

不同临床类型结核病患者血清白细胞介素-21水平及其临床意义

杨智彬¹ 申恩瑞² 潘丽³ 赵丽惠¹ 王聪¹ 杨艳霞¹ 李阳¹ 王巧凤¹ 马世武⁴

【摘要】目的 探讨不同临床类型结核病患者白细胞介素-21 (IL-21) 表达水平及其与结核抗体间的相关性。**方法** 选取2014年10月至2018年6月昆明医学院第六附属医院感染科初治结核病患者共180例, 根据患者结核发病部位分为肺结核组(99例, 其中包括结核性胸膜炎患者37例)和肺外结核组(81例), 选取同期体检的健康志愿者作为对照组(140例), 运用酶联免疫吸附试验(ELISA)检测结核病患者抗结核分枝杆菌治疗前后血清IL-21水平和抗结核分枝杆菌抗体, 以及结核性胸膜炎患者抗结核分枝杆菌治疗前胸水IL-21水平, 分析血清IL-21水平与结核分枝杆菌抗体的相关性。**结果** 在抗结核分枝杆菌治疗前, 肺结核组[43.16 (72.98) pg/ml]和肺外结核组[38.68 (58.17) pg/ml]患者血清IL-21水平均低于健康对照组[59.49 (42.41) pg/ml], 差异均有统计学意义 ($Z = -2.788$, $P = 0.005$, $Z = -2.788$, $P = 0.005$); 但肺结核组和肺外结核组差异无统计学意义 ($Z = -0.052$, $P = 0.961$)。经过强化期抗结核分枝杆菌治疗, 肺结核组和肺外结核组患者血清IL-21水平均显著回升[60.21 (57.58) pg/ml vs. 43.16 (72.98) pg/ml, $Z = -2.681$, $P = 0.007$; 66.16 (42.21) pg/ml vs. 38.68 (58.17) pg/ml, $Z = -2.422$, $P = 0.015$]。肺结核组中结核性胸膜炎患者胸水IL-21水平显著高于其抗结核分枝杆菌治疗前血清IL-21水平[121.36 (133.67) pg/ml vs. 49.09 (80.67) pg/ml, $Z = -3.477$, $P = 0.001$]。**结论** 结核病患者血清IL-21水平降低, 并于抗结核分枝杆菌治疗后回升, 提示IL-21水平可作为观察结核病患者疗效及临床转归的指标。

【关键词】 结核病; 白细胞介素-21; 细胞因子; 结核分枝杆菌抗体; 体液免疫

Expression and clinical significance of serum interleukin-21 in patients with different types of tuberculosis

Yang Zhibin¹, Shen Enrui², Pan Li³, Zhao Lihui¹, Wang Cong¹, Yang Yanxia¹, Li Yang¹, Wang Qiaofeng¹, Ma Shiwu⁴.

¹Department of Infectious Diseases, ²Department of Laboratory, People's Hospital of Yuxi City, The Sixth Affiliated Hospital of Kunming Medical University, Yuxi 653100, China; ³Department of Infectious Diseases, People's Hospital of Jianshui County, Honghe Prefecture, Jianshui 654300, China; ⁴Department of Infectious Diseases, the 920 Hospital of Joint Logistic Support Force of PLA (Kunming General Hospital of PLA), Kunming 650032, China
Corresponding author: Ma Shiwu, Email: mashiwu@hotmail.com

【Abstract】Objective To investigate the expression level of interleukin 21 (IL-21) and its correlation with tuberculosis antibody in patients with different clinical types of tuberculosis. **Methods** From October 2014 to June 2018, a total of 180 patients with primary tuberculosis in The Sixth Affiliated Hospital of Kunming Medical University were divided into two groups according to the lesion locations: pulmonary tuberculosis group ($n = 99$, including 37 cases with tuberculous pleurisy) and extrapulmonary tuberculosis group ($n = 81$); while 140 healthy volunteers were selected as control group. The levels of serum IL-21 and anti-*Mycobacterium tuberculosis* antibody in the patients with tuberculosis before and after anti-*Mycobacterium tuberculosis* treatment were detected by Enzyme linked immunosorbent assay (ELISA). IL-21 levels in pleural effusions were detected in patients with tuberculosis pleurisy before treatment. The correlation between serum IL-21 level and anti-*Mycobacterium tuberculosis* expression was analyzed. **Results** Before anti-*Mycobacterium tuberculosis* treatment, the serum IL-21 levels in both pulmonary tuberculosis patients [43.16 (72.98) pg/ml] and extrapulmonary tuberculosis patients [38.68 (58.17) pg/ml] were lower than those of healthy controls [59.49 (42.41) pg/ml], with significant differences ($Z = -2.788$, $P = 0.005$; $Z = -2.788$, $P = 0.005$); but there was no

