

强直性脊柱炎相关性葡萄膜炎的发病机制与治疗

李颜宏, 王茜*

重庆医科大学附属第二医院眼科, 重庆

收稿日期: 2025年11月15日; 录用日期: 2025年12月6日; 发布日期: 2025年12月17日

摘要

强直性脊柱炎(Ankylosing Spondylitis, AS)是一种以炎性腰背部疼痛为主要表现的临床高致残率疾病,影响患者正常生活与工作,给家庭和社会带来沉重负担。葡萄膜炎(Uveitis)是AS最常见的关节外表现之一。本文通过对强直性脊柱炎相关性葡萄膜炎的发病机制、生物标志物、生物制剂治疗等方面进行总结,希望提高临床医师对这类疾病的认知,减少漏诊与误诊,改善患者预后。

关键词

强直性脊柱炎, 葡萄膜炎, 发病机制, 生物标志物, 治疗

Pathogenesis and Treatment of Ankylosing Spondylitis-Associated Uveitis

Yanhong Li, Qian Wang*

Department of Ophthalmology, Second Affiliated Hospital of Chongqing Medical University, Chongqing

Received: November 15, 2025; accepted: December 6, 2025; published: December 17, 2025

Abstract

Ankylosing Spondylitis (AS) is a clinically high disability rate disease characterized by inflammatory low back pain, affecting patients' normal lives and work, and imposing a heavy burden on families and society. Uveitis is one of the most common extra-articular manifestations of AS. This article summarizes the pathogenesis, biomarkers, and biological agent treatments of AS-related uveitis, aiming to enhance clinical physicians' awareness of this type of disease, reduce missed and incor-

*通讯作者。

rect diagnoses, and improve patient prognosis.

Keywords

Ankylosing Spondylitis, Uveitis, Pathogenesis, Biomarkers, Treatment

Copyright © 2025 by author(s) and Hans Publishers Inc.

This work is licensed under the Creative Commons Attribution International License (CC BY 4.0).

<http://creativecommons.org/licenses/by/4.0/>



Open Access

1. 引言

强直性脊柱炎(Ankylosing Spondylitis, AS)是一种慢性炎性进展性的风湿性疾病, 主要侵犯骶髂关节和中轴骨骼, 其次影响外周关节和关节外器官, 如眼睛、皮肤、肠道和心血管系统[1]。AS 相关性葡萄膜炎是 AS 最常见的关节外表现之一, 主要是一种非感染性的眼前段急性炎症, 多为急性前葡萄膜炎(Acute Anterior Uveitis, AAU), 反复发作易引起虹膜后粘连、白内障、青光眼等并发症, 严重者造成玻璃体积血、视网膜水肿渗出、黄斑水肿等, 导致视力受损甚至失明, 严重影响患者的生活质量[2] [3]。AS 常隐匿起病, 部分患者在确诊前已出现葡萄膜炎症状, 因此眼科医生应与风湿病科医生联合诊断, 避免 AS 的漏诊。AS 相关性葡萄膜炎(Ankylosing spondylitis related uveitis, AS-U)的发病机制涉及遗传、免疫等多因素共同作用, 本文对发病机制及生物制剂治疗进展进行总结, 希望有助于优化临床诊疗策略, 控制疾病发展, 改善患者预后, 预防功能丧失或残疾。

2. 临床特征

AS-U 可发生于 AS 病程任何阶段, 其患病率为 30%~40%, 且发病率随病程进展逐渐升高[4] [5]。临床表现为眼红、眼痛、视力下降、畏光、流泪等, 主要累及中青年男性, 以单侧眼受累为主, 易复发, 通常男性病情更严重。典型的发病方式为单眼交替性急性发病, 持续时间 < 3 个月, 治疗 1 个月左右可缓解, 多数患者预后良好, 无眼部后遗症。80%患者易复发, 可能与患者未正规接受 AS 治疗或 AS 病情控制不佳有关。

3. 发病机制

3.1. 遗传因素

AS 最显著的遗传危险因素是 HLA-B27 基因。其阳性率呈现明显的疾病梯度, 普通人群仅为 6%, 葡萄膜炎患者跃升至 80%, AS 患者高达 92% [6] [7]。这种关联性在 AS 合并葡萄膜炎时尤为突出。国外大型遗传学研究、英国前瞻性队列研究及跨种族基因分型研究(涵盖欧、亚、非人群)均证实 HLA-B27 基因增加 AS 患者葡萄膜炎的发病风险[8]-[10]。表明 HLA-B27 基因增加 AS 葡萄膜炎风险已成为学界共识。

除 HLA-B27 基因外, 大量遗传学研究证实多种基因多态性与 AS-U 的发病机制密切相关。全基因组关联研究(Genome Wide Association Study, GWAS)和免疫芯片大型基因分型分析表明, AS-U 的发病机制涉及多个易感基因位点, 包括 ERAP1 (内质网氨肽酶 1)基因、HLA-B、HLA-D、基因间区域 2p15 (含 IFNA13 基因、IFNA1 基因)、IL-23R、IL-10、IL-6R 基因座等[11]-[13]。GWAS 发现 ERAP1 与 HLA-B27 存在显著的基因相互作用效应, 不仅验证了 HLA-B27 基因在 AS 及其相关葡萄膜炎中的核心地位, 更提示内质网肽段加工通路在疾病发生中的重要作用[12] [14]。不同种族的研究揭示了遗传易感性的异质性:

