

· 综述 ·

滤泡辅助性 T 细胞在 SARS-CoV-2 感染和疫苗免疫应答中的作用^{*}常蕊¹, 宋新², 白霜³, 王建³, 张军楠³ 综述, 赵伟^{3,4△} 审校

1. 首都医科大学燕京医学院, 北京 101300; 2. 北京市大兴区高米店街道社区卫生服务中心, 北京 102627; 3. 北京市疾病预防控制中心, 北京 100013; 4. 首都医科大学公共卫生学院, 北京 100069

摘要: 滤泡辅助性 T 细胞(Tfh)是一类特殊的 CD4⁺ T 细胞, 主要存在于淋巴滤泡中, 负责辅助 B 细胞增殖、分化及产生抗体, 在抗感染免疫中发挥核心作用。鉴于 Tfh 细胞在调控体液免疫应答中的重要作用, 近年来, 成为感染性疾病及相关疫苗研究的热点。文章综述了 Tfh 细胞的表面标志物、分化调控机制及其在新型冠状病毒(SARS-CoV-2)感染及疫苗研究中的最新研究进展, 为 SARS-CoV-2 疫苗设计和优化, 以及 SARS-CoV-2 变异株交叉保护能力提升提供新的理论依据和研究思路。

关键词: 滤泡辅助性 T 细胞; 新型冠状病毒; 感染; 疫苗; 免疫应答

DOI: 10.3969/j.issn.1673-4130.2025.22.017 **中图法分类号:** R446; R183.3

文章编号: 1673-4130(2025)22-2779-06

文献标志码: A

Function of follicular helper T cells in SARS-CoV-2 infection and vaccine immune responses^{*}CHANG Rui¹, SONG Xin², BAI Shuang³, WANG Jian³, ZHANG Junnan³, ZHAO Wei^{3,4△}

1. Capital Medical University Yanjing Medical College, Beijing 101300, China; 2. Gaomidian Street Community Health Service Center, Beijing 102627, China; 3. Beijing Center for Disease Prevention and Control, Beijing 100013, China; 4. College of Public Health, Capital Medical University, Beijing 100069, China

Abstract: Follicular Helper T Cells (TFH) are a specialized subset of CD4⁺ T cells that predominantly localize within lymphoid follicles. These cells play a crucial role in facilitating B cell proliferation, differentiation, and antibody production, thereby serving as a pivotal component of the adaptive immune response against infections. Given the significant function of TFH cells in regulating humoral immunity, they have become a focal point in the research of infectious diseases and related vaccine development in recent years. This review summarizes the surface markers of T follicular helper (Tfh) cells, their differentiation regulatory mechanisms, and the latest research progress of Tfh cells in SARS-CoV-2 infection and vaccine studies. It aims to provide new theoretical foundations and research insights for optimizing the design of SARS-CoV-2 vaccines and enhancing the cross-protection ability against SARS-CoV-2 variants.

Key words: T follicular helper cell; SARS-CoV-2; infection; vaccine; immune response

滤泡辅助性 T 细胞(Tfh)是新近确定的一类辅助性 CD4⁺ T 细胞, 主要存在于二级淋巴器官(SLO)中, 并与 B 细胞相互作用形成生发中心。在生发中心中, 抗原特异的 Tfh 细胞对 B 细胞进行进一步筛选, 促进 B 细胞抗体基因重排、类别转换、体细胞突变, 最终形成表达高亲和力抗体的记忆性 B 细胞和产生抗体的浆细胞^[1]。深入研究 Tfh 细胞的特性对揭示新型冠状病毒(SARS-CoV-2)的免疫应答机制、优化疫苗设计具有重要意义。

1 Tfh 细胞的表面标志物及分型

Tfh 细胞属于 CD4⁺ T 细胞亚群, 其特征性表面

标志为高水平的趋化因子受体 5 蛋白(CXCR5)和 B 细胞淋巴瘤-6(BCL6)^[2], 其他重要标志物包括程序性死亡受体 1(PD-1)、可诱导共刺激分子(ICOS)^[3]、SLAM 相关蛋白(SAP)和趋化因子受体 3(CXCR3)分子等^[4]。在功能方面, Tfh 细胞通过分泌白细胞介素(IL)-4、IL-21、IL-17、γ 干扰素(IFN-γ)等多种细胞因子, 在调控 B 细胞分化, 成熟及抗体产生过程中发挥关键作用。

CXCR5 是一种主要的趋化因子受体, 主要在 B 细胞和 T 细胞亚群的表面表达。其配体 B 淋巴细胞

* 基金项目: 北京市科学技术委员会科技专项(Z221100007922018)。

△ 通信作者, E-mail: zw830424@163.com。

网络首发 [https://link.cnki.net/urlid/50.1176.R.20251103.1730.002\(2025-11-04\)](https://link.cnki.net/urlid/50.1176.R.20251103.1730.002(2025-11-04))

