

doi:10.3969/j.issn.1673-6184.2024.04.007

• 综述 •

血清 IL-21 与 CHB 患者核苷(酸)类药物抗病毒治疗相关研究进展

张婷¹, 吴剑华², 唐金模², 王敏^{1,2}

1. 福建中医药大学第二临床医学院, 福建 福州 350100; 2. 北京中医药大学厦门医院肝病中心, 福建 厦门 361000

摘要: 本文运用系统评价方式, 探讨血清白细胞介素-21 (interleukin-21, IL-21) 在核苷(酸)类似物 (nucleotide analogues, NAs) 治疗慢性乙型肝炎 (chronic hepatitis B, CHB) 患者病毒学应答、乙型肝炎 E 抗原 (hepatitis B E antigen, HBeAg) 血清学转换及病毒复发等状态下的水平变化。检索 PubMed、Cochrane Library、Embase、Web of Science、Springer Link、中国知网、中国生物医学文献数据库 (China Biology Medicine disc, CBM)、万方数据库、维普系列数据库、独秀数据库等, 设置检索时间为 2010 年 01 月—2024 年 11 月, 依据纳排标准进行文献筛选、数据提取及质量评价, 采用 Review Manager 5.4 软件进行 Meta 分析。结果显示, HBV DNA 完全应答组 IL-21 水平显著高于 HBV DNA 不全应答组 (RR = 24.94, 95%CI 为 [20.09, 29.80], Z = 10.07, P < 0.01); HBeAg 转阴组 IL-21 水平显著高于 HBeAg 未转阴组 (RR = 34.22, 95%CI 为 [29.01, 39.44], Z = 12.86, P < 0.01); 病毒学持续应答组 IL-21 显著高于病毒学复发组 (RR = -13.07, 95%CI 为 [-15.51, -10.62], Z = 10.47, P < 0.01)。血清 IL-21 可作为评估患者疗效、协助调整抗病毒方案及评估预后的有效生物学标志物。

关键词: 慢性乙型肝炎; 白介素-21; 核苷(酸)类药物; Meta 分析

中图分类号:

文献标识码: A

Research progress on the correlation between serum IL-21 and antiviral therapy with nucleoside (acid) drugs in chronic hepatitis B patients

ZHANG Ting¹, WU Jianhua², TANG Jinmo², WANG Min^{1,2}

1. Fujian University of Traditional Chinese Medicine, Fuzhou 350100, Fujian Province, China; 2. Xiamen Hospital of Traditional Chinese Medicine, Beijing University of Traditional Chinese Medicine, Xiamen 361000, Fujian Province, China

Abstract: This study aimed to investigate the changes of serum interleukin-21 (IL-21) levels in patients with chronic hepatitis B (CHB) under the conditions of virological response, hepatitis B E antigen (HBeAg) seroconversion and viral relapse after treatment with nucleoside (acid) analogues (NAs). It searched PubMed, Cochrane Library, Embase, Web of Science, Springer Link, CNKI, CBM, Wanfang, WIP, Duxiu, and other databases from January 2010 to October 2024. Literature screening, data extraction and

基金项目: 福建省科技厅引导性项目(2023D018); 第七批全国老中医药专家学术经验继承工作项目(国中医药人教函[2022]76号)

通信作者: 王敏

Correspondence to: WANG Min E-mail: wangmin81@sina.cn

quality evaluation were carried out according to the inclusion criteria, and Meta-analysis was conducted by Review Manager 5.4 software. The level of IL-21 in HBV DNA complete response group was significantly higher than that in HBV DNA incomplete response group (RR = 24.94, 95% CI [20.09, 29.80], $Z = 10.07$, $P < 0.01$), and the level of IL-21 in HBeAg negative group was significantly higher than that in HBeAg positive group (RR = 34.22, 95% CI [29.01, 39.44]), IL-21 was significantly higher in the virological sustained response group than in the virological relapse group (RR = -13.07, 95% CI [-15.51, -10.62], $Z = 10.47$, $P < 0.01$). Serum IL-21 can be used as an effective biomarker to evaluate the therapeutic effect of patients, to assist in the adjustment of antiviral therapy and to evaluate the prognosis of patients.