日本早期研究发现, HLA-DR8 基因可能是日本人 AS-U 的潜在风险基因[15]。在中国汉族人群中, 研究证实 IL-23R 基因(免疫调节的关键基因)与 AS-U 显著相关, 同时发现 IFNA1 和 IFNA13 基因可能通过干扰素 α (INF- α)调控通路参与疾病发生[11][16]。白种人的 GWAS 显示, IL-6R 基因座有助于增加 AS 相关性 AAU 遗传易感性, 但这一关联在中国人群中未被重复病例对照研究证实, 但证实 IL-10 基因增加中国人对 AS 相关性 AAU 的易感性[17]。既往也有报道, TNF 信号通路相关基因(如 TRAF1、TNF- α -308)、维生素 D 代谢基因(如维生素 D 结合蛋白)及细胞外基质基因(如 COL6A1)的多态性都影响 AS-U 的遗传易感性[11][18]。

3.2. 免疫因素

AS-U 的发病机制涉及复杂的免疫调控异常, 近些年研究主要集中在 HLA-B27 介导的自身免疫反应、Th17/IL-23、IL-17 轴失调以及肠道 - 关节 - 眼轴假说等方面。

(1) HLA-B27 基因介导的自身免疫反应

HLA-B27 基因作为 AS-U 发病最核心的基因, 其介导的自身免疫反应主要有 3 种假说。关节源性/葡萄膜炎假说占主导地位, 定义是 HLA-B27 相关 CD8+T 细胞被 HLA-B27 分子中的序列同源性的“自身肽”或抗原激活, 活化后的 T 细胞与其他位点的肽(如眼睛、关节和其他组织)发生交叉反应, 从而诱导炎症[19]-[21]。HLA-B27 错误折叠假说是由于重链易错误折叠, 可能通过触发蛋白质应激反应或所谓的未折叠蛋白质反应(UPR)致病, 通过 NF- κ B 途径产生与 HLA-B27 相关疾病的促炎细胞因子, 如 TNF- α 、IL-1、IL-6 和 IL-17、IL-23 等[19][22]。近几年提出的先天免疫系统被异常 HLA-B27 激活假说, 是在多种因素的影响下(如细菌、病毒感染), MHC I 类分子(如 HLA-B27)表达受损导致 NK 细胞的活化从而诱发炎症损伤, 该假说仍需要更多的实验研究进行探索[20][22]。

(2) Th17 细胞、IL-23/IL-17 轴失调

除遗传因素外, 免疫异常是 AS-U 的另一核心环节。Th17 细胞及其驱动的 IL-23/IL-17 炎症轴是驱动炎症的核心通路, 其作用机制可分为三个相互关联的层面(见表 1): 1) IL-23 启动致病性免疫应答: 抗原呈递细胞(如树突状细胞和巨噬细胞)产生的 IL-23 是该轴线的关键始动因子。IL-23 通过结合其受体(IL-23R), 激活 JAK-STAT 信号通路, 不仅促进 Th17 细胞的克隆扩增和功能稳定, 还诱导其分泌 IL-17A、IL-17F、IL-22 及 TNF- α 等核心炎症因子[23]。值得注意的是, $\gamma\delta$ T17 细胞作为 IL-17 的另一重要来源, 也受 IL-23 的调控, 共同参与葡萄膜炎和附着点炎症的发生[23]。2) IL-17 直接介导中性粒细胞浸润及炎症放大: 活化的 Th17 细胞所分泌的 IL-17A 与 IL-17F 是强大的促炎介质, 可直接作用于组织基质细胞和内皮细胞, 诱导 CXCL8 (IL-8)、CCL2 (MCP-1)和 CSF 等趋化因子和集落刺激因子高表达, 强力趋化中性粒细胞向眼内迁移并在前房大量聚集, 形成典型的“前房积脓”体征[14][24]。新近研究表明, 浸润的中性粒细胞通过释放中性粒细胞胞外陷阱(NETs)、蛋白酶及前列腺素 E2 (PGE2)等物质, 进一步增强 IL-1 β 、IL-6、IL-23 等细胞因子的活性, 形成炎症正反馈循环, 持续驱动和放大 Th17 反应[25]。3) Th17/Treg 平衡破坏与免疫耐受障碍: 在实验性自身免疫性葡萄膜炎研究中观察到显著的免疫平衡破坏, 表现为 Th17 细胞过度活化与功能亢进, 同时调节性 T 细胞(Tregs)的数量减少或功能抑制[26]。Treg 细胞分泌的 IL-10、TGF- β 等抑制性细胞因子不足, 导致其对 Th17 细胞的调控能力下降, Th17/Treg 比率显著升高, 免疫耐受被破坏[27]。这一比率与疾病活动度密切相关, 在治疗有效时下降, 因此被视为评估病情和疗效的重要免疫学指标。

(3) 肠道 - 关节 - 眼轴

2023 年 Li 等人的研究发现, AS 合并葡萄膜炎患者存在短链脂肪酸水平升高与花生四烯酸代谢紊乱, 提示肠道微生物代谢异常参与发病[28]。多项动物实验及临床研究进一步证实, HLA-B27 的表达可能导

