

不同分期白塞病葡萄膜炎患者外周血白细胞变化

刘新书¹ 黄春梅² 李永哲² 张美芬¹

¹中国医学科学院北京协和医学院 北京协和医院眼科 100730; ²中国医学科学院北京协和医学院 北京协和医院检验科 100730

刘新书现在沈阳市第四人民医院眼科 110031

通信作者:张美芬, Email: meifen_zhang@hotmail.com

【摘要】 目的 分析白塞病葡萄膜炎(BU)不同疾病分期患者外周血各类白细胞的变化。方法 采用病例对照研究设计。收集2015年7月至11月间就诊于北京协和医院眼科的BU患者,其中炎症活动期20例,炎症稳定期21例。炎症活动期BU患者经糖皮质激素和/或免疫抑制剂治疗后转为炎症好转期10例。同期收集于北京协和医院体检的健康对照者82人。抽取受检者外周血并采用HematoFlow血液流式细胞分析平台检测分析12类白细胞分布情况。观察和比较BU患者炎症活动期、炎症好转期、炎症稳定期及健康对照外周血各类白细胞百分比。**结果** 炎症活动期BU组、炎症稳定期BU组和健康对照组外周血成熟嗜中性粒细胞百分比、嗜酸性粒细胞百分比、嗜碱性粒细胞百分比、B淋巴细胞百分比、非细胞毒性T和NK淋巴细胞百分比、颗粒性T和NK淋巴细胞百分比、原始T淋巴细胞百分比、原始B淋巴细胞和未成熟粒细胞百分比总体比较,差异均有统计学意义($F = 42.324, 10.220, 8.660, 11.254, 29.795, 31.305, 23.742, 27.738$ 和 34.638 ,均 $P < 0.001$)。炎症活动期BU组及炎症稳定期BU组患者外周血成熟嗜中性粒细胞百分比分别为 $(73.10 \pm 10.21)\%$ 和 $(62.40 \pm 12.09)\%$,均高于健康对照组的 $(54.95 \pm 6.07)\%$,炎症活动期BU组患者外周血成熟嗜中性粒细胞百分比高于炎症稳定期BU组,差异均有统计学意义(均 $P < 0.05$)。炎症活动期BU组和炎症稳定期BU组患者外周血非细胞毒性T和NK淋巴细胞及颗粒性T和NK淋巴细胞百分比均低于健康对照组,且炎症活动期BU组患者非细胞毒性T和NK淋巴细胞及颗粒性T和NK淋巴细胞百分比低于炎症稳定期BU组,差异均有统计学意义(均 $P < 0.05$)。炎症好转期BU组患者治疗后外周血未成熟粒细胞百分比治疗前明显升高,差异有统计学意义($t = -2.469, P = 0.036$)。**结论** BU患者炎症活动期外周血成熟嗜中性粒细胞增加,对于监测BU炎症活动有参考意义。

【关键词】 白塞病;葡萄膜炎;外周血白细胞;嗜中性粒细胞

基金项目: 国家自然科学基金项目(81770917)

DOI:10.3760/ema.j.issn.2095-0160.2019.12.007

Changes of peripheral blood leukocyte in Behçet uveitis patients with different stages

Liu Xinshu¹, Huang Chunmei², Li Yongzhe², Zhang Meifen¹

¹Department of Ophthalmology, Peking Union Medical College Hospital, Chinese Academy of Medical Sciences and Peking Union Medical College, Beijing 100730, China; ²Department of Clinical Laboratory, Peking Union Medical College Hospital, Chinese Academy of Medical Sciences and Peking Union Medical College, Beijing 100730, China

Liu Xinshu is working at Department of Ophthalmology, The Fourth People's Hospital of Shenyang, Shenyang 110031, China
Corresponding author: Zhang Meifen, Email: meifen_zhang@hotmail.com

