

IL-23/IL-17 通路及调节网络在葡萄膜炎发生中的作用

易圣蓝 综述 杨培增 审校

重庆医科大学附属第一医院眼科 眼科学重庆市市级重点实验室 重庆市眼科研究所
400016

通信作者:杨培增, Email: peizengycmu@126. com

【摘要】 葡萄膜炎是一类发病机制尚不完全清楚的致盲率较高的眼病。近年来,研究发现白细胞介素(IL)-23/IL-17 通路在葡萄膜炎发生中起着重要作用。IL-23/IL-17 信号通路以辅助性 T 细胞 17 活化为为主线,作用于靶细胞,造成炎症因子、趋化因子的大量产生及视网膜色素上皮屏障功能的破坏,进而引起葡萄膜炎的发生。IL-23/IL-17 通路受庞大的网络调节,多个正向及负向调节因子通过调节该通路引起免疫失调,从而参与葡萄膜炎的发生。IL-23/IL-17 通路及调节网络中基因的多态性与葡萄膜炎密切相关,为研究葡萄膜炎的遗传发病机制提供了重要的基础。此外,临床试验已证实靶向 IL-23/IL-17 通路生物制剂的疗效,为葡萄膜炎的治疗提供了新的研究方向。本文对 IL-23/IL-17 通路及其生理功能进行概述,对葡萄膜炎中 IL-23/IL-17 通路及其调节网络正向、负向调节因子和基因多态性进行总结分析,并对葡萄膜炎中 IL-23/IL-17 通路生物制剂研究进展进行综述,以期加深对葡萄膜炎发病机制的认识,从而指导临床治疗。

【关键词】 辅助性 T 细胞 17; 信号通路; 葡萄膜炎; IL-23/IL-17 通路; 调节网络

基金项目: 国家自然科学基金青年项目(82000884)

DOI: 10. 3760/cma. j. cn115989-20191119-00500

Role of IL-23/IL-17 pathway and regulatory network in the pathogenesis of uveitis

Yi Shenglan, Yang Peizeng

Department of Ophthalmology, The First Affiliated Hospital of Chongqing Medical University, Chongqing Key Laboratory of Ophthalmology, Chongqing Eye Institute, Chongqing 400016, China

Corresponding author: Yang Peizeng, Email: peizengycmu@126. com

【Abstract】 Uveitis is an inflammatory disease, a leading cause of blindness, the pathogenesis of which is not fully understood. In recent years, it has been found that interleukin (IL)-23/IL-17 pathway plays an important role in the occurrence of uveitis. The IL-23/IL-17 pathway mainly acts on target cells through activating the T helper 17 cells, resulting in the production of inflammatory factors and chemokines as well as the damage of retinal pigment epithelium, which can cause uveitis. The IL-23/IL-17 pathway is regulated by a giant network, and the regulation of it by its positive and negative factors can lead to immune disorders and participate in the occurrence of uveitis. The polymorphism of genes in IL-23/IL-17 pathway and regulatory network is closely related to uveitis, which provides an important basis for the genetic pathogenesis of uveitis. In addition, clinical trials have confirmed the efficacy of biological agents targeting IL-23/IL-17 pathway, which provides a new research direction for the treatment of uveitis. The IL-23/IL-17 pathway and its physiological function, the positive and negative factors and gene polymorphism of IL-23/IL-17 pathway and its regulatory network in uveitis were summarized, and the research progress of biological agents of IL-23/IL-17 pathway in uveitis were reviewed in this article in order to deepen the understanding of the pathogenesis of uveitis and guide clinical practice.

【Key words】 Th17 cells; Signal pathway; Uveitis; IL-23/IL-17 pathway; Regulatory network

Fund program: National Natural Science Foundation of China (82000884)

DOI: 10. 3760/cma. j. cn115989-20191119-00500

葡萄膜炎是一类全球性的致盲率较高的眼病,其种类繁多、病程长,具有反复发作、难以根治等特点^[1]。葡萄膜炎致盲主要发生于青壮年,且多为不可治愈,给社会及经济带来不容忽视的负担,因此在防盲眼病中占有重要地位^[2-3]。葡萄膜炎发病机制复杂,早期研究发现,葡萄膜炎主要可能是辅助性 T 细胞 1/2 (T helper 1/2 cells, Th1/Th2) 免疫失调所致,即以 Th1 细胞活化、白细胞介素(interleukin, IL)-12/γ 干扰素(interferon-γ, IFN-γ)信号通路激活为特征的免疫机制模式。有研究显示

树突状细胞(dendritic cells, DC)在接受刺激后,分泌大量 IL-12,通过结合幼稚 CD4⁺T 细胞表面的受体,激活 CD4⁺T 细胞中特异性转录因子 T-bet,促进幼稚 CD4⁺T 向 Th1 细胞转化,合成并释放大量的 IFN-γ,抑制 Th2 的合成,从而导致 Th1/Th2 细胞轴的失调^[4-5]。最近研究发现, Th17 细胞激活在葡萄膜炎中起着重要作用,补充和完善了葡萄膜炎的免疫学机制。IL-23/IL-17 信号通路以 Th17 细胞活化为为主线,作用于靶细胞视网膜色素上皮(retinal pigment epithelium, RPE)细胞,造成炎症因子、趋

化因子的大量产生及 RPE 屏障功能的破坏,进而引起葡萄膜炎的发生^[6-8]。研究者还对调节 Th17 细胞的网络及调节网络中相关因子的基因多态性与葡萄膜炎的相关性进行了深入研究,本文对已获得的这些重要发现进行综述,以期为后期葡萄膜炎的研究提供帮助。

