·文献综述·

IFN-α 治疗白塞氏病葡萄膜炎的新进展

高 玮[1,2],蔡 莉[1],胡 丹[1]

作者单位:[1](710032)中国陕西省西安市,第四军医大学附属西京医院眼科;[2](710068)中国陕西省西安市,武警陕西总队西安市支队卫生队
作者简介:高玮,女,第四军医大学附属西京医院眼科在读硕士研究生,研究方向:葡萄膜炎的相关诊疗。
通讯作者:蔡莉,女,教授,第四军医大学获眼科博士学位,2000/2003 年在英国艾伯丁大学眼科作博士后研究,师从欧洲著名眼科专家 Forrester JV 教授(BJO 前主编),进行角膜移植和葡萄膜炎的临床和基础研究,研究方向:眼免疫相关疾病. Caili@ fmmu. edu. cn
收稿日期:2011-04-13 修回日期:2011-04-25

Progress in IFN-α treatment of uveitis caused by Behcet's disease

Wei Gao[1,2], Li Cai[1], Dan Hu[1]

[1]Department of Ophthalmology, Xijing Hospital, the Fourth Military Medical University, Xi'an 710032, Shaanxi Province, China;[2] Health teams of Xi'an detachment, Shaanxi General Corps of Armed Police, Xi'an 710068, Shaanxi Province, China
Correspondence to: Li Cai. Department of Ophthalmology, Xijing Hospital, the Fourth Military Medical University, Xi'an 710032, Shaanxi Province ,China. Caili@ fmmu. edu. cn
Received: 2011-04-13 Accepted: 2011-04-25

Abstract

• Behcet's disease (BD) is a chronic, recrudescent, systemic disease which involves multi-system and multi-organ. Uveitis caused by BD is a common type of uveitis inducing blindness in China. There is no radical cure for this kind of uveitis at present. IFN-α is a kind of cytokine which has multiple biological effects. It has a dual immunomodulatory activity, and has been applied to a variety of immune diseases in recent years. In-depth study of IFN-α will bring new hope for uveitis caused by BD treatment.
• KEYWORDS: IFN-α; Behcet's disease; uveitis; progress of cure

Gao W, Cai L, Hu D. Progress in IFN-α treatment of uveitis caused by Behcet's disease. *Guoji Yanke Zazhi(Int J Ophthalmol)* 2011;11(6):1019-1022

摘要

白塞氏病(Behcet's disease,BD)是一种累及多系统、多器官的慢性、复发性、全身性疾病。由 BD 引起的葡萄膜炎是我国常见葡萄膜炎中重要的致盲类型,目前尚无根治方法。IFN-α 是一种具有多种生物学效应的细胞因子,具有较强的免疫双向调节作用,近年来被应用于多种免疫性疾病的治疗。IFN-α 的深入研究为白塞氏病葡萄膜炎的治疗带来了新的希望。
关键词:IFN-α;白塞氏病;葡萄膜炎;治疗进展
DOI:10.3969/j. issn. 1672-5123. 2011. 06. 027

高玮,蔡莉,胡丹. IFN-α 治疗白塞氏病葡萄膜炎的新进展. 国际眼科杂志 2011;11(6):1019-1022

0 引言

白塞氏病(Behcet's disease,BD) 由土耳其皮肤病医师 Behcet 报道,至今已有 70a 余。它是一种累及多系统、多器官的慢性、复发性、全身性疾病。临床以口腔黏膜溃疡、生殖器阿弗他溃疡、皮肤结节性红斑和眼部病变为主要特征, 并可累及关节、肺、中枢和胃肠系统及所有形态、管径的血管。已有流行病学资料显示,高发地区为地中海沿岸、中东及远东地区(日本、朝鲜、中国),且以 20~40 岁男性多见[1-4]。据统计,BD 在我国的患病率为 1.4/万。本病的基本病理改变为非特异性血管炎,可累及大小动脉、静脉及毛细血管,多数以小血管和静脉为主,大多为渗出性,少数为增生性,有时两者同时存在,病变部位可以发生充血、水肿、栓塞、狭窄、纤维素渗出和脓疡形成等改变[5]。

