

· 临床研究 ·

急性前葡萄膜炎患者血清 IL-9 及其他 Th 细胞相关因子水平的变化及临床意义

白惠玲¹ 樊爱芳² 刘勤¹ 张书¹ 王芃莹²¹甘肃省人民医院眼科,兰州 730000; ²甘肃中医药大学第一临床医学院,兰州 730000

通信作者:刘勤,Email:summliu@126.com

【摘要】 目的 探讨白细胞介素(IL)-9与其他辅助性T(Th)细胞相关因子在急性前葡萄膜炎发病中的作用。**方法** 采用横断面研究,纳入2018年5月至2019年5月在甘肃省人民医院就诊的急性前葡萄膜炎患者36例36眼及同期与之相匹配的健康体检者40例40眼,分别作为急性前葡萄膜炎组和健康对照组;根据患者症状对病情严重程度进行分级并分为急性前葡萄膜炎患者轻度组、中度组和重度组。收集所有受检者血清,采用酶联免疫吸附测定(ELISA)法测定血清中IL-9、 γ 干扰素(IFN- γ)、IL-4、IL-17、转化生长因子- β_1 (TGF- β_1)、IL-35和IL-22的质量浓度,并分析IL-9质量浓度与其他Th细胞因子质量浓度间的关系。**结果** 急性前葡萄膜炎组患者血清中IL-9、IFN- γ 、IL-4、TGF- β_1 、IL-35、IL-22质量浓度明显高于健康对照组,差异均有统计学意义(均 $P < 0.05$);2个组间血清中IL-17质量浓度差异无统计学意义($U = 704.500, P = 0.872$)。急性前葡萄膜炎患者轻度组、中度组和重度组血清中IL-9质量浓度分别为57.24(47.47, 65.10)、71.68(67.55, 78.91)和114.01(74.78, 139.30)ng/L,总体比较差异有统计学意义($Z = 8.766, P = 0.012$);其中轻度组和中度组IL-9质量浓度明显低于重度组,差异均有统计学意义(均 $P < 0.05$)。急性前葡萄膜炎患者血清中IL-9质量浓度与IL-17、TGF- β_1 、IL-35质量浓度均呈正相关($r_s = 0.449, 0.517, 0.400$, 均 $P < 0.05$),与IFN- γ 、IL-4、IL-22质量浓度均无明显相关性($r_s = 0.293, 0.286, 0.316$, 均 $P > 0.05$)。**结论** IL-9在急性前葡萄膜炎的发生和发展中具有促进免疫炎症反应的作用,其与Th17和Treg细胞相关因子(TGF- β_1 、IL-35)密切相关。

【关键词】 前葡萄膜炎, 急性; 白细胞介素-9; 辅助性T细胞; 细胞因子**基金项目:** 甘肃省人民医院科研基金项目(17GSSY7-2)

DOI: 10.3760/cma.j.cn115989-20200120-00037

Changes and clinical significance of serum interleukin-9 and other T helper cell-related cytokines in patients with acute anterior uveitis

Bai Huiling¹, Fan Aifang², Liu Qin¹, Zhang Shu¹, Wang Pengxuan²¹Department of Ophthalmology, Gansu Provincial Hospital, Lanzhou 730000, China; ²First School of Clinical Medicine of Gansu University of Chinese Medicine, Lanzhou 730000, China

