

# 葡萄膜炎的生物治疗进展

李燕利, 杨 炜

作者单位: (832000) 中国新疆维吾尔自治区石河子市, 石河子大学医学院第一附属医院眼科

作者简介: 李燕利, 石河子大学 2010 级眼科专业硕士研究生, 研究方向: 眼表疾病、白内障。

通讯作者: 杨炜, 教授, 主任医师, 硕士研究生导师, 研究方向: 眼表疾病与白内障. yangwei1959@126.com

收稿日期: 2013-02-27 修回日期: 2013-05-27

## Advance in the biological therapy of uveitis

Yan-Li Li, Wei Yang

Department of Ophthalmology, the First Affiliated Hospital of the Medical College, Shihezi University, Shihezi 832000, Xinjiang Uygur Autonomous Region, China

**Correspondence to:** Wei Yang. Department of Ophthalmology, the First Affiliated Hospital of the Medical College, Shihezi University, Shihezi 832000, Xinjiang Uygur Autonomous Region, China. yangwei1959@126.com

Received: 2013-02-27 Accepted: 2013-05-27

### Abstract

• Most of uveitis is a kind of autoimmune diseases. Uveitis often occurs in the young adults and frequently relapses. Studies show that biological preparations can interfere with the specific molecules or pathways which cause inflammatory reaction process in the body, which play a critical role in the treatment of onset progress of uveitis to achieve the purpose of treatment of uveitis. This paper discusses the progress of biological preparations such as anti tumor necrosis factor agents, interleukin receptor antagonists, interferon and anti lymphocyte specific inhibitors applied in the treatment of uveitis.

• **KEYWORDS:** uveitis; biological preparation; anti tumor necrosis factor; interferon

**Citation:** Li YL, Yang W. Advance in the biological therapy of uveitis. *Guoji Yanke Zazhi (Int Eye Sci)* 2013;13(6):1147-1151

### 摘要

葡萄膜炎多发于青壮年, 多为自身免疫性疾病, 常反复发作。研究表明, 生物制剂可以干扰机体内引起炎症反应过程的具有特定分子或途径, 在葡萄膜炎的发病过程中发挥了关键的治疗作用, 以达到治疗葡萄膜炎的目的。本文意在探讨抗肿瘤坏死因子制剂、白细胞介素受体拮抗剂、干

扰素、抗淋巴细胞特异性抑制剂等生物制剂在葡萄膜炎治疗过程中的治疗进展。

**关键词:** 葡萄膜炎; 生物制剂; 抗肿瘤坏死因子; 干扰素

DOI: 10.3980/j.issn.1672-5123.2013.06.22

**引用:** 李燕利, 杨炜. 葡萄膜炎的生物治疗进展. *国际眼科杂志* 2013;13(6):1147-1151

### 0 引言

葡萄膜炎是一组累及虹膜、睫状体、脉络膜、玻璃体、视网膜、视网膜血管的炎性病变。虹膜和睫状体的血液同为虹膜大环供给, 故二者经常同时发炎, 称为虹膜睫状体炎, 或前葡萄膜炎。视网膜外层由脉络膜供给, 后者发炎常影响视网膜而发生脉络膜视网膜炎或称后葡萄膜炎。前后节同时发病, 称为全葡萄膜炎, 或简称葡萄膜炎。葡萄膜炎是常见致盲眼病, 其种类繁多, 病因和发病机制复杂, 并发症多, 治疗效果差, 给患者带来身体和精神上沉重的打击。随着免疫学的发展, 由于深入而广泛的实验和临床研究, 人们对葡萄膜炎特别是内因性葡萄膜炎与免疫的关系有了较为确切的认识。目前研究表明, 多种葡萄膜炎被认为是针对特定眼部蛋白的抗原特异性 T 细胞介导的自身免疫反应, 其中 Th1 与 Th17 细胞在葡萄膜炎发病中起重要作用<sup>[1]</sup>, 多种细胞因子如 IFN- $\gamma$ , TNF- $\alpha$ , IL-10, IL-1, TGF- $\beta$ , 趋化因子及其受体等也参与了葡萄膜炎的发病, 它们与葡萄膜炎的反复发生密切相关<sup>[2]</sup>。

生物制剂是一种能特异性的针对某一炎症介质, 产生特异性免疫干预措施的分子制剂。目前提供的生物制品, 适用于肠外, 其中一些正引入多种眼病慢性炎症的治疗方案。现将近年来葡萄膜炎的生物治疗情况作一简述。