1 IL-23/IL-17 通路及其生理功能

IL-23 主要由抗原呈递细胞 DC 及巨噬细胞分泌,其在自身免疫性疾病,如系统性红斑狼疮、类风湿性关节炎等的发生及慢性化中起着重要作用。IL-23 属于 IL-12 家族,与 IL-12 共享亚单位 p40,并由另一个独特的 p19 亚基共同组成异二聚体细胞因子^[9]。从抗原呈递细胞表面 Toll 样受体 (Toll-like receptors, TLR) 接触免疫原开始,胞内核苷酸结合寡聚化结构域样受体 3 (nucleotide-binding oligomerization domain, leucine rich repeat and pyrin domain containing, NLRP3) 及 Notch 等通路受到刺激而被激活,并分泌大量 IL-23,后者通过结合受体 IL-23R、协同转化生长因子 β (transforming growth factor- β , TGF- β) 及 IL-6,增加 CD4⁺T 细胞内转录因子视黄酸相关孤儿受体 (transcription factors retinoic acid-related orphan receptor, ROR) γ t 和 ROR α 的转录,促进 CD4⁺T 细胞向 Th17 细胞亚群分化,产生 IL-17^[10-12]。Th17 是 CD4⁺T 细胞亚群中的一种,作为炎症反应和自身免疫反应中重要的效能细胞,其在 IL-23/IL-17 通路中占据主导地位。Th17 细胞除了分泌 IL-17A、IL-17F 外,还分泌 IL-21 和 IL-22;并且 IL-21 可以通过正反馈回路刺激 ROR γ t 合成,激活信号传导和转录激活因子 (signal transducer and activator of transcription, STAT) 3 及上调 IL-23R 表达,从而强化 IL-23/IL-17 通路。而 IL-17 是多种炎症反应的重要效应分子,作用于靶细胞后,促进肿瘤坏死因子 (tumor necrosis factor, TNF)、IL-1、IL-6、IL-8 和粒细胞-巨噬细胞集落刺激因子 (granulocyte-macrophage colony stimulating factor, GM-CSF) 的分泌,再次形成正向反馈回路,强化和促进免疫反应呈瀑布式进展^[13]。

2 IL-23/IL-17 通路在葡萄膜炎中的基础研究

2007 年,杨培增团队首次报道 IL-23/IL17 通路在 Vogt-小柳-原田 (Vogt-Koyanagi-Harada, VKH) 综合征发病中起重要作用后数月,又在葡萄炎动物模型中发现了同样的结果^[6]。此后,该方向的研究日益增多。

2.1 IL-23/IL-17 通路在葡萄膜炎中的作用

Chi 等^[6]研究发现, VKH 综合征活动期患者外周血单个核细胞 (peripheral blood mononuclear cell, PBMC) 中 IL-23 及 IL-17 mRNA 表达水平显著高于正常对照及 VKH 综合征静止期患者,ELISA 检测发现活动期患者血清中 IL-23、IL-17 蛋白表达水平也显著高于正常对照组,由此提出二者间可能存在联系,使用重组 IL-23 蛋白联合 CD3、CD28 刺激 PBMC 及 CD4⁺T 细胞后发现,重组 IL-23 蛋白能有效刺激 CD4⁺T 细胞向 Th17 细胞亚群分化,使 IL-17 的分泌显著升高。这一结果首次确定了 IL-23/IL-17 通路在葡萄膜炎发病中的重要位置。此后,有研究显示 IL-23/IL-17 通路在白塞病发病中起着重要作用^[14]。

Amadi-Obi 等^[15]研究认为,葡萄膜炎和巩膜炎产生的 IL-17 可作用于视网膜色素细胞,诱导其分泌 TNF- α 等炎症因子,使视网膜色素细胞产生炎症反应,并发现使用 IL-17 抗体可减轻实验性自身免疫性葡萄膜炎模型小鼠眼内炎症。上述研究揭示了 IL-23/IL-17 通路在葡萄膜炎中的重要性,提示 IL-23/IL-17 通路是继 IL-12/IFN- γ 通路葡萄膜炎中另一关键炎症通路,这一新炎症通路的发现进一步解释了葡萄膜炎的复杂性及难治性。

2.2 IL-17 靶细胞在葡萄膜炎中的基础研究

IL-17 可作用于多种细胞,其受体广泛表达于内皮细胞、上皮细胞及巨噬细胞等,IL-17 通过与受体结合,活化 TNF 受体相关因子 (TNF receptor associated factor, TRAF),促进细胞内丝裂原活化蛋白激酶 (mitogen-activated protein kinase, MAPK)、核转录因子 (nuclear transcription factor, NF)- κ B 及细胞外调节蛋白激酶 (extracellular regulated protein kinases, Erk1/2) 等磷酸化,引起靶细胞炎症反应。在类风湿性关节炎的研究中,IL-17 可诱导体外培养的滑膜成纤维细胞分泌 IL-6、IL-8 及前列腺素 E 受体 2 等炎症因子^[16-17]。有研究结果显示, RPE 细胞系 ARPE-19 中可表达 IL-17 受体,使用重组 IL-17 蛋白可以刺激 RPE 细胞分泌 IL-1 β 、IL-6、CXCL8、CCL2 及 CCL20 等炎症介质,并可以破坏 ARPE-19 单层的屏障功能,扰乱 ARPE-19 单层中紧密连接蛋白 1 和 Occludin 的分布^[18]。IL-17 对 RPE 细胞作用的通路研究显示,IL-17 可以增强 RPE 细胞中 Erk1/2、MAPK 和 Akt 的磷酸化,且 RPE 细胞分泌的炎症因子表达水平随 MAPK、PI3K-Akt 和 NF- κ B 抑制剂浓度的升高而降低^[19]。IL-17 作用于靶细胞可以引起细胞形态改变,例如 RPE 细胞色素脱失,还能刺激靶细胞,如巨噬细胞分泌炎症因子,进一步加重和扩大炎症反应。

2.3 葡萄膜炎中 IL-23/IL-17 通路网络的研究

探讨葡萄膜炎中哪些因素参与 IL-23/IL-17 通路已成为研究关注的重点问题,近年的研究已揭示出有一庞大网络调节该通路并在葡萄膜炎的发生中起着重要作用 (图 1)。

2.3.1 葡萄膜炎中 IL-23/IL-17 通路的正性调节因子 白塞病中 TLR 家族成员 TLR2、TLR3、TLR4 和 TLR8 等在 PBMC 中表达升高,使用 TLR 特异性刺激剂刺激 DC 后,可激活 NLRP3、Notch 及 NF- κ B 信号通路,诱导 DC 分泌 IL-1 β 、IL-6 和 IL-23^[20-21]。VKH 综合征及白塞病中 DC 同样高表达含核苷酸结合寡聚化域蛋白 1 (nucleotide-binding oligomerization domain containing protein, NOD)1 和 NOD2,并且 DC 分泌的 IL-1 β 及 IL-6 可受 NOD1 及 NOD2 特异性刺激剂刺激而表达增加^[22]。IL-6 与 IL-1 β 可协同 IL-23 共同作用于幼稚 CD4⁺T 细胞,激活 Janus 激酶 (Janus kinase, JAK)-STAT 信号蛋白,诱导 JAK、TYK 及 STAT 家族成员磷酸化,促进 Th17 细胞分化,增加 IL-17 分泌;并且,IL-6 及 IL-1 β 均可由多种免疫细胞及 RPE 细胞合成,当 IL-17 作用于这些靶细胞,激活 Erk1/2、p38、MAPK、PI3K-Akt 和 NF- κ B 等信号通路,使靶细胞再次分泌 IL-6 及 IL-1 β 等后可形成正向回路,扩大炎症反应^[23]。此外,IL-10 家族成员 IL-26 同样可以通过诱导 JAK-STAT 通路激活,使 STAT1 和 STAT3 磷酸化,进而促进 Th17 细胞分化。活化的 Th17 细胞除分泌 IL-17 外,还可分

