

CD4⁺ T 细胞在自身免疫性葡萄膜炎中的研究进展

黄兴华^{1,2}, 陈侯姣^{1,2}, 林映橙^{1,2}, 刘锦清^{1,2}, 钟舒阳^{1,2}

引用: 黄兴华, 陈侯姣, 林映橙, 等. CD4⁺ T 细胞在自身免疫性葡萄膜炎中的研究进展. 国际眼科杂志, 2025, 25 (12): 1943-1947.

基金项目: 国家自然科学基金项目(No.82360954)

作者单位: ¹(530220)中国广西壮族自治区南宁市, 广西中医药大学; ²(530000)中国广西壮族自治区南宁市, 广西中医药大学第一附属医院眼科

作者简介: 黄兴华, 在读硕士研究生, 研究方向: 眼底病的中医防治。

通讯作者: 钟舒阳, 博士, 主任医师, 硕士研究生导师, 研究方向: 眼底病的中医防治. 360068099@qq.com

收稿日期: 2025-03-25 修回日期: 2025-10-30

摘要

自身免疫性葡萄膜炎是一种主要由 CD4⁺ T 细胞介导的免疫失衡引发的致盲性眼内炎症。CD4⁺ T 细胞可分化为 Th1、Th2、Th17 及 Treg 等多个功能亚群, 这些亚群通过分泌细胞因子参与机体的免疫反应, 介导炎症的发生与修复。文章核心聚焦于 Th1/Th2、Th17/Treg 细胞的功能特性、相互作用网络以及它们所分泌的关键细胞因子(如 IFN- γ , TNF- α , IL-17, IL-10, TGF- β 等)在驱动或抑制眼部炎症过程中的具体效应, 目的在于从免疫平衡角度深刻揭示该疾病的发病机制。文章进一步探讨了基于恢复 Th1/Th2、Th17/Treg 平衡(如调控特定亚群分化、阻断关键促炎因子或增强抑炎功能)的潜在治疗靶点, 旨在为优化现有诊疗策略和开发新型免疫疗法(如生物制剂、细胞疗法)提供科学依据和方向指引。

关键词: CD4⁺ T 细胞; 自身免疫性葡萄膜炎; Th1 细胞/Th2 细胞; Th17 细胞/Treg 细胞; 发病机制

DOI: 10.3980/j.issn.1672-5123.2025.12.08

Advances in the role of CD4⁺ T cells in autoimmune uveitis

Huang Xinghua^{1,2}, Chen Houjiao^{1,2}, Lin Yingcheng^{1,2}, Liu Jinqing^{1,2}, Zhong Shuyang^{1,2}

Foundation item: National Natural Science Foundation of China (No.82360954)

¹Guangxi University of Chinese Medicine, Nanning 530220, Guangxi Zhuang Autonomous Region, China; ²Department of Ophthalmology, the First Affiliated Hospital of Guangxi University of Chinese Medicine, Nanning 530000, Guangxi Zhuang Autonomous Region, China

Correspondence to: Zhong Shuyang, Guangxi University of Chinese Medicine, Nanning 530220, Guangxi Zhuang Autonomous Region, China; Department of Ophthalmology, the First Affiliated Hospital of

Guangxi University of Chinese Medicine, Nanning 530000, Guangxi Zhuang Autonomous Region, China. 360068099@qq.com

Received: 2025-03-25 Accepted: 2025-10-30

Abstract

Autoimmune uveitis is a blinding intraocular inflammation primarily caused by immune dysregulation mediated by CD4⁺ T cells. CD4⁺ T cells differentiate into various functional subsets, including Th1, Th2, Th17, and Treg cells. These subsets participate in immune responses and mediate the initiation and resolution of inflammation by secreting different cytokines. This article primarily focuses on the functional characteristics and interplay network of Th1/Th2 and Th17/Treg cells, along with the specific effects of their key secreted cytokines (e.g., IFN- γ , TNF- α , IL-17, IL-10, TGF- β) in driving or suppressing ocular inflammation. The goal is to clarify the fundamental pathogenesis of this disease from the perspective of immune balance. Furthermore, this work explores potential therapeutic targets based on restoring the balance between Th1/Th2 and Th17/Treg, such as modulating the differentiation of specific subsets, blocking key pro-inflammatory cytokines, or enhancing anti-inflammatory functions. This investigation aims to provide a scientific rationale and guidance for optimizing existing diagnostic and therapeutic strategies, as well as developing new immunotherapies (e.g., biological agents, cell therapies).

KEYWORDS: CD4⁺ T cells; autoimmune uveitis; Th1 cell/Th2 cell; Th17 cell/Treg cell; pathogenesis

Citation: Huang XH, Chen HJ, Lin YC, et al. Advances in the role of CD4⁺ T cells in autoimmune uveitis. Guoji Yanke Zazhi (Int Eye Sci), 2025, 25(12):1943-1947.