Keywords: Chronic hepatitis B; Interleukin-21; Nucleoside (acid) drugs; Research progress; Meta-analysis

慢性乙型肝炎仍是世界范围内重要的公共健康问题,由乙型肝炎病毒(hepatitis B virus, HBV)感染引起的持续存在的肝脏炎症能够导致肝纤维化、肝硬化、肝细胞癌等严重并发症^[1]。据统计,我国乙型肝炎表面抗原(hepatitis B surface antigen, HBsAg)在普通人群中的携带率高达5%~6%,而与HBV相关的肝硬化和肝细胞癌患者分别约占其总数的77%和84%^[2-3]。抗病毒治疗能有效降低慢性乙型肝炎(chronic hepatitis B, CHB)的进展风险,显著改善患者预后^[4]。替诺福韦、丙酚替诺福韦及恩替卡韦等核苷(酸)类似物是目前的一线抗病毒药物,不仅能抑制病毒复制,而且能够抑制肝癌细胞的增殖与迁移^[5-6],此外,部分研究认为,核苷(酸)类似物(nucleotide analogues, NAs)可能对免疫应答具有一定的调节作用^[7]。但由于CHB患者的个体差异,以及机体免疫水平和生物学功能的不同,NAs的治疗效果和远期预后存在较大差异,并存在疗程长、易耐药、停药后复发率高等后续问题,因此寻求精准有效的疗效预测及监测指标、探索更有效的抗病毒通路仍是目前的研究热点。

白细胞介素-21是一种I型细胞因子,具有4个 α -螺旋结构,是 γ 链(γ -chain, γ_c)复合受体型细胞因子家族成员。它主要由活化的CD4⁺T亚群细胞[包括滤泡辅助性T细胞(Tfh)、辅助性T细胞17(Th17)]和自然杀伤(nature killer, NK)细胞等分泌。人白细胞介素-21(interleukin-21, IL-21)基因定位于4q26-27,编码由162个氨基酸组成的IL-21多肽前体,成熟的IL-21蛋白由133个氨基酸构成(相对分子质量约为15 000 Da),其中包括一段引导肽和122个氨基酸的成熟多肽^[8]。IL-21作用靶点广泛,参与多种免疫反应,而血清IL-21水平能够反映机体免疫应答情况^[9-10]。近年来,研究发现IL-21在CHB抗病毒治疗过程中扮演着重要角色,

本文通过系统检索IL-21与NAs治疗病毒学应答、HBeAg血清学转换以及病毒复发相关临床研究,并进行Meta分析,以期为后续研究提供参考,为临床应用提供指导。

1 材料与方法

1.1 检索策略

检索平台包括PubMed、Cochrane Library、EMbase、Web of Science、Springer Link、中国知网、CBM、万方数据库、维普系列数据库、独秀数据库。检索时间为2010年01月—2024年11月。英文检索以“CHB”或“chronic hepatitis B”或“chronic hepatitis”或“hepatitis B”和“IL-21”或“interleukin-21”和“NAs”或“tenofovir”或“cave”或“valium”或“lamivudine”或“adefovir”或“dipivoxil”或“nucleotide analogues”为检索词。中文检索关键词以“慢乙肝”或“慢性乙型肝炎”或“慢性乙型病毒性肝炎”和“白细胞介素-21”或“白介素-21”和“核苷(酸)类似物”或“替诺福韦”或“恩替卡韦”或“替比夫定”或“拉米夫定”或“阿德福韦酯”进行检索。

1.2 研究对象

1.2.1 纳入标准 同时满足以下条件:①研究类型为队列研究或病例对照研究;②入组病例均来自于各医疗机构确诊的CHB患者,且具有明确的抗病毒指征;③治疗方案包括口服NAs;④观察及治疗时长均 ≥ 12 周;⑤为2010年01月—2024年11月于国内外公开发表;⑥中文或英文文献;⑦研究结果中提供可进行统计分析的数据;⑧入组患者基线资料基本均衡。

1.2.2 排除标准 满足以下任一条件:①经渥太华量表(The Newcastle Ottawa Scale, NOS)量表评分小于等于6星;②含儿童、青少年以及妊娠期、哺乳

期患者;③治疗方案未采用 NAs 治疗;④24 周内接受干扰素治疗者;⑤合并其他肝病及免疫系统疾病者;⑥体外实验、动物实验。

1.3 质量评价

由两位研究者采用交叉核对的方式,统一使用 NOS 量表对符合纳入标准的文献进行质量评价,大于 6 星即为高质量文献,如遇分歧通过讨论达成共识来解决。

1.4 数据提取

由 2 位研究者对检索到的文献进行独立筛选,如对某研究纳排存在差异,则通过讨论达成共识来解决。对纳入的研究进行如下数据提取:①文献的一般信息;②样本量;③HBV DNA 及 HBeAg 变化情况、HBV DNA 复发情况;④IL-21 水平。