致肠道菌群结构改变及代谢功能失调, 使免疫系统失调, 提示肠道菌群紊乱是 HLA-B27 相关疾病发病机制的重要组成部分[14] [20]。目前研究逐步揭示肠道菌群参与 AS 相关葡萄膜炎发病的四大机制包括(见图 1): ① 耐受损失: 菌群失调导致肠道黏膜免疫耐受功能受损, 增加免疫 T 细胞数量; ② 抗原模拟: 细菌抗原模拟自身抗原, 激活免疫 T 细胞; ③ 通透性变: 菌群紊乱增加肠道通透性, 促进细菌代谢产物易位; ④ 炎症发生: 肠道中的淋巴细胞或其他炎性细胞迁移到眼睛, 导致眼部炎症反应[21] [29]-[32]。

现有证据表明 AS 相关性葡萄膜炎的发生是 Th 细胞(尤其是 Th17)异常极化、促炎因子(如 IL-23、TNF- α)级联放大以及肠道菌群紊乱三者共同作用的结果, 但其精确调控网络仍有待深入解析。

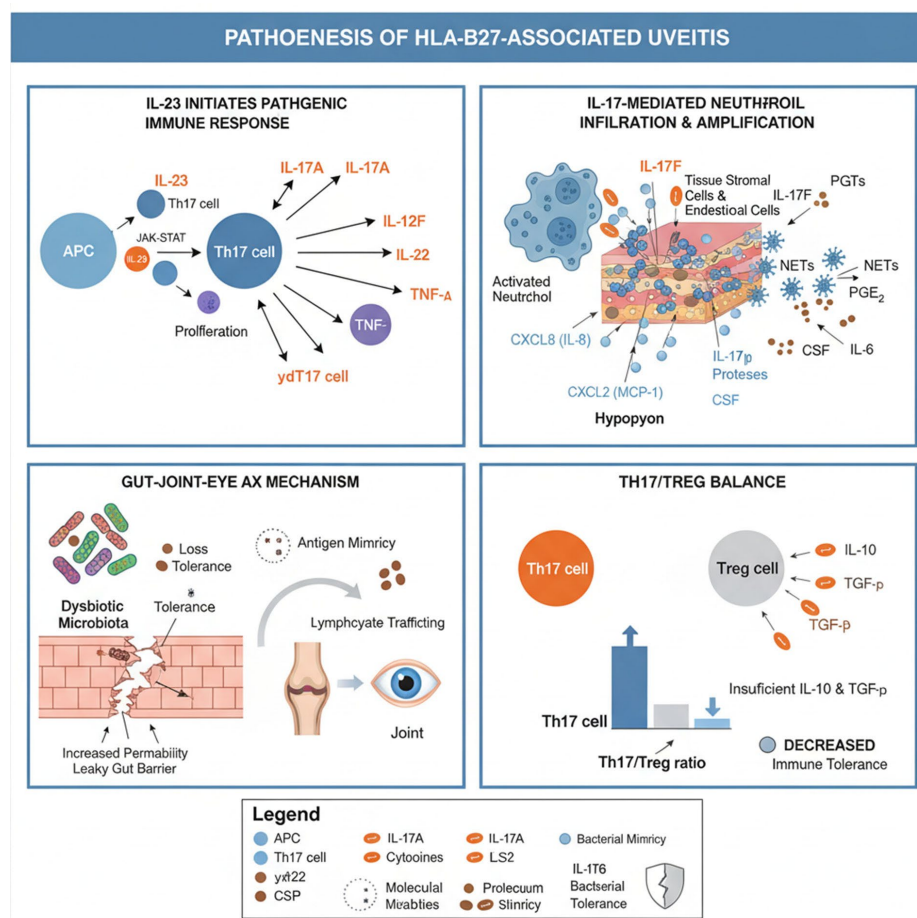


Figure 1. Schematic diagram of the role of the IL-23/Th17 axis and gut microbiota in the pathogenesis of AS-U
图 1. IL-23/Th17 轴与肠道菌群在 AS-U 发病中的作用机制示意图

(4) 生物标志物

基于 AS-U 的免疫发病机制、遗传背景和炎症通路, 多种生物标志物在辅助临床诊断、评估疾病活动及预测预后方面展现出重要价值。国内外研究从炎症因子、免疫细胞、急性期蛋白及遗传代谢等多角度揭示了 AS-U 的特异性生物学特征。

在炎症因子层面, 多项研究证实 AS-U 患者血清中促炎因子如 TNF- α 、IL-6、IL-17D 及 IL-22 水平显著升高, 而抗炎因子 IL-4 等降低, 呈现明确的 Th17/Treg 免疫失衡[33]。值得注意的是, IL-8 在不同研究(欧洲及亚洲人群研究)中结果不一致, 提示其作用可能存在人群异质性[33] [34]。细胞免疫方面, Treg 细胞表面标志 CD25 (IL-2RA) 的表达上调, 提示调节性 T 细胞功能紊乱参与疾病发生[27] [35]-[37]。此外,

中性粒细胞/淋巴细胞比值(NLR)被确定为 AS-U 的独立危险因素, 而血小板/淋巴细胞比值(PLR)和红细胞分布宽度/血小板比值(RPR)则显示出保护作用, 为血常规指标用于风险评估提供了依据[3]。

急性期蛋白反应同样参与 AS-U 的发病过程。触珠蛋白(Hp)和铜蓝蛋白(Cp)在患者血清中显著升高, 反映全身炎症状态[38]-[40]。循环免疫复合物(CIC)水平升高提示免疫清除机制受损, 可能与葡萄膜炎的发生相关[41]。