[Abstract] **Objective** To analyze the changes of peripheral blood leukocyte in patients with Behçet uveitis (BU) at different stages. **Methods** Case control study was performed. Twenty active stage BU patients and 21 quiet stage BU patients were enrolled from July to November 2015 in Peking Union Medical College Hospital. Ten active stage BU patients treated with glucocorticoid and/or immunosuppressive agents were served as improvement stage BU patients. Meanwhile, 82 healthy controls were collected from the physical examination center. Peripheral blood was obtained and then analyzed by using Hematoflow method. The percentages of leukocytes in peripheral blood of different stage BU patients were compared. This study was approved by the Ethics Committee of Peking Union Medical College Hospital (ZS-1341) and all participants signed informed consent. **Results** The percentage of mature neutrophils, eosinophils, basophils, B lymphocytes, non-cytotoxic T and NK lymphocytes, granular T and NK lymphocytes, T blasts, B blasts and immature granulocytes were all significantly different among active stage BU group, quiet stage BU group and healthy control group ($F = 42.324, 10.220, 8.660, 11.254, 29.795, 31.305, 23.742, 27.738$ and 34.638 , all at $P < 0.001$). The percentage of mature neutrophils in active stage BU group and quiet stage BU group were $(73.10 \pm 10.21)\%$ and $(62.40 \pm 12.09)\%$, which were significantly higher than $(54.95 \pm 6.07)\%$ in healthy control group. The percentage of mature neutrophils in active stage BU group was

significantly higher than that in quiet stage BU group ($P < 0.05$). The percentages of non-cytotoxic T, NK lymphocytes, granular T and NK lymphocytes in active stage BU group and quiet stage BU group were significantly lower than that in healthy control group, the percentage of non-cytotoxic T, NK lymphocytes and granular T, NK lymphocytes in active stage BU group were significantly lower than those in quiet stage BU group (all at $P < 0.05$). The percentage of immature granulocytes after treatment was significantly higher than that before treatment in improvement stage BU group ($t = -2.469, P = 0.036$). **Conclusions** Increase of peripheral blood mature neutrophil was observed in BU patients, which may help to monitor the inflammatory activity of BU.

[Key words] Behçet syndrome; Uveitis; Peripheral blood leucocyte; Neutrophil

Fund program: National Natural Science Foundation of China (81770917)

DOI:10.3760/cma.j.issn.2095-0160.2019.12.007

白塞病是一种复发性血管炎性疾病,主要累及口腔、皮肤、生殖器和眼部,其中眼部受累是白塞病的主要致残因素^[1],葡萄膜炎是常见的眼部受累表现^[2]。国内外治疗白塞病葡萄膜炎(Behçet uveitis, BU)首选糖皮质激素联合免疫抑制剂^[3],但这些药物可能引起骨髓抑制、肝肾功能损伤等严重的毒性作用和不良反应。由于缺乏监控炎症活动的实验室指标,眼科医生仅根据临床表现来调整药物剂量及种类可能会引起用药不足导致的炎症复发,或因用药过量导致的不良反应。且部分 BU 患者存在虹膜后黏连、继发性白内障及玻璃体混浊,导致眼科医师无法窥及眼底,难以根据临床表现判断是否存在威胁患者视功能的活性病变。现阶段 BU 的治疗存在一定的盲目性,亟需监测 BU 炎症活动的实验室指标以指导用药。作为一种自身免疫性疾病,多种免疫活性细胞参与白塞病病程,其中 T 细胞介导的免疫反应起主要作用^[4]。白塞病患者辅助性 T 细胞亚型(Th1、Th2、Th17 及 Treg)数量及功能分布失衡,可能是诱发免疫功能紊乱以及引起病理损伤的重要原因。有研究显示白塞病患者外周血中 Th17/Th1、炎症活动期 BU 患者外周血中 Th17/Treg 显著高于健康人群^[5-6]。与健康人群相比,白塞病活动期患者外周血中 $\gamma\delta$ T 细胞及自然杀伤细胞(natural killer cell, NK)数量也明显增加^[7],且当白塞病加重时,中性粒细胞 CD64 表达增加^[8]。根据上述研究背景推测不同分期白塞病葡萄膜炎患者外周血白细胞可能发生特征性变化。本研究拟分析 BU 患者炎症活动期、炎症好转期、炎症稳定期外周血各类白细胞的变化情况,以期在外周血白细胞中寻找监测炎症活动的指标。

