

# 葡萄膜炎及其模型中相关细胞因子的研究进展

李剑冰, 徐国兴

基金项目: 国家自然科学基金资助项目 (No. 81271026); 福建省自然科学基金资助项目 (No. 2012J01344)

作者单位: (350005) 中国福建省福州市, 福建医科大学附属第一医院眼科 福建省眼科研究所

作者简介: 李剑冰, 男, 在读硕士研究生, 研究方向: 晶状体、视网膜疾病。

通讯作者: 徐国兴, 男, 教授, 主任医师, 博士研究生导师, 研究方向: 晶状体、视网膜病。fjmuxg@163.com

收稿日期: 2015-03-23 修回日期: 2015-06-11

## Relative cytokines in uveitis and experimental uveitis

Jian-Bing Li, Guo-Xing Xu

**Foundation items:** National Natural Science Foundation of China (No. 81271026); Natural Science Foundation of Fujian Province, China (No. 2012J01344)

Fujian Institute of Ophthalmology, the First Affiliated Hospital of Fujian Medical University, Fuzhou 350005, Fujian Province, China

**Correspondence to:** Guo - Xing Xu. Fujian Institute of Ophthalmology, the First Affiliated Hospital of Fujian Medical University, Fuzhou 350005, Fujian Province, China. fjmuxg@163.com

Received: 2015-03-23 Accepted: 2015-06-11

## Abstract

• Uveitis is a group of inflammatory diseases causing serious impairment of visual function. The precise etiology and pathogenesis remain unclear. It can be induced by infection, trauma, tumor or autoimmune response, of which autoimmune response is the most common. In recent years, the cytokines in the process of inflammatory autoimmune diseases role has become one of research hot spots, its role in the pathogenesis and the relationship between the disease activity more and more attention. This article reviews the effects of interleukin, tumor necrosis factor, interferon and transforming growth factor- $\beta$  in the pathogenesis of uveitis.

• **KEYWORDS:** uveitis; cytokines; T helper cell

**Citation:** Li JB, Xu GX. Relative cytokines in uveitis and experimental uveitis. *Guoji Yanke Zazhi (Int Eye Sci)* 2015;15(7):1172-1175

## 摘要

葡萄膜炎是一类严重损害视功能的炎症性疾病。葡萄膜炎发病机制尚不清楚, 感染、外伤、肿瘤、自身免疫反应均可引起, 以自身免疫反应引起者最为常见。近年来, 细胞因子在自身免疫性疾病的炎症过程中所起作用成为研究

热点之一, 其在发病机制中的作用与疾病活动之间的关系越来越被关注, 我们就干扰素、肿瘤坏死因子、白细胞介素、转化生长因子等与葡萄膜炎发病密切相关的细胞因子作一综述。