Corresponding author: Liu Qin, Email: summliu@126.com

【Abstract】 Objective To explore the role of interleukin (IL)-9 and other T helper (Th) cell-related cytokines in the pathogenesis of acute anterior uveitis. **Methods** A cross-sectional study was conducted. Thirty-six patients (36 eyes) with acute anterior uveitis who were treated at Gansu Provincial Hospital from May 2018 to May 2019 and 40 matched healthy subjects (40 eyes) who had no eye diseases or systemic diseases in the same period were enrolled as the acute anterior uveitis group and healthy control group, respectively. The disease severity of the subjects in the acute anterior uveitis group was graded and the subjects were divided into mild, moderate and severe groups according to the grading. Serum of all subjects was collected to determine the concentration of serum IL-9, IL-17, transforming growth factor- β_1 (TGF- β_1), interferon- γ (IFN- γ), IL-4, IL-35 and IL-22 by enzyme linked immunosorbent assay (ELISA) method. Spearman rank correlation analysis was used to evaluate the relationship between IL-9 concentration and other Th cell-related cytokines. This study adhered to the Declaration of Helsinki. The study protocol was approved by an Ethics Committee of Gansu Provincial Hospital (No. 2019-204). Written informed consent was obtained from each subject prior to any medical examination. **Results** The serum levels of IL-9, IFN- γ , IL-4, TGF- β_1 , IL-35 and IL-22 in the acute anterior uveitis group were significantly higher than those in the healthy control group, and the differences were statistically significant (all at $P < 0.05$). There was no statistically significant difference in the concentration of IL-17 between the two groups ($U = 704.500, P = 0.872$). The IL-9

concentration of patients with acute anterior uveitis in the mild, moderate and severe groups was 57.24 (47.47, 65.10), 71.68 (67.55, 78.91) and 114.01 (74.78, 139.30) ng/L, respectively, and the overall difference was statistically significant ($Z = 8.766, P = 0.012$), and the IL-9 concentration of the mild group and the moderate group was significantly lower than that of the severe group (both at $P < 0.05$). The concentration of IL-9 in the patients with acute anterior uveitis was positively correlated with the concentration of IL-17, TGF- β_1 and IL-35 ($r_s = 0.449, 0.517, 0.400$; all at $P < 0.05$), and no significant correlations were found between the concentration of IL-9 and the concentration of IFN- γ , IL-4 and IL-22 ($r_s = 0.293, 0.286, 0.316$; all at $P > 0.05$). **Conclusions** IL-9 plays a role in promoting the immune inflammatory response in the occurrence and development of acute anterior uveitis, and it is closely related to Th17 and Treg cell-related cytokines (TGF- β_1 , IL-35).

[Key words] Anterior uveitis, acute; Interleukin-9; T helper cell; Cytokines

Fund program: Research Fund Project of Gansu Provincial Hospital (17GSSY7-2)

DOI:10.3760/cma.j.cn115989-20200120-00037

葡萄膜炎病因复杂,是全球主要的致盲眼病,前葡萄膜炎是葡萄膜炎常见的类型。大多数观点认为葡萄膜炎是由各种原因引起自身免疫功能紊乱导致的机体对自身抗原的免疫应答所致,其发病机制主要与 CD4⁺ T 淋巴细胞活性有关,尤其是辅助性 T (T helper, Th) 细胞及其分泌的细胞因子所介导的免疫反应在葡萄膜炎的发生和发展过程中起重要作用^[1]。既往已有研究表明, Th 细胞相关因子 γ 干扰素 (interferon- γ , IFN- γ) 和白细胞介素 (interleukin, IL)-17 作为促炎因子参与葡萄膜炎的发病^[2-3]; IL-4、转化生长因子- β_1 (transforming growth factor- β_1 , TGF- β_1) 和 IL-35 作为抑炎因子参与葡萄膜炎的发病^[4-6]; 而 IL-22 则在葡萄膜炎的发病中发挥促炎及抗炎的复杂作用^[7-8]。IL-9 是近年被发现的新型细胞因子,主要由 Th9 细胞分泌,目前已受到越来越多研究人员的关注。多种自身免疫性疾病及相关动物模型研究发现, IL-9 在炎症疾病过程中发挥促炎和抗炎的双重作用^[9], 但关于 IL-9 是否参与急性前葡萄膜炎发病的临床报道较少。本研究拟通过分析急性前葡萄膜炎患者血清中 IL-9、IFN- γ 、IL-4、IL-17、TGF- β_1 、IL-35 和 IL-22 的表达水平,探讨 IL-9 与其他 Th 细胞相关因子在急性前葡萄膜炎发病中的作用及其相互关系。