1 资料与方法

1.1 一般资料

采用病例对照研究设计,收集 2015 年 7 月—11 月就诊于北京协和医院眼科的 BU 患者。纳入炎症活动期患者 20 例,其中男 17 例,女 3 例,平均年龄(32.1±8.5)岁,标本采集时患者炎症发作时间平均(9.1±7.9)d;炎症活动期患者加用糖皮质激素和/或免疫抑制剂治疗后转为炎症好转期 10 例,平均(62.0±27.9)d 炎症好转,再次采集外周血标本;炎症稳定期患者 21 例,年龄(36.0±10.3)岁,标本采集时患者炎症稳定时间平均(18.3±13.6)个月。同期,于北京协和医院健康查体中心收集健康对照 82 人,其中男 58 人、女 24 人,年龄(35.2±7.6)岁。各组患者年龄总体比较,差异无统计学意义($P = 0.237$)。患者基本临床信息及标本采集时患者全身用药情况见表 1。白塞病诊断参照 1990 年国际白塞病研究组(international study group for Behçet's disease, BD-ISG)提出的白塞病诊断标准^[9];葡萄膜炎的诊断参照 2005 年葡萄膜炎命名标准化工作组[the standardization of uveitis nomenclature (SUN) working group]提出的相关标准^[10]。患者纳入标准:(1)明确诊断为 BU 者。(2)炎症活动期 BU 满足以下任 1 条件:前房细胞 $\geq 3+$;严重玻璃体混浊;视网膜出血渗出。(3)炎症好转期 BU 满足以下任 1 条件:前房细胞减少 2 级或减至 0;玻璃体混浊明显减轻;视网膜出血渗出吸收。(4)炎症稳定期 BU 同时满足无前房细胞、无玻璃体混浊和视网膜出血渗出吸收 3 个月及以上。排除标准:患有其他炎性或系统疾病者。本研

表 1 各组基线资料

组别	例数	性别构成比 (男/女, n/n)	年龄 (mean±SD, 岁)	不同醋酸泼尼松龙 用量例数(n)			应用不同种类免疫 抑制剂例数(n)			应用 干扰素 例数 (n)	
				>20 mg	10-20 mg	<10 mg	无	1 种	2 种		3 种
炎症活动期 BU 组	20	3/17	32.1± 8.5	3	12	5	2	9	7	2	0
炎症好转期 BU 组	10	8/ 2	35.4± 8.9	3	6	1	2	5	3	0	0
炎症稳定期 BU 组	21	12/ 9	36.0±10.3	0	5	16	8	9	4	0	2
健康对照组	82	58/24	35.2± 7.6	-	-	-	-	-	-	-	-

注:BU:白塞病葡萄膜炎;-:无

究通过中国医学科学院北京协和医院伦理审查委员会审批(批文号:ZS-1341),所有受试者均签署知情同意书。

1.2 方法

采用 EDTA-K2 抗凝管抽取 2 ml 受试者外周血标本。标本采集后 6 h 内由 HematoFlow 血液流式细胞分析平台(美国 Beckman Coulter 公司)进行检测分析。该平台采用 Cytodiff 试剂盒(5 色 6 抗体,美国 Beckman Coulter 公司)直接检测 12 类白细胞百分比,包括成熟嗜中性粒细胞、嗜酸性粒细胞、嗜碱性粒细胞、B 淋巴细胞、非细胞毒性 T 和 NK 淋巴细胞、颗粒性 T 和 NK 淋巴细胞、促炎性单核细胞、非炎性单核细胞、原始 T 淋巴细胞、原始 B 淋巴细胞、原始非 T 非 B 淋巴细胞和未成熟粒细胞。严格遵守 Cytodiff 试剂盒说明书并结合北京协和医院检验科实际情况进行检测^[11]。

