

综述

## IL-21 及其受体在自身免疫性疾病中的作用

杨德娟 综述 韩波 审校

(山东大学附属省立医院小儿心脏科, 山东 济南 250021)

**[摘要]** 白细胞介素 21 (IL-21) 是 IL-2 家族中的新成员, 主要由活化的 CD4<sup>+</sup>T 细胞和自然杀伤 (NKT) 细胞合成和分泌。白细胞介素 21 受体 (IL-21R) 主要表达在 T、B 及 NK 细胞上。IL-21 与其受体结合后主要通过激活 JAKs-STATs 信号通路, 调节 T、B 及 NK 细胞的活化和增殖发挥生物学功能。作为新型的免疫调节因子, IL-21 及其受体在多种自身免疫性疾病的发生发展中扮演着重要的角色, 调节 IL-21 和 IL-21R 的表达水平或应用阻断剂阻断它们的信号传导通路可作为自身免疫性疾病新的治疗方法。

[中国当代儿科杂志, 2016, 18(5): 466-471]

**[关键词]** 白细胞介素-21; 白细胞介素-21受体; 自身免疫性疾病

### Roles of interleukin-21 and its receptor in autoimmune diseases

YANG De-Juan, HAN Bo. Department of pediatric Cardiology, Shandong Provincial Hospital Affiliated to Shandong University, Jinan 250021, China (Email: hanbo35@163.com)

**Abstract:** Interleukin-21 (IL-21) is a new member of the interleukin-2 family. It is mainly synthesized and secreted by the activated of CD4<sup>+</sup> T cells and natural killer T cells. IL-21 receptor (IL-21R) is mainly expressed in T cells, B cells, and natural killer (NK) cells. After binding to its receptor, IL-21 can regulate the activation and proliferation of T cells, B cells, and NK cells through activating JAKs-STATs signaling pathways. As a new immunoregulatory factor, IL-21 and its receptor play important roles in the development and progression of various autoimmune diseases. Regulation of the expression levels of IL-21 and IL-21R and blocking of their signal transduction pathways with blockers may be new treatment options for autoimmune diseases.

[Chin J Contemp Pediatr, 2016, 18(5): 466-471]

**Key words:** Interleukin-21; Interleukin-21 receptor; Autoimmune disease

研究发现, 白细胞介素 21 (interleukin-21, IL-21) 是 I 型细胞因子  $\gamma$  链 ( $\gamma_c$ ) 家族中的新型细胞因子, 主要由活化的 CD4<sup>+</sup>T 细胞和自然杀伤 T (natural killer T, NKT) 细胞合成和分泌。IL-21 具有广泛的生物学调节功能, 这些功能的发挥依赖于 IL-21 和 IL-21 受体 (receptor, R) 结合, 通过激活 JAKs-STATs 信号通路, 刺激 T 细胞和自然杀伤 (natural killer, NK) 细胞增殖、调节 B 细胞和树突状细胞 (dendritic cells, DC) 存活和分化功能而实现, 从而参与机体的固有免疫和适应性免疫。作为新型的免疫调节因子, IL-21 及其受体参与了多种自身免疫性疾病的发生发展, 通过调节 IL-21、IL-21R 的表达水平或阻断它们的信号传导通路

为自身免疫性疾病及其他相关疾病的治疗提供了新的研究方向。

### 1 IL-21 及 IL-21 R 的生物学特点

IL-21 是由 Parrish-Novak 等于 2000 年从活化的 CD3<sup>+</sup>T 细胞中克隆出的四螺旋簇 I 型细胞因子  $\gamma$  链 ( $\gamma_c$ ) 家族中的新型细胞因子, 主要由活化的 CD4<sup>+</sup>T 细胞和 NKT 细胞产生, 与 IL-2、IL-4、IL-7、IL-9 及 IL-15 具有同源性<sup>[1]</sup>。IL-21 由 IL-21R 识别, IL-21R 主要分布于脾、胸腺、淋巴结及外周血液淋巴细胞, 是由 IL-21R 亚单位和  $\gamma_c$  组成的复合物, 其中 IL-21R 亚单位为配体识别结合部

位,  $\gamma c$  为信号传导单位。在缺乏  $\gamma c$  的情况下, IL-21R 可以和 IL-21 结合, 但无法向细胞内传导信号,  $\gamma c$  的重构可以恢复信号通路。