1.5 统计学分析

采用 Review Manager 5.4 软件进行 Meta 分

析。采用 I^2 和 P 值来评价纳入研究间的异质性大小。当 $P > 0.1$ 且 $I^2 < 50\%$ 时,表明各项研究不存在统计学异质性,使用固定效应模型;反之,考虑本研究异质性偏大,采用随机效应模型。进行敏感性分析,剔除异质因素后采用固定效应模型或随机效应模型分析。纳入研究数量 > 10 时通过漏斗图评估发表偏倚。

2 结果

2.1 文献检索与筛选结果

共检索到文献 1 083 篇,剔除重复文献及综述、案例报道、评论、信件等 510 篇,阅读标题、摘要后,剔除内容明显不符者 479 篇。阅读全文,参照纳排标准,剔除文献 80 篇,剔除无法获得全文的文献 2 篇,最终纳入 12 项研究。文献筛选流程结果如图 1 所示。

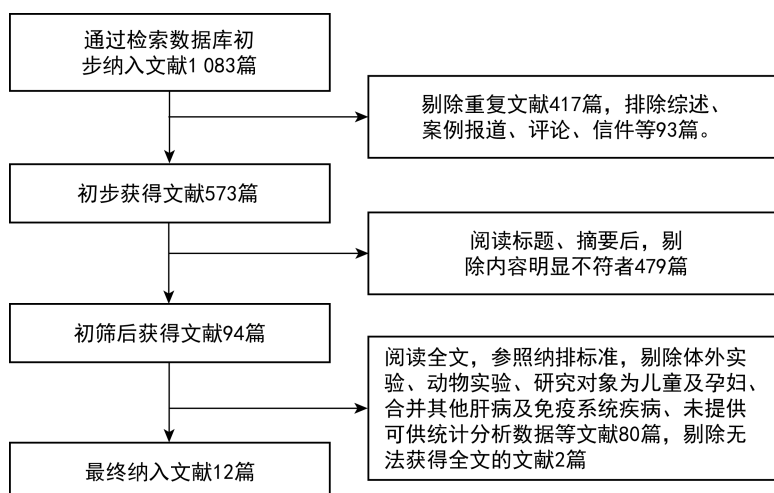


图 1 文献筛选流程以及结果

Fig. 1 Results and process of literature screening

2.2 纳入文献特征

纳入的 12 项研究^[11-22]中,有 3 篇研究了血清 IL-21 水平与 NAs 治疗后 HBV DNA 应答相关性,7 篇研究了治疗期间 IL-21 水平与 HBeAg 血清学转阴的相关性,3 篇研究了停药后 IL-21 水平与病毒复发之间的相关性。

2.3 纳入研究的特征及文献质量评价

本次 Meta 分析共纳入 12 篇,且均为高质量文献。

2.4 数据分析的结果

2.4.1 血清 IL-21 水平与 NAs 治疗后 HBV DNA 应答相关性 共纳入 3 项研究^[11-13],经过异质性检验 $I^2 = 97\%$, $P < 0.01$,提示本组研究之间异质性偏

大,进行敏感性分析,剔除王健等^[12]这篇文献后异质性明显降低($I^2 = 0\%$, $P = 0.51$),采用固定效应模型分析后结果显示,HBV DNA 完全应答组 IL-21 显著高于 HBV DNA 不全应答组($RR = 24.94$, 95%CI 为 $[20.09, 29.80]$, $Z = 10.07$, $P < 0.01$)。具体结果如图 2 所示。

2.4.2 治疗期间 IL-21 水平与 HBeAg 血清学转阴的相关性 共纳入 7 项研究^[14-19],经过异质性检验($I^2 = 85\%$, $P < 0.01$),提示本组研究之间异质性偏大,进行敏感性分析,剔除邹敏等^[19]、范清琪等^[17]2 篇文献后异质性明显降低($I^2 = 42\%$, $P = 0.11$),采用固定效应模型分析后结果显示,HBeAg 转阴组 IL-21 显著高于 HBeAg 未转阴组($RR = 34.22$,

