

## · 综述 ·

## 滤泡辅助性 T 细胞、滤泡调节性 T 细胞与自身免疫性甲状腺疾病

相萍萍 刘超

南京中医药大学附属中西医结合医院内分泌代谢病科;江苏省中医药研究院 210028

通信作者:刘超,Email: liuchao@nfmcn.com

**【摘要】** 自身抗体升高是自身免疫性甲状腺疾病(AITD)的主要特点,这种变化有赖于 CD4<sup>+</sup> T 细胞与 B 细胞相互作用。滤泡辅助性 T 细胞(Tfh)是一类新的 CD4<sup>+</sup> T 细胞亚群,主要功能是促进生发中心形成,辅助 B 细胞分泌高亲和力抗体、促进抗体类别转换,滤泡调节性 T 细胞(Tfr)与 Tfh 有共同表征,以各种方式抑制 Tfh 细胞和(或)B 细胞来特异性调节生发中心反应,抑制抗体产生。研究发现,AITD 患者外周血 Tfr/Tfh 比例失衡,外周血及甲状腺组织内 Tfh 比例显著增加,并与甲状腺激素和甲状腺自身抗体等水平呈正相关,经治疗后 Tfh 比例降低。深入研究 Tfh、Tfr,调节自身抗体水平可能成为 AITD 治疗的新方向。

**【关键词】** 滤泡辅助性 T 细胞;滤泡调节性 T 细胞;自身免疫性甲状腺疾病;自身抗体

**基金项目:**国家自然科学基金(81471010);国家中医药管理局重大疑难疾病中西医临床协作试点项目(2018);江苏省中医药领军人才(SLJ0209)

DOI:10.3760/cma.j.issn.1673-4157.2019.03.006

**T follicular helper cells, T follicular regulatory cells and autoimmune thyroid disease** Xiang Ping-ping, Liu Chao. Endocrine and Diabetes Center, Affiliated Hospital of Integrated Traditional Chinese and Western Medicine, Nanjing University of Chinese Medicine; Jiangsu Province Academy of Traditional Chinese Medicine, Nanjing 210028, China

Corresponding author: Liu Chao, Email: liuchao@nfmcn.com

**【Abstract】** Elevated autoantibodies, which are generated by the interaction of CD4<sup>+</sup> T cells with B cells, are main features of autoimmune thyroid disease(AITD). Follicular helper T cells (Tfh) are a new class of CD4<sup>+</sup> T cell that specialize in stimulating germinal centre (GC) formation, helping naive B cells to secrete high-affinity antibodies, to promote antibody class switching in GC. Follicular regulatory T cells (Tfr) share the same molecules with Tfh. Tfr can specifically suppress Tfh and B cells to control the GC reaction so as to restrain the production of autoantibody. Studies showed there existed imbalance of Tfh/Tfr and increased percentages of circulating Tfh, a positive correlation between the percentages of circulating Tfh and serum concentrations of thyroid hormone and thyroid autoantibodies in patients with AITD, and decreased percentage of circulating Tfh after treatment. Further study of Tfh and Tfr, especially the regulation of autoantibodies may become a new direction for the treatment of AITD.

**【Key words】** T follicular helper cells; T follicular regulatory cells; Autoimmune thyroid disease; Autoantibodies

**Fund program:** National Natural Science Foundation of China (81471010); Pilot Project on Clinical Collaboration between Chinese and Western Medicine for Major Difficult Diseases (Graves Disease) of the State Administration of Traditional Chinese Medicine (2018); Leading Talents of Traditional Chinese Medicine in Jiangsu Province (SLJ0209)

DOI:10.3760/cma.j.issn.1673-4157.2019.03.006

自身免疫性甲状腺疾病(AITD)是以自身抗体水平升高为主要特点的一类疾病,主要包括桥本甲

状腺炎(HT)和Graves病。近年来,AITD的患病率逐渐增加且呈年轻化趋势,经细针穿刺确认的AITD

的患病率约为 13.4%，女性约为男性的 5 ~ 10 倍<sup>[1]</sup>。AITD 可导致育龄期妇女不孕、流产、早产以及子代脑发育受损，亦与许多潜在的致命疾病如心房颤动、冠心病、卒中等密切相关，甚至增加死亡风险<sup>[2]</sup>。AITD 作为一种多基因遗传的器官特异性自身免疫性疾病，发病机制尚未明确。目前认为，其发病主要与基因遗传、环境、自身免疫等相关。其中，CD4<sup>+</sup> 辅助性 T 细胞 (Th) 与 B 细胞相互作用，产生大量抗体，刺激甲状腺激素过度产生，或引起甲状腺内大量淋巴细胞浸润和甲状腺组织破坏，是 AITD 发病的关键。