### 1 细胞因子相关的生物制剂

细胞因子 (cytokine, CK) 是由活化的免疫细胞 (单核、T、B、NK 细胞) 和间质细胞 (血管内皮细胞、表皮细胞、纤维母细胞) 分泌的具有生物活性的小分子蛋白物质的统称。根据结构和功能分为: 白细胞介素 (interleukin, IL)、干扰素 (interferon, IFN)、集落刺激因子 (colony-stimulating factor, CSF)、肿瘤坏死因子 (tumor necrosis factor, TNF)、趋化性细胞因子 (chemokine)、生长因子 (growth factor, GF)。

**1.1 抗肿瘤坏死因子生物制剂** 肿瘤坏死因子 (TNF) 是能使肿瘤组织发生出血性坏死的细胞因子。根据来源不同分为 TNF- $\alpha$  和 TNF- $\beta$ 。(1) TNF- $\alpha$  是一种单核因子 (又称恶质素), 是由辅助性 T 细胞和激活的巨噬细胞, 单核细胞, 中性粒细胞和内皮细胞的合成;(2) TNF- $\beta$  是一

种淋巴因子,由活化的T淋巴细胞分泌产生的淋巴毒素。TNF激活其他细胞因子,上调黏附分子,诱导一氧化氮合酶(NOS),并增加细胞免疫和肉芽肿形成。TNF在所有类型的葡萄膜炎中起重要的作用,比如在巨噬细胞介导的肉芽肿性葡萄膜炎(结节病,VKH,感染性葡萄膜炎如结核或梅毒等),以及在中性粒细胞和嗜碱性粒细胞介导的葡萄膜炎(B27相关性虹膜炎,白塞氏病,系统性红斑狼疮,幼年特发性葡萄膜炎,眼内炎)。此外,它会激活中性粒细胞并使它们附着在血管内皮细胞,使它们对IL-1和IL-6更敏感。TNF对许多非免疫细胞也有一定的影响。抑制或阻断TNF可以缓解实验性葡萄膜视网膜炎损伤。在实验性自身免疫性葡萄膜炎(experimental autoimmune uveoretinitis,EAU)动物模型中,注射TNF- $\alpha$ 抗体可以缓解炎症,证实了TNF- $\alpha$ 的抗体具有治疗作用<sup>[3]</sup>。目前常用的抗TNF制剂有英夫利昔单抗克隆抗体(infliximab)、依那西普(etanercept)和阿达木单抗克隆抗体(adalimumab)。

**1.1.1 英夫利昔单抗克隆抗体** 英夫利昔单抗克隆抗体是人-鼠嵌合单抗克隆抗体,结合具有生物活性的可溶性和膜结合型TNF- $\alpha$ ,抑制TNF- $\alpha$ 引起的炎症反应,可有效治疗类风湿性关节炎、强直性脊柱炎和炎症性肠病和葡萄膜炎的相关炎症,尤其适用于治疗常规糖皮质激素或免疫抑制剂治疗无效的顽固性葡萄膜炎、幼年性关节炎伴发的葡萄膜炎、Behcet病性葡萄膜炎和顽固性巩膜炎,常见副作用有输液反应、充血性心衰、结核病复发或加剧、如发作或急性神经病变、多发性硬化症、脱髓鞘疾病等。用法:(1)初始剂量:一次3~5mg/kg第2wk和第6wk再分别给药1次。(2)维持剂量:一次3~5mg/kg,每隔6~8wk注射1次。儿童应在2h内滴完。疗效不佳者,可将每次剂量增加到10mg/kg,或给药间隔调整为每4wk 1次,特别是增加葡萄膜炎患者输液频率<sup>[4]</sup>。Al-Rayes等<sup>[5]</sup>在10例男性活动性白塞病患者中应用英夫利昔单抗克隆抗体,开始和第2wk分别给予5mg/kg,其他时间继续常规治疗,复发的患者继续每6wk或者8wk规律给药,随访3a。结果证实,英夫利昔单抗克隆抗体对治疗Behcet病是一种安全有效的药物。Lopez-Gonzalez等<sup>[6]</sup>研究发现,应用英夫利昔单抗克隆抗体(5mg/kg)能够有效治疗葡萄膜炎及巩膜炎的玻璃体混浊、活动性视网膜血管炎和黄斑囊样水肿,但对脉络膜的损伤改善效果不明显。Simonini等<sup>[7]</sup>研究了15例儿童慢性葡萄膜炎,(年龄5~21岁,中位数12岁,)在给予英夫利昔单抗治疗前,孩子们尽管服用MTX和/或CSA治疗,但仍有活动性炎症。同时口服强的松[1~2mg/(kg·d)]至少有1mo。患儿分别在0,2,6wk注射英夫利昔单抗(5mg/kg),然后每6~8wk 1次,随访30(16~38)mo,注入22wk的中位数(11~30wk)。第1a,13/15的儿童取得了一个中位数为10wk内完全缓解,但此后所有儿童均复发。研究结果显示:即使仅限于一小人群,英夫利昔单抗治疗儿童葡萄膜炎是一种有效的治疗方法,但其疗效似乎随着时间的推移逐渐减弱。Hosseini等<sup>[8]</sup>报道了在EEU的动物实验模型的玻璃体腔内注射英夫利昔单抗克隆抗体(5mg/kg)可以治疗鼠伤寒沙门内毒素导致的葡萄膜炎。