IL-21 与 IL-21R 结合后触发不同的信号转导通路, 包括 JAKs-STATs、PI3K/AKT 及 MAPK<sup>[2]</sup> 等, 从而调控不同基因的转录<sup>[3]</sup>。IL-21 主要通过 JAKs-STATs 信号通路发挥生物学功能, IL-21 与其受体的结合触发 JAK1、JAK3 的激活, 使 STAT1、STAT3 发生磷酸化, 而对 STAT4、STAT5 的作用则相对微弱, 一旦活化, STATs 将信号传导给下游效应分子发挥作用。其中 STAT1 可能发挥负调控作用, 例如 IL-21 与 IgM、脂多糖共同培养时可对 B 细胞的增殖产生负性调节。而 STAT3 和 STAT5 则发挥正性调控作用, 促进细胞周期发展<sup>[4]</sup>。

## 2 IL-21 的生物学功能

### 2.1 IL-21 对 B 细胞的调节作用

研究表明, IL-21 对 B 细胞增殖、分化及凋亡产生复杂的影响。一方面 IL-21 对 B 细胞具有很强的诱导凋亡作用, IL-21 通过增加促凋亡线粒体蛋白 Bim 的 mRNA 和蛋白水平, 下调抗凋亡因子, 诱导 B 细胞凋亡<sup>[5]</sup>, 由此推断 IL-21 可以抑制 B 细胞淋巴瘤的细胞增殖, 在调节 B 细胞肿瘤方面发挥作用<sup>[6]</sup>。另一方面, 在适宜的刺激下, IL-21 可刺激 B 细胞表面 CD40 与辅助性 T (Th) 细胞表面的 CD40L 结合, 促进 B 细胞增殖分化、抗体产生及抗体类别转换<sup>[1]</sup>, 参与活化 B 细胞的自稳调节。例如, IL-21 通过转录因子 B 淋巴细胞诱导性蛋白-1 和 B 细胞激活因子, 分别诱导活化 B 细胞和记忆性 B 细胞分化为浆细胞, 并产生抗体, 如 IgG1 和 IgG3, 并且此作用在 IL-4 协同刺激时更明显<sup>[7-8]</sup>。IL-21R 基因敲除小鼠在抗原反应中血清 IgG1 水平下降, IgE 水平显著上调; 而在 IL-4、IL-21R 同时敲除的小鼠, IgE 上调则完全消失, 因此证实 IgE 的合成依赖 IL-4 信号<sup>[1]</sup>。由此提示, IL-21 可拮抗 IL-4 介导的抗体转换, 减少 IgE 的生成。有国外研究显示<sup>[9]</sup>在 IL-21 缺失的病人体内, IgG 降低、IgE 升高, 病人在早期就表现出免疫缺陷, 从而导致早发炎症性肠病和继发的肺部感染。

### 2.2 IL-21 对 T 细胞的调节作用

辅助性滤泡 T (T follicular helper, Tfh) 细胞为

CD4<sup>+</sup> 效应 T 细胞的一个亚群。IL-21 通过转录因子 Bcl6 和 Maf 促进 Tfh 分化<sup>[10-11]</sup>, 干扰素调节因子-4 在 IL-21 诱导 Tfh 分化中亦起到关键作用<sup>[12]</sup>。在抗原递呈反应中, Tfh 细胞产生高水平的 IL-21, 同时 IL-21 亦能促进 Tfh 的表面标志趋化因子受体 5 (CXCR5) 的表达, 进一步促进 Tfh 细胞分泌 IL-21<sup>[13]</sup>。Tfh 细胞有记忆功能, 能被 DC 重新激活并产生高水平的细胞因子, 如 IL-21。因此, Tfh 细胞能在再次免疫应答中快速并更强地为 B 细胞提供辅助信号<sup>[14]</sup>。

Th17 细胞为炎症细胞, 主要分泌 IL-17 和 IL-21。IL-21 在 TGF- $\beta$  和 IL-6 联合作用下, 通过 STAT3 转录因子诱导 CD4<sup>+</sup>T 细胞向 Th17 细胞分化。将 IL-21R 基因敲除小鼠的 CD4<sup>+</sup>T 细胞与 TGF- $\beta$  和 IL-6 联合培养, 结果显示 CD4<sup>+</sup>T 细胞产生 IL-17 水平显著下降, 证明 IL-21 在 IL-6 介导的产生 IL-17 的通路中具有放大效应。事实上, IL-21 或 IL-21R 基因敲除小鼠的 CD4<sup>+</sup>T 细胞在 TGF- $\beta$  和 IL-6 共同诱导下无 IL-23R 的表达, 证明 IL-21 在介导 IL-23R 的表达过程中起非常重要的作用<sup>[15]</sup>。

