

HLA-B27 阳性与阴性葡萄膜炎患者外周血中炎症因子表达研究

王洪亚¹, 郑文¹, 戴永刚¹, 周玮琰², 孙进学¹

引用:王洪亚,郑文,戴永刚,等. HLA-B27 阳性与阴性葡萄膜炎患者外周血中炎症因子表达研究. 国际眼科杂志 2022;22(9):1559-1563

基金项目:山东省医药卫生科技发展计划项目(No.202003041242)

作者单位:¹(250031)中国山东省济南市,山东省立第三医院检验科;²(250021)中国山东省济南市,山东第一医科大学附属省立医院眼科

作者简介:王洪亚,毕业于北京大学,硕士研究生,主治医师,研究方向:眼科相关检验诊断。

通讯作者:孙进学,毕业于山东大学,本科,主任技师,研究方向:临床检验诊断. sunjinxue2011@163.com

收稿日期:2022-04-24 修回日期:2022-08-08

摘要

目的:通过分析比较人白细胞抗原-B27(HLA-B27)阳性及阴性葡萄膜炎患者外周血中炎症因子的表达变化情况,探讨其相关性。

方法:回顾性研究。选取2020-01/2022-04我院初诊为葡萄膜炎的患者76例,采集静脉血分离有核细胞,用流式细胞术(直接免疫荧光法)检测HLA-B27,分成HLA-B27阳性组($\geq 90\%$)35例和HLA-B27阴性组($\leq 5\%$)41例。提取全血RNA,用RT-qPCR方法检测并比较白细胞介素-1 β (IL-1 β)、白细胞介素-6(IL-6)、白细胞介素-10(IL-10)、蛋白酶激活受体2(PAR2)、肿瘤坏死因子- α (TNF- α)、白细胞介素增强因子-3(ILF3)mRNA表达。

结果:两组患者IL-1 β 、IL-10、PAR2、TNF- α mRNA表达均无差异(均 $P>0.05$)。HLA-B27阳性组患者IL-6 mRNA较HLA-B27阴性组升高,ILF3 mRNA较HLA-B27阴性组降低(均 $P<0.05$)。

结论:HLA-B27阳性相关的葡萄膜炎患者外周血中炎症指标IL-6表达显著升高,ILF3较HLA-B27阴性组表达下降,可作为其辅助诊疗指标。

关键词:葡萄膜炎;人白细胞抗原-27(HLA-B27);炎症因子

DOI:10.3980/j.issn.1672-5123.2022.9.28

Expression of inflammatory factors in peripheral blood of patients with HLA-B27 positive and negative uveitis

Hong-Ya Wang¹, Wen Zheng¹, Yong-Gang Dai¹, Wei-Yan Zhou², Jin-Xue Sun¹

Foundation item: Shandong Medical and Health Science and

Technology Development Planning Project (No.202003041242)

¹Department of Clinical Laboratory, Shandong Provincial Third Hospital, Jinan 250031, Shandong Province, China; ²Department of Ophthalmology, Shandong Provincial Hospital Affiliated to Shandong First Medical University, Jinan 250021, Shandong Province, China

Correspondence to: Jin-Xue Sun. Department of Clinical Laboratory, Shandong Provincial Third Hospital, Jinan 250031, Shandong Province, China. sunjinxue2011@163.com

Received: 2022-04-24 Accepted: 2022-08-08

Abstract

• **AIM:** To explore the correlation by analyzing and comparing the expression of inflammatory factors in peripheral blood of human leukocyte antigen-B27 (HLA-B27) positive and negative uveitis patients.