B 细胞在抗原刺激下产生抗体有赖于 T 细胞的协助。在淋巴滤泡中，B 细胞与 Th 交互作用，增殖分化形成生发中心，生发中心内活化的 B 细胞经历一系列级联反应，产生记忆性 B 细胞和长寿命的浆细胞。该过程中，CD4<sup>+</sup> T 细胞中的重要亚型即滤泡辅助性 T 细胞 (Tfh) 辅助 B 细胞发育、成熟、产生并分泌高亲和力抗体、促进抗体类别转换的 T 细胞亚群，在机体建立长期体液免疫过程中扮演重要角色<sup>[3]</sup>。未与 Tfh 相互作用的 B 细胞，则倾向于发生凋亡，难以产生抗体<sup>[4]</sup>。另一类 T 细胞，即滤泡调节性 T 细胞 (Tfr) 与 Tfh 有共同表征，以各种方式抑制 Tfh 细胞和 (或) B 细胞来特异性调节生发中心反应，抑制抗体产生。Tfh、Tfr 比例失衡及其效应分子的异常可导致自身抗体产生，引发自身免疫性疾病。

AITD 是最常见的器官特异性自身免疫性疾病，Tfh、Tfr 及其效应分子参与该病的发生、发展，认识和研究 Tfh、Tfr 的特点及其在 AITD 发病中的作用，有助于从新的角度认识 AITD 的发病机制，为寻求新的治疗靶点提供依据。

## 1 Tfh、Tfr 的分化与发育

Tfh、Tfr 的分化及发育过程十分复杂。Tfh 来源于幼稚 CD4<sup>+</sup> T 细胞，在次级淋巴器官的 T 细胞区，幼稚 CD4<sup>+</sup> T 细胞接受抗原提呈细胞——树突状细胞的刺激，活化并高表达表面分子趋化因子受体 5 (CXCR5)。一部分活化的 T 细胞下调 CXCR5 并分化为其他类型的 Th，另一部分 T 细胞仍上调 CXCR5 及诱导共刺激分子 (ICOS)、B 细胞淋巴瘤因子-6 (Bcl-6) 等的表达，即为 Tfh 前体。B 细胞滤泡区表达趋化因子配体 13 (CXCL13)，在 CXCL13 的浓度梯度下，Tfh 前体迁移到 T-B 细胞边界，Tfh 前体遇到抗原致敏的 B 细胞并接受抗原表达，使其稳定表达 Bcl-6，分化成为 Tfh<sup>[3]</sup>。通过 CD40-CD40L、细胞程序性死亡分子-1 (PD-1) 及其配体 1 (PD-L1)、ICOS

及其配体 (ICOSL) 等相互作用，Tfh 继续迁移至 B 细胞滤泡，进一步分化成生发中心-Tfh，促进生发中心反应<sup>[5]</sup>。生发中心-Tfh 产生细胞因子如白细胞介素 (IL)-21 和 IL-4 以调节 B 细胞中的 Ig 类型转换和突变，最终促进生发中心 B 细胞分化成长寿命浆细胞或记忆 B 细胞<sup>[6]</sup>。Tfr 源于胸腺调节性 T 细胞 (Treg) 细胞亚群，与 Tfh 的分化过程相似，受到树突状细胞刺激后的 T 细胞，依赖转录因子活化 T 细胞的核因子 2 (NAFT2) 上调 CXCR5，迁移至 T-B 细胞交界处，成为 Tfr 前体，同样，通过稳定表达 Bcl-6，并进入 B 细胞滤泡区，分化为生发中心-Tfr<sup>[7]</sup>。Tfr 与 Tfh 一致，均高表达 Bcl-6、CXCR5、PD-1 和 ICOS，但 Tfr 保留有 Treg 的特征，表达转录因子叉头转录因子 3 (Foxp3)，以各种方式抑制 Tfh 和 (或) B 细胞来特异性调节生发中心反应，抑制抗体产生<sup>[8]</sup>。因 Tfh 和 Tfr 具有共同的表型特征，受很多共同的细胞因子调控，相互拮抗，以平衡形式存在于机体中。Tfh 或 Tfr 功能障碍可能导致免疫紊乱和各种自身免疫性疾病<sup>[4]</sup>。健全的体液免疫不仅与 Tfr 或 Tfh 数量或功能相关，还与刺激性 Tfh 和抑制性 Tfr 之间的平衡相关。

