

# 白介素21的生物学功能与炎症性肠病的研究进展

张峰, 张雪莉, 刘冬, 王玮, 柳巨雄

张峰, 张雪莉, 刘冬, 王玮, 柳巨雄, 吉林大学畜牧兽医学院  
基础兽医学系 吉林省长春市 130062  
国家自然科学基金资助项目, No. 30671535  
通讯作者: 柳巨雄, 130062, 吉林省长春市, 吉林大学畜牧兽医学  
院基础兽医学系, juxiongliu@sina.com.cn  
电话: 0431-87836163 传真: 0431-87836163  
收稿日期: 2008-03-19 修回日期: 2008-04-16  
接受日期: 2008-04-21 在线出版日期: 2008-07-08

## Advances in biological function of interleukin-21 and inflammatory bowel disease

Feng Zhang, Xue-Li Zhang, Dong Liu, Wei Wang,  
Ju-Xiong Liu

Feng Zhang, Xue-Li Zhang, Dong Liu, Wei Wang, Ju-Xiong Liu, Department of Basic Veterinary Medicine, College of Animal Husbandry and Veterinary Medicine, Jilin University, Changchun 130062, Jilin Province, China  
Supported by: National Natural Science Foundation of China, No. 30671535  
Correspondence to: Ju-Xiong Liu, Department of Basic Veterinary Medicine, College of Animal Husbandry and Veterinary Medicine, Jilin University, Changchun 130062, Jilin Province, China. juxiongliu@sina.com.cn  
Received: 2008-03-19 Revised: 2008-04-16  
Accepted: 2008-04-21 Published online: 2008-07-08

## Abstract

Interleukin-21 (IL-21) is a recently discovered cytokine. Once combined with its receptor, IL-21 can regulate B cell proliferation, promote proliferation and differentiation of T cells and NK cells and enhance killing activity of NK cells. Inflammatory bowel disease (IBD) is a kind of autoimmune disease. Its pathogenesis is not clear yet and many factors may participate in it. Immunological derangement plays a significant role in IBD development which involves alteration of several cytokines. IL-21 is just one of them. This article reviewed IL-21 and its relationship with IBD.

**Key Words:** Interleukin-21; B-cell; T-cell; NK-cell; Inflammatory bowel disease

Zhang F, Zhang XL, Liu D, Wang W, Liu JX. Advances in biological function of interleukin-21 and inflammatory bowel disease. *Shijie Huaren Xiaohua Zazhi* 2008; 16(19): 2131-2136

## 摘要

白介素21(interleukin-21, IL-21)是一种新近发现的细胞因子, 与其受体结合后可以调节B细胞的增殖, 促进T细胞、NK细胞的增殖、分化并能提高NK细胞杀伤活性。炎症性肠病(inflammatory bowel disease, IBD)是一种自身免疫性疾病, 其发病机制尚不明确, 可能有多种因素共同参与, 免疫紊乱在IBD发生发展中起着重要作用, 多种细胞因子的变化与IBD有关。IL-21就是其中的一种。本文就IL-21及其与IBD关系的研究进展作一综述。

**关键词:** 白介素21; B细胞; T细胞; NK细胞; 炎症性肠病

张峰, 张雪莉, 刘冬, 王玮, 柳巨雄. 白介素21的生物学功能与炎症性肠病的研究进展. *世界华人消化杂志* 2008; 16(19): 2131-2136  
<http://www.wjgnet.com/1009-3079/16/2131.asp>

## 0 引言

2000年美国华盛顿大学的Parrish-Novak *et al*<sup>[1]</sup>通过构建一个具有预测信号肽和两性分子螺旋的表达序列时发现一段编码 I 类细胞因子受体的cDNA序列, 将其编码的蛋白质正式命名为白介素21受体(interleukine 21 receptor, IL-21R), 随后从活化的人CD3<sup>+</sup> T细胞中成功克隆出白介素21(interleukine 21, IL-21)的基因<sup>[1-5]</sup>。

## 1 IL-21结构

人IL-21基因定位于4q26-q27, 与IL-2、IL-15在同一染色体上, 距IL-2基因大约180 kb, 距IL-15则较远<sup>[2]</sup>。Asao *et al*<sup>[6]</sup>报道人IL-21cDNA(GenBank号: AF254069)共642个核苷酸, 其中自42位至535位核苷酸为编码区。美国国立医学图书馆的注解组(NCBI annotation project)报道的IL-21 cDNA(GenBank号: XM-011082)为617位核苷酸, 去除了最后25个核苷酸。其中第280位核苷酸为C, 而Mehta *et al*<sup>[2]</sup>报道的为T, 但两者编码的蛋白质并无区别, 皆为Cys。鼠IL-21(GenBank号: AF254070)定位于3号染色体上, 共有3071个碱

