

核苷(酸)类药物应答不佳的慢性乙型肝炎患者优化治疗过程中血清IL-21的动态变化及意义

闫改勤¹ 纪世博² 刘顺爱³ 欧蔚妮² 赵莹莹² 马艳华¹ 成军^{1,2} 邢卉春^{1,2}

【摘要】目的 通过检测核苷(酸)类似物治疗应答不佳慢性乙型肝炎患者在优化治疗过程中血清IL-21表达水平,探讨血清IL-21水平的动态变化与患者对抗病毒应答的相关性。**方法** 检测25例核苷(酸)类似物治疗应答不佳的慢性乙型肝炎患者在接受优化的核苷(酸)类似物抗病毒治疗基线、12周、24周、36周、52周、64周、76周、88周和104周的血清并检测IL-21水平、HBV DNA定量、HBsAg、HBsAb、HBeAg、HBeAb和肝功能等相关指标,分析这些指标的动态变化及其之间的相关性;另选取15例HBV携带者、15例健康志愿者做对照。**结果** 核苷(酸)类似物治疗应答不佳的慢性乙型肝炎患者优化治疗基线血清IL-21水平与无症状携带者血清IL-21水平差异无统计学意义,但均显著高于健康对照组($P = 0.000$ 、 0.003);核苷(酸)类似物应答不佳的慢性乙型肝炎患者在优化治疗过程中血清HBV DNA、HBsAg、HBeAg、HBeAb均呈下降趋势,且HBV DNA水平及HBsAg浓度于治疗12周内下降速度最快,HBsAg浓度降低速度随治疗时间延长逐渐减慢。基线IL-21水平与优化治疗12~24周时的病毒量变化对数值存在中等强度的负相关性($r = -0.55$ 、 $P = 0.015$),36周时IL-21水平与36~52周病毒量变化存在中等强度的负相关性($r = -0.62$ 、 $P = 0.001$)。核苷(酸)类药物优化治疗过程中患者血清IL-21浓度呈现先升高后下降的趋势,峰值浓度在36周,为66.41 pg/ml,显著高于基线IL-21浓度($P = 0.001$),治疗至88周及104周时患者血清IL-21水平恢复到基线状态。**结论** 乙型肝炎病毒感染的患者血清IL-21浓度升高,优化核苷(酸)类抗病毒治疗后,慢性乙型肝炎患者血清IL-21水平呈现一过性升高,峰值与HBV DNA的抑制及HBsAg、HBeAg等变化有一定的相关性。

【关键词】 肝炎病毒,乙型;肝炎,乙型,慢性;白细胞介素21

The dynamic changes and signification of IL-21 in the optimally treated chronic hepatitis B patients with poor response to nucleos(t)ide analogue drugs Yan Gaiqin¹, Ji Shibo², Liu Shun'ai³, Ou Weini², Zhao Yingying², Ma Yanhua¹, Cheng Jun^{1,2}, Xing Huichun^{1,2}. ¹Peking University Ditan Teaching Hospital, Beijing 100015, China; ²Center of Hepatology, ³Institute of Infectious Diseases, Beijing Ditan Hospital, Capital Medical University, Beijing 100015, China

Corresponding author: Xing Huichun, Email: hchxing@sohu.com

【Abstract】 Objective To investigate of the levels of serum interleukin-21 (IL-21) in the optimally treated chronic hepatitis B (CHB) patients with poor response to nucleos(t)ide analogue drugs to investigate the relationship between the the serum IL-21 levels, the dynamic changes and patients' viral response to antiviral therapy. **Methods** The serum of a total of 25 CHB patients with a poor response to nucleos(t)ide analogue antiviral therapy was detached before and after optimally treated for 12, 24, 36, 52, 64, 76, 88 and 104 weeks, and the levels of IL-21, HBsAg, HBsAb, HBeAg, HBeAb, HBV DNA load and the liver function were dedected, respectively. And then the dynamic changes of these indicators and the correlation were analyzed. Fifteen cases of hepatitis B virus carriers and 15 cases of healthy volunteers were selected

DOI: 10.3877/cma.j.issn.1674-1358.2016.02.003

基金项目: 国家科技重大专项课题项目(No. 2014ZX10005001); 国家自然科学基金项目(No. 81201160); 北京市中医药科技项目(No. JJ2014-25); 国家“十二五”传染病重大专项(No. 2012ZX10002003)