代谢与遗传标志物方面, 维生素 D 缺乏与 AS-U 风险增加显著相关, 其免疫抑制特性及维生素 D 结合蛋白(DBP)基因多态性共同构成遗传 - 代谢交互影响[34] [42]。来自韩国的研究发现前折叠蛋白亚基 5 (PFDN5)及其自身抗体在 AS-U 患者中显著升高, 为疾病诊断提供了新的血清学指标[43]。

综上, AS-U 的生物标志物可归纳为: 危险因素: TNF- α 、IL-6、IL-17D、IL-22、CD25、NLR、Hp、Cp、CIC、PFDN5 及其抗体; 保护因素: IL-4、PLR、RPR、维生素 D 及 DBP; 争议因素: IL-8 (存在人群异质性)。

当前生物标志物研究不仅为理解 AS-U 的发病机制提供新视角, 也为未来开发早期诊断工具和靶向治疗策略奠定了基础。随着研究的进展, 更多具有临床实用价值的标志物有望被发现和应用。

4. 生物制剂治疗

AS-U 的治疗遵循局部与全身相结合的原则。局部治疗以糖皮质激素和非甾体抗炎药(NSAIDs)眼液为主, 旨在控制眼内炎症、预防及处理虹膜后粘连及黄斑水肿等并发症。全身治疗适用于 AS 病情活动、葡萄膜炎反复发作或局部治疗无效者。NSAIDs 是缓解关节疼痛和僵硬的一线用药[44]。糖皮质激素虽抗炎效果显著, 但因副作用仅限于短期或冲击治疗。传统改善病情抗风湿药(DMARDs, 如柳氮磺吡啶)可延缓病情进展并辅助预防葡萄膜炎复发[45]。生物制剂作为新型 DMARDs, 通过精准靶向参与炎症与免疫过程的特定分子或受体, 在 AS 及 AS-U 治疗中发挥关键作用, 兼具抗炎、止痛和功能改善等多重效应, 能同时有效控制中轴症状和显著降低葡萄膜炎复发风险, 是国际指南推荐的高效治疗方案。目前, 生物制剂已成为中重度或复发性 AS-U 的核心治疗手段(见表 1)。

4.1. TNF- α 抑制剂: AS-U 治疗的核心选择

TNF- α 抑制剂通过阻断 TNF- α 活性、降低促炎因子水平以抑制异常免疫反应, 是研究最充分、应用最广泛的治疗 AS-U 的生物制剂, 被多项国际指南推荐为首选, 是 AS-U 的一线治疗方案。

目前临床常用 TNF- α 抑制剂包括: 全人源单克隆抗体(如阿达木单抗 ADA、戈利木单抗 GOL)、人鼠嵌合单克隆抗体(英夫利西单抗 IFX)及受体融合蛋白(依那西普 ETN)。2024 年及 2022 年韩国研究和 2017 年瑞典研究等多项大型队列研究一致表明, 单克隆抗体类 TNF 抑制剂(尤其是全人源单抗)在治疗及预防 AS 葡萄膜炎方面显著优于受体融合蛋白 ETN, 且全人源单抗较嵌合单抗引发葡萄膜炎的风险更低[46]-[49]。基于此类证据, ACR 及 EULAR 指南均推荐优先选用 TNF- α 单克隆抗体(如 ADA、IFX)用于 AS-U 治疗及复发预防, 而不推荐 ETN 用于此类患者[50] [51]。机制上, 推测可能与抗 TNF- α 单抗可同时阻断膜结合型与可溶性 TNF- α 、且药物免疫原性较低有关, ETN 半衰期短, 主要阻断可溶性 TNF- α , 且 ETN 还能结合释放 TNF- α , 甚至可能反向延长炎症信号[46]。

4.2. IL-17 抑制剂: 具有潜力的治疗选择

IL-17 抑制剂直接靶向 AS-U 核心发病通路(IL-23/Th17 轴)下游的效应细胞因子 IL-17A, 在 AS-U 中展现了出色的疗效[23] [52]。多项大型 III 期临床研究(如 MEASURE 系列、COAST 系列)的事后分析表明, IL-17 抑制剂(如司库奇尤单抗、伊奇珠单抗)能显著降低 AS 患者葡萄膜炎的年复发率, 已成为重要的一线治疗选择[52]。然而, 与 TNF- α 单克隆抗体相比, 其预防葡萄膜炎复发的数据仍存争议, 部分研

究显示其效果不及单克隆抗体[50]。因此, IL-17 抑制剂常作为 TNF- α 抑制剂不耐受或应答不佳的备选方案。

4.3. IL-12/23 抑制剂: 不推荐用于 AS-U

该类药物靶向上游调控因子 IL-12 和 IL-23, 但其在 AS-U 中的疗效存在争议。尽管 IL-12/23 抑制剂(如乌司奴单抗)在银屑病等疾病中有效, 但研究显示其对 AS 的中轴症状疗效有限, 且可能增加葡萄膜炎发生风险[25]。因此, 不推荐该类药物用于 AS-U 患者。

4.4. 其他生物制剂: 有限证据支持

IL-6 抑制剂(如托珠单抗)和 JAK 抑制剂(如托法替尼、巴瑞替尼)在难治性非感染性葡萄膜炎中显示一定潜力, 可用于 TNF- α 抑制剂应答不佳者, 但在 AS-U 中的疗效尚需更多证据支持[52]。