泌 IL-21, 而 CD4⁺T 细胞表面表达的 IL-21R 可与 IL-21 形成正反馈回路进一步刺激 IL-17 表达增加。IL-7 在 VKH 综合征活动期患者 PBMC 中表达升高, 并且使用重组 IL-7 刺激 CD4⁺T 细胞后, Th1 和 Th17 分泌的 IL-17 及 IFN- γ 表达明显增加, 提示 IL-7 是 IL-23/IL-17 通路的协同刺激因子^[24]。这些 IL-23/IL-17 通路上的正向调节因子通过相互作用、共同协作, 将信号逐步传送到靶细胞外, 促进了 IL-23/IL-17 信号通路的激活, 进而引起炎症的发生。

2.3.2 葡萄膜炎中 IL-23/IL-17 通路的负性调节因子 DC 分泌的另一种炎症因子 IL-12 对 IL-23/IL-17 通路存在负向调控作用。研究发现, 使用重组 IL-12 蛋白联合 CD3、CD28 刺激 VKH 综合征患者 PBMC 及 CD4⁺T 细胞可明显抑制 IL-17 的合成^[6]。VKH 综合征患者 DC 受 IL-37 刺激后 IL-27 表达增加, 并发现 IL-27 可抑制 Th17 细胞分化, 继而拮抗葡萄膜炎患者中 IL-23 诱导的 IL-17 分泌^[25-26]。而重组 IL-23 刺激 PBMC 后增加 IL-17 分泌却抑制 IFN- γ 分泌, 使用 IFN- γ 蛋白抗体可增加 IL-17 的表达^[14]。此外, 细胞因子信号转导抑制因子 (suppressor of cytokine signaling, SOCS) 是 IL-23、IL-6 信号传导和 Th17 细胞分化的重要负性调控因子, IFN- γ 通过作用于 CD4⁺T 细胞, 刺激 IL-2 表达, 抑制胞内 SOCS, 进一步抑制 IL-17 的表达, 而 IFN- γ 的这种抑制效应会被 JAK 激酶抑制剂消除^[27]。IFN- α 同样可以通过调控 STAT 抑制 IL-17 的表达^[28]。在葡萄膜炎中, IFN- γ 及 IFN- α 可显著抑制 IL-17 的产生, 但在葡萄膜炎的发病中, IFN- γ 与 IL-17 表达多为同时升高或降低^[29]。由此可见, 葡萄膜炎中 IL-23/IL-17 及 IL-12/IFN- γ 调节网络非常复杂。IFN- γ 与 IL-17 皆为促炎因子, 受到上游信号刺激后表达升高, 通过不同的炎症通路引起免疫反应, 协同扩大炎症信号传递。正负性调节因子的相互影响制约以维持免疫内环境的稳定, 一旦平衡被打破可引起免疫失调, 进而诱发一系列炎症反应, 而葡萄膜炎中负性调控因子的表达降低或相对弱化会打破这一免疫平衡, 从而加重免疫反应。

此外, 部分调节因子在葡萄膜炎中的功能会随着免疫环境的改变呈现波动性, 且同一细胞因子家族成员会表现出完全相反的功能。STAT1 和 STAT3 对 Th17 细胞的发育至关重要, 但 STAT1 和 STAT3 对 IL-23 刺激 Th17 细胞分化有截然相反的影响, STAT1 可与 IL-27 启动子直接结合, 并对 IL-23/IL-17 信号轴起负向调控作用^[22]。而在 STAT3 基因缺陷鼠中, IL-23 刺激 Th17 细胞 IL-17 分泌的作用较野生鼠降低, 提示 STAT3 对 IL-23/IL-17 通路是正向促进作用。TGF- β 对 IL-23/IL-17 通路的调控存在剂量依赖性, 低剂量的 TGF- β 作用于 T 细胞后, 可刺激 SMADs 活化, 增加 IL-23R 的合成。高剂量的 TGF- β 可作用于 RUNX1 及 Treg 特异性转录因子 FOXP3, 抑制 ROR γ t, 间接抑制 IL-17 的合成^[30-32]。目前发现的葡萄膜炎中作用于 IL-23/IL-17 通路的正向和负

向调节因子均已逾 10 种, 参与 IL-23/IL-17 及 IL-12/IFN- γ 通路的调节因子交互影响, 逐级联动效应, 引起免疫失衡, 图 1 展示研究中被证明与葡萄膜炎有直接联系的重要调控因子及其作用途径。

2.4 IL-23/IL-17 通路及调节网络中基因多态性与葡萄膜炎关系的研究

Wang 等^[33]对不同种族人群中葡萄膜炎相关基因及通路进行了总结, 并建立了 UVEOGENE 平台, 可用于鉴定葡萄膜炎与其他自身免疫性疾病之间遗传易感性的异同。本文将 IL-23/IL-17 信号通路相关的基因多态阳性位点进行总结 (表 1)。葡萄膜炎中 IL-23/IL-17 通路基因变异可能影响基因的表达, 其碱基改变位点所处的基因片段位置也能引起其功能的改变。目前葡萄膜炎中 IL-23/IL-17 通路上基因多态性引起的蛋白功能改变仍是研究的重点。

2.4.1 IL-23/IL-17 通路的基因多态性与葡萄膜炎 IL-23/IL-17 信号通路被发现参与葡萄膜炎后, 其基因多态性分析同样成为研究重点。一项关于 IL-23/IL-17 通路遗传易感性的代表性研究使用全基因组关联研究 (genome-wide association studies, GWAS) 对比分析了 1 538 例 VKH 综合征患者和 5 603 例中国汉族正常人群近十万个单核苷酸多态性 (single nucleotide polymorphism, SNP) 的基因型数据, 发现位于 *IL23R/C1orf141* 基因上的 rs117633859 位点与 VKH 综合征的发病密切相关, 生物信息学分析提示该位点可能通过单个碱基的改变干扰转录因子的结合, 从而影响 IL-23R 的转录调控; 而携带 rs117633859 位点 G 等位基因的健康对照者 PBMC 中 IL-23RmRNA 表达明显降低^[34]。此外, 在非质谱分析方法中,

