

聚乙二醇 α 干扰素对慢性乙型肝炎患者血清IFN- γ 、IL-17、IL-10的影响作用及机制

李志强, 何玉霞, 耿建洪, 姜清河, 刘军, 张凤艳

■背景资料

乙型肝炎是最常见的传染性肝脏疾病, 部分感染者可发展为慢性肝炎、肝硬化或肝癌。近年研究发现乙型肝炎的发生发展和机体的免疫反应关系密切, 在机体的免疫应答中细胞因子起着重要的作用。

李志强, 何玉霞, 耿建洪, 姜清河, 刘军, 张凤艳, 沧州市传染病医院感染综合科 河北省沧州市 061000

李志强, 主治医师, 主要从事乙型肝炎等传染病防治的研究。

作者贡献分布: 此课题由李志强与何玉霞设计; 研究过程由李志强、何玉霞、姜清河、刘军及张凤艳完成; 数据分析由李志强、何玉霞及刘军完成; 文章由李志强撰写; 耿建洪提供实验材料并审阅论文指导论文修改。

通讯作者: 何玉霞, 副主任护师, 061000, 河北省沧州市运河区开元大道, 沧州市传染病医院感染综合科。
breathingtiger@163.com
电话: 0317-2152063

收稿日期: 2015-11-08
修回日期: 2015-11-21
接受日期: 2015-11-30
在线出版日期: 2016-01-08

Effect of treatment with PEG-IFN α on serum levels of IFN- γ , IL-17 and IL-10 in patients with chronic hepatitis B

Zhi-Qiang Li, Yu-Xia He, Jian-Hong Geng, Qing-He Jiang, Jun Liu, Feng-Yan Zhang

Zhi-Qiang Li, Yu-Xia He, Jian-Hong Geng, Qing-He Jiang, Jun Liu, Feng-Yan Zhang, Department of Infectious Diseases, Cangzhou Hospital of Infectious Diseases, Cangzhou 061000, Hebei Province, China

Correspondence to: Yu-Xia He, Associate Chief Nurse, Department of Infectious Diseases, Cangzhou Hospital of Infectious Diseases, Kaiyuan Street, Yunhe District, Cangzhou 061000, Hebei Province, China. breathingtiger@163.com

Received: 2015-11-08
Revised: 2015-11-21
Accepted: 2015-11-30
Published online: 2016-01-08

Abstract

AIM: To detect serum levels of interferon- γ (IFN- γ), interleukin (IL)-17 and IL-10 in patients with chronic hepatitis B after treatment with PEG-IFN α .

METHODS: Serum samples were collected from patients with chronic hepatitis B, and hepatitis B surface antigen (HBsAg), HBV DNA, alanine aminotransferase (ALT), IFN- γ , IL-17 and IL-10 were tested.

RESULTS: Serum levels of IFN- γ , IL-17 and IL-10 in patients with chronic hepatitis B were significantly higher than those in normal controls ($P < 0.01$). Treatment with PEG-IFN α significantly decreased serum levels of IFN- γ , IL-17 and IL-10 ($P < 0.05$).

CONCLUSION: IFN- γ , IL-17 and IL-10 may participate in the pathogenesis of chronic hepatitis B and may have a correlation with histological inflammation. These indicators may be used to assess the result of antiviral treatment.

© 2016 Baishideng Publishing Group Inc. All rights reserved.

Key Words: Polyethylene glycol interferon α ; Hepatitis B; Interferon- γ ; Interleukin-17; Interleukin-10

Li ZQ, He YX, Geng JH, Jiang QH, Liu J, Zhang FY. Effect of treatment with PEG-IFN α on serum levels of IFN- γ , IL-17 and IL-10 in patients with chronic hepatitis B. *Shijie Huaren Xiaohua Zazhi* 2016; 24(1): 116-120
URL: <http://www.wjgnet.com/1009-3079/24/116.asp>
DOI: <http://dx.doi.org/10.11569/wcjd.v24.i1.116>

