

B细胞在非感染性葡萄膜炎中的研究进展

杨园缘,王芷若,陈功,陈慧慧

引用:杨园缘,王芷若,陈功,等. B细胞在非感染性葡萄膜炎中的研究进展. 国际眼科杂志, 2024,24(5):718-722.

基金项目:国家自然科学基金面上项目(No.81970804)

作者单位:(410011)中国湖南省长沙市,中南大学湘雅二医院眼科

作者简介:杨园缘,在读硕士研究生,住院医师,研究方向:青光眼、葡萄膜炎。

通讯作者:陈慧慧,毕业于中南大学,博士,美国哈佛医学院 Schepens 眼科研究所博士后,副主任医师,硕士研究生导师,研究方向:青光眼、葡萄膜炎. huihuichen@csu.edu.cn

收稿日期:2023-12-16 修回日期:2024-03-21

摘要

非感染性葡萄膜炎是一种严重威胁视力,治疗棘手的自身免疫性眼病。目前主流观点认为非感染性葡萄膜炎的发病机制是主要由CD4⁺T细胞介导的免疫失衡。但近年来许多证据表明B细胞也发挥关键作用,通过产生抗体、抗原提呈、分泌细胞因子、形成异位淋巴结构等多种方式参与实验性自身免疫性葡萄膜炎模型及人类葡萄膜炎中。针对B细胞的治疗已广泛应用于多种自身免疫性疾病。利妥昔单抗,一种B细胞抑制剂,在对传统皮质类固醇和免疫抑制剂治疗无效的难治性非感染性葡萄膜炎中发挥不错疗效。本文总结了B细胞在非感染性葡萄膜炎中的作用及细胞疗法,旨在为更深入的机制研究提供理论基础,并为开发精准有效的防治策略开辟新视角。

关键词:B细胞;非感染性葡萄膜炎;免疫失衡;抗体;抗原提呈;细胞因子;利妥昔单抗

DOI:10.3980/j.issn.1672-5123.2024.5.10

Research progress of B lymphocytes in non-infectious uveitis

Yang Yuanyuan, Wang Zhiruo, Chen Gong, Chen Huihui

Foundation item: National Natural Science Foundation of China (No.81970804)

Department of Ophthalmology, the Second Xiangya Hospital, Central South University, Changsha 410011, Hunan Province, China

Correspondence to: Chen Huihui. Department of Ophthalmology, the Second Xiangya Hospital, Central South University, Changsha 410011, Hunan Province, China. huihuichen@csu.edu.cn

Received:2023-12-16 Accepted:2024-03-21

Abstract

• Non-infectious uveitis, an autoimmune disease that can cause severe visual impairment, can be difficult to treat.

According to the prevailing hypothesis, the immune-mediated imbalance that contributes to non-infectious uveitis is primarily driven by CD4⁺T cells. However, recent research has shown that B cells also play a significant role in this process, participating in various ways such as antibody production, antigen presentation, and cytokine secretion in both human uveitis and experimental autoimmune uveitis models. Therapies targeting B cells have been used extensively in various autoimmune diseases. Rituximab, a B-cell inhibitor, is effective in treating noninfectious uveitis that is unresponsive to conventional corticosteroid and immunosuppressive therapy. This paper provides an overview of the involvement of B cells in non-infectious uveitis and their potential use in cellular therapies, aiming to further investigate the mechanisms and develop more effective strategies for prevention and treatment.

• **KEYWORDS:** B cell; non-infectious uveitis; immune imbalance; antibodies; antigen presentation; cytokines; Rituximab

Citation: Yang YY, Wang ZR, Chen G, et al. Research progress of B lymphocytes in non-infectious uveitis. Guoji Yanke Zazhi (Int Eye Sci), 2024,24(5):718-722.

0 引言

葡萄膜炎是一种累及虹膜、睫状体、脉络膜及其周围组织的炎症,是世界范围内主要致盲原因之一。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),后者中相当一部分被认为是自身免疫性或免疫因素介导的^[1]。目前主流观点认为NIU是CD4⁺T细胞亚群,尤其是效应性Th1细胞和Th17细胞与调节性T细胞(Treg)之间的比例失衡导致的^[2]。各T细胞亚群通过白细胞介素、干扰素等细胞因子构建复杂的免疫调节网络来介导炎症反应。然而,B细胞作为适应性免疫应答的核心参与者之一,具有多种强大的免疫学功能,如分泌抗体和细胞因子、抗原提呈等^[3]。尽管如此,它在NIU中的参与水平及方式却较少被讨论。近年来,B细胞耗竭疗法(B-cell depletion therapy, BCDT)在自身免疫性疾病的治疗中备受关注^[4]。B细胞抑制剂利妥昔单抗(rituximab, RTX)在部分难治性NIU中也显示出良好的疗效^[5-6],间接表明B细胞在NIU的发生和发展中极为重要。本文将对B细胞在NIU中的参与展开论述。