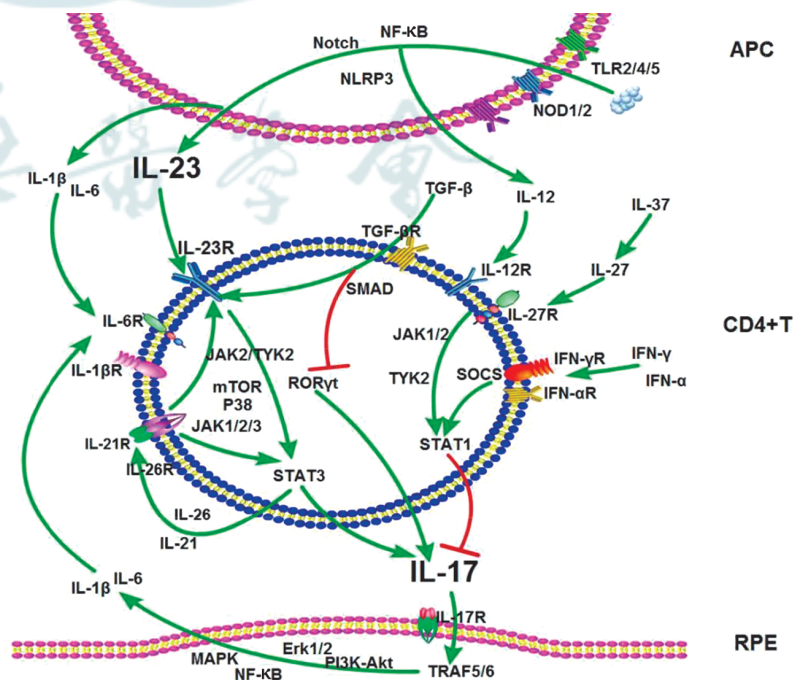


图 1 葡萄膜炎中 IL-23/IL-17 通路及调节网络 NF- κ B:核转录因子- κ B;IL:白细胞介素;SOCS:细胞信号转录抑制因子;TGF:转化生长因子;ROR:转录因子视黄酸相关孤儿受体;IFN- γ R: γ 干扰素受体;APC:抗原呈递细胞;RPE:视网膜色素上皮

表 1 葡萄膜炎相关 IL-23/IL-17 信号通路基因多态性

基因	ID	SNP	葡萄膜炎	种族
<i>IFN-γ/IFNG</i>	3458	UTR 644	白塞病	土耳其人
<i>TNF/TNFA</i>	7124	rs1799964	白塞病	土耳其人
<i>IL12B</i>	3593	rs3212227	白塞病	中国人、土耳其人、西西里人
<i>IL12A</i>	3592	rs17753641	白塞病	土耳其人
<i>IL17A</i>	3605	rs8193036	非前葡萄膜炎	西班牙人
<i>IL17F</i>	112744	rs2397084、rs763780	白塞病、VKH 综合征	中国汉族人、南非人
<i>IL-1A</i>	3552	rs1800587	白塞病	土耳其人
<i>IL1A-IL1B</i>	3552/3553	rs3783550	白塞病	土耳其人
<i>IL1B</i>	3553	rs1143634	白塞病	土耳其人
<i>IL1RL1-IL18R1</i>	9173/8809	rs12987977、rs12999364、rs4851569	白塞病	中国汉族人
<i>IL2</i>	3558	rs2069762、rs6822844	白塞病、内源性非前葡萄膜炎	印度人、西班牙人
<i>IL23R</i>	149233	rs11209026、rs11465804、rs7517847、rs79755370	急性前葡萄膜炎、白塞病、结节病	欧洲、西班牙、高加索人
<i>IL23R/C1orf141</i>	149233/400757	rs117633859、rs12561798、rs3762318、rs12568393、rs76436269、rs77258390、rs78377598、rs78597810	VKH 综合征	中国人、新加坡华裔
<i>IL23R-IL12RB2</i>	149233/3595	rs11209032、rs12141431、rs1495965、rs924080、rs1495965、rs7517847、rs10489629、rs1343151、rs1495965、rs1495966、rs17375018、rs1966176、rs4655535、rs4655679、rs6665569、rs6677188、rs924080	白塞病	中国汉族人、日本人、土耳其人、伊朗人、西班牙人、韩国人
<i>IL27</i>	246778	rs153109	白塞病	印度人
<i>IL2RA</i>	3559	rs2104286	急性前葡萄膜炎、中葡萄膜炎	澳大利亚人
<i>IL37A</i>	27178	rs3811047	白塞病	中国人
<i>IL4</i>	3565	C-590T、T-1098G	白塞病	土耳其人
<i>IL6R</i>	3570	rs6690230	急性前葡萄膜炎	欧洲人
<i>IRF8</i>	3394	rs11117433、rs11642873	白塞病	中国人、土耳其人
<i>JAK1</i>	3716	rs2780815、rs310230、rs310236、rs310241、rs3790532	白塞病、VKH 综合征	中国人
<i>NFKB1</i>	4790	rs28362491	白塞病	土耳其人
<i>NOD1</i>	10392	rs2075818	白塞病	中国人
<i>NOD2</i>	64127	rs2066844	白塞病	白人
<i>STAT4</i>	6775	rs7574070	白塞病	土耳其人
<i>TGFB/TGFB1</i>	7040	rs1800471	白塞病	印度人
<i>TLR2</i>	7097	rs2289318	白塞病	中国汉族人
<i>TLR4</i>	7099	rs7037117	白塞病	日本人
<i>TLR7</i>	51284	rs3853839	白塞病	日本人
<i>TLR8</i>	51311	rs2407992	白塞病	西班牙人
<i>TNF/TNFA</i>	7124	rs1799724、rs1799964、rs1800629、rs1800630、rs361525	白塞病、VKH 综合征、特发性急性前葡萄膜炎、结节病相关的前葡萄膜炎、幼年特发性关节炎	英国东南部、土耳其人、高加索人、韩国人、美国人、意大利人
<i>TRAF5</i>	7188	rs6540679	白塞病、VKH 综合征、急性前葡萄膜炎、儿童葡萄膜炎、	-

注: IL: 白细胞介素; SNP: 单核苷酸多态性; VKH: Vogt-小柳-原田; -: 未提及

不同种族人群中 *IL-23R* 基因 rs11209026、rs11465804、rs7517847、rs12561798、rs3762318 及 rs79755370 位点上的碱基改变与葡萄膜炎相关^[35-38]。在中国汉族、西班牙、韩国等白塞病患者中，*IL23R-IL12RB2* 的 rs11209032、rs1495965、rs7517847 等十余个位

点的突变与其发病风险相关。*IL-23/IL-17* 通路基因易感性分布与葡萄膜炎的关系存在明显人群差异，在白塞病的 GWAS 研究和验证中，*IL-23R-IL12RB2* 上 rs924080、rs1495965 和 rs12141431 在日本和土耳其人群显示与疾病的发病关系显