1.3 统计学分析

应用 SPSS 16.0 统计软件进行统计分析。采用 Kolomogorov-Simirnov 单样本检验对定量资料进行正态分布检验。符合正态分布资料以 mean±SD 表示,炎症活跃期 BU 组、炎症稳定期 BU 组和健康对照组间各类白细胞百分比总体比较采用单因素方差分析,组间多重比较采用 Student-Newman-Keuls 检验;呈偏态分布连续变量以 $M(P_{25}, P_{75})$ 表示,组间总体比较采用 Kruskal-Wallis 检验,组间多重比较采用 Mann-Whitney 检验(Bonferroni 矫正)。炎症好转期 BU 组患者治疗

前后外周血各类白细胞百分比比较采用配对 *t* 检验。 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 不同分期 BU 患者及健康对照外周血 12 类白细胞百分比比较

炎症活动期 BU 组、炎症稳定期 BU 组和健康对照组外周血成熟嗜中性粒细胞百分比、嗜酸性粒细胞百分比、嗜碱性粒细胞百分比、B 淋巴细胞百分比、非细胞毒性 T 和 NK 淋巴细胞百分比、颗粒性 T 和 NK 淋巴细胞百分比、原始 T 淋巴细胞百分比、原始 B 淋巴细胞和未成熟粒细胞百分比总体比较,差异均有统计学意义($F = 42.324, 10.220, 8.660, 11.254, 29.795, 31.305, 23.742, 27.738$ 和 34.638 , 均 $P < 0.001$)。炎症活动期 BU 组和炎症稳定期 BU 组患者外周血成熟嗜中性粒细胞百分比高于健康对照组,炎症活动期 BU 组患者成熟嗜中性粒细胞百分比高于炎症稳定期 BU 组,差异均有统计学意义(均 $P < 0.05$)。各期 BU 组患者外周血非细胞毒性 T 和 NK 淋巴细胞及颗粒性 T 和 NK 淋巴细胞百分比均低于健康对照组,炎症活动期 BU 组患者低于炎症稳定期 BU 组,差异均有统计学意义(均 $P < 0.05$)。各期 BU 组患者外周血嗜酸性粒细胞百分比均低于健康对照组,炎症活动期 BU 组患者嗜碱性粒细胞及 B 淋巴细胞百分比低于炎症稳定期 BU 组及健康对照组,差异均有统计学意义(均 $P < 0.05$) (表 2)。