DOI: 10.3877/cma.j.issn.1674-1358.2019.01.010

作者单位: 653100 玉溪市, 昆明医学院第六附属医院(玉溪市人民医院)感染科¹、检验科³; 654300 建水县, 云南红河州建水县人民医院感染科²; 650032 昆明市, 联勤保障部队第九二〇医院(原成都军区昆明总医院)感染科⁴

通信作者: 马世武, Email: mashiwu@hotmail.com

significant difference between pulmonary tuberculosis group and extrapulmonary tuberculosis group ($Z = -0.052$, $P = 0.961$). After intensive anti-*Mycobacterium tuberculosis* treatment, the serum IL-21 levels of both pulmonary tuberculosis and extrapulmonary tuberculosis patients were significantly increased [60.21 (57.58) pg/ml vs. 43.16 (72.98) pg/ml; $Z = -2.681$, $P = 0.007$; 66.16 (42.21) pg/ml vs. 38.68 (58.17) pg/ml; $Z = -2.422$, $P = 0.015$]. The average level of IL-21 in pleural effusion of patients with tuberculous pleurisy in pulmonary tuberculosis group was significantly higher than their serum IL-21 level before anti-*Mycobacterium tuberculosis* [121.36 (133.67) pg/ml vs. 49.09 (80.67) pg/ml; $Z = -3.477$, $P = 0.001$]. **Conclusions** The level of serum IL-21 in patients with active tuberculosis decreased and increased after anti-*Mycobacterium tuberculosis*, suggesting that the level of IL-21 may be used as an index for observing the effect or clinical outcome of patients with tuberculosis.

【Key words】 Tuberculosis; Interleukin-21; Cytokines; *Mycobacterium tuberculosis*; Humoral immunity

结核病 (tuberculosis, TB) 是由结核分枝杆菌 (*Mycobacterium tuberculosis*) 感染引起的慢性传染性疾病, 呈全球性广泛流行。结核病的发生和发展与感染结核分枝杆菌数量、毒力和机体免疫等因素相关^[1]。细胞免疫和调节细胞免疫的细胞因子在控制TB中起着重要作用^[2]。近期研究发现体液免疫相关的细胞、抗体和细胞因子在结核分枝杆菌感染控制中也发挥了重要作用^[3-6]。白细胞介素-21 (interleukin-21, IL-21) 是由活化的CD4⁺ T细胞和自然杀伤T细胞 (natural killer T cell, NKT) 产生的多功能细胞因子, 参与细胞免疫和体液免疫的调节^[7-9]。目前, 有关TB患者IL-21的相关研究尚少, 本研究拟探讨不同类型TB患者IL-21表达及临床意义, 现报道如下。

资料与方法

一、研究对象

选取2014年10月至2018年6月于昆明医学院第六附属医院感染科就诊的180例初治TB患者为研究对象, 根据患者结核发病部位分为两组, 分别为肺结核组 (99例, 其中包括结核性胸膜炎患者37例) 和肺外结核组 (81例); 根据肺结核组患者中结核分枝杆菌抗体检测结果分为结核抗体阳性组 (30例) 和结核抗体阴性组 (69例)。另选取同期于本院体检的健康志愿者140例作为健康对照组。

入组TB患者诊断均符合2017年国家卫计委发布的《肺结核诊断》行业标准^[10], 且为既往未接受过抗结核分枝杆菌药物治疗的初治TB患者, 并排除合并肝肾疾病、高血压以及糖尿病等慢性疾病。