0 引言

葡萄膜炎是一组主要累及虹膜、睫状体、脉络膜的致盲性眼内炎症性疾病, 治疗棘手。根据病因可分为感染性葡萄膜炎和非感染性葡萄膜炎 (non-infectious uveitis, NIU), 其中 NIU 多与自身免疫调节功能的紊乱有关, 因此也称为自身免疫性葡萄膜炎 (autoimmune uveitis, AU)。AU 常继发于其他系统性自身免疫性疾病, 如白塞病 (Behcet's disease, BD)、Vogt-Koyanagi-Harada 综合征 (VKh 综合征)、强直性脊柱炎 (ankylosing spondylitis, AS)、幼年特发性关节炎 (juvenile idiopathic arthritis, JIA) 等, 另外还包括交感神经眼炎 (sympathetic ophthalmia, SO)、鸟弹状视网膜脉络膜病 (birdshot retinochoroidopathy, BSRC) 等仅表现为葡萄膜炎而无其他系统表现的疾病^[1]。AU 的发病机制尚未完全阐明, CD4⁺ T 辅助细胞 (T helper

cell, Th) 作为一类功能多样化的免疫细胞, 通过分泌多种细胞因子参与机体的免疫调节, 并在多种自身免疫性疾病中发挥重要作用^[2]。Th 比例失衡及其分泌的细胞因子在 AU 中的异常表达已被多项研究证实, 现对 CD4⁺T 细胞在自身免疫性葡萄膜炎中的免疫调节机制研究进展进行综述。

1 CD4⁺T 细胞与 AU 的发病机制

AU 的发病机制涉及免疫系统失调、遗传因素(如 *HLA-B27*、*HLA-B51* 基因)及环境因素(如感染、创伤)等多方面因素。Th1、Th17 细胞的过度活化与 Treg 细胞的功能缺陷是核心环节, 而遗传和环境因素则进一步加剧免疫紊乱。其中, Th1/Th2、Th17/Treg 之间的动态平衡构成了免疫系统的核心调控网络。研究表明, Th1 和 Th17 细胞在 AU 的发病机制中发挥关键作用^[3], 其通过分泌促炎性细胞因子并诱导趋化因子的表达, 破坏血-视网膜屏障(blood-retinal barrier, BRB), 募集炎性细胞浸润眼内组织, 进而促进组织损伤、血管生成以及视网膜微环境中免疫调节功能的紊乱, 最终导致 AU^[4]。而 Treg 细胞起着免疫抑制的作用^[5], 其功能缺陷会导致免疫耐受丧失、Th1/Th17 细胞过度活化、Th17/Treg 平衡失调、血-视网膜屏障破坏以及炎症反应的持续和加重, Th2 细胞则参与后期修复。

2 Th1/Th2 细胞与 AU

2.1 Th1 与 Th2 细胞概述 Th1 细胞被认为是葡萄膜炎的主要致炎细胞群, 其增殖分化主要受白细胞介素-12 (interleukin-12, IL-12) 与转录激活因子 4 (signal transducer and activator of transcription 4, STAT4)、T 盒转录因子 21 (T-box transcription factor 21, TBX21/T-bet) 的调控, 能参与细胞、体液免疫, 主要分泌干扰素-γ (interferon-γ, IFN-γ)、IL-12 和肿瘤坏死因子 α (tumor necrosis factor-α, TNF-α) 等促炎细胞因子, 参与炎症反应及组织损伤^[6]。在实验性自身免疫性葡萄膜炎 (experimental autoimmune uveitis, EAU) 模型中, 过继转移抗原特异性 Th1 细胞可诱导严重眼内炎症; 而下调转录因子 T-bet 表达的小鼠则因 Th1 细胞分化降低而表现出 AU 病理进程减弱^[7]。这些证据共同证实 Th1 细胞在 AU 发病中的核心地位。

活化后的 CD4⁺T 细胞在 IL-2、IL-4 与转录激活因子 3 (signal transducer and activator of transcription 3, STAT3) 的协同作用下可分化为 Th2 细胞。Th2 细胞主要分泌 IL-4、IL-6、IL-13 等细胞因子, 可抑制 Th1 细胞的分化增殖, 发挥抗炎作用^[8]。其中 IL-4 还可以调节巨噬细胞的功能, 并诱导巨噬细胞分泌 IL-10 和转化生长因子-β (transforming growth factor-beta, TGF-β) 来抑制 Th1/Th17 细胞反应, 从而促进组织修复。此外, IL-4 在刺激 B 细胞产生免疫球蛋白 E 方面至关重要, 有助于体液免疫^[9]。

2.2 Th1/Th2 细胞相关细胞因子与 AU IFN-γ 是 Th1 细胞的标志性因子, 作为细胞免疫的关键参与者, IFN-γ 能促进抗原提呈细胞上的主要组织相容性复合体Ⅱ (major histocompatibility complex class Ⅱ, MHC-Ⅱ) 的表达及加工、提呈自身抗原, 影响细胞增殖和凋亡, 并促进自身免疫性疾病发生^[10]。IFN-γ 还可激活巨噬细胞分泌 TNF-α、IL-6 和 IL-1β 等促炎细胞因子, 可加剧炎症反应并促进 Th1 细胞分化增殖。已有多项研究证实 IFN-γ 参与葡萄膜炎的诱导和发病, 例如在 EAU 大鼠炎症缓解期, 眼内注射 IFN-γ 会导致葡萄膜炎的复发, 且 IFN-γ 水平与复发