1 资料与方法

1.1 一般资料

采用横断面研究方法,选取 2018 年 5 月至 2019 年 5 月在甘肃省人民医院就诊的急性前葡萄膜炎患者 36 例 36 眼,其中男 20 例,女 16 例;平均年龄 (36.61 ± 14.23) 岁;等效球镜度数为 (-0.90 ± 1.05) D。急性前葡萄膜炎诊断参考《2016 年我国急性前葡萄膜炎临床诊疗专家共识》^[10]: (1) 裂隙灯显微镜检查前房内可见前房闪辉和浮游的炎性细胞,为诊断前葡萄膜炎的

必要条件; (2) 急性发作且持续时间少于 3 个月; (3) 可见角膜后沉着物 (keratic precipitates, KP), 呈尘状或羊脂状,中等大小; (4) 患者有眼痛、畏光、流泪、视物模糊等症状。纳入标准: 单眼初发病例,符合急性前葡萄膜炎的诊断标准。排除标准: (1) 全葡萄膜炎或中间葡萄膜炎伴发的前葡萄膜炎患者; (2) 合并其他眼部疾病或有反复发作史者; (3) 近 1 个月内服用抗生素、糖皮质激素、免疫抑制剂、免疫调节剂等者; (4) 合并感染性疾病者; (5) 合并强直性脊柱炎、炎性反应性肠道疾病等全身性疾病者。同期纳入体检正常者 40 人 40 眼作为健康对照组,其中男 21 人,女 19 人;平均年龄 (42.43 ± 17.25) 岁;等效球镜度数为 (-0.95 ± 1.00) D。纳入标准: 无眼病及全身疾病的健康人群。排除标准: 近 1 个月内服用抗生素、糖皮质激素、免疫抑制剂、免疫调节剂等者。2 个组性别构成比、年龄、等效球镜度数比较差异均无统计学意义 ($\chi^2 = 0.071, P > 0.05$; $t = 1.591, P > 0.05$; $t = 0.213, P > 0.05$)。本研究过程遵循《赫尔辛基宣言》, 研究方案经甘肃省人民医院伦理委员会批准 (批文号: 2019-204), 所有受检者均了解本研究目的及方法,并自愿签署知情同意书。研究期间所有受检者的个人信息均保密。

1.2 方法

1.2.1 病情严重程度评价方法 参照文献[11]对葡萄膜炎严重程度进行分级: (1) 轻度 睫状充血, KP+~+++, 前房炎性细胞-~+++, 前房闪辉-~+++, (2) 中度 睫状充血, KP++~+++, 前房炎性细胞++~+++, 前房闪辉++~+++, (3) 重度 混合充血, KP+++~++++, 前房炎性细胞+++~++++, 前房闪辉+++~++++, 前房纤维性渗出, 前房积脓。

1.2.2 受检者血清样本收集 收集受检者清晨空腹肘静脉血各 5 ml, 非抗凝状态于室温下自然凝固后置

于 37 ℃ 温育箱孵育 1 h。离心机(安徽中科中佳科学仪器有限公司)离心半径 17 cm, 3 000 r/min 离心 15 min。收集血清于 EP 管(苏州 Axygen 公司)中,封口,标记,-80 ℃ 冰箱中保存备用。

1.2.3 酶联免疫吸附测定法测定受检者血清 IL-9 及其他 Th 细胞相关因子质量浓度 将血清在室温下自然溶解,细胞因子检测试剂盒在室温中放置 30 min 以上。采用酶联免疫吸附测定(enzyme linked immunosorbent assay, ELISA)试剂盒(江苏菲亚生物科技有限公司)以双抗体夹心法测定受检者血清中 IL-9、IFN- γ 、IL-4、IL-17、TGF- β_1 、IL-35、IL-22 质量浓度。按照试剂说明书完成实验,根据标准品通过 ELISA Calc 软件绘制标准曲线,计算样品质量浓度。

1.3 统计学方法

采用 SPSS 24.0 统计学软件进行统计分析。计量资料数据采用 Shapiro-Wilk 法进行正态分布检验,证实年龄和等效球镜度数满足正态分布,以 $\text{mean} \pm \text{SD}$ 表示,血清中细胞因子数据资料呈偏态分布,以 $M(Q_1, Q_3)$ 表示;性别分布为计数资料,以频数表示。急性前

