

非感染性葡萄膜炎的系统治疗进展

张雨晴, 邵毅, 周琼

引用: 张雨晴, 邵毅, 周琼. 非感染性葡萄膜炎的系统治疗进展. 国际眼科杂志 2019; 19(12): 2045-2047

基金项目: 国家自然科学基金资助项目 (No. 81460092, 81400372)

作者单位: (330000) 中国江西省南昌市, 南昌大学第一附属医院眼科

作者简介: 张雨晴, 女, 在读硕士研究生, 研究方向: 眼底病。

通讯作者: 周琼, 女, 主任医师, 教授, 主任, 博士研究生导师, 中国医师协会眼科学分会委员, 中国激光医学委员会委员, 研究方向: 眼底病. qiong-z@126.com

收稿日期: 2019-03-26 修回日期: 2019-11-07

摘要

葡萄膜炎是发生于眼内组织的炎症反应。其中, 非感染性葡萄膜炎是 T 细胞介导的自身免疫性炎症反应。尽管非感染性葡萄膜炎的系统治疗方案多种多样, 但主要原理都是抑制自身免疫反应。在本综述中, 我们回顾了非感染性葡萄膜炎系统治疗的历史, 详细叙述了系统治疗的现状, 总结了各治疗方案的利弊, 同时对非感染性葡萄膜炎的系统治疗进行一定的展望。

关键词: 非感染性葡萄膜炎; 系统治疗; 糖皮质激素; 免疫抑制剂; 生物制剂; 进展

DOI: 10.3980/j.issn.1672-5123.2019.12.10

Progress in systemic treatments of non-infectious uveitis

Yu-Qing Zