化成Tfh细胞[6], 因此这个过程是由DCs开始执行的. 在命运决定阶段, Tfh前体细胞定位在T-B细胞交界处并大量表达CXCR5, 接触并依赖B细胞, 并在诱导T细胞共刺激分子(inducible T cell co-stimulato, ICOS) /PI3K信号活化的刺激下, 促进Tfh细胞形成. 极化阶段, CXCR5的趋化Tfh细胞在B细胞滤泡区聚集, 同时在IL-21、IL-2等细胞因子和BCL-6/ Blimp-1的参与下, Tfh细胞朝着Tfh1, Tfh2, Tfh10, Tfh17, Tfh21, Tfr等六大类细胞发生功能性分化, 并产生或表达IFN-γ, IL-4, IL-10, IL-17, IL-21, FOXP3等, 导致免疫状态紊乱和炎性损伤. 缺乏上述刺激因素时, Tfh细胞则分化成高表达CXCR5和PD1的GC Tfh细胞, 也可表达CXCR5和GL7 (鼠中) 或者ICOS[7-9].

3 Tfh细胞与IBD发病

尽管Tfh参与自身免疫性疾病的发病机制仅在近十几年兴起, 许多研究表明, 在IBD、类风湿性关节炎、系统性红斑性狼疮等自身免疫性疾病中, Tfh 细胞水平升高且其生物标记物如CXCR5、ICOS、BCL-6、PD-1及CD40L等也高度表达, 同时这些因素与疾病的种类、自身抗体及靶器官损伤的严重程度相关等因素呈正相关[10-12]. 在炎症性肠病的临床研究中发现, 78名克罗恩氏病患者外周血中Tfh细胞(circulating Tfh, CTfh)水平为9.8%, 明显高于正常对照组的5.1%, 且CTfh-Th1、CTfh-Th17两个亚群明显上调, 同时在克罗恩氏病伴结肠癌患者CTfh细胞水平明显1.59倍高于单纯性克罗恩氏病, 提示Tfh细胞和炎症性肠病的发病密切相关[13].

同时Tfh细胞朝Tfh1, Tfh2, Tfh10, Tfh17, Tfh21, Tfr等方向分化发生紊乱后, 最终导致Th细胞极化, Th分化异常或失衡, 诱导异常免疫应答, 介导炎性损伤. 尽管IBD发病机制并不清楚, 但肠道黏膜免疫功能紊乱、肠道环境改变、遗传等因素相互影响在该病发生发展过程发挥重要作用亦为世人所公认. 炎症性肠病是一种自身免疫性疾病, 是多种因素共同作用下导致机体免疫状态发生紊乱, 如UC发病早期可能是Th1反应增强, 而晚期以Th2反应占优势, 同时UC患者的外周血中Th17 细胞的表达较正常人明显增高, 高表达Foxp3的$CD4^+CD25^+$ T细胞在患病结肠明显增多. IL-4, IL-10等抑炎因子水平低下导致抑制炎症反应作用降低, 使促炎细胞因子分泌表达增加, 产生恶性循环, 导致UC迁延难愈. 故而可见Tfh细胞分化成不同细胞在溃疡性结肠炎发病过程中发挥关键性作用[14]. 由此可见, Tfh细胞在炎症性肠病发病过程中扮演了重要角色. 尽管目前尚未发现有明确针对Tfh细胞的有效治疗炎症性肠病策略, 但Tfh细胞及其亚群在炎症性肠病异常是明确, 因此通过调控关乎Tfh细胞发育和分化水平的关键信号通路影响其细胞水平和分化程度, 能够为炎症性肠病的靶向治疗开辟新的途径.

Tfh细胞是一种专门为B细胞提供帮助的独立CD4 T细胞亚群, 其分化依赖主要调控因子BCL-6(B cell lymphoma 6)的表达, 并具有显著特征[15].

4 BCL-6信号调控Tfh细胞分化

作为Tfh细胞分化的关键转录因子, BCL-6可促进Tfh细胞增殖、分化, 而转录因子Blimp-1(Blymphocyte induced maturation protein 1, Blimp-1), 即Blimp-1可抑制Tfh细胞分化, 二者相互抑制, 诱导和刺激细胞因子如IL-21, 趋化因子CXCR5, 共刺激分子ICOS等活化, 并建立Tfh细胞分化平衡, 在Tfh细胞发育和生发中心形成与功能维护过程中发挥了关键性作用[16-19].