**关键词:** 葡萄膜炎; 细胞因子; 辅助性 T 细胞

DOI: 10.3980/j.issn.1672-5123.2015.7.14

**引用:** 李剑冰, 徐国兴. 葡萄膜炎及其模型中相关细胞因子的研究进展. 国际眼科杂志 2015;15(7):1172-1175

## 0 引言

葡萄膜炎是累及葡萄膜、视网膜、视网膜血管及玻璃体的一组严重损害视功能的炎症性疾病。对人类葡萄膜炎进行实验研究受到诸多因素限制, 动物模型的建立为其发病机制及其治疗研究提供了方便。目前有多种物质可诱发实验性葡萄膜炎, 其中以大肠杆菌内毒素或霍乱弧菌内毒素诱导的 (endotoxin induced uveitis, EIU) 和视网膜 S 抗原或光感受器间维生素 A 类结合蛋白诱导的实验性自身免疫性葡萄膜炎 (experimental autoimmune uveoretinitis, EAU) 最为常用。葡萄膜炎确切的发病机制尚不清楚, 感染、外伤、肿瘤、自身免疫反应均可引起, 以自身免疫反应引起者最为常见。初始 CD4<sup>+</sup>T 细胞在 T 细胞受体介导下活化, 继而可分化为至少 4 个主要亚型, 分别为 TH1, TH2, TH17 和 Treg 细胞, 参与不同类型的免疫应答。TH1 细胞主要分泌 IL-2, TNF- $\alpha$ , IFN- $\gamma$  及 IL-12 等, 主要与细胞免疫介导的炎症反应有关, 是传统的致炎性细胞群。近几年的研究发现了一类能够独立介导以 IL-17 为主的免疫应答的新型的致炎性 Th17 细胞群。目前研究认为, 葡萄膜炎是由 Th1 与 Th17 细胞介导的自身免疫性疾病, 两者在不同条件下相互影响, 分别或同时发挥致病作用<sup>[1]</sup>。Th2 细胞主要分泌 IL-4, IL-10 等, 可以抑制免疫应答, 保护组织免受炎症因子的破坏, 起到保护作用。Treg 细胞是主要的调节性效应 T 细胞, 主要的效应细胞因子是 TGF- $\beta$  和 IL-10, 发挥维持自身免疫耐受及负调节免疫反应的作用。各细胞亚群间通过复杂的细胞因子网络介导自身免疫反应和炎症反应。近年来, 细胞因子在自身免疫性疾病的炎症过程中所起作用成为研究热点之一, 其在葡萄膜炎发病机制中的作用与疾病活动之间的关系越来越被关注, 现就干扰素、肿瘤坏死因子、白细胞介素、转化生长因子等与葡萄膜炎发病密切相关的细胞因子作一综述。

## 1 干扰素

目前, 一般将干扰素 (Interferon, IFN) 分为 I 型和 II 型两类, I 型干扰素主要包括 IFN- $\alpha$  和 IFN- $\beta$ , II 型只包括 IFN- $\gamma$ 。IFN- $\alpha$  主要由白细胞产生, IFN- $\beta$  主要由成纤维细胞产生, 它们具有相似的生物学活性, 结合相同的细胞受体。IFN- $\gamma$  主要由 T 细胞和 NK 细胞产生, 其理化性质及生物学活性与 I 型干扰素明显不同。

IFN- $\gamma$  是 Th1 细胞群的标记因子。IFN- $\gamma$  通过激活巨噬细胞产生细胞因子如 TNF, IL-1 $\beta$  或释放活性氧和一氧化氮参与细胞毒性反应,从而诱导固有性免疫<sup>[2]</sup>。IFN- $\gamma$  和 TNF- $\alpha$ , IL-1 一样,具有强大的致葡萄膜炎活性。玻璃体腔注射一定量的 IFN- $\gamma$  可诱发眼内显著的炎症反应<sup>[3]</sup>。另外 IFN- $\gamma$  通过诱导多种细胞表达 MHC II 类分子表达,进而通过抗原呈递作用促进获得性免疫。李光达等<sup>[4]</sup>研究证实在 EAU 中外周血 IFN- $\gamma$  含量显著升高,而受累眼及淋巴结组织 IFN- $\gamma$  也呈高表达,且与炎症程度呈正相关。然而, Grajewski 等<sup>[5]</sup>研究表明固有性的 IFN- $\gamma$  遗传缺失或被抗体抵消后,不会阻止 EAU 的发展反而使疾病加剧,说明 IFN- $\gamma$  在葡萄膜炎的病理过程中起保护性的作用,并认为 IFN- $\gamma$  是起致病性还是保护性取决于它产生在疾病的哪个时期及不同的 EAU 模型。

I 型干扰素具有抗病毒、抗肿瘤及免疫调节等多种生物功能,作为生物制剂,在治疗葡萄膜炎表面也表现较好的效果。IFN- $\alpha$  对 EAU 的发生发展具有一定抑制作用,其机制可能与 IFN- $\alpha$  能下调 TNF- $\alpha$  的表达有关。Liu 等<sup>[6]</sup>发现 IFN- $\alpha$  可以显著降低活动期白塞氏病患者外周血单核细胞及 CD4<sup>+</sup>T 细胞表达 IL-17 水平,同时促进 IL-10 的产生。IFN- $\beta$  对葡萄膜炎也有一定的治疗价值,其机制可能与下调 Th1, Th17 细胞的表达及降低炎症细胞浸润有关。Sun 等<sup>[7]</sup>研究发现多次皮下注射 IFN- $\beta$  能够明显抑制 EAU 的炎症反应,伴随 IFN- $\gamma$ , IL-17 的表达下调和 IL-10 的水平升高;在体外实验中,IFN- $\beta$  能够直接抑制 T 细胞向 Th17 极化。