调节性 T (regulatory T, Treg) 细胞是 CD4<sup>+</sup>T 细胞的另一个亚型, 参与自身免疫耐受并防止自身免疫性疾病的发生。IL-21 促进 Th17 的分化并间接抑制 CD4<sup>+</sup>T 细胞向 Treg 细胞分化, 从而抑制 Treg 介导的免疫反应。

### 2.3 IL-21 对 NK 细胞的调节作用

NK 细胞为固有免疫的重要组成成分, 对病原微生物和肿瘤的防御和清除起重要作用。IL-21R 在幼稚或激活状态下的 NK 细胞均有表达。感染过程中, IL-21 能直接激活 NK 细胞, 上调 IFN- $\gamma$  基因表达, 产生高水平的 IFN- $\gamma$  和穿孔素, 进一步激活 NK 细胞, 增强其溶细胞毒性, 从而抑制肿瘤细胞的增殖。在人类, IL-21 激活 NK 细胞是通过上调 NK 细胞活化性受体 (NKG2D), 而在小鼠主要通过使 STAT3 酪氨酸磷酸化。事实上, 在 STAT3 基因突变的病人中, NK 细胞功能存在缺陷, NKG2D 表达极低<sup>[16]</sup>。IL-21 与 IL-7、IL-15 及干细胞因子协同作用, 诱导人脐血 CD34<sup>+</sup> 祖细胞分化为 NK 细胞, 使 NK 细胞表达杀伤细胞受体 KIRs 和 CD2, 同时具有溶细胞功能。尽管 IL-21R 缺陷小鼠没有显示出 NK 细胞缺乏, IL-21 对祖细胞分化为 NK 细胞亦不是必须的, 但 IL-21R 缺陷的病

人却对NK细胞易感的靶细胞细胞毒活性降低,进而引发免疫缺陷疾病<sup>[17]</sup>。

#### 2.4 IL-21对DC的调节作用

DC是已知的体内功能最强、唯一能活化静息T细胞的专职抗原提呈细胞(antigen-presenting cell, APC)。IL-21对于淋巴细胞大多起促进增殖、分化的作用,但却抑制DC的成熟和活化<sup>[18]</sup>。事实上,在粒细胞巨噬细胞集落刺激因子(GM-CSF)存在时,IL-21可以诱导DC的分化,但DC低表达MHCII类分子和趋化因子受体7(CCR7),并降低初始T细胞的活化。IL-21也能通过STAT3和Bim诱导传统的DCs凋亡,但是这种效应可能会被GM-CSF部分抑制<sup>[19]</sup>。因此,IL-21通过阻断APC在免疫反应初期的反应,进而抑制免疫应答。

### 3 IL-21在自身免疫性疾病中的作用

自身免疫性疾病是一组慢性炎症性疾病,以自身反应性T细胞、B细胞过度活化、自身抗体大量产生、多系统多器官广泛损害为其基本特征,病因尚不清楚。其中B、T、DC细胞在自身免疫性疾病的发病过程中起重要作用。研究证实,T细胞和B细胞相互作用产生的细胞因子是该类疾病发病机制中介导炎症反应的关键分子。IL-21作为新近发现的细胞因子,与IL-21R结合后,具有调节T细胞、NK细胞,上调IFN- $\gamma$ 等细胞因子的分泌,促进B细胞增殖分化等功能,因此在自身免疫性疾病中起着重要的调节作用。目前以细胞因子为靶点已经成为自身免疫性疾病免疫治疗研究的新兴方向。

#### 3.1 IL-21与胰岛素依赖型糖尿病

胰岛素依赖型糖尿病(insulin-dependent diabetes mellitus, IDDM)是一种T细胞介导的器官特异性自身免疫性疾病,又称为1型糖尿病。Ricardo等<sup>[20]</sup>检测IDDM患者和健康志愿者外周血IL-21水平,结果21.9%的IDDM患者外周血有IL-21<sup>+</sup>CD45RA<sup>-</sup>记忆性CD4<sup>+</sup>T细胞,而健康志愿者仅占4.88%,表明IDDM患者产生IL-21的CD4<sup>+</sup>T细胞比例较健康者高。Sutherland等<sup>[21]</sup>在胰岛细胞中转基因表达IL-21,足以诱发非自身免疫性小鼠C57BL/6产生糖尿病,阻断IL-21/IL-21R信号通路对非肥胖型糖尿病小鼠(nonobese diabetic mouse,