趋化因子 CXC 配体 13(CXCL13)是介导 B 细胞归巢至淋巴滤泡的必需分子^[5]。Tfh 细胞的发现始于对 CXCR5⁺ T 细胞亚群的分析。有研究表明, CXCR5 在被激活的 CD4⁺ T 细胞和成熟的记忆 T 细胞表面短暂表达, 而在初始 T 细胞中不表达。与其他 T 细胞亚群不同, Tfh 细胞长期稳定高表达 CXCR5, 并通过 CXCR5-CXCL13 轴响应滤泡区的趋化信号, 从而定位至 B 细胞滤泡。尽管 Tfh 细胞在产生细胞因子的效率方面较其他 T 细胞亚群低, 但其独特的 B 细胞辅助功能可有效诱导 B 细胞向滤泡区迁移并产生抗体^[6], 但仅凭 CXCR5⁺ 并不足以支持 Tfh 细胞成为一个区别于辅助性 T 细胞(Th)1、Th2 及 Th17, 调节性 T 细胞(Treg)的独立 T 细胞亚群。

BCL-6 是调控初始 T 细胞向 Tfh 细胞分化和发育的关键转录因子, 其表达水平是区分 Tfh 细胞与其他 CD4⁺ T 细胞亚群的重要生物学标志。有研究表明, BCL-6 缺失会导致 T 细胞无法表达 CXCR5, 使 T 细胞无法迁移至 B 细胞滤泡区, 从而完全阻断 Tfh 细胞的分化, 甚至导致该亚群消失^[7]。在 BCL-6 缺陷的小鼠模型中可观察到生发中心的形成受到影响, 以及 T 细胞依赖的抗原特异性抗体应答的缺失。然而, BCL-6 的缺陷并不影响其他 T 细胞亚型的正常发育^[8]。这些研究结果强调了 BCL-6 作为 Tfh 细胞分化中的特异性调控作用, 并进一步证实了 Tfh 细胞作为 CD4⁺ T 细胞中一个独特亚群的地位。

PD-1 是一种在免疫调节中扮演关键角色的免疫检查点分子, 其主要配体为程序性死亡受体-配体 1 (PD-L1)。PD-1 的主要功能之一是抑制 T 细胞受体 (TCR) 信号和 CD28 共刺激途径, 从而对 T 细胞的激活和增殖进行负向调节^[9]。此外, PD-1 不仅作为 Tfh 细胞表面的一个重要标志物, 还参与协助 B 细胞促进生发中心形成。在生发中心内部, PD-L1-PD-1 信号对 B 细胞成熟和抗体亲和力至关重要, 影响生发中心中 B 细胞的数量和质量。PD-1 还可通过抑制 CXCR5 下游磷脂酰肌醇 3-激酶(PI3K)活性, 限制 CXCR3 在 Tfh 细胞中的表达上调, 进一步促使 Tfh 细胞集中于生发中心区域^[10], 这对于 B 细胞抗体产生和亲和力成熟具有重要意义。

ICOS 是一种表达在活化 T 细胞上的共刺激因子, 作为 CD28 的下游因子发挥作用, 其配体为 ICOSL^[11]。有研究表明, 依赖于初始 B 细胞上 ICOSL 的表达, ICOS 可以通过 PI3K 通路增强细胞的随机运动能力, 或直接刺激 Tfh 细胞伪足形成以促进其向滤泡区运动^[12]。ICOS-ICOSL 之间的相互作用可以调节 Tfh 细胞辅助的生发中心反应和亲和力的成熟。

SAP 为信号淋巴细胞活化分子(SLAM)相关蛋

白, 是一种调节激活的 T 细胞反应的跨膜受体。SAP 通过介导 T 细胞-B 细胞免疫突触的形成, 调控细胞间的信号传导。当 SAP 缺失时, 即使 T 细胞表达正常水平的 CXCR5、ICOS 和白细胞表面分化抗原 40 配体(CD40L), 也不能有效地向 B 细胞传递辅助信号, 促进其增殖、分化和生发中心形成。此外, SAP 缺乏的 T 细胞不能迁移到生发中心区形成 Tfh 细胞^[13]。