作者单位: 100015 北京, 北京大学地坛医院教学医院¹; 100015 北京, 首都医科大学附属北京地坛医院肝病中心²、传染病研究所³

通讯作者: 邢卉春, Email: hchxing@sohu.com

as controls. **Results** There was no significant differences between the levels of the baseline IL-21 of the chronic hepatitis B patients poorly respond to nucleos(t)ide analogue antiviral therapy and the hepatitis B virus carriers, but they all significantly higher than the level of serum IL-21 concentration of the healthy people ($P < 0.05$). During the optimal therapy of the chronic hepatitis B patients poorly respond to nucleos(t)ide analogue antiviral therapy, the level of the serum HBV DNA, HBsAg, HBeAg and HBeAb all declined, and a rapid decline of HBV DNA during the first 12 weeks of treatment was observed, and the pace of the reduction of HBsAg slowed down with time. There was a moderate negative correlation between the IL-21 concentration of baseline and the logarithmic change of HBV load from 12 weeks to 24 weeks after treatment ($r = -0.55$, $P < 0.05$). A moderate negative correlation between the IL-21 concentration at week 36 and the decline of HBV load from week 36 to week 52 was also observed ($r = -0.62$, $P < 0.01$). And the levels of IL-21 of the patients with CHB during treatment with nucleos(t)ide analogues increased at first and then declined and the peak concentration was 66.41 pg/ml, which came around at week 36 and was significantly higher than the baseline ($P < 0.05$), but at the 88th week and 104th week, the IL-21 declined to the levels that showed no significant differences compared with the baseline. **Conclusions** The levels of serum IL-21 increased in the patients with HBV infection, and after the optimal antiviral treatment with nucleos(t)ide analogue drugs, the levels of serum IL-21 of patients with CHB increased transiently, and some relevance were observed between the suppression of HBV DNA, as well as the changes of the HBsAg, HBeAg and the peak concentration of the serum IL-21 of patients with CHB.

【Key words】Hepatitis B virus; Chronic hepatitis B; Interleukin-21

乙型肝炎病毒(hepatitis B virus, HBV)感染是一种全球性的常见传染病,其慢性感染可引起肝硬化、肝功能衰竭和肝细胞癌等严重并发症^[1],核苷(酸)类药物抗病毒治疗在HBV及其感染并发症的控制中起重要作用^[2-5],但病毒学应答不佳的情况常有发生。研究表明,白细胞介素-21(interleukin-21, IL-21)参与HBV的控制与疾病发展转归^[6],作为一种机体免疫的正向调节因子,其介导的细胞和体液免疫在病毒感染控制中具有重要作用。但在核苷(酸)类似物治疗应答不佳的慢性乙型肝炎(chronic hepatitis B, CHB)患者优化治疗过程中关于IL-21的研究仍较少。本文对25例核苷(酸)抗病毒治疗应答不佳慢性乙型肝炎患者,恩替卡韦(entacavir, ETV)单用或联合阿德福韦酯(adeфовir dipivoxil, ADV)优化治疗过程中IL-21水平进行研究,探讨CHB患者血清IL-21水平、IL-21的动态变化及其与患者对抗病毒应答的相关性,现报道如下。

资料和方法

一、研究对象

收集2011年4月至2014年4月本院肝病科门诊收治的25例核苷(酸)类似物治疗应答不佳的慢性乙型肝炎患者,应答不佳在本研究中的定义为接

受核苷(酸)类单药抗病毒治疗6~12个月患者血清HBV DNA水平仍 $\geq 10^4$ 拷贝/ml者。另选取15例HBV携带者和15例健康志愿者为对照组,各组基本资料详见表1。

核苷(酸)类似物治疗应答不佳的慢性乙型肝炎患者需符合以下入组条件:HBsAg阳性,HBV DNA载量 $\geq 1 \times 10^4$ 拷贝/ml,入组前经过连续6~12个月的一种核苷(酸)类似物抗HBV治疗并且入组前仍在继续治疗;且有证据表明,患者在开始应用核苷(酸)类似物治疗前ALT ≥ 2 ULN,并能排除药物、饮酒等非HBV原因导致的ALT升高者和有证据表明核苷(酸)类治疗过程中出现过病毒学突破或基因型耐药者;所有病例均非乙型肝炎病毒引起的肝脏疾病,排除肝细胞癌等其他严重身心疾病及既往接受过恩替卡韦1 mg/d治疗者;排除筛选前6个月应用免疫调节剂及既往接受两种或两种以上核苷(酸)类似物治疗者;排除疑似肝癌或AFP > 50 ng/ml者,排除孕妇或哺乳期妇女及未避孕的生育期妇女。HBV携带者需HBsAg阳性超过6个月且肝功能始终正常,无失代偿期肝硬化表现,排除妊娠或哺乳期妇女,排除合并其他严重身心疾病者,排除合并其他嗜肝病毒感染及自身免疫性肝病患者。所有受试者均签署知情同意书。