NOD)模型有保护作用。另有研究证明<sup>[22]</sup>,在NOD小鼠中,IL-21对自身反应性CD8<sup>+</sup>T细胞的初始激活是必须的,但对已经活化的细胞转化成效应细胞并不重要。因此初始自身反应性CD8<sup>+</sup>T细胞可能成为IL-21在I型糖尿病的治疗靶点,而抑制已经活化的细胞可能需要联合其他的细胞因子。进一步研究发现IL-21基因与Idd3基因(insulin-dependent diabetes susceptibility 3 locus, Idd3)连锁,而Idd3基因在NOD小鼠与阻止糖尿病发生有关<sup>[23]</sup>,进一步说明IL-21在IDDM中可能起调节作用。

#### 3.2 IL-21与类风湿性关节炎

类风湿性关节炎(rheumatoid arthritis, RA)是一种以滑膜炎为特征的慢性全身性自身免疫性疾病。在RA患者的关节滑膜和滑液内,IL-21R的表达显著升高<sup>[24]</sup>。Liu等<sup>[25]</sup>用ELISA法证实,RA患者IL-21水平显著高于健康组,且RA患者IL-21R在Tfh和B细胞中表达显著增加;重要的是,在RA患者中阻断IL-21R能显著抑制IL-21对B细胞的作用。Young等<sup>[26]</sup>用IL-21R阻断剂明显减轻了关节炎动物模型的炎症反应,并使动物模型体内IgG1的水平显著下降,因此认为IL-21可作为类风湿性关节炎患者的治疗靶点。

#### 3.3 IL-21与系统性红斑狼疮

系统性红斑狼疮(systemic lupus erythematosus, SLE)是一种累及多个器官的自身免疫性结缔组织病。其中B淋巴细胞和T淋巴细胞过度活化对疾病的发生发展起重要作用。在SLE患者中,血清IL-21mRNA的表达较健康者升高<sup>[27]</sup>。雌激素在SLE的发生发展中起重要作用,研究证明雌激素通过MAPK信号通路上调SLE患者IL-21水平,并进一步促进B细胞产生抗体<sup>[28]</sup>。BXSb-Yaa和MRL-lpr小鼠狼疮模型与人类的SLE有相似的临床症状,包括自身抗体的产生、血管炎、淋巴结炎等<sup>[29]</sup>。在BXSb-Yaa和MRL-lpr小鼠模型中亦发现血清IL-21较正常小鼠水平升高<sup>[30-32]</sup>。免疫组化研究证实<sup>[32]</sup>,lpr小鼠模型中IL-21R与正常对照小鼠相比,脾脏组织中B、T淋巴细胞IL-21R表达上调。当对MRL-Fas(1pr)小鼠模型使用IL-21R-Fc阻断IL-21与其受体的结合后,dsDNA自身抗体和IgG水平下降,并且SLE的症状如蛋白尿、IgG肾小球沉积、肾小球基底增厚及皮肤损伤均有所减轻,由此说明IL-21R-Fc可缓解狼疮性小鼠的炎症

进展<sup>[31]</sup>。阻断 IL-21 信号能抑制自身免疫表型，并且 IL-21 和其受体的基因多态性与 SLE 发病相关<sup>[33-34]</sup>。

### 3.4 IL-21 与原发干燥综合征

原发性干燥综合征 (primary Sjogren's syndrome, pSS) 是一种主要累及外分泌腺尤以唾液腺和泪腺为主的自身免疫性疾病。最突出的免疫学特征是外分泌腺中 CD4<sup>+</sup>T 细胞的浸润和 B 细胞的高反应性。研究已经证实<sup>[35]</sup>，pSS 患者的唾液腺中存在一个类似生发中心的结构，由 T、B 细胞及 DCs 组成。另有研究显示<sup>[36-37]</sup>，pSS 患者唾液腺 IL-21 的水平与 Tfh 的表面标志 CXCR5 的表达水平相一致，其血清 IL-21 水平亦显著高于正常人，且与血清中 IgG，尤其是 IgG1 的水平成正相关，表明 IL-21 在 pSS 患者体内可促进 B 细胞增殖，并在调节免疫球蛋白的产生过程中起重要作用。pSS 患者唾液腺组织活检显示<sup>[36]</sup>，IL-21 主要分布在唾液腺淋巴细胞聚集区和腺管区，IL-21R 主要分布在腺管区；而正常人的唾液腺部位无 IL-21 和 IL-21R 的表达；并且唾液腺淋巴细胞浸润越多，IL-21 及 IL-21R 的表达水平越高。