综上, TNF- α 单克隆抗体和 IL-17 抑制剂是当前 AS-U 治疗的主要生物制剂, 其中 TNF- α 单克隆抗体具有最充分的证据支持。IL-12/23 抑制剂应避免使用, 对难治病例可考虑 IL-6 抑制剂或 JAK 抑制剂作为后备策略。

Table 1. Targets, efficacy evidence (especially for relapse prevention), advantages and disadvantages, and guideline recommendation levels of different biological agents

表 1. 不同生物制剂的作用靶点、疗效证据(尤其是在预防复发方面)、优缺点及指南推荐等级

类别	代表药物	靶点	预防葡萄膜炎复发	核心优势	指南推荐
TNF- α 抑制剂					
单克隆抗体	阿达木单抗、戈利木单抗、英夫利西单抗	TNF- α	强效, 证据充分(全人源 > 嵌合)	中轴症状与眼病均有效, 证据体系最完善	一线首选
受体融合蛋白	依那西普	TNF- α	效果不佳, 且可能增加风险	-	禁忌/不推荐
IL-17 抑制剂	司库奇尤单抗、伊奇珠单抗	IL-17A	有效, 但效果可能次于 TNF- α 单抗	直击核心通路, 结核风险低	一线备选 (TNF-i 不耐受/无效时)
IL-12/23 抑制剂	乌司奴单抗	IL-12/23	可能增加风险	-	避免使用
其他	托珠单抗(IL-6R)	IL-6 受体	证据有限	难治性葡萄膜炎潜力	后备策略(超说明书)
JAK 抑制剂	托法替尼、巴瑞替尼	JAK 激酶	证据有限	口服便捷	后备策略(超说明书)

5. 挑战与展望

5.1. 当前面临的主要挑战

发病机制网络尚未完全阐明: HLA-B27 如何精确调控免疫应答、肠道菌群与眼部炎症之间的具体分子桥梁等关键环节仍是“黑箱”, 限制了更上游靶向药物的研发。治疗决策缺乏高级别循证依据: TNF- α 抑制剂与 IL-17 抑制剂作为核心疗法, 二者间缺乏直接比较的大规模头对头研究, 导致一线药物选择仍部分依赖于临床经验, 而非针对患者亚群的精准预测。长期用药安全性有待持续监测: 生物制剂潜在的感染、免疫抑制及其他远期风险, 需在年轻且需长期治疗的 AS-U 人群中建立更完善的真实世界安全性数据库, 以全面评估其长期获益-风险比。个体化治疗瓶颈亟待突破: 患者对生物制剂的反应存在显著异质性, 但目前缺乏能够有效预测疗效与预后的生物标志物。这导致部分患者面临“试错”治疗, 不仅延误病情, 也加重了医疗负担。

5.2. 未来研究方向与前景

探索微生物组干预新策略：基于“肠-眼轴”理论，研发针对性的益生菌、膳食干预或粪菌移植等微生态调节方案，有望成为预防复发和辅助治疗的新途径。强化真实世界证据生成：建立大规模、前瞻性的患者队列并开展长期随访，将为优化临床指南、评估远期疗效与安全性提供坚实的数据支撑。推动治疗格局多元化：除生物制剂外，针对 JAK-STAT 等细胞内信号通路的小分子抑制剂显示出潜力。研发口服、高选择性的新型小分子药物是未来的重要趋势。构建精准医疗体系：整合基因组、蛋白组和微生物组等多组学数据，旨在定义 AS-U 的分子亚型，并建立用于预测治疗反应的生物标志物模型，最终实现“量体裁衣”式的个体化治疗。

6. 小结

强直性脊柱炎可能首先以葡萄膜炎的形式出现，先于关节症状，这种潜在的致盲性眼部疾病及其并发症，是降低 AS 患者生活质量的关键因素之一[53]。因此，研究 AS 相关性葡萄膜炎的发病机制、生物标志物、生物制剂治疗，对于揭示疾病本质、指导临床治疗、预测疾病进展以及推动新药研发等方面都具有重要意义。随着研究的不断深入，相信未来会有更多的生物标志物被发现并应用于临床实践中，为患者带来更好的治疗效果和生活质量。