1 B细胞免疫学知识回顾

1.1 B细胞发育和免疫耐受的建立 B细胞起源于骨髓的造血干细胞,在发育过程中细胞表面表达随机组装B细胞受体(B cell receptor, BCR)并诱导免疫耐受,即当受到自身抗原刺激时不被激活;反之,若免疫耐受失调则会促

使自身免疫病的发生^[7-8]。最终, B 细胞可分化为浆细胞或记忆细胞发挥体液免疫功能。

1.2 B 细胞功能 B 细胞与 T 细胞共同参与适应性免疫应答, 具有多种免疫学功能^[3], 包括: (1) 产生抗体: 机体受到外界抗原刺激后, B 细胞可分化浆细胞和记忆细胞, 进而产生抗体与靶细胞抗原结合引起免疫反应; (2) 分泌细胞因子: B 细胞可以分泌各种白细胞介素、肿瘤坏死因子、干扰素等, 向各种免疫细胞传递信号, 构成复杂的免疫调节网络; (3) 抗原提呈: 通过 BCR, B 细胞可识别并摄取外源抗原, 经过 MHC II 分子处理后提呈给 T 细胞; (4) 构成三级淋巴结构。

1.3 调节性 B 细胞 B 细胞可以根据细胞因子环境被划分为不同的功能亚群, 其中调节性 B 细胞 (Breg) 与效应性 B 细胞起拮抗作用, 主要分泌 IL-10、IL-35、TGF- β 等抑炎因子, 有助于维持免疫耐受平衡^[9-10]。

2 B 细胞与 EAU 模型

2.1 EAU 模型 为了更深入地理解自身免疫性葡萄膜炎的细胞和分子机制, 我们通常使用实验动物模型来重现其临床表征。实验性自身免疫性葡萄膜炎 (experimental autoimmune uveitis, EAU) 模型种类丰富, 其动物及诱导抗原的选择具有多样性。视网膜可溶性抗原 (S-Ag)、光感受器间维生素 A 类结合蛋白 (IRBP)、视紫红质、恢复蛋白等都可用于诱发 EAU^[11]。诱导方法主要包括主动免疫和过继性免疫^[12]。通过在幼稚小鼠体内输注自身反应性 Th17 细胞, 亦可诱发 EAU。

2.2 B 细胞参与 EAU 模型 目前, 大多数 EAU 模型的机制研究围绕 T 细胞展开, 产生 IFN- γ 的 Th1 细胞和产生 IL-17 的 Th17 细胞起关键致病作用, 而 Treg 细胞则有助于疾病缓解^[13-14]。虽然 B 细胞在葡萄膜炎中的参与程度及作用不如 T 细胞明确, 但越来越多的证据表明, B 细胞并不仅仅是一个旁观者, 它在 NIU 中扮演着重要的角色。免疫组化结果显示, B 细胞和浆细胞在 EAU 中存在浸润且在晚期逐渐占据主导地位^[15]。这可能与血-眼屏障在终末期被破坏有关。有研究表明, 在幼年特发性关节炎相关性葡萄膜炎 (juvenile idiopathic arthritis-associated uveitis, JIAU) 患儿的外周血中, Breg 细胞比例明显降低, 这可能成为判断疾病严重程度的潜在指标^[16]。机体免疫调节呈现网络特性, 需协调各类免疫细胞及细胞因子, 并不是由单一细胞类型负责。仅仅强调 T 细胞在 NIU 中发挥作用的理论体系存在许多漏洞。有研究发现, IFN- γ 缺陷小鼠反而发展成更严重的 EAU^[15]。另一方面, 苏金单抗, 一种 IL-17A 拮抗剂, 并未显示出比安慰剂明显更好的疗效^[17]。因此, 我们有理由认为 NIU 机制研究中存在的空缺由免疫功能强大的 B 细胞填补。此外, 眼睛是大脑的延伸, 神经组织和眼组织起源于同一胚胎细胞, 因而有研究者主张中枢神经系统自身免疫病和自身免疫性葡萄膜炎的发病机制存在互通点。在多发硬化 (multiple sclerosis, MS) 患者体内, B 细胞可通过多种途径参与 MS 发病, 包括引发外周免疫耐受异常、增强向中枢神经系统迁移、介导异常抗体产生、参与抗原呈递过程以及促炎和抑炎因子分泌失衡等^[18-19]。B 细胞在 MS 及其动物模型的作用方式也可以成为我们推测葡萄膜炎发病机制的一个参考点。下文将对现有相关研究进行归纳与阐述。