Tfh 细胞可分为存在于 SLO 中的生发中心 Tfh 细胞(GC-Tfh 细胞)、记忆 Tfh 细胞(mTfh 细胞), 以及存在于外周血中的循环 Tfh 细胞(cTfh 细胞)。GC-Tfh 细胞的 PD-1 表达水平高, 表征为 CXCR5^{hi}PD-1^{hi}BCL6⁺^[14-15], 在小鼠免疫或感染急性期, 占 SLO 中抗原特异性 CD4⁺ T 细胞的 10%~30%^[16]。cTfh 细胞存在于外周血单个核细胞(PBMCs)中, 通常占总 CD4⁺ T 细胞的 5%~15%(儿童)或 5%~25%(成人)^[17]。cTfh 细胞可进一步分为 cTfh1、cTfh2 与 cTfh17 3 个亚群, 其中 cTfh1 亚群表征为 CD4⁺CXCR5⁺CXCR3⁺CCR6⁻, 分泌 IFN-γ、肿瘤坏死因子 α(TNF-α)等 Th1 型细胞因子; cTfh2 亚群表征为 CD4⁺CXCR5⁺CXCR3⁻CCR6⁻, 分泌 IL-2、IL-4、IL-13 等 Th2 型细胞因子; cTfh17 亚群表征为 CD4⁺CXCR5⁺CXCR3⁻CCR6⁺, 分泌 IL-17A、IL-22 等 Th17 型细胞因子。cTfh2 和 cTfh17 亚群通过 IL-21 诱导初始 B 细胞分泌抗体, 并介导抗体类型转换, 其中 cTfh2 亚群促进免疫球蛋白 G(IgG)和免疫球蛋白 E(IgE)的分泌, 而 cTfh17 亚群促进 IgG 及免疫球蛋白 A(IgA)的分泌^[18]。

2 Tfh 细胞的分化过程

Tfh 细胞在体内分化过程的调控是一种多因素、多步骤共同参与的复杂过程。研究表明, 初始 CD4⁺ T 细胞的命运决定并非自主完成, 而是在微环境细胞因子的精密调控下向不同亚群分化, 展现出显著的可塑性。如在体外激活初始 CD4⁺ T 细胞, 发现在不同的培养条件下, 细胞可分化为 Th1 或 Th2 细胞^[19]。与其他效应 T 细胞亚群相比, Tfh 细胞最典型的特征是其定位在滤泡区域内^[20]。因此, 在分化过程中存在 3 个关键阶段, 即初始 T 细胞的激活过程, Tfh 细胞的迁移过程, 以及 Tfh 细胞与 B 细胞的相互作用过程。

正常情况下, 初始 T 细胞首先通过淋巴管或内皮微静脉进入淋巴组织。在淋巴组织的 T 细胞区内, 初始 T 细胞表达高水平 C-C 趋化因子受体 7(CCR7), 而由成纤维网状细胞(FRC)分泌的次级淋巴组织趋化因子(CCL21)作为 CCR7 的配体, 具有促进 T 细胞迁移和黏附的作用。在没有外来抗原刺激时, 初始 T 细胞由于 CCR7 与 CCL21 的相互作用而被限定于 T 细胞区。当机体受到病原体刺激时, 初始 T 细胞的激

活需要同时满足树突状细胞(DC)等抗原提呈细胞和共刺激因子的双信号刺激作用。在 DC 分泌的 IL-12, B 细胞分泌的 BCL-6 以及活化的 T 细胞分泌的 IL-21 等因子的作用下, 导致初始 T 细胞 CCR7 表达量下降, CXCR5 表达上调, 使其脱离 T 细胞区, 向 T-B 交界区移动。但也有研究指出, 免疫反应早期存在不依赖 BCL-6 的途径, 而是依赖转录因子 achaete-scute 家族 bHLH 转录因子 2(Ascl2)直接调控相关基因上调 CXCR5 的表达, 并下调 CCR7 表达, 从而抑制细胞向 Th1 或 Th17 方向分化^[21]。

Tfh 细胞的迁移过程主要是活化的 Tfh 前体细胞从 T 细胞区转移到 B 细胞区的过程。依赖于 ICOS-ICOSL 之间的相互作用, 促进细胞形成伪足, 增强其随机运动的能力。通过 SAP 形成细胞间突触, 介导 T 细胞和 B 细胞之间的信号传递。SAP 和 ICOS-ICOSL 等是 Tfh 细胞向 B 细胞区迁移的分子基础。

在 T-B 交界区 pre-Tfh 细胞通过表面分子(BCL-6、PD-1 等)和细胞自分泌的细胞因子(IL-6、IL-21 等)活化 B 细胞。一部分活化的 B 细胞不进入滤泡区, 而是迁移到脾脏或淋巴结髓索中的滤泡外区域, 并分化为短寿命的浆母细胞, 产生低亲和力抗体, 介导早期体液免疫反应。另一部分则移动到滤泡中形成生发中心^[4]。在生发中心中, B 细胞剧烈增殖, 在 Tfh 细胞的参与下经历广泛的体细胞超突变, 类别转换重组和亲和力成熟, 产生分泌高亲和力抗体的浆细胞和记忆 B 细胞。