1 白塞氏病葡萄膜炎

眼部表现是 BD 的一个重要特征,也是诊断的主征之一, 其发生率居各种损害之首。据报道,有 43% ~65% 的患者眼部受累,眼部损害多出现于发生口腔溃疡和皮肤损害后的 3a 内。但也有少数的患者(7.3%)是以眼部症状为首发症状[6]。BD 的眼部表现主要为全葡萄膜炎、前部葡萄膜炎和后部葡萄膜炎,常双眼受累。临床症状主要有眼部异物感、视物模糊、眼痛及视物不见。眼部检查可见睫状充血、尘状 KP、前房闪辉、前房炎症细胞和玻璃体混浊(下方玻璃体内易出现雪球状混浊)。BD 引起的葡萄膜炎在眼后段最常见和最重要的表现是视网膜血管炎,病变往往从后极部小静脉分支开始,以后累及大的静脉分支和视网膜中央静脉,出现视网膜中央静脉闭塞。视网膜中央动脉受累往往引起视网膜梗死,导致局限性视网膜水肿,后期出现视网膜萎缩。如血管炎得不到有效遏制,往往导致血管完全闭塞,即血管完全变成白线,即"幻影血管"。白塞氏病葡萄膜炎是我国常见葡萄膜炎中最重要的致盲类型,频繁发作并且长期迁延的眼内炎症是此病导致盲目的根本原因[7],如不及时治疗,5a 内可致盲[8]。

BD 的发生机制至今尚不清楚,最初认为与病毒感染有关,也有认为与链球菌和其它细菌感染有关,但至今未有说服力的证据。目前多认为 BD 是一种自身性免疫疾病,抗原的特异性自身反应性 T 细胞的活化是其发生的最重要的机制,这些细胞在体内长期存在与否是此病慢性化

和反复发作的基础,目前尚不清楚[9]。有研究表明,HLA-B51 与 BD 的发生、发展有显著的相关性[10]。也有报道 FV Leiden 基因的突变或许是导致眼部疾病加重尤其对视网膜血管闭塞的另一重要因素[11]。

治疗 BD 目前尚无根治方法。常用的治疗方法为激素治疗,可以及时缓解 BD 的症状,但长期应用可致白内障、青光眼等副作用。为了减少复发,患者经常需要服用一些非特异性的药物,如秋水仙碱、硫唑嘌呤、环孢霉素、甲氨喋呤和环磷酰胺等。尽管有这些积极的治疗,患者自发病起 5a 后失明的发生率仍达 16% ~25%[12]。近年来,IFN-α 被发现对于临床治疗 BD 有较好的疗效。

2 IFN-α 的生物学作用

1957 年英国学者 Issacs 和 Lindenmann 发现冰冻刺激的细胞能分泌一种可以干扰病毒感染的新的细胞生长因子,即干扰素(interferon, IFN)。IFN 是由细胞基因控制,在特定诱导剂的作用下产生的一类高活性、多功能蛋白质。有关这种具有多种效应的细胞因子生物学特性的研究已取得了很多进展。IFN-α 为 IFN 家族中最大的一类亚型,是具有抗病毒、抗肿瘤及免疫调节等多种生物学功能的糖蛋白,作为一种生物治疗制剂,目前主要用于治疗血液系统疾病如慢性粒细胞白血病(CML)、慢性特发性血小板减少性紫癜(CITP)、慢性乙型肝炎、丙型肝炎和肿瘤等疾病。

IFN-α 具有广谱的抗病毒作用。IFN-α 对 DNA 和 RNA 病毒有抑制作用,对可能引起肿瘤的逆转录病毒也有一定的抑制作用。其作用机制是[13-15]:(1)抑制某些病毒的吸附、脱衣壳和最初的病毒核酸转录、病毒蛋白合成以及成熟病毒的释放等不同环节;(2)通过 NK、巨噬细胞和 CTL 杀伤病毒感染靶细胞;(3)IFN-α 由非受体性蛋白质酪氨酸激酶超家族中的 Janus 激酶(JAK)家族、信号转导子和转录活化子(STAT)家族中的一些基本蛋白质分子构成所谓 JAK-STAT 经典信号转导途径,转导 IFN 的信号,导致细胞生长抑制和抗病毒效应。