■同行评议者

卡世全, 副主任医师, 甘肃省兰州市第一人民医院消化科

摘要

目的: 研究干扰素- γ (interferon- γ , IFN- γ)、白介素(interleukin, IL)-17与IL-10在慢性乙型肝炎发病中的作用机制, 观察聚乙二醇 α 干扰素(polyethylene glycol interferon α , PEG-IFN α)抗病毒治疗对上述细胞因子水平的影响。

方法: 应用PEG-IFN α 治疗的不同时间点抽取慢性乙型肝炎患者及健康对照组静脉血, 分离血清, 检测血清中乙型肝炎表面抗原(hepatitis B surface antigen, HBsAg)、乙型肝炎病毒脱氧核糖核酸定量(HBV DNA)、谷丙转氨酶(alanine aminotransferase, ALT)以及血清中的IFN- γ 、IL-17、IL-10。

结果: 慢性乙型肝炎患者IFN- γ 、IL-17、IL-10的水平均显著高于健康对照组($P < 0.01$)。抗病毒治疗后, 慢性乙型肝炎患者血清IFN- γ 、IL-17和IL-10的水平均较治疗前显著性下降($P < 0.05$)。

结论: IFN- γ 、IL-17、IL-10共同参与了慢性乙型肝炎的发病, 此结论对预测抗病毒疗效有指导意义。

© 2016年版权归百世登出版集团有限公司所有。

关键词: 聚乙二醇 α 干扰素; 乙型肝炎病毒; 干扰素 γ ; 白介素17; 白介素10

核心提示: 干扰素- γ (interferon- γ , IFN- γ)、白介素(interleukin, IL)-17与IL-10与乙型肝炎的疾病发展密切相关, 监测乙型肝炎患者血清中IFN- γ 、IL-17和IL-10的含量变化, 对了解患者病情发展程度和预测抗病毒疗效有指导意义。

李志强, 何玉霞, 耿建洪, 姜清河, 刘军, 张凤艳. 聚乙二醇 α 干扰素对慢性乙型肝炎患者血清IFN- γ 、IL-17、IL-10的影响作用及机制. 世界华人消化杂志 2016; 24(1): 116-120
URL: <http://www.wjgnet.com/1009-3079/24/116.asp>
DOI: <http://dx.doi.org/10.11569/wcjd.v24.i1.116>

0 引言

乙型肝炎病毒是一种以不同程度肝脏炎性病变为特征的感染性疾病。据报道全球乙型肝炎患者多达3亿, 若不防治可进展为肝硬化、肝癌等严重疾病^[1]。应用聚乙二醇 α 干扰素(polyethylene glycol interferon α , PEG-IFN α)是比较公认的慢性乙型肝炎的主要治疗手段之一^[2]。近年大量研究^[3-5]发现炎症的反复发作和

肝细胞损伤等因素与乙型肝炎的疾病发展有密切关系, 乙型肝炎患者的免疫应答等相关研究仍是该领域的热点话题, 很多研究者发现细胞因子有着举足轻重的作用。本研究旨在探讨乙型肝炎的发病过程与干扰素- γ (interferon- γ , IFN- γ)、白介素(interleukin, IL)-17与IL-10是否相关, 并观察PEG-IFN α 治疗对上述细胞因子的变化规律, 为乙型肝炎的治疗和预后提供证据。

1 材料和方法

1.1 材料 本研究收集2012-02/2013-08沧州市传染病医院感染综合科住院及门诊就诊的87例乙型肝炎患者和同一时期进行体检的40例健康人作为研究对象。所有研究对象均对本研究内容表示知情同意并签署同意书。病例组患者入选的诊断标准^[6]: 诊断为乙型肝炎尚未接受抗病毒治疗者, 所有患者均乙型肝炎表面抗原(hepatitis B surface antigen, HBsAg)阳性 > 6 mo, 血清乙型肝炎脱氧核糖核酸定量(HBV DNA) $> 2 \times 10^4$ IU/mL, 血清丙氨酸转移酶(alanine aminotransferase, ALT) \geq 正常值上限2倍。所有研究对象需排除自身免疫性肝炎、药物性肝损害、酒精性肝病等其他肝病者以及重症肝病; 合并其他病毒感染者; 治疗期间服用过激素类药物。IFN- γ 试剂盒购自日本MBL公司, IL-17、IL-10试剂盒购自美国R&D公司。