本研究通过医院伦理委员会审核, 且入组研究对象均签署知情同意书。

二、研究方法

1. 标本采集: 采集所有TB患者和健康对照组研究对象空腹清晨血清, 其中对肺结核组中的结核性胸膜炎患者还需收集治疗前胸水 (治疗后胸水消失), 在 -80°C 冰箱分装保存, 以备批量检测。

2. 治疗方案: TB患者入院后给予异烟肼 (Isoniazid, H)、利福平 (Rifampicin, R)、吡嗪酰胺 (Pyrazinamide, Z) 和乙胺丁醇 (Ethambutol, E) 标准四联强化期抗结核治疗。

3. 血清或胸水IL-21检测: 采用双抗体夹心法酶联免疫吸附试验 (enzyme-linked immunosorbent assay, ELISA) 检测, 试剂购自上海艾莱萨生物科技有限公司的Elisa Biotech, 检测下限为1 pg/ml。每份样本设双孔检测, 取平均值进行统计学分析。检测质量控制: 严格按照说明书进行操作和结果判读, 每次检测设置阳性对照、阴性对照和质控品, 以保证检测结果的准确性, 检测结果采用安图Phomo酶标仪用 A_{450}/A_{630} 双波长判读。

4. 血清结核抗体检测: 采用ELISA法进行检测, 试剂购自上海荣盛生物药业有限公司, 严格按照试剂盒说明书操作和判读结果。检测质量控制: 严格按照说明书进行操作和结果判读, 每次检测设置阳性对照、阴性对照和质控品, 以保证检测结果的准确性, 检测结果采用安图Phomo酶标仪用 A_{450}/A_{630} 双波长判读。

三、统计学处理

采用SPSS 20.0软件进行统计分析, Graphpad Prism 5.0作图。患者年龄为计量资料且正态分布, 以 $\bar{x} \pm s$ 表示, 多组间比较采用方差分析。非正态分布计量资料使用秩和检验, 分类资料采用 χ^2 检验; 患者IL-21、红细胞沉降率 (erythrocyte Sedimentation Rate, ESR) 和C-反应蛋白

(C-reactive protein, CRP) 为计量资料且偏态分布, 用中位数(四分位数间距) [M (QR)] 表示, 配对样本间用配对秩和检验, 组间比较应用秩和检验 (Mann-Whitney *U* test), 多组间比较采用多个独立样本非参数检验 (Kruskal-Wallis *H* test), 以 $P < 0.05$ 为差异具有统计学意义。

结 果

一、研究对象的基本资料

180例初治TB患者中, 男性104例, 女性76例, 平均年龄为 (43.55 ± 15.42) 岁; 其中肺结核患者99例 (包括结核性胸膜炎37例), 肺外结核患者81例 (包括淋巴结结核21例、结核性脑膜炎20例、骨结核20例、结核性腹膜炎20例)。140例健康对照组中, 男性79例, 女性61例, 平均年龄为 (41.19 ± 15.49) 岁。两组TB患者与健康对照组性别、年龄和民族等基本资料差异均无统计学意义; 治疗前肺结核、肺外结核两组患者ESR和CRP水平均高于健康对照组 ($P < 0.001$), 治疗后两组TB患者与健康对照组差异无统计学意义 (P 均 > 0.05), 见表1。

二、肺结核和肺外结核患者血清IL-21水平

1. 治疗前血清IL-21水平: 治疗前肺结核组患者平均血清IL-21水平低于健康对照组 [$Z = -2.788$ 、 $P = 0.005$]; 治疗前肺外结核组患者平均血清IL-21水平亦低于健康对照组 [$Z = -2.364$ 、 $P = 0.016$]; 肺结核组与肺外结核组间血清IL-21水平差异无统计学意义 ($Z = -0.052$ 、 $P = 0.961$), 见表2。