IFN-α 能影响免疫系统中各型细胞的生长、分化及其功能。IFN-α 对免疫系统有多种作用[16-18]:(1)增加肿瘤细胞和效应细胞膜表面的抗原表达;(2)刺激各种淋巴样细胞的分化;(3)激活各种效应细胞,增强 NK 细胞活性,激活巨噬细胞,刺激免疫性 T 细胞的生长,激活抑制性 T 细胞(Ts);(4)作用于淋巴样细胞的多种功能,诸如细胞毒性作用、细胞因子的生成;(5)作用于淋巴样细胞的增殖;(6)作用于内皮细胞,如抗血管形成作用,增加细胞黏附分子。

I 型 IFN(包括 IFN-α 和 IFN-β)除在自然免疫中起重要的调节作用外,对 T 细胞和某些肿瘤的生长和分化也具有抑制功效[17-19]。(1)IFN-α 杀伤肿瘤细胞主要是通过促进机体免疫功能,提高巨噬细胞、NK 和 CTL 的杀伤水平。(2)IFN-α 的不同亚型对于不同靶细胞表现出不同的抗病毒活性,如 Hu IFN-α1 在 MDBK 细胞上的抗病毒活性比 Wish 细胞高 20 ~30 倍,而 Hu IFN-α2a 在这两种细胞中抗病毒活性无明显别。(3)不同 IFN-α 亚型对不同病毒的抗病毒作用有很大差异,如 Hu IFN-α1 抑制肾综合征出血热病毒的繁殖能力比 IFN-α2a 高 15 倍。(4)不同 IFN-α 亚型对 MHC 抗原表达、NK 活性以及细胞因子产生的调节作用也有较大的差异,如 Hu IFN-α1 可促进单核细胞 MHCⅡ类抗原的表达,而 Hu IFN-α2 则无这种诱导作用。

3 IFN-α 在治疗白塞氏病葡萄膜炎中的应用

IFN-α 用于治疗 BD 的皮肤及关节损伤已有多年的历史,最近的研究表明它对 BD 的葡萄膜炎具有显著的防治效果。最新的研究表明,I 型 IFN 对实验性自身免疫性葡萄膜视网膜炎(EAU)的发生和发展具有一定的抑制作用,其机制可能与抑制眼内 IFN-γ 的表达有关[20]。Liu 等[21]发现 IFN-α 可以显著降低活动期 BD 患者和正常人 PBMCs 及 CD4 细胞表达 IL-17 的水平,同时可以促进这些细胞产生 IL-10。目前 IFN-α 已成功地用于 BD 的治疗,但还未得到安慰剂-对照性临床治疗方案的验证[22,23]。

在国外,IFN-α 已用于治疗难治性和对免疫抑制剂不能耐受的 BD 患者,但其作用机制目前尚不完全清楚。Deute 等[24]的研究共纳入了 53 例(96 眼)白塞氏病葡萄膜炎患者,起始治疗剂量为 IFN-α2a 每天 600 万 U 皮下注射,持续 2wk。治疗有效后逐渐减量至维持量 300 万 U, 2 次/wk,病情稳定,最终可停止用药。IFN-α2a 治疗前所用的免疫抑制剂在应用 IFN 前 1d 停用,类固醇激素逐渐降低到每天 10mg。如果有反复,IFN 如前重新使用。在应用 IFN-α2a 治疗中,52 例(98.1%)显效,46 例(86.8%)在缓解眼部疾病后可以停止使用 IFN-α2a。首次使用 IFN 至停止平均为 22.4mo。其中有 20 例需要第 2 个疗程(平均时间为 17mo)的治疗,只有 4 位患者接受第 3 次疗程。为了证明 IFN-α2a 可长期持续改善葡萄膜炎症状,Deute 等还报道,在平均随访 6(2 ~12.6)a 时间里,视力改善或保持不变者有 88 眼(91.7%)。在第 1 个疗程的 IFN 停止使用 18.7mo 后,75% 眼部症状缓解,在随后的 52.9mo,50% 患者无复发,107.2mo 后仍有 25% 患者无复发。在第 2 疗程停止后的 8.4mo,75% 患者无复发,27.7mo 后,50% 患者无复发。提示 IFN-α2a 疗效和耐受性均好。