表 2 各期 BU 患者及健康对照外周血 12 类白细胞百分比比较

组别	例数	成熟嗜中性粒细胞百分比 (%, mean±SD) *	嗜酸性粒细胞百分比 (%, mean±SD) *	嗜碱性粒细胞百分比 (%, mean±SD) *	B 淋巴细胞百分比 (%, mean±SD) *	非细胞毒性 T 和 NK 淋巴细胞百分比 (%, mean±SD) *	颗粒性 T 和 NK 淋巴细胞百分比 (%, mean±SD) *
炎症活动期 BU 组	20	73.10±10.21	0.87±0.57	0.42±0.24	1.49±1.03	14.11±7.44	1.59±0.96
炎症稳定期 BU 组	21	62.40±12.09 ^a	1.47±1.55	0.79±0.51 ^a	3.44±3.14 ^a	20.21±7.50 ^a	3.94±2.35 ^a
健康对照组	82	54.95±6.07 ^{ab}	2.07±1.08 ^{ab}	0.82±0.36 ^a	3.74±1.65 ^a	24.78±4.62 ^{ab}	6.82±3.20 ^{ab}
<i>F</i> 值		42.324	10.220	8.660	11.254	29.795	31.305
<i>P</i> 值		<0.001	<0.001	<0.001	<0.001	<0.001	<0.001
组别	例数	促炎性单核细胞百分比 (%, mean±SD) *	非炎性单核细胞百分比 (%, mean±SD) *	原始 T 淋巴细胞百分比 [% , $M(P_{25}, P_{75})$] #	原始 B 淋巴细胞百分比 [% , $M(P_{25}, P_{75})$] #	原始非 T 非 B 淋巴细胞百分比 (%, mean±SD) *	未成熟粒细胞 [% , $M(P_{25}, P_{75})$] #
炎症活动期 BU 组	20	0.43±0.27	6.93±2.88	0.11(0.06, 0.14)	0.02(0.01, 0.02)	0.04±0.02	0.28(0.11, 0.74)
炎症稳定期 BU 组	21	0.68±0.85	6.60±2.14	0.09(0.06, 0.17)	0.02(0.01, 0.03)	0.05±0.03	0.12(0.04, 0.27) ^a
健康对照组	82	0.47±0.23	5.91±1.29	0.21(0.14, 0.38) ^{ab}	0.04(0.02, 0.70) ^{ab}	0.05±0.04	0.03(0.02, 0.08) ^{ab}
<i>F</i> 值		2.513	3.279	23.742	27.738	0.854	34.638
<i>P</i> 值		0.085	0.041	<0.001	<0.001	0.429	<0.001

注:与炎症活动期比较,^a $P < 0.05$;与炎症稳定期比较,^b $P < 0.05$ 。(* :单因素方差分析,Student-Newman-Keuls 检验;#: Kruskal-Wallis 检验, Mann-Whitney 检验) BU:白塞病葡萄膜炎;NK:自然杀伤力细胞

2.2 炎症好转期 BU 患者治疗前后外周血 12 类白细胞百分比比较

炎症好转期 BU 患者治疗后外周血未成熟粒细胞百分比治疗前明显升高,差异有统计学意义($t = -2.469, P = 0.036$),其余各类外周血白细胞百分比治疗前后比较,差异均无统计学意义(均 $P > 0.05$)(表 3)。

表 3 10 例炎症好转期 BU 患者治疗前后外周血 12 类白细胞百分比比较 (% , mean±SD)

时间	成熟嗜中性粒细胞百分比	嗜酸性粒细胞百分比	嗜碱性粒细胞百分比	B 淋巴细胞百分比	非细胞毒性 T 和 NK 淋巴细胞百分比	颗粒性 T 和 NK 淋巴细胞百分比
治疗前	72.91±13.57	0.72±0.45	0.33±0.16	1.75±1.98	14.89±10.48	1.46±0.67
治疗后	72.63±9.56	0.62±0.43	0.39±0.13	1.49±1.18	14.37±6.92	1.38±0.84
<i>t</i> 值	0.085	0.54	-0.92	0.457	0.182	0.377
<i>P</i> 值	0.934	0.602	0.384	0.658	0.860	0.715

时间	促炎性单核细胞百分比	非炎性单核细胞百分比	原始 T 淋巴细胞百分比	原始 B 淋巴细胞百分比	原始非 T 非 B 淋巴细胞百分比	未成熟粒细胞百分比
治疗前	0.48±0.33	6.88±2.47	0.11±0.05	0.02±0.01	0.04±0.02	0.39±0.59
治疗后	0.57±0.47	7.41±3.50	0.12±0.11	0.02±0.02	0.09±0.10	0.92±1.24
<i>t</i> 值	-0.619	-0.796	-0.07	-0.749	-1.382	-2.469
<i>P</i> 值	0.551	0.446	0.946	0.473	0.204	0.036

注:(配对样本 *t* 检验) BU:白塞病葡萄膜炎;NK:自然杀伤力细胞

3 讨论

白塞病的发病及病程中,免疫因素起到举足轻重的作用,涉及多种免疫活性细胞。外周血 Th1、Th17、NK 细胞、中性粒细胞含量在炎症活动期 BU 患者中均有改变。本研究检测 BU 患者炎症活动期、炎症好转期、炎症稳定期外周血 12 类白细胞的百分比,并分析了临床治疗中 BU 患者外周血免疫细胞的变化情况。