**1.1.2 依那西普** 依那西普结合TNF- $\alpha$ 和TNF- $\beta$ ,防止与细胞表面的自然受体的相互作用。依那西普主要作用于风湿性关节炎、幼年特发性关节炎和银屑病。由于其长效的半衰期为98~300h,依那西普25mg皮下注射,2次/wk。副作用包括注射部位的局部反应、头痛、腹痛、贫血、上呼吸道感染等。但目前缺乏在眼部疾病应用的有利证据。

**1.1.3 阿达木单抗克隆抗体** 阿达木单抗克隆抗体是完全人源化的针对TNF- $\alpha$ 的单克隆抗体,在治疗风湿性关节炎和牛皮癣性关节炎有显著的疗效。成年人的剂量在40mg,每2wk注入皮下。在儿童常用剂量为24mg/m<sup>2</sup>。阿达木单抗的效果是耐受性良好。主要不良反应有轻度注射部位反应、输液反应、胃肠道反应或头晕等,偶见机会性感染<sup>[9]</sup>。Rudwaleit等<sup>[10]</sup>的一项前瞻性、开发性的研究发现,在1250例活动性强直性脊柱炎伴发的葡萄膜炎中,应用阿达木单抗克隆抗体40mg每隔1wk皮下注射,长达20wk的观察治疗。结果表明,阿达木单抗克隆抗体可以明显减轻前房闪辉,即阿达木单抗克隆抗体减轻了活动性强直性脊柱炎伴发的葡萄膜炎的炎症反应。Erckens等<sup>[11]</sup>报道了26例结节病性葡萄膜炎患者,女17例,共41眼,给予患者1次/wk的阿达木单抗克隆抗体40mg皮下肌注,系统治疗了12mo。结果:15眼的脉络膜炎中,10眼治愈,5眼局部好转;1眼血管炎治愈;8眼的视乳头炎中,7眼治愈,1眼部分缓解;8眼黄斑水肿中,5眼治愈,3眼部分好转;5眼的玻璃体混浊全部消失。关于眼内的炎症迹象的总体结果显示,4例(15%)患者病情稳定,22例(85%)病情得到改善。12mo后,成功治疗的患者无1例复发。研究结果显示阿达木单抗克隆抗体在结节病性葡萄膜炎的治疗过程中取得了成功。Biester等研究表明阿达木单抗克隆抗体以最小的副作用减少幼年特发性关节炎伴发的葡萄膜炎的复发<sup>[12]</sup>。Diaz-Llopis等<sup>[13]</sup>在一项非对照/非随机的前瞻性临床试验中,应用阿达木单抗克隆抗体40mg皮下肌注,每隔1wk一次治疗19例难治性葡萄膜炎,随访1a。63%的患者炎症得到控制,55%的患者黄斑水肿减退,然而8例患者在随访中复发。因此,阿达木单抗克隆抗体的长期疗效还需进一步研究。

最近,其他两个全身使用的TNF- $\alpha$ 抑制剂:赛妥珠单抗(certolizumab pegol)和戈里木单抗(golimumab)向市场推出。赛妥珠单抗为聚乙二醇化人抗TNF- $\alpha$ 抗体Fab片段,Schreiber等<sup>[14]</sup>研究表明,400mg皮下肌注可提高中至重度克罗恩病患者的治疗反应率。目前只有Cordero-Coma等<sup>[15]</sup>报告了戈里木单抗在葡萄膜炎中的治疗,有关它们的长期疗效还需进一步研究。