## 2 Tfh、Tfr 的相关因子及其功能

Tfh 特异性表达 Bcl-6，分泌细胞因子 IL-21，Tfr 特异性表达 Bcl-6 及 Foxp3，两者共有的表面标志包括 CXCR5、ICOS、PD-1 等，这些因子在 Tfh、Tfr 的分化、发育、成熟及辅助 B 细胞产生抗体的过程中发挥关键作用 (表 1)<sup>[9-15]</sup>。

Bcl-6 是 Tfh、Tfr 共同的选择性表达转录因子，在 Tfh、Tfr 分化过程中扮演重要角色。T 细胞内 Bcl-6 缺陷导致 Tfh 发育和生发中心反应受损，并改变了其他效应性 T 细胞亚群的产生<sup>[16]</sup>。转录因子 B 淋巴细胞诱导的成熟蛋白-1 (Blimp-1) 是 Bcl-6 的拮抗因子，抑制 Tfh 的分化和功能，Blimp-1 通过 Bcl-6 依赖性和非依赖性途径抑制 Tfr 分化，Tfh、Tfr 在体内的正常表达很大程度上取决于 Bcl-6 和 Blimp-1 之间的平衡<sup>[17]</sup>。IL-21 是 Tfh 分泌的细胞因子，正向调控 Tfh 的发育，还能够通过信号转导与转录激活因子 3 促进 Bcl-6 的表达，诱导 Tfh 分化<sup>[18]</sup>。另一方面，IL-21 又可抑制 Tfr 分化、降低生发中心 Tfr 的数量并减弱 Tfr 对 Tfh 和 B 细胞的抑制功能<sup>[19]</sup>。此外，IL-21 能够直接作用于 B 细胞上的 IL-21 受体，促进 B 细胞增殖，加强 B 细胞分化成浆细胞和记忆性 B 细胞，进而诱导抗体类别转换以及免疫球蛋白的产生<sup>[20]</sup>。

表 1 主要参与 Tfh、Tfr 功能发挥的相关分子

指标	类型	功能
Bcl-6	转录因子	特异性表达于 Tfh、Tfr, 介导其分化, 调控其功能, 抑制其他类型 Th 分化
IL-21	细胞因子	由 Tfh 分泌, 诱导 Tfh 分化, 促使 Tfh 迁移至淋巴结与 GC; 可抑制 Tfr 分化及其功能
ICOS	共刺激分子	促进 Tfh、Tfr 分化, 维持其功能; 与 B 细胞表面 ICOSL 作用, 迁移至 GC, 促进 GC 形成
CXCR5	趋化因子受体	促进 B 细胞和 Tfh、Tfr 迁移至淋巴滤泡并形成 GC 的重要转运分子
PD-1	抑制白细胞分化抗原受体	PD-1 通过与 GC 内 B 细胞表达的 PD-1 配体相互作用, 协助 B 细胞促进 GC 的形成, 产生抗体
Foxp3	转录因子	维持 Treg 谱系, 如 Treg 及 Tfr 等的功能

注: Tfh: 滤泡辅助性 T 细胞; Tfr: 滤泡调节性 T 细胞; Bcl-6: B 细胞淋巴瘤因子 6; IL-21: 白细胞介素-21; IL-21R: 白细胞介素-21 受体; ICOS: 诱导共刺激分子; ICOSL: 诱导共刺激分子配体; CXCR5: 趋化因子受体 5; PD-1: 细胞程序性死亡分子 1; Foxp3: 叉头转录因子 3; GC: 生发中心; Treg: 调节性 T 细胞; Th: 辅助性 T 细胞