## 2 肿瘤坏死因子

肿瘤坏死因子(Tumor necrosis factor- $\alpha$ , TNF- $\alpha$ ) 是 Th1 反应的主要炎症介质。主要由活化的单核吞噬细胞产生,可激活淋巴细胞,趋化白细胞浸润至炎症组织,诱导生成 IL-1, IL-6, IL-8、一氧化氮、前列腺素、黏附分子和金属蛋白酶等<sup>[8]</sup>。Xu 等<sup>[9]</sup>研究发现血清和房水内的 TNF- $\alpha$  水平在 EIU 早期即增高。Rao 等<sup>[10]</sup>研究发现在 EAU 中 TNF- $\alpha$  不仅仅在炎症细胞中高表达,在视网膜中的一些小胶质细胞、Müller 细胞和 RPE 细胞中也存在高表达。Sugita 等<sup>[11]</sup>研究发现,在活动期的白塞氏病患者的前房和玻璃体中 TNF- $\alpha$  水平显著升高,并通过抗 TNF- $\alpha$  治疗后,发现体内的 Th17 的分化受到抑制。说明 TNF- $\alpha$  亦能够诱导 Th17 的分化,从而发挥致炎作用。以上均表明 TNF- $\alpha$  在葡萄膜炎的发病机制中起关键作用。多中心的回顾性研究<sup>[12]</sup>报道英夫利昔单抗降低了白塞氏病患者的眼部疾病发病频率并改善视敏度,普遍耐受良好,且很少有严重的不良事件,该结果显示出了抗 TNF- $\alpha$  制剂良好的应用前景。

## 3 白介素

1979 年第二届淋巴因子国际大会将介导白细胞间相互作用的一些细胞因子命名为白细胞介素(Interleukin, IL),并以阿拉伯数字排序。至今已正式命名的 IL 已达近 30 种之多。下面就与葡萄膜炎有密切关系的 IL 进行列举。

**3.1 IL-1** IL-1 是一种常见而重要的致炎因子。IL-1 具有 IL-1 $\alpha$  和 IL-1 $\beta$  两种形式。其中 IL-1 $\alpha$  主要存在于细胞内,IL-1 $\beta$  主要存在于体液中,故 IL-1 的生物学作用主要由 IL-1 $\beta$  介导<sup>[13]</sup>。Luna 等<sup>[14]</sup>研究发现玻璃体腔内注射一定量的 IL-1,视网膜毛细血管通透性增高,色素上皮

细胞间紧密连接开放,导致眼内血-视网膜屏障破坏,诱发实验性葡萄膜炎。Lim 等<sup>[15]</sup>研究发现重组人类 IL-1 受体拮抗剂(IL-1RA)在小鼠中能够抑制免疫介导的炎症反应,降低 EAU 发生。但也有研究证实 IL-1RA 对 EIU 却无显著影响,这可能与炎症反应的交叠性有关,且炎症的触发可能涉及许多细胞因子<sup>[16]</sup>。

**3.2 IL-4** IL-4 由肥大细胞,嗜碱粒细胞等分泌,促进 Th0 向 Th2 分化,同时抑制 IL-2, IL-12 和 IFN- $\gamma$  的产生,参与调节 Th1 与 Th2 之间的平衡,对白血病、肿瘤、自身免疫性疾病和感染性疾病有治疗作用。侯彬等<sup>[17]</sup>研究发现 IL-4 表达量的变化与 EAU 的病情变化呈现相反趋势,与组织病理学评分呈负相关。有学者尝试使用外源性 IL-4 作为免疫疗法的一种策略,尽管在实验性过敏性脑脊髓炎取得了令人喜悦的结果,但在 EAU 模型则获得相反的结果。Ramanathan 等<sup>[18]</sup>使用外源性 IL-4 治疗实验性自身免疫性葡萄膜炎大鼠,有趣的是,炎症反应加重,并且体内 TNF- $\alpha$ , IFN- $\gamma$  的水平升高,提示 IL-4 可能具有双向调节的作用。