T 细胞在白塞病发病过程中起到重要作用,既往研究显示白塞病患者中作为促炎因素的 Th1、Th17 细胞数量增加,而具有抑制炎症作用的 Treg 细胞数量下降,原有免疫稳定状态破坏,导致炎症反应发生^[12-14]。NK 细胞是固有免疫的重要组成部分,通过直接杀伤靶细胞或分泌细胞因子来调节免疫。NK 细胞在白塞病患者外周血中的数量及功能尚有争议:部分报道认为白塞病患者外周血中 NK 细胞数量增加,尤其是活动期白塞病患者^[7,15];另有研究认为白塞病活动期患者外周血中 NK 细胞数量减少^[16]。本研究通过比较炎症活动期和炎症稳定期 BU 患者及健康对照外周血白细胞百分比,发现临床中炎症活动期 BU 患者外周血非细胞毒性 T 和 NK 淋巴细胞及颗粒性 T 和 NK 淋巴细胞百分比最低,而健康对照外周血中这两类白细胞比例最高。

多形核细胞(polymorphonuclear cells, PMNs)在白塞病患者中处于超活化的状态,其结构、功能均有所改变,数量也有所增加,并向炎症部位聚集^[17-18]。本研究结果显示,炎症活动期 BU 患者外周血中成熟嗜中性粒细胞百分比最高,与 Ureten 等^[8]研究一致,对于监测 BU 患者炎症活动有参考意义。

此外,嗜酸性粒细胞、原始 T 淋巴细胞、原始 B 淋巴细胞、嗜碱性粒细胞、B 淋巴细胞、原始非 T 非 B 淋巴细胞及未成熟粒细胞百分比在 BU 患者与健康对照之间或在炎症活动期与炎症稳定期 BU 患者之间有差异。这几类外周血白细胞在白塞病发病中的作用鲜有报道,推测本研究中检测到的变化与非细胞毒性 T 和 NK 淋巴细胞、颗粒性 T 和 NK 淋巴细胞及成熟中性粒细胞的改变相关。炎症稳定期 BU 患者外周血未成熟粒细胞百分比比较炎症活动期升高,推测可能为炎症活动期成熟粒细胞的继发改变。

BU 的治疗主要应用糖皮质激素联合免疫抑制剂^[19]。糖皮质激素通过作用于免疫细胞起到免疫抑制作用。糖皮质激素可使外周血嗜中性粒细胞数量增加,T 细胞数量减少并抑制细胞因子分泌^[20]。本研究中炎症好转期 BU 患者外周血成熟嗜中性粒细胞百分比比较炎症活动期并无明显下降,可能与糖皮质激素作用有关。临床治疗中的 BU 患者外周血成熟嗜中性粒细胞数量还受到糖皮质激素的影响,因此,以外周血成熟嗜中性粒细胞百分比作为 BU 炎症变化情况的动态监测指标并不理想。环孢素是应用广泛的免疫抑制剂,其可选择性抑制 T 细胞^[21]。因此,在讨论临床治疗中 BU 患者外周血 T 细胞的变化时,也应考虑环孢素的影响。

本研究存在一定不足:第一,研究采用的 HematoFlow 血液流式细胞分析平台中 Cytodiff 试剂盒无法区分 T 细胞及 NK 细胞,也不能进一步区分 T 细胞亚型,故无法显示这两类细胞的情况。第二,炎症活动期 BU 患者治疗后仅监测 1 次外周血白细胞,不能反应治疗后不同时间点外周血白细胞的变化情况。第三,本研究未进一步进行 BU 患者外周血白细胞活化机制的研究。