Gueudry 等[25]对 35 例 BD 致全葡萄膜炎和/或视网膜血管炎患者应用 IFN-α2a(300 万 U,每周 3 次)给予皮下注射,发现炎症控制的有效率达到 86%(其中 3 例无反应,2 例反应不完全)。1 名患者因出现严重抑郁导致永久性 IFN 停用。之后平均随访时间 68 (29 ~130)mo,复发率由治疗前 1.6 ±1 复发/患者/a, 明显降低至 0.03 ± 0.02 复发/患者/a($P < 0.0001$)。口服强的松剂量由 19.7(7 ~40)mg/d 减少至 6.8(2 ~10) mg/d($P < 0.0001$)。平均 31(16 ~50)mo 治疗后,18 例(67%)患者停用 IFN。在随访 41(4 ~84)mo 中,有 6 例(33%)在停用 IFN 8mo 后眼部炎症复发。使用 IFN 治疗后的复发率明显较治疗前减低。统计学上证明,IFN-α 对白塞氏葡萄膜炎病情确实有效,并且能有效地降低复发频率。

IFN-α2a 不仅对 BD 患者眼部病变有效,对其它症状的疗效同样令人满意。对 338 例 IFN-α2a 治疗的 BD 患者回顾发现,眼炎的治疗有效率为 94%,关节损伤有效率为 95%,皮肤黏膜病变有效率为 86%[26]。

4 IFN-α 的副作用及应对措施

4.1 流感样综合征　自 1957 年以来,各种 IFN 在临床上的试用过程中,最常见的不良反应是流感样综合征(flu-like syndrome)[27],常发生于开始用药的阶段,发生率约为 90%。通常在注射 4 ~8h 后发生发烧、畏寒、疲倦、肌肉酸痛、头痛、食欲不振等症状,持续约 4 ~12h。第一次注射 IFN 时症状较明显,一般不需处理,1wk 左右消失,但停药后再次使用时症状可重复出现。大多数患者对此类不良反应能耐受,不能耐受者应用解热镇痛剂、合成前列腺素

抑制剂可缓解[28],且效果明显。Guillaume-Czitrom 等[12]在对 7 个白塞氏葡萄膜炎患儿注射 IFN-α 治疗前给予扑热息痛 20mg/kg 口服,预防流感样综合征,仅有 2 例出现轻微的流感样症状。用 IFN 和卡尼汀联合治疗的患者疲劳程度明显减轻,且减轻时间早于 6mo[29]。

4.2 中枢神经系统 神经系统不良反应发生率较高,且症状较为严重。IFN 治疗后部分患者可出现倦怠、中度行为改变以及识别力、情感和个性改变,最明显的是精神运动迟缓。可能与额叶皮质层某些较高级智力功能受到可逆性损害有关。有文献报道,当每日剂量达到 2×10^7IU 时,疲劳更为突出,此时约有 50% 患者需要减量或停药。应用大剂量 IFN,中枢神经系统可出现特异性毒性反应,如嗜睡、昏睡、意识模糊、冷淡、精神错乱、味觉和嗅觉丧失、语言表达费力,甚至智力减退。偶尔出现反应性精神病,伴幻听、幻视、癫痫等[30]。约 15% 患者比较焦虑、烦躁、失眠,若症状严重可考虑停药。对于 IFN-α 产生严重反应的患者,在适当的辅助疗法下,停药几天后即可恢复。如采用间歇用药或晚间用药,副作用可明显减轻。Gueudry 等在对 35 位白塞氏病葡萄膜炎患者使用 IFN-α 治疗后,仅有 1 例患者因出现严重的抑郁导致 IFN 停用。