**3.3 IL-6** IL-6 具有致炎活性,可由 TNF- $\alpha$ , IFN- $\gamma$  和 IL-1 快速诱导产生,促进免疫细胞增殖,活化巨噬细胞、T 淋巴细胞、B 淋巴细胞功能。Tuo 等<sup>[19]</sup>研究发现 EIU 中血清和眼内液 IL-6 水平显著升高,并与 EIU 的严重程度有相关性,提示是眼内炎症反应的重要介质。郑曰忠等<sup>[20]</sup>报道葡萄膜炎患者急性期血清 IFN- $\gamma$ , TNF- $\alpha$  和 IL-6 水平明显高于治疗恢复期和对照者,并且与其初诊时视力呈明显负相关。最近又被发现 IL-6 对于 Th17 细胞的分化起十分重要的作用。TGF- $\beta$  和 IL-6 是 Th17 细胞分化所必需的细胞因子<sup>[21]</sup>。IL-6 缺失的小鼠对 EAU 有抵抗。Shim 等<sup>[22]</sup>报道在用 I 型单纯疱疹病毒诱导小鼠白塞氏病模型中,应用 IL-6 干扰小 RNA 治疗后,可使 IL-6 的表达下调并上调 Treg 细胞和抑制 Th17 细胞,从而促进炎症消散。

**3.4 IL-8** IL-8 是一种趋化因子,目前人们发现,至少存在两种 IL-8 受体,一种可以特异性结合 IL-8,即 CXCR1;另一种受体 CXCR2<sup>[22]</sup>。通过对动物模型的研究发现,虽然 Th1 和 Th17 都能诱导 EAU 的产生,但它们招募到眼内的炎性因子却不同。将极化的 Th1 注入 EAU 的小鼠眼内,通过分泌 IL-12 和 IFN- $\gamma$  刺激诱导 IL-8 产生,从而导致单核细胞浸润。而极化的 Th17 则通过分泌 IL-17 诱导 IL-8 产生和中性粒细胞浸润。脂多糖诱导的葡萄膜炎引起 IL-8 介导中性粒细胞浸润和 MCP-1 介导单核细胞浸润及蛋白质渗漏<sup>[23]</sup>。

**3.5 IL-10** IL-10 被认为是一种重要的抗炎细胞因子,可抑制 Th1 细胞产生 IFN- $\gamma$  和 TNF- $\alpha$ ,抑制 T 细胞活化。Rizzo 等<sup>[24]</sup>实验中发现 EAU 晚期 IL-10 mRNA 表达增加,且与疾病消退相关,早期给予可使炎症反应明显减轻,且 IL-10 mRNA 的高表达与 IFN- $\gamma$  和 TNF- $\alpha$  的下调相一致,减轻 Th1 应答反应。有学者认为 IL-10 在 EAU 后期升高是介导 EAU 自然恢复的机制之一<sup>[25]</sup>。王少程等<sup>[26]</sup>研究发现 IL-10 能显著抑制 EIU 模型中 TNF- $\alpha$  和 IL-6 产生,减轻 EIU 眼部表现和病理损害,具有治疗 EIU 的作用。IL-10 也是前房相关性免疫偏离现象(ACAID)的主要介质之一,阻止眼局部自身免疫的发生<sup>[27]</sup>。

**3.6 IL-12** IL-12 是一类由 p40 和 p35 组成的异二聚体蛋白,是由抗原呈递细胞分泌,能够促进 NK 细胞和 T 细



胞增殖,诱导前体 Th0 细胞向 Th1 细胞方向分化,产生 IFN- $\gamma$  等促炎细胞因子,而 IFN- $\gamma$  也可以促进 IL-12 的产生,从而形成正反馈调节,因此,IL-12 对 Th1 细胞的分化有决定性作用<sup>[28]</sup>。王红等<sup>[29]</sup>在 EAU 动物模型过程中发现,IL-12 在临床炎症反应最为明显的免疫后 14d 明显升高,达到最高峰,并与 IFN- $\gamma$  的变化类似。