3 Tfh 细胞与 SARS-CoV-2 感染

在 SARS-CoV-2 感染中, Tfh 细胞作为调控体液免疫的核心枢纽, 其动态变化与功能异质性深刻影响着疾病进展与免疫应答的质量。

感染 SARS-CoV-2 后, 病毒抗原被树突状细胞摄取并递呈, 进而激活初始 CD4⁺ T 细胞向 Tfh 细胞分化。这些 Tfh 细胞可定向迁移至淋巴结生发中心, 通过分泌 IL-21、IL-4 等细胞因子, 并与 B 细胞表面 M-CD40L 相互作用, 驱动 B 细胞增殖、抗体类别转换及亲和力成熟, 最终产生高亲和力中和抗体^[22]。多项研究表明, 在 SARS-CoV-2 感染早期(发病后 7~14 d)即可检测到 SARS-CoV-2 刺突糖蛋白特异性 Tfh 细胞显著扩增, 其扩增频率与中和抗体效价呈正相关, 且在康复患者中持续存在至少 6 个月^[23-24]。

Tfh 细胞的功能异质性在感染中呈现双重效应^[25]。根据趋化因子受体表达差异, Tfh 细胞可分为 CXCR3⁺CCR6⁺ 及 CXCR3⁻CCR6⁻ 等亚群^[26]。重症住院患者中, 感染 SARS-CoV-2 后 CXCR3⁺ Tfh 细胞比例显著升高, 其占总 Tfh 细胞比例可达 52.6%。这类细胞分泌的 IFN-γ 与 TNF-α 可增强 Th1 型免疫应

答, 不仅促进 B 细胞分化为浆细胞, 同时还能通过分泌 CXCL13 招募 B 细胞至生发中心, 从而引起高效抗体应答^[27]。然而, CXCR3⁺ Tfh 细胞的过度活化可能引发免疫病理损伤。该亚群高表达的穿孔素(PRF1)、颗粒酶 B(GZMB)及自然杀伤细胞颗粒蛋白 7(NKG7)等细胞毒性分子可直接杀伤病毒感染的 B 细胞, 导致生发中心功能紊乱, 这一机制与死亡患者中生发中心 B 细胞数量减少密切相关^[23-24, 27]。此外, 细胞毒性 Tfh 细胞在病程早期与针对 S 蛋白抗体水平呈显著负相关, 提示其可能通过抑制体液免疫应答加剧病情进展^[26]。这种异常反应可能与 Treg 比例减少有关, 研究发现住院患者中 SARS-CoV-2 反应性 Treg 细胞比例较非住院患者降低 42% ($P < 0.001$), 导致对细胞毒性 Tfh 的免疫抑制作用减弱^[18]。此外, 早期抗体应答延迟(症状出现 7 d 内 IgG 水平降低 6.8 倍)与患者病死率升高直接相关, 进一步印证了 Tfh 功能失衡的临床影响^[21]。

在 SARS-CoV-2 感染的早期阶段, Tfh 细胞的及时激活对中和抗体的产生至关重要。研究发现, 发病 1 周内抗体水平低的患者, 疾病预后往往较差, 其 Tfh 细胞应答延迟且功能受损, 具体表现为 IL-21 分泌减少及 CXCR5 表达下调^[28]。这种免疫应答延迟可能与病毒载量过高或抗原呈递异常有关, 导致生发中心反应启动滞后, 抗体成熟过程受阻。此外, 部分患者中存在的交叉反应性 Tfh 细胞(如针对人冠状病毒 HCoV-HKU1)可能通过表位竞争干扰 SARS-CoV-2 特异性应答, 进而影响中和抗体的广谱性和效价^[23]。

临床研究显示, Tfh 细胞亚群动态变化可作为评估病情的潜在生物标志物。例如, CXCR3⁺ Tfh 细胞比例与淋巴细胞恢复速度呈正相关, 而 CCR6⁺ Tfh 细胞升高提示慢性炎症状态^[24]。监测这些亚群的比例变化, 可能为个体化治疗提供依据, 如通过调节 Treg/Tfh 平衡或靶向 IL-21 信号通路, 改善重症患者的抗体应答^[29-30]。此外, Tfh 细胞的功能状态还可能影响疫苗效果。有研究发现, 康复患者中 CXCR3⁺ Tfh 细胞高比例者对信使核糖核酸(mRNA)疫苗的抗体应答更持久^[31]。

未来研究需进一步探究 Tfh 细胞在 SARS-CoV-2 感染不同阶段的调控机制, 特别是其与 Treg、CD8⁺ T 细胞及巨噬细胞的相互作用网络。例如, Tfh 细胞分泌的 IL-21 可增强 CD8⁺ T 细胞的杀伤功能, 但过度激活可能导致免疫耗竭。此外, Tfh 细胞表面的 PD-1、淋巴细胞活化基因-3(LAG3)等抑制性受体表达上调时, 可能会限制其自身功能, 从而成为免疫检查点治疗的潜在靶点^[27]。开发基于 Tfh 细胞亚群的新型疗法, 如过继转移 CXCR3⁺ Tfh 细胞或调控其归巢至生发中心, 有望优化抗体应答并减少免疫病理