二、优化治疗方案

1. 方案A:单用恩替卡韦1.0 mg/d,本研究中

共5例, 以下简称为A组。

2. 方案B: 恩替卡韦1.0 mg/d联合阿德福韦酯10 mg/d, 共9例, 以下简称为B组。

3. 方案C: 恩替卡韦0.5 mg/d联合阿德福韦酯10 mg/d, 共11例, 以下简称为C组。

以上3种方案均治疗至104周。

三、检测指标及随访

25例核苷(酸)类似物应答不佳的慢性乙型肝炎患者于优化治疗基线、12周、24周、36周、52周、64周、76周、88周和104周随访, 检查内容包括HBV DNA载量、HBsAg、HBsAb、HBeAg、HBeAb和肝功能等相关检查及血清IL-21水平检测。

四、方法和仪器

1. 标本采集: 采集入组患者所有随访点及HBV携带者、健康志愿者清晨空腹外周静脉血2~3 ml, 离心3 000 r/min (离心半径 $r=13.5$ cm)、5 min, 分离血清, -80°C 保存待测。

2. 主要方法、仪器及试剂: 肝功能指标检测应用Hitachi7600-020全自动生化分析仪速率法检测。HBV血清标志物检测采用化学发光微粒子免疫分析法, 运用美国雅培公司ARCHITECT i2000SR全自动免疫分析仪及配套试剂和质控物检测。HBV DNA载量检测采用实时荧光定量聚合酶链反应(PCR)法应用罗氏Lightcycler[®] 480基因扩增仪及配套试剂, 按操作说明书检测。采用ELISA双抗夹心法检测核苷(酸)类似物治疗应

答不佳的慢性乙型肝炎患者各随访点以及HBV携带者、健康志愿者血清IL-21水平, 以pg/ml为单位。IL-21 ELISA试剂盒购自达科为生物制剂有限公司, 严格按照操作说明书操作, 并应用酶标仪检测450 nm/570 nm吸光值计算出IL-21浓度。

五、统计学处理

本研究收集数据均采用SPSS 20.0统计软件分析, 符合正态分布的资料用 $\bar{x} \pm s$ 表示, 不符合正态分布资料用中位数(最大值, 最小值)表示, 组间均数比较符合正态分布及方差齐性者进行方差分析, 不符合正态分布及方差齐性者组间比较采用非参数检验; IL-21与其他参数相关性采用Spearman相关系数, 以 $P < 0.05$ 为差异具有统计学意义。

结 果

一、优化治疗过程中慢性乙型肝炎患者主要肝功能指标、HBV DNA及血清标志物的变化及与IL-21浓度变化的相关性

优化治疗过程中慢性乙型肝炎患者主要肝功能指标变化见表2, 相关与回归分析未见患者优化治疗过程中血清IL-21水平与ALT、AST、TBil、DBil、TP、ALB和GLB水平的相关性。