• **METHODS:** All 76 patients first diagnosed with uveitis in our hospital from January 2020 to April 2022 were screened in this retrospective study. Nucleated cells were isolated from human venous blood, and HLA-B27 was detected by flow cytometry (direct immunofluorescence), the patients were divided into the HLA-B27-positive group ($\geq 90\%$) in 35 cases and HLA-B27-negative group ($\leq 5\%$) in 41 cases. The whole blood RNA was extracted. The mRNA expression of interleukin-1 β (IL-1 β), interleukin-6 (IL-6), interleukin-10 (IL-10), protease activated receptor 2 (PAR2), tumor necrosis factor- α (TNF- α), interleukin enhancer-binding factor-3 (ILF3) were detected and compared by RT-qPCR.

• **RESULTS:** The IL-1 β , IL-10, PAR2 and TNF- α mRNA were observed no difference between the two groups of patients (all $P>0.05$). The IL-6 mRNA in the patients of HLA-B27-positive group was higher than in the HLA-B27-negative group, the ILF3 mRNA was lower than that in the negative group (all $P<0.05$).

• **CONCLUSION:** The expression level of IL-6 in peripheral blood was significantly increased and ILF3 was decreased in HLA-B27-positive group, which can be used as auxiliary indicators for diagnosis and treatment of HLA-B27-positive uveitis.

• **KEYWORDS:** uveitis; human leukocyte antigen-27 (HLA-B27); inflammatory factor

Citation: Wang HY, Zheng W, Dai YG, et al. Expression of inflammatory factors in peripheral blood of patients with HLA-B27 positive and negative uveitis. *Guoji Yanke Zazhi (Int Eye Sci)* 2022; 22(9):1559-1563

0 引言

葡萄膜炎是一种临床上可以导致严重视力下降的疾病,是全球排名第五位的致盲眼病。该病发病年龄多较为

年轻,对个人家庭以及国家影响较大。因此,葡萄膜炎的诊断、治疗及发病机制越来越受到重视。其类型众多,确切发病机制至今尚不完全清楚,目前普遍认为自身免疫紊乱所致的葡萄膜炎是其中最为常见和重要的类型^[1]。所以目前大量的研究力求从免疫学的角度探讨其详细的发病机制。近年来人白细胞抗原-B27(human leucocyte antigen-B27,HLA-B27)被认为与葡萄膜炎的发生发展有着密切的关系^[2],HLA-B27阳性的葡萄膜炎患者被认为比阴性患者发病更早且更易复发,但是目前这两类患者的具体发病机制区别尚未明确,因此我们的研究对这两类葡萄膜炎患者的外周血中的炎症因子进行相关研究,旨在探讨其可能的发病机制,为寻求新的诊断及治疗方法提供依据。

1 对象和方法

1.1 对象

回顾性研究。选取2020-01/2022-04山东省立第三医院初诊的葡萄膜炎患者76例。所有纳入研究的病例均具有不同程度的眼红、眼痛、畏光、流泪、视物模糊等临床表现,裂隙灯检查可见不同程度的瞳孔缩小或后粘连、前房闪辉、角膜后见呈尘状或羊脂状的沉着物(keratic precipitates,KP)、睫状体充血、晶状体表面色素沉着。纳入标准:初发病例,经专业眼科医生确诊为葡萄膜炎。排除标准:(1)近1mo内服用免疫抑制剂、免疫调节剂、糖皮质激素、抗生素等者;(2)合并眼部外伤史或其他眼部疾病反复发作史者;(3)合并感染性疾病者。本研究采用废弃的检测后标本,经医院医学伦理委员会批准,符合伦理要求。研究期间所有研究对象的个人信息均保密,征得患者及家属知情同意。

1.2 方法

采集所有患者空腹静脉血置于EDTA-K2抗凝试管中,所有标本均于当天应用流式细胞术完成HLA-B27的检测。将剩余标本提取全血RNA,用RT-qPCR方法检测炎症指标:白细胞介素-1 β (IL-1 β)、白细胞介素-6(IL-6)、白细胞介素-10(IL-10)、蛋白酶激活受体2(PAR2)、肿瘤坏死因子- α (TNF- α)、白细胞介素增强因子3(ILF3)。