葡萄膜炎组与健康对照组间年龄和等效球镜度数差异比较采用独立样本 t 检验,患者性别分布差异比较采用 χ^2 检验。2 个组受检者血清各细胞因子质量浓度差异比较采用 Mann-Whitney U 检验;不同程度前葡萄膜炎组患者血清中 IL-9 质量浓度总体差异比较采用 Kruskal-Wallis H 检验,组间两两比较采用 Mann-Whitney U 检验;血清中 IL-9 质量浓度与其他 Th 细胞因子质量浓度间的关系评估采用 Spearman 秩相关分析,并对相关系数进行假设检验。 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 2 个组间 IL-9 及其他 Th 细胞相关因子质量浓度比较

与健康对照组比较,急性前葡萄膜炎组患者血清中 IL-9、IFN- γ 、IL-4、TGF- β_1 、IL-35、IL-22 质量浓度均明显升高,差异均有统计学意义(均 $P < 0.05$);急性前葡萄膜炎组与健康对照组间血清中 IL-17 质量浓度比较差异无统计学意义($U = 704.500, P > 0.05$)(表 1)。

表 1 2 个组受检者 IL-9 及其他 Th 细胞相关因子质量浓度比较 [$M(Q_1, Q_3)$, ng/L]

Table 1 Comparison of IL-9 and other Th cell-related cytokines concentrations between the acute anterior uveitis group and healthy control group [$M(Q_1, Q_3)$, ng/L]

组别	眼数	IL-9	IFN- γ	IL-4	IL-17
急性前葡萄膜炎组	36	71.68(54.01, 104.46)	637.81(307.38, 845.06)	761.50(657.19, 980.22)	55.71(34.47, 73.88)
健康对照组	40	51.17(44.45, 60.32)	310.33(170.92, 571.42)	469.86(380.75, 806.05)	57.51(48.23, 68.40)
U 值		1 043.500	981.500	1 075.500	704.500
P 值		0.001	0.007	<0.01	0.872
组别	眼数	TGF- β_1	IL-35	IL-22	
急性前葡萄膜炎组	36	822.48(623.37, 1 202.09)	77.29(48.03, 106.95)	146.88(124.96, 211.09)	
健康对照组	40	695.95(507.03, 826.20)	62.06(44.36, 79.70)	103.93(78.13, 134.04)	
U 值		1 030.000	970.500	1 080.000	
P 值		0.001	0.009	<0.01	

注:(Mann-Whitney U 检验) IL:白细胞介素;Th:辅助性 T;IFN- γ : γ 干扰素;TGF:转化生长因子
Note:(Mann-Whitney U test) IL:interleukin;Th:T helper;IFN- γ :interferon- γ ;TGF:transforming growth factor

2.2 急性前葡萄膜炎不同严重程度组患者血清中 IL-9 质量浓度比较

疾病严重程度分级结果显示,急性前葡萄膜炎患者轻度组、中度组和重度组 IL-9 质量浓度分别为 57.24(47.47, 65.10)、71.68(67.55, 78.91) 和 114.01(74.78, 139.30) ng/L, 总体比较差异有统计学意义($Z = 8.766, P = 0.012$), 其中轻度组和中度组受检者血清中 IL-9 质量浓度均明显低于重度组, 差异均有统

计学意义(均 $P < 0.05$)。

2.3 急性前葡萄膜炎患者血清中 IL-9 质量浓度与其他 Th 细胞相关因子质量浓度的相关性

急性前葡萄膜炎患者血清中 IL-9 质量浓度与 IL-17、TGF- β_1 、IL-35 质量浓度变化均呈正相关($r_s = 0.449, P = 0.006$; $r_s = 0.517, P = 0.001$; $r_s = 0.400, P = 0.016$), 与 IFN- γ 、IL-4、IL-22 无明显相关性($r_s = 0.293, P = 0.078$; $r_s = 0.286, P = 0.091$; $r_s = 0.316, P = 0.06$)(图 1)。