4.3 造血系统 IFN 引起造血系统抑制较常见,体外实验已证实,IFN 能抑制骨髓造血干细胞的活性[31]。对 IFN 最敏感的是白细胞,其次是血小板。用药数天后,外周血白细胞减少,小剂量间歇应用也可出现,但随剂量增加而加重。IFN 引起的白细胞减少,一般不会增加患者发生感染的机会,停药后数天即可恢复。长期应用 IFN,可出现正细胞正色素性贫血,停药后数周到数日才能恢复正常。治疗开始之前及治疗过程中严密监视这些事件的发生与周期性检测全血球数是非常重要的。

4.4 消化系统 长期应用 IFN,30% ~50% 患者会出现厌食、恶心,味觉异常及腹泻,最终可导致体重减轻[32],大剂量时引起水样腹泻。大约 25% ~30% 患者转氨酶升高,碱性磷酸酶和乳酸脱氢酶升高较少见。

4.5 其它毒性 IFN 对肾脏也有不同程度的影响,蛋白尿是最常见的副作用,而机制不清,据统计有 15% ~20% 患者出现这一症状。在首次应用 IFN 时,少数患者可出现心动过速、血管收缩、远端性紫绀、出汗或低血压。大剂量 IFN 长期应用,可致充血性心率失常,对有心脏病患者应慎用。使用 IFN 也可出现内分泌改变,包括 17-羟皮质类固醇升高,孕酮和雌激素降低,高密度脂蛋白降低及糖尿。偶见高钾血症和高钙血症,但一般不影响 IFN 的应用。除此之外,部分患者在应用 IFN 后导致脱发,不过停药后可自然恢复。

综上所述,IFN-α 在自身免疫性疾病治疗中的研究为白塞氏病葡萄膜炎的治疗带来了新的希望。与传统药物比较,IFN-α 对于难治性白塞病葡萄膜炎已有较肯定疗效,且不良反应较少,对于不能耐受其它免疫抑制剂的患者,不失为一种较好的临床治疗选择。

参考文献

1 Bang D, Yoon KH, Chung HG, *et al*. Epidemiological and clinical features of Behcet's disease in Korea. *Yonsei Med J* 1997; 38(6): 428-436

2 Krause I, Uziel Y, Guedj D, *et al*. Childhood Behcet's disease: clinical features and comparison with adult-onset disease. *Rheumatology (Oxford)* 1999;38(5):457-462

3 Krause I, Mader R, Sulkes J, *et al*. Behcet's disease in Israel: the influence of ethnic origin on disease expression and severity. *J Rheumatol* 2001;28(5):1033-1036

4 Baixauli A, Calvo J, Tamarit JJ, *et al*. Behcet's disease: retrospective study. *An Med Interna* 2001;18(8):405-410

5 董秋梅,阎小萍. 白塞病的中医病因病机探微. 中医研究 2005;18(12):2-3

6 Zouboulis CC, Kotter I, Djawari D, *et al*. Epidemiological features of Adamantiades-Behcet's disease in Germany and in Europe. *Yonsei Med J* 1997;38(6):411-422

7 杨培增,李绍珍. 葡萄膜炎. 第 1 版. 北京:人民卫生出版社 1998:216-240

8 Shimizu T, Ehrlich GE, Inaba G, *et al*. Behcet disease (Behcet syndrome). *Semin Arthritis Rheum* 1979;8(4):223-260

9 赵长霖,杨培增. 葡萄膜炎自身抗原表位的研究. 中华眼科杂志 2008;44(4):377-380

10 Nishiyama M, Nakae K, Umehara T. A study of familial occurrence of Behcet's disease with and without ocular lesions. *Jpn J Ophthalmol* 2001; 45(3):313-316

11 Verity DH, Vaughan RW, Madanat W, *et al*. Factor V Leiden mutation is associated with ocular involvement in Behcet disease. *Am J Ophthalmol* 1999;128(3):352-356

12 Guillaume-Czitrom S, Berger C, Pajot C, *et al*. Efficacy and safety of interferon-alpha in the treatment of corticodependent uveitis of paediatric Behcet's disease. *Rheumatology* 2007;46(10):1570-1573