著^[39-41]。而中国、西班牙、韩国人群中相关的基因位点分别是 *IL-17F* 基因上的 rs763780 位点、*IL-17A* 基因的 rs8193036 位点和 *IL-17F* 基因的 rs2397084 位点^[42-43]。此外,有研究结果显示,*IL-17F* 和 *IL-23A* 基因拷贝数变异同样与 VKH 综合征及白塞病发病存在相关性,并且 *IL-17F* 蛋白表达水平的升高与其基因高拷贝数呈正相关^[44]。

2.4.2 IL-23/IL-17 通路调节网络中其他关键基因多态性与葡萄膜炎 IL-23/IL-17 信号通路调节网络中其他关键性因子的基因遗传学改变同样会影响对该信号通路的调控。通过对 *IL-12* 的基因多态性分析发现,*IL-12A* 基因 rs17753641、*IL-12B* 基因 rs3212227 与白塞病及 VKH 综合征存在相关性^[45-46]。在风湿性关节炎、系统性红斑狼疮及多发性硬化等免疫性疾病中也发现 DC 及巨噬细胞表面的 TLR 家族,例如 *TLR2*、*TLR4*、*TLR8*、*TLR9* 等基因多态性的存在。而有研究结果显示,*TLR2* 基因 rs2289318 和 rs3804099 位点被发现与白塞病相关,在携带 rs2289318 的 CC 基因型和 rs3804099 的 TT 基因型的健康对照者 PBMC 中也发现 *TLR2* mRNA 表达增加^[47]。然而,日本白塞病人群中并未检测出 *TLR2* 基因多态性,而检测出 *TLR4* 基因 rs7037117 和 *TLR7* 基因 rs3853839 与其相关^[48]。*TLR8* 基因 rs2407992 被发现与西班牙白塞病人群有相关性^[49]。导致这一结果的可能原因是样本量较小或者人种差异。另一项关于 *TLR7* 基因拷贝数的研究提示,中国白塞病人群中 *TLR7* 拷贝数增加概率较正常对照高,通过验证发现 *TLR7* 拷贝数的增加与其 mRNA 及蛋白的表达呈正相关^[50]。有研究结果显示,IL-17 下游基因 *TRAF5* 的基因多态性同样与多种类型葡萄膜炎相关,例如 VKH 综合征、白塞病、前葡萄膜炎及儿童葡萄膜炎^[51]。在中国、日本及伊朗等葡萄膜炎患者中发现,受 IL-23 刺激调节并参与介导 Th1 和 Th17 细胞反应的 *STAT4* 基因多态性与葡萄膜炎相关。此外,参与 IL-23/IL-17 信号通路的 *JAK1*、*JAK2*、*STAT3* 等通路蛋白基因在葡萄膜炎中也存在基因多态性^[52-54]。

3 葡萄膜炎中 IL-23/IL-17 通路生物制剂研究

生物靶向治疗是葡萄膜炎治疗的新方向,IL-23/IL-17 通路的研究结果为葡萄膜炎的生物靶向治疗提供了新的思路。多中心研究发现,静脉注射 IL-17A 单克隆抗体 (Secukinumab) 后能有效缓解非感染性葡萄膜炎的临床症状^[55]。*TNF- α* 单克隆抗体 (Infliximab) 在白塞病中的研究发现,其降低了白塞病患者因难治性而致盲的风险^[56-57],并且对难治性非感染性葡萄膜炎具有提高视力、减少皮质类固醇使用及不良反应等优势^[58]。而 IL-23 单克隆抗体在葡萄膜炎中的应用尚在临床试验阶段^[59]。IL-1 受体拮抗剂 (Anakinra) 和 IL-1 β 单克隆抗体 (Canakinumab) 被证明可以减少白塞病相关葡萄膜炎患者的眼内炎症^[60-61]。IL-6 受体抗体 (Tocilizumab) 对幼年特发性关节炎相关性葡萄膜炎的中央黄斑增厚、玻璃体混浊及视力下降等症状均有良好的疗效^[62]。但免疫反应的发生通常呈网络式,单一的生物抑制剂只能抑制部分通路,使得其临床疗效并不能达到预期。根据图 1 所示的炎症网路图,JAK、TYK 是多个受体接受刺激后的共同细胞内通路,而 JAK 抑制剂已成为自身

免疫性疾病的新治疗靶点。Tofacitinib 是 JAK1、JAK2 和 JAK3 抑制剂,目前已经被美国食品药品监督管理局批准用于类风湿性关节炎、溃疡性结肠炎和银屑病相关性关节炎等的治疗^[63]。通过生物制剂抑制细胞内共同通路蛋白可有效抑制由多种炎症因子引起的炎症反应,找到炎症反应的重要蛋白并使用靶向抑制剂既能有效控制炎症,也能减少因为免疫抑制引起的不良反应,但这些新发现的生物制剂仍需要大样本的人群进行临床试验。此外,生物制剂的眼局部用药研究仍需继续探索,以减少全身性不良反应的发生。

4 IL-23/IL-17 通路在葡萄膜炎发病机制中亟待解决的问题和未来基础研究方向

有研究发现葡萄膜炎与肠道菌群失调相关,喂食白塞病患者粪便后的小鼠 Th1 及 Th17 细胞分化增加,提示菌群可能通过某种机制影响免疫失调^[64]。但肠道菌群对葡萄膜炎免疫作用的机制仍不明确,其是否通过激活 IL-23/IL17 通路引起葡萄膜炎,是否存在某种特定的菌群与 IL-23/IL17 通路直接相关仍有待进一步阐明。在多种肿瘤及自身免疫性疾病中,代谢物对疾病发病机制的影响及相关新药的开发将是研究热点。代谢组学目前已在 VKH 综合征、白塞病、急性前葡萄膜炎中陆续开展,血清中代谢产物在各类型葡萄膜炎中存在差异,这些代谢产物是否能作用于免疫细胞,通过抑制 IL-23/IL-17 通路发挥治疗作用可能成为葡萄膜炎治疗研究的方向。

目前 IL-23/IL-17 通路研究已成为葡萄膜炎发病机制研究热点,但详尽的调控通路及相关机制仍需进一步研究阐明。IL-23/IL-17 通路的免疫学研究主要集中在有全身炎症反应的 VKH 综合征及白塞病患者中,单眼受累的葡萄膜炎患者外周血及眼内 IL-23/IL-17 通路变化情况尚需进一步研究,感染性和非感染性葡萄膜炎中 IL-23/IL-17 通路的差异目前尚未有明确报道。并且,IL-23/IL-17 通路上的基因多态性改变具体引起炎症反应情况、对炎症程度的影响及潜在的基因治疗位点值得进一步挖掘。能否通过基因修饰的方式减轻葡萄膜炎的炎症反应,甚至治愈葡萄膜炎仍需要进行深入研究,且根据葡萄膜炎类型精准靶向 IL-23/IL-17 通路的药物开发可能成为新的研究方向。