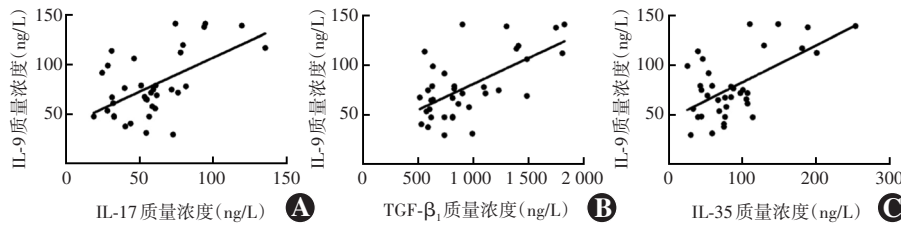


图 1 急性前葡萄膜炎患者血清中 IL-9 与 IL-17、TGF- β_1 、IL-35 质量浓度相关性分析 (Spearman 秩相关分析, $n=36$) A: IL-9 质量浓度与 IL-17 质量浓度呈正相关 ($r_s=0.449, P=0.006$) B: IL-9 质量浓度与 TGF- β_1 质量浓度呈正相关 ($r_s=0.517, P=0.001$) C: IL-9 质量浓度与 IL-35 质量浓度呈正相关 ($r_s=0.400, P=0.016$) IL: 白细胞介素; TGF: 转化生长因子

Figure 1 Correlation analysis between concentration of serum IL-9 and IL-17, TGF- β_1 , IL-35 (Spearman rank correlation analysis, $n=36$) A: Serum IL-9 concentration was positively correlated with IL-17 concentration ($r_s=0.449, P=0.006$) B: Serum IL-9 concentration was positively correlated with TGF- β_1 concentration ($r_s=0.517, P=0.001$) C: Serum IL-9 concentration was positively correlated with IL-35 concentration ($r_s=0.400, P=0.016$) IL: interleukin; TGF: transforming growth factor

3 讨论

葡萄膜炎是临床常见的眼部炎性疾病,可对眼组织造成不可逆损害。自身免疫性葡萄膜炎主要由 CD4⁺ T 细胞介导。初始 CD4⁺ T 细胞识别特异性抗原后活化,进一步分化为不同 T 细胞亚群,主要包括 Th1、Th2、Th17、Tfh、Th9、Th22、Treg 等。不同 CD4⁺ T 细胞亚群表达不同的特异性转录因子和细胞因子,参与不同类型的免疫应答或调节免疫^[12]。

Th1 细胞被认为是葡萄膜炎发生过程中起关键作用的细胞群,其标志性细胞因子为 IFN- γ ,主要介导细胞免疫应答并参与自身免疫性疾病的组织损伤,与器官特异性自身免疫性疾病、慢性迁延性炎症等有关。本研究中 IFN- γ 在急性前葡萄膜炎组患者血清中的质量浓度较健康对照组明显升高,表现出其致炎的作用机制,与既往研究结果一致^[2]。Th2 细胞分泌的 IL-4 抑制 Th1 细胞表达 IFN- γ , Treg 细胞分泌的 TGF- β_1 、IL-10、IL-35 抑制各 T 细胞亚群的应答,因此 Th2 细胞和 Treg 细胞可在一些 Th1 细胞介导的自身免疫性疾病中发挥抑制效应,并在疾病的活动期呈低表达状态,其高水平表达与疾病缓解期显著相关^[4-6]。本研究发现急性前葡萄膜炎患者血清中 IL-4、TGF- β_1 、IL-35 质量浓度较健康对照明显升高,可能与患者病程处于缓解期有关。既往研究报道, Th17 细胞能分泌多种致炎因子,在葡萄膜炎的发病过程中发挥促炎作用, IL-17 是 Th17 细胞免疫效应的标志性细胞因子^[3]。本研究结果显示,急性前葡萄膜炎患者血清中 IL-17 质量浓度并未升高,而动物实验表明实验性自身免疫性葡萄膜炎小鼠血清中 IL-17 的表达呈现双峰样曲线^[13],因此本研究中患者血清中 IL-17 质量浓度并未升高的原因可能与部分患者处于疾病中间病程有关。Li 等^[8]