4.1 BCL-6信号缺乏不能产生Tfh细胞 研究表明, BCL-6表达过度可诱导Tfh细胞发育, 同时降低Th1、Th2、Th17细胞水平; BCL-6表达不足时则导致Tfh细胞比例下降, 而其他Th细胞水平反而增加; 当BCL-6缺乏, Tfh细胞和发生中心不能形成、发育、分化和维持, 提示BCL-6信号在Tfh细胞发育和分化过程中是必不可少, 且其水平高低直接关乎Tfh细胞有无和质量[20,21].

4.2 正性干预BCL-6信号调控Tfh细胞分化 正性干预BCL-6信号调控Tfh细胞分化, 主要途径包括了如下几个方面, 第一, IL-6/IL-6R途径, 其通过信号传导与转录激活因子1(Signal transducers and activators of transcription 1, STAT1)和STAT3介导诱导BCL-6的表达[20]. 第二, ICOS/ICOSL途径, ICOS-ICOSL共刺激所产生的信号促进BCL-6的高表达活化, 并显著增加IL-21表达, 促进了Tfh细胞的分化和生发中心的形成[21]. 第三, IL-21途径, IL-21不仅可以在不受TGF-β限制的情况下促进BCL-6和CXCR5的表达, 也可IL-12的刺激下, 分泌高水平IL-21, 进而上调BCL-6表达促进Tfh细胞分化[22-25]. 第四, 其他途径. 高水平的TGF-β和IL-23也可快速诱导BCL-6、CXCR5和IL-21高度表达, 进而促进Tfh分化[26]. 此外, Tfr细胞是来源Tfh细胞的重要亚群, 具有免疫抑制功能, 外周部分$Foxp3^+$nTreg细胞可高度表达BCL-6, 活化BCL-6-CXCR5信号反应轴, 促使Tfh细胞获得CXCR5表型并逐渐分化成Tfr细胞, 实现Tfh分化成Tfr的全过程[27,28].

4.3 负性干预BCL-6信号调控Tfh细胞分化 通过BCL-6信号负性调控Tfh细胞分化的途径是多方面的, 既有细胞因子、Blinp-1, 又有RNA相关蛋白、STAT家族等共同执行. (1)最主要的途径即Blimp-1途径. Blimp-1是抑制Tfh细胞分化最主要的转录因子, 其主要功能在于诱导CD8T细胞和非Tfh细胞的分化与增生, 主要是通过下调CXCP5, ICOS, PD-1表达水平进而多途径地拮抗BCL-6信号, 最终抑制Tfh细胞分化, 所以BCL-6/Blimp-1平衡是Tfh细胞分化方向的决定力量[29-31]; (2)IL-2途径. IL-2具有抑制Tfh细胞分化的功能, 其主要是通过正性调控STAT5和Blimp-1表达在T细胞分化早期发生抑制作用[32]; (3)Roquin蛋白途径. Roquin蛋白由Roquin-1(Rc3h1)和Roquin-2 (Rc3h2)两个功能互补的蛋白组成. 在高水平miRNA-101的表达情况下, Roquin蛋白抑制ICOS和OX40的mRNA表达, 导致ICOS和OX40蛋白磷酸化水平低下或失活, 下调BCL-6表达, 进而限制Tfh细胞分化[33,34]; (4)FoxP1和FoxO1途径, 作为BCL-6信号的上游蛋白, FoxP1和FoxO1均直接抑制BCL-6信号和相关迁移基因的表达, 最终抑制Tfh细胞分化[35,36]; (5)STAT家族. STAT分子是一类可对Tfh细胞分化实现双向调节的蛋白质分子, 尤其是STAT3, 一方面其可正性调控BCL-6和IL-21的高表达, 另一方面也可促进Blimp-1分子的强力表达, 而BCL-6和Blimp-1对Tfh细胞的分化恰恰正好相反, 提示STAT3可双向调控Tfh细胞分化, 而STAT5则只能单纯地抑制Tfh细胞分化[37,38]; (6)其他负性调控信号, 如IL-7信号途径, IL-7信号可通过激活STAT5蛋白, 降低BCL-6的表达, 实现改变Tfh细胞分化方向的作用[39].