### 3.5 IL-21 与炎症性肠病

炎症性肠病 (inflammatory bowel disease, IBD) 包括克罗恩病 (Crohn's disease, CD) 和溃疡性结肠炎 (ulcerative colitis, UC)，是一种自身免疫性疾病，发病机制尚不明确，其中免疫紊乱在其发生发展中起重要作用。IBD 的病理特征是肠黏膜组织内淋巴细胞异常激活，导致对正常肠黏膜组织的损伤性免疫应答<sup>[38]</sup>。研究发现，UC 患者血清 IL-21 水平以及外周血 CD4<sup>+</sup>T 细胞、B 细胞及 NK 细胞表面的 IL-21R 表达均较正常人显著升高，并且与病情严重程度呈一定相关性。另有研究显示，IL-21 和 IL-21R 在 CD 患者的肠道组织中过度表达，原因可能与 CD 患者肠道固有层纤维母细胞和成纤维细胞参与肠道胶原沉积有关<sup>[40]</sup>。肠道固有层成纤维细胞表达 IL-21R，IL-21 能刺激人成纤维细胞合成和分泌基质金属蛋白酶 (MMPs)，这些酶可穿过细胞外基质，诱导黏膜细胞外基质成分降解。CD4<sup>+</sup>T 细胞 Th1/Th2 及 Treg/Th17 比例的明显失衡，参与了 UC 的发病过程<sup>[41]</sup>。研究显示<sup>[42]</sup>，葡聚糖硫酸钠诱导的 UC 小鼠模型血清 IL-21 含量显著升高，免疫组化显示 STAT3 蛋白在结肠细胞

的胞膜或胞浆中表达明显增加，与病理改变程度基本相符，炎症介质相关分析发现 STAT3 与 IL-21 相关度较高，并直接影响 IL-17 的生成，证明 IL-21 在 UC 发病中有重要作用。全基因组协会研究发现，IL-21 基因多态性可能与 IBD 的发生发展有一定的相关性<sup>[43]</sup>。这些共同证明了 IL-21 在 UC 和 CD 的慢性炎症中起调节作用，并提示 IL-21 可能成为 IBD 的治疗靶点。

### 3.6 IL-21 与重症肌无力

重症肌无力 (myasthenia gravis, MG) 是由乙酰胆碱受体抗体 (acetylcholine receptor antibody, AchR-Ab) 介导，神经-肌肉接头处传递功能障碍所引起的器官特异性自身免疫性疾病。研究证实，MG 患者血清 IL-21 水平和外周血单个核细胞 (PBMCs) 上 IL-21R mRNA 的表达均高于正常对照组，经过激素治疗，血清 IL-21 水平明显下降，说明 IL-21 在 MG 中起促进作用<sup>[44]</sup>。另外 IL-21 能通过促进生成 AchR 的 B 细胞 IgG1 和 IgG3 转化因子来调控 B 细胞产生抗体类别转换。抗 AchR-Ab 阳性患者血清 IL-21 浓度与抗 AchR-IgG 水平呈正相关。说明 IL-21 可能通过作用于 B 细胞上的 IL-21R，影响 MG 患者血清中 AchR 抗体向 IgG1 和 IgG3 亚型转换，从而对 MG 发病起促进作用<sup>[45]</sup>。肌肉特异性酪氨酸激酶 (MuSK) 抗体阳性 MG 患者的 CD4<sup>+</sup>T 细胞能产生更高水平的 IL-2、TNF- $\alpha$  及 IL-17，CD8<sup>+</sup>T 细胞较对照组有更高的反应性。但是 Treg 细胞水平和 CD39 的表达与对照组相比无差异。MuSK 抗体阳性 MG 患者的 Th1 和 Th17 细胞因子增加并且具有高反应性<sup>[46]</sup>。MG 患者存在 Th1/Th2、Th17/Treg 平衡失调，应用骨髓基质干细胞可以有效改善实验性自身免疫性重症肌无力小鼠 Th1/Th2、Th17/Treg 的平衡失调，从而达到治疗的目的<sup>[47]</sup>。