ESBA105是一个局部应用的TNF- $\alpha$ 抑制剂,它的特点是高效的渗透性以达到较高的药物浓度。最近完成的I期临床试验中证实,在健康个体的局部应用ESBA105的安全性和耐受性非常好,全身暴露过低。在这项试点试验中,安全性、当地的耐受性和ESBA105在治疗急性前葡萄膜炎患者的临床疗效应进一步探讨<sup>[16]</sup>。

有人研究了使用英夫利昔单抗治疗失败后,选用阿达木单抗加甲氨蝶呤成功治疗下肢溃疡、Behcet病<sup>[17]</sup>。研



究表明生物制剂之间的转换(英夫利昔单克隆抗体或者阿达木单克隆抗体)可以控制眼部炎症,并且这种转化也可控制机体的系统症状,也减少了药物的用量<sup>[18]</sup>。

**1.2 白细胞介素相关生物制剂** 白细胞介素(interleukin, IL)原指由白细胞产生又在白细胞间起调节作用的细胞因子,现指一类分子结构和生物学功能已基本明确,具有重要调节作用而统一命名的细胞因子。(1)先前已证明,IL-6在活动性的中间和后葡萄膜炎患者的玻璃体中升高。IL-6水平在急性发作的葡萄膜炎患者的房水中也升高<sup>[19]</sup>。IL-6对引起眼部的炎症反应起了决定作用。抗IL-6R抗体已有关节炎和自身免疫性脑脊髓炎的实验模型<sup>[20,21]</sup>。托珠单抗(tocilizumab)是一个重组人源化抗IL-6受体抗体,特别是膜和可溶性IL-6R。托珠单抗竞争性地抑制这些受体结合IL-6,可用于治疗自身免疫性疾病。托珠单抗无论是作为单一系统性药物或者结合其他免疫抑制药物治疗难治性类风湿关节炎是有效的<sup>[22,23]</sup>。这种药物在治疗患有严重的全身性幼年特发性关节炎、血管炎综合征的患者也有效果<sup>[24,25]</sup>。托珠单抗可能作为葡萄膜炎的新的治疗方案。(2)多发性硬化患者脑脊液中IL-17表达增加<sup>[26,27]</sup>。2002年,Hamzaoui等<sup>[28]</sup>发现在活动性全身Behcet病患者的血液中IL-17显著增加;最近,Chi等<sup>[29]</sup>报告IL-17在伴有活动性葡萄膜炎的白塞氏病的患者的外周血单核细胞中的水平显著增加。但并非所有的葡萄膜炎的患者是IL-17主导的疾病(取决于迄今尚未启动的因素),但IL-17水平的提高,可能受益于抗IL-17治疗。(3)AIN457抗体是一个高亲和力人类单克隆抗人IL-17抗体IgG1的亚型。AIN457结合人IL-17,抵消这种细胞因子的生物活性。Hueber等<sup>[30]</sup>研究表明,AIN457抗体3~10mg/kg,静脉给予,在治疗牛皮癣、类风湿关节炎、葡萄膜炎方面取得了很大的效果。(4)IL-1受体拮抗剂IL-1是由活化的单核-巨噬细胞产生的具有活性的细胞因子,参与免疫调节,介导炎症反应和影响组织代谢。Anakinra是一种重组的IL-1受体拮抗剂,通过拮抗IL-1,抑制炎症反应。Trittibach等<sup>[31]</sup>在内毒素诱导的葡萄膜炎(endotoxin-induced Uveitis, EIU)的小鼠中应用IL-1受体拮抗剂,房水中IL-1明显减少,炎症有所减轻。(5)IL-2受体拮抗剂:IL-2与IL-2受体(即CD25)结合,参与炎症反应。达利珠单抗(Daclizumab)商品名赛尼哌。是一种人性化的单克隆抗体,与IL-2R有高亲和力,可以阻止炎症反应。Sen等<sup>[32]</sup>的临床试验报告显示,大剂量的达利珠单抗在青少年特发性关节炎伴发的活动性前葡萄膜炎取得很大疗效。Wroblewski等<sup>[33]</sup>报告,收治39例78眼非感染性中间或者后葡萄膜炎患者,疗程平均为40.3mo,随访11a。结果显示:7例(18.4%)视力提高 $\geq 2$ 行,6例(15.8%)视力下降2行。4例患者在本研究的过程中患恶性肿瘤。赛尼哌证明对治疗葡萄膜炎有一定疗效,减少伴随免疫抑制药物,利于视力的稳定,并在大多数情况下,预防葡萄膜炎耀斑。因此达利珠单抗的长期疗效有待于临床进一步验证。