## ■背景资料

IBD在国外极为常见, 患病率达40-100/10万。国内该病近年有明显增多的趋势。专家预测, 随着人们生活方式的改变, 21世纪IBD的患病率必将进一步增加。

## ■同行评议者

高泽立, 副教授, 上海交通大学医学院附属第三人民医院感染科; 陈贻胜, 教授, 福建省立医院消化内科

## ■研究前沿

IBD的病因和发病机制尚不清楚, IL-21可能在IBD中发挥重要作用, IL-21有望有效控制发作、维持缓解, 提高IBD患者的生存质量。

基对, 其中第54至494为编码区。人IL-21开放阅读框编码162个氨基酸的多肽前体。在31位Gly处被酶切后表达131个氨基酸成熟的IL-21蛋白质。IL-21有4个螺旋和IL-2、IL-4、IL-15高度同源。其中IL-15有两对相同的Cys位点残基: 一对是IL-21和IL-15独有的, 另一对也表达在IL-2、IL-4、GM-CSF上。鼠IL-21由一段引导肽和122个氨基酸的成熟多肽组成, 与人的IL-21有57%的同源性。鼠和人的IL-21在表达 $\alpha$ 螺旋A和D区域时特别保守。其他 $\gamma$ c家族细胞因子的这些区域在配受体识别过程中都发挥着重要作用。鼠和人的IL-21成熟多肽上都有一些配-受体相互识别的关键氨基酸: 如IL-21第13位点的Asp酸性氨基酸与IL-4上9号位点的Glu残基相似; 第114位点的Gln与IL-2的第141位点的Gln残基相同。Parrish-Novak *et al*, Mehta *et al*用Northern法在正常组织中并未检测到IL-21的表达, 但在乙酰肉豆蔻佛波酯(PMA)加上伊屋诺霉素活化的外周T细胞中可测得IL-21 mRNA的表达<sup>[1-2]</sup>。在一系列对CD4<sup>+</sup>T细胞的刺激实验中, 以16 h的抗-CD3单抗加抗-CD28单抗刺激表达效果最佳, 其次为3.5 h的抗-CD3单抗刺激, PMA加上伊屋诺霉素的刺激表达水平一般, CD8<sup>+</sup>T细胞表达量较少, CD19<sup>+</sup>B细胞和CD14<sup>+</sup>单核细胞基本无表达<sup>[7]</sup>。

## 2 IL-21R结构

已证实人IL-21R是一个由独有的IL-21R亚单位和 $\gamma$ c( $\gamma$ -chain)组成的复合体。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<sup>[9]</sup>。Alves *et al*<sup>[10]</sup>利用GenScan和BLAST通过套式RT-PCR鉴定出了一种新的细胞因子受体(novel interleukin receptor), 后来命名为IL-21R。人IL-21R亚单位(GenBank号: AF254067)位于16p12, 距IL-4R $\alpha$ 基因仅39 kb。而Julla *et al*<sup>[11]</sup>报道的人IL-21R亚单位位于16p11。人IL-21R亚单位基因共2887个核苷酸, 有9个外显子, 可编码538个氨基酸。鼠IL-21R(GenBank号: AF254068)共1735个核苷酸, 可编码529个氨基酸。人与鼠IL-21R在DNA水平上一致性为72%。IL-21R亚单位分子属于典型的 $\gamma$ c家族细胞因子受体。共有538位氨基酸, 前14位为引导序列。胞外区有细胞因子信号识别模块, 有两对保守的Cys残基和一个WSXWS基序, 5个N-糖基化位点和若干个O-糖基化位点。胞内区有典型的Box1, Box2信号传导区。C端有STAT3的结合位点。人IL-21R亚单位与IL-2R $\beta$ 有27%的同源性<sup>[6]</sup>, 和IL-4R $\alpha$ 、IL-

9R<sup>[11]</sup>有高度同源性。鼠IL-21R亚单位共有529位氨基酸, 与人IL-21R亚单位有62%同源性, 并含有所有的结构和功能基序。IL-21R亚单位主要表达在正常的淋巴组织包括脾、胸腺、淋巴结、外周血淋巴细胞等和纤维化肺组织中。细胞类型主要有外周静息CD23<sup>+</sup>B细胞、CD56<sup>+</sup>NK细胞(NK-92)、Raji(人Burkitt淋巴瘤细胞系)、Jurkat(人T细胞白血病细胞系)、IM-9(人B细胞系细胞系)、HS Sultan(人B细胞系细胞系)、A20(鼠B细胞淋巴瘤细胞系)。不表达于CD3<sup>+</sup>T细胞、CD14<sup>+</sup>单核细胞、EL4(鼠胸腺瘤细胞系)、K562(人T细胞白血病细胞系)<sup>[12]</sup>。