2.2.1 产生抗体 B 细胞可分化为产生抗体的浆细胞, 进而与靶细胞抗原结合形成免疫复合物发挥生物效应, 比如补体依赖性细胞毒性 (CDC), 抗体依赖性细胞吞噬作用 (ADCP) 或抗体依赖性细胞毒性 (ADCC)。外周血中浆细胞比例呈现递增-递减趋势, 消耗浆细胞可以改善 EAU^[20]。另外, T 细胞联合血清比单独的 T 细胞转移更容易引发 EAU, 并且会持续加重病情, 这表明抗体促使疾病发展^[21]。由于抗体分子量较大, 难以穿越血眼屏障进入眼内, 因此 B 细胞在晚期屏障受损后才发挥明显的致病作用。利用生物荧光技术监测眼内免疫细胞的动态变化, 发现 B 细胞直到 EAU 诱导 28 d 后才明显增加^[22]。眼部浸润的 B 细胞数量增加可能与疾病持续时间的延长及病情的加重有关。有趣的是, 在 EAU 诱导前后 7 d 给予 B 细胞耗竭剂可以得到完全不同的结果, 表明早期 B 细胞具有保护作用, 随后才转变为致病作用。这也进一步说明 B 细胞在 NIU 发病机制中的复杂性。

2.2.2 抗原提呈 B 细胞还可作为抗原提呈细胞影响 T 细胞的活动进而间接发挥作用。RTX 消耗 CD20⁺ B 细胞, 但不包括分泌抗体的浆细胞。研究显示, 在某些 NIU 患者中, RTX 取得不错疗效^[5, 23-24], 这意味着 B 细胞在葡萄膜炎的致病过程中发挥除了分泌抗体之外的其他重要功能。目前关于 B 细胞在 NIU 中如何具体的发挥并调节间接功能的研究仍然不足。只有少量的文献显示葡萄膜炎中 B 细胞与 T 细胞的联系。B 细胞表面必须表达 MHC 分子才能发挥抗原呈递作用。在 EAE B-MHC II^{-/-} 小鼠中, 自身抗原诱导的疾病被消除, 效应 T 细胞克隆扩张及应答显著减少, 分化为记忆性 T 细胞的过程也受到影响^[25]。此外, 缺乏 STAT3 的 B 细胞通过促进致病性 Th17 细胞扩增和抑制 Breg、Treg 细胞分化而加重葡萄膜炎^[26]。

2.2.3 分泌细胞因子 效应 B 细胞可产生促炎细胞因子, 如 IL-6、IFN- γ 和 GM-CSF; 调节性 B 细胞产生抑炎因子, 如 IL-10、IL-35 和 TGF- β , 负调控免疫应答^[27]。自身反应性 B 细胞过度表达促炎细胞因子 IL-6 会加速实验性自身免疫性脑脊髓炎模型的发展^[28]。类似地, 在敲除 EAU 小鼠的 IL-6 基因后, 其眼部炎症反应明显减轻^[29]。玻璃体内注射抗 IL-6 抗体也可减轻 EAU 症状^[27]。同时, 有研究表明葡萄膜炎患者的眼内液和外周血中的 IL-6 表达均显著升高^[30-31]。IL-6 可调节 Treg/Th17 平衡^[32], 还可诱导滤泡辅助 T 细胞 (T follicular helper, Tfh) 细胞分化^[33]。B 细胞协同 T 细胞、单核细胞、树突状细胞等大量分泌 IL-6, 共建炎性微环境, 级联放大免疫反应, 最终促成疾病的发生。其他的重要促炎细胞因子, 比如 IFN- γ 和 GM-CSF 也有类似的作用^[34-35]。另一方面, Breg 细胞通过分泌 IL-35、IL-10 这样的抑炎细胞因子, 抑制致病性 Th1/Th17 途径, 促进 Treg 细胞和 Breg 细胞自身扩增, 进而对葡萄膜炎乃至中枢神经系统自身免疫病起保护作用^[36]。CD83⁺ B 细胞通过分泌可溶性 CD83 在 EAU 中发挥调节作用^[37]。这启示我们, 相比于泛性消耗 B 细胞, 选择性消耗效应 B 细胞并同时保留调节 B 细胞可能是更有效的治疗方案。