**3.7 IL-17** 目前认为 IL-17 家族中至少存在 6 个成员,包括 IL-17A,IL-17B,IL-17C,IL-17D,IL-17E,IL-17F,其中通常所指的 IL-17 是指 IL-17A,也是其主要的效应因子。最近研究发现 IL-17 主要由一种新的 CD4<sup>+</sup>T 细胞 Th17 细胞分泌,调节多种炎症介质的产生,参与多种炎症及自身免疫性疾病的发病机制<sup>[30]</sup>。IL-17 与葡萄膜炎关系是目前研究的热点。Luger 等<sup>[31]</sup>发现在缺乏 IFN- $\gamma$  时,IL-17 能够单独诱导 EAU 的发生。梁亮等<sup>[30]</sup>研究发现 IL-17 蛋白在 EAU 动物模型的虹膜、睫状体、视网膜组织中均有表达,并且表达量与眼部炎症反应程度变化相一致,而在正常动物与阴性对照组中并无 IL-17 蛋白的表达。Zhang 等<sup>[32]</sup>应用 IL-17 抗体对 EAU 大鼠进行治疗,治疗后 IFN- $\gamma$  的水平增加,但阻断 IL-17 的致炎作用最终显著减轻了 EAU 的症状,说明在 EAU 的发病过程中 IL-17 比 IFN- $\gamma$  具有更重要的地位。这些结果证实,IL-17 是葡萄膜炎疾病重要细胞因子且 Th17 细胞系具有独立的致葡萄膜炎活性。Yoshimura 等<sup>[33]</sup>用 IRBP 免疫 IL-17 基因敲除型小鼠建立 EAU 模型,观察发现 IL-17 基因敲除型小鼠同野生型小鼠早期 EAU 的病变早期表现相似。在后期阶段,IL-17 基因敲除型小鼠的病变严重程度较野生型明显减轻。野生型和 IL-17 基因敲除型小鼠 IFN- $\gamma$  的表达具有显著性差异。如果阻断 IFN- $\gamma$  和 IL-4 则导致 EAU 后期恶化同时伴随 IL-17 产生增加,因而表明 IL-17/Th17 参与了后期 EAU 的发生发展,Th1 和 Th17 可能分别参与了 EAU 的不同过程。还提示了 Th17 细胞及其效应因子 IL-17 可能与 EAU 的慢性发病有关,但仍需进一步的研究来更好地描述这一途径。

**3.8 IL-22** 最近又有新的亚型被提出,也就是 Th22,以分泌 IL-22 为主,是继 IL-17 的研究热潮之后,成为新的研究热点<sup>[34]</sup>。IL-22 参与了多种自身免疫性疾病的发生,其具体机制尚存在争议。大量研究发现 IL-22 表达的增加多见于 T 细胞参与调节的慢性疾病中,如类风湿关节炎、银屑病、炎症肠病等,并且在这一类疾病的发病机制中具有重要作用。同样,在葡萄膜炎中,IL-22 也表现出复杂功能。Ke 等<sup>[35]</sup>研究报道在 EAU 模型中,腹腔注射小剂量的 IL-22 可显著缓解眼内炎症,机制研究认为 IL-22 可通过作用 CD11b+ 抗原提呈细胞从而发挥保护机体作用。Li 等<sup>[36]</sup>报道了 IL-22 在非感染性葡萄膜炎患者的外周血单核细胞中 IL-22mRNA 表达增加,体外实验进一步提示 IL-22 可诱导人视网膜色素上皮细胞凋亡并破坏其形成的膜的完整性,进而引起眼内组织的严重反应。

**3.9 IL-23** 目前许多研究支持在炎症和免疫性疾病中存在 IL-23/IL-17 轴并在发病机制中处于重要的地位。IL-23 虽然不是 Th17 分化必需因子,但它是 Th17 重要存活因子<sup>[37]</sup>。许多研究证明,缺乏 IL-23 的小鼠体内几乎检测不到 Th17 细胞存在<sup>[38]</sup>。IL-23 由一个与 IL-12 共享的 p40 链与单独的 p19 链结合形成。早期研究已经发现 p40 基因敲除或蛋白中和可明显减轻 EAU 严重程度,现在认为实际上是同时削弱了 Th1 和 Th17 反应,从而显著