**1.3 干扰素** 病毒等干扰素(IFN)诱生剂作用于细胞后产

生的一种具有干扰病毒复制、抗肿瘤和参与免疫调节等功能的糖蛋白。具有抗病毒作用,增强NK细胞的细胞毒作用,增强抗体依赖性细胞的细胞毒作用,抗细胞增生作用和抗血管生成作用等。

**1.3.1 IFN- $\alpha$**  IFN- $\alpha$ 为I型干扰素,主要由浆细胞样树突状细胞、淋巴细胞、单核-巨噬细胞产生,功能为抗病毒,免疫调节,促进MHC I类和II类分子的表达;IFN- $\beta$ 为I型干扰素,主要由成纤维细胞产生,抗病毒,抗肿瘤,免疫调节,促进MHC I和II类分子的表达;IFN- $\gamma$ 为II型干扰素,由活化的T细胞、NK细胞产生,激活巨噬细胞,抗病毒,促进MHC分子表达和抗原提呈,抑制Th2细胞分化,促进Th1细胞分化。IFN- $\alpha$ 的常用量为300~600万U皮下注射,3次/wk,主要副作用是流感样症状。Sobaci等<sup>[34]</sup>应用IFN- $\alpha$  300万U皮下注射,3次/wk,治疗53例对常规治疗无效的Behcet病患者,1a后病情控制率为84.9%,复发次数减少,视力提高;有9例患者对治疗无反应,占9.4%;另外3例患者出现银屑病、癫痫发作和极度疲劳,占5.6%。IFN- $\alpha$ 作为Behcet病性葡萄膜炎的一线药物有待于进一步研究。

**1.3.2 IFN- $\gamma$**  IFN- $\gamma$ 诱导视网膜中Fas和FasL表达,同时又诱导共刺激分子(B7)分子的表达,可能具有重要意义。一方面,IFN- $\gamma$ 可能通过诱导B7的表达导致T细胞的活化增殖,激活免疫反应;另一方面,又可能通过诱导Fas/FasL的表达来清除体内活化的淋巴细胞,从而消除此种免疫反应。由此我们推测,正常情况时,在某些炎症因子(如IFN- $\gamma$ )作用下,共刺激分子和凋亡分子之间可能存在着某种平衡,最终促使炎症消退<sup>[35]</sup>。

## 2 抗T淋巴细胞特异性生物制剂

Th1和Th17细胞在葡萄膜炎中具有重要作用。目前,针对T淋巴细胞的靶治疗转向针对T淋巴细胞表面的抗原以达到抑制T淋巴细胞活化的目的。应用以单克隆抗体鉴定为主的聚类分析法,将不同实验室所鉴定的同一白细胞分化抗原归为同一个分化群,简称CD(cluster of differentiation)。人CD的编号已从CD1命名至CD350,可大致划分为T细胞、B细胞、髓系细胞、NK细胞、血小板、黏附分子、内皮细胞、细胞因子受体等14个组。

**2.1 CD52** CD52表达于所有的B细胞、T细胞、NK细胞,多数单核巨噬细胞,部分粒细胞表面。阿伦单克隆抗体Alemtuzumab是利用基因重组及单克隆抗体技术生产的人源性抗CD52单克隆抗体,能与表面携带CD52抗原的细胞相结合,从而启动细胞破坏过程。主要副作用是继发性感染。阿伦单克隆抗体被用来治疗对烷化剂和氟达拉滨耐药的进展期慢性淋巴细胞性白血病(CLL),此外已进行的研究还包括对非霍奇金淋巴瘤(NHL)多发性硬化症及其他自身免疫性疾病等。阿伦单克隆抗体在一些非感染性难治性后葡萄膜炎患者的疗效中已显示出有希望的结果<sup>[36]</sup>。

**2.2 淋巴细胞功能相关抗原1** 淋巴细胞功能相关抗原1(LFA-1)在杀伤细胞与靶细胞相互作用的过程中起着一种辅佐识别因子的作用。抗LFA-1抗体可以抑制植物血

凝素、抗原、同种异体抗原或单克隆抗 CD3 抗体所诱导的 T 细胞的增殖。研究者通过葡萄膜炎动物模型实验发现,给实验动物注射 LFA-1 $\alpha$  单克隆抗体能大大减少动物的疾病发生率和降低疾病的严重程度,并且能阻断病情的发展<sup>[37]</sup>。