### 3.7 IL-21 与病毒性心肌炎

病毒性心肌炎 (viral myocarditis, VMC) 是病毒感染引起的心肌局限性或弥漫性的急性或慢性炎症病变。大多数患者经适当治疗后痊愈，极少数患者在急性期因严重心律失常、急性心力衰竭和心源性休克死亡，部分患者可演变为扩张型心肌病。用柯萨奇病毒 3 感染雄性 C57Bl/6 和 IL-21RKO 小鼠，心肌病理积分显示 IL-21R KO 小鼠心肌炎症与 C57Bl/6 小鼠相比明显减轻，这表明

IL-21 信号在促进心肌炎症中起重要作用<sup>[48]</sup>。实验性自身免疫性心肌炎 (experimental autoimmune myocarditis, EAM) 模型是研究 VMC 公认的模式, 已被国内外广泛采用。研究证明, IL-21 主要在 EAM 大鼠免疫 2 周时的心脏和脾脏中表达, 且此时表达显著升高并达峰值, 心肌炎症程度亦最重, 随病程进展 IL-21 表达逐渐降低, 说明 IL-21 及其受体参与了 EAM 的发病进程, 通过激活细胞毒性 T 细胞引起心肌细胞坏死, 这也可能是其发挥致炎作用的机制之一<sup>[49]</sup>。

#### 4 结语

IL-21 是一种具有多种生物学功能的重要免疫调节因子, 对 B、T、NK 细胞及 DC 具有重要作用, 但对于这些细胞是促进或抑制还需要依赖于 IL-21 和其他信号的共同作用。了解 IL-21 及其受体在自身免疫性疾病中的发病机制, 可能为自身免疫性疾病的治疗提供新的靶点, 尤其是 IL-21 拮抗剂可能在某些自身免疫性疾病的治疗中具有重要意义。

#### [参 考 文 献]

- [1] Spolski R, Leonard WJ. Interleukin- 21: basic biology and implications for cancer and autoimmunity[J]. *Annu Rev Immunol*, 2008, 26: 57-79.
- [2] Rosanne S, Leonard WJ. Interleukin-21: a double-edged sword with therapeutic potential[J]. *Nat Rev Drug Discov*, 2014, 13(5): 379-395.
- [3] Wang T, Diaz-Rosales P, Costa MM, et al. Functional characterization of a nonmammalian IL-21: rainbow trout *Oncorhynchus mykiss* IL-21 upregulates the expression of the Th cell signature cytokines IFN- $\gamma$ , IL-10, and IL-22[J]. *J Immunol*, 2011, 186(2): 708-721.
- [4] Wan CK, Andraski AB, Spolski R, et al. Opposing roles of STAT1 and STAT3 in IL-21 function in CD4<sup>+</sup> T cells[J]. *Proc Nat Acad Sci USA*, 2015, 112(30): 9394-9399.
- [5] Moens L, Tangye SG. Cytokine-Mediated Regulation of Plasma Cell Generation: IL-21 Takes Center Stage[J]. *Front Immunol*, 2014, 5: 65.
- [6] Ye BH, Bi E, Yu JJ, et al. A tumor-suppressive role of the IL-21R/Jak/STAT3 pathway in the germinal center B cell subtype of diffuse large B cell lymphomas[J]. *Cancer Res*, 2013, 73(8 Supplement): 3041.
- [7] Ding BB, Bi E, Chen H, et al. IL-21 and CD40L synergistically promote plasma cell differentiation through upregulation of Blimp-1 in human B cells[J]. *J Immunol*, 2013, 190(4): 1827-1836.
- [8] Karnell JL, Ettinger R. The interplay of IL-21 and BAFF in the formation and maintenance of human B cell memory[J]. *Front Immunol*, 2012, 3(2): 1-9.
- [9] Salzer E, Kansu A, Sic H, et al. Early-onset inflammatory bowel disease and common variable immunodeficiency-like disease caused by IL-21 deficiency[J]. *J Allergy Clin Immunol*, 2014, 133(6): 1651-1659.
- [10] Kroenke MA, Eto D, Locci M, et al. Bcl6 and Maf cooperate to instruct human follicular helper CD4 T cell (Tfh) differentiation[J]. *J Immunol*, 2012, 188(8): 3734-3744.