率及炎症程度呈正相关^[11]。IFN-γ 还是诱导型一氧化氮合酶(inducible nitric oxide synthase, iNOS) 表达的主要诱导剂^[12]。在病理条件下, IFN-γ 可诱导 iNOS 的表达, 催化生成过量的内源性一氧化氮, 发挥细胞毒性效应, 在清除病原体的同时导致正常组织损伤, 促进葡萄膜炎发展。

TNF-α 是一种关键的促炎细胞因子, 在炎症反应期间由 Th1 细胞和巨噬细胞释放, 对于自身免疫反应中炎症的诱导和维持至关重要。既往研究发现 TNF-α 可通过多重机制参与 AU 的发病, 如上调黏附分子表达, 增强 BRB 通透性, 进而促进炎症细胞及因子浸润并激活 Th1 细胞免疫应答; 同时诱导视网膜色素上皮 (retinal pigment epithelium, RPE) 细胞中基质金属蛋白酶 (matrix metalloproteinases, MMP) 的表达上调, 最终引发 BRB 结构破坏和视网膜组织损伤^[13]。已有研究确定 TNF-α 可促进脉络膜内皮细胞中血管内皮生长因子 (vascular endothelial growth factor, VEGF) 的产生, 其中 VEGF 是葡萄膜炎黄斑水肿的主要原因^[14]。此外, 有学者发现在 EAU 动物模型炎症早期外周血中 TNF-α 水平显著上升, 在缓解期则水平下降, 且其受体在虹膜、睫状体和 BRB 的表面均可发现, 进一步说明 TNF-α 与葡萄膜炎发病有一定相关性^[15]。目前, 抗 TNF-α 药物, 如阿达木单抗 (adalimumab, ADA)、英夫利昔单抗 (infliximab, IFX) 已被广泛应用于治疗难治性葡萄膜炎^[16]。

IL-6 是介导葡萄膜炎的介质之一, 可诱导视网膜内皮细胞凋亡及血管壁结构损伤, 增加视网膜血管通透性, 在调节免疫反应、炎症过程和生理应激反应中发挥重要作用。IL-6 通过诱导眼内成纤维细胞、内皮细胞及巨噬细胞分泌趋化因子, 驱动中性粒细胞与巨噬细胞向视网膜迁移, 进而导致 AU 炎症的发展^[17]。IL-6 是调控 Th 亚群分化的关键细胞因子, 其信号传递通过经典、反式和簇信号转导三种途径实现, 树突状细胞传递的 IL-6 簇信号通过诱导转录因子 STAT3 早期激活和 IL-23 受体 (interleukin-23 receptor, IL-23R) 的强表达来促进 Th17 细胞的致病性分化, 而经典的 IL-6 信号传导抑制 Treg 细胞的分化^[18]。临床发现在 AU 活动期患者的眼内液中检测到 IL-6 水平显著升高, 即使在静止期, IL-6 水平仍持续高于正常基线, 且其表达强度与疾病复发风险呈显著正相关, 反映了 IL-6 作为活动性炎症标志物及预测疾病复发的潜在价值^[19]。在 EAU 模型中, 接受玻璃体内注射 IL-6 抑制剂的大鼠, 在减轻眼部炎症及血管受累程度上明显优于对照组 ($P < 0.001$)^[20], 进一步展现了靶向 IL-6 和 IL-6R 的药物在葡萄膜炎中的巨大治疗潜力。托珠单抗是一种结合 IL-6R 的单克隆抗体, 已被证实在 NIU、白塞病性葡萄膜炎 (Behcet's uveitis, BU) 和严重的 JIA 相关葡萄膜炎等治疗中均显示出良好的疗效及安全性^[21]。

2.3 Th1/Th2 细胞失衡与 AU Th1/Th2 细胞之间的相互作用对于维持免疫稳态至关重要, Th1/Th2 细胞比例失衡表明免疫功能发生变化, 也提示着疾病进展, 可用于评估疾病的严重程度及活动性。近年研究表明, Th1/Th2 细胞的动态失衡与 AU 的病理进程密切相关, 表现为在炎症急性期, Th1 型免疫应答占据主导地位(以 IFN-γ、TNF-α 等促炎因子大量分泌为标志), 驱动 BRB 破坏及眼组织损伤; 而 Th2 型细胞(分泌 IL-4、IL-10 等抗炎因子)则多富集于炎症消退期, 促进炎症修复。Th1/Th2 比例偏移在疾病进展与缓解中发挥双向调控作用。因此靶向恢复 Th1/