4.4 BCL-6/Blimp-1信号表观遗传因素改变调控Tfh细胞分化 基因表达的可遗传性变化是免疫细胞的分化调控机制之一. 目前关于Tfh细胞分化的表观遗传学研究与BCL-6/Blimp-1信号相关的主要集中在组蛋白修饰和

microRNA (miRNA)方面的研究. 在组蛋白修饰方面, 目前已经知道与BCL-6能通过竞争同一个基因调控位点达到调控这一基因的表达, 如BCL-6能竞争通过CtBP、BAZF、MTA3等组蛋白与STAT结合, 从而使STAT分子失活, 从而促进Tfh细胞的分化[21]. 然而也有研究中发现BCL-6基因表达受到具有促进基因表达的组蛋白修饰状态(如H3K4me3)的调控[40]. 在miRNA方面, BCL-6可通过抑制Tfh细胞表面miRNA-17-92表达而活化CXCR5, 或者也可通过激活其表面的miRNA-182而促进Tfh细胞的扩增[41,42].

5 干预BCL-6信号调控Tfh细胞分化可能是治疗炎症性肠病的的有效靶点

BCL-6信号途径的重要分子如Blimp-1, IL-2, IL-6, FoxO1, STAT家族等, 在溃疡性结肠炎发病过程中扮演了重要角色. Kim及他的同事等, 采用Blimp-1^{cko}小鼠并用Dextran sodium sulfate (DSS) 诱导复制小鼠结肠炎模型, 发现Blimp-1^{cko}(Blimp-1$^{-/-}$)小鼠Blimp-1表达水平明显下降的同时, 出现明显的急性炎症症状, 结肠长度缩短, 结肠组织损伤学评分和疾病活动指数明显升高, 伴见IL-1β, IL-6, IL-17A和 IL-23等促炎因子水平升高, 提示Blimp-1水平低下是炎症性肠病的重要特征之一, 并在其发病过程中发挥了重要作用, 同时其采用anti-IL-1β等方法治疗时, 可显著升高Blimp-1, 降低促炎因子的水平并有效缓解了DSS结肠炎小鼠的结肠粘膜损伤[43]. 而也Won等发现DSS诱导结肠炎小鼠FoxO1蛋白表达水平被明显抑制, 同时其FoxP3^{+}Treg细胞水平明显下降, 提示在DSS诱导结肠炎中, FoxO1蛋白诱导的FoxP3^{+}Treg细胞的抑制性功能被限制, 其免疫耐受水平被打破, 从而导致结肠炎的发生, 同时其采用Peroxiredoxin Ⅱ进行治疗, 则发现可明显升高FoxO1蛋白, FoxP3^{+}Treg细胞水平并实现了有效治疗实验性结肠炎的目的[44]. BCL-6信号途径的其他重要分子在炎症性肠病中作用在此就不一一赘述. 上述不难推断, 调控BCL-6/Blimp-1信号途径可能是治疗炎症性肠病的有效治疗策略之一.

6 结论

Tfh细胞的分化与功能是近年来免疫学的研究热点之一, 作为影响其分化的主要途径, BCL-6信号也存在众多因素的干扰, 尤其是处在肠道粘膜中的Tfh细胞, 与肠道菌群及其代谢产物之间的关系, 与其他免疫细胞的互通与对话, 与粘膜屏障功能, 与粘膜局部体液免疫之间关联, 其自身的生长发育, 增殖与凋亡, 其信号通路活化与mRNA及ncRNA等之间的关系都还不是非常清楚, 其在IBD发病中的价值还有待于进一步挖掘. 值得可喜的是, 研究已经明确干预BCL-6信号可以有效治疗IBD, 这为IBD的治疗提供了一个崭新的思路, 围绕着BCL-6蛋白为核心, 探索药物治疗IBD的作用靶点, 又为IBD的新药研发提供了参考.