损伤。

4 Tfh 细胞与疫苗接种

SARS-CoV-2 疫苗通过激活体液免疫和细胞免疫应答提供保护, 在这一过程中, Tfh 细胞在促进抗体产生和维持免疫记忆中起关键作用。不同类型疫苗(灭活疫苗、mRNA 疫苗、病毒载体疫苗、重组蛋白疫苗及病毒样颗粒疫苗)在 Tfh 细胞激活模式、亚群分布及免疫记忆维持方面差异有统计学意义。以下将结合新近研究成果, 分述各类疫苗的 Tfh 细胞应答特征。

4.1 灭活疫苗接种后的 Tfh 应答特征 灭活疫苗主要借助完整病毒颗粒诱导机体免疫反应。相关研究显示, 接种两剂灭活疫苗后, S 蛋白特异性 Tfh 细胞会在首剂接种后的 14 d 开始显著增多, 第 2 剂接种后的 14 d 达到峰值。在这个过程中, CXCR3⁺ Tfh 细胞的频率与中和抗体效价呈正相关^[32]。此外, 在首剂接种后的 28 d, CXCR3⁻ Tfh 细胞亚群会出现选择性扩增的情况, 这一现象可能与早期体液免疫应答有关。第 3 剂加强免疫能够进一步促使 CXCR3⁺ Tfh 细胞大量扩增, 从而提升抗体的亲和力和中和活性。不过, CXCR3⁻ Tfh 细胞未呈现显著增加, 但仍能维持与 CXCR3⁺ 亚群相近的水平, 这表明它们可能通过不同的机制共同推动抗体应答。从功能层面来看, CXCR3⁺ Tfh 细胞表现出更高的激活状态, 并且能够分泌更多的 IL-21, 这对于抗体的亲和力成熟起着至关重要的作用, 使得机体产生的抗体能够更有效地识别和中和病毒。

4.2 mRNA 疫苗接种后的 Tfh 细胞应答特征 mRNA 疫苗具有独特的作用机制, 它可以在局部淋巴结中实现长效的抗原表达, 进而持续诱导的 Tfh 细胞免疫应答。研究发现, 接种 mRNA 疫苗后的 6 个月内, S 蛋白特异性 Tfh 细胞仍然在引流淋巴结中以较高的频率存在, 并且与持续的生发中心 B 细胞反应密切相关^[33]。通过对 T 细胞抗原受体 (TCR) 测序分析, 发现了主要组织相容性复合体 II 类 DP beta 1 (HLA-DPB1 * 04) 限制性 Tfh 细胞克隆, 这些克隆对 S167-180 表位表现出显著的免疫优势, 其 TCR α 链呈现出公共基序 CA[G/A/V]XNYGGSQGNLIF, 提示该表位在人群中具有广泛的免疫原性, 能够有效激活多克隆 Tfh 细胞免疫应答^[34]。

与灭活疫苗不同的是, mRNA 疫苗诱导的 Tfh 细胞应答主要以 CXCR3⁺ 亚群为主, 并且这种应答能够持续更长时间。例如, 在接种 BioNTech/辉瑞的 mRNA 疫苗 (BNT162b2) 后, S167-180 特异性 Tfh 细胞在淋巴结中可以维持至少 6 个月, 其频率与生发中心 B 细胞的数量呈显著正相关。此外, mRNA 疫苗诱导的 Tfh 细胞表现出更高的激活状态 (HLA-DR⁺

ICOS⁺ PD-1⁺) 和更强的 IL-21 分泌能力, 能够直接促进 B 细胞的亲和力成熟, 有助于机体产生更高效的抗体, 增强对病毒的防御能力^[34]。

4.3 病毒载体疫苗接种后的 Tfh 细胞应答特征 病毒载体疫苗(如 Ad26. COV2. S 疫苗)利用病毒作为载体来递送抗原, 这种方式能够高效地激活细胞免疫和体液免疫。有研究表明, Ad26. COV2. S 疫苗可以诱导出强烈的 S 蛋白特异性 Tfh 细胞应答, 其中 CXCR3⁺ Tfh 细胞占主导地位, 并且与中和抗体效价呈正相关^[35]。在疫苗接种后的早期阶段, CXCR3⁺ Tfh 细胞迅速增多, 带动中和抗体效价上升, 为机体提供了及时的免疫保护。与 mRNA 疫苗相比, 病毒载体疫苗诱导的 Tfh 细胞应答在早期更为迅速, 但在持久性方面稍显不足。