CXCR5 是 Tfh、Tfr 的特征性标志, 促进 Tfh、Tfr 迁移至 B 细胞滤泡区调节生发中心反应。若缺乏 CXCR5 的表达, CD4<sup>+</sup> T 细胞不能迁移到 T-B 细胞交界处与同源 B 细胞作用, 更倾向于分化为其他 Th 亚群<sup>[13]</sup>。ICOS 是经典的 T 细胞共刺激分子, 表达于 Tfh 的 ICOS 与其在 B 细胞表面的配体 ICOSL 相互作用, 使 Tfh 向 B 细胞滤泡区迁移, 一方面 ICOS-ICOSL 共刺激所产生的信号为 Bcl-6 的激活提供重要信号, 促进 Tfh 分化、维持 Tfh 的功能; 另一方面, ICOS 与 ICOSL 作用, 诱导 Tfh 产生多种细胞因子, 如 IL-2、IL-4、IL-10、IL-21 等, 促进生发中心的形成<sup>[5]</sup>。此外, ICOS 也可通过激活哺乳动物雷帕霉素靶蛋白 (mTOR)、哺乳动物雷帕霉素靶蛋白复合物 1 (mTORC1) 信号转导, 促进 Tfr 细胞分化或是肿瘤坏死因子受体相关因子 3 通过调节 Treg 中 ICOS 的表达来介导 Treg 分化成 Tfr<sup>[5,21]</sup>。

PD-1 是 CD28 家族中的一员, 在 Tfh 中高表达, 生发中心内的 B 细胞表达 PD-L1 和 PD-L2, PD-1 与 PD-L1、PD-L2 相互交联, 协助 B 细胞促进生发中心形成、抗体产生及浆细胞的形成<sup>[14]</sup>。Tfr 的分化与功能同样受 PD-1 影响。PD-1 可能与抗原提呈细胞表面的 PD-L1 结合, 抑制 Tfr 产生。据报道, PD-1 基因敲除小鼠或缺乏 PD-L1 的小鼠受免疫刺激后淋巴结和外周血中的 Tfr 增加<sup>[22]</sup>。

Foxp3 是 Tfr 与 Treg 的特异性转录因子, 是一种 X 染色体编码的转录因子, 属于叉头家族。Tfr 起源于 Treg, 并保留其重要的转录因子 Foxp3。Foxp3 基因敲除或表达减弱可导致 Foxp3 靶基因失调, Treg 功能受损, Foxp3 的稳定表达对于维持 Treg 谱系, 包括 Tfr 等的功能具有重要作用<sup>[15]</sup>。

### 3 Tfh、Tfr 与 AITD 的关系

早在 2004 年, Aust 等<sup>[23]</sup>提出, Graves 病患者的甲状腺组织内 CXCR5 和 CXCL13 mRNA 表达与淋巴细胞浸润和异位生发中心的数量及甲状腺过氧化物酶抗体 (TPOAb) 水平呈正相关。越来越多的证据显示, Tfh 辅助 B 细胞产生抗体, 在 AITD 发病中发挥重要作用。Graves 病及 HT 患者外周血及甲状腺组织中 Tfh 的比例明显升高, 且外周血或甲状腺内 IL-21、IL-21 受体、Bcl-6 的 mRNA 表达增加。Tfh 比例与甲状腺球蛋白抗体 (TGAb)、TPOAb、促甲状腺激素受体抗体 (TRAb) 滴度呈正相关, 在 Graves 病患者中, 外周血 Tfh 比例与血清 FT<sub>3</sub>、FT<sub>4</sub> 呈正相关, 部分 Graves 病患者接受抗甲状腺药物治疗后, 体内的 Tfh 数量明显降低。表明 Tfh 数量与疾病严重程度密切相关, 由此提示, Tfh 可能通过影响 B 细胞产生抗体的能力, 在 AITD 的发展与转归中发挥重要作用<sup>[24]</sup>。

Zhang 等<sup>[25]</sup>同样发现, Graves 病患者甲状腺组织中 Tfh 的比例明显增加, 而且, Tfh 相关因子如 IL-21、IL-21 受体、CXCR5、CXCL13 等的表达也较正常人群显著增加, 同时, 甲状腺组织中 IL-21 mRNA 的表达水平与血清 FT<sub>3</sub>、TPOAb、TGAb、TRAb 均呈正相关, 与促甲状腺激素、FT<sub>4</sub> 无显著相关性。近年来, microRNA 在自身免疫性疾病中的重要调控作用也备受瞩目, 有学者通过基因芯片技术筛选发现, Graves 病患者 microRNA-346 水平下调, 且 microRNA-346 能够在转录和翻译水平抑制 Bcl-6。研究发现, Graves 病患者外周血 Bcl-6 的表达增加, microRNA-346 水平下调, 经治疗后 Graves 病患者可恢复 microRNA-346 的正常表达。不仅如此, Graves 病患者 microR-346 的水