Th2 平衡的新型疗法为 AU 的治疗提供了新思路。

目前,针对 Th1/Th2 免疫平衡治疗已经成功研发了一系列药物。托法替尼(Tofacitinib)作为 JAK-STAT 信号通路的靶向抑制剂,通过调节 Th1 细胞分化途径,显著抑制葡萄膜炎的病理进程^[7]。当前Ⅲ期临床试验数据已证实,托法替尼在 JIA 患儿中具有良好的安全性及临床有效性,严重感染等特殊不良事件发生率约为 5%^[22]。然而,该药物对 JIA 相关葡萄膜炎的疾病进展及长期病程的影响尚未明确。利帕苏地尔(Ripasudil)是目前获准作为青光眼二线治疗药物的一种靶向 Rho 相关蛋白激酶(rho-associated kinase, ROCK)的抑制剂^[23],最新研究发现,该药物可通过调控 ROCK 信号通路中关键基因的表达,有效抑制 Th1 细胞分化,进而减轻眼内炎症反应。这一机制提示其在葡萄膜炎继发性青光眼治疗中具有潜在应用前景。传统中药同样发挥有效治疗作用,实验研究表明,龙胆泻肝汤可通过调控 Notch 信号通路关键转录因子 Rbpj 的表达,显著抑制 EAU 大鼠模型中的 Notch 信号通路异常活化,从而恢复 Th1/Th2 细胞亚群动态平衡并改善免疫微环境稳态^[24]。此外,间充质干细胞(mesenchymal stem cells, MSCs)在 AU 治疗领域的应用代表了治疗策略的重要革新与技术突破。在 EAU 大鼠模型中,移植 MSCs 可显著抑制 Th1/Th17 相关细胞因子(如 IFN-γ、IL-17)的表达,同时持续上调 Th2 及 Treg 相关细胞因子(IL-10、TGF-β)表达,有效重建 Th1/Th2 与 Th17/Treg 的免疫稳态平衡^[25]。然而,当前临床推广仍面临多重挑战,包括安全性风险、技术瓶颈及治疗成本等不容忽视的问题。

3 Th17/Treg 细胞与 AU

3.1 Th17/Treg 细胞概述 活化后的 CD4⁺T 细胞在 IL-6、TGF-β、IL-23 等细胞因子与转录激活因子 STAT3、维甲酸相关孤儿受体 γt (retinoid-related orphan receptor-γt, ROR-γt) 的诱导下可分化为 Th17 细胞,其主要分泌 IL-17、IL-22、粒细胞-巨噬细胞集落刺激因子(granulocyte-macrophage colony-stimulating factor, GM-CSF) 等炎性细胞因子,可刺激多种免疫细胞协同促进炎症反应,如募集中性粒细胞,加剧眼组织损伤^[26];通过 GM-CSF 激活巨噬细胞,促进 TNF-α、IL-1β 等促炎因子释放^[27]。过继转移抗原特异性 Th17 细胞至健康小鼠可成功诱导 EAU,而在 CD4⁺T 细胞中特异性敲除 STAT3 基因的小鼠因 Th17 细胞比例显著减少,无法引发 EAU^[28],表明 Th17 介导的免疫反应可能参与 AU 的发病机制。

Treg 细胞是免疫耐受的核心执行者,其分化与功能受 TGF-β、IL-2、叉头框蛋白 P3(forkhead box P3, Foxp3) 等关键因子的精密调控。Treg 细胞主要分泌抑制性细胞因子(如 IL-10、TGF-β 等),可抑制免疫细胞的过度激活,维持免疫系统的内稳态,防止自身免疫性疾病的发生^[29]。有学者研究发现,将体外扩增的 Treg 细胞注入 EAU 模型小鼠,可显著减轻视网膜炎症和病理损伤^[30]。临床研究则指出活动性葡萄膜炎患者房水中 Treg 比例降低,且与 IL-17A 水平呈负相关,而治疗有效的患者常伴随 Treg 数量及功能的恢复^[31],说明 Treg 细胞能负向调控 AU 进展。

3.2 Th17/Treg 细胞相关细胞因子与 AU IL-17 主要由 Th17 细胞分泌,可诱导多种炎症介质(如 IL-6、TNF-α、趋化因子)的释放,参与宿主防御和自身免疫反应^[32]。IL-17A 为其主要效应分子,目前 IL-17A 在视网膜中的致

病作用已获多项研究证实,可刺激 RPE 细胞、星形胶质细胞和视网膜小胶质细胞产生促炎细胞因子,并诱发神经节细胞退行性病变,导致视力障碍^[33]。其次,IL-17A 通过激活 JAK1 信号通路破坏 RPE 细胞和内皮细胞产生的紧密连接蛋白,引发 BRB 渗漏,进一步加剧炎症反应^[34]。此外,IL-17A 具有促进视网膜血管增殖^[35]及募集炎症细胞的作用,促进多种眼部疾病的发生发展。在 EAU 模型中,抗 IL-17A 治疗可显著降低淋巴结、脾脏、外周血单核细胞和视网膜中浸润性中性粒细胞的比例,并同步抑制淋巴结和脾脏中的中性粒细胞胞外诱捕网(neutrophil extracellular traps, NETs) 的形成,伴随着 Th17 细胞分化的抑制及 EAU 症状的显著缓解^[36]。