减轻炎症反应<sup>[39]</sup>。Luger 等<sup>[31]</sup>在实验中发现诱导动物模型的同时使用 IL-23p19 特异性抗体可以明显抑制发病,但在诱导模型发病后使用 IL-23p19 特异性抗体则无法达到缓解的病情目的。在不同诱导期使用 IL-17 抗体都能减轻病情且不受时间限制却无法抑制发病。因此有学者认为葡萄膜炎的发病过程中 IL-23 可能扮演更为重要的作用,不仅是促进 IL-17 的致炎作用。

**3.10 IL-27** IL-27 是新近发现的另外一种 IL-12 家族成员它由 IL-12p40 相关蛋白 EB13 和 IL-12p35 相关蛋白 p28 组成。IL-27 具有广泛的免疫调节作用,可以对多种免疫细胞群发挥作用,参与了多种自身免疫性疾病的发展过程。IL-27 在 EAU 的发生发展中也具有重要的作用,类似 IFN- $\gamma$ ,IL-27 在 EAU 中可能具有致病性和保护性双重角色。Sonoda 等<sup>[40]</sup>通过敲除 IL-27 受体基因发现 IL-27 促进了 EAU 早期 Th1 型反应的分化及增殖,是 EAU 发病的重要的促炎因子。Amadi-Obi 等<sup>[41]</sup>在 EAU 中研究发现视网膜神经节细胞以及光感受器细胞持续性地表达 IL-27,IL-27 抑制 Th17 细胞的分化从而保护视网膜组织在 EAU 病程中受到损害。目前关于 IL-27 在 EAU 中研究较少,具体的作用及机制仍需要进一步探讨。

#### 4 转化生长因子

转化生长因子(Transforming growth factor- $\beta$ ,TGF- $\beta$ )是一种重要的免疫抑制性细胞因子,眼球中十分丰富包括眼球细胞如睫状体上皮和 RPE,有至少六种 TGF- $\beta$ ,并经常以 TGF- $\beta$ 2 的方式被发现<sup>[2]</sup>。TGF- $\beta$  是 ACAID 发生发展过程中非常重要的细胞因子。Cousins 等<sup>[42]</sup>最早证明了眼内微环境的免疫抑制特性,并发现虹膜睫状体培养上清液的免疫抑制活性可被抗 TGF- $\beta$  抗体中和。最近 TGF- $\beta$  被认定是 Th17 和 Treg 细胞分化的关键细胞因子。在 TGF- $\beta$  浓度较高时,Th0 向 Treg 方向分化,并拮抗转录因子 ROR $\gamma$ t 的促 Th17 分化作用,从而抑制 Th17 细胞的分化;在 TGF- $\beta$  浓度较低且 IL-6 存在的条件下,Th0 细胞则向 Th17 分化<sup>[43]</sup>。由此可以看出 Th17 细胞与 Treg 细胞的诱导分化过程之间存在微妙的调控关系。研究报道在葡萄膜炎患者中,房水中成熟的 TGF- $\beta$  水平是下降的,它的减少被认为是促进疾病发展并支持其潜在的调节功能<sup>[44]</sup>。

#### 5 结语

综上所述,细胞因子在葡萄膜炎过程中起着重要的作用,细胞因子之间的动态平衡可能决定了炎症反应的发生发展和结局。过量的细胞浸润及细胞因子将引起葡萄膜炎炎症反应。因此,确定细胞因子对葡萄膜炎的作用,不仅有助于发病机制的探讨,进而为葡萄膜炎的诊断治疗提供新思路,同时为探索新的治疗药物和方法提供理论依据。

#### 参考文献

- 1 Luger D, Silver PB, Tang J, et al. Either a Th17 or a Th1 effector response can drive autoimmunity: conditions of disease induction affect dominant effector category. *J Exp Med* 2008;205(4):799-810
- 2 王宜强. 眼科基础医学. 北京:人民军医出版社 2010;375-378
- 3 Tang ML, Varigos G, Kemp AS. Reduced interferon-gamma (IFN- $\gamma$ ) secretion with increased INF-gamma mRNA expression in atopic dermatitis:evidence for a post-transcriptional defect. *Clin Exp Immunol* 1994;97(3):483-490
- 4 李光达,李筱荣,袁立飞,等. IL-17、IFN- $\gamma$  在大鼠自体免疫性葡萄膜炎视网膜的表达及其意义. *眼科新进展* 2011;31(11):1008-1011