**2.3 单克隆抗体 CD137** 单克隆抗体 CD137(4-1BB)属于 TNF 受体超家族,主要表达在激活的 T 淋巴细胞和 NK 细胞表面,为 CD4<sup>+</sup> 和 CD8<sup>+</sup> T 淋巴细胞介导的免疫提供共激活信号,抗 CD137 单克隆抗体能治疗 T 淋巴细胞介导的自身免疫疾病。Shao 等<sup>[38]</sup>发现抗 CD137 单克隆抗体能够抑制葡萄膜炎病原性 T 淋巴细胞的活性,从而抑制实验性自身免疫性葡萄膜炎(EAU)小鼠模型的病情的发展。抗 CD137 抗体目前正在 I 期临床试验测试中<sup>[39]</sup>。

### 3 抗 B 淋巴细胞特异性生物制剂

**3.1 利妥昔单抗克隆抗体** 利妥昔单抗克隆抗体(Rituximab),商品名美罗华,是一种嵌合鼠/人的单克隆抗体,该抗体与纵贯细胞膜的 CD20 抗原特异性结合。此抗原位于前 B 和成熟 B 淋巴细胞,利妥昔单抗与 B 淋巴细胞上的 CD20 结合,并引发 B 细胞溶解的免疫反应。同时,由于 B 淋巴细胞还是一个重要的抗原递呈细胞,对 T 淋巴细胞的激活也有着关键性的作用。用法用量:成人作为成年患者的单一治疗药,推荐剂量为 375mg/m<sup>2</sup> 静脉给予,1 次/wk,共 4 次,并适合门诊用药。滴注本药 60min 前可给予止痛药(如醋胺酚)和抗过敏药(如盐酸苯海拉明)。本药在儿童中应用的安全性和疗效尚未确定。Tappeiner 等<sup>[40]</sup>报道了 1 例复发性慢性前葡萄膜炎患者使用利妥昔单抗克隆抗体治疗后,视力和黄斑水肿都有明显改善,随访 1a 病情稳定。从安全性上来说,利妥昔单抗克隆抗体具有良好的耐受性,超敏反应偶有发生,而且 B 淋巴细胞耗竭时期的重大感染也并不常见。

**3.2 抗 B 淋巴细胞刺激因子单克隆抗体** B 淋巴细胞刺激因子(Blymphocystimulator, BlyS)是 1999 年发现的肿瘤坏死因子家族的第 13 位成员,又称 THANK(TNF homologue that activates apoptosis, nuclearfactor  $\kappa$ B and C jun NH2 terminal kinase)。BlyS 的主要作用是刺激 B 淋巴细胞增殖、分化和分泌抗体,其正常表达对维持依赖和不依赖 T 细胞抗原刺激的 B 细胞活化和增殖至关重要。但 BlyS 的过度表达可促使 B 淋巴细胞不断增殖并分泌自身抗体增多,从而导致一系列自身免疫性疾病。阻断 BlyS 信号的抗体或相关受体有望成为治疗自身免疫病的新生物制剂<sup>[41]</sup>。Belimumab 是完全人源化的 BlyS IgG 单克隆抗体<sup>[42]</sup>。2011-03-09 美国食品药品监督管理局(FDA)批准 Belimumab 用于治疗活动性、自身抗体阳性(系统性红斑狼疮)且正在接受标准治疗(包括类固醇皮质激素、抗疟药、免疫抑制剂和非甾体抗炎药)的狼疮患者。目前尚缺乏 Belimumab 在葡萄膜炎治疗中的相关报道。

### 4 小结

生物制剂为葡萄膜炎的治疗开辟了一条新的路径,尤其为那些对传统的免疫抑制剂治疗无效的患者带来了希望,但尚缺乏大样本的随机化临床试验。其昂贵的价格和

潜在的毒副作用也限制了它的临床应用。因此在选择治疗方法时,应权衡利弊,不可盲目使用。随着细胞学和分子生物学的发展,对葡萄膜炎的发病机制和介导炎症反应的生物分子的进一步研究,将有助于我们创造新的且更有效的治疗方案。通过不断的研究和探索,生物制剂必将成为顽固性葡萄膜炎治疗的最佳方法。