2. 抗结核分枝杆菌治疗对血清IL-21水平的影响

响: 经标准抗结核分枝杆菌抗结核强化期治疗2个月后, 肺结核组患者平均血清IL-21水平显著高于治疗前 [$Z = -2.681$ 、 $P = 0.007$], 且与健康对照组血清IL-21水平差异无统计学意义 ($Z = -0.542$ 、 $P = 0.588$)。治疗后肺外结核组患者平均血清IL-21水平也显著提升, 高于治疗前血清IL-21水平 [$Z = -2.422$ 、 $P = 0.015$]; 且与健康对照组血清IL-21水平差异也无统计学意义 ($Z = -1.118$ 、 $P = 0.262$)。治疗后肺结核和肺外结核组患者平均血清IL-21水平差异亦无统计学意义 ($Z = -0.822$ 、 $P = 0.413$)。见表2。

3. 结核性胸膜炎患者血清与胸水IL-21水平:

治疗前37例结核性胸膜炎患者平均血清IL-21水平显著低于该组患者胸水IL-21水平 [$49.09 (80.67)$ pg/ml vs. $121.36 (133.67)$ pg/ml, $Z = -3.477$ 、 $P = 0.001$]; 而平均胸水IL-21水平也显著高于健康对照组 (140例) 血清IL-21水平 [$121.36 (133.67)$ pg/ml vs. $59.49 (42.41)$ pg/ml, $Z = -4.031$ 、 $P < 0.001$], 见表3。

三、结核抗体与血清IL-21水平相关性

因IL-21与抗体表达密切相关, 同时比较结核抗体阳性肺结核患者和结核抗体阴性肺结核患者血清IL-21水平, 结果发现结核抗体阳性的肺结核组患者 (30例) 平均血清IL-21水平高于结核抗体阴性的肺结核组患者 (69例), 但差异无统计学意义 [$43.62 (46.32)$ pg/ml vs. $40.62 (79.57)$ pg/ml, $Z = -0.197$ 、 $P = 0.844$]; 无论结核抗体阳性患者 ($Z = -2.636$ 、 $P = 0.015$) 还是结核抗体阴性患者 ($Z = -2.208$ 、 $P = 0.026$) 血清IL-21平均水平均低于健康对照组 (140例) 的 $59.49 (42.41)$ pg/ml, 见表4。

表1 各组研究对象的基本资料

组别	例数	年龄 ($\pm s$, 岁)	男/女 (例)	汉族/其他 (例)
健康对照组	140	41.19 ± 15.49	79/61	96/44
肺结核组	99	43.42 ± 15.56	63/36	70/29
肺外结核组	81	42.86 ± 14.67	41/40	49/32
统计值		$F = 0.721$	$\chi^2 = 2.206$	$\chi^2 = 0.151$
<i>P</i> 值		0.452	0.331	0.926

组别	例数	ESR [M (QR), mm/h]		CRP [M (QR), mg/L]	
		治疗前	治疗后	治疗前	治疗后
健康对照组	140	10.00 (6.75)	—	3.32 (1.81)	—
肺结核组	99	33.00 (36.00)	11.00 (7.00)	27.00 (56.80)	3.15 (2.08)
肺外结核组	81	32.00 (40.60)	11.00 (5.50)	11.26 (35.19)	3.26 (1.89)
统计值		$H = 97.867$	$H = 1.252^a$	$H = 105.655$	$H = 1.558^b$
<i>P</i> 值		0.000	0.535 ^a	0.000	0.459 ^b

注: ESR、CRP 的数据为偏态分布, 采用秩和检验。^a: 治疗后两组结核病患者 ESR 与健康对照组的比较; ^b: 为治疗后两组结核病患者 CRP 与健康对照组的比较; “—”: 无相关数据

表2 抗结核分枝杆菌治疗前后患者血清 IL-21 水平 [M (QR), pg/ml]

组别	例数	血清IL-21水平	Z值	P值
治疗前				
健康对照组	140	59.49 (42.41)	-2.788 ^a	0.005 ^a
肺结核组	99	43.16 (72.98)	-0.052 ^b	0.961 ^b
肺外结核组	81	38.68 (58.17)	-2.364 ^c	0.016 ^c
H值		10.296		
P值		0.006		
治疗后				
健康对照组	140	59.49 (42.41)	-0.542 ^e	0.588 ^e
肺结核组	99	60.21 (57.58)	-0.822 ^f	0.413 ^f
肺外结核组	81	66.16 (42.21)	-1.118 ^g	0.262 ^g
H值		1.396		
P值		0.498		