7 参考文献

1 Schaerli P, Willimann K, Lang AB, Lipp M, Loetscher P, Moser B. CXC chemokine receptor 5 expression defines follicular homing T cells with B cell helper function. *J Exp Med* 2000; 192: 1553-1562 [PMID: 11104798 DOI: 10.1084/jem.192.11.1553]

2 Breitfeld D, Ohl L, Kremmer E, Ellwart J, Sallusto F, Lipp M, Förster R. Follicular B helper T cells express CXC chemokine receptor 5, localize to B cell follicles, and support immunoglobulin production. *J Exp Med* 2000; 192: 1545-1552 [PMID: 11104797 DOI: 10.1084/jem.192.11.1545]

3 Scherm MG, Ott VB, Daniel C. Follicular Helper T Cells in Autoimmunity. *Curr Diab Rep* 2016; 16: 75 [PMID: 27324759 DOI: 10.1007/s11892-016-0770-2]

4 Vinuesa CG, Linterman MA, Yu D, MacLennan IC. Follicular Helper T Cells. *Annu Rev Immunol* 2016; 34: 335-368 [PMID: 26907215 DOI: 10.1146/annurev-immunol-041015-055605]

5 Leddon SA, Richards KA, Treanor JJ, Sant AJ. Abundance and specificity of influenza reactive circulating memory follicular helper and non-follicular helper CD4 T cells in healthy adults. *Immunology* 2015; 146: 157-162 [PMID: 26094691 DOI: 10.1111/imm.12491]

6 Tubo NJ, Pagán AJ, Taylor JJ, Nelson RW, Linehan JL, Ertelt JM, Huseby ES, Way SS, Jenkins MK. Single naive CD4+ T cells from a diverse repertoire produce different effector cell types during infection. *Cell* 2013; 153: 785-796 [PMID: 23663778 DOI: 10.1016/j.cell.2013.04.007]

7 Choi YS, Yang JA, Yusuf I, Johnston RJ, Greenbaum J, Peters B, Crotty S. Bcl6 expressing follicular helper CD4 T cells are fate committed early and have the capacity to form memory. *J Immunol* 2013; 190: 4014-4026 [PMID: 23487426 DOI: 10.4049/jimmunol.1202963]

8 Ise W. Development and function of follicular helper T cells. *Biosci Biotechnol Biochem* 2016; 80: 1-6 [PMID: 26120879 DOI: 10.1080/09168451.2015.1056512]

9 王丽芳, 张宇, 邓晖. 滤泡辅助性 T 细胞的多发调控研究进展. 中国免疫学杂志 2016; 32: 1400-1404

10 Costantino AB, Acosta CDV, Onetti L, Mussano E, Cadile II, Ferrero PV. Follicular helper T cells in peripheral blood of patients with rheumatoid arthritis. *Reumatol Clin* 2017; 13: 338-343 [PMID: 27595364 DOI: 10.1016/j.reuma.2016.07.003]

11 Zhang CJ, Gong Y, Zhu W, Qi Y, Yang CS, Fu Y, Chang G, Li Y, Shi S, Wood K, Ladha S, Shi FD, Liu Q, Yan Y. Augmentation of Circulating Follicular Helper T Cells and Their Impact on Autoreactive B Cells in Myasthenia Gravis. *J Immunol* 2016; 197: 2610-2617 [PMID: 27543617 DOI: 10.4049/jimmunol.1500725]

12 Shin D, Kim DS, Kim SH, Je JH, Kim HJ, Young Kim D, Kim SM, Lee MG. Decreased PD-1 positive blood follicular helper T cells in patients with psoriasis. *Arch Dermatol Res* 2016; 308: 593-599 [PMID: 27501809 DOI: 10.1007/s00403-016-1679-y]

13 Wang Z, Wang Z, Diao Y, Qian X, Zhu N, Dong W. Circulating follicular helper T cells in Crohn's disease (CD) and CD-associated colorectal cancer. *Tumour Biol* 2014; 35: 9355-9359 [PMID: 24943684 DOI: 10.1007/s13277-014-2208-2]

14 Thomas T, Chandan JS. Multidisciplinary management: Inflammatory bowel disease. *Br Dent J* 2017; 222: 4-5 [PMID: 28084386 DOI: 10.1038/sj.bdj.2017.9]