1.2.1 仪器与试剂

HLA-B27检测使用的流式细胞仪为美国贝克曼库尔特公司生产8色(CytoFLE)。HLA-B27-FITC/HLA-B7-PE检测试剂盒和溶血素为美国贝克曼库尔特生产的配套试剂。采用Trizol试剂提取全血总RNA,炎症因子mRNA检测引物合成于上海生工,具体序列如表1所示,RT-qPCR使用的是罗氏LightCycler 480 II实时荧光定量PCR仪器及其配套试剂。

1.2.2 流式细胞术检测 HLA-B27

向检测管中依次加入10 μ L检测抗体和50 μ L的EDTA-K2抗凝外周血,振荡混匀后置于室温避光处孵育15min,然后每管加入0.5mL溶血素,混匀后避光孵育10min,加入0.5mL 0.9%生理盐水,振荡混匀后2000r/min离心5min,弃掉上清液,加2mL 0.9%生理盐水,振荡混匀后2000r/min离心5min,弃掉上清液,每管加0.5mL 0.9%生理盐水,振荡混匀后流式细胞仪上机检测分析。CytoFLEX流式细胞仪通过FSC和SSC双参数图圈定淋巴细胞亚群设门,然后分析淋巴细胞中HLA-B7⁺和HLA-B27⁺细胞群的百分比,比例 \geq 90%判读为阳性,比例 \leq 5%判读为阴性。

1.2.3 全血 RNA 的提取

混匀全血后,吸取200 μ L全血和1mL Trizol试剂充分混合,反复用枪吹打和剧烈震荡以裂解细胞,在15 $^{\circ}$ C~30 $^{\circ}$ C下放置20min;在上述体系中加入200 μ L氯仿,用力震荡15s,充分混匀,在15 $^{\circ}$ C~30 $^{\circ}$ C放置5min,4 $^{\circ}$ C、12000g离心15min;将上层水相置于新EP管中,加入等量遇冷的异丙醇,在-20 $^{\circ}$ C放置2h以上,4 $^{\circ}$ C、12000g离心30min充分沉淀RNA;弃上清,每管加入1mL预冷的DEPC水配制的75%乙醇进行洗涤,涡旋混合,4 $^{\circ}$ C、12000g离心15min,弃上清,让沉淀的RNA在室温在自然干燥;用Rnase-free water溶解RNA沉淀,并用A₂₆₀/A₂₈₀检测RNA纯度。纯度在1.800~2.000之间,浓度在200~500ng/ μ L。

1.2.4 RT-qPCR 检测

2 μ g DNA、10 μ L逆转录酶、适量无酶水构成40 μ L体系,在55 $^{\circ}$ C下逆转录15min;之后将体系稀释2~5倍,具体倍数根据GAPDH的时达量而定,稀释到其Ct值在18~28之间。将10 μ L逆转产物,10 μ L SYBR Green混合液、1 μ L上下游引物混合液(各10 μ mol/L)、适量无酶水构成20 μ L体系,使用罗氏LightCycler 480 II实时荧光定量PCR仪,按照以下程序进行qPCR反应:95 $^{\circ}$ C,2min \rightarrow (95 $^{\circ}$ C,10s+60 $^{\circ}$ C,30s) \times 40循环 \rightarrow 熔解曲线分析,其中60 $^{\circ}$ C末尾收集FAM荧光。用RT-qPCR方法检测IL-1 β 、IL-6、IL-10、PAR2、TNF- α 、ILF3及内参基因GAPDH。

统计学分析:采用SPSS 25.0统计软件对数据进行分析。符合正态分布的计量资料以均数 \pm 标准差($\bar{x} \pm s$)表示,两组间比较采用独立样本t检验;计数资料以频数和率(%)表示,两组间比较采用 χ^2 检验。以P<0.05为差异有统计学意义。采用GraphPad Prism 5.0软件绘制图。