1.2 方法 病例组所有患者应用PEG-IFN α (派罗欣)135 μ g, 1次/wk皮下注射, 40例健康对照组不应用药物。分别检测乙型肝炎患者基线及治疗第4、12、24、36、48周时的HBsAg、HBV DNA、ALT、IFN- γ 、IL-17、IL-10。应用酶联免疫吸附法检测ALT和HBsAg, 应用逆转录-聚合酶链反应(reverse transcription-polymerase chain reaction, RT-PCR)法检测HBV DNA。

统计学处理 采用SPSS17.0进行统计学处理, 计量资料采用mean \pm SD表示, 采用 t 检验, 计数资料的比较采用 χ^2 检验, $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 病例组和健康对照组的一般情况比较 本研究中病例组患者共87例, 其中女性32例, 男性55例, 年龄为18-45岁, 平均年龄32.0岁 \pm 4.2岁。健康对照组40例, 其中女性12例, 男性28例, 年龄为22-43岁, 平均年龄29.7岁 \pm 4.7岁。病例

■ 研究前沿

乙型肝炎患者的免疫应答及免疫调节功能是近年来研究领域的热点, 发现细胞因子与疾病的发展过程中起着非常重要的作用。因此对其进行检测可了解乙型肝炎患者肝细胞的损害程度和机体的免疫情况, 为临床诊治提供依据。

■ 相关报道

有研究表明乙型肝炎患者血清肿瘤坏死因子- α (tumor necrosis factor α , TNF- α)、白介素(interleukin, IL)-6均呈现升高的状态, 而IL-10呈降低的状态其含量变化可预测病情进展及病情的严重程度; IL-17激活中性粒细胞促其迁移聚集到受感染的肝细胞发挥免疫损伤作用, 同时刺激细胞因子IL-6、TNF- α 的表达, 这些细胞因子在受感染肝细胞炎症过程中也发挥重要作用。

■ 创新盘点

本文在聚乙二醇干扰素治疗的不同时间点监测慢性乙型肝炎患者及健康对照组血清中乙型肝炎表面抗原(hepatitis B surface antigen, HBsAg)、HBV DNA、丙氨酸转移酶(alanine aminotransferase, ALT)、干扰素-γ(interferon-γ, IFN-γ)、IL-17、IL-10, 综合分析治疗效果, 为临床了解乙型肝炎患者肝细胞的损害程度和机体的免疫情况诊治提供依据。

■ 应用要点

本文阐述IFN-γ、IL-17、IL-10在慢性乙型肝炎发病中的作用机制, 观察PEG-IFNα抗病毒治疗对上述细胞因子水平的影响, 为乙型肝炎病毒肝炎的治疗和预后提供证据。

表 1 病例组和健康对照组IFN-γ、IL-17、IL-10含量比较 (pg/mL)

分组	n	IFN-γ	IL-17	IL-10
病例组	87	72.32 ± 24.85	173.52 ± 29.07	122.33 ± 30.74
健康对照组	40	37.85 ± 10.56	82.91 ± 28.80	64.97 ± 15.51
t值		14.275	16.020	14.945
P值		<0.01	<0.01	<0.01

IFN-γ: 干扰素-γ; IL: 白介素。

组患者有重度慢性乙型肝炎患者23例, 中度慢性乙型肝炎患者34例, 轻度慢性乙型肝炎患者30例, 各组年龄及性别分布均无统计学差异($P>0.05$)。

2.2 病例组和健康对照组血清IFN-γ、IL-17、IL-10含量比较 本研究显示病例组患者就诊时测定的IFN-γ、IL-17、IL-10的含量都明显高于健康对照组, 差别有统计学意义($P<0.01$)(表1)。