- 5 Grajewski RS, Hansen AM, Agarwal RK, *et al.* Activation of invariant NKT cells ameliorates experimental ocular autoimmunity by a mechanism involving innate IFN- $\gamma$  production and dampening of the adaptive Th1 and Th17 responses. *J Immunol* 2008;181(7):4791-4797
- 6 Liu X, Yang P, Wang C, *et al.* IFN- $\alpha$  blocks IL-17 production by peripheral blood mononuclear cells in Behcet's disease. *Rheumatology (Oxford)* 2011;50(2):293-298
- 7 Sun M, Yang Y, Yang P, *et al.* Regulatory effects of IFN- $\beta$  on the development of experimental autoimmune uveoretinitis in B10RIII mice. *PLoS One* 2011;6(5):e19870
- 8 许颖知, 卢弘. 细胞因子与急性前葡萄膜炎. 眼科新进展 2010;30(1):94-97
- 9 Xu Y, Chen W, Lu H, *et al.* The expression of cytokines in the aqueous humor and serum during endotoxin-induced uveitis in C3H/HeN mice. *Mol Vis* 2010;16:1689-1695
- 10 Rao NA, Kimoto T, Zamir E, *et al.* Pathogenic role of retinal microglia in experimental uveoretinitis. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 2003;44(1):22-31
- 11 Sugita S, Kawazoe Y, Imai A, *et al.* Inhibition of Th17 differentiation by anti-TNF- $\alpha$  therapy in uveitis patients with Behcet's disease. *Arthritis Res Ther* 2012;14(3):R99
- 12 Takeuchi M, Kezuka T, Sugita S, *et al.* Evaluation of the long-term efficacy and safety of infliximab treatment for uveitis in Behcet's disease: a multicenter study. *Ophthalmology* 2014;121(10):1877-1884
- 13 朱明琼. 白介素-1与眼底病变. 现代医药卫生 2013;29(2):235-237
- 14 Luna JD, Chan CC, Derevjani NL, *et al.* Blood-retinal barrier (BRB) breakdown in experimental autoimmune uveoretinitis: comparison with vascular endothelial growth factor, tumor necrosis factor alpha, and interleukin-1beta-mediated breakdown. *J Neurosci Res* 1997;49(3):268-280
- 15 Lim WK, Fujimoto C, Ursea R, *et al.* Suppression of immune-mediated ocular inflammation in mice by interleukin 1 receptor antagonist administration. *Arch Ophthalmol* 2005;123(7):957-963
- 16 李志杰, 彭广华. 细胞因子与眼内炎症. 眼科新进展 2000;20(3):169-171
- 17 侯彬, 沈琳, 王红, 等. 白细胞介素-17、白细胞介素-4及 $\gamma$ 干扰素在实验性自身免疫性葡萄膜炎中的表达. 中华眼底病杂志 2014;30(4):386-389
- 18 Ramanathan S, de Koza K, Saoudi A, *et al.* Recombinant IL-4 aggravates experimental autoimmune uveoretinitis in rats. *J Immunol* 1996;157(5):2209-2215
- 19 Tuo J, Tuailon N, Shen D, *et al.* Endotoxin-induced uveitis in cyclooxygenase-2-deficient mice. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 2004;45(7):2306-2313
- 20 郑曰忠, 时冀川. 葡萄膜炎患者血清干扰素- $\gamma$ 、肿瘤坏死因子- $\alpha$ 和白细胞介素-6水平的检测及意义. 中华眼底病杂志 2008;24(5):325-328
- 21 Mangan PR, Harrington LE, O'Quinn DB. Transforming growth factor-beta induces development of the T(H) 17 lineage. *Nature* 2006;441(7090):231-234
- 22 Shim J, Byun HO, Lee YD, *et al.* Interleukin-6 small interfering RNA improved the herpes simplex virus-induced systemic inflammation in vivo Behcet's disease-like mouse model. *Gene Ther* 2009;16(3):415-425
- 23 王振华. 白细胞介素-8在葡萄膜炎发病机制中的作用. 中华实验眼科杂志 2014;32(7):648-652