尽管 AS-U 的诊疗水平显著提升，但实现疾病的长期精准管理仍面临严峻挑战，同时也预示着未来的突破方向。

参考文献

- [1] Lee, J.H., Choi, M., Rim, T.H.T., Lee, S.C. and Lee, C.S. (2019) Clinical Characteristics and Prognostic Factors in Ankylosing Spondylitis Associated Uveitis. *Ocular Immunology and Inflammation*, **27**, 64-69. <https://doi.org/10.1080/09273948.2017.1359630>
- [2] 王戈, 金学民. 强直性脊柱炎和前葡萄膜炎共同易感基因的研究进展[J]. 医药论坛杂志, 2021, 42(10): 141-145.
- [3] 王晶晶, 江东彬, 王振博, 等. RPR、NLR、PLR 对强直性脊柱炎患者疾病活动度及并发葡萄膜炎风险的评估价值[J]. 河南医学研究, 2021, 30(1): 16-20.
- [4] Essers, I., Ramiro, S., Stolwijk, C., Blaauw, M., Landewe, R., van der Heijde, D., *et al.* (2015) Characteristics Associated with the Presence and Development of Extra-Articular Manifestations in Ankylosing Spondylitis: 12-Year Results from Oasis. *Rheumatology*, **54**, 633-640. <https://doi.org/10.1093/rheumatology/keu388>
- [5] Stolwijk, C., van Tubergen, A., Castillo-Ortiz, J.D. and Boonen, A. (2015) Prevalence of Extra-Articular Manifestations in Patients with Ankylosing Spondylitis: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Annals of the Rheumatic Diseases*, **74**, 65-73. <https://doi.org/10.1136/annrheumdis-2013-203582>
- [6] 张伟莉, 方申雲, 陈洪, 等. 强直性脊柱炎与葡萄膜炎的危险因素分析[J]. 浙江创伤外科, 2020, 25(5): 843-845.
- [7] 王大选, 陈鹏飞, 顾云峰, 等. 急性前葡萄膜炎 HLA-B27 检测及其临床意义[J]. 现代实用医学, 2015, 27(4): 506-508.
- [8] Huang, X. and Brown, M.A. (2022) Progress in the Genetics of Uveitis. *Genes & Immunity*, **23**, 57-65. <https://doi.org/10.1038/s41435-022-00168-6>
- [9] Derakhshan, M.H., Dean, L., Jones, G.T., Siebert, S. and Gaffney, K. (2020) Predictors of Extra-Articular Manifestations in Axial Spondyloarthritis and Their Influence on TNF-Inhibitor Prescribing Patterns: Results from the British Society for Rheumatology Biologics Register in Ankylosing Spondylitis. *RMD Open*, **6**, e001206. <https://doi.org/10.1136/rmdopen-2020-001206>
- [10] Reveille, J.D., Zhou, X., Lee, M., Weisman, M.H., Yi, L., Gensler, L.S., *et al.* (2019) HLA Class I and II Alleles in Susceptibility to Ankylosing Spondylitis. *Annals of the Rheumatic Diseases*, **78**, 66-73. <https://doi.org/10.1136/annrheumdis-2018-213779>
- [11] Liu, J., Li, H., Lan, T. and Wang, W. (2021) IFNA1 and IFNA13 Genes Confer Genetic Predisposition to Ankylosing Spondylitis-Associated Uveitis in a Chinese Population. *Current Eye Research*, **46**, 585-591. <https://doi.org/10.1080/02713683.2020.1817490>