- [11] Choi YS, Yang JA, Yusuf I, et al. Bcl6 expressing follicular helper CD4 T cells are fate committed early and have the capacity to form memory[J]. *J Immunol*, 2013, 190(8): 4014-4026.
- [12] Bollig N, Brüstle A, Kellner K, et al. Transcription factor IRF4 determines germinal center formation through follicular T-helper cell differentiation [J]. *Proc Natl Acad Sci USA*, 2012, 109(22): 8664-8669.
- [13] Shane C. Follicular helper CD4 T cells (TFH)[J]. *Annu Rev Immunol*, 2011, 29: 621-663.
- [14] Sage PT, Alvarez D, Godec J, et al. Circulating T follicular regulatory and helper cells have memory-like properties[J]. *J Clin Invest*, 2014, 124(12): 5191-5204.
- [15] Zhou L, Ivanov II, Spolski R, et al. IL-6 programs TH-17 cell differentiation by promoting sequential engagement of the IL-21 and IL-23 pathways[J]. *Nat Immunol*, 2007, 8(9): 967-974.
- [16] Zhu S, Phatarpekar PV, Denman CJ, et al. Transcription of the activating receptor NKG2D in natural killer cells is regulated by STAT3 tyrosine phosphorylation[J]. *Blood*, 2014, 124(3): 403-411.
- [17] Kotlarz D, Ziętara N, Uzel G, et al. Loss-of-function mutations in the IL-21 receptor gene cause a primary immunodeficiency syndrome[J]. *J Exp Med*, 2013, 210(3): 433-443.
- [18] Rothwell L, Hu T, Wu Z, et al. Chicken interleukin-21 is costimulatory for T cells and blocks maturation of dendritic cells[J]. *Dev Comp Immunol*, 2012, 36(2): 475-482.
- [19] Wan CK, Oh J, Li P, et al. The cytokines IL-21 and GM-CSF have opposing regulatory roles in the apoptosis of conventional dendritic cells[J]. *Immunity*, 2013, 38(3): 514-527.
- [20] Ferreira RC, Simons HZ, Thompson WS, et al. IL-21 production by CD4<sup>+</sup> effector T cells and frequency of circulating follicular helper T cells are increased in type 1 diabetes patients[J]. *Diabetologia*, 2015, 58(4): 781-790.
- [21] Sutherland APR, Van Belle T, Wurster AL, et al. Interleukin-21 is required for the development of type 1 diabetes in NOD mice[J]. *Diabetes*, 2009, 58(5): 1144-1155.
- [22] 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<sup>+</sup> T cells[J]. *Clin Exp Immunol*, 2013, 173(2): 184-194.
- [23] Lin X, Hamilton-Williams EE, Rainbow DB, et al. Genetic interactions among Idd3, Idd5.1, Idd5.2 and Idd5.3 protective loci in the NOD mouse model of type 1 diabetes[J]. *J Immunol*, 2013, 190(7): 3109-3120.
- [24] Spolski R, Leonard WJ. The Yin and Yang of Interleukin-21 in allergy, autoimmunity and cancer[J]. *Curr Opin Immunol*, 2008, 20(3): 295-301.