## 3 IL-21的信号转导

IL-21被认为是IL-2细胞因子超家族成员。IL-2家族包括IL-2、IL-4、IL-7、IL-9、IL-15和IL-21共6个细胞因子, 他们共用受体亚单位 $\gamma$ 链, 在促进和维持T淋巴细胞群中起主要作用。由这些细胞因子介导的详细的分子信号传递途径尚未完全澄清。然而JAK/STAT, MAPK和PI3这三个主要的途径已经清楚<sup>[13-14]</sup>。IL-21R以同源二聚体形式存在, 其胞内区可能有STAT5锚定位点, 且 $\gamma$ 链是IL-21R复合物的必需亚单位, 参与IL-21R的信号转导, 可激活STAT蛋白(参与蛋白质包括JAK1, JAK2, JAK3, STAT3和STAT5), 引发细胞增殖。当 $\gamma$ 链与相应的配体如IL-21结合后, 引起JAK3的活化, 并将信号传导给下游效应分子发挥作用<sup>[15]</sup>。共同 $\gamma$ 链和JAK3在胞质区作用, 并通过JAK3的磷酸化作用转导信号至细胞内。另外, 猪IL-21诱导的NK细胞的增殖和IFN- $\gamma$ 的产生均可被JAK-3特异的抑制剂所抑制, 表明猪IL-21刺激JAK3信号途径引发NK细胞增殖和IFN- $\gamma$ 产生<sup>[15]</sup>。

## 4 IL-21的生物学功能

IL-21R的广泛表达引导学者在多种免疫细胞包括B淋巴细胞、T淋巴细胞和NK细胞中研究, 探讨IL-21的生物学功能。

在人类原始的B细胞, IL-21可增强抗CD40介导的增殖而抑制抗免疫球蛋白M(IgM)和IL-4诱导的增殖<sup>[1]</sup>。在检测IL-21对鼠的原始B细胞作用时, 发现抗免疫球蛋白M(IgM)和IL-4诱导的增殖也被抑制, 但是IL-21不能增强或抑制抗CD40介导的增殖<sup>[16-18]</sup>。已确定IL-21通过下调抗凋亡因子如Bcl-xL和Bcl-2诱导休眠和活化的B细胞凋亡。IL-21诱导凋亡的能力使其成为 $\gamma$ c细胞因子家族中独特的一员<sup>[19-21]</sup>, 更详细的研究显

示IL-21诱导抗CD40活化的B细胞凋亡的同时, 也促使其增殖反应. 这种双重作用可能解释了IL-21为什么不能影响所有抗CD40活化的小鼠B细胞增殖的原因. 所有这些反应都是IL-21的直接作用, 而在IL-21R基因敲除鼠没有显示对IL-21介导的凋亡或抗增殖信号的敏感性<sup>[22]</sup>.

IL-21是作用于B细胞的一类免疫抑制因子, 可以抑制B细胞淋巴瘤细胞亚群的增殖, IL-21也可能在调节B细胞肿瘤发生方面具有作用<sup>[23-25]</sup>. 但是, 在许多急性B细胞白血病没有发现IL-21R, 也可能IL-21在免疫应答时通过旁路发挥抗增殖作用<sup>[7]</sup>. 相反, IL-21也显示是骨髓瘤细胞生长和生存的因子. IL-21在鼠的原始B细胞可诱导Stat1和Stat3的磷酸化. Stat3在变异细胞的增殖和存活中起关键作用, 而Stat1则是一种肿瘤抑制因素. Stat1缺失鼠对致癌物所致肿瘤有高度的易感性<sup>[26]</sup>, 因此, IL-21可能依赖Stat蛋白的不同比例发挥促增殖和抗增殖的作用. 有资料显示: IL-21是B细胞产生IgG1的另一重要调节因子, IL-21反应性的丧失可导致内在性B细胞的缺陷, 进而广泛影响免疫球蛋白的合成. 在IL-21上调IgG1时, 抑制IgE的合成. 在免疫的IL-21R缺失小鼠可见到IgE产物的显著上调, 而在IL-4、IL-21R缺失小鼠这种上调完全消失, 证实IgE的合成完全依赖于IL-4信号<sup>[11]</sup>. IL-21对IgG1的诱导和对IgE抑制的这种双重作用的一种可能解释是IL-21抑制了IgG1向IgE连续的转换. IL-21对B细胞呈现变化的、有时相反的作用, 在体内IL-21对B细胞刺激的生理作用可能高度依赖于细胞共同刺激的环境<sup>[1,15]</sup>.

NK细胞作为先天性免疫系统的一部分在获得性免疫反应形成时, 成为对抗病原体和肿瘤的第一道屏障. NK细胞不需要预刺激或抗原特异性, 可以破坏异常的细胞, 产生细胞因子如干扰素(IFN- $\gamma$ )、淋巴细胞毒素 $\beta$ 、肿瘤坏死因子(TNF)和GM-CSF, 既介导细胞毒性作用又为获得性免疫系统的激活做准备. NK细胞的发育和激活本质上依赖于I类细胞因子受体的活性. NK细胞在 $\gamma$ c, IL-2R $\beta$ 或Jak3基因缺失的小鼠中不发育, 因为这些都是IL-15和IL-2信号的成分<sup>[27]</sup>. 已证实IL-15和IL-2可促进来自BM的NK前体细胞的生长和发育, 认为二者对NK细胞的发育是必需的<sup>[28]</sup>.