IL-23 已被证实是驱动致病性 Th17 细胞分化和维持炎症功能的关键因子,靶向 IL-23/IL-17 通路成为多种自身免疫性疾病的关键治疗靶点。IL-23 是由抗原呈递细胞(如树突状细胞)分泌的促炎细胞因子,通过与靶细胞表面的 IL-23R 结合,激活 JAK-STAT 信号通路,进而驱动 CD4⁺T 细胞向 Th17 亚群分化^[37]。Li 等^[38]发现衰老过程会抑制 GM-CSF/IL-23/IL-23R 正反馈回路,从而削弱 Th17 细胞致病性,这为年轻人 AU 发病率较高提供了理论依据。临幊上在 HLA-B27 相关葡萄膜炎^[39]、活动性 VKH 综合征和 BU 患者的血清中均可发现 IL-23 水平高于健康人群,提示 IL-23 参与 AU 发病过程^[40]。目前,针对阻断 IL-23/IL-17 通路已研发部分生物制剂,如 IL-23p19、IL-23p40、IL-17A 等抑制剂。其中,IL-17A 抑制剂司库奇尤单抗(Secukinumab)已在试点研究用于治疗葡萄膜炎。然而,临床试验数据显示,接受司库奇尤单抗治疗的难治性葡萄膜炎患者在治疗期间均出现葡萄膜炎复发^[41]。IL-17A 抑制剂在 AU 治疗中的临床获益仍有待后续研究进一步验证。

IL-10 和 TGF-β 是主要由 Treg 细胞分泌的重要抗炎细胞因子,其中 IL-10 可下调 MHC-II 表达,从而降低其呈递抗原的能力并抑制 T 淋巴细胞活性。有研究分析 AU 患者房水各细胞因子显示:IL-10 表达水平在炎症终末期达到峰值,且其上调与炎症缓解程度呈正相关,而 IL-6、IFN-γ 及 TNF-α 等促炎因子浓度则显著降低^[42]。表明 IL-10 能有效抑制 Th1 细胞的促炎反应,从而抑制 AU 炎症发展。除了抗炎作用外,IL-10 还通过促进 B 细胞免疫球蛋白的产生、增强自然杀伤(natural killer, NK) 细胞和 CD8⁺T 细胞活性以及刺激胸腺细胞增殖来增强免疫功能^[43]。遗传分析研究提示,IL-10 基因与 AU 易感性存在关联,在 BU、强直性脊柱炎相关急性前葡萄膜炎等亚型中均有体现^[44-45]。TGF-β 是驱动体内抗原特异性 Treg 细胞分化的关键因子,并与 IL-10 协同抑制 Th17 细胞免疫应答。TGF-β 信号转导促进 Treg 细胞建立耐受性和体内 Th17/Treg 细胞平衡。有研究指出 TGF-β 以浓度依赖性平衡 Th17/Treg 细胞分化,在低浓度下,TGF-β 可协同 IL-6 和 IL-21 通过上调 IL-23R 表达促进 Th17 细胞分化;而在高浓度状态下,TGF-β 不仅抑制 IL-23R 及 IL-22 的生成,同时通过诱导 Foxp3 表达来抑制 RORγt 活性,从而驱动 Treg 细胞的分化进程^[46]。此外,有研究表明 AU 临幊缓解还与 TGF-β 和 IL-10 的血清水平显著升高相关,与 Treg 水平呈正相关, Th17 相关细胞因子(如 IFN-γ、IL-17A 及 IL-22) 的血清浓度则出现同步下降^[47]。

3.3 Th17/Treg 细胞失衡与 AU Th17/Treg 细胞失衡已

被研究证实存在于多种自身免疫性疾病中,如皮肌炎、甲状腺功能障碍、葡萄膜炎等^[48-49]。Th17 细胞通过分泌 IL-17A、IL-22 等促炎因子直接介导组织炎症,而 Treg 细胞则通过分泌 IL-10、TGF-β 等抑制性细胞因子维持免疫耐受,二者相互拮抗。在 AU 病理过程中,促炎的 Th17 细胞异常扩增与抗炎的 Treg 细胞功能缺陷或数量减少形成动态失衡,导致针对视网膜自身抗原的免疫攻击失控。