- [12] Huang, X., Li, Z., De Guzman, E., Robinson, P., Gensler, L., Ward, M.M., *et al.* (2020) Genomewide Association Study of Acute Anterior Uveitis Identifies New Susceptibility Loci. *Investigative Ophthalmology & Visual Science*, **61**, Article 3. <https://doi.org/10.1167/iovs.61.6.3>
- [13] Robinson, P.C., Claushuis, T.A.M., Cortes, A., Martin, T.M., Evans, D.M., Leo, P., *et al.* (2015) Genetic Dissection of Acute Anterior Uveitis Reveals Similarities and Differences in Associations Observed with Ankylosing Spondylitis. *Arthritis & Rheumatology*, **67**, 140-151. <https://doi.org/10.1002/art.38873>
- [14] Parthasarathy, R., Santiago, F., McCluskey, P., Kaakoush, N.O., Tedla, N. and Wakefield, D. (2023) The Microbiome in Hla-B27-Associated Disease: Implications for Acute Anterior Uveitis and Recommendations for Future Studies. *Trends in Microbiology*, **31**, 142-158. <https://doi.org/10.1016/j.tim.2022.08.008>
- [15] Monowarul Islam, S.M., Numaga, J., Fujino, Y., Masuda, K., Ohda, H., Hirata, R., *et al.* (1995) HLA-dr8 and Acute Anterior Uveitis in Ankylosing Spondylitis. *Arthritis & Rheumatism*, **38**, 547-550. <https://doi.org/10.1002/art.1780380414>
- [16] Dong, H., Li, Q., Zhang, Y., Tan, W. and Jiang, Z. (2013) IL23R Gene Confers Susceptibility to Ankylosing Spondylitis Concomitant with Uveitis in a Han Chinese Population. *PLOS ONE*, **8**, e67505. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0067505>
- [17] Lin, L., Li, F., Fang, H., *et al.* (2024) Associations of IL6R and IL10 Gene Polymorphisms with Susceptibility to Ankylosing Spondylitis with or without Acute Anterior Uveitis. *Ocular Immunology and Inflammation*, **33**, 2-9.
- [18] Park, K., Lee, W., Kang, S., Kim, M., Kang, J. and Lee, S. (2011) Contribution of TNF- α -308 Gene Polymorphisms to Susceptibility to the Development of Uveitis in Korean Patients with Hla-B27-Positive Ankylosing Spondylitis. *Scandinavian Journal of Rheumatology*, **40**, 317-318. <https://doi.org/10.3109/03009742.2011.569752>
- [19] Yang, X., Garner, L.I., Zvyagin, I.V., Paley, M.A., Komech, E.A., Jude, K.M., *et al.* (2022) Autoimmunity-Associated T Cell Receptors Recognize HLA-B*27-Bound Peptides. *Nature*, **612**, 771-777. <https://doi.org/10.1038/s41586-022-05501-7>
- [20] Gill, T. and Rosenbaum, J.T. (2021) Putative Pathobionts in HLA-B27-Associated Spondyloarthritis. *Frontiers in Immunology*, **11**, Article ID: 586494. <https://doi.org/10.3389/fimmu.2020.586494>
- [21] Yin, J., Sternes, P.R., Wang, M., Song, J., Morrison, M., Li, T., *et al.* (2020) Shotgun Metagenomics Reveals an Enrichment of Potentially Cross-Reactive Bacterial Epitopes in Ankylosing Spondylitis Patients, as Well as the Effects of TNFi Therapy Upon Microbiome Composition. *Annals of the Rheumatic Diseases*, **79**, 132-140. <https://doi.org/10.1136/annrheumdis-2019-215763>
- [22] Wake, D. (2016) HLA-B27 Anterior Uveitis: Immunology and Immunopathology. *Ocular Immunology and Inflammation*, **24**, 450-459.
- [23] Mills, K.H.G. (2023) IL-17 and IL-17-Producing Cells in Protection versus Pathology. *Nature Reviews Immunology*, **23**, 38-54. <https://doi.org/10.1038/s41577-022-00746-9>
- [24] Dong, C. (2021) Cytokine Regulation and Function in T Cells. *Annual Review of Immunology*, **39**, 51-76. <https://doi.org/10.1146/annurev-immunol-061020-053702>
- [25] Macleod, T., Bridgewood, C. and McGonagle, D. (2023) Role of Neutrophil Interleukin-23 in Spondyloarthritis Spectrum Disorders. *The Lancet Rheumatology*, **5**, e47-e57. [https://doi.org/10.1016/s2665-9913\(22\)00334-4](https://doi.org/10.1016/s2665-9913(22)00334-4)
- [26] Nakamura, Y.K., Metea, C., Karstens, L., Asquith, M., Gruner, H., Moscibrocki, C., *et al.* (2016) Gut Microbial Alterations Associated with Protection from Autoimmune Uveitis. *Investigative Ophthalmology & Visual Science*, **57**, Article 3747. <https://doi.org/10.1167/iovs.16-19733>
- [27] Huang, Z., Li, W. and Su, W. (2021) Tregs in Autoimmune Uveitis. In: Zheng, S.-G., Ed., *Advances in Experimental Medicine and Biology*, Springer, 205-227. https://doi.org/10.1007/978-981-15-6407-9_11
- [28] Li, M., Liu, M., Wang, X., Wei, H., Jin, S. and Liu, X. (2023) Comparison of Intestinal Microbes and Metabolites in Active VKH versus Acute Anterior Uveitis Associated with Ankylosing Spondylitis. *British Journal of Ophthalmology*, **109**, 353-361. <https://doi.org/10.1136/bjo-2023-324125>
- [29] Rosenbaum, J.T. and Asquith, M. (2018) The Microbiome and HLA-B27-Associated Acute Anterior Uveitis. *Nature Reviews Rheumatology*, **14**, 704-713. <https://doi.org/10.1038/s41584-018-0097-2>
- [30] Rosenbaum, J.T., Lin, P. and Asquith, M. (2016) Does the Microbiome Cause B27-Related Acute Anterior Uveitis? *Ocular Immunology and Inflammation*, **24**, 440-444. <https://doi.org/10.3109/09273948.2016.1142574>
- [31] Wakefield, D., Clarke, D. and McCluskey, P. (2021) Recent Developments in HLA B27 Anterior Uveitis. *Frontiers in Immunology*, **11**, Article ID: 608134. <https://doi.org/10.3389/fimmu.2020.608134>
- [32] Mölzer, C., Heissigerova, J., Wilson, H.M., Kuffova, L. and Forrester, J.V. (2021) Immune Privilege: The Microbiome and Uveitis. *Frontiers in Immunology*, **11**, Article ID: 608377. <https://doi.org/10.3389/fimmu.2020.608377>
- [33] Li, H., He, Z., Deng, B., *et al.* (2023) Cytokines and Chemokines Involved in HLA-B27-Positive Ankylosing Spondyli-