平与 Tfh 比例以及 TRAb、TGAb 和 TPOAb 水平呈负相关,过表达 microRNA-346 可抑制 Tfh 的功能<sup>[26]</sup>。提示 microRNA-346 可能通过调节 Bcl-6 的表达在 Graves 病的发病机制中起重要作用。

Zhao 等<sup>[27]</sup>的研究纳入了 13 名健康受试者和 52 例 HT 患者,采集外周血检测 Tfh 水平,结果发现,HT 患者体内 Tfh 的比例显著高于正常对照组。该研究组同时对 Tfh 亚群进一步分析,发现 PD-1 + Tfh 比例与 TGAb 水平呈正相关,而 Tfh17 比例与 TGAb、TPOAb 水平均呈正相关,与 FT<sub>3</sub>、FT<sub>4</sub> 呈负相关。提示 Tfh 的不同细胞亚群具有不同的作用,Tfh17 和 PD-1 + Tfh 可能在 HT 的发病过程中发挥重要的致病作用。Tfr 是晚近发现的一类 T 细胞,目前 Tfr 与 AITD 的相关研究较少。Zhao 等<sup>[28]</sup>对 46 名健康受试者和 84 例 HT 患者进行研究,分析其外周血 Treg、Tfr 等的水平,结果发现,两组人群外周血 Treg 水平并无明显差异,但 HT 组与健康受试组人群相比,Tfr 比例增加,Tfr/Tfh 比例也明显增加,无论 Tfr 或 Tfr/Tfh 比例变化均与 TPOAb、TGAb 无明显相关性。既往研究提示,AITD 患者 Tfh 水平升高,Tfh 水平的增加引起 Tfr 比例降低,导致自身抗体产生,加剧自身免疫性疾病的进程,而该研究结果与之相悖,可能是因体内过多的 Tfh 引起机体免疫系统的代偿性调节,迫使 Tfr 比例升高,以维持相对平衡的生发中心反应;另一解释是外周血过高比例的 Tfr 可能是未成熟的 Tfr,无法进入生发中心分化为效应细胞,发挥其保护性作用。然而,迄今为止,关于 Tfh、Tfr 与 AITD 的关联性尚未厘清,Tfh 在 Graves 病发生、发展和复发中的具体作用和机制亦有待进一步探索。

众多研究表明,Tfh、Tfr 的数量及功能失调是导致自身免疫性疾病的重要因素,鉴于 Tfh 能够迁移到生发中心,辅助生发中心-B 细胞的活化、增殖并分化成为长寿命浆细胞和记忆性 B 细胞,促进高亲和力抗体产生、维持体液免疫,因此,诱导 Tfh 对自身抗原的免疫耐受,阻断 B 细胞分化为浆细胞,抑制浆细胞产生致病性自身抗体或可成为治疗自身免疫性疾病,包括 AITD 的一个重要策略。而根据 T-B 细胞交互作用中所涉及的多种机制,可考虑通过抑制 ICOS-ICOSL、CD40-CD40L、PD-1-PD-1L、IL-21、Bcl-6 等表达来阻断 Tfh 辅助 B 细胞的作用。对 Tfh 的进一步研究,有望挖掘更多阻断 B 细胞产生自身抗体的措施。所以,研究 Tfh 是全面理解免疫应答的关键,可借此提高对 AITD 发病机制的认识水平,从而有助于探究更加合理有效的 AITD 治疗措施。