IL-21R在幼稚和激活的NK细胞都有表达, IL-21有调节NK细胞的增殖和功能的作用<sup>[15,29-31]</sup>. 在体外, IL-21抑制IL-15或IL-2介导的NK细胞的

增殖, 当将IL-21与鼠休眠的NK细胞单独培养时, 既没有产生NK细胞的生长也没有出现NK细胞的激活. IL-21对细胞生长发育的拮抗作用通过Bcl-2的异位表达可得到恢复. IL-21处理也可致鼠休眠NK细胞大小和颗粒增加, 上调NK细胞表面与活化有关的标记. 这些资料显示IL-21与其相近的IL-15和IL-2不同, 在促进休眠细胞的生存或活化时不是必需的, 仅参与了终末分化或成熟程序的诱导<sup>[32-33]</sup>. IL-21对鼠活化的NK细胞有显著的作用, 用IL-21再次刺激已活化的NK细胞可增强NK细胞对YAC-1靶细胞和IFN- $\gamma$ 产物的细胞毒性. 在IL-21提高活化的NK细胞效应子功能的同时, 他也同时降低了这些细胞在IL-15存在或缺乏时的发育能力<sup>[29]</sup>.

T淋巴细胞IL-21来源于激活的CD4<sup>+</sup>细胞尤其是Th2效应细胞<sup>[1,29]</sup>. 在CD4<sup>+</sup>和CD8<sup>+</sup> T细胞亚群, 都可检测到IL-21R的表达<sup>[13,29]</sup>. 基于IL-21R在T细胞亚群的表达以及大量T细胞来源的细胞因子对T细胞功能的影响, IL-21对T淋巴细胞功能的作用也倍受关注.

关于IL-21在TCR介导增殖方面的作用, 最初认为他是T细胞辅助刺激因子. IL-21可增强各类由抗CD3诱导的T细胞增殖, 包括鼠胸腺细胞和浓缩的外周T细胞, 人类幼稚T细胞<sup>[32,38-39]</sup>. IL-21可增强特异病毒效应细胞的生长, 说明他在特异抗原时具有辅助刺激的特性. 另外, IL-21能促进人TCR $\gamma/\delta$ T细胞在应答非肽微生物抗原时的生长<sup>[32]</sup>. 但是, 由于缺失IL-21R的淋巴细胞可通过TCR刺激引起增殖, 因此TCR驱动的增殖不需要内源性IL-21<sup>[27,32]</sup>. 另外, 与其他 $\gamma$ c细胞因子如IL-2, IL-7和IL-15不同, IL-21不能克服辅助刺激阻断剂<sup>[33-34]</sup>.

已知在体内和体外IL-21优先由Th2效应细胞产生, Th细胞来源的细胞因子可直接影响Th细胞的发育这一概念已被广泛接受. 检测IL-21在体外对Th细胞发育的作用, 发现IL-21不能直接促进Th2细胞的分化, 但是在高纯化的幼稚Th前体细胞中, 可使Th1细胞的标志因子IFN- $\gamma$ 的产生减少. 内源性IL-21在体内对Th1应答的限制作用已被证实. 在IL-21R缺陷鼠, 大量的I型迟发型超敏反应显著增强, 并与IFN- $\gamma$ 产物的增加有关, 尤其是来自免疫鼠淋巴结的纯化CD4<sup>+</sup>细胞IFN- $\gamma$ 增加<sup>[34,40-41]</sup>. 但是, IL-21R缺陷鼠感染病原微生物产生强烈的Th1应答后, IFN- $\gamma$ 的血清水平并没有增加<sup>[27]</sup>. 这些结果强调了在各种免疫背景下检查IL-21反应的重要性, 因为IL-21在免疫应答

#### ■ 相关报道

Parrish-Novak *et al*, Mehta *et al* 用Northern法在正常组织中并未检测到IL-21的表达, 但在乙酰肉豆蔻佛波酯(PMA)加上伊屋诺霉素活化的外周T细胞中可测得IL-21 mRNA的表达.

### ■同行评价

本文选题先进, 文笔流畅, 可读性较好, 具有较好的学术价值。

中的依赖性可能根据免疫环境的变化而不同。

与在Th细胞观察到的结果不同, IL-21在CD8<sup>+</sup>细胞毒性T淋巴细胞(CTLs)中成为IFN- $\gamma$ 产物和效应细胞功能的诱导物<sup>[28,34-37]</sup>。在体外, CTLs在IL-21的参与下, 同种脾细胞的2次刺激后, IFN- $\gamma$ 产物增加。同时, IL-21与IL-15协同作用增强了这些细胞的溶解活性<sup>[34,42]</sup>。