注: 数据为偏态分布, 采用配对秩和检验。^a: 治疗前肺结核组 vs. 健康对照组; ^b: 治疗前肺结核组 vs. 肺外结核组; ^c: 治疗前肺外结核组 vs. 健康对照组; ^e: 治疗后肺结核组 vs. 健康对照组; ^f: 治疗后肺结核组 vs. 肺外结核组; ^g: 治疗后肺外结核组 vs. 健康对照组。肺结核组治疗前后血清 IL-21 比较: $Z=-2.681$ 、 $P=0.007$; 肺外结核组治疗前后血清 IL-21 比较: $Z=-2.430$ 、 $P=0.015$

表3 结核性胸膜炎患者血清和胸水 IL-21 水平 [M (QR), pg/ml]

组别	例数	IL-21水平	Z值	P值
健康对照组	140	59.49 (42.41)	-4.031 ^a	< 0.001 ^a
结核性胸膜炎	37			
胸水		121.36 (133.67)	-0.045 ^b	0.608 ^b
血清		49.09 (80.67)	-3.477 ^c	0.001 ^c
H值		19.81		
P值		0.001		

注: 数据为偏态分布, 采用配对秩和检验。^a: 治疗前结核性胸膜炎患者胸水 IL-21 vs. 健康对照组的比较; ^b: 治疗前结核性胸膜炎患者血清 IL-21 vs. 健康对照组; ^c: 治疗前结核性胸膜炎患者血清 vs. 胸水 IL-21

表4 结核抗体与血清 IL-21 水平的相关性 [M (QR), pg/ml]

组别	例数	血清IL-21水平	Z值	P值
健康对照组	140	59.49 (42.41)	-2.636 ^a	0.015 ^a
结核抗体阳性组	30	43.62 (46.32)	-0.197 ^b	0.844 ^b
结核抗体阴性组	69	40.62 (79.57)	-2.208 ^c	0.026 ^c
H值		6.319		
P值		0.041		

注: 数据为偏态分布, 采用秩和检验。^a: 健康对照组 vs. 结核抗体阳性组; ^b: 结核抗体阳性 vs. 阴性 IL-21 组; ^c: 健康对照组 vs. 结核抗体阴性组

讨 论

人体感染结核分枝杆菌后, 吞噬细胞吞噬结核分枝杆菌并分泌细胞因子, 使淋巴细胞和单核细胞聚集到结核分枝杆菌入侵部位, 形成结核肉芽肿, 限制结核分枝杆菌生长^[4]。TB的保护性免疫主要是以T细胞介导, 其中CD4⁺T细胞为重要的参与者, 其次为CD8⁺T细胞^[1]。近来, 研究发现B细胞在结核肉

芽肿生发中心形成聚集现象, 通过产生抗体和细胞因子能调节巨噬细胞和T细胞功能, 影响抗结核分枝杆菌免疫应答^[4], 提示体液免疫对于结核分枝杆菌感染的免疫控制方面也有一定作用^[11-13]。IL-21是一种多功能的细胞因子, 在细胞免疫和体液免疫中均发挥了调节作用, 如在多种感染性疾病^[14-15]和结核分枝杆菌疫苗的研究^[16]。

既往发现在活动性肺结核患者中, 与潜伏

性结核分枝杆菌感染者或健康对照组相比,血清IL-21水平显著降低^[17-18]。活动性肺结核儿童血清IL-21水平也较健康儿童对照减少^[19]。本研究发现不仅在活动性肺结核患者中,而且在活动性肺结核患者中,均出现了血清IL-21水平下降,且在有效的强化期抗结核治疗后显著回升,提示IL-21与结核病的致病机制存在一定关联,虽然结核分枝杆菌感染能否下调IL-21表达尚未明确,但有研究证明IL-21在结核分枝杆菌感染时具有增强保护性免疫应答的作用,提高IL-21水平可增强宿主对结核分枝杆菌的抵抗力,IL-21信号转导也可抑制T细胞的消耗^[20-22]。患者治疗后ESR、CRP恢复正常,提示IL-21水平可作为观察TB患者疗效或者临床转归的指标。