值得注意的是, 病毒载体疫苗可能会受到预存抗体的影响, 从而降低疫苗的免疫效果。然而, 研究发现, 即使存在预存抗体, Ad26. COV2. S 疫苗仍然能够诱导出有效的 S 蛋白特异性 Tfh 细胞应答, 这表明该疫苗具有较好的免疫原性和抗干扰能力。此外, 病毒载体疫苗诱导的 Tfh 细胞应答在应对 Omicron 变异株时表现出了一定的交叉反应性, 尽管这种交叉反应性可能会受到变异株突变的影响^[35]。例如, 当发生 Omicron 变异株感染时, 虽然 Tfh 细胞的应答强度可能会有所下降, 但仍能识别部分变异株抗原, 引发免疫反应, 为机体提供一定程度的交叉保护^[36]。

4.4 重组蛋白疫苗和病毒样颗粒疫苗接种后的 Tfh 细胞应答特征 重组蛋白疫苗(如 Novavax)和病毒样颗粒疫苗(如 NVX-CoV2373)通过提供纯化的 S 蛋白或类似病毒的颗粒来激发免疫反应。研究显示, 这些疫苗能够诱导出较强的 Tfh 细胞应答, 其中 CXCR3⁺ Tfh 细胞的频率与中和抗体效价呈显著正相关^[37]。与灭活疫苗相比, 重组蛋白疫苗和病毒样颗粒疫苗诱导的 Tfh 细胞应答在早期更为迅速, 并且能够更快地达到峰值。AI 等^[38] 的研究显示, 接种两剂次 SARS-CoV-2 灭活疫苗后, 使用 SARS-CoV-2 重组蛋白亚单位疫苗 (ZF2001) 作为异源性疫苗增强剂时, 相比于同源疫苗加强针, ZF2001 组能够产生更高的中和抗体效价, 能维持更长时间的免疫水平, 并且接种 ZF2001 后较短时间内, CXCR3⁺ Tfh 细胞的频率明显上升, 同时中和抗体效价也快速升高。

此外, 重组蛋白疫苗和病毒样颗粒疫苗在诱导 Tfh 细胞应答时, 可能会同时激活多种 Tfh 亚群, 包括 CXCR3⁺ 和 CXCR3⁻ 亚群, 从而形成更为广泛和持久的免疫应答。这种多亚群共同激活的模式, 极大地拓宽了免疫反应的维度, 有助于机体从多个角度识别和应对病毒, 显著增强了免疫防御的全面性和持久性。AI 等^[38] 和 GOBEIL 团队^[39-40] 研究发现, 重组

SARS-CoV-2 蛋白疫苗和病毒样颗粒 SARS-CoV-2 疫苗诱导的 Tfh 细胞应答在应对 SARS-CoV-2 不同变异株时表现出了较好的交叉反应性, 这可能与它们能够提供更全面的抗原表位有关。相较于其他新冠疫苗, 重组蛋白疫苗和病毒样颗粒疫苗的抗原组成相对简单, 但抗原浓度较高, 这使得 Tfh 细胞能够更有效地识别病毒抗原表位。即便病毒发生抗原漂移, 凭借其较高的抗原浓度和相对多样的表位, 仍会有部分保守表位能被 Tfh 细胞识别, 进而激活相关免疫细胞, 引发免疫反应, 从而为机体应对不同变异株提供一定程度的保护作用^[41]。

因此, 不同类型的 SARS-CoV-2 疫苗在诱导 Tfh 细胞应答方面各有特点。灭活疫苗能够诱导出双相的 Tfh 细胞应答, 早期以 CXCR3⁻ 亚群为主, 在疫苗接种初期快速启动免疫反应; 后期以 CXCR3⁺ 亚群为主, 有助于提升抗体质量和维持免疫记忆; mRNA 疫苗能够诱导出持久的 CXCR3⁺ Tfh 细胞应答, 并且在淋巴结中持续存在, 为长期免疫提供了有力支持; 病毒载体疫苗能够快速激活 Tfh 细胞应答, 在早期免疫防护中发挥重要作用, 但在持久性方面需要进一步优化; 重组蛋白疫苗和病毒样颗粒疫苗能够诱导出较强的 Tfh 细胞应答, 并且具有较好的交叉反应性。未来的疫苗设计可以针对这些特点, 利用各自的优势, 诱导更全面、更持久的免疫反应, 从而提高疫苗的保护效果, 更好地应对 SARS-CoV-2 及变异株的威胁。

5 展望

Tfh 细胞作为体液免疫调控的核心枢纽, 在 SARS-CoV-2 感染及疫苗免疫应答中扮演着关键角色。未来研究应整合多组学技术, 系统解析 Tfh 细胞在 SARS-CoV-2 感染和疫苗接种过程中的动态调控网络, 深入揭示其在免疫应答中的功能机制, 为基于 Tfh 细胞的精准免疫策略提供理论支持。鉴于 SARS-CoV-2 持续变异, 研究 Tfh 细胞对变异株的免疫应答机制显得尤为重要。通过阐明 Tfh 细胞如何识别变异株抗原、评估其免疫应答强度及持久性, 从而为开发具有更好交叉保护能力的 SARS-CoV-2 疫苗提供科学依据。最终, 通过优化疫苗设计, 精细调控 Tfh 细胞亚群的平衡, 实现更持久、更广泛的免疫保护效果, 为应对 SARS-CoV-2 变异株及其他潜在病毒威胁奠定基础。