- 24 Rizzo LV, Xu H, Chan CC, *et al.* IL-10 has a protective role in experimental autoimmune uveoretinitis. *Int Immunol* 1998;10(6):807-814
- 25 Tilton RG, Chang K, Corbett JA, *et al.* Endotoxin-induced uveitis in the rat is attenuated by inhibition of nitric oxide production. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 1994;35(8):3278-3288
- 26 王少程, 葛庆曼, 林锦镛, 等. 白细胞介素-10对内毒素诱导的实验性葡萄膜炎的治疗作用. 中华眼底病杂志 2010;26(5):439-443
- 27 D'Orazio TJ, Niederkorn JY. A novel role for TGF- $\beta$  and IL-10 in the induction of immune privilege. *J Immunol* 1998;160(5):2089-2098
- 28 王燕平, 李晓玉, 孙兵, 等. Th1/Th2极化: 实验性自身免疫性葡萄膜炎. 上海免疫学杂志 2001;21(6):382-384
- 29 王红, 周增超, 彭晓燕, 等. 细胞因子信号传导抑制因子在实验性自身免疫性葡萄膜炎视网膜内的表达. 中华眼科杂志 2008;44(10):876-882
- 30 梁亮, 王红, 彭晓燕, 等. IL-17在实验性自身免疫性葡萄膜炎大鼠模型眼部的表达. 眼科研究 2010;28(4):315-318
- 31 Luger D, Silver PB, Tang J, *et al.* Either a Th17 or a Th1 effector response can drive autoimmunity; conditions of disease induction affect dominant effector category. *J Exp Med* 2008;205(4):799-810
- 32 Zhang R, Qian J, Guo J, *et al.* Suppression of experimental autoimmune uveoretinitis by Anti-IL-17 antibody. *Curr Eye Res* 2009;34(4):297-303
- 33 Yoshimura T, Sonoda KH, Miyazaki Y, *et al.* Differential roles for IFN- $\gamma$  and IL-17 in experimental autoimmune uveoretinitis. *Int Immunol* 2008;20(2):209-214
- 34 Eyerich S, Eyerich K, Pennino D, *et al.* Th22 cells represent a distinct human T cell subset involved in epidermal immunity and remodeling. *J Clin Invest* 2009;119(12):3573-3585
- 35 Ke Y, Sun D, Jiang G, *et al.* IL-22-induced regulatory CD11b+ antigen-presenting cells suppress experimental autoimmune uveitis. *J Immunol* 2011;187(5):2130-2139
- 36 Li Z, Liu B, Maminishkis A, *et al.* Gene expression profiling in autoimmune noninfectious uveitis disease. *J Immunol* 2008;181(7):5147-5157
- 37 Yoshimura T, Sonoda KH, Ohquro N, *et al.* Involvement of Th17 cells and the effect of anti-IL-6 therapy in autoimmune uveitis. *Rheumatology (Oxford)* 2009;48(4):347-354
- 38 Harrington LE, Mangan PR, Weaver CT. Expanding the effector CD4 T-cell repertoire: the Th17 lineage. *Curr Opin Immunol* 2006;18(3):349-356
- 39 陈颖, 杨培增. 自身免疫性葡萄膜炎发病机制的研究进展. 实用医院临床杂志 2010;7(6):12-15
- 40 Sonoda KH, Yoshimura T, Takeda A, *et al.* WSX-1 plays a significant role for the initiation of experimental autoimmune uveitis. *Int Immunol* 2007;19(1):93-98
- 41 Amadi-Obi A, Yu CR, Liu X, *et al.* Th17 cells contribute to uveitis and scleritis and are expanded by IL-2 and inhibited by IL-27/STAT1. *Nat Med* 2007;13(6):711-718
- 42 Cousins SW, McCabe MM, Danielpour D, *et al.* Identification of transforming growth factor-beta as an immunosuppressive factor in aqueous humor. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 1991;32(8):2201-2211
- 43 Zhou L, Lopes JE, Chong MM, *et al.* TGF- $\beta$ -induced Foxp3 inhibits T(H) 17 cell differentiation by antagonizing ROR $\gamma$  function. *Nature* 2008;453(7192):236-240
- 44 滕达, 毕宏生, 崔彦, 等. 葡萄膜炎相关细胞因子的研究进展. 中国实用眼科杂志 2013;31(11):1382-1386