2 结果

2.1 两组患者一般资料比较

本研究共纳入葡萄膜炎患者76例,采集静脉血分离有核细胞,用流式细胞术(直接免疫荧光法)检测HLA-B27(图1),分成HLA-B27阳性组(\geq 90%)35例(男19例,女16例),平均年龄44.26 \pm 14.31岁,HLA-B27阴性组(\leq 5%)41例(男15例,女26例),平均年龄42.46 \pm 13.71岁。两组患者一般资料比较差异均无统计学意义($\chi^2 = 2.39, P = 0.12; t = 0.56, P = 0.58$)。

2.2 两组患者外周血中炎症因子 mRNA 表达量的比较

采用RT-qPCR检测GAPDH和各炎症因子的mRNA,得到 Δ Ct,公式为 Δ Ct=各炎症因子Ct-GAPDH Ct,故 Δ Ct越小,基因表达量越高。HLA-B27阳性组比HLA-B27阴性组中IL-6 mRNA的表达高,HLA-B27阳性组比HLA-B27阴性组中ILF3 mRNA的表达降低,差异均有统计学意义(P<0.05),IL-1 β 、IL-10、PAR2、TNF- α mRNA表达差异均无统计学意义(P>0.05),见表2。

3 讨论

葡萄膜炎是一种作用于虹膜、睫状体、玻璃体以及视网膜等多个眼内组织器官的中枢神经系统自身免疫性疾病,是目前最为复杂和疑难的眼科疾病之一,其治疗多较为困难,若治疗不及时可能会导致患者视力的永久丧失^[3]。人类白细胞抗原(human leucocyte antigen,HLA)是目前发现的具有多态性的一类抗原系统,包括A、B、C、D、