### 参考文献

- 1 Luger D, Silver PB, Tang J, et al. Either a Th17 or Th1 effector response can drive autoimmunity. conditions of disease induction affect dominant effector category. *J Exp Med* 2008;205(4):799-810
- 2 Liu X, Yang P, Lin X, et al. Inhibitory effect of cyclosporin A and corticosteroids on the production of IFN- $\gamma$  and IL-17 by T cells in Vogt-Koyanagi-Harada syndrome. *Clin Immunol* 2009;131(2):333-342
- 3 张宇,刘景晶.用于治疗葡萄膜炎的单克隆抗体. *药学进展* 2007;31(10):446-452
- 4 Heiligenhaus A, Thureau S, Hennig M, et al. Anti-inflammatory treatment of uveitis with biologicals: new treatment options that reflect pathogenetic knowledge of the disease. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol* 2010;248:1531-1551
- 5 Al-Rayes H, Al-Swailem R, Al-Balawi M, et al. Safty and efficacy of infliximab therapy in active Behcet's uveitis an open-label trial. *Rheumatol Int* 2008;29(1):53-57
- 6 Lopez-Gonzalez R, Loza E, Jover JA, et al. Treatment of refractory posterior uveitis with infliximab a 7-year follow-up study. *Scand J Rheumatol* 2009;38(1):58-62
- 7 Simonnini G, Zannin ME, Caputo R, et al. Loss of efficacy during long-term infliximab therapy for sight-threatening childhood uveitis. *Rheumatology (Oxford)* 2008;47(10):1510-1514
- 8 Hosseini H, Safaei A, Khalili MR, et al. Intravitreal infliximab in experimental endotoxin-induced uveitis. *Eur J Ophthalmol* 2009;19(5):818-823
- 9 郑曰忠,时冀川.葡萄膜炎的生物治疗进展. *中华眼底病杂志* 2008;24(5):389-393
- 10 Rudwaleit M, Rodevand E, Holck P, et al. Adalimumab effectively reduces the rate of anterior uveitis flares in patients with active ankylosing spondy litis results of a prospective open-label study. *Ann Rheum D* 2009;68(5):696-701
- 11 Erckens RJ, Mostard RL, Wijnen PA, et al. Adalimumab successful in sarcoidosis patients with refractory chronic non-infectious uveitis. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol* 2012;250(5):713-720
- 12 Mansour AM. Adalimumab in the therapy of uveritis in childhood. *Br J Ophthalmol* 2007;91(3):274-276
- 13 Diaz-Llopis M, Garcia-Delpech S, Salom D, et al. Adalimumab therapy for refractory uveitis: a pilot study. *J Ocul Pharmacol Ther* 2008;24(3):351-361
- 14 Schreiber S, Khaliq-Kareemi M, Lawrance IC, et al. Maintenance therapy with certolizumab pegol for Crohn's disease. *N Engl J Med* 2007;357:239-250
- 15 Cordero-Coma M, Salom D, Diaz-Llopis M, et al. Golimumab for uveitis. *Ophthalmology* 2011;118(9):1892-1894
- 16 Zierhut M. Exploratory Study on Topical ESBA105 in Acute Anterior Uveitis. First Received on January 14, 2009. Last Updated on May 25, 2011(History of Changes)
- 17 Atzeni F, Leccese P, D'Angelo S, et al. Successful treatment of leg