研究显示,葡萄膜炎患者外周血单核细胞中 IL-22 呈高表达,与本研究急性前葡萄膜炎患者血清中 IL-22 质量浓度高于健康对照的研究结果一致。

Th9 细胞是近年来发现的 CD4⁺ Th 细胞亚群,其在炎症性疾病中的作用受到越来越多的关注,成为自身免疫性疾病研究领域的热点。初始 CD4⁺ T 细胞受抗原刺激后在 TGF- β_1 和 IL-4 的作用下向 Th9 细胞分化^[14],其特征在于高水平分泌 IL-9。除 Th9 细胞外,

其他多种细胞也可产生 IL-9,包括 Th2 细胞、Th17 细胞、Treg 细胞、肥大细胞和自然杀伤细胞。IL-9 在类风湿性关节炎、银屑病、特应性皮炎、结肠炎、系统性红斑狼疮、狼疮性肾炎、系统性硬化症、变态反应性炎症、1 型糖尿病和多发性硬化症等自身免疫性疾病的病理生理过程中起关键作用^[15-27]。然而,IL-9 在葡萄膜炎中的作用研究报道较少。Nouri-Vaskeh 等^[28]对 32 例白塞病患者与 56 例健康对照者血清中 IL-9 水平进行比较发现,二者无显著差异,并且血清中 IL-9 水平与白塞病的临床特征和疾病严重程度无明显相关性。Peng 等^[29]研究表明,IL-9 参与小柳原田病的发病机制,并且 IL-9 还可以通过增加 IL-17 的分泌来增强炎症反应。本研究结果显示,急性前葡萄膜炎患者血清中 IL-9 质量浓度升高,且与疾病的严重程度呈正相关,提示 IL-9 可能促进急性前葡萄膜炎的炎症过程,是急性前葡萄膜炎病程中重要的细胞因子。此外,本研究结果显示急性前葡萄膜炎患者血清中 IL-9 与 Th17 细胞分泌的 IL-17、Treg 细胞分泌的 TGF- β_1 和 IL-35 质量浓度均呈正相关,与血清中 Th1 细胞分泌的 IFN- γ 、Th2 细胞分泌的 IL-4、Th22 细胞分泌的 IL-22 质量浓度均无明显相关性,提示 IL-9 的作用与 Th17、Treg 细胞密切相关。IL-9 可与 Th17 细胞分泌的促炎因子发挥协同作用,也可促进 Treg 细胞的免疫抑制活性,导致效应 T 细胞减少,保护机体不受外界危险信号的影响^[30-31]。

综上所述,IL-9 在急性前葡萄膜炎的病程中可能具有促进免疫炎症反应的作用,其与 Th1、Th2、Th17、Th22、Treg 细胞密切相关,它们之间共同构成复杂的网络关系来发挥免疫效应。因此,抗 IL-9 疗法可能减轻患者自身免疫性疾病的严重程度,对于急性前葡萄膜炎患者,IL-9 的靶向治疗可能成为未来的研究方向,但由于上述细胞之间相互调节的复杂性,在实际治疗

过程中不能只考虑某种单一因素,而需要多种因素相结合来达到治疗的目的。本研究样本量较小,对于这些细胞及其因子的作用机制及其之间的相关关系仍需要进一步收集大样本数据进行深入研究。