15 何岚, 孙兵. 滤泡辅助性T细胞分化和功能的研究进展. 生命科学 2016; 28: 146-153

16 段春巧, 杨雯雯, 雷玲彦, 郭惠芳, 张明峰, 高丽霞, 孙超. Bcl-6/Blimp-1/IL-21 在原发性干燥综合征中的致病作用. 中国免疫学

杂志 2015; 31: 384-388, 392
17 Remenyi B, Carapetis J, Wyber R, Taubert K, Mayosi BM; World Heart Federation. Position statement of the World Heart Federation on the prevention and control of rheumatic heart disease. *Nat Rev Cardiol* 2013; 10: 284-292 [PMID: 23546444 DOI: 10.1038/nrcardio.2013.34]
18 Toor D, Vohra H. Immune responsiveness during disease progression from acute rheumatic fever to chronic rheumatic heart disease. *Microbes Infect* 2012; 14: 1111-1117 [PMID: 22796386 DOI: 10.1016/j.micinf.2012.07.003]
19 Guilherme L, Ferreira FM, Köhler KF, Postol E, Kalil J. A vaccine against Streptococcus pyogenes: the potential to prevent rheumatic fever and rheumatic heart disease. *Am J Cardiovasc Drugs* 2013; 13: 1-4 [PMID: 23355360 DOI: 10.1007/s40256-013-0005-8]
20 Choi YS, Eto D, Yang JA, Lao C, Crotty S. Cutting edge: STAT1 is required for IL-6-mediated Bcl6 induction for early follicular helper cell differentiation. *J Immunol* 2013; 190: 3049-3053 [PMID: 23447690 DOI: 10.4049/jimmunol.1203032]
21 Choi YS, Yang JA, Crotty S. Dynamic regulation of Bcl6 in follicular helper CD4 T (Tfh) cells. *Curr Opin Immunol* 2013; 25: 366-372 [PMID: 23688737 DOI: 10.1016/j.coi.2013.04.003]
22 Choi YS, Kageyama R, Eto D, Escobar TC, Johnston RJ, Monticelli L, Lao C, Crotty S. ICOS receptor instructs T follicular helper cell versus effector cell differentiation via induction of the transcriptional repressor Bcl6. *Immunity* 2011; 34: 932-946 [PMID: 21636296 DOI: 10.1016/j.immuni.2011.03.023]
23 Yuan MJ, Wang T. Advances of the interleukin-21 signaling pathway in immunity and angiogenesis. *Biomed Rep* 2016; 5: 3-6 [PMID: 27330746 DOI: 10.3892/br.2016.665]
24 Ma CS, Suryani S, Avery DT, Chan A, Nanan R, Santner-Nanan B, Deenick EK, Tangye SG. Early commitment of naïve human CD4(+) T cells to the T follicular helper (T(FH)) cell lineage is induced by IL-12. *Immunol Cell Biol* 2009; 87: 590-600 [PMID: 19721453 DOI: 10.1038/icb.2009.64]
25 Yu S, Jia L, Zhang Y, Zhong J, Yang B, Wu C. IL-12 induced the generation of IL-21- and IFN-γ-co-expressing poly-functional CD4+ T cells from human naive CD4+ T cells. *Cell Cycle* 2015; 14: 3362-3372 [PMID: 26566861 DOI: 10.1080/15384101.2015.1093703]
26 Schmitt N, Liu Y, Bentebibel SE, Munagala I, Bourdery L, Venuprasad K, Banchereau J, Ueno H. The cytokine TGF-β co-opts signaling via STAT3-STAT4 to promote the differentiation of human TFH cells. *Nat Immunol* 2014; 15: 856-865 [PMID: 25064073 DOI: 10.1038/ni.2947]
27 Linterman MA, Pierson W, Lee SK, Kallies A, Kawamoto S, Rayner TF, Srivastava M, Divekar DP, Beaton L, Hogan JJ, Fagarasan S, Liston A, Smith KG, Vinuesa CG. Foxp3+ follicular regulatory T cells control the germinal center response. *Nat Med* 2011; 17: 975-982 [PMID: 21785433 DOI: 10.1038/nm.2425]
28 Chung Y, Tanaka S, Chu F, Nurieva RI, Martinez GJ, Rawal S, Wang YH, Lim H, Reynolds JM, Zhou XH, Fan HM, Liu ZM, Neelapu SS, Dong C. Follicular regulatory T cells expressing Foxp3 and Bcl-6 suppress germinal center reactions. *Nat Med* 2011; 17: 983-988 [PMID: 21785430 DOI: 10.1038/nm.2426]
29 Crotty S, Johnston RJ, Schoenberger SP. Effectors and memories: Bcl-6 and Blimp-1 in T and B lymphocyte differentiation. *Nat Immunol* 2010; 11: 114-120 [PMID: 20084069 DOI: 10.1038/ni.1837]
30 Crotty S. T follicular helper cell differentiation, function, and roles in disease. *Immunity* 2014; 41: 529-542 [PMID: 25367570 DOI: 10.1016/j.immuni.2014.10]