95%CI为[29.01, 39.44], $Z = 12.86, P < 0.01$ 。结果如图3所示。

2.4.3 停药后 IL-21 水平与病毒复发之间的相关性 共纳入3项研究^[20-22], 经过异质性检验($I^2 = 75%, P < 0.01$), 提示本组研究之间异质性偏大, 采用随机效应模型分析后结果显示, 病毒学持续应答组的 IL-21 水平显著高于病毒学复发组($RR =$

$-11.67, 95\%CI$ 为 $[-14.06, -9.28], Z = 9.58, P < 0.01$), 进行敏感性分析, 剔除余希等^[20]这篇文献后异质性明显降低($I^2 = 0%, = 0.55$), 采用固定效应模型分析后结果显示, 结果同前($RR = -13.07, 95\%CI$ 为 $[-15.51, -10.62], Z = 10.47, P < 0.01$)。具体结果如图4所示。

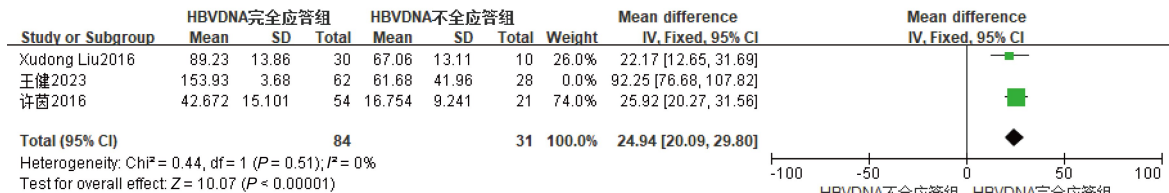


图2 HBV 病毒学应答的森林图

Fig. 2 Forest plot of HBV virological response

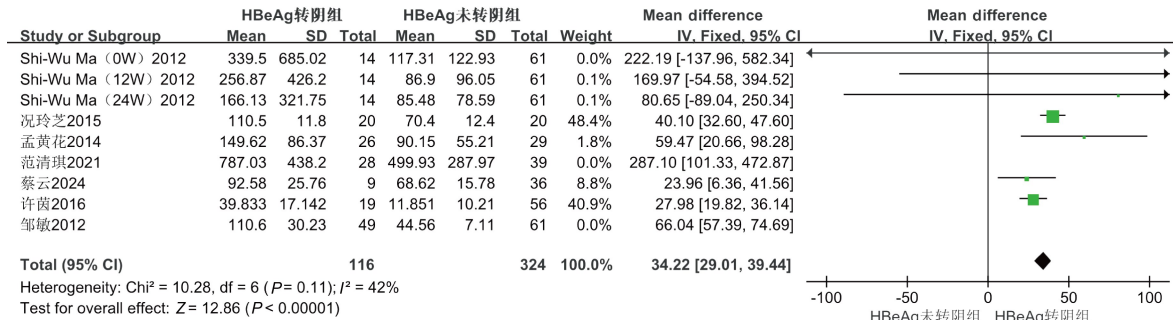


图3 HBeAg 血清学转阴的森林图

Fig. 3 Forest plot of HBeAg seroconversion

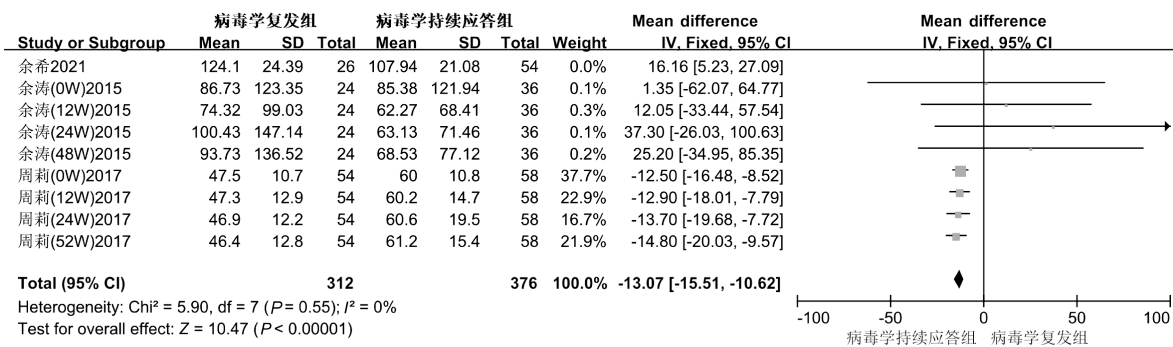


图4 病毒学复发的森林图

Fig. 4 Forest plot of virological recurrence

3 讨论

部分研究表明, 血清 IL-21 水平与 HBV DNA 水平呈负相关^[23-25], 这与本文 Meta 分析的结果相符, IL-21 水平的升高可能与 NAs 对免疫系统的间接影响有关。当机体持续暴露于高浓度病毒, 抗原对 T 细胞反复触发会导致 T 细胞效应功能逐渐丧