利益冲突 所有作者均声明不存在利益冲突

参考文献

- Pan HF, Leng RX, Li XP, et al. Targeting T-helper 9 cells and interleukin-9 in autoimmune diseases[J]. *Cytokine Growth Factor Rev*, 2013, 24(6): 515-522. DOI: 10.1016/j.cytogfr.2013.09.001.
- 张晓斌, 黄琴. 儿童葡萄膜炎血清中炎症因子的检测及临床意义[J]. *中华实验眼科杂志*, 2012, 30(6): 561-562. DOI: 10.3760/cma.j.issn.2095-0160.2012.06.019.
Zhang XB, Huang Q. Detection and clinical significance of inflammatory factors in serum of children with uveitis[J]. *Chin J Exp Ophthalmol*, 2012, 30(6): 561-562. DOI: 10.3760/cma.j.issn.2095-0160.2012.06.019.
- Aktas Cetin E, Cosan F, Cefle A, et al. IL-22-secreting Th22 and IFN- γ -secreting Th17 cells in Behçet's disease[J]. *Mod Rheumatol*, 2014, 24(5): 802-807. DOI: 10.3109/14397595.2013.879414.
- Takeuchi M, Karasawa Y, Harimoto K, et al. Analysis of Th cell-related cytokine production in Behçet disease patients with uveitis before and after infliximab treatment[J]. *Ocul Immunol Inflamm*, 2017, 25(1): 52-61. DOI: 10.3109/09273948.2016.1158276.
- Gilbert RM, Zhang X, 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[J/OL]. *Front Immunol*, 2018, 9: 907 [2021-03-01]. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29774027/>. DOI: 10.3389/fimmu.2018.00907.
- Li Y, Yao L, Liu S, et al. Elevated serum IL-35 levels in rheumatoid arthritis are associated with disease activity[J]. *J Investig Med*, 2019, 67(3): 707-710. DOI: 10.1136/jim-2018-000814.
- Horai R, Caspi RR. Cytokines in autoimmune uveitis[J]. *J Interferon Cytokine Res*, 2011, 31(10): 733-744. DOI: 10.1089/jir.2011.0042.
- Li Z, Liu B, Maminishkis A, et al. Gene expression profiling in autoimmune noninfectious uveitis disease[J]. *J Immunol*, 2008, 181(7): 5147-5157. DOI: 10.4049/jimmunol.181.7.5147.
- Deng Y, Wang Z, Chang C, et al. Th9 cells and IL-9 in autoimmune disorders: pathogenesis and therapeutic potentials[J]. *Hum Immunol*, 2017, 78(2): 120-128. DOI: 10.1016/j.humimm.2016.12.010.
- 中华医学会眼科学分会眼免疫学组. 我国急性前葡萄膜炎临床诊疗专家共识(2016)[J]. *中华眼科杂志*, 2016, 52(3): 164-166. DOI: 10.3760/cma.j.issn.0412-4081.2016.03.003.
- 杨培增. 临床葡萄膜炎[M]. 北京: 人民卫生出版社, 2004: 60-62.
- Weinstein JE, Pepple KL. Cytokines in uveitis[J]. *Curr Opin Ophthalmol*, 2018, 29(3): 267-274. DOI: 10.1097/ICU.0000000000000466.
- 王影, 李洋, 毕宏生, 等. 实验性自身免疫性葡萄膜炎炎症因子表达的动态观察[J]. *中华实验眼科杂志*, 2013, 31(7): 647-652. DOI: 10.3760/cma.j.issn.2095-0160.2013.07.008.
Wang Y, Li Y, Bi HS, et al. Dynamic expression of inflammatory factors in experimental autoimmune uveitis in mice[J]. *Chin J Exp Ophthalmol*, 2013, 31(7): 647-652. DOI: 10.3760/cma.j.issn.2095-0160.2013.07.008.
- Veldhoen M, Uyttenhove C, van Snick J, et al. Transforming growth factor-beta 'reprograms' the differentiation of T helper 2 cells and promotes an interleukin 9-producing subset[J]. *Nat Immunol*, 2008, 9(12): 1341-1346. DOI: 10.1038/ni.1659.
- Ciccia F, Guggino G, Rizzo A, et al. Potential involvement of IL-9 and Th9 cells in the pathogenesis of rheumatoid arthritis[J]. *Rheumatology (Oxford)*, 2015, 54(12): 2264-2272. DOI: 10.1093/rheumatology/kev252.
- Singh TP, Schön MP, Wallbrecht K, et al. Involvement of IL-9 in Th17-associated inflammation and angiogenesis of psoriasis[J/OL]. *PLoS One*, 2013, 8(1): e51752 [2021-03-05]. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/23335955/>. DOI: 10.1371/journal.pone.0051752.