- [25] Liu R, Wu Q, Su D, et al. A regulatory effect of IL-21 on T follicular helper-like cell and B cell in rheumatoid arthritis[J]. *Arthritis Res Ther*, 2012, 14(6): R255.
- [26] Young DA, Hegen M, Ma HLM, et al. Blockade of the interleukin-21/interleukin-21 receptor pathway ameliorates disease in animal models of rheumatoid arthritis[J]. *Arthritis Rheum*, 2007, 56(4): 1152-1163.
- [27] Nakou M, Papadimitraki ED, Fanouriakis A, et al. Interleukin-21 is increased in active systemic lupus erythematosus patients and contributes to the generation of plasma B cells[J]. *Clin Exp Rheumatol*, 2013, 31(2): 172-179.
- [28] Lee J, Shin EK, Lee SY, et al. Oestrogen up-regulates interleukin-21 production by CD4<sup>+</sup> T lymphocytes in patients with systemic lupus erythematosus[J]. *Immunology*, 2014, 142(4): 573-580.
- [29] Jeltsch-David H, Muller S. Neuropsychiatric systemic lupus erythematosus and cognitive dysfunction: the MRL-lpr mouse strain as a model[J]. *Autoimmun Rev*, 2014, 13(9): 963-973.
- [30] Bubier JA, Sproule TJ, Foreman O, et al. A critical role for IL-21 receptor signaling in the pathogenesis of systemic lupus erythematosus in BXSB-Yaa mice[J]. *Proc Natl Acad Sci USA*, 2009, 106(5): 1518-1523.
- [31] Herber D, Brown TP, Liang S, et al. IL-21 has a pathogenic role in a lupus-prone mouse model and its blockade with IL-21R. Fc reduces disease progression[J]. *J Immunol*, 2007, 178(6): 3822-3830.
- [32] Rankin A L, Guay H, Herber D, et al. IL-21 receptor is required for the systemic accumulation of activated B and T lymphocytes in MRL/MpJ-Faslpr/lpr/J mice[J]. *J Immunol*, 2012, 188(4): 1656-1667.
- [33] Hughes T, Kim-Howard X, Kelly JA, et al. Fine mapping and trans-ethnic genotyping establish IL2/IL21 genetic association with lupus and localize this genetic effect to IL21[J]. *Arthritis Rheumatol*, 2011, 63(6): 1689-1697.
- [34] Lan Y, Luo B, Wang JL, et al. The association of interleukin-21 polymorphisms with interleukin-21 serum levels and risk of systemic lupus erythematosus[J]. *Gene*, 2014, 538(1): 94-98.
- [35] Dong L, Chen Y, Masaki Y, et al. Possible mechanisms of lymphoma development in Sjögren's syndrome[J]. *Curr Immunol Rev*, 2013, 9(1): 13-22.
- [36] Kang KY, Kim HO, Kwok SK, et al. Impact of interleukin-21 in the pathogenesis of primary Sjögren's syndrome: increased serum levels of interleukin-21 and its expression in the labial salivary glands[J]. *Arthritis Res Ther*, 2011, 13(5): R179.
- [37] 袁双龙, 蒋莉, 张晓莉, 等. 原发性干燥综合症患者血清 IL-21 水平及其临床意义[J]. *细胞与分子免疫学杂志*, 2007, 23(2): 124-126.
- [38] Hundorfean G, Neurath M F, Mudter J. Functional relevance of T helper 17 (Th17) cells and the IL-17 cytokine family in inflammatory bowel disease[J]. *Inflamm Bowel Dis*, 2012, 18(1): 180-186.
- [39] 司方明. IL-21 及其受体表达与溃疡性结肠炎分级的相关性[J]. *军医进修学院学报*, 2009, 30(4): 479-480.
- [40] De Nitto D, Sarra M, Pallone F, et al. Interleukin-21 triggers effector cell responses in the gut[J]. *World J Gastroenterol*, 2010, 16(29): 3638-3641.
- [41] 晁康, 钟碧慧, 张盛洪, 等. CD4<sup>+</sup>T 细胞亚群失衡与溃疡性结肠炎[J]. *中华医学杂志*, 2011, 91(23): 1605-1608.
- [42] 徐毅晖, 杨元生, 陈昱, 等. IL-21/STAT3 通路在溃疡性结肠炎小鼠发病中的表达及其意义[J]. *国际医药卫生导报*, 2012, 18(22): 3235-3238.
- [43] Shi J, Zhou L, Zhernakova A, et al. Haplotype-based analysis of ulcerative colitis risk loci identifies both IL2 and IL21 as susceptibility genes in Han Chinese[J]. *Inflamm Bowel Dis*, 2011, 17(12): 2472-2479.
- [44] Li Y, Rauniyar VK, Yin WF, et al. Serum IL-21 levels decrease with glucocorticoid treatment in myasthenia gravis[J]. *Neurol Sci*, 2014, 35(1): 29-34.
- [45] 胡波, 田晓琳, 黄慧芬, 等. 重症肌无力患者外周血中 IL-21 的表达 及其与血清抗 AChR 抗体类别转换的关系 [J]. *中南大学学报 (医学版)*, 2010, 35(9): 958-963.
- [46] Yi JS, Guidon A, Sparks S, et al. Characterization of CD4 and CD8 T cell responses in MuSK myasthenia gravis[J]. *J Autoimmun*, 2014, 52: 130-138.
- [47] Kong Q, Sun B, Bai S, et al. Administration of bone marrow stromal cells ameliorates experimental autoimmune myasthenia gravis by altering the balance of Th1/Th2/Th17/Treg cell subsets through the secretion of TGF- $\beta$ [J]. *J Neuroimmunol*, 2009, 207(1): 83-91.
- [48] Liu W, Dienz O, Roberts B, et al. IL-21R expression on CD8<sup>+</sup> T cells promotes CD8<sup>+</sup> T cell activation in coxsackievirus B3 induced myocarditis[J]. *Exp Molec Pathol*, 2012, 92(3): 327-333.
- [49] 王焱, 李刚, 唐吉仙, 等. 白细胞介素-21 及其相关因子在大鼠自身免疫性心肌炎急性期各时程中的表达 [J]. *中华心血管病杂志*, 2012, 40(1): 43-49.

( 本文编辑: 俞燕 )