失, 即出现 T 细胞衰竭。NAs 治疗能有效抑制病毒复制, 解除抗原高浓度状态对免疫系统活性的抑制, 从而打破机体免疫耐受, 促使 T 细胞更加活跃^[22]。此外, 现有研究已表明 IL-21 具有抗病毒作用。IL-21 能够协助 CD8⁺ T 细胞的增殖与分化, 促进 INF γ 、颗粒酶 B 和 CD107a 等效应因子的释放。此外, IL-21 还能维持 T 细胞的应答活性, 并增强其细

胞杀伤作用,从而加速病毒的清除^[26]。且 IL-21 不仅能够 在 HBV 感染初期联合 IL-7、IL-15 等调节 NK 细胞,介导天然免疫来清除病毒^[9],还能在 HBV 慢性感染的过程中,通过激活 STAT1 等信号通路,上调 NK 细胞激活受体 CD16、CD69 和 NKG2D 等的表达,增加脱颗粒和细胞因子的释放,从而焕活 NK 细胞并显著提高其细胞毒性,进而改善 HBV 对 NK 细胞功能的损害^[27-28]。基于其抗病毒属性,IL-21 有望作为一种新型免疫调节药物运用于临床,并显示出了与 NAs 联合使用的潜力。Shen 等^[29]及其团队通过构建重组共价闭环状 DNA(covalently closed circular DNA,cccDNA)型 HBV 持续感染小鼠模型,并将表达 IL-21 的腺相关病毒(AAV-IL-21)注射于小鼠体内,其发现 IL-21 能够安全有效地诱导小鼠肝脏中重组 cccDNA 的清除,并诱导保护性记忆性 T 细胞的产生。此外,该团队的两项研究也证实了 IL-21 治疗剂对病毒清除的有效性,并在提高 IL-21 治疗剂对肝组织的定向性以及疗效稳定性方面取得了一定的进展^[30-31]。

本研究还进一步证实了 IL-21 水平与 HBeAg 血清学阴转有关。HBeAg 转阴患者的 IL-21 水平显著升高,这同样可能与抗病毒治疗对机体免疫状态的影响有关。并且由 Tfh 分泌的大量 IL-21 能够作用于生发中心中的 B 细胞,直接活化 B 细胞并促使其分化,从而促使抗-HBe 等 HBV 特异性抗体的产生以及病毒的清除^[9,32-33];而 IL-21 与其受体结合后,可通过激活 JAK-STAT、NF- κ B 和 MAPK 等多条信号通路,参与调节下游基因的表达,进而影响免疫细胞功能^[27]。胡璇等^[34]的研究进一步表明,转阴组患者经 NAs 治疗后,相较于未发生 HBeAg 血清学阴转的 CHB 患者,其所携带的 IL-21 rs12505138、rs17005929、rs6840978 以及 IL-21R rs8057551、rs8061992、rs3093301 等多个基因位点的等位基因频率显著更高,这一结果为上述结论提供了基因学依据。此外,Ma 等^[14]的研究表明,NAs 治疗 12 周时的 IL-21 水平可以独立预测治疗 52 周后的 HBeAg 血清学转换。这提示 IL-21 水平变化可以作为评估 NAs 远期治疗效果的一个重要指标,有助于临床及时调整治疗方案。

病毒学复发组的 IL-21 水平显著低于未复发组,这提示血清 IL-21 通过某些途径维持着停药后的病毒持续应答。监测停药时及停药后的 IL-21 水平,可以帮助临床评估患者停药后的复发风险,为临

床筛选适合停药人群及继续治疗人群提供了指标依据。邱源旺^[35]的研究采用单因素和多因素 Cox 比例风险模型(Cox proportional hazards model, Cox PH model)进行分析,其结果表明停药时的血清 IL-21 水平是停药后病毒学复发的独立影响因素;ROC 分析显示,停药时的 IL-21 水平可以有效预测 52 周后的病毒复发率,其水平越低,复发率越高。