## 参 考 文 献

- [1] McLeod DS, Caturegli P, Cooper DS, et al. Variation in rates of autoimmune thyroid disease by race/ethnicity in US military personnel[J]. JAMA, 2014, 311 (15): 1563-1565. DOI: 10.1001/jama.2013.285606.
- [2] Zhang Y, Fan Y, Yu X, et al. Maternal subclinical hypothyroidism impairs neurodevelopment in rat offspring by inhibiting the CREB signaling pathway[J]. Mol Neurobiol, 2015, 52 (1): 432-441. DOI: 10.1007/s12035-014-8855-x.
- [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. DOI: 10.1084/jem.20120994.
- [4] Zhu Y, Zou L, Liu YC. T follicular helper cells, T follicular regulatory cells and autoimmunity[J]. Int Immunol, 2016, 28 (4): 173-179. DOI: 10.1093/intimm/dxv079.
- [5] Liu D, Xu H, Shih C, et al. T-B-cell entanglement and ICOSL-driven feed-forward regulation of germinal centre reaction[J]. Nature, 2015, 517 (7533): 214-218. DOI: 10.1038/nature13803.
- [6] Yusuf I, Kageyama R, Monticelli L, et al. Germinal center T follicular helper cell IL-4 production is dependent on signaling lymphocytic activation molecule receptor (CD150)[J]. J Immunol, 2010, 185 (1): 190-202. DOI: 10.4049/jimmunol.0903505.
- [7] Wing JB, Kitagawa Y, Locci M, et al. A distinct subpopulation of CD25-T-follicular regulatory cells localizes in the germinal centers[J]. Proc Natl Acad Sci U S A, 2017, 114 (31): E6400-E6409. DOI: 10.1073/pnas.1705551114.
- [8] Gong Y, Tong J, Wang S. Are follicular regulatory T cells involved in autoimmune diseases? [J]. Front Immunol, 2017, 8: 1790. DOI: 10.3389/fimmu.2017.01790.
- [9] Nance JP, Bélanger S, Johnston RJ, et al. Cutting edge: T follicular helper cell differentiation is defective in the absence of Bcl6 BTB repressor domain function[J]. J Immunol, 2015, 194 (12): 5599-5603. DOI: 10.4049/jimmunol.1500200.
- [10] Liu X, Lu H, Chen T, et al. Genome-wide analysis identifies Bcl6-controlled regulatory networks during T follicular helper cell differentiation[J]. Cell Rep, 2016, 14 (7): 1735-1747.
- [11] Spolski R, Leonard WJ. IL-21 and T follicular helper cells[J]. Int Immunol, 2010, 22 (1): 7-12. DOI: 10.1093/intimm/dxp112. DOI: 10.1093/intimm/dxp112.
- [12] Choi YS, Kageyama R, Eto D, et al. ICOS receptor instructs T follicular helper cell versus effector cell differentiation via induction of the transcriptional repressor Bcl6[J]. Immunity, 2011, 34 (6): 932-946. DOI: 10.1016/j.immuni.2011.03.023.
- [13] 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.
- [14] Good-Jacobson KL, Szumilas CG, Chen L, et al. PD-1 regulates germinal center B cell survival and the formation and affinity of long-lived plasma cells[J]. Nat Immunol, 2010, 11 (6): 535-542. DOI: 10.1038/ni.1877.
- [15] Li X, Liang Y, LeBlanc M, et al. Function of a Foxp3 cis-element in protecting regulatory T cell identity[J]. Cell, 2014, 158 (4):

- 734-748. DOI:10. 1016/j. cell. 2014. 07. 030.
- [16] Nurieva RI, Chung Y, Martinez GJ, et al. Bcl6 mediates the development of T follicular helper cells [J]. Science, 2009, 325 (5943): 1001-1005. DOI:10. 1126/science. 1176676.
- [17] Xie MM, Koh BH, Hollister K, et al. Bcl6 promotes follicular helper T-cell differentiation and PD-1 expression in a Blimp1-independent manner in mice [J]. Eur J Immunol, 2017, 47 (7): 1136-1141. DOI:10. 1002/eji. 201747034.
- [18] Nurieva RI, Chung Y, Hwang D, et al. Generation of T follicular helper cells is mediated by interleukin-21 but independent of T helper 1, 2, or 17 cell lineages [J]. Immunity, 2008, 29 (1): 138-149. DOI:10. 1016/j. immuni. 2008. 05. 009.
- [19] Gharibi T, Majidi J, Kazemi T, et al. Biological effects of IL-21 on different immune cells and its role in autoimmune diseases [J]. Immunobiology, 2016, 221 (2): 357-367. DOI: 10. 1016/j. imbio. 2015. 09. 021.
- [20] Vogelzang A, McGuire HM, Yu D, et al. A fundamental role for interleukin-21 in the generation of T follicular helper cells [J]. Immunity, 2008, 29 (1): 127-137. DOI: 10. 1016/j. immuni. 2008. 06. 001.
- [21] Xu L, Huang Q, Wang H, et al. The kinase mTORC1 promotes the generation and suppressive function of follicular regulatory T cells [J]. Immunity, 2017, 47 (3): 538-551. e5. DOI:10. 1016/j. immuni. 2017. 08. 011.
- [22] Sage PT, Francisco LM, Carman CV, et al. The receptor PD-1 controls follicular regulatory T cells in the lymph nodes and blood [J]. Nat Immunol, 2013, 14 (2): 152-161. DOI:10. 1038/ni. 2496.
- [23] Aust G, Sittig D, Becherer L, et al. The role of CXCR5 and its ligand CXCL13 in the compartmentalization of lymphocytes in thyroids affected by autoimmune thyroid diseases [J]. Eur J Endocrinol, 2004, 150 (2): 225-234.
- [24] 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. DOI: 10. 1210/jc. 2011-2003.
- [25] Zhang J, Ren M, Zeng H, et al. Elevated follicular helper T cells and expression of IL-21 in thyroid tissues are involved in the pathogenesis of Graves' disease [J]. Immunol Res, 2015, 62 (2): 163-174. DOI:10. 1007/s12026-015-8647-z.
- [26] Chen J, Tian J, Tang X, et al. MiR-346 regulates CD4 CXCR5 T cells in the pathogenesis of Graves' disease [J]. Endocrine, 2015, 49 (3): 752-760. DOI:10. 1007/s12020-015-0546-5.
- [27] Zhao J, Chen Y, Zhao Q, et al. Increased circulating Tfh17 and PD-1<sup>+</sup> Tfh cells are associated with autoantibodies in Hashimoto's thyroiditis [J]. Autoimmunity, 2018, 51 (7): 352-359. DOI:10. 1080/08916934. 2018. 1516761.
- [28] Zhao J, Chen Y, Xu Z, et al. Increased circulating follicular regulatory T cells in Hashimoto's thyroiditis [J]. Autoimmunity, 2018, 51 (7): 345-351. DOI: 10. 1080/08916934. 2018. 1516759.