2.2.4 形成异位淋巴结构 异位淋巴结构 (ectopic lymphoid structure, ELS) 是在非淋巴组织中发展的有组织性的免疫细胞聚集^[38]。在啮齿类动物和人的虹膜、睫

状体和视网膜也曾描述过 ELS 样结构,并提示其与葡萄膜炎的慢性或复发性病程有关^[39-40]。这些 ELS 样结构可能代表抗原特异性 B 细胞增殖、突变和成熟的场所,也是自身抗体的产生部位。

3 B 细胞与人类 NIU

人类 NIU 的种类极为复杂,目前已超过 60 种,并且还在持续增加。EAU 模型与现实世界中的实质存在差距,没有任何一种动物模型能够完整地代表人类 NIU 谱系:(1)实验模型的抗原是单一固定的,而人类实体具有多样性和未知性。(2)还存在着基于眼部解剖特征、组织组成和成分功能的差异,例如,人类的脉络膜较鼠类更厚^[41],并且脉络膜血流量丰富,被认为与自身免疫性炎症相关^[42]。(3)人类葡萄膜炎的发病常常呈现复发-缓解的特点,难以完全控制。因此,EAU 模型的局限性提示人类葡萄膜炎具有更为复杂的内在发病机制,而 B 细胞的参与在其中起着重要的作用。

3.1 B 细胞参与人类 NIU 的证据 NIU 患者的脉络膜、虹膜、睫状体存在 B 细胞和(或)浆细胞浸润,虽然大多数以 T 细胞为主,但在某些情况下占据主导^[43-44]。眼部结构组织标本通常在疾病终末期获取,具有慢性、反复发作的病程特点。值得我们考虑的是,B 细胞浸润是否随着慢性病程的延续而增加,还是后者吸引来更多的 B 细胞?又或者两者是相互加强的循环?免疫组化的结果代表的是病程不同阶段还是继发性病理改变,这很难界定。外周血中 B 细胞总量正常,但其亚群发生显著改变,表现为幼稚 B 细胞减少,活化和记忆 B 细胞亚群水平的增加^[45]。这反映了 B 细胞功能的变化。也有其他研究报道外周血 B 细胞总量降低,主要是 CD27⁺ 记忆 B 细胞水平降低^[46-48]。这种偏差可能解释为 B 细胞向炎症部位迁移,与疾病活动性和治疗效果有关。此外,与 B 细胞反应相关的滤泡 T 辅助细胞亚群也发生改变^[49]。NIU 患者血清酶联免疫吸附试验显示炎性细胞因子,如 TNF- α 、IL-6 及 B 细胞相关因子(包括 BAFF、APRIL、BCMA、BlyS)的水平增加^[50-52];血清中免疫球蛋白及组织特异性抗原抗体滴度增加,JIAU 患者虹膜 B 细胞相关蛋白 MZB1 也增加^[53]。在眼内液,包括房水和玻璃体液中,也观察到 B 细胞相关炎性因子的上调^[50,54]。近年来高通量基因测序分析在眼病中的应用越发广泛。从微观转录组学角度来看,葡萄膜及外周血的 RNA 转录组数据分析显示一系列涉及 B 细胞激活及分化相关的特异性差异基因上调、抑制 BCR 信号转导的基因下调以及 B 细胞相关信号通路富集^[50,55]。此外,有研究采用单细胞测序技术(scRNA-seq)和流式细胞技术构建 EAU 和伏格特-小柳-原田综合征(Vogt-Koyanagi-Harada Syndrome, VKH)患者 B 细胞亚群免疫分型及丰度图谱^[20],随后还发现自然杀伤样 B 细胞可能参与葡萄膜炎致病过程^[56]。以上结果显示了 B 细胞免疫应答的激活在 NIU 发病机制中的可能作用。

3.2 B 细胞在人类 NIU 中发挥功能的途径 总的来说, B 细胞在葡萄膜炎中发挥功能的途径尚不明确,但我们可以从下面几个方面考虑:(1)直接的抗体依赖途径。外周免疫耐受失调,血-眼屏障被破坏,外周效应 B 细胞迁移并浸润在炎症部位,浆细胞分泌抗原特异性抗体进而介导免疫损伤。有个案报道患有抗体形成缺陷病的 JIAU 患者