已有研究证实饮食和免疫系统之间相互作用并影响,Duan 等^[50]通过 EAU 动物实验发现生酮饮食干预可通过增强 TGF-β 信号通路和下调 IL-17 信号相关基因和糖酵解调节基因的表达以恢复 Th17/Treg 平衡,从而抑制视网膜中的免疫细胞浸润和炎症反应。Gu 等^[51]发现中药苦参的主要成分苦参酮(kurarinone, KU),对淋巴细胞具有免疫调节作用。KU 通过抑制 Ras 相关 C3 肉毒杆菌毒素底物 1(Ras-related C3 botulinum toxin substrate 1, Rac1)表达可减少 EAU 患者外周血单核细胞中炎性细胞因子的产生,从而减弱 Th17 细胞致病性,并且在逆转 Th17/Treg 失衡方面优于泼尼松。雷帕霉素(rapamycin)被研究证实可作为葡萄膜炎皮质类固醇治疗的减量辅助药物。实验数据显示,经雷帕霉素干预的 EAU 大鼠组,其 Th17/Treg 比例失衡、炎症细胞浸润和视网膜结构受损程度显著改善^[52]。而该药物的给药途径、剂量及药物载体等关键参数是未来研究的重点,其可能影响疗效评估结果。目前,玻璃体内注射雷帕霉素已推进至Ⅲ期临床试验阶段,一项临床研究通过玻璃体内注射三种剂量雷帕霉素(44、440、880 μg)评估其对 NIU 的疗效,结果表明 440 μg 剂量组可有效缓解眼部炎症^[53]。Huang 等^[54]发现褪黑激素可缓解 EAU 小鼠的眼部炎症,表现为视盘水肿、视网膜血管炎以及视网膜和脉络膜炎性浸润明显减轻。体外研究证实,褪黑激素除了促进 Treg 细胞增殖外,还抑制了视网膜特异性 T 细胞向 Th17 和 Th1 细胞的极化。以上研究有效展现了靶向恢复 Th17/Treg 平衡的干预策略在 AU 治疗中的应用价值。

4 小结

近年来,AU 的发病机制成为新的研究热点,巨噬细胞、肠-眼轴稳态及补体系统等多方面的探索为临床用药提供了重要理论指导^[55-56]。本文创新性地聚焦于 Th1/Th2/Th17/Treg 细胞失衡及相关细胞因子的致病机制,深入剖析了 CD4⁺T 细胞在 AU 发病过程中的关键作用。临幊上治疗葡萄膜炎的一线药物为糖皮质激素、免疫抑制剂等,然而,这些药物长期使用有导致继发性青光眼、白内障、骨髓抑制等一系列并发症的风险。靶向恢复 Th1/Th2/Th17/Treg 细胞平衡的策略为葡萄膜炎治疗提供了新思路,但是仍有局限性,需要大量的后续临床数据来证实其安全性、耐受性及有效性。未来研究需聚焦于精准免疫干预,优化给药策略,降低治疗成本及探索联合靶向治疗,推动葡萄膜炎个体化治疗的发展。

利益冲突声明: 本文不存在利益冲突。

作者贡献声明: 黄兴华论文选题与修改,初稿撰写;陈侯娇、林映橙协助论文修改;刘锦清文献检索;钟舒阳选题指导,论文修改及审阅。所有作者阅读并同意最终的文本。

参考文献

[1] Brüner M, Dige A, Loft AG, et al. Spondylitis-psoriasis-enthesitis-enterocolitis-dactylitis -uveitis - peripheral synovitis (SPEED - UP)

treatment. *Autoimmun Rev*, 2021, 20(2):102731.

[2] Kim J, Chun J, Ahn M, et al. Blood-retina barrier dysfunction in experimental autoimmune uveitis: the pathogenesis and therapeutic targets. *Anat Cell Biol*, 2022, 55(1):20-27.

[3] Takeuchi M, Nishio Y, Someya H, et al. Autoimmune uveitis attenuated in diabetic mice through imbalance of Th1/Th17 differentiation via suppression of AP-1 signaling pathway in Th cells. *Front Immunol*, 2024, 15:1347018.

[4] Quinn J, Salman A, Paluch C, et al. Single-cell transcriptomic analysis of retinal immune regulation and blood-retinal barrier function during experimental autoimmune uveitis. *Sci Rep*, 2024, 14(1):20033.

[5] Huang ZH, Li WL, Su WR. Tregs in autoimmune uveitis. *T Regulatory Cells in Human Health and Diseases*. Singapore: Springer Singapore, 2021:205-227.

[6] 杨明, 何笑英, 韩伟. 自身免疫性葡萄膜炎中免疫细胞的功能及变化的研究进展. *细胞与分子免疫学杂志*, 2023, 39(1):81-87.

[7] Bing SJ, Lyu C, Xu B, et al. Tofacitinib inhibits the development of experimental autoimmune uveitis and reduces the proportions of Th1 but not of Th17 cells. *Mol Vis*, 2020, 26:641-651.

[8] Zhang M, Zhang XM. T cells in ocular autoimmune uveitis: Pathways and therapeutic approaches. *Int Immunopharmacol*, 2023, 114:109565.

[9] Meng TT, Nie LL, Wang Y. Role of CD4⁺ T cell-derived cytokines in the pathogenesis of uveitis. *Clin Exp Med*, 2025, 25(1):49.

[10] Massa C, Wang Y, Marr N, et al. Interferons and resistance mechanisms in tumors and pathogen-driven diseases—focus on the major histocompatibility complex (MHC) antigen processing pathway. *Int J Mol Sci*, 2023, 24(7):6736.

[11] Wu ZP, Hou XW, Qin TY. Changes of peripheral blood Th cytokines in acute anterior uveitis and their relationships with recurrence. *Biotechnol Genet Eng Rev*, 2024, 40(4):4434-4445.