在体内IL-21能增强CD8<sup>+</sup> CTLs的应答能力, 已在多个分泌IL-21的肿瘤细胞模型中得到证实<sup>[36,44-46]</sup>。将分泌IL-21的黑色素瘤细胞株注入小鼠, 显著诱导了NK细胞和CD8<sup>+</sup> T细胞的产生, 对肿瘤完全排斥。伴随IL-21的表达, 肿瘤特异性T细胞四聚体染色显示肿瘤特异性CD8<sup>+</sup>细胞的生长和产生IFN- $\gamma$ 细胞数目的增加。注射了表达IL-21细胞的小鼠, 其脾细胞显示CTLs的活性增强<sup>[38,43]</sup>。这一结果支持以前的观察, IL-21对活化前的NK细胞和CTL功能是较有效的诱导剂。肿瘤特异性CTL的激活和IFN- $\gamma$ 产物, 在产生IL-21的鼠乳腺癌和结肠癌细胞也有类似的增加<sup>[36]</sup>。这些结果显示了IL-21在CTLs应答中的重要作用, 而且为肿瘤的免疫治疗提供了新的可能。

TCR $\gamma/\delta$  T细胞通过识别非肽复合物, 在对许多病原微生物的免疫应答中, 发挥着重要的作用。这些细胞的激活不但依赖于抗原的识别, 而且高度依赖于细胞因子的环境。IL-21显示可抑制Th1细胞和TCR $\gamma/\delta$  T细胞产生IFN- $\gamma$ , 而增加CD8<sup>+</sup> T细胞对IFN- $\gamma$ 的产生。已知Th1细胞产生的IFN- $\gamma$ 是一重要的自身免疫调节因子, 令人产生兴趣的是IL-21在自身免疫中有怎样的调节作用以及如何发挥作用的。例如, IL-21在自身免疫反应中可抑制依赖CD4<sup>+</sup>细胞产生IFN- $\gamma$ , 最终抑制自身免疫性疾病。但是在自身免疫应答启动后如自身免疫性糖尿病, IL-21由于诱导了CTLs的活性, 促进了组织的破坏, 使病情恶化<sup>[47-49]</sup>。

## 5 IL-21与CD

IBD是近年来在我国及欧美诸多国家极为普遍的一种自身免疫性疾病。IBD包括溃疡性结肠炎(ulcerative colitis, UC)和克罗恩病(crohn's disease, CD), 以肠道炎症和肠黏膜损伤为主要特征。免疫紊乱在IBD发生发展中起着重要作用<sup>[50-55]</sup>, 多种细胞因子的变化与IBD的有关, IL-21是新近发现的一种细胞因子, 是与众多细胞因子紧密相关的一个核心因子。

T细胞介导的免疫反应在IBD组织破坏的发病机制中发挥着中心的作用<sup>[56-57]</sup>。T细胞在IBD

中如何介导组织破坏至今尚不清楚, 但有证据显示T细胞衍生的细胞因子IL-21刺激人类的成纤维细胞合成分泌间质金属蛋白酶(MMP)-1, MMP-2, MMP-3和MMP-9, 这种酶能直接降解黏膜。在IBD中IL-21的表达水平也是增高的, 他可能促进消化道组织的破坏<sup>[56]</sup>。此外, 在从自身免疫和炎症性CD患者孤立的整个黏膜和固有层单核细胞中IL-21蛋白产量的研究显示与健康的对照组相比较在发病部位IL-21高表达, 表明IL-21在CD中促进慢性进行性黏膜炎症<sup>[56]</sup>。

已证明黏膜免疫细胞与非免疫细胞相互作用的活跃共同促进组织破坏, 而细胞因子是必须调节者。IL-21是其中的一员, 在CD组织中是过度表达的, 支持帮助Th1细胞反应进行性炎症。这表明, 在消化道IL-21能调节除增强Th1细胞免疫反应外的其他的炎症路径<sup>[57-60]</sup>。用IL-21刺激肠内上皮细胞引起了ERK1/2和p38磷酸化的增强, 增加了MIP-3 $\alpha$ (T细胞的化学诱导物)的合成<sup>[61-62]</sup>。

总之, IL-21刺激成纤维细胞分泌细胞外基质降解酶, 刺激上皮细胞分泌T细胞化学诱导物MIP-3 $\alpha$ , 且是一种致炎因子。这些共同表明IL-21在UC和CD的慢性炎症中起调节作用, 并提示我们IL-21可能成为IBD的治疗方法。

## 6 结论

IBD在国外极为常见, 患病率达40-100/10万。国内该病近年有明显增多的趋势<sup>[55]</sup>。专家预测, 随着人们生活方式的改变, 21世纪IBD的患病率必将进一步增加。IBD的病因和发病机制尚不清楚, IL-21可能在IBD中发挥重要作用, IL-21有望有效控制发作、维持缓解, 提高IBD患者的生存质量。IBD的临床表现多样, 发病过程复杂, 可能牵涉许多因素, IL-21与IBD之间的相互作用尚有待进一步研究。

## 7 参考文献

- 1 Parrish-Novak J, Dillon SR, Nelson A, Hammond A, Sprecher C, Gross JA, Johnston J, Madden K, Xu W, West J, Schrader S, Burkhead S, Heipel M, Brandt C, Kuijper JL, Kramer J, Conklin D, Presnell SR, Berry J, Shiota F, Bort S, Hambly K, Mudri S, Clegg C, Moore M, Grant FJ, Lofton-Day C, Gilbert T, Rayond F, Ching A, Yao L, Smith D, Webster P, Whitmore T, Maurer M, Kaushansky K, Holly RD, Foster D. Interleukin 21 and its receptor are involved in NK cell expansion and regulation of lymphocyte function. *Nature* 2000; 408: 57-63
- 2 Mehta DS, Wurster AL, Grusby MJ. Biology of IL-21 and the IL-21 receptor. *Immunol Rev* 2004; 202: 84-95
- 3 孙稳平, 李云岗, 王会波. 白细胞介素21及其研究进展.