4 小结与展望

血清 IL-21 可以作为评估患者治疗效果、协助调整抗病毒治疗方案以及评估患者预后的有效生物学标志物,能够为临床个体化诊疗提供准确、有效的指导,帮助临床提高患者的治疗效果。同时,通过调节 IL-21 水平或相关信号通路,可干预免疫系统的异常反应,促进病毒清除、减轻肝脏损伤、降低 NAs 停药后的病毒复发风险以及预防肝硬化和肝细胞癌等不良事件的发生。但基于 IL-21 复杂的生物学作用,其在 CHB 发展始终的变化规律以及所介导的病理生理学效应仍需更深入的研究。然而,IL-21 作为预测指标,其敏感性、准确性和稳定性仍须进一步大规模研究来验证,从而确保其在实际临床应用中的价值和可靠性。此外,IL-21 作为一种新型免疫调节药物目前仍在研发中,其有效性、安全性等仍须深入研究、进一步优化,与 NAs 联合治疗的具体方案以及相关疗效与预后仍有待研究。

参考文献

- [1] 中华医学会肝病学会,中华医学会感染病学分会.慢性乙型肝炎防治指南(2022年版)[J].中华肝脏病杂志,2022,30(12):1309-1331.
- [2] 赫捷,陈万青,沈洪兵,李霓,曲春枫,石菊芳,孙凤,姜晶,曹广文,庄贵华,彭绩.中国人群肝癌筛查指南(2022,北京)[J].中国肿瘤,2022,31(8):587-631.
- [3] 秦叔逵.中国原发性肝癌临床登记调查(CLCS)的中期报告[R/OL].(2020-09-30)[2022-10-24].https://mp.weixin.qq.com/s/?_biz=MzA4ODQxMjgzNw==&mid=2653991033&idx=5&sn=9e4dd84a7f01003f09935ed0122943-d2&chksm=8bee97b3bc991ea54dc39b8aeb99056e97085f0fc-10bbe4ffea68f0a1958c23bc1cf2a79ab00&scene=27.
- [4] Murata K, Mizokami M. Possible biological mechanisms of entecavir versus tenofovir disoproxil fumarate on reducing the risk of hepatocellular carcinoma [J]. J Gastroenterol Hepatol, 38(5): 683-691.
- [5] Nguyen MH, Wong G, Gane E, Kao JH, Dusheiko G. Hepatitis B virus: advances in prevention, diagnosis, and therapy [J]. Clin Microbiol Rev, 2020, 33(2): e00046-19. doi: 10.1128/CMR.00046-19.