目前中国葡萄膜炎基础研究已达到国际领先水平,但葡萄膜炎发病机制图谱仍有待进一步完善,对葡萄膜炎发病机制更深入的研究及利用已发现的机制指导临床治疗是下一步研究的方向。

利益冲突 所有作者均声明不存在利益冲突

参考文献

- [1] Yang P, Zhang Z, Zhou H, et al. Clinical patterns and characteristics of uveitis in a tertiary center for uveitis in China [J]. *Curr Eye Res*, 2005, 30(11): 943-948. DOI: 10.1080/02713680500263606.
- [2] Du L, Kijlstra A, Yang P. Vogt-Koyanagi-Harada disease: novel insights into pathophysiology, diagnosis and treatment [J]. *Prog Retin Eye Res*, 2016, 52: 84-111. DOI: 10.1016/j.preteyeres.2016.02.002.
- [3] Yang P, Fang W, Meng Q, et al. Clinical features of chinese patients with Behçet's disease [J]. *Ophthalmology*, 2008, 115(2): 312-318.

- DOI:10.1016/j.optha.2007.04.056.
- [4] Li B, Yang P, Zhou H, et al. T-bet expression is upregulated in active Behçet's disease [J]. Br J Ophthalmol, 2003, 87 (10) : 1264–1267. DOI:10.1136/bjo.87.10.1264.
- [5] Li B, Yang P, Zhou H, et al. Upregulation of T-bet expression in peripheral blood mononuclear cells during Vogt-Koyanagi-Harada disease [J]. Br J Ophthalmol, 2005, 89 (11) : 1410–1412. DOI:10.1136/bjo.2005.074062.
- [6] Chi W, Yang P, Li B, et al. IL-23 promotes CD4⁺ T cells to produce IL-17 in Vogt-Koyanagi-Harada disease [J]. J Allergy Clin Immunol, 2007, 119 (5) : 1218–1224. DOI:10.1016/j.jaci.2007.01.010.
- [7] Zhang L, Wan F, Song J, et al. Imbalance between Th17 cells and regulatory T cells during monophasic experimental autoimmune uveitis [J]. Inflammation, 2016, 39 (1) : 113–122. DOI:10.1007/s10753-015-0229-7.
- [8] Zhou ZY, Chen SL, Shen N, et al. Cytokines and Behçet's disease [J]. Autoimmun Rev, 2012, 11 (10) : 699–704. DOI:10.1016/j.autrev.2011.12.005.
- [9] Teng MW, Bowman EP, McElwee JJ, et al. IL-12 and IL-23 cytokines: from discovery to targeted therapies for immune-mediated inflammatory diseases [J]. Nat Med, 2015, 21 (7) : 719–729. DOI:10.1038/nm.3895.
- [10] Gaffen SL, Jain R, Garg AV, et al. The IL-23-IL-17 immune axis: from mechanisms to therapeutic testing [J]. Nat Rev Immunol, 2014, 14 (9) : 585–600. DOI:10.1038/nri3707.
- [11] Bianchi E, Rogge L. The IL-23/IL-17 pathway in human chronic inflammatory diseases—new insight from genetics and targeted therapies [J]. Genes Immun, 2019, 20 (5) : 415–425. DOI:10.1038/s41435-019-0067-y.
- [12] Sieper J, Poddubnyy D, Miossec P. The IL-23-IL-17 pathway as a therapeutic target in axial spondyloarthritis [J]. Nat Rev Rheumatol, 2019, 15 (12) : 747–757. DOI:10.1038/s41584-019-0294-7.
- [13] Miossec P, Kolls JK. Targeting IL-17 and TH17 cells in chronic inflammation [J]. Nat Rev Drug Discov, 2012, 11 (10) : 763–776. DOI:10.1038/nrd3794.
- [14] Chi W, Zhu X, Yang P, et al. Upregulated IL-23 and IL-17 in Behçet patients with active uveitis [J]. Invest Ophthalmol Vis Sci, 2008, 49 (7) : 3058–3064. DOI:10.1167/iovs.07-1390.
- [15] Amadi-Obi A, Yu CR, Liu X, et al. T_H17 cells contribute to uveitis and scleritis and are expanded by IL-2 and inhibited by IL-27/STAT1 [J]. Nat Med, 2007, 13 (6) : 711–718. DOI:10.1038/nm1585.
- [16] Ganesan R, Rasool M. Interleukin 17 regulates SHP-2 and IL-17RA/STAT-3 dependent Cyr61, IL-23 and GM-CSF expression and RANKL mediated osteoclastogenesis by fibroblast-like synoviocytes in rheumatoid arthritis [J]. Mol Immunol, 2017, 91 : 134–144. DOI:10.1016/j.molimm.2017.09.003.
- [17] Hashimoto M. Th17 in animal models of rheumatoid arthritis [J/OL]. J Clin Med, 2017, 6 (7) : 73 [2019-09-26]. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/28753982>. DOI:10.3390/jem6070073.
- [18] Chen Y, Yang P, Li F, et al. The effects of Th17 cytokines on the inflammatory mediator production and barrier function of ARPE-19 cells [J/OL]. PLoS One, 2011, 6 (3) : e18139 [2019-09-26]. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21479174>. DOI:10.1371/journal.pone.0018139.
- [19] Chen Y, Kijlstra A, Chen Y, et al. IL-17A stimulates the production of inflammatory mediators via Erk1/2, p38 MAPK, PI3K/Akt, and NF-κB pathways in ARPE-19 cells [J]. Mol Vis, 2011, 17 : 3072–3077.
- [20] Wei R, Dong L, Xiao Q, et al. Engagement of Toll-like receptor 2 enhances interleukin (IL)-17(+) autoreactive T cell responses via p38 mitogen-activated protein kinase signalling in dendritic cells [J]. Clin Exp Immunol, 2014, 178 (2) : 353–363. DOI:10.1111/cei.12405.