- 动物医学进展 2007; 28: 74-77
- 4 纪玉强, 杨筱君. 白细胞介素21研究进展. 上海免疫学杂志 2003; 23: 422-432
  - 5 徐蔚晶. 人白细胞介素家族的新成员-IL-19、IL-20、IL-21、IL-22、IL-23. 国外医学·分子生物学分册 2001; 23: 193-196
  - 6 Asao H, Okuyama C, Kumaki S, Ishii N, Tsuchiya S, Foster D, Sugamura K. Cutting edge: the common gamma-chain is an indispensable subunit of the IL-21 receptor complex. *J Immunol* 2001; 167: 1-5
  - 7 Bird S, Zou J, Kono T, Sakai M, Dijkstra JM, Secombes C. Characterisation and expression analysis of interleukin 2 (IL-2) and IL-21 homologues in the Japanese pufferfish, *Fugu rubripes*, following their discovery by synteny. *Immunogenetics* 2005; 56: 909-923
  - 8 Ozaki K, Kikly K, Michalovich D, Young PR, Leonard WJ. Cloning of a type I cytokine receptor most related to the IL-2 receptor beta chain. *Proc Natl Acad Sci U S A* 2000; 97: 11439-11444
  - 9 Asano K, Ikegami H, Fujisawa T, Kawabata Y, Noso S, Hiromine Y, Ogihara T. The gene for human IL-21 and genetic susceptibility to type 1 diabetes in the Japanese. *Ann N Y Acad Sci* 2006; 1079: 47-50
  - 10 Alves NL, Arosa FA, van Lier RA. Common gamma chain cytokines: dissidence in the details. *Immunol Lett* 2007; 108: 113-120
  - 11 Brandt K, Singh PB, Bulfone-Paus S, Rückert R. Interleukin-21: a new modulator of immunity, infection, and cancer. *Cytokine Growth Factor Rev* 2007; 18: 223-232
  - 12 Muneta Y, Kikuma R, Uenishi H, Hoshino T, Yoshihara K, Tanaka M, Hamashima N, Mori Y. Molecular cloning, chromosomal location, and biological activity of porcine interleukin-21. *J Vet Med Sci* 2004; 66: 269-275
  - 13 Sivori S, Cantoni C, Parolini S, Marcenaro E, Conte R, Moretta L, Moretta A. IL-21 induces both rapid maturation of human CD34<sup>+</sup> cell precursors towards NK cells and acquisition of surface killer Ig-like receptors. *Eur J Immunol* 2003; 33: 3439-3447
  - 14 Mehta DS, Wurster AL, Whitters MJ, Young DA, Collins M, Grusby MJ. IL-21 induces the apoptosis of resting and activated primary B cells. *J Immunol* 2003; 170: 4111-4118
  - 15 Jin H, Malek TR. Redundant and unique regulation of activated mouse B lymphocytes by IL-4 and IL-21. *J Leukoc Biol* 2006; 80: 1416-1423
  - 16 Burgess SJ, Marusina AI, Pathmanathan I, Borrego F, Coligan JE. IL-21 down-regulates NKG2D/DAP10 expression on human NK and CD8<sup>+</sup> T cells. *J Immunol* 2006; 176: 1490-1497
  - 17 Monteleone G, Monteleone I, Fina D, Vavassori P, Del Vecchio Blanco G, Caruso R, Tersigni R, Alessandroni L, Biancone L, Naccari GC, MacDonald TT, Pallone F. Interleukin-21 enhances T-helper cell type I signaling and interferon-gamma production in Crohn's disease. *Gastroenterology* 2005; 128: 687-694
  - 18 许晓群. 白细胞介素21免疫学效应研究进展. 国际免疫学杂志 2006; 29: 34-37
  - 19 Chtanova T, Tangye SG, Newton R, Frank N, Hodge MR, Rolph MR, Mackay CR. T follicular helper cells express a distinctive transcriptional profile, reflecting their role as non-Th1/Th2 effector cells that provide help for B cells. *J Immunol* 2004; 173: 68-78