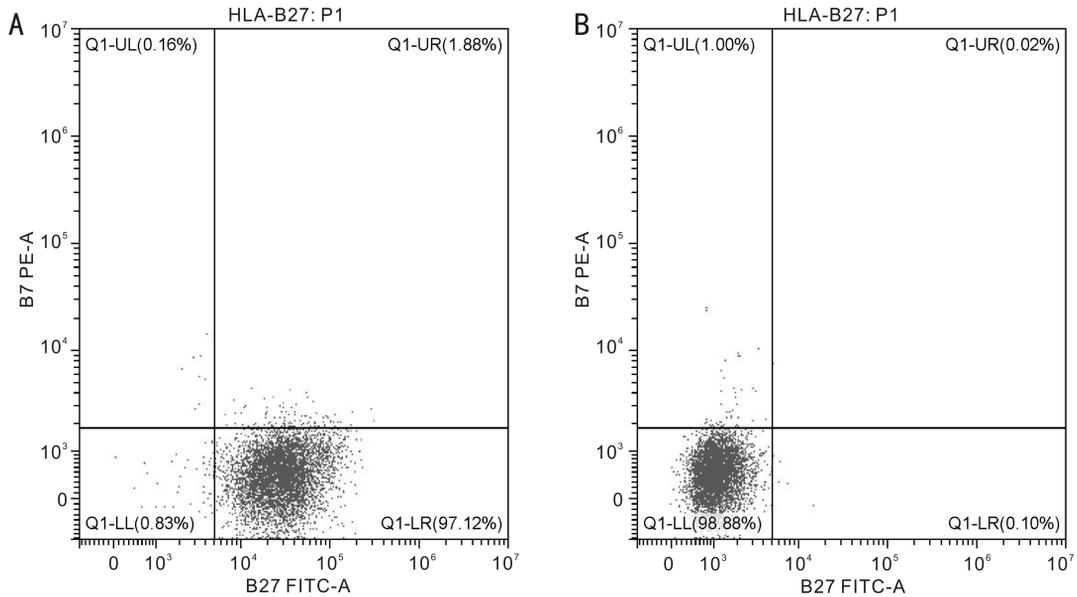


图 1 流式细胞术检测 HLA-B27 A:阳性;B:阴性。

表 1 本实验所用引物一览表

基因	F	R
Homo-IL-6	CAATGAGGAGACTTGCCTGGT	GCAGGAACTGGATCAGGACT
Homo-IL-10	CCAGACATCAAGGCGCATGT	GATGCCTTCTCTTGGAGCTTATT
Homo-IL-1 β	CAACAAGTGGTGTCTCCATGTC	ACACGCAGGACAGGTACAGA
Homo-ILF3	CATTACGCCCATGAAACGCC	TAAAGATGGGGCCATGGACG
Homo-PAR2	GTGTTTGTGGTGGGTTTGCC	CAGAGAGGAGGTCAGCCAAG
homo-TNF- α	GAGGCCAAGCCCTGGTATG	CGGGCCGATTGATCTCAGC

表 2 两组患者外周血中炎症因子 mRNA 表达量 (Δ Ct) 的比较

分组	IL-6	ILF3	IL-1 β	IL-10	PAR2	TNF- α
HLA-B27 阳性组	9.27 \pm 1.29	8.21 \pm 0.83	4.92 \pm 1.31	11.39 \pm 1.78	9.40 \pm 1.02	6.27 \pm 1.19
HLA-B27 阴性组	10.51 \pm 1.32	7.26 \pm 0.54	4.49 \pm 1.73	11.98 \pm 1.71	9.22 \pm 1.13	6.58 \pm 1.07
<i>t</i>	4.13	5.80	1.52	1.47	0.73	1.19
<i>P</i>	<0.01	<0.01	0.13	0.15	0.47	0.24

DR、DP 和 DQ7 个位点^[4]。自 1973 年首次报道葡萄膜炎与 HLA-B27 有关系以来,人们对 HLA-B27 抗原与葡萄膜炎研究越来越多,目前发现多类葡萄膜炎和 HLA 有着密切关系^[5-6]。其中非感染性葡萄膜炎可以分为 HLA-B27 抗原阳性和阴性两大类。HLA-B27 抗原阳性葡萄膜炎因病程进展快、易复发、并发症多且多伴有脊柱关节病变等原因^[7],得到了眼科医生的极大重视。关于其流行病学和临床特征已有不少的报道,但是其具体发病机制原因及相关危险因素研究不是很多,其确切的发病机制至今尚未完全清楚。目前已知炎症因子与葡萄膜炎发生发展密切相关,本研究主要分析了白细胞介素(interleukin, IL)、蛋白酶激活受体 2(protease activated receptor 2, PAR2)、肿瘤坏死因子- α (tumor necrosis factor- α , TNF- α)、白细胞介素增强因子-3(interleukin enhancer-binding factor -3, ILF3)在 HLA-B27 抗原阳性和阴性两组葡萄膜炎患者中的表达情况,我们通过流式细胞仪将来我院就诊的葡萄膜炎患者分为 HLA-B27 抗原阳性和阴性两组进行相关分析,两组患者年龄及性别无统计学差异,我们通过检测外周血中的

上述炎症因子来试图找到两组患者的发病机制区别。通过研究我们得出:(1)IL-6 上调。HLA-B27 阳性组 IL-6 的 mRNA Δ Ct 为 9.27 \pm 1.29,较阴性组 10.51 \pm 1.32 明显降低(P <0.05),表明 IL-6 基因表达 HLA-B27 阳性组明显高于阴性组,具有统计学意义。IL 是一种在体内调节免疫和炎症反应的炎症因子,其中 IL-6 是一种多功能细胞因子,在炎症和免疫反应中和 IL-1 具有类似的作用,在急性炎症初始阶段 IL-1 分泌产生,然后刺激 IL-6 的分泌,两种因子共同作用促进 T、B 淋巴细胞的生长和分化,引起炎症剧烈反应^[8],是炎症反应的正相关因子。Kramer 等^[9]发现急性期葡萄膜炎患者外周血 IL-6 水平明显升高,治疗稳定后其水平明显下降。Shim 等^[10]发现下调 IL-6 表达可以使 Behcet 小鼠模型炎症反应降低。以往有文献报道,在儿童葡萄膜炎及多种类型葡萄膜炎中,患者眼内液均可检测出 IL-6 的表达升高。我们的研究也验证了上述的结论。在研究发现 IL-6 较 IL-1 β 及 IL-10 在 HLA-B27 阳性的葡萄膜炎患者中起着更重要的作用,可以作为阳性患者治疗的一个新的靶点及指导病情发生发展变化