[12] Cinelli MA, Do HT, Miley GP, et al. Inducible nitric oxide synthase: Regulation, structure, and inhibition. *Med Res Rev*, 2020, 40(1):158-189.

[13] Whitmore HAB, Amarnani D, O'Hare M, et al. TNF-α signaling regulates RUNX1 function in endothelial cells. *FASEB J*, 2021, 35(2):e21155.

[14] Weigelt CM, Fuchs H, Schönberger T, et al. AAV-mediated expression of human VEGF, TNF-α, and IL-6 induces retinal pathology in mice. *Transl Vis Sci Technol*, 2021, 10(11):15.

[15] Jiang Q, Li Z, Tao T, et al. TNF-α in Uveitis: From Bench to Clinic. *Front Pharmacol*, 2021, 12:740057.

[16] Hasan N, Chawla R, Shaikh N, et al. A comprehensive review of intravitreal immunosuppressants and biologicals used in ophthalmology. *Ophthalmol Eye Dis*, 2022, 14:25158414221097418.

[17] Yu XY, Duan RP, Jiang LJ, et al. Interleukin-6 in non-infectious uveitis: Biology, experimental evidence and treatment strategies. *Biochem Pharmacol*, 2024, 230(Pt 2):116605.

[18] Guo KL, Zhang XM. Cytokines that modulate the differentiation of Th17 cells in autoimmune uveitis. *J Immunol Res*, 2021, 2021:6693542.

[19] Kumar A, Sharma SP, Agarwal A, et al. Tear IL-6 and IL-10 levels in HLA-B27-associated uveitis and its clinical implications. *Ocul Immunol Inflamm*, 2021, 29(2):237-243.

[20] Hösel K, Chasan B, Tode J, et al. Effect of intravitreal injection of anti-interleukin (IL)-6 antibody in experimental autoimmune uveitis in mice. *J Ophthalmic Inflamm Infect*, 2024, 14(1):57.

[21] Sepah YJ, Sadiq MA, Chu DS, et al. Primary (month - 6) outcomes of the STOP-uveitis study: evaluating the safety, tolerability, and efficacy of tocilizumab in patients with noninfectious uveitis. *Am J Ophthalmol*, 2017, 183:71-80.

[22] Brunner HI, Akikusa JD, Al-Abadi E, et al. Safety and efficacy of tofacitinib for the treatment of patients with juvenile idiopathic

arthritis: preliminary results of an open-label, long-term extension study. *Ann Rheum Dis*, 2024, 83(11):1561-1571.

[23] Harimoto K, Nishio Y, Someya H, et al. Anti-inflammatory actions of ripasudil ameliorate experimental autoimmune uveoretinitis in the acute phase. *BMJ Open Ophthalmol*, 2025, 10(1):e001981.

[24] 周梦贤, 殷学伟, 郭励勤, 等. 龙胆泻肝汤抑制Notch信号通路活化对实验性自身免疫性葡萄膜炎大鼠Th1、Th2细胞分化的影响. *眼科新进展*, 2021, 41(6):506-510.

[25] Oh JY, Lee RH. Mesenchymal stromal cells for the treatment of ocular autoimmune diseases. *Prog Retin Eye Res*, 2021, 85:100967.

[26] Xu H, Agalioti T, Zhao J, et al. The induction and function of the anti-inflammatory fate of T_h 17 cells. *Nat Commun*, 2020, 11(1):3334.

[27] Achuthan AA, Lee KMC, Hamilton JA. Targeting GM-CSF in inflammatory and autoimmune disorders. *Semin Immunol*, 2021, 54:101523.

[28] Zong Y, Tong X, Chong WP. Th17 response in uveitis: a double-edged sword in ocular inflammation and immune regulation. *Clin Rev Allergy Immunol*, 2025, 68(1):26.

[29] Qi JJ, Liu C, Bai ZR, et al. T follicular helper cells and T follicular regulatory cells in autoimmune diseases. *Front Immunol*, 2023, 14:1178792.

[30] Chen ZL, Zhang T, Kam HT, et al. Induction of antigen-specific Treg cells in treating autoimmune uveitis via bystander suppressive pathways without compromising anti-tumor immunity. *EBio Medicine*, 2021, 70:103496.

[31] Saini C, Sapra L, Puri P, et al. Dysregulated Th17/Treg cell axis is correlated with local and systemic immune response in human intermediate uveitis. *Immunol Lett*, 2024, 268:106888.

[32] Ferreira LB, Williams KA, Best G, et al. Inflammatory cytokines as mediators of retinal endothelial barrier dysfunction in non-infectious uveitis. *Clin Transl Immunology*, 2023, 12(12):e1479.

[33] Chen JJ, Zhong HM, Yu H, et al. Interleukin-17A modulates retinal inflammation by regulating microglial activation via the p38 MAPK pathway in experimental glaucoma neuropathy. *FASEB J*, 2023, 37(6):e22945.

[34] Byrne EM, Llorián-Salvador M, Tang M, et al. IL-17A damages the blood-retinal barrier through activating the Janus kinase 1 pathway. *Biomedicines*, 2021, 9(7):831.