  - 20 Logan TF, Robertson MJ. Interleukins 18 and 21: biology, mechanisms of action, toxicity, and clinical activity. *Curr Oncol Rep* 2006; 8: 114-119
  - 21 Pelletier M, Girard D. Biological functions of interleukin-21 and its role in inflammation. *ScientificWorldJournal* 2007; 7: 1715-1735
  - 22 Habib T, Nelson A, Kaushansky K. IL-21: a novel IL-2-family lymphokine that modulates B, T, and natural killer cell responses. *J Allergy Clin Immunol* 2003; 112: 1033-1045
  - 23 Nutt SL, Brady J, Hayakawa Y, Smyth MJ. Interleukin 21: a key player in lymphocyte maturation. *Crit Rev Immunol* 2004; 24: 239-250
  - 24 Asao H. [Analysis of gammac-dependent cytokines-mediated immunoregulation] *Rinsho Byori* 2007; 55: 51-58
  - 25 Brenne AT, Ro TB, Waage A, Sundan A, Borset M, Hjorth-Hansen H. Interleukin-21 is a growth and survival factor for human myeloma cells. *Blood* 2002; 99: 3756-3762
  - 26 Ozaki K, Spolski R, Feng CG, Qi CF, Cheng J, Sher A, Morse HC 3rd, Liu C, Schwartzberg PL, Leonard WJ. A critical role for IL-21 in regulating immunoglobulin production. *Science* 2002; 298: 1630-1634
  - 27 Grunebaum E, Sharfe N, Roifman CM. Human T cell immunodeficiency: when signal transduction goes wrong. *Immunol Res* 2006; 35: 117-126
  - 28 Muench MO, Humeau L, Paek B, Ohkubo T, Lanier LL, Albanese CT, Bárcena A. Differential effects of interleukin-3, interleukin-7, interleukin 15, and granulocyte-macrophage colony-stimulating factor in the generation of natural killer and B cells from primitive human fetal liver progenitors. *Exp Hematol* 2000; 28: 961-973
  - 29 Kasaian MT, Whitters MJ, Carter LL, Lowe LD, Jussif JM, Deng B, Johnson KA, Witek JS, Senices M, Konz RE, Wurster AL, Donaldson DD, Collins M, Young DA, Grusby MJ. IL-21 limits NK cell responses and promotes antigen-specific T cell activation: a mediator of the transition from innate to adaptive immunity. *Immunity* 2002; 16: 559-569
  - 30 Wendt K, Wilk E, Buyny S, Schmidt RE, Jacobs R. Interleukin-21 differentially affects human natural killer cell subsets. *Immunology* 2007; 122: 486-495
  - 31 Fina D, Sarra M, Caruso R, Del Vecchio Blanco G, Pallone F, MacDonald TT, Monteleone G. Interleukin 21 contributes to the mucosal T helper cell type 1 response in coeliac disease. *Gut* 2008; 57: 887-892
  - 32 Brady J, Hayakawa Y, Smyth MJ, Nutt SL. IL-21 induces the functional maturation of murine NK cells. *J Immunol* 2004; 172: 2048-2058
  - 33 Niess JH, Leithäuser F, Adler G, Reimann J. Commensal gut flora drives the expansion of proinflammatory CD4 T cells in the colonic lamina propria under normal and inflammatory conditions. *J Immunol* 2008; 180: 559-568
  - 34 Strengell M, Julkunen I, Matikainen S. IFN-alpha regulates IL-21 and IL-21R expression in human NK and T cells. *J Leukoc Biol* 2004; 76: 416-422
  - 35 Deenick EK, Tangye SG. Autoimmunity: IL-21: a new player in Th17-cell differentiation. *Immunol Cell Biol* 2007; 85: 503-505
  - 36 Liu S, Lizée G, Lou Y, Liu C, Overwijk WW, Wang