关节炎和葡萄膜炎症状都完全缓解了^[57]。(2) B 细胞还可充当抗原提呈细胞与 T 细胞互作,或者其他免疫细胞的互动,但在葡萄膜炎中尚缺乏直接研究证据。RTX 在几种葡萄膜炎的成功应用证明了 B 细胞的间接作用。(3)正如上文所述,炎性细胞因子如 IL-6 和 IFN- γ 可由 B 细胞分泌,并且疾病组的浓度明显升高,这表明 B 细胞可以通过分泌多种细胞因子发挥作用。(4)少数人类眼组织标本具有 ELS 特征,并伴随着与 B 细胞功能相关的免疫基因的上调^[58]。眼部特征性免疫细胞浸润,组织结构重塑和改变,形成组织内高度免疫监视,可能与葡萄膜炎中的 B 细胞免疫调节疗法有临床相关性,并影响葡萄膜炎的预后。

4 B 细胞耗竭疗法在 NIU 中的应用

在历史上,NIU 的治疗一直依赖于皮质类固醇药物。然而,激素的使用,尤其是长期或大剂量的使用,会导致全身和眼部的不良反应,如眼压升高、青光眼和白内障^[59]。NIU 的治疗重点是抑制过度的自身免疫反应,同时减轻药物毒副作用,减少眼组织损伤,最大程度地保护视功能。因此,基于疾病机制的方法最有可能在未来葡萄膜炎治疗方面取得突破,其中就包括了 BCDT。它最初是用于消除癌性 B 细胞,现在可用于治疗自身免疫性疾病,包括 NIU^[4]。

4.1 利妥昔单抗 RTX 是一种抗 CD20 人/鼠嵌合的单克隆抗体,可诱导耗竭 CD20⁺ B 细胞^[60]。对于那些对传统皮质类固醇和免疫抑制剂治疗无效的严重 JIAU 患者,经过 RTX 治疗后,大多数葡萄膜炎和关节炎的活动性趋于静止^[61]。对于联合免疫抑制治疗无效的难治性 VKH 患者,RTX 可减少激素用量并加强对炎症的控制^[5,62]。一项关于多发性硬化相关性葡萄膜炎的回顾性研究显示,接受抗 CD20 制剂治疗后,患眼的玻璃体混浊、视网膜血管炎、黄斑水肿和视力都有显著改善,同时每年葡萄膜炎或多发性硬化复发的次数也有所减少,疾病活动也趋于静止^[63]。然而,目前研究的样本量都较小,RTX 尚未广泛应用于 NIU 的治疗中,其有效性与安全性仍需进一步的循证医学证据。

4.2 其他 B 细胞抑制剂 其他针对 B 细胞表面抗原和 BAFF/APRIL 的治疗药物,如奥妥珠单抗、贝利木单抗、泰它西普等,尚未被应用于葡萄膜炎的治疗。

5 总结与展望

本综述通过系统整理,全面评价了近年来 B 细胞在 NIU 研究领域的最新进展。我们认识到 T 细胞不再是 NIU 发病机制中的唯一主角。B 细胞在 EAU 模型和临床患者中的参与已有充分证据支持。B 细胞在病程中以抗体依赖或独立于抗体分泌的多种方式同样发挥至关重要的作用。然而,目前的研究尚不能完全解释以下科学问题:(1) B 细胞诱导眼内组织特异性损伤的具体分子机制;(2) B 细胞与 T 细胞、树突状细胞、小胶质细胞等其他免疫细胞互作模式;(3)不同病程阶段,如晚期、复发期等,B 细胞及其亚群在组织内定位分布及功能的变化;(4) NIU 种类繁多,内部具有异质性,那么 B 细胞在不同类别 NIU 中的参与是否存在差异。为了更好地理解 NIU 的病理机制,研究者可从上述现存的问题出发,开展更进一步的研究。

RTX 为难治性、反复性 NIU 患者提供了新的治疗选择,并且联合其他免疫抑制剂可能减少治疗周期和剂量。然而,其安全性和有效性仍有待更多大规模临床研究支持。各种靶向 CD20、CD19 和 BAFF/APRIL 通路的 BCDT 现在被用于治疗系统性红斑狼疮、多发性硬化症等自身免疫性疾病^[64-65]。研究者可对比针对不同 B 细胞相关分子或特异性 B 细胞亚群的治疗效果,为 NIU 的个体化治疗提供支撑。除了抑制高度特异性和敏感性的致病性 B 细胞外,还应促进免疫调节性 B 细胞发挥功能。总而言之,我们可以尝试开发可靠的工具来监测 B 细胞及其在 NIU 的免疫活动反应,以寻找更安全有效的靶向 B 细胞的生物制剂,最终优化临床决策。

参考文献

[1] Tsirouki T, Dastiridou A, Symeonidis C, et al. A focus on the epidemiology of uveitis. *Ocul Immunol Inflamm*, 2018,26(1):2-16.