目前,临床检测的结核抗体并非是有明确保护性的中和抗体,TB患者中结核分枝杆菌抗体阳性率也不高^[23-24]。但Rahman等^[25]研究发现活动性肺结核患者血清中分枝杆菌特异性免疫球蛋白G滴度较健康对照组升高;在肺结核肉芽肿病灶中IL-21和白细胞介素-10(interleukin-10, IL-10)显著升高;还发现结核病灶中含有高水平的IL-21,提示IL-21可能影响TB患者抗体的表达。本研究发现治疗前结核分枝杆菌抗体阳性患者血清IL-21水平虽然略高于结核抗体阴性患者,但差异无统计学意义。

本研究发现结核性胸膜炎患者的胸水IL-21较血清水平显著增高,这种高表达状态曾用于区分结核性胸水和恶性胸水^[26]。但从另外一个角度分析,结核性胸水中IL-21高表达可能与胸水中淋巴细胞数量增高有关,这从结核性胸水中高表达的腺苷脱氨酶(adenosine deaminase, ADA)也可得到证实^[26-27]。因人感染结核分枝杆菌后,CD4⁺T细胞和NKT是IL-21的主要来源^[20,28],故胸水中淋巴细胞组份与IL-21的相关性有利于了解IL-21在结核分枝杆菌感染控制中的作用。

综上,本研究发现不同类型活动性TB患者血清IL-21水平较健康对照组下降,而抗结核分枝杆菌治疗能上调IL-21表达,对于活动性结核性胸膜炎患者胸水和血清表达IL-21的差异,以及结核分枝杆菌感染后下调IL-21表达的机制尚待进一步研究。

参 考 文 献

- [1] Bozzano F, Marras F, Maria AD. Immunology of tuberculosis[J]. Mediterr J Hemato Infect Dis, 2014, 6(1):e2014027.
- [2] Garib FY, Rizopulu AP. T-regulatory cells as part of strategy of immune evasion by pathogens[J]. Biochemistry (Mosc), 2015, 80(8):957-971.
- [3] Jacobs A, Wilkinson RJ. Humoral immunity in tuberculosis[J]. Eur J Immunol, 2015, 45(3):647-649.
- [4] Kozakiewicz L, Phuah J, Flynn J, et al. The role of B cells and humoral immunity in Mycobacterium tuberculosis infection[J]. Adv Exp Med Biol, 2013, 783:225-250.
- [5] Chan J, Mehta S, Bharrhan S, et al. The role of B cells and humoral immunity in Mycobacterium tuberculosis infection[J]. Semin Immunol, 2014, 26(6):588-600.
- [6] Achkar JM, Chan J, Casadevall A. Role of B cells and antibodies in acquired immunity against Mycobacterium tuberculosis[J]. Cold Spring Harb Perspect Med, 2014, 5(3):a018432.
- [7] Monteleone G, Pallone F, Macdonald TT. Interleukin-21: a critical regulator of the balance between effector and regulatory T-cell responses[J]. Trends Immunol, 2008, 29(6):290-294.
- [8] Cheekatla SS, Tripathi D, Venkatasubramanian S, et al. IL-21 receptor signaling is essential for optimal CD4⁺T cell function and control of Mycobacterium tuberculosis infection in mice[J]. J Immunol, 2017, 199(8):2815-2822.
- [9] Avery DT, Bryant VL, Ma CS, et al. IL-21-induced isotype switching to IgG and IgA by human naive B cells is differentially regulated by IL-4[J]. J Immunol, 2008, 181(3):1767-1779.
- [10] 中华人民共和国国家卫生和计划生育委员会. 中华人民共和国卫生行业标准-结核病分类[J]. 中国感染控制杂志, 2018, 17(4):367-368.
- [11] Fan L, Shen H, Huang H, et al. Impairment of Wnt/ β -catenin signaling in blood cells of patients with severe cavitary pulmonary tuberculosis[J]. PLoS One, 2017, 12(3):e0172549.
- [12] Achkar JM, Chan J, Casadevall A. B cells and antibodies in the defense against Mycobacterium tuberculosis infection[J]. Immunol Rev, 2015, 264(1):167-181.
- [13] Feris EJ, Encinales L, Awad C, et al. High levels of anti-tuberculin (IgG) antibodies correlate with the blocking of T-cell proliferation in individuals with high exposure to Mycobacterium tuberculosis[J]. Int J Infect Dis, 2016, 43(c):21-24.
- [14] 马世武, 黄璇, 侯金林. 白细胞介素-21在慢性乙型肝炎病毒感染中的作用[J]. 中国病毒病杂志, 2012, 2(3):169-172.
- [15] Johnson LD, Jameson SC. Immunology. A chronic need for IL-21[J]. Science, 2009, 324(5934):1525-1526.
- [16] 李金龙, 余方流, 王亚琴, 等. 共表达结核杆菌Ag85A-ESAT-6融合抗原与IL-21核酸疫苗的构建及免疫效果研究[J]. 生物技术通讯, 2009, 20(6):765-768.
- [17] Kumar NP, Sridhar R, Hanna LE, et al. Decreased frequencies of circulating CD4⁺T follicular helper cells associated with diminished plasma IL-21 in active pulmonary tuberculosis[J]. PLoS One, 2014, 9(10):e111098.
- [18] Kumar NP, Banurekha VV, Nair D, et al. Diminished plasma levels of common γ -chain cytokines in pulmonary tuberculosis and reversal following treatment[J]. PLoS One, 2017, 12(4):e0176495.
- [19] Kumar NP, Anuradha R, Suresh R, et al. Suppressed type 1, type 2, and type 17 cytokine responses in active tuberculosis in children[J].