- G, Hwu P. IL-21 synergizes with IL-7 to augment expansion and anti-tumor function of cytotoxic T cells. *Int Immunol* 2007; 19: 1213-1221
- 37 Caprioli F, Sarra M, Caruso R, Stolfi C, Fina D, Sica G, MacDonald TT, Pallone F, Monteleone G. Autocrine regulation of IL-21 production in human T lymphocytes. *J Immunol* 2008; 180: 1800-1807
- 38 Di Carlo E, Comes A, Orengo AM, Rosso O, Meazza R, Musiani P, Colombo MP, Ferrini S. IL-21 induces tumor rejection by specific CTL and IFN-gamma-dependent CXC chemokines in syngeneic mice. *J Immunol* 2004; 172: 1540-1547
- 39 施华秀, 任建林, 董卫国. 炎症性肠病与免疫学关系研究进展. 世界华人消化杂志 2008; 16: 399-405
- 40 Leonard WJ, Spolski R. Interleukin-21: a modulator of lymphoid proliferation, apoptosis and differentiation. *Nat Rev Immunol* 2005; 5: 688-698
- 41 孙可敬, 李永哲. CD4<sup>+</sup>CD25<sup>+</sup>调节性T细胞与炎症性肠病研究进展. 世界华人消化杂志 2006; 14: 547-549
- 42 Sivakumar PV, Foster DC, Clegg CH. Interleukin-21 is a T-helper cytokine that regulates humoral immunity and cell-mediated anti-tumour responses. *Immunology* 2004; 112: 177-182
- 43 Ma HL, Whitters MJ, Konz RF, Senices M, Young DA, Grusby MJ, Collins M, Dunussi-Joannopoulos K. IL-21 activates both innate and adaptive immunity to generate potent antitumor responses that require perforin but are independent of IFN-gamma. *J Immunol* 2003; 171: 608-615
- 44 何相宜, 陈维雄. 调节性T细胞在炎症性肠病中的研究进展. 世界华人消化杂志 2007; 15: 3015-3019
- 45 van Driel IR, Ang DK. Role of regulatory T cells in gastrointestinal inflammatory disease. *J Gastroenterol Hepatol* 2008; 23: 171-177
- 46 Ugai S, Shimozato O, Kawamura K, Wang YQ, Yamaguchi T, Saisho H, Sakiyama S, Tagawa M. Expression of the interleukin-21 gene in murine colon carcinoma cells generates systemic immunity in the inoculated hosts. *Cancer Gene Ther* 2003; 10: 187-192
- 47 Marleau AM, Sarvetnick N. T cell homeostasis in tolerance and immunity. *J Leukoc Biol* 2005; 78: 575-584
- 48 Piao WH, Jee YH, Liu RL, Coons SW, Kala M, Collins M, Young DA, Campagnolo DI, Vollmer TL, Bai XF, La Cava A, Shi FD. IL-21 modulates CD4<sup>+</sup> CD25<sup>+</sup> regulatory T-cell homeostasis in experimental autoimmune encephalomyelitis. *Scand J Immunol* 2008; 67: 37-46
- 49 Ikegami H, Fujisawa T, Makino S, Ogihara T. Congenic mapping and candidate sequencing of susceptibility genes for Type 1 diabetes in the NOD mouse. *Ann N Y Acad Sci* 2003; 1005: 196-204
- 50 Bennett F, Luxenberg D, Ling V, Wang IM, Marquette K, Lowe D, Khan N, Veldman G, Jacobs KA, Valge-Archer VE, Collins M, Carreno BM. Program death-1 engagement upon TCR activation has distinct effects on costimulation and cytokine-driven proliferation: attenuation of ICOS, IL-4, and IL-21, but not CD28, IL-7, and IL-15 responses. *J Immunol* 2003; 170: 711-718
- 51 Eberl M, Engel R, Beck E, Jomaa H. Differentiation of human gamma-delta T cells towards distinct memory phenotypes. *Cell Immunol* 2002; 218: 1-6
- 52 Yoon JS, Newton SM, Wsocka M, Troxel AB, Hess SD, Richardson SK, Lin JH, Benoit BM, Kasprzycka M, Wasik MA, Rook AH. IL-21 enhances antitumor responses without stimulating proliferation of malignant T cells of patients with Sézary syndrome. *J Invest Dermatol* 2008; 128: 473-480
- 53 张静, 韩英, 王继恒. 炎症性肠病与肠道细菌研究进展. 世界华人消化杂志 2007; 15: 1406-1410
- 54 白爱平. 炎症性肠病发病机制的微生物因素. 世界华人消化杂志 2006; 14: 645-649
- 55 李媚, 高翔, 胡品津. IL-23及其受体IL-23R与克罗恩病的关系. 世界华人消化杂志 2008; 16: 392-398
- 56 Fina D, Caruso R, Pallone F, Monteleone G. Interleukin-21 (IL-21) controls inflammatory pathways in the gut. *Endocr Metab Immune Disord Drug Targets* 2007; 7: 288-291
- 57 Sartor RB, Muehlbauer M. Microbial host interactions in IBD: implications for pathogenesis and therapy. *Curr Gastroenterol Rep* 2007; 9: 497-507
- 58 Shih DQ, Targan SR. Immunopathogenesis of inflammatory bowel disease. *World J Gastroenterol* 2008; 14: 390-400
- 59 Fantini MC, Monteleone G, Macdonald TT. New players in the cytokine orchestra of inflammatory bowel disease. *Inflamm Bowel Dis* 2007; 13: 1419-1423
- 60 吕小平, 詹灵凌, 姜海行, 唐国都. 炎症性肠病肠上皮细胞基质金属蛋白酶对NAP-2的影响. 世界华人消化杂志 2006; 14: 2510-2515
- 61 Pelletier M, Bouchard A, Girard D. In vivo and in vitro roles of IL-21 in inflammation. *J Immunol* 2004; 173: 7521-7530
- 62 Caruso R, Fina D, Peluso I, Stolfi C, Fantini MC, Gioia V, Caprioli F, Del Vecchio Blanco G, Paoluzi OA, Macdonald TT, Pallone F, Monteleone G. A functional role for interleukin-21 in promoting the synthesis of the T-cell chemoattractant, MIP-3alpha, by gut epithelial cells. *Gastroenterology* 2007; 132: 166-175

编辑 李军亮 电编 何基才