(收稿日期:2018-10-18)

(本文编辑:刘欣)

## · 读者 · 作者 · 编者 ·

### 《国际内分泌代谢杂志》对运用统计学方法的有关要求

1. 统计学符号:按 GB/T 3558. 1-2009《统计学词汇及符号》的有关规定,统计学符号一律采用斜体。

2. 研究设计:应告知研究设计的名称和主要方法。如调查设计(分为前瞻性、回顾性还是横断面调查研究),实验设计(应告知具体的设计类型,如自身配对设计、成组设计、交叉设计、析因设计、正交设计等),临床试验设计(应告知属于第几期临床试验,采用了何种盲法措施等);主要做法应围绕 4 个基本原则(重复、随机、对照、均衡)概要说明,尤其要告知如何控制重要非试验因素的干扰和影响。

3. 资料的表达与描述:用  $\bar{x} \pm s$  表达近似服从正态分布的定量资料,用  $M(Q_R)$  表达呈偏态分布的定量资料;用统计量时,要合理安排纵横标目,并将数据的含义表达清楚;用统计图时,所用统计图的类型应与资料性质相匹配,并使数轴上刻度值的标法符合数学原则;用相对数时,分母不宜小于 20,要注意区分百分率与百分比。

4. 统计学分析方法的选择:对于定量资料,应根据所采用的设计类型、资料所具备的条件和分析目的,选择合适的统计学分析方法,不应盲目套用  $t$  检验和单因素方差分析;对于定性资料,应根据所采用的设计类型、定性变量的性质和频数所具备的条件及分析目的,选用合适的统计学分析方法,不应盲目套用  $\chi^2$  检验。对于回归分析,应结合专业知识和散布图,选用合适的回归类型,不应盲目套用简单直线回归分析;对具有重复实验数据检验回归分析资料,不应简单化处理;对于多因素、多指标资料,要在一元分析的基础上,尽可能运用多元统计分析方法,以便对因素之间的交互作用和多指标之间的内在联系做出全面、合理的解释和评价。

5. 统计结果的解释和表达:应写明所用统计学方法的具体名称(如:成组设计资料的  $t$  检验、两因素析因设计资料的方差分析、多个均数之间两两比较的  $q$  检验等),统计量的具体值(如  $t = 3.45$ ,  $\chi^2 = 4.68$ ,  $F = 6.79$  等);在用不等式表示  $P$  值的情况下,一般情况下选用  $P > 0.05$ ,  $P < 0.05$  和  $P < 0.01$  三种表达方式,无须再细分为  $P < 0.001$  或  $P < 0.0001$ 。当涉及总体参数(如总体均数、总体率等)时,在给出显著性检验结果的同时,应再给出 95% 可信区间。