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

[3] LeBien TW, Tedder TF. B lymphocytes: how they develop and function. *Blood*, 2008,112(5):1570-1580.

[4] Lee DSW, Rojas OL, Gommerman JL. B cell depletion therapies in autoimmune disease: advances and mechanistic insights. *Nat Rev Drug Discov*, 2021,20:179-199.

[5] Abu El-Asrar AM, Dheyab A, Khatib D, et al. Efficacy of B cell depletion therapy with rituximab in refractory chronic recurrent uveitis associated with vogt-koyanagi-harada disease. *Ocul Immunol Inflamm*, 2022,30(3):750-757.

[6] Ng CC, Sy A, Cunningham ET Jr. Rituximab for non-infectious Uveitis and Scleritis. *J Ophthalmic Inflamm Infect*, 2021,11(1):23.

[7] Nemazee D. Mechanisms of central tolerance for B cells. *Nat Rev Immunol*, 2017,17(5):281-294.

[8] Meffre E, O'Connor KC. Impaired B-cell tolerance checkpoints promote the development of autoimmune diseases and pathogenic autoantibodies. *Immunol Rev*, 2019,292(1):90-101.

[9] Jansen K, Cevhertas L, Ma SY, et al. Regulatory B cells, A to Z. *Allergy*, 2021,76(9):2699-2715.

[10] Choi JK, Egwuagu CE. Interleukin 35 regulatory B cells. *J Mol Biol*, 2021,433(1):166607.

[11] Bansal S, Barathi VA, Iwata D, et al. Experimental autoimmune uveitis and other animal models of uveitis: an update. *Indian J Ophthalmol*, 2015,63(3):211-218.

[12] Shao H, Liao T, Ke Y, et al. Severe chronic experimental autoimmune uveitis (EAU) of the C57BL/6 mouse induced by adoptive transfer of IRBP1-20-specific T cells. *Exp Eye Res*, 2006,82(2):323-331.

[13] 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.

[14] Bing SJ, Shemesh I, Chong WP, et al. AS101 ameliorates experimental autoimmune uveitis by regulating Th1 and Th17 responses and inducing Treg cells. *J Autoimmun*, 2019,100:52-61.

[15] Liversidge J, Forrester JV. Experimental autoimmune uveitis (EAU): immunophenotypic analysis of inflammatory cells in chorio retinal lesions. *Curr Eye Res*, 1988,7(12):1231-1241.

[16] 赵文燕, 余磊. 幼年特发性关节炎相关性葡萄膜炎患儿外周血 CD1d^{hi}CD5⁺CD19⁺调节性 B 细胞的变化及意义. *国际眼科杂志*, 2022,22(1):34-38.

[17] Dick AD, Tugal-Tutkun I, Foster S, et al. Secukinumab in the

treatment of noninfectious uveitis: results of three randomized, controlled clinical trials. *Ophthalmology*, 2013,120(4):777-787.

[18] Gharibi T, Babaloo Z, Hosseini A, et al. The role of B cells in the immunopathogenesis of multiple sclerosis. *Immunology*, 2020,160(4):325-335.

[19] Li R, Bar-Or A. The multiple roles of B cells in multiple sclerosis and their implications in multiple sclerosis therapies. *Cold Spring Harb Perspect Med*, 2019,9(4):a029108.

[20] Li H, Xie LH, Zhu L, et al. Multicellular immune dynamics implicate PIM1 as a potential therapeutic target for uveitis. *Nat Commun*, 2022,13(1):5866.

[21] Pennesi G, Mattapallil MJ, Sun SH, et al. A humanized model of experimental autoimmune uveitis in HLA class II transgenic mice. *J Clin Invest*, 2003,111(8):1171-1180.

[22] John S, Rolnick K, Wilson L, et al. Bioluminescence for *in vivo* detection of cell-type-specific inflammation in a mouse model of uveitis. *Sci Rep*, 2020,10(1):11377.

[23] Ahmed A, Foster CS. Cyclophosphamide or rituximab treatment of scleritis and uveitis for patients with granulomatosis with polyangiitis. *Ophthalmic Res*, 2019,61(1):44-50.

[24] Miserocchi E, Modorati G, Berchicci L, et al. Long-term treatment with rituximab in severe juvenile idiopathic arthritis-associated uveitis. *Br J Ophthalmol*, 2016,100(6):782-786.