- [6] Zhao J, Zhou L, Zhang Y, Cheng J, Zeng Y, Li X. TDF and TAF inhibit liver cancer cell migration, invasion via p7TP3 [J]. *Sci Rep*, 2024, 14(1): 8161. doi: 10.1038/s41598-024-58807-z.
- [7] 刘肆辉, 冯慧, 刘莉, 周红娟, 张永华. 恩替卡韦对慢性乙型肝炎外周血 Th9 细胞动态变化的影响研究[J]. *中国预防医学杂志*, 2020, 21(2): 163-167.
- [8] Isvoranu G, Chiritoiu-Butnaru M. Therapeutic potential of interleukin-21 in cancer [J]. *Front Immunol*, 2024, 15: 1369743. doi: 10.3389/fimmu.2024.1369743.
- [9] 李媛, 黄古叶. IL-21 在 HBV 感染中的作用[J]. *临床肝胆病杂志*, 2017, 33(12): 2421-2424.
- [10] Cai Y, Ji H, Zhou X, Zhao K, Zhang X, Pan L, Shi R. Interleukin-21 modulates balance between regulatory T cells and T-helper 17 cells in chronic hepatitis B virus infection [J]. *BMC Infect Dis*, 2023, 23(1): 719. doi: 10.1186/s12879-023-08723-w.
- [11] Liu X, Shen Z, Zhang H, Liang J, Lin H. Interleukin-21 is associated with early antiviral response in patients with hepatitis B e antigen-positive chronic hepatitis B and nonalcoholic fatty liver disease [J]. *J Interferon Cytokine Res*, 2016, 36(6): 367-373.
- [12] 王健, 吴东洋, 郑建兴, 张金凤, 王利民. 恩替卡韦治疗 HBeAg 阳性慢性乙型肝炎抗病毒效应评估[J]. *中华医院感染学杂志*, 2023, 33(5): 652-656.
- [13] 许茵, 华忠, 俞萍, 戴亚萍, 蒯守刚. 阿德福韦酯治疗慢性乙肝后细胞免疫水平的临床研究[J]. *中国现代医学杂志*, 2016, 26(21): 94-96.
- [14] Ma SW, Huang X, Li YY, Tang LB, Sun XF, Jiang XT, Zhang YX, Sun J, Liu ZH, Abbott WG, Dong YH, Naoumov NV, Hou JL. High serum IL-21 levels after 12 weeks of antiviral therapy predict HBeAg seroconversion in chronic hepatitis B [J]. *J Hepatol*, 2012, 56(4): 775-781.
- [15] 孟黄花. 慢性乙型肝炎病毒感染者血清中 IL-21 水平的检测及意义初探[D]. 南充: 川北医学院, 2014.
- [16] 况玲芝. 探讨 IL-21、IL-2 预测 ETV 治疗后 HBeAg 血清转换 [D]. 南昌: 南昌大学, 2015.
- [17] 范清琪, 汪婷, 陈沛冬, 汪月娥. HBeAg 阳性慢性乙型肝炎患者外周血中分泌 IL-21 的 CD4⁺ T 细胞频数的检测及临床意义 [J]. *中国感染与化疗杂志*, 2021, 21(6): 659-663.
- [18] 蔡云, 赵凯, 潘良, 周鑫. IL-21 参与 HBeAg 阳性慢性乙型肝炎的免疫发病机制的研究 [J]. *肝脏*, 2024, 29(4): 436-439.
- [19] 邹敏, 李珉珉, 李晓娟, 周元平, 刘叔文. 不同治疗方案对慢性乙型肝炎患者血清白介素 21 水平的影响 [J]. *南方医科大学学报*, 2012, 32(09): 1284-1286.
- [20] 余希, 莫金英, 肖蒲军, 詹雨林, 瞿志军. 血清 IL-21 水平与长期核苷类药物治疗 CHB 患者停药后临床复发的相关性 [J]. *热带医学杂志*, 2021, 21(9): 1167-1171.
- [21] 余涛. IL-21 在核苷(酸)类药物治疗慢性乙型肝炎患者停药后的表达与临床意义 [D]. 南方医科大学, 2015.
- [22] 周莉, 邱源旺, 甘建和. 白细胞介素-21 与 HBeAg 阳性慢性乙型肝炎患者恩替卡韦停药后复发的相关性 [J]. *中华传染病杂志*, 2017, 35(12): 725-729.
- [23] Xiao L, Tang K, Fu T, Yuan X, Seery S, Zhang W, Ji Z, He Z, Yang Y, Zhang W, Jia W, Liang C, Tang H, Wang F, Ye Y, Chen L, Shao Z. Cytokine profiles and virological markers highlight distinctive immune statuses, and effectiveness and limitations of NAs across different courses of chronic HBV infection [J]. *Cytokine*, 2024, 173: 156442. doi: 10.1016/j.cyto.2023.156442.
- [24] Khanam A, Tang L SY, Kottlilil S. Programmed death 1 expressing CD8 + CXCR5 + follicular T cells constitute effector rather than exhaustive phenotype in patients with chronic hepatitis B [J]. *Hepatology*, 2022, 75(3): 690-708.
- [25] Amin OE, Colbeck EJ, Daffis S, Khan S, Ramakrishnan D, Pattabiraman D, Chu R, Micolochick Steuer H, Lehar S, Peiser L, Palazzo A, Frey C, Davies J, Javanbakht H, Rosenberg WMC, Fletcher SP, Maini MK, Pallett LJ. Therapeutic potential of TLR8 agonist GS - 9688 (selgantolimod) in chronic hepatitis B: remodeling of antiviral and regulatory mediators [J]. *Hepatology*, 2021, 74(1): 55-71.
- [26] Tang L, Chen C, Gao X, Zhang W, Yan X, Zhou Y, Guo L, Zheng X, Wang W, Yang F, Liu G, Sun J, Hou J, Li Y. Interleukin 21 reinvigorates the antiviral activity of hepatitis B virus (HBV)-specific CD8 + T cells in chronic HBV infection [J]. *J Infect Dis*, 2019, 219(5): 750-759.
- [27] Jin Y, Sun Z, Geng J, Yang L, Song Z, Song H, Wang J, Tang J. IL-21 reinvigorates exhausted natural killer cells in patients with HBV-associated hepatocellular carcinoma in STAT1-dependent pathway [J]. *Int Immunopharmacol*, 2019, 70: 1-8. doi: 10.1016/j.intimp.2019.02.007.
- [28] Tang L, Li Q, Chen L, Li X, Gu S, He W, Pan Q, Wang L, Sun J, Yi X, Li Y. IL-21 collaborates with anti-TIGIT to restore NK cell function in chronic HBV infection [J]. *J Med Virol*, 2023, 95(10): e29142. doi: 10.1002/jmv.29142.
- [29] Shen Z, Liu J, Wu J, Zhu Y, Li G, Wang J, Luo M, Deng Q, Zhang J, Xie Y. IL-21-based therapies induce clearance of hepatitis B virus persistence in mouse models [J]. *Theranostics*, 2019, 9(13): 3798-3811.
- [30] Shen Z, Zhang S, Jiang Q, Liu N, Li F, Gao Z, Pan S, Hao W, Deng Q, Liu J, Zhang J, Xie Y. Lipid nanoparticle-mediated delivery of IL-21-encoding mRNA induces viral clearance in mouse models of hepatitis B virus persistence [J]. *J Med Virol*, 2023, 95(9): e29062. doi: 10.1002/jmv.29062.
- [31] Shen Z, Wu J, Gao Z, Wang J, Zhu H, Mao R, Wang X, Zhang J, Xie Y, Liu J. Characterization of IL-21-expressing recombinant hepatitis B virus (HBV) as a therapeutic agent targeting persisting HBV infection [J].