核苷(酸)类似物应答不佳的慢性乙型肝炎患者优化治疗过程中血清HBV DNA、HBsAg、HBeAg和HBeAb均呈下降趋势且HBV DNA水平

表1 CHB患者基线、携带者和健康对照组临床资料和IL-21浓度^a

项目	CHB组 ($n=25$)	携带者 ($n=15$)	健康对照 ($n=15$)
性别(男/女) ^b	16/9	9/6	6/9
年龄(岁) ^c	33.56 ± 9.79	36.00 ± 11.68	27.8 ± 1.3
ALT (U/L)	59.5 ± 40.9	< 50.00	< 50.00
AST (U/L)	$26.8 (91.2, 16.0)$	< 35.00	< 35.00
TBil ($\mu\text{mol/L}$)	$12.4 (33.6, 7.2)$	< 18.80	< 18.80
DBil ($\mu\text{mol/L}$)	$4.0 (10.6, 2.5)$	< 6.80	< 6.80
TP (g/L)	80.09 ± 4.64	79.56 ± 1.88	74.39 ± 3.27
ALB (g/L)	$47.1 (52.3, 32.0)$	$49.4 (57.3, 46.1)$	47.25 ± 2.28
GLB (g/L)	32.60 ± 3.59	$30.2 (35.6, 21.7)$	27.15 ± 3.33
HBV DNA (拷贝/ml)	$1.03 \times 10^6 (5.94 \times 10^8, 1.38 \times 10^4)$	$8.49 \times 10^2 (1.35 \times 10^8, 1.03 \times 10^2)^d$	—
HBsAg (IU/ml)	$19\ 781 (108\ 682, 79)$	+	—
IL-21 (pg/ml)	50.25 ± 11.99	$24.0 (294.8, 4.1)$	$4.35 (38.2, 0)$

注: ^a符合正态分布数据用 $\bar{x} \pm s$ 表示, 不符合正态分布的数据用中值(最大值, 最小值)表示; ^b组间性别差异无统计学差异($P=0.316$); ^c健康对照组年龄低于其他两组但相关与回归分析未见年龄与血清IL-21浓度的相关性; ^d携带者中4例患者HBV DNA水平低于检测限。“—”无相关数值; “+”表示阳性

于优化治疗初始12周下降速度最快，平均下降了 4.53×10^7 拷贝/ml，HBsAg水平下降速度随治疗时间延长逐渐减慢，从优化治疗24周较基线、52周较24周、76周较52周、104周较76周依次评价下降了11 042.51 IU/ml、4 424.15 IU/ml、2 541.11 IU/ml和744.51 IU/ml。治疗过程中HBsAb水平未见显著变化。IL-21与HBV DNA及血清学标志物的相关性分析发现，患者基线IL-21水平与优化治疗12~24周时患者病毒量下降的对数值存在相关性（Spearman相关系数为 -0.551 ， $P = 0.015$ ）；优化治疗12周的患者血清IL-21水平与基线及12周时HBeAg、HBeAb水平与呈弱负相关性（Spearman相关系数分别为 -0.405 、 -0.448 、 -0.426 和 -0.419 ， P 值分别为 0.045 、 0.025 、 0.034 和 0.037 ）；优化治疗36周时，患者血清IL-21水平与治疗24周时HBV DNA呈弱负相关性（Spearman相关系数为 -0.428 、 $P = 0.033$ ）、与治疗36~52周HBV DNA变化呈中度相关（Spearman相关系数为 -0.618 、 $P = 0.001$ ）。

二、优化治疗的慢性乙型肝炎患者基线与对照组血清IL-21浓度比较

核苷（酸）类似物应答不佳的慢性乙型肝炎患者优化治疗基线、HBV携带者、健康志愿者3组血清IL-21浓度分别为（ 50.25 ± 11.99 ）pg/ml、24.00（294.77，4.06）pg/ml和4.35（38.16，0）pg/ml，非参数检验3组间水平差异具有统计学意义（ $P = 0.000$ ）。秩和检验3组间两两比较发现健康对照组血清IL-21水平显著低于核苷（酸）类似物治疗应答不佳的慢性乙型肝炎患者基线及与携带者组（ $P = 0.000$ 、 0.003 ），而携带者与核苷（酸）类似物治疗应答不佳的慢性乙型肝炎患者IL-21浓度差异无统计学意义。

三、不同方案优化治疗过程中慢性乙型肝炎患者血清IL-21浓度变化及差异

核苷（酸）类似物治疗应答不佳的慢性乙型肝炎患者优化治疗过程中血清IL-21水平的动态变化如图1，核苷（酸）类似物治疗应答不佳的慢性乙型肝炎患者血清IL-21水平随治疗进行呈现一个先升高后下降的趋势，峰值浓度在36周，为66.41 pg/ml，与基线相比差异具有统计学意义（ 66.41 ± 18.36 pg/ml vs 50.25 ± 11.99 pg/ml； $P = 0.001$ ）；A、B、C三组患者IL-21水平分别在52周、24周和36周达到峰值，其中B组和C组峰值浓度高于基线浓度具有统计学意义（ 72.74 ± 14.55 pg/ml vs 55.77 ± 10.50 pg/ml、 69.56 ± 19.52 pg/ml vs 45.95 ± 12.07 pg/ml； $P = 0.015$ 、 0.005 ），A组IL-21峰浓度与基线浓度差异无统计学意义；治疗至104周时患者血清中IL-21水平与基线时相比差异无统计学意义。