[25] Molnarfi N, Schulze-Topphoff U, Weber MS, et al. MHC class II-dependent B cell APC function is required for induction of CNS autoimmunity independent of myelin-specific antibodies. *J Exp Med*, 2013,210(13):2921-2937.

[26] Oladipupo FO, Yu CR, Olumuyide E, et al. STAT3 deficiency in B cells exacerbates uveitis by promoting expansion of pathogenic lymphocytes and suppressing regulatory B cells (Bregs) and Tregs. *Sci Rep*, 2020,10(1):16188.

[27] Matsushita T. Regulatory and effector B cells: Friends or foes? *J Dermatol Sci*, 2019,93(1):2-7.

[28] Thomann AS, McQuade CA, Pinjušić K, et al. A B cell-driven EAE mouse model reveals the impact of B cell-derived cytokines on CNS autoimmunity. *Proc Natl Acad Sci U S A*, 2023,120(47):e2300733120.

[29] Haruta H, Ohguro N, Fujimoto M, et al. Blockade of interleukin-6 signaling suppresses not only Th17 but also interphotoreceptor retinoid binding protein-specific Th1 by promoting regulatory T cells in experimental autoimmune uveoretinitis. *Invest Ophthalmol Vis Sci*, 2011, 52(6):3264-3271.

[30] 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.

[31] 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.

[32] Zhao YX, Luan HF, Jiang H, et al. Gegen Qinlian Decoction relieved DSS-induced ulcerative colitis in mice by modulating Th17/Treg cell homeostasis via suppressing IL-6/JAK2/STAT3 signaling. *Phytomedicine*, 2021,84:153519.

[33] Liu R, Zhao PF, Zhang Q, et al. Adiponectin promotes fibroblast-like synoviocytes producing IL-6 to enhance T follicular helper cells response in rheumatoid arthritis. *Clin Exp Rheumatol*, 2020,38(1):11-18.

[34] Olalekan SA, Cao YX, Hamel KM, et al. B cells expressing IFN- γ suppress Treg-cell differentiation and promote autoimmune experimental arthritis. *Eur J Immunol*, 2015,45(4):988-998.

[35] Shiomi A, Usui T, Mimori T. GM-CSF as a therapeutic target in autoimmune diseases. *Inflamm Regen*, 2016,36(1):1-9.