参考文献

- MINTZ M A, CYSTER J G. T follicular helper cells in germinal center B cell selection and lymphomagenesis[J]. *Immunol Rev*, 2020, 296(1): 48-61.
- DONALDSON M M, KAO S F, FOULDS K E. OMIP-052: an 18-color panel for measuring Th1, Th2, Th17, and Tfh responses in Rhesus Macaques [J]. *Cytometry A*, 2019, 95(3): 261-263.
- 屈虹霞, 董建毅, 史莉华. 聚乙二醇干扰素- α 对乙型肝炎患者 HBsAg 及 Tfh 细胞、B 细胞标志物水平的影响 [J]. *国际检验医学杂志*, 2022, 43(18): 2288-2291.
- CROTTY S. T follicular helper cell differentiation, function, and roles in disease [J]. *Immunity*, 2014, 41(4): 529-542.
- HUI L, LI Y, HUANG M K, et al. CXCL13: a common target for immune-mediated inflammatory diseases [J]. *Clin Exp Med*, 2024, 24(1): 244.
- SCHAERLI P, WILLIMANN K, LANG A B, et al. CXC chemokine receptor 5 expression defines follicular homing T cells with B cell helper function [J]. *J Exp Med*, 2000, 192(11): 1553-1562.
- XIAO H, ULMERT I, BACH L, et al. Genomic deletion of Bcl6 differentially affects conventional dendritic cell subsets and compromises Tfh/Tfr/Th17 cell responses [J]. *Nat Commun*, 2024, 15: 3554.
- JOHNSTON R J, POHOLEK A C, 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.
- SUGIURA D, SHIMIZU K, MARUHASHI T, et al. T-cell-intrinsic and-extrinsic regulation of PD-1 function [J]. *Int Immunol*, 2021, 33(12): 693-698.
- 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.
- RUJAS E, CUI H, SICARD T, et al. Structural characterization of the ICOS/ICOS-L immune complex reveals high molecular mimicry by therapeutic antibodies [J]. *Nat Commun*, 2020, 11: 5066.
- 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.
- QI H, CANNONS J L, KLAUSCHEN F, et al. SAP-controlled T-B cell interactions underlie germinal centre formation [J]. *Nature*, 2008, 455(7214): 764-769.
- LEE S K, RIGBY R J, ZOTOS D, et al. B cell priming for extrafollicular antibody responses requires Bcl-6 expression by T cells [J]. *J Exp Med*, 2011, 208(7): 1377-1388.
- WANG C, HILLSAMER P, KIM C H. Phenotype, effector function, and tissue localization of PD-1-expressing human follicular helper T cell subsets [J]. *BMC Immunol*, 2011, 12(1): 53.
- HAYNES N M, ALLEN C D C, LESLEY R, et al. Role of CXCR5 and CCR7 in follicular Th cell positioning and appearance of a programmed cell death gene-1high germinal center-associated subpopulation [J]. *J Immunol*, 2007, 179(8): 5099-5108.
- HE J, TSAI L M, LEONG Y A, et al. Circulating precur-