13 朱幼芙,贺玉凯. 干扰素的作用机制. 中华肝脏病杂志 2007;15(11):845-846

14 应侃. 干扰素-a 治疗血液系统肿瘤的近况. 海南医学 2001;12(6):69-70

15 饶慧瑛,魏来,费然,等. 干扰素 β 对肝星状细胞活化调控机制的影响. 中华肝脏病杂志 2006;14(7):550-552

16 Bolay H, Karabudak R, Aybay C, *et al*. Alpha interferon treatment in myasthenia gravis: effects on natural killer cell activity. *J Neuroimmunol* 1998;82(2):109-115

17 Herberman RB. Effect of alpha-interferons on immune function. *Semin Oncol* 1997;24(3 Suppl 9):S9-78-S9-80

18 Inabe K, Kitaura M, Kato T, *et al*. Contrasting effect of alpha/beta and gamma-interferon on expression of macrophage la antigens. *J Exp Med* 1986;163(4):1030-1035

19 Portales P, Reynes J, Pinet V, *et al*. Interferon-alpha restores HIV-induced alteration of natural killer cell perforin expression *in vivo*. *AIDS* 2003; 17(4): 495-504

20 李志杰,彭广华. 细胞因子与眼内炎症. 眼科新进展 2000;20(3):169-171

21 Liu X, Yang P, Wang C, *et al*. IFN-alpha blocks IL-17 production by peripheral blood mononuclear cells in Behcet's disease. *Rheumatology (Oxford)*. 2011;50(2):293-298

22 傅涛,杨培增. 眼内免疫调节因子. 眼科研究 2002;20(1):92-94

23 邢杰,王淑芬,翁福海. 细胞因子与炎症. 天津医科大学学报 2001;7(1)146-148

24 Deute CM, Koetter I. Long-Term Observations of Vision and Relapse-Free Intervals in Patients With Severe Uveitis Due to Behcet's Disease Treated With Interferon Alfa. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 2009;50: 2694-D1103

25 Gueudry J, Wechsler B, Terrada C, *et al*. Longterm Efficacy and Safety of Low-Dose Interferon-Alpha Therapy in Severe Uveitis Associated With Behcet's Disease. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 2008;146(6):837-844

26 Kotter I, Durk H, Saal J, *et al*. Therapy of Behcet's disease. *Ger J Ophthalmol* 1996;5(2):92-97

27 Bolay H, Karabudak R, Aybay C, *et al*. Alpha interferon treatment in myasthenia gravis: effects on natural killer cell activity. *J Neuroimmunol*

1998;82(2):109-115
28 Fattovich G, Giustina G, Favarato S, *et al*. A survey of adverse events in 11241 patients with chronic viral hepatitis treated with alpha interferon. *J Hepatol* 1996;24(1):38-47
29 Neri S, Pistone G, Saraceno B, *et al*. L-carnitine decreases severity and type of fatigue induced by interferon-alpha in the treatment of patients with hepatitis C. *Neuropsychobiology* 2003;47(2): 94-97
30 Smith MJ, Khayat D. Residual acute confusional and hallucinatory syndromes induced by interleukin-2/a-interferon treatment. *Psycho-Oncology* 1992;1(2):115-118
31 De Salvo L, Plumacher Z, Gomez O, *et al*. Hypertriglyceridemia following treatment with interferon alpha in essential thrombocythemia. *Invest Clin* 1996;37(3):177-181
32 Tada H, Saitoh S, Nakagawa Y, *et al*. Ischemic colitis during interferon-alpha treatment for chronic active hepatitis C. *J Gastroenterol* 1996;31(4):582-584

如何查寻国际眼科杂志英文版被 SCI 收录有关信息

1、美国科技信息研究所(ISI)官方网站

(1)输入 master journal list-science 进入相关网页后再点击 master journal list-science

(2)进入 Science 页面找到 master journal list 后在 Search Terms 栏内输入刊名 international journal of ophthalmology 或 1672-5123,并在 Search Type 栏选择 Full Journal Title 或 ISSN,然后点击 Search 便可查到本刊被收录信息。

2、中国科技期刊编辑学会(www.cessp.org.cn)在主页“国际检索”栏点击 More 查阅国际检索系统月报:第 69 号及第 71 号。

IJO 编辑部