- [21] Liang L, Tan X, Zhou Q, et al. TLR3 and TLR4 but not TLR2 are involved in Vogt-Koyanagi-Harada disease by triggering proinflammatory cytokines production through the production of mitochondrial reactive oxygen species [J]. Curr Mol Med, 2015, 15 (6) : 529–542. DOI:10.2174/1566524015666150731095611.
- [22] Deng B, Ye Z, Li L, et al. Higher expression of NOD1 and NOD2 is associated with Vogt-Koyanagi-Harada (VKH) syndrome but not Behçet's disease (BD) [J]. Curr Mol Med, 2016, 16 (4) : 424–435. DOI:10.2174/1566524016666160316153038.
- [23] Cho ML, Kang JW, Moon YM, et al. STAT3 and NF-κappaB signal pathway is required for IL-23-mediated IL-17 production in spontaneous arthritis animal model IL-1 receptor antagonist-deficient mice [J]. J Immunol, 2006, 176 (9) : 5652–5661. DOI:10.4049/jimmunol.176.9.5652.
- [24] Yang Y, Xiao X, Li F, et al. Increased IL-7 expression in Vogt-Koyanagi-Harada disease [J]. Invest Ophthalmol Vis Sci, 2012, 53 (2) : 1012–1017. DOI:10.1167/iovs.11-8505.
- [25] Owaki T, Asakawa M, Morishima N, et al. A role for IL-27 in early regulation of Th1 differentiation [J]. J Immunol, 2005, 175 (4) : 2191–2200. DOI:10.4049/jimmunol.175.4.2191.
- [26] Wang C, Tian Y, Lei B, et al. Decreased IL-27 expression in association with an increased Th17 response in Vogt-Koyanagi-Harada disease [J]. Invest Ophthalmol Vis Sci, 2012, 53 (8) : 4668–4675. DOI:10.1167/iovs.12-9863.
- [27] Chen Z, Laurence A, Kanno Y, et al. Selective regulatory function of Socs3 in the formation of IL-17-secreting T cells [J]. Proc Natl Acad Sci U S A, 2006, 103 (21) : 8137–8142. DOI:10.1073/pnas.0600666103.
- [28] Liu X, Yang P, Wang C, et al. IFN-α blocks IL-17 production by peripheral blood mononuclear cells in Behçet's disease [J]. Rheumatology (Oxford), 2011, 50 (2) : 293–298. DOI:10.1093/rheumatology/keq330.
- [29] Wu L, Wen H, Zhou Y, et al. Activation of the liver X receptor inhibits Th17 and Th1 responses in Behçet's disease and Vogt-Koyanagi-Harada disease [J]. Curr Mol Med, 2014, 14 (6) : 712–722. DOI:10.2174/1566524014666140724100135.
- [30] Matta B, Bora PS, Neuhauser AJ, et al. Inhibitory role of transforming growth factor β2 in experimental autoimmune anterior uveitis [J]. Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol, 2019, 257 (5) : 953–960. DOI:10.1007/s00417-019-04255-9.
- [31] Shimizu J, Izumi T, Arimitsu N, et al. Skewed TGFβ/Smad signalling pathway in T cells in patients with Behçet's disease [J]. Clin Exp Rheumatol, 2012, 30 (3 Suppl 72) : S35–39.
- [32] Yang P, Foster CS. Interleukin 21, interleukin 23, and transforming growth factor β1 in HLA-A29-associated birdshot retinochoroidopathy [J]. Am J Ophthalmol, 2013, 156 (2) : 400–406. DOI:10.1016/j.ajo.2013.03.004.
- [33] Wang Q, Su G, Tan X, et al. UVEOGENE: an SNP database for investigations on genetic factors associated with uveitis and their relationship with other systemic autoimmune diseases [J]. Hum Mutat, 2019, 40 (3) : 258–266. DOI:10.1002/humu.23702.
- [34] Hou S, Du L, Lei B, et al. Genome-wide association analysis of Vogt-Koyanagi-Harada syndrome identifies two new susceptibility loci at 1p31.2 and 10q21.3 [J]. Nat Genet, 2014, 46 (9) : 1007–1011. DOI:10.1038/ng.3061.
- [35] Yalçın B, Atakan N, Dogan S. Association of interleukin-23 receptor gene polymorphism with Behçet disease [J]. Clin Exp Dermatol, 2014, 39 (8) : 881–887. DOI:10.1111/ced.12400.
- [36] Robinson PC, Leo PJ, Pointon JJ, et al. The genetic associations of acute anterior uveitis and their overlap with the genetics of ankylosing spondylitis [J]. Genes Immun, 2016, 17 (1) : 46–51. DOI:10.1038/gene.2015.49.
- [37] Xavier JM, Shahram F, Davatchi F, et al. Association study of IL10 and IL23R-IL12RB2 in Iranian patients with Behçet's disease [J]. Arthritis Rheum, 2012, 64 (8) : 2761–2772. DOI:10.1002/art.34437.
- [38] Robinson PC, Claushuis TA, Cortes A, et al. Genetic dissection of acute anterior uveitis reveals similarities and differences in associations observed with ankylosing spondylitis [J]. Arthritis Rheumatol, 2015, 67 (1) : 140–151. DOI:10.1002/art.38873.
- [39] Jiang Z, Yang P, Hou S, et al. IL-23R gene confers susceptibility to Behçet's disease in a Chinese Han population [J]. Ann Rheum Dis, 2011, 30 (11) : 1937–1941. DOI:10.1136/ard.2010.141111.