综上所述,本研究初步展示了 BU 患者不同分期

外周血白细胞的分布情况,发现炎症活动期 BU 患者外周血成熟嗜中性粒细胞增加,对于监测 BU 患者炎症活动有参考意义,外周血嗜中性粒细胞的活化机制仍需进一步探索。

利益冲突 所有作者均声明不存在利益冲突

参考文献

- [1] Ozyazgan Y, Ucar D, Hatemi G, et al. Ocular involvement of Behçet's syndrome: a comprehensive review [J]. Clin Rev Allergy Immunol, 2015, 49(3): 298-306. DOI: 10.1007/s12016-014-8425-z.
- [2] 张卓莉, 彭劲民, 侯小萌, 等. 1996 例白塞病患者的临床荟萃分析 [J]. 北京医学, 2007, 29(1): 10-12. DOI: 10.3969/j.issn.0253-9713.2007.01.004.
Zhang ZL, Peng JM, Hou XM, et al. The meta-analysis of 1996 Chinese patients with Behçet's disease [J]. 2007, 29(1): 10-12. DOI: 10.3969/j.issn.0253-9713.2007.01.004.
- [3] Greco A, De Virgilio A, Ralli M, et al. Behçet's disease: New insights into pathophysiology, clinical features and treatment options [J]. Autoimmun Rev, 2018, 17(6): 567-575. DOI: 10.1016/j.autrev.2017.12.006.
- [4] Krause I, Weinberger A. Behçet's disease [J]. Curr Opin Rheumatol, 2008, 20(1): 82-87. DOI: 10.1097/BOR.0b013e3282f154d1.
- [5] Kim J, Park JA, Lee EY, et al. Imbalance of Th17 to Th1 cells in Behçet's disease [J]. Clin Exp Rheumatol, 2010, 28(4 Suppl 60): S16-19.
- [6] 梁亮, 王红, 彭晓燕, 等. 白塞病患者外周血 Th 细胞亚群比例变化的研究 [J]. 中华眼科杂志, 2011, 47(5): 393-397. DOI: 10.3760/cma.j.issn.0412-4081.2011.05.003.
Liang L, Wang H, Peng XY, et al. The changes of Th lymphocyte subsets in patients with Behçet disease [J]. Chin J Ophthalmol, 2011, 47(5): 393-397. DOI: 10.3760/cma.j.issn.0412-4081.2011.05.003.
- [7] Suzuki Y, Hoshi K, Matsuda T, et al. Increased peripheral blood gamma delta+ T cells and natural killer cells in Behçet's disease [J]. J Rheumatol, 1992, 19(4): 588-592.
- [8] Ureten K, Ertenli I, Oztürk MA, et al. Neutrophil CD64 expression in Behçet's disease [J]. J Rheumatol, 2005, 32(5): 849-852.
- [9] International study group for Behçet's disease. Criteria for diagnosis of Behçet's disease [J]. Lancet, 1990, 335(8697): 1078-1080.
- [10] Jabs DA, Nussenblatt RB, Rosenbaum JT, et al. Standardization of uveitis nomenclature for reporting clinical data. Results of the First International Workshop [J]. Am J Ophthalmol, 2005, 140(3): 509-516. DOI: 10.1016/j.ajo.2005.03.057.
- [11] Huang CM, Yu LH, Pu CW, et al. Assessment of a five-color flow cytometric assay for verifying automated white blood cell differentials [J]. Chin Med J (Engl), 2013, 126(4): 716-721.
- [12] Ahn Y, Hwang JH, Zheng Z, et al. Enhancement of Th1/Th17 inflammation by TRIM21 in Behçet's disease [J/OL]. Sci Rep, 2017, 7(1): 3018 [2019-07-20]. http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/28592884. DOI: 10.1038/s41598-017-03251-5.
- [13] Emmi G, Silvestri E, Bella CD, et al. Cytotoxic Th1 and Th17 cells infiltrate the intestinal mucosa of Behçet patients and exhibit high levels of TNF- α in early phases of the disease [J/OL]. Medicine (Baltimore), 2016, 95(49): e5516 [2019-07-22]. http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/27930541. DOI: 10.1097/MD.0000000000005516.
- [14] Gündüz E, Teke HU, Bilge NS, et al. Regulatory T cells in Behçet's disease: is there a correlation with disease activity? Does regulatory T cell type matter? [J]. Rheumatol Int, 2013, 33(12): 3049-3054. DOI: 10.1007/s00296-013-2835-8.
- [15] Treusch M, Vonthein R, Baur M, et al. Influence of human recombinant interferon-alpha2a (rhIFN-alpha2a) on altered lymphocyte subpopulations and monocytes in Behçet's disease [J]. Rheumatology (Oxford), 2004, 43(10): 1275-1282. DOI: 10.1093/rheumatology/keh311.
- [16] Hasan MS, Ryan PL, Bergmeier LA, et al. Circulating NK cells and their subsets in Behçet's disease [J]. Clin Exp Immunol, 2017, 188(2): 311-322. DOI: 10.1111/cei.12939.
- [17] Fujimori K, Oh-i K, Takeuchi M, et al. Circulating neutrophils in Behçet disease is resistant for apoptotic cell death in the remission phase of uveitis [J]. Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol, 2008, 246(2): 285-290. DOI: 10.1007/s00417-007-0659-5.
- [18] Neves FS, Spiller F. Possible mechanisms of neutrophil activation in Behçet's disease [J]. Int Immunopharmacol, 2013, 17(4): 1206-1210. DOI: 10.1016/j.intimp.2013.07.017.
- [19] 白琳, 杨培增. 白塞病葡萄膜炎的治疗与展望 [J]. 中华实验眼科杂志, 2016, 34(8): 761-764. DOI: 10.3760/cma.j.issn.2095-0160.2016.08.020.
Bai L, Yang PZ. Progress and prospect of treatment for ocular Behçet disease [J]. Chin J Exp Ophthalmol, 2016, 34(8): 761-764. DOI: 10.3760/cma.j.issn.2095-0160.2016.08.020.
- [20] Liberman AC, Budziński ML, Sokn C, et al. Regulatory and mechanistic actions of glucocorticoids on T and inflammatory cells [J/OL]. Front Endocrinol (Lausanne), 2018, 9: 235 [2019-07-22]. http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/29867767. DOI: 10.3389/fendo.2018.00235.
- [21] Smith WM. Cyclosporine: A historical perspective on its role in the treatment of noninfectious uveitis [J]. J Ocul Pharmacol Ther, 2017, 33(4): 247-262. DOI: 10.1089/jop.2016.0155.