- [36] Wang RX, Yu CR, Dambuza IM, et al. Interleukin-35 induces regulatory B cells that suppress autoimmune disease. *Nat Med*, 2014,20(6):633-641.
- [37] Feng M, Wang X, Zhou S, et al. CD83⁺ B cells alleviate uveitis through inhibiting DCs by sCD83. *Immunology*, 2023, 170(1):134-153.
- [38] Pitzalis C, Jones GW, Bombardieri M, et al. Ectopic lymphoid-like structures in infection, cancer and autoimmunity. *Nat Rev Immunol*, 2014,14(7):447-462.
- [39] Kielczewski JL, Horai R, Jittayasothorn Y, et al. Tertiary lymphoid tissue forms in retinas of mice with spontaneous autoimmune uveitis and has consequences on visual function. *J Immunol*, 2016,196(3):1013-1025.
- [40] Kleinwort KJ, Amann B, Hauck SM, et al. Immunological characterization of intraocular lymphoid follicles in a spontaneous recurrent uveitis model. *Invest Ophthalmol Vis Sci*, 2016, 57(10):4504-4511.
- [41] Huang FR, Huang SH, Xie RZ, et al. The effect of topical administration of cyclopentolate on ocular biometry: an analysis for mouse and human models. *Sci Rep*, 2017,7(1):9952.
- [42] Yeter V, Koçak N, Subaşı M, et al. Choroidal vascularity index in thyroid-associated ophthalmopathy. *Can J Ophthalmol*, 2023, 58(1):27-33.
- [43] Parikh JG, Tawansy KA, Rao NA. Immunohistochemical study of chronic nongranulomatous anterior uveitis in juvenile idiopathic arthritis. *Ophthalmology*, 2008,115(10):1833-1836.
- [44] Aziz HA, Flynn HW Jr, Young RC, et al. Sympathetic ophthalmia: clinicopathologic correlation in a consecutive case series. *Retina*, 2015,35(8):1696-1703.
- [45] Wennink RAW, Pandit A, Haasnoot AJW, et al. Whole transcriptome analysis reveals heterogeneity in B cell memory populations in patients with juvenile idiopathic arthritis-associated uveitis. *Front Immunol*, 2020,11:2170.
- [46] van der Houwen TB, van Hagen PM, Timmermans WMC, et al. Chronic signs of memory B cell activation in patients with Behçet's disease are partially restored by anti-tumour necrosis factor treatment. *Rheumatology (Oxford)*, 2017,56(1):134-144.
- [47] Saussine A, Tazi A, Feuillet S, et al. Active chronic sarcoidosis is characterized by increased transitional blood B cells, increased IL-10-producing regulatory B cells and high BAFF levels. *PLoS One*, 2012,7(8):e43588.
- [48] Kamphuis LS, van Zelm MC, Lam KH, et al. Perigranuloma localization and abnormal maturation of B cells: emerging key players in sarcoidosis? *Am J Respir Crit Care Med*, 2013,187(4):406-416.
- [49] Kudryavtsev I, Serebriakova M, Starshinova A, et al. Imbalance in B cell and T follicular helper cell subsets in pulmonary sarcoidosis. *Sci Rep*, 2020,10:1059.
- [50] Wildschütz L, Ackermann D, Witten A, et al. Transcriptomic and proteomic analysis of iris tissue and aqueous humor in juvenile idiopathic arthritis-associated uveitis. *J Autoimmun*, 2019,100:75-83.
- [51] Gheita TA, Raafat H, Khalil H, et al. Serum level of APRIL/BlyS in Behçet's disease patients: clinical significance in uveitis and disease activity. *Mod Rheumatol*, 2013,23(3):542-546.
- [52] Shaker OG, Tawfic SO, El-Tawdy AM, et al. Expression of TNF- α , APRIL and BCMA in behçet's disease. *J Immunol Res*, 2014, 2014:380405.
- [53] Walscheid K, Hennig M, Heinz C, et al. Correlation between disease severity and presence of ocular autoantibodies in juvenile idiopathic arthritis-associated uveitis. *Invest Ophthalmol Vis Sci*, 2014, 55(6):3447-3453.
- [54] Takeda A, Hasegawa E, Yawata N, et al. Increased vitreous levels of B cell activation factor (BAFF) and soluble interleukin-6 receptor in patients with macular edema due to uveitis related to Behçet's disease and sarcoidosis. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol*, 2022, 260(8):2675-2686.
- [55] Puccetti A, Fiore PF, Pelosi A, et al. Gene expression profiling in behçet's disease indicates an autoimmune component in the pathogenesis of the disease and opens new avenues for targeted therapy. *J Immunol Res*, 2018,2018:4246965.
- [56] Li H, Zhu L, Liu XX, et al. Peripheral immune landscape and natural killer-like B cells in human Vogt-Koyanagi-Harada disease. *Life Med*, 2022,1(3):387-400.
- [57] Amer R, Bamonte G, Forrester JV. Resolution of juvenile idiopathic arthritis-associated uveitis after development of common variable immunodeficiency. *Eur J Ophthalmol*, 2007,17(4):666-668.
- [58] Epps SJ, Coplin N, Luthert PJ, et al. Features of ectopic lymphoid-like structures in human uveitis. *Exp Eye Res*, 2020, 191:107901.
- [59] Roberti G, Oddone F, Agnifili L, et al. Steroid-induced glaucoma: Epidemiology, pathophysiology, and clinical management. *Surv Ophthalmol*, 2020,65(4):458-472.
- [60] Rougé L, Chiang N, Steffek M, et al. Structure of CD20 in complex with the therapeutic monoclonal antibody rituximab. *Science*, 2020,367(6483):1224-1230.
- [61] Heiligenhaus A, Miserocchi E, Heinz C, et al. Treatment of severe uveitis associated with juvenile idiopathic arthritis with anti-CD20 monoclonal antibody (rituximab). *Rheumatology (Oxford)*, 2011, 50(8):1390-1394.
- [62] Umrán RMR, Shukur ZYH. Rituximab for sight-threatening refractory pediatric Vogt-Koyanagi-Harada disease. *Mod Rheumatol*, 2018,28(1):197-199.
- [63] Stascheit F, RübSam A, Otto C, et al. Anti-CD20 therapy for multiple sclerosis-associated uveitis: Acase series. *Euro J Neurology*, 2022,29(10):3028-3038.
- [64] Zhao Q. Bispecific antibodies for autoimmune and inflammatory diseases: clinical progress to date. *BioDrugs*, 2020,34(2):111-119.
- [65] Kappos L, Hartung HP, Freedman MS, et al. Atacicept in multiple sclerosis (ATAMS): a randomised, placebo-controlled, double-blind, phase 2 trial. *Lancet Neurol*, 2014,13(4):353-363.