- Theranostics, 2020, 10(12): 5600-5612
- [32] 高子翔, 沈忠良, 刘晶, 谢幼华. 细胞因子在慢性乙型肝炎治疗中的研究进展[J]. 临床肝胆病杂志, 2022, 38(8): 1710-1715.
- [33] Ji L, Wei J, Zhang X, Gao Y, Fang M, Yu Z, Cao L, Gao Y, Li M. Bushen Formula promotes the decrease of HBsAg levels in patients with CHB by regulating Tfh cells and B-cell subsets [J]. J Ethnopharmacol, 2024, 328: 118072. doi: 10.1016/j.jep.2024.118072.
- [34] 胡璇, 叶俊钊, 廖献花, 邵琮翔, 李福曦, 钟碧慧. IL-21 和 IFN 基因多态性与慢性乙型肝炎疗效血清学应答的关系[J]. 实用医学杂志, 2018, 34(18): 2985-2989.
- [35] 邱源旺. 白细胞介素-21 与慢性乙型肝炎患者恩替卡韦停药后复发的相关性研究[D]. 苏州: 苏州大学, 2017.
- (收稿日期: 2024-07-04)

“一健康基金”成立

本刊名誉主编闻玉梅院士及其丈夫宁寿葆教授以个人名义捐赠的“一健康基金”于 2013 年 1 月 16 日在复旦大学上海医学院正式成立。

“一健康”, 是英文“**One Health**”的中文缩写, 意指“**一体化健康**”。它突出了人的健康是一个“系统工程”, 需要整合基础医学、临床医学、公共卫生学、药理学、生命科学和人文社会科学等诸多学科共同研究与实施保障。也就是说, 人类健康问题不仅仅是医学的事、医生的事, 而是涉及多个学科交叉的系统性科学领域, 是“**一体化**”事业。

“一健康基金”, 就是为了在中国大力倡导“**一体化健康**”的理念, 鼓励更多的医科教师和学生开拓跨学科的视野, 主动融合其他学科, 一齐致力于“**一体化健康**”的创新性教学、科研和人才培养, 从而更好地服务于人群的整体健康。

例如, 在微生物传染病的防控中, “**一体化健康**”理念要求医学学者联合人及动物微生物学、临床微生物学、环境微生物学、感染病学与流行病学等其他领域的力量, 共同为控制传染与感染性疾病的蔓延做出贡献。上述各领域的整合不仅可在研究、检测技术方面互相借鉴, 更重要的是通过微生物学各分支间的相互沟通能聚集科学问题, 对从个体患者拓展至公共卫生群体健康的重要问题提出解决措施。

复旦大学“一健康基金”以留本基金的方式, 每年奖励在微生物学、感染病学、公共卫生学、药理学等领域为“**一体化健康**”研究与教学做出突出成绩的品学兼优的学生和教师。奖励对象每年由相关学者和专家评出。

《微生物与感染》编辑部