核苷（酸）类似物治疗应答不佳的慢性乙型肝炎患者三种不同优化方案治疗过程中IL-21水平B组和C组显著高于A组（ 62.69 ± 5.90 pg/ml vs $54.45 \pm$

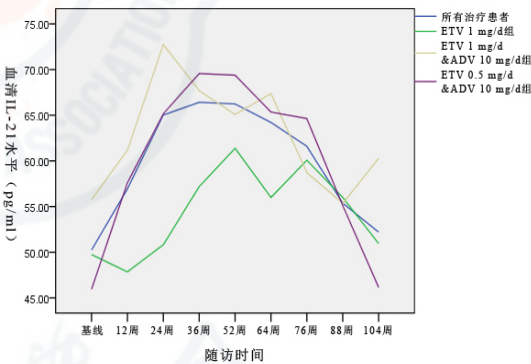


图1 慢性乙型肝炎患者优化方案治疗过程中血清 IL-21 水平的动态变化

表2 优化治疗过程中慢性乙型肝炎患者肝功能指标变化^a

随访时间	ALT (U/L)	AST (U/L)	TBil (μmol/L)
基线	59.5 ± 40.9	37.8 ± 19.8	11.9 (33.6, 5.3)
12周	48.2 ± 36.9	27.1 (94.1, 17.1)	12.7 ± 4.5
24周	33.5 ± 15.0	24.9 ± 6.1	15.6 ± 11.6
36周	21.7 (238.4, 14.9)	24.2 (91.4, 13.2)	12.8 ± 5.2
52周	25.5 (120.8, 12.4)	21.5 ± 11.0	13.6 ± 5.1
64周	27.5 ± 15.7	21.9 ± 7.2	11.7 ± 4.5
76周	24.4 ± 11.6	21.0 ± 6.1	11.5 ± 3.6
88周	27.8 ± 22.6	21.2 ± 7.3	12.0 ± 5.4
104周	21.2 (240.8, 8.8)	19.1 (101.4, 13.1)	12.3 ± 4.4

注：^a符合正态分布数据用 $\bar{x} \pm s$ 表示，不符合正态分布的数据用中值（最大值，最小值）表示

4.78 pg/ml、 59.88 ± 9.18 pg/ml vs 54.45 ± 4.78 pg/ml; $P = 0.019, 0.033$), 而B组和C组间浓度差异无统计学意义。

讨 论

IL-21是2000年Parrish-Novak报道发现的一种细胞因子^[7], 是一种具有调节天然免疫作用及在适应性免疫过程中起关键作用的细胞因子^[8-9], 能增强T细胞、B细胞以及NK细胞的免疫应答和发挥调节作用。体外研究发现, IL-21可抑制HBV复制^[10], 并可通过调节前炎性IFN- γ (+) CD8 (+) T细胞参与慢性HBV感染疾病进展^[11]。慢性乙型肝炎患者应用替比夫定治疗12周血清IL-21水平可预测治疗第一年HBeAg应答情况^[12]。

本研究用ELISA法检测核苷(酸)类抗病毒药物优化治疗病毒学应答不佳的慢性乙型肝炎患者基线、12周、24周、36周、52周、64周、76周、88周和104周血清IL-21浓度, 并检测HBV携带者和健康人群血清中IL-21做对照。结果显示, 核苷(酸)类药物应答不佳的慢性乙型肝炎患者优化治疗基线及HBV携带者血清IL-21水平差异无统计学意义, 但均高于健康对照组, 提示HBV感染在一定程度上可以诱导IL-21的产生, 肝炎的活动状态似乎与IL-21水平无关。其机制可能是, HBV感染机体后, 机体免疫系统与外来抗原相互作用, 从而诱导IL-21水平升高, 但又不足以达到清除病毒的程度。核苷(酸)类似物应答不佳的慢性乙型肝炎患者, 在优化治疗过程中血清HBV DNA、HBsAg、HBeAg、HBeAb均呈下降趋势且HBV DNA水平于治疗初始12周下降速度较快, HBsAg水平降低速度随治疗时间延长逐渐减慢; 患者优化治疗基线、12周、36周血清IL-21水平分别与HBV DNA或HBeAg、HBeAb存在一定的相关性, 提示优化的核苷(酸)类药物治疗方案治疗早期(24周内)可快速地抑制病毒复制及病毒蛋白的表达, 这种抑制作用可能与患者血清IL-21表达有关。IL-21主要由活化的TFH和Th17细胞产生^[13-15], 在机体免疫反应中为正向调节因子, 能抑制病毒特异性CTL耗竭^[16-19], 并能通过上调表达穿孔素和颗粒酶增强病毒特异性CTL的细胞毒性^[20-22], 从而参与HBV感染的控制。