- 2010, 69(7): 1325-1328. DOI: 10.1136/ard.2009.119420.
- [40] Carapito R, Shahram F, Michel S, et al. On the genetics of the Silk Route; association analysis of HLA, IL10, and IL23R-IL12RB2 regions with Behçet's disease in an Iranian population [J]. Immunogenetics, 2015, 67(5-6): 289-293. DOI: 10.1007/s00251-015-0841-6.
- [41] Yu H, Zheng M, Zhang L, et al. Identification of susceptibility SNPs in IL10 and IL23R-IL12RB2 for Behçet's disease in Han Chinese [J]. J Allergy Clin Immunol, 2017, 139(2): 621-627. DOI: 10.1016/j.jaci.2016.05.024.
- [42] Jang WC, Nam YH, Ahn YC, et al. Interleukin-17F gene polymorphisms in Korean patients with Behçet's disease [J]. Rheumatol Int, 2008, 29(2): 173-178. DOI: 10.1007/s00296-008-0664-y.
- [43] Mucientes A, Márquez A, Cordero-Coma M, et al. Specific association of IL17A genetic variants with panuveitis [J]. Br J Ophthalmol, 2015, 99(4): 566-570. DOI: 10.1136/bjophthalmol-2014-306106.
- [44] Hou S, Liao D, Zhang J, et al. Genetic variations of IL17F and IL23A show associations with Behçet's disease and Vogt-Koyanagi-Harada syndrome [J]. Ophthalmology, 2015, 122(3): 518-523. DOI: 10.1016/j.ophtha.2014.09.025.
- [45] Takeuchi M, Mizuki N, Meguro A, et al. Dense genotyping of immune-related loci implicates host responses to microbial exposure in Behçet's disease susceptibility [J]. Nat Genet, 2017, 49(3): 438-443. DOI: 10.1038/ng.3786.
- [46] Li X, Bai L, Fang J, et al. Genetic variations of IL-12B, IL-12Rβ1, IL-12Rβ2 in Behçet's disease and VKH syndrome [J/OL]. PLoS One, 2014, 9(5): e98373 [2011-10-12]. http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24859272. DOI: 10.1371/journal.pone.0098373.
- [47] Fang J, Hu R, Hou S, et al. Association of TLR2 gene polymorphisms with ocular Behçet's disease in a Chinese Han population [J]. Invest Ophthalmol Vis Sci, 2013, 54(13): 8384-8392. DOI: 10.1167/iovs.13-12878.
- [48] Tomiyama R, Meguro A, Ota M, et al. Investigation of the association between Toll-like receptor 2 gene polymorphisms and Behçet's disease in Japanese patients [J]. Hum Immunol, 2009, 70(1): 41-44. DOI: 10.1016/j.humimm.2008.10.014.
- [49] Ortiz-Fernández L, García-Lozano JR, Montes-Cano MA, et al. Association of haplotypes of the TLR8 locus with susceptibility to Crohn's and Behçet's diseases [J]. Clin Exp Rheumatol, 2015, 33(6 Suppl 94): S117-122.
- [50] Fang J, Chen L, Tang J, et al. Association between copy number variations of TLR7 and ocular Behçet's disease in a Chinese Han population [J]. Invest Ophthalmol Vis Sci, 2015, 56(3): 1517-1523. DOI: 10.1167/iovs.14-15030.
- [51] Xiang Q, Chen L, Hou S, et al. TRAF5 and TRAF3IP2 gene polymorphisms are associated with Behçet's disease and Vogt-Koyanagi-Harada syndrome; a case-control study [J/OL]. PLoS One, 2014, 9(1): e84214 [2011-10-12]. http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24416204. DOI: 10.1371/journal.pone.0084214.
- [52] Kirino Y, Bertias G, Ishigatsubo Y, et al. Genome-wide association analysis identifies new susceptibility loci for Behçet's disease and epistasis between HLA-B*51 and ERAP1 [J]. Nat Genet, 2013, 45(2): 202-207. DOI: 10.1038/ng.2520.
- [53] Hu K, Hou S, Jiang Z, et al. JAK2 and STAT3 polymorphisms in a Han Chinese population with Behçet's disease [J]. Invest Ophthalmol Vis Sci, 2012, 53(1): 538-541. DOI: 10.1167/iovs.11-8440.
- [54] Hu K, Hou S, Li F, et al. JAK1, but not JAK2 and STAT3, confers susceptibility to Vogt-Koyanagi-Harada (VKH) syndrome in a Han Chinese population [J]. Invest Ophthalmol Vis Sci, 2013, 54(5): 3360-3365. DOI: 10.1167/iovs.13-11615.
- [55] Dick AD, Tugal-Tutkun I, Foster S, et al. Secukinumab in the treatment of noninfectious uveitis; results of three randomized, controlled clinical trials [J]. Ophthalmology, 2013, 120(4): 777-787. DOI: 10.1016/j.ophtha.2012.09.040.
- [56] Okada AA, Goto H, Ohno S, et al. Multicenter study of infliximab for refractory uveoretinitis in Behçet disease [J]. Arch Ophthalmol, 2012, 130(5): 592-598. DOI: 10.1001/archophthalmol.2011.2698.
- [57] Sfrikakis PP, Kaklamanis PH, Elezoglou A, et al. Infliximab for recurrent, sight-threatening ocular inflammation in Adamantiades-Behçet disease [J]. Ann Intern Med, 2004, 140(5): 404-406. DOI: 10.7326/0003-4819-140-5-200403020-00025.
- [58] Xiong A, Liu D, Chen H, et al. The efficacy and safety of infliximab in refractory noninfectious uveitis; a meta-analysis of observational studies [J/OL]. Front Pharmacol, 2021, 12: 620340 [2021-10-12]. http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/34603013. DOI: 10.3389/fphar.2021.620340.
- [59] Mease PJ, Rahman P, Gottlieb ABV, et al. DISCOVER-2 Study Group. (2020). Guselkumab in biologic-naïve patients with active psoriatic arthritis (DISCOVER-2): a double-blind, randomised, placebo-controlled phase 3 trial. Lancet, 395(10230): 1126-1136. DOI: 10.1016/S0140-6736(20)30263-4.
- [60] Fabiani C, Vitale A, Emmi G, et al. Interleukin (IL)-1 inhibition with anakinra and canakinumab in Behçet's disease-related uveitis; a multicenter retrospective observational study [J]. Clin Rheumatol, 2017, 36(1): 191-197. DOI: 10.1007/s10067-016-3506-4.
- [61] Fabiani C, Vitale A, Rigante D, et al. The presence of uveitis is associated with a sustained response to the interleukin (IL)-1 inhibitors anakinra and canakinumab in Behçet's disease [J]. Ocul Immunol Inflamm, 2020, 28(2): 298-304. DOI: 10.1080/09273948.2018.1511810.
- [62] Mesquida M, Molins B, Llorenç V, et al. Twenty-four month follow-up of tocilizumab therapy for refractory uveitis-related macular edema [J]. Retina, 2018, 38(7): 1361-1370. DOI: 10.1097/IAE.0000000000001690.
- [63] Furumoto Y, Gadina M. The arrival of JAK inhibitors; advancing the treatment of immune and hematologic disorders [J]. BioDrugs, 2013, 27(5): 431-438. DOI: 10.1007/s40259-013-0040-7.
- [64] Ye Z, Zhang N, Wu C, et al. A metagenomic study of the gut microbiome in Behçet's disease [J/OL]. Microbiome, 2018, 6(1): 135 [2021-10-12]. http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/30077182. DOI: 10.1186/s40168-018-0520-6.

(收稿日期: 2021-05-22 修回日期: 2021-10-12)

(本文编辑: 张宇 骆世平)

更正

关于《采用治疗-延长方案进行阿柏西普玻璃体内注射治疗新生血管性年龄相关性黄斑变性专家共识(2021版)》一文的更正

《中华实验眼科杂志》2021年第39卷第7期《采用治疗-延长方案进行阿柏西普玻璃体内注射治疗新生血管性年龄相关性黄斑变性专家共识(2021版)》一文第582页一栏28行中“nAND”应为“nAMD”,特此更正。