的作用因子。(2)ILF3 下调。本研究发现 HLA-B27 阳性组患者 ILF3 mRNA ΔCt 为 8.21 ± 0.83 , 明显高于 HLA-B27 阴性组 7.26 ± 0.54 , 差异有统计学意义 ($P < 0.05$)。该因子在葡萄膜炎患者中的表达及相应作用目前尚未见报道。ILF3 是近年来发现的一种与免疫相关的新基因, 文献报道在一些免疫相关疾病中其表达异常, 是一类免疫增强因子^[11]。ILF3 蛋白在炎症反应中发挥着重要的作用, 是白细胞介素起作用所需重要的转录因子, 白细胞介素依赖其来发挥相应作用^[12-13]。文献报道在 CD4⁺T 细胞上诱导 ILF3 基因 DNA 甲基化, 会引起血液中 IL6 等炎症因子的浓度降低^[14], 意味着抑制 ILF3 的活性, 可能会降低人体内的炎症反应。同时发现敲除巨噬细胞上的 ILF3 基因, 能够显著降低 IL-6 和 TNF- α 等炎症因子的产生。而 ILF3 的过度表达则可以促进巨噬细胞分泌炎症因子。另外, 葡萄膜炎中多种炎症因子形成一个细胞因子网络, 各个因子互相间有着影响, 我们的研究结果表明在 HLA-B27 阳性患者中 ILF3 起着一定作用, 结合我们发现 IL-6 在阳性患者中表达升高, 我们猜测, ILF3 表达的降低可能与 IL-6 升高后对 ILF3 的反向抑制有关系, 当然, 具体的原因可能需要在后期的进一步研究中证实。(3) IL-1 β 、IL-10、TNF- α 、PAR2 表达量没有明显差异。IL-1 的主要生物学作用由存在于体液中的 IL-1 β 介导^[15]。IL-1 β 是由巨噬细胞分泌的炎症因子, 可以对体内大部分细胞产生炎症反应、免疫应答^[16], 同时诱导细胞产生多种炎症因子, 然后增强炎症因子的活性, 加重炎症反应。已有文献报道 IL-1 β 在葡萄膜炎中的作用十分关键, 因子检测可以发现葡萄膜炎患者中其水平明显增高, 同时伴随疾病的进展其表达可以反应性增高^[17]。IL-10 是由炎症细胞分泌产生的一种具有免疫抑制活性的细胞因子, 可以减轻炎症反应。能有效抑制 Th1 细胞和单核巨噬细胞产生 IL、TNF 等细胞因子, 从而降低单核巨噬细胞的抗原呈递作用^[18-19]。文献报道发现 IL-10 在葡萄膜炎后期升高, 这可能与炎症的消退有着关系, 而应用重组 IL-10 蛋白治疗大鼠葡萄膜炎模型, 发现治疗组大鼠玻璃体内 IL-6 和 IL-8 明显下降^[20]。Commodaro 等^[19] 观察发现恢复期小柳原田综合征患者外周血中 IL-10 明显表达升高。但是这三种白细胞介素在 HLA-B27 抗原阳性的葡萄膜炎患者中的表达变化情况目前尚未有文献报道。PAR2 是 G 蛋白耦联受体 (protease activated receptors, PARs) 的家族成员, 目前被认为在调控炎症反应中起着作用, 几乎表达于所有细胞, 其生理功能广泛, 参与血栓形成、止血、诱导肿瘤发生发展, 近年来研究发现其在感染、免疫炎症性疾病、纤维化疾病中有着重要作用。有文献报道发现在类风湿性关节炎患者中, PAR2 激动剂可以促进患者的外周血单核细胞分泌的 IL-6 表达显著升高。同时在类风湿性关节炎患者中发现 PARs 可通过成纤维细胞、单核细胞、T 细胞、肥大细胞等多种细胞发挥促炎作用, 而抑制 PARs 活化可缓解该免疫性疾病发生发展^[21]。但是目前该因子在非感染性葡萄膜炎中尤其是 HLA-B27 抗原阳性的葡萄膜炎患者中的表达情况及作用尚未见文献报道。两组表达无统计学差异, 提示在该疾病中此因子可能并非和 IL-6 为同一通路。TNF 是一种 Garswell 等于 1975 年发现的炎