- Sismanopoulos N, Delivanis DA, Alysandratos KD, et al. IL-9 induces VEGF secretion from human mast cells and IL-9/IL-9 receptor genes are overexpressed in atopic dermatitis[J/OL]. *PLoS One*, 2012, 7(3): e33271 [2021-03-05]. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/22413008/>. DOI: 10.1371/journal.pone.0033271.
- Ciprandi G, De Amici M, Giunta V, et al. Serum interleukin-9 levels are associated with clinical severity in children with atopic dermatitis[J]. *Pediatr Dermatol*, 2013, 30(2): 222-225. DOI: 10.1111/j.1525-1470.2012.01766.x.
- Ma L, Xue HB, Guan XH, et al. Possible pathogenic role of T helper type 9 cells and interleukin (IL)-9 in atopic dermatitis[J]. *Clin Exp Immunol*, 2014, 175(1): 25-31. DOI: 10.1111/cei.12198.
- Gerlach K, Hwang Y, Nikolaev A, et al. TH9 cells that express the transcription factor PU.1 drive T cell-mediated colitis via IL-9 receptor signaling in intestinal epithelial cells[J]. *Nat Immunol*, 2014, 15(7): 676-686. DOI: 10.1038/ni.2920.
- Nalleweg N, Chiriac MT, Podstawa E, et al. IL-9 and its receptor are predominantly involved in the pathogenesis of UC[J]. *Gut*, 2015, 64(5): 743-755. DOI: 10.1136/gutjnl-2013-305947.
- Ouyang H, Shi Y, Liu Z, et al. Increased interleukin-9 and CD4⁺IL-9⁺ T cells in patients with systemic lupus erythematosus[J]. *Mol Med Rep*, 2013, 7(3): 1031-1037. DOI: 10.3892/mmr.2013.1258.
- Luk CC, Tam LS, Kwan BC, et al. Intrarenal and urinary Th9 and Th22 cytokine gene expression in lupus nephritis[J]. *J Rheumatol*, 2015, 42(7): 1150-1155. DOI: 10.3899/jrheum.140954.
- Yanaba K, Yoshizaki A, Asano Y, et al. Serum interleukin 9 levels are increased in patients with systemic sclerosis: association with lower frequency and severity of pulmonary fibrosis[J]. *J Rheumatol*, 2011, 38(10): 2193-2197. DOI: 10.3899/jrheum.110268.
- Sehra S, Yao W, Nguyen ET, et al. TH9 cells are required for tissue mast cell accumulation during allergic inflammation[J]. *J Allergy Clin Immunol*, 2015, 136(2): 433-440. DOI: 10.1016/j.jaci.2015.01.021.
- Ryba-Stanislawowska M, Werner P, Brandt A, et al. Th9 and Th22 immune response in young patients with type 1 diabetes[J]. *Immunol Res*, 2016, 64(3): 730-735. DOI: 10.1007/s12026-015-8765-7.
- Ruocco G, Rossi S, Motta C, et al. T helper 9 cells induced by plasmacytoid dendritic cells regulate interleukin-17 in multiple sclerosis[J]. *Clin Sci (Lond)*, 2015, 129(4): 291-303. DOI: 10.1042/CS20140608.
- Nouri-Vaskeh M, Malek Mahdavi A, Khabbazi A, et al. Lack of association between serum IL-9 levels and Behçet's disease[J]. *Immunol Lett*, 2019, 211: 23-27. DOI: 10.1016/j.imlet.2019.05.007.
- Peng Z, Jiang S, Wu M, et al. Expression and role of interleukin-9 in Vogt-Koyanagi-Harada disease[J]. *Mol Vis*, 2017, 23: 538-547.
- Furst DE, Emery P. Rheumatoid arthritis pathophysiology: update on emerging cytokine and cytokine-associated cell targets[J]. *Rheumatology (Oxford)*, 2014, 53(9): 1560-1569. DOI: 10.1093/rheumatology/ket414.
- Elyaman W, Bradshaw EM, Uyttenhove C, et al. IL-9 induces differentiation of TH17 cells and enhances function of FoxP3⁺ natural regulatory T cells[J/OL]. *Proc Natl Acad Sci U S A*, 2009, 106(31): 12885-12890 [2021-03-10]. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/19433802/>. DOI: 10.1073/pnas.0812530106.

(收稿日期:2021-05-13 修回日期:2021-08-05)

(本文编辑:刘艳 施晓萌)