- Clin Vaccine Immunol,2011,18(11):1856-1864.
- [20] Shen H, Chen ZW. The crucial roles of Th17-related cytokines/signal pathways in *M. tuberculosis* infection[J]. Cell Mol Immunol,2018,15(3):216-225.
- [21] Paidipally P, Tripathi D, Van A, et al. Interleukin-21 regulates Natural Killer cell responses during *Mycobacterium tuberculosis* infection[J]. J Infect Dis,2018,217(8):1323-1333.
- [22] Booty MG, Barreira-Silva P, Carpenter SM, et al. IL-21 signaling is essential for optimal host resistance against *Mycobacterium tuberculosis* infection[J]. Sci Rep,2016,6:36720.
- [23] 张宁. 结核抗体检测对结核病的诊断价值分析[J]. 世界最新医学信息文摘,2015,15(66):105-165.
- [24] 张雅楠, 刘卫, 张文静, 等. 诊断性治疗确诊的79例结核病患者的临床分析[J/CD]. 中华实验和临床感染病杂志(电子版),2014,8(5):645-647.
- [25] Rahman S, Rehn A, Rahman J, et al. Pulmonary tuberculosis patients with a vitamin D deficiency demonstrate low local expression of the antimicrobial peptide LL-37 but enhanced FoxP3⁺ regulatory T cells and IgG-secreting cells[J]. Clin Immunol,2015,156(2):85-97.
- [26] Bunjhoo H, Wang ZY, Chen HL, et al. Diagnostic value of interleukin 21 and carcinoembryonic antigen levels in malignant pleural effusions[J]. Asian Pac J Cancer Prev,2012,13(7):3495-3499.
- [27] Krenke R, Safianowska A, Paplinska M, et al. Pleural fluid adenosine deaminase and interferon gamma as diagnostic tools in tuberculosis pleurisy[J]. J Physiol Pharmacol,2008,59(6):349-360.
- [28] Wu C, Li Z, Fu X, et al. Antigen-specific human NKT cells from tuberculosis patients produce IL-21 to help B cells for the production of immunoglobulins[J]. Oncotarget,2015,6(30):28633-28645.
- (收稿日期: 2018-07-28)
(本文编辑: 孙荣华)

杨智彬, 申恩瑞, 潘丽, 等. 不同临床类型结核病患者血清白细胞介素-21水平及其临床意义[J/CD]. 中华实验和临床感染病杂志(电子版), 2019,13(1):48-53.