症因子, 其中 TNF- α 主要由单核巨噬细胞合成、其分泌后可以逆向激活单核巨噬细胞, 诱使单核巨噬细胞分泌炎症介质杀灭病原体, 同时其还可以提高中性粒细胞吞噬功能^[22]。TNF- α 被发现在葡萄膜炎发生发展中起着重要作用, 应用外源性 TNF- α 可加重大鼠葡萄膜炎的病程。Pérez-Guijo 等^[23] 发现葡萄膜炎患者房水和血清中 TNF- α 水平明显高于对照者。大量的文献报道发现在急性期 Behcet 病患者血清及房水中 TNF- α 水平明显高于缓解期患者和健康对照者, 其水平变化与炎症严重程度相关。该因子在葡萄膜炎中有着重要作用, 但是我们的研究发现在 HLA-B27 抗原阳性及阴性两组患者中 TNF- α mRNA 均有表达, 但是两组比较统计学分析并无明显差异。证实该因子可能并非 HLA-B27 抗原阳性葡萄膜炎患者的独特致病因素。

总之, 本研究证实了 HLA-B27 阳性相关的葡萄膜炎患者外周血中 IL-6 表达上调, ILF3 表达下调, IL-1 β 、IL-10、PAR2、TNF- α 表达无明显差异。提示我们 IL-6 及 ILF3 在 HLA-B27 阳性表达的葡萄膜炎的发生发展中有一定作用, 可以作为治疗靶点来指导疾病的诊疗。目前来说针对病因复杂, 治疗困难的葡萄膜炎, 单单研究某个炎症因子的表达变化情况虽然可以一定程度反映其机制及功能, 但是所得结果比较局限, 与我们在临床诊疗中有不少的差距。因此, 对复杂的葡萄膜炎患者炎症因子集合及相关网络的研究有着重要的作用, 同时炎症因子网络的复杂性, 也提示我们在临床诊疗中, 需综合考虑多种炎症指标的变化。本研究对炎症因子在 HLA-B27 阳性葡萄膜炎中的表达变化情况的研究, 不仅能进一步揭示该病的免疫学机制, 而且也为进一步探讨新的治疗方法提供靶点及依据。