2.3 不同类型乙型肝炎患者血清IFN-γ、IL-17、IL-10含量比较 本研究提示不同病情程度的乙型肝炎患者的血清IFN-γ、IL-17、IL-10含量不同, 差别存在统计学意义($P<0.01$)。以上细胞因子的含量在不同组别之间进行3组患者之间两两比较, 差异均有统计学意义($P<0.05$)。根据本研究结果可知随着病情的进展, IFN-γ、IL-17的含量逐渐升高, IL-10的含量逐渐降低。即病例组患者病情越重, 血清中IFN-γ、IL-17的含量越高。随着患者病情加重, IL-10的含量逐渐降低(表2)。

2.4 应用PEG-IFNα(派罗欣)135 μg后临床指标的变化 应用PEG-IFNα治疗后, 病例组患者血清中的HBV DNA第4周开始出现显著降低, 于第12周时接近检测下限, 至36 wk时已达到检测下限($<100\text{I U/mL}$)。在第4周ALT开始下降, 在第12周时接近正常值(40 U/L), 第36周恢复正常。病例组所有患者在治疗前全部是乙型肝炎e抗原(hepatitis B e antigen, HBeAg)阳性, 15例患者在第12周时出现HBeAg消失, 其中2例抗-HBe阳性, 在第48周26例患者出现HBeAg消失, 其中10例抗-HBe阳性(表3)。

2.5 PEG-IFNα治疗过程血清中IFN-γ、IL-17和IL-10的变化 在第4周时和基线比较, 病例组血清中IFN-γ、IL-17升高, 随后出现逐渐下降, 在第48周时与健康对照组仍偏高。病例组血清中IL-10在第4周时和基线比较显著下降, 随后慢

慢下降, 在48 wk时与健康对照组比较仍偏高(表4)。

3 讨论

乙型肝炎病毒对肝细胞不是直接损伤作用, 而是机体对感染病毒的肝细胞产生免疫反应介导的损害^[1]。普通干扰素抗乙型肝炎感染的应答率一般较低^[7], 即使是长效干扰素PEG-IFNα也未改变目前的应答率^[8]。干扰素治疗乙型肝炎患者, 可以影响患者体内细胞因子的分泌, 而同时这些细胞因子也可能影响其治疗效果。

IFN-γ在细胞免疫中能增强细胞毒T细胞和NK细胞杀伤力, 通过诱导表达IL-12受体而促进T细胞增殖; IFN-γ还能抑制Th2细胞增殖和产生IL-4、IL-10等细胞因子, 从而抑制体液免疫作用^[9]。IFN-γ是乙型肝炎病毒感染过程中重要的免疫调节物, 乙型肝炎病毒使受感染肝细胞对IFN-γ诱导的细胞毒性作用更敏感。既可能促进机体清除病毒, 也会通过免疫反应造成肝细胞损伤。包括IFN-γ和肿瘤坏死因子-α(tumor necrosis factor α, TNF-α)的过强免疫反应可能导致乙型肝炎病毒相关的暴发性肝功能衰竭^[10]。本次研究结果提示乙型肝炎患者的IFN-γ含量高于健康对照组, 并随着肝损伤程度的加重而升高, 说明该指标可作为观察肝损伤程度及肝功能的一个参考指标。而应用PEG-IFNα治疗后患者体内IFN-γ的下降, 可能会降低肝细胞的炎症反应, 阻止肝脏的纤维化发生, 有利于肝脏功能的修复。

Th17细胞是近年来最新发现的细胞, 不同于Th1和Th2的CD4⁺T细胞。Th17细胞在病原体感染过程中对抗原反应较早, 对机体的保护作用较强。Th17细胞主要分泌前炎性细胞因子IL-17, 也分泌IL-6、TNF-α、IL-21、IL-22等细胞因子^[11]。IL-17具有促炎症因子的特点, 可激活中性粒细胞促其迁移聚集到炎症部位发

表 2 不同类型乙型肝炎患者血清中IFN- γ 、IL-17、IL-10的含量比较 (pg/mL)