(收稿日期: 2019-07-23 修回日期: 2019-11-08)

(本文编辑: 张宇)

读者 · 作者 · 编者

本刊对存在科研诚信问题或发表流程中存在严重缺陷稿件的撤稿及其流程

依据中华医学会系列杂志论文发表后撤稿的推荐规范,如发生下列情况本刊将予以撤稿处理:(1)编辑部收到举报并已经证实论文存在较严重的不可信、学术不端或非主观的错误,以致于该论文所报道的发现和结果不可信。(2)论文存在剽窃问题。(3)论文所报道的研究违反医学伦理规范。(4)未被允许的重复发表。(5)在稿件发表流程中存在严重缺陷。上述问题经编辑部严格调查属实后,本刊编辑部将按照撤稿流程分别在纸版期刊、本刊网站刊登撤稿声明,刊登前编辑部和所有作者就撤稿声明的内容达成一致,以保证各方利益。但在无法就撤稿声明的内容与作者达成一致时,如已有充足证据表明必须撤稿,本刊将尽快刊出撤稿声明。撤稿声明对所有读者免费开放,以最大限度地减少该论文发表带来的负面影响。编辑对存在科研诚信问题或发表流程中存在严重缺陷稿件的撤稿拥有最终决定权。

(本刊编辑部)