参考文献

- 1 郑曰忠. 顽固性葡萄膜炎的生物治疗展望. 中华眼科杂志 2016;52(7):551-556
- 2 邹文军, 武志峰, 项晓丽, 等. 人类白细胞抗原-B27 阳性急性前葡萄膜炎患者外周血中 Th 细胞亚群的表达及意义. 中华实验眼科杂志 2012;30(12):1118-1121
- 3 宋国祥, 黄进贤, 邓亚玲, 等. 强直性脊柱炎伴发葡萄膜炎 82 例临床分析. 海南医学 2014;25(20):3059-3061
- 4 Wakefield D, Chang JH, Amjadi S, et al. What is new HLA-B27 acute anterior uveitis? *Ocul Immunol Inflamm* 2011;19(2):139-144
- 5 Yabuki K, Inoko H, Ohno S. HLA testing in patients with uveitis. *Int Ophthalmol Clin* 2000;40(2):19-35
- 6 Loh AR, Acharya NR. Incidence rates and risk factors for ocular complications and vision loss in HLA-B27-associated uveitis. *Am J Ophthalmol* 2010;150(4):534-542.e2
- 7 陈振超, 任庆芬, 谭茂卿. 葡萄膜炎中人类白细胞抗原 B27 阳性表达与临床关系分析. 实用医技杂志 2015;22(1):62-63
- 8 Crane LJ, Forrester JV. Th1 and Th2 lymphocytes in autoimmune disease. *Crit Rev Immunol* 2005;25(2):75-102
- 9 Kramer M, Monselise Y, Bahar L, et al. Serum cytokine levels in active uveitis and remission. *Curr Eye Res* 2007;32(7-8):669-675
- 10 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

- 11 Vrakas CN, Herman AB, Ray M, *et al.* RNA stability protein ILF3 mediates cytokine - induced angiogenesis. *FASEB J* 2019; 33 (3): 3304-3316
- 12 Hara K, Fukui H, Sun C, *et al.* Effect of REG Iα protein on angiogenesis in gastric cancer tissues. *Oncol Rep* 2015; 33 (5): 2183-2189
- 13 Yuan F, Shi H, Ji J, *et al.* Capecitabine metronomic chemotherapy inhibits the proliferation of gastric cancer cells through anti-angiogenesis. *Oncol Rep* 2015 ;33(4) :1753-1762
- 14 Yusuf N, Hidalgo B, Irvin MR, *et al.* An epigenome-wide association study of inflammatory response to fenofibrate in the Genetics of Lipid Lowering Drugs and Diet Network. *Pharmacogenomics* 2017; 18 (14): 1333-1341
- 15 Yamagami H, Yamagami S, Inoki T, *et al.* The effects of proinflammatory cytokines on cytokine - chemokine gene expression profiles in the human corneal endothelium. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 2003;44(2) :514-520
- 16 Gibson RM, Rothwell NJ, Le Feuvre RA. CNS injury; the role of the cytokine IL-1. *Vet J* 2004;168(3) :230-237
- 17 杨硕, 余朔, 刘新丽, 等. 红芪多糖干预内毒素诱导的葡萄膜炎模型中糖原合成酶 3-β 的表达及其作用机制. *眼科新进展* 2019;39 (2) :123-128
- 18 Demir T, Codekmerdan A, Balbaba M, *et al.* The effect of infliximab, cyclosporine A and recombinant IL-10 on Vitreous cytokine levels in experimental autoimmune uveitis. *Indian J Ophthalmol* 2006;54 (4) :241-245
- 19 Commodaro AG, Peron JP, Genre J, *et al.* IL-10 and TGF-β immunoregulatory cytokines rather than natural regulatory T cells are associated with the resolution phase of Vogt-Koyanagi-Harada (VKH) syndrome. *Scand J Immunol* 2010;72(1) :31-37
- 20 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
- 21 宋佳, 李昕, 张晓岚. 蛋白酶激活受体在免疫炎症性疾病中的研究进展. *胃肠病学和肝病学杂志* 2022;31(2) :230-233
- 22 Ooi KG, Galatowicz G, Caoder VL, *et al.* Cytokines and chemokines in uveitis: is there a correlation with clinical phenotype? *Clin Med Res* 2006;4(4) :294-309
- 23 Pérez-Guijo V, Santos-Lacomba M, Sánchez-Hernández M, *et al.* Tumour necrosis factor-α levels in aqueous humour and serum from patients with uveitis; the involvement of HLA-B27. *Curr Med Res Opin* 2004;20(2) :155-157