分组	<i>n</i>	IFN- γ	IL-17	IL-10
轻度慢性乙型肝炎	30	67.29 \pm 18.98 ^{ac}	142.38 \pm 33.32 ^{ac}	130.02 \pm 30.86 ^{ac}
中度慢性乙型肝炎	24	78.30 \pm 22.26 ^c	169.92 \pm 34.89 ^c	112.87 \pm 34.29 ^c
重度慢性乙型肝炎	23	90.45 \pm 38.28	187.76 \pm 32.54	90.37 \pm 30.57
<i>F</i> 值		6.739	15.368	13.280
<i>P</i> 值		<0.01	<0.01	<0.01

^a*P*<0.05 vs 中度慢性乙型肝炎组; ^c*P*<0.05 vs 重度慢性乙型肝炎组. IFN- γ : 干扰素- γ ; IL: 白介素.

表 3 PEG-IFN α 治疗87例慢性乙型肝炎患者各时间点临床指标变化

分组	ALT(U/L)	HBV DNA(Ig拷贝/mL)	HBsAg(IU/mL)
基线组	182.06 \pm 13.68	7.95 \pm 0.82	1980.91 \pm 53.98
4 wk	85.30 \pm 6.91 ^a	4.17 \pm 0.98 ^a	1023.02 \pm 41.72
12 wk	40.27 \pm 7.08 ^a	3.02 \pm 0.94 ^a	624.38 \pm 33.57
24 wk	29.35 \pm 5.32	2.5 \pm 0.58	403.15 \pm 28.48
36 wk	24.26 \pm 4.78	2.0 \pm 0.0	201.32 \pm 23.34
48 wk	19.41 \pm 4.05	2.0 \pm 0.0	92.26 \pm 15.17

^a*P*<0.05 vs 基线组. ALT: 谷丙转氨酶; PEG-IFN α : 聚乙二醇 α 干扰素; HBsAg: 乙型肝炎表面抗原.

表 4 PEG-IFN α 治疗慢性乙型肝炎患者血清中IFN- γ 、IL-17和IL-10的变化 (pg/mL)

分组	IFN- γ	IL-17	IL-10
基线组	72.32 \pm 24.85	173.52 \pm 29.07	122.33 \pm 30.74
4 wk	88.96 \pm 18.94 ^a	190.75 \pm 27.68 ^a	111.20 \pm 33.52 ^a
12 wk	73.52 \pm 21.12 ^a	154.06 \pm 26.27 ^a	97.80 \pm 28.29 ^a
24 wk	54.85 \pm 17.10	127.67 \pm 24.87	89.74 \pm 27.50
36 wk	65.57 \pm 17.16	107.37 \pm 26.92	83.90 \pm 23.65
48 wk	53.52 \pm 14.32 ^c	95.02 \pm 27.38 ^c	78.12 \pm 24.01 ^c
健康对照组	37.85 \pm 10.56	82.91 \pm 28.80	64.97 \pm 15.51

^a*P*<0.05 vs 基线组; ^c*P*<0.05 vs 健康对照组. IFN- γ : 干扰素- γ ; IL: 白介素; PEG-IFN α : 聚乙二醇 α 干扰素.

挥免疫损伤作用^[12,13]. 针对慢性乙型肝炎的感染病程中, Yu等^[14]的研究结果提示IL-17激活中性粒细胞促其迁移聚集到受感染的肝细胞发挥免疫损伤作用, 同时刺激细胞因子IL-6、TNF- α 的表达, 这些细胞因子在受感染肝细胞炎症过程中也发挥重要作用. 在此过程中, Th17细胞的功能可受IL-10及TGF- β 的调控^[15]. 本研究发现慢性乙型肝炎血清IL-17水平与健康对照组相比显著升高, 并随着肝损伤程度的加重而升高, 说明IL-17在肝细胞炎症反应中起到

重要作用. 而PEG-IFN α 治疗有效者血清IL-17明显下降. 说明随着乙型肝炎病毒载量的下降, IL-17也随之下降, 肝脏炎性反应减轻, 临床症状缓解.