另外, 本研究发现抗病毒治疗过程中患者血

清中IL-21水平随时间呈现一个先升高后下降的趋势, 治疗前36周患者血清IL-21水平逐渐上升, 其后下降, 治疗至88周时恢复到基线水平, 之后保持基线水平。其中, 3种不同优化方案治疗过程中患者血清IL-21水平分别在治疗的52周、24周和36周达到峰值浓度, 其中单用ETV组峰值IL-21水平与治疗基线差异无统计学意义, 而不同剂量ETV联合ADV治疗的两组IL-21水平与治疗基线差异具有统计学意义。提示优化的抗病毒治疗可伴随机体免疫状态的短时改变; 其机制可能与抗病毒治疗过程中病毒复制及对机体免疫起负调控作用的相关蛋白表达受到抑制有关。而随着病毒复制及相关蛋白表达被抑制, 血清中IL-21水平逐渐降低, 机体抗病毒免疫逐渐恢复到基线水平, 因而, IL-21的浓度呈现一个先升高后下降的趋势。

本研究中各组患者优化治疗过程中血清IL-21水平均有一个短时的升高, 但应用ETV联合ADV治疗的两组水平更高, 且其中ETV 1 mg组患者血清IL-21水平更高且IL-21高峰水平出现的更早。多药联合抗病毒治疗及一定程度的加大抗病毒药物剂量会发挥更强的抗病毒效应。能更快、更强地抑制病毒的一些与免疫抑制有关的蛋白如HBsAg和HBeAg水平, 故机体的免疫功能能够更快、更好地恢复。动物实验表明, 循环HBeAg作为一种耐受蛋白促进HBcAg/HBeAg交叉反应T细胞无能^[23-24]; HBsAg可能也具有免疫抑制性, 慢性感染者中, 缺陷的HBV特异性T细胞反应与血清HBsAg滴度有关^[25-26]。升高的IL-21水平参与抗病毒免疫反应的活化^[12], 印证了本研究的结果。

本研究并未发现IL-21水平与ALT等的相关性, 与Ma等^[12]研究一致, 提示IL-21可能并不参与慢性乙型肝炎患者的肝细胞损伤过程。但仍需增大样本量以进一步验证IL-21在慢性乙型肝炎病毒感染及抗病毒治疗过程中的价值。

参 考 文 献

- 1 Lozano R, Naghavi M, Foreman K, et al. Global and regional mortality from 235 causes of death for 20 age groups in 1990 and 2010: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2010[J]. Lancet, 2012, 380(9859): 2095-2128.
- 2 Chang TT, Lai CL, Kew YS, et al. Entecavir treatment for up to 5 years in patients with hepatitis B e antigen-positive chronic hepatitis B[J]. Hepatology, 2010, 51(2): 422-430.
- 3 Sun J, Xie Q, Tan D, et al. The 104-week efficacy and safety of telbivudine-based optimization strategy in chronic hepatitis B patients: a randomized, controlled study[J]. Hepatology, 2014, 59(4): 1283-1292.