31 Johnston RJ, Poholek AC, DiToro D, Yusuf I, Eto D, Barnett B, Dent AL, Craft J, Crotty S. Bcl6 and Blimp-1 are reciprocal and antagonistic regulators of T follicular helper cell differentiation. *Science* 2009; 325: 1006-1010 [PMID: 19608860 DOI: 10.1126/science.1175870]
32 Johnston RJ, Choi YS, Diamond JA, Yang JA, Crotty S. STAT5 is a potent negative regulator of TFH cell differentiation. *J Exp Med* 2012; 209: 243-250 [PMID: 22271576 DOI: 10.1084/jem.20111174]
33 Vogel KU, Edelmann SL, Jeltsch KM, Bertossi A, Heger K, Heinz GA, Zöller J, Warth SC, Hoefig KP, Lohs C, Neff F, Kremmer E, Schick J, Repsilber D, Geerlof A, Blum H, Wurst W, Heikenwälder M, Schmidt-Supprian M, Heissmeyer V. Roquin paralogs 1 and 2 redundantly repress the Icos and Ox40 costimulator mRNAs and control follicular helper T cell differentiation. *Immunity* 2013; 38: 655-668 [PMID: 23583643 DOI: 10.1016/j.immuni.2012.12.004]
34 Nurieva RI, Podd A, Chen Y, Alekseev AM, Yu M, Qi X, Huang H, Wen R, Wang J, Li HS, Watowich SS, Qi H, Dong C, Wang D. STAT5 protein negatively regulates T follicular helper (Tfh) cell generation and function. *J Biol Chem* 2012; 287: 11234-11239 [PMID: 22318729 DOI: 10.1074/jbc.M111.324046]
35 Wang H, Geng J, Wen X, Bi E, Kossenkov AV, Wolf AI, Tas J, Choi YS, Takata H, Day TJ, Chang LY, Sprout SL, Becker EK, Willen J, Tian L, Wang X, Xiao C, Jiang P, Crotty S, Victora GD, Showe LC, Tucker HO, Erikson J, Hu H. The transcription factor Foxp1 is a critical negative regulator of the differentiation of follicular helper T cells. *Nat Immunol* 2014; 15: 667-675 [PMID: 24859450 DOI: 10.1038/ni.2890]
36 Xiao N, Eto D, Elly C, Peng G, Crotty S, Liu YC. The E3 ubiquitin ligase Itch is required for the differentiation of follicular helper T cells. *Nat Immunol* 2014; 15: 657-666 [PMID: 24859451 DOI: 10.1038/ni.2912]
37 Ray JP, Marshall HD, Laidlaw BJ, Staron MM, Kaech SM, Craft J. Transcription factor STAT3 and type I interferons are corepressive insulators for differentiation of follicular helper and T helper 1 cells. *Immunity* 2014; 40: 367-377 [PMID: 24631156 DOI: 10.1016/j.immuni.2014.02.005]
38 Nakayamada S, Poholek AC, Lu KT, Takahashi H, Kato M, Iwata S, Hirahara K, Cannons JL, Schwartzberg PL, Vahedi G, Sun HW, Kanno Y, O'Shea JJ. Type I IFN induces binding of STAT1 to Bcl6: divergent roles of STAT family transcription factors in the T follicular helper cell genetic program. *J Immunol* 2014; 192: 2156-2166 [PMID: 24489092 DOI: 10.4049/jimmunol.1300675]
39 McDonald PW, Read KA, Baker CE, Anderson AE, Powell MD, Ballesteros-Tato A, Oestreich KJ. IL-7 signalling represses Bcl-6 and the TFH gene program. *Nat Commun* 2016; 7: 10285 [PMID: 26743592 DOI: 10.1038/ncomms10285]
40 Lu KT, Kanno Y, Cannons JL, Handon R, Bible P, Elkahloun AG, Anderson SM, Wei L, Sun H, O'Shea JJ, Schwartzberg PL. Functional and epigenetic studies reveal multistep differentiation and plasticity of in vitro-generated and in vivo-derived follicular T helper cells. *Immunity* 2011; 35: 622-632 [PMID: 22018472 DOI: 10.1016/j.immuni.2011.07.015]
41 Wu T, Wieland A, Lee J, Hale JS, Han JH, Xu X, Ahmed R. Cutting Edge: miR-17-92 Is Required for Both CD4 Th1 and T Follicular Helper Cell Responses during Viral Infection. *J Immunol* 2015; 195: 2515-2519 [PMID: 26276869 DOI: 10.4049/jimmunol.1500317]
42 Stittrich AB, Haftmann C, Sgouroudis E, Kühl AA, Hegazy AN, Panse I, Riedel R, Flossdorf M, Dong J, Fuhrmann F, Heinz GA, Fang Z, Li N, Bissels U, Hatam F, Jahn A, Hammoud B, Matz M, Schulze FM, Baumgrass R, Bosio A, Mollenkopf HJ, Grün J, Thiel A, Chen W, Höfer T, Loddenkemper C, Löhning M, Chang HD, Rajewsky N, Radbruch A, Mashreghi MF. The microRNA miR-182 is induced by IL-2 and promotes clonal expansion of activated helper T lymphocytes. *Nat Immunol* 2010; 11: 1057-1062 [PMID: 20935646 DOI: 10.1038/ni.1945]