IL-10是几乎所有淋巴细胞都可分泌的Th2细胞因子, 主要来源于星状细胞、巨噬细胞及肝细胞. IL-10通过抑制Th1细胞增殖而抑制炎症反应, 同时造成机体对侵袭的病原体产生耐受^[16]. 另一方面, IL-10因减少炎症反应对机体的破坏, 对机体产生了保护作用. 本研究

名词解释

乙型病毒性肝炎: 由乙型肝炎病毒引起的、以肝脏炎性病变为主, 并可引起多器官损害的一种疾病. 少数患者可转化为肝硬化或肝癌. 乙型病毒性肝炎无一定的流行期, 一年四季均可发病, 但多属散发. 近年来乙型肝炎发病率呈明显增高的趋势.

同行评价

本文对聚乙二醇干扰素治疗乙型肝炎过程详细全面观察记录, 动态监测患者血清中HBsAg、HBV DNA、ALT、谷草转氨酶以及IFN- γ 、IL-17、IL-10, 为判断治疗效果提供重要指标, 为临床了解乙型肝炎患者肝细胞的损害程度和机体的免疫情况诊治提供依据。该文检测及分析方法较恰当, 论点正确, 条理清楚, 有创新点, 具有科研价值。

结果显示与对照组相比, 乙型肝炎患者血清中IL-10含量明显升高, 说明IL-10抑制了细胞应答过程, 使机体对乙型肝炎病毒产生耐受, 不能将其彻底清除而造成乙型肝炎病毒持续感染。在病例组中, 轻度乙型肝炎患者血清中IL-10含量较重度乙型肝炎患者升高, 提示在乙型肝炎病毒损伤肝细胞的同时, IL-10又对机体起到了保护调节作用, 减轻肝细胞的炎症反应。PEG-IFN α 治疗后血清IL-10较未治疗时明显下降, 说明PEG-IFN α 治疗的患者机体IL-10的水平下降, 有助于清除体内的乙型肝炎病毒, 减轻乙型肝炎患者临床症状。

本研究也发现在PEG-IFN α 治疗48 wk时, 乙型肝炎患者血清中的IFN- γ 、IL-17和IL-10虽然较基线点出现了明显下降, 但仍高于健康对照组, 提示患者机体可能仍存在炎症反应, 其免疫状态仍异于健康人群, 这就意味着乙型肝炎还需通过其他相关药物保护肝功能和减轻炎症反应, 提倡应用中药保肝及调节免疫。

总之, 在临床工作中对乙型肝炎患者血清中IFN- γ 、IL-17和IL-10的含量进行监测, 可了解乙型肝炎病情发展程度, 对指导干扰素等药物的临床应用有重要临床价值。

参考文献

- 1 Chang TT, Gish RG, de Man R, Gadano A, Sollano J, Chao YC, Lok AS, Han KH, Goodman Z, Zhu J, Cross A, DeHertogh D, Wilber R, Colonna R, Apelian D. A comparison of entecavir and lamivudine for HBeAg-positive chronic hepatitis B. *N Engl J Med* 2006; 354: 1001-1010 [PMID: 16525137 DOI: 10.1056/NEJMoa051285]
- 2 Liaw YF. Impact of therapy on the long-term outcome of chronic hepatitis B. *Clin Liver Dis* 2013; 17: 413-423 [PMID: 23905813 DOI: 10.1111/liv.12057]
- 3 Hirzel C, Wandeler G, Owczarek M, Gorgievski-Hrisoho M, Dufour JF, Semmo N, Zürcher S. Molecular epidemiology of hepatitis B virus infection in Switzerland: a retrospective cohort study. *BMC Infect Dis* 2015; 15: 483 [PMID: 26518625 DOI: 10.1186/s12879-015-1234-z]
- 4 陈捷, 王兰兰, 付阳. IL-17、IL-23、TGF- β 和IL-10在乙型肝炎病毒感染中的表达分析. *免疫学杂志* 2012; 28: 231-236
- 5 刘娟娟, 高英堂, 杜智, 杨斌, 经翔, 王毅军, 王凤梅, 刘彤. IL-10基因启动子区单核苷酸多态性与乙型肝炎