- 4 Marcellin P, Chang TT, Lim SG, et al. Long-term efficacy and safety of adefovir dipivoxil for the treatment of hepatitis B e antigen-positive chronic hepatitis B[J]. *Hepatology*,2008,48(3):750-758.
- 5 Yao GB, Zhu M, Cui ZY, et al. A 7-year study of lamivudine therapy for hepatitis B virus e antigen-positive chronic hepatitis B patients in China[J]. *J Dig Dis*,2009,10(2):131-137.
- 6 Li Y, Tang L, Hou J. Role of interleukin-21 in HBV infection: friend or foe?[J]. *Cell Mol Immunol*,2015,12(3):303-308.
- 7 Parrish-Novak J, Dillon SR, Nelson A, et al. Interleukin 21 and its receptor are involved in NK cell expansion and regulation of lymphocyte function[J]. *Nature*,2000,408(6808):57-63.
- 8 Spolski R, Leonard WJ. Interleukin-21: basic biology and implications for cancer and autoimmunity[J]. *Annu Rev Immunol*,2008,26:57-79.
- 9 Novy P, Huang X, Leonard WJ, et al. Intrinsic IL-21 signaling is critical for CD8 T cell survival and memory formation in response to vaccinia viral infection[J]. *J Immunol*,2011,186(5):2729-2738.
- 10 Li H, Kang F, Li B, et al. Interleukin-21 inhibits HBV replication in vitro[J]. *Antiviral Therapy*,2015,20(6):583-590.
- 11 Li J, Ren W, Ma W, et al. Interleukin-21 responses in patients with chronic hepatitis B[J]. *J Interferon Cytokine Res*,2015,35(2):134-142.
- 12 Ma S, Huang X, Li Y, et al. High serum IL-21 levels after 12weeks of antiviral therapy predict HBeAg seroconversion in chronic hepatitis B[J]. *J Hepatol*,2012,56(4):775-781.
- 13 Liu SM, King C. IL-21-producing Th cells in immunity and autoimmunity[J]. *J Immunol*,2013,191(7):3501-3506.
- 14 Ma L, Qin J, Ji H, et al. Tfh and plasma cells are correlated with hypergammaglobulinaemia in patients with autoimmune hepatitis[J]. *Liver Int*,2014,34(3):405-415.
- 15 Tellier J, Nutt SL. The unique features of follicular T cell subsets[J]. *Cell Mol Life Sci*,2013,70(24):4771-4784.
- 16 Elsaesser H, Sauer K, Brooks DG. IL-21 is required to control chronic viral infection[J]. *Science*,2009,324(5934):1569-1572.
- 17 Frohlich A, Kisielow J, Schmitz I, et al. IL-21R on T cells is critical for sustained functionality and control of chronic viral infection[J]. *Science*,2009,324(5934):1576-1580.
- 18 Yi JS, Du M, Zajac AJ. A vital role for interleukin-21 in the control of a chronic viral infection[J]. *Science*,2009,324(5934):1572-1576.
- 19 Chen XL, Bobbala D, Rodriguez GM, et al. Induction of autoimmune diabetes in non-obese diabetic mice requires interleukin-21-dependent activation of autoreactive CD8(+) T cells[J]. *Clin Exp Immunol*,2013,173(2):184-194.
- 20 White L, Krishnan S, Strbo N, et al. Differential effects of IL-21 and IL-15 on perforin expression, lysosomal degranulation, and proliferation in CD8 T cells of patients with human immunodeficiency virus-1 (HIV)[J]. *Blood*,2007,109(9):3873-3880.
- 21 Spolski R, Leonard WJ. Interleukin-21: Basic biology and implications for cancer and autoimmunity[J]. *Annu Rev Immunol*,2008,26(1):57-79.
- 22 Hogg AE, Bowick GC, Herzog NK, et al. Induction of granulysin in CD8⁺ T cells by IL-21 and IL-15 is suppressed by human immunodeficiency virus-1[J]. *J Leukoc Biol*,2009,86(5):1191-1203.
- 23 Chen M, Sallberg M, Hughes J, et al. Immune tolerance split between hepatitis B virus precore and core proteins[J]. *J Virol*,2005,79(5):3016-3027.
- 24 Chen MT, Billaud JN, Sallberg M, et al. A function of the hepatitis B virus precore protein is to regulate the immune response to the core antigen[J]. *Proc Natl Acad Sci USA*,2004,101(41):14913-14918.
- 25 Reignat S, Webster GJ, Brown D, et al. Escaping high viral load exhaustion: CD8 cells with altered tetramer binding in chronic hepatitis B virus infection[J]. *J Exp Med*,2002,195(9):1089-1101.
- 26 张家伟, 卢锋. 急性乙型肝炎患者HBsAg阳性持续时间相关因素分析[J]. *临床肝胆病杂志*,2014,30(11):1173-1175.

(收稿日期: 2016-01-07)

(本文编辑: 孙荣华)

闫改勤, 纪世博, 刘顺爱, 等. 核苷(酸)类药物应答不佳的慢性乙型肝炎患者优化治疗过程中血清IL-21的动态变化及意义[J/CD]. *中华实验和临床感染病杂志:电子版*,2016,10(2):140-145.