- sor CCR7 (lo) PD-1 (hi) CXCR5⁺ CD4⁺ T cells indicate Tfh cell activity and promote antibody responses upon antigen reexposure [J]. *Immunity*, 2013, 39(4): 770-781.
- [18] MORITA R, SCHMITT N, BENTEBIBEL S E, 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.
- [19] SAD S, MOSMANN T R. Single IL-2-secreting precursor CD4 T cell can develop into either Th1 or Th2 cytokine secretion phenotype [J]. *J Immunol*, 1994, 153(8): 3514-3522.
- [20] KING C, TANGYE S G, MACKAY C R. T follicular helper (TFH) cells in normal and dysregulated immune responses [J]. *Annu Rev Immunol*, 2008, 26: 741-766.
- [21] LIU X, CHEN X, ZHONG B, et al. Transcription factor achaete-scute homologue 2 initiates follicular T-helper-cell development [J]. *Nature*, 2014, 507(7493): 513-518.
- [22] ZHAO J, YUAN Q, WANG H, et al. Antibody responses to SARS-CoV-2 in patients with novel coronavirus disease 2019 [J]. *Clin Infect Dis*, 2020, 71(16): ciaa344.
- [23] JUNO J A, TAN H X, LEE W S, et al. Humoral and circulating follicular helper T cell responses in recovered patients with COVID-19 [J]. *Nat Med*, 2020, 26(9): 1428-1434.
- [24] ZHANG J, WU Q, LIU Z, et al. Spike-specific circulating T follicular helper cell and cross-neutralizing antibody responses in COVID-19-convalescent individuals [J]. *Nat Microbiol*, 2021, 6(1): 51-58.
- [25] SONG, JOE C. T follicular helper cell heterogeneity: time, space, and function [J]. *Immunol Rev*, 2019, 288(1): 85-96.
- [26] SANDBERG J T, VARNAITË R, CHRIST W, et al. SARS-CoV-2-specific humoral and cellular immunity persists through 9 months irrespective of COVID-19 severity at hospitalisation [J]. *Clin Transl Immunol*, 2021, 10(7): e1306.
- [27] MECKIFF B J, RAMÍREZ-SUÁSTEGUI C, FAJARDO V, et al. Imbalance of regulatory and cytotoxic SARS-CoV-2-reactive CD4⁺ T cells in COVID-19 [J]. *Cell*, 2020, 183(5): 1340-1353.
- [28] ZHOU Z H, DHARMARAJAN S, LEHTIMAKI M, et al. Early antibody responses associated with survival in COVID19 patients [J]. *PLoS Pathog*, 2021, 17 (7): e1009766.
- [29] RODDA L B, NETLAND J, SHEHATA L, et al. Functional SARS-CoV-2-specific immune memory persists after mild COVID-19 [J]. *J Immunol*, 2021, 206(1_Suppl): 62.
- [30] RYDYZNSKI MODERBACHER C, RAMIREZ S I, DAN J M, et al. Antigen-specific adaptive immunity to SARS-CoV-2 in acute COVID-19 and associations with age and disease severity [J]. *Cell*, 2020, 183(4): 996-1012.
- [31] DAN J M, MATEUS J, KATO Y, et al. Immunological memory to SARS-CoV-2 assessed for up to 8 months after infection [J]. *Science*, 2021, 371(6529): eabf4063.
- [32] HE R, ZHENG X, ZHANG J, et al. SARS-CoV-2 spike-specific TFH cells exhibit unique responses in infected and vaccinated individuals [J]. *Sig Transduct Target Ther*, 2023, 8: 393.
- [33] MUDD P A, MINERVINA A A, POGORELYY M V, et al. SARS-CoV-2 mRNA vaccination elicits a robust and persistent T follicular helper cell response in humans [J]. *Cell*, 2022, 185(4): 603-613.
- [34] TAUZIN A, NAYRAC M, BENLARBI M, et al. A single dose of the SARS-CoV-2 vaccine BNT162b2 elicits Fc-mediated antibody effector functions and T cell responses [J]. *Cell Host Microbe*, 2021, 29(7): 1137-1150.
- [35] ISLAS-VAZQUEZ L, CRUZ-AGUILAR M, VELAZQUEZ-SOTO H, et al. Effector-memory B-lymphocytes and follicular helper T-lymphocytes as central players in the immune response in vaccinated and nonvaccinated populations against SARS-CoV-2 [J]. *Vaccines*, 2022, 10(10): 1761.
- [36] KARED H, WOLF A S, ALIREZAYLAVASANI A, et al. Immune responses in Omicron SARS-CoV-2 breakthrough infection in vaccinated adults [J]. *Nat Commun*, 2022, 13: 4165.
- [37] GAO L, LI Y, HE P, et al. Safety and immunogenicity of a protein subunit COVID-19 vaccine (ZF2001) in healthy children and adolescents aged 3-17 years in China: a randomised, double-blind, placebo-controlled, phase 1 trial and an open-label, non-randomised, non-inferiority, phase 2 trial [J]. *Lancet Child Adolesc Health*, 2023, 7(4): 269-279.
- [38] AI J, GUO J, ZHANG H, et al. Cellular basis of enhanced humoral immunity to SARS-CoV-2 upon homologous or heterologous booster vaccination analyzed by single-cell immune profiling [J]. *Cell Discov*, 2022, 8: 114.
- [39] HAGER K J, PÉREZ MARC G, GOBEIL P, et al. Efficacy and safety of a recombinant plant-based adjuvanted covid-19 vaccine [J]. *N Engl J Med*, 2022, 386(22): NEJMoa2201300.
- [40] GOBEIL P, PILLET S, BOULAY I, et al. Durability and cross-reactivity of immune responses induced by a plant-based virus-like particle vaccine for COVID-19 [J]. *Nat Commun*, 2022, 13: 6905.
- [41] WARD B J, GOBEIL P, SÉGUIN A, et al. Phase 1 randomized trial of a plant-derived virus-like particle vaccine for COVID-19 [J]. *Nat Med*, 2021, 27(6): 1071-1078.