炎病毒感染后疾病转归的关系. *世界华人消化杂志* 2010; 18: 1656-1663

- 6 中华医学会肝病学分会, 中华医学会感染病学分会. 慢性乙型肝炎防治指南(2010年版). *肝脏* 2011; 16: 13-24
- 7 Sherman M, Yurdaydin C, Sollano J, Silva M, Liaw YF, Cianciara J, Boron-Kaczmarzka A, Martin P, Goodman Z, Colonna R, Cross A, Denisky G, Kreter B, Hindes R. Entecavir for treatment of lamivudine-refractory, HBeAg-positive chronic hepatitis B. *Gastroenterology* 2006; 130: 2039-2049 [PMID: 16762627 DOI: 10.1053/j.gastro.2006.04.007]
- 8 于帆. 聚乙二醇干扰素 α -2a对慢性乙型肝炎HBeAg阳性患者的临床治疗效果. *河北医学* 2015; 10: 1678-1681
- 9 Schroder K, Hertzog PJ, Ravasi T, Hume DA. Interferon-gamma: an overview of signals, mechanisms and functions. *J Leukoc Biol* 2004; 75: 163-189 [PMID: 14525967 DOI: 10.1189/jlb.0603252]
- 10 尉秀清, 文卓夫, 郑丰平, 姚集鲁. 乙型肝炎患者外周血清肿瘤坏死因子 α 的变化及意义. *中国热带医学* 2007; 7: 861-864
- 11 Park H, Li Z, Yang XO, Chang SH, Nurieva R, Wang YH, Wang Y, Hood L, Zhu Z, Tian Q, Dong C. A distinct lineage of CD4 T cells regulates tissue inflammation by producing interleukin 17. *Nat Immunol* 2005; 6: 1133-1141 [PMID: 16200068 DOI: 10.1038/ni1261]
- 12 Zelante T, De Luca A, Bonifazi P, Montagnoli C, Bozza S, Moretti S, Belladonna ML, Vacca C, Conte C, Mosci P, Bistoni F, Puccetti P, Kastelein RA, Kopf M, Romani L. IL-23 and the Th17 pathway promote inflammation and impair antifungal immune resistance. *Eur J Immunol* 2007; 37: 2695-2706 [PMID: 17899546 DOI: 10.1002/eji.200737409]
- 13 Kelly MN, Kolls JK, Happel K, Schwartzman JD, Schwarzenberger P, Combe C, Moretto M, Khan IA. Interleukin-17/interleukin-17 receptor-mediated signaling is important for generation of an optimal polymorphonuclear response against *Toxoplasma gondii* infection. *Infect Immun* 2005; 73: 617-621 [PMID: 15618203 DOI: 10.1128/IAI.73.1.617-621.2005]
- 14 Yu Xh, Duan H, Wang Wei. Serum levels of macrophage migration inhibitory factor, interleukin-17 and interleukin-10 in patients with HBV-related liver disease. *Chin J Gastroenterol Hepatol* 2012; 6: 560-563 [DOI: 10.3969/j.issn.1006-5709.2012.06.020]
- 15 Zhang JY, Zhang Z, Lin F, Zou ZS, Xu RN, Jin L, Fu JL, Shi F, Shi M, Wang HF, Wang FS. Interleukin-17-producing CD4(+) T cells increase with severity of liver damage in patients with chronic hepatitis B. *Hepatology* 2010; 51: 81-91 [PMID: 19842207 DOI: 10.1002/hep.23273]
- 16 Chan SL, Mo FK, Wong CS, Chan CM, Leung LK, Hui EP, Ma BB, Chan AT, Mok TS, Yeo W. A study of circulating interleukin 10 in prognostication of unresectable hepatocellular carcinoma. *Cancer* 2012; 118: 3984-3992 [PMID: 22180222 DOI: 10.1002/cncr.26726]

编辑: 于明茜 电编: 都珍珍