- tis-Associated Acute Anterior Uveitis. *Molecular Vision*, **29**, 378-385.
- [34] Mitulescu, T.C., Stavaru, C., Voinea, L.M., *et al.* (2016) The Role of Vitamin D in Immuno-Inflammatory Responses in Ankylosing Spondylitis Patients with and without Acute Anterior Uveitis. *Journal of Medicine and Life*, **9**, 26-33.
- [35] 王雯雯, 荆梅华, 张育. 强直性脊柱炎并发葡萄膜炎临床分析[J]. 中国临床医学, 2016, 23(2): 186-190.
- [36] Zhuang, Z., Wang, Y., Zhu, G., Gu, Y., Mao, L., Hong, M., *et al.* (2017) Imbalance of TH17/Treg Cells in Pathogenesis of Patients with Human Leukocyte Antigen B27 Associated Acute Anterior Uveitis. *Scientific Reports*, **7**, Article No. 40414. <https://doi.org/10.1038/srep40414>
- [37] Lai, N., Zhang, S., Wang, J., Zhang, J., Wang, C., Gao, C., *et al.* (2019) The Proportion of Regulatory T Cells in Patients with Ankylosing Spondylitis: A Meta-Analysis. *Journal of Immunology Research*, **2019**, 1-11. <https://doi.org/10.1155/2019/1058738>
- [38] 王冲, 王艳丽, 蔡安季. 强直性脊柱炎伴葡萄膜炎患者血清触珠蛋白和铜蓝蛋白水平变化及意义[J]. 山东医药, 2015, 55(22): 59-60.
- [39] Li, T., Zheng, B., Huang, Z., Lin, Q., Zhao, L., Liao, Z., *et al.* (2010) Screening Disease-Associated Proteins from Sera of Patients with Rheumatoid Arthritis: A Comparative Proteomic Study. *Chinese Medical Journal*, **123**, 537-543. <https://doi.org/10.3760/cma.j.issn.0366-6999.2010.05.006>
- [40] Li, T., Huang, Z., Zheng, B., *et al.* (2010) Serum Disease-Associated Proteins of Ankylosing Spondylitis: Results of a Preliminary Study by Comparative Proteomics. *Chinese Medical Journal*, **28**, 201-207.
- [41] Sun, L., Wu, R., Xue, Q., Wang, F. and Lu, P. (2016) Risk Factors of Uveitis in Ankylosing Spondylitis. *Medicine*, **95**, e4233. <https://doi.org/10.1097/md.0000000000004233>
- [42] Jung, K., Kim, T., Sheen, D., Lim, M., Lee, S., Kim, J., *et al.* (2011) Associations of Vitamin D Binding Protein Gene Polymorphisms with the Development of Peripheral Arthritis and Uveitis in Ankylosing Spondylitis. *The Journal of Rheumatology*, **38**, 2224-2229. <https://doi.org/10.3899/jrheum.101244>
- [43] Kwon, O.C., Lee, E., Lee, J.Y., Youn, J., Kim, T., Hong, S., *et al.* (2019) Prefoldin 5 and Anti-Prefoldin 5 Antibodies as Biomarkers for Uveitis in Ankylosing Spondylitis. *Frontiers in Immunology*, **10**, Article ID: 384. <https://doi.org/10.3389/fimmu.2019.00384>
- [44] Fiorelli, V.M.B., Bhat, P. and Stephen Foster, C. (2010) Nonsteroidal Anti-Inflammatory Therapy and Recurrent Acute Anterior Uveitis. *Ocular Immunology and Inflammation*, **18**, 116-120. <https://doi.org/10.3109/09273941003587558>
- [45] Ebrahimiadib, N., Berijani, S., Ghahari, M. and Golsoorat Pahlaviani, F. (2021) Ankylosing Spondylitis. *Journal of Ophthalmic and Vision Research*, **16**, 462-469. <https://doi.org/10.18502/jovr.v16i3.9440>
- [46] Ahn, S.M., Kim, M., Kim, Y., Lee, Y. and Kim, Y. (2022) Risk of Acute Anterior Uveitis in Ankylosing Spondylitis According to the Type of Tumor Necrosis Factor-Alpha Inhibitor and History of Uveitis: A Nationwide Population-Based Study. *Journal of Clinical Medicine*, **11**, Article 631. <https://doi.org/10.3390/jcm11030631>
- [47] Lie, E., Lindström, U., Zverkova-Sandström, T., Olsen, I.C., Forsblad-d'Elia, H., Askling, J., *et al.* (2017) Tumour Necrosis Factor Inhibitor Treatment and Occurrence of Anterior Uveitis in Ankylosing Spondylitis: Results from the Swedish Biologics Register. *Annals of the Rheumatic Diseases*, **76**, 1515-1521. <https://doi.org/10.1136/annrheumdis-2016-210931>
- [48] Kwon, H.Y., Kim, Y.J., Kim, T. and Ahn, S.J. (2024) Comparison of Incidence or Recurrence of Anterior Uveitis in Patients with Ankylosing Spondylitis Treated with Tumor Necrosis Factor Inhibitors. *Journal of Clinical Medicine*, **13**, Article 912. <https://doi.org/10.3390/jcm13030912>
- [49] Choi, E.Y., Lee, M. and Lee, C.S. (2020) Uveitis Occurrence in Patients with Ankylosing Spondylitis According to the Type of Tumor Necrosis Factor Inhibitor: A Cohort Study of 175 Patients. *Clinical and Experimental Rheumatology*, **38**, 1132-1137.
- [50] Ward, M.M., Deodhar, A., Gensler, L.S., Dubreuil, M., Yu, D., Khan, M.A., *et al.* (2019) 2019 Update of the American College of Rheumatology/Spondylitis Association of America/Spondyloarthritis Research and Treatment Network Recommendations for the Treatment of Ankylosing Spondylitis and Nonradiographic Axial Spondyloarthritis. *Arthritis Care & Research*, **71**, 1285-1299. <https://doi.org/10.1002/acr.24025>
- [51] Ramiro, S., Nikiphorou, E., Sepriano, A., Ortolan, A., Webers, C., Baraliakos, X., *et al.* (2023) ASAS-EULAR Recommendations for the Management of Axial Spondyloarthritis: 2022 Update. *Annals of the Rheumatic Diseases*, **82**, 19-34. <https://doi.org/10.1136/ard-2022-223296>
- [52] Li, B., Yang, L., Bai, F., Tong, B. and Liu, X. (2022) Indications and Effects of Biological Agents in the Treatment of Noninfectious Uveitis. *Immunotherapy*, **14**, 985-994. <https://doi.org/10.2217/imt-2021-0303>
- [53] 吴振平, 刘雪梅. 强直性脊柱炎伴发葡萄膜炎患者的临床特征分析[J]. 哈尔滨医科大学学报, 2023, 57(6): 599-601.