43 Kim SJ, Goldstein J, Dorso K, Merad M, Mayer L, Crawford JM, Gregersen PK, Diamond B. Expression of Blimp-1 in dendritic cells modulates the innate inflammatory response in dextran sodium sulfate-induced colitis. *Mol Med* 2015; 20: 707-719 [PMID: 25826676 DOI: 10.2119/molmed.2014.00231]

44 Won HY, Jang EJ, Lee K, Oh S, Kim HK, Woo HA, Kang SW, Yu DY, Rhee SG, Hwang ES. Ablation of peroxiredoxin II attenuates experimental colitis by increasing FoxO1-induced Foxp3+ regulatory T cells. *J Immunol* 2013; 191: 4029-4037 [PMID: 24048895 DOI: 10.4049/jimmunol.1203247]

编辑: 马亚娟 电编: 张砚梁

ISSN 1009-3079 (print) ISSN 2219-2859 (online) DOI: 10.11569

• 消息 •

《世界华人消化杂志》参考文献要求

本刊讯 本刊采用“顺序编码制”的著录方法, 即以文中出现顺序用阿拉伯数字编号排序. 提倡对国内同行近年已发表的相关研究论文给予充分的反映, 并在文内引用处右上角加方括号注明角码. 文中如列作者姓名, 则需在“Pang等”的右上角注角码号; 若正文中仅引用某文献中的论述, 则在该论述的句末右上角注码号. 如马连生[1]报告……, 研究[2-5]认为……; PCR方法敏感性高[6,7]. 文献序号作正文叙述时, 用与正文同号的数字并排, 如本实验方法见文献[8]. 所引参考文献必须以近2-3年SCIE, PubMed,《中国科技论文统计源期刊》和《中文核心期刊要目总览》收录的学术类期刊为准, 通常应只引用与其观点或数据密切相关的国内外期刊中的最新文献, 包括世界华人消化杂志(http://www.wjgnet.com/1009-3079/index.jsp)和*World Journal of Gastroenterology*(http://www.wjgnet.com/1007-9327/index.jsp). 期刊: 序号, 作者(列出全体作者). 文题, 刊名, 年, 卷, 起页-止页, PMID编号 ; 书籍: 序号, 作者(列出全部),书名, 卷次, 版次, 出版地, 出版社, 年, 起页-止页.

Baishideng®

Published by **Baishideng Publishing Group Inc**
7901 Stoneridge Drive, Suite 501, Pleasanton,
CA 94588, USA
Fax: +1-925-223-8242
Telephone: +1-925-223-8243
E-mail: bpgoffice@wjgnet.com
http://www.wjgnet.com

ISSN 1009-3079