- ulcers in Behçet's disease using adalimumab plus methotrexate after the failure of infliximab. *Clin Exp Rheumatol* 2010;28(4):94
- 18 Dhingra N, Morgan J, Dick AD. Switching biologic agents for uveitis. *Eye* 2009;23:1868-1870
- 19 Yoshimura T, Sonoda KH, Ohguro N, *et al* . Involvement of Th17 cells and the effect of anti-IL-6 therapy in autoimmune uveitis. *Rheumatology* 2009;48(4):347-354
- 20 Iwanami K, Matsumoto I, Tanaka-Watanabe Y, *et al* . Crucial role of the interleukin-6/interleukin-17 cytokine axis in the induction of arthritis by glucose-6-phosphate isomerase. *Arthritis Rheum* 2008;58:754-763
- 21 Serada S, Fujimoto M, Mihara M, *et al* . IL-6 blockade inhibits the induction of myelin antigen-specific Th7 cells and Th1 cells in experimental autoimmune encephalomyelitis. *Proc Natl Acad Sci* 2009;105:9041-9046
- 22 Mima T, Nishimoto N. Clinical value of blocking IL-6 receptor. *Curr Opin Rheumatol* 2009;22:224-230
- 23 Ohsugi Y, Kishimoto T. The recombinant humanized anti-IL-6 receptor antibody tocilizumab, an innovative drug for the treatment of rheumatoid arthritis. *Expert Opin Biol Ther* 2008;8:669-681
- 24 Nishimoto N, Miyasaka N, Yamamoto K, *et al* . Long-term safety and efficacy of tocilizumab, an anti-IL-6 receptor monoclonal antibody, in monotherapy, in patients with rheumatoid arthritis (the STREAM study): evidence of safety and efficacy in a 5-year extension study. *Ann Rheum Dis* 2009;68:1580-1584
- 25 Yokota S. Interleukin 6 as a therapeutic target in systemic-onset juvenile idiopathic arthritis. *Curr Opin Rheumatol* 2006;15:581-586
- 26 Lock C, Hermans G, Pedotti R, *et al* . Gene-microarray analysis of multiple sclerosis lesions yields new targets validated in autoimmune encephalomyelitis. *Nat Med* 2002;8:500-508
- 27 Ishizu T, Osoegawa M, Mei FJ, *et al* . Intrathecal activation of the IL-17/IL-18 axis in opticospinal multiple sclerosis. *Brain* 2005;128:988-1002
- 28 Hamzaoui K, Hamzaoui A, Guemira F, *et al* . Cytokine profile in Behçet's disease patients. Relationship with disease activity. *Scand J Rheumatol* 2002;31:205-210
- 29 Chi W, Zhu X, Yang P, *et al* . Upregulated IL-23 and IL-17 in Behçet patients with active uveitis. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 2008;49:3058-3064
- 30 Hueber W, Patel DD, Dryja T, *et al* . Effects of AIN457, a fully human antibody to interleukin-17A, on psoriasis, rheumatoid arthritis, and uveitis. *Sci Transl Med* 2010;2(52):52-72
- 31 Trittbach P, Barker SE, Broderick CA, *et al* . Lentiviral-vector mediated expression of murine IL-1 receptor antagonist IL-10 reduces the severity of endotoxin induced uveitis. *Gene Ther* 2008;15(22):1478-1488
- 32 Sen HN, Levy-Clarke G, Faia LJ, *et al* . High dose daclizumab for the treatment of juvenile idiopathic arthritis-associated active anterior uveitis. *Am J Ophthalmol* 2009;148(5):696-703
- 33 Wroblewski K, Sen HN, Yeh S, *et al* . Long-term daclizumab therapy for the treatment of noninfectious ocular inflammatory disease. *Can J Ophthalmol* 2011;46(4):322-328
- 34 Sobaci G, Erdem U, Durukan AH, *et al* . Safety and effectiveness of interferon alpha-2a in treatment of patients with Behçet's uveitis refractory to conventional treatments. *Ophthalmology* 2010;117:1430-1435
- 35 钟华红, 杨培增, 周红颜, 等.  $\gamma$ -干扰素对人眼组织共刺激分子及 Fas/ FasL 分子表达的影响. *中华眼底病杂志* 2006;22(2):117-119
- 36 Dick AD, Meyer P, James T, *et al* . Campath-1H therapy in refractory ocular inflammatory disease. *Br J Ophthalmol* 2000;84:107-109
- 37 Spratt A, Key T, Vivian AJ. Chronic anterior uveitis following bacille Calmette-Guérin vaccination: molecular mimicry in action. *Pediatr Ophthalmol Strabismus* 2008;45(4):252-253
- 38 Shao H, Fu Y, Liao T, *et al* . Anti CD137mAb treatment inhibits experimental autoimmune uveitis by limiting expansion and increasing apoptotic death of uveitogenic T cells. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 2005;46(2):596-603
- 39 Thum E, Shao Z, Schwarz H, *et al* . CD137, implications in immunity and potential for therapy. *Front Biosci* 2009;4:4173-4188
- 40 Tappeiner C, Heinz C, Specker C, *et al* . Rituximab as a treatment option for refractory endogenous anterior uveitis. *Ophthalmic Res* 2007;39(3):184-186
- 41 刘桂红, 赵瑞景. B 淋巴细胞刺激因子与自身免疫性疾病. *国外医学:生理病理科学与临床分册* 2005;25(2):166-169
- 42 Wallace DJ, Stohl W, Furie RA, *et al* . A phase II, randomized, double-blind, placebo-controlled, dose ranging study of belimumab in patients with active systemic lupus erythematosus. *Arthritis Rheum* 2009;61(9):1168-1178