[35] Taylor BE, Lee CA, Zapadka TE, et al. IL-17A enhances retinal neovascularization. *Int J Mol Sci*, 2023, 24(2):1747.

[36] Wu Y, Ning K, Huang ZH, et al. NETs-CD44-IL-17A feedback loop drives Th17-mediated inflammation in Behcet's uveitis. *Adv Sci (Weinh)*, 2025, 12(16):e2411524.

[37] Zhong ZY, Su GN, Kijlstra A, et al. Activation of the interleukin-23/interleukin-17 signalling pathway in autoinflammatory and autoimmune uveitis. *Prog Retin Eye Res*, 2021, 80:100866.

[38] Li H, Zhu L, Wang R, et al. Aging weakens Th17 cell pathogenicity and ameliorates experimental autoimmune uveitis in mice. *Protein Cell*, 2022, 13(6):422-445.

[39] Navid F, Chen LY, Bowness P, et al. HLA-B27 and spondyloarthritis: at the crossroads of innate and adaptive immunity. *Nat Rev Rheumatol*, 2025, 21(2):77-87.

[40] Takeuchi M, Mizuki N, Ohno S. Pathogenesis of non-infectious uveitis elucidated by recent genetic findings. *Front Immunol*, 2021, 12:640473.

[41] Olivas-Vergara OM, Hernanz I, Borges-Deniz PE, et al. Secukinumab in refractory non-infectious anterior uveitis. *Front Ophthalmol*, 2025, 5:1491981.

[42] Errera MH, Pratas A, Fisson S, et al. Cytokines, chemokines and growth factors profile in human aqueous humor in idiopathic uveitis. *PLoS One*, 2022, 17(1):e0254972.

[43] Nagata K, Nishiyama C. IL-10 in mast cell-mediated immune responses: anti-inflammatory and proinflammatory roles. *Int J Mol Sci*, 2021, 22(9):4972.

[44] Yennis G, Sabancelebi S, Atak E, et al. Association of IL-23R and IL-10 variations with Behcet disease: a genetic analysis study. *Immunol Res*, 2024, 72(2):293-298.

[45] Lin L, Li FZ, Fang HX, et al. Associations of IL6R and IL10 gene polymorphisms with susceptibility to ankylosing spondylitis with or without acute anterior uveitis. *Ocul Immunol Inflamm*, 2025, 33(1):2-9.

[46] Choi G, Park YJ, Cho M, et al. A critical role for Th17 cell-derived TGF- β 1 in regulating the stability and pathogenicity of autoimmune Th17 cells. *Exp Mol Med*, 2021, 53(5):993-1004.

[47] Gilbert RM, Zhang XZ, Sampson RD, et al. Clinical remission of sight-threatening non-infectious uveitis is characterized by an upregulation of peripheral T-regulatory cell polarized towards T-bet and TIGIT. *Front Immunol*, 2018, 9:907.

[48] 谢瑜欢, 苏芮, 刘璐, 等. CD4 $^{+}$ T细胞亚群在皮肌炎发病机制中的研究进展. *安徽医药*, 2024, 28(10):1926-1930.

[49] 孟娜, 高刚, 李瑞静, 等. Th17细胞在自身免疫性甲状腺疾病发病机制中的研究进展. *免疫学杂志*, 2024, 40(9):732-738.

[50] Duan RP, Wang TF, Li ZH, et al. Ketogenic diet modulates immune cell transcriptional landscape and ameliorates experimental autoimmune uveitis in mice. *J Neuroinflammation*, 2024, 21(1):319.

[51] Gu CY, Liu YD, Lv JJ, et al. Kurarinone regulates Th17/Treg balance and ameliorates autoimmune uveitis via Rac1 inhibition. *J Adv Res*, 2025, 69:381-398.

[52] Mo LH, Deng MY, Chen JR, et al. Subconjunctival injection of rapamycin-loaded polymeric microparticles for effective suppression of noninfectious uveitis in rats. *Int J Pharm*, 2024, 657:124178.

[53] Merrill PT, Clark WL, Banker AS, et al. Efficacy and safety of intravitreal sirolimus for noninfectious uveitis of the posterior segment: results from the sirolimus study assessing double-masked uveitis treatment (SAKURA) program. *Ophthalmology*, 2020, 127(10):1405-1415.

[54] Huang J, Li Z, Hu YW, et al. Melatonin, an endogenous hormone, modulates Th17 cells via the reactive-oxygen species/TXNIP/HIF-1 α axis to alleviate autoimmune uveitis. *J Neuroinflammation*, 2022, 19(1):124.

[55] 白杨静, 钟舒阳. 巨噬细胞在葡萄膜炎免疫调节治疗机制中的研究进展. *国际眼科杂志*, 2024, 24(7):1068-1072.

[56] 林映橙, 胡秋明, 周敏, 等. 肠道菌群在葡萄膜炎中的作用与研究进展. *国际眼科杂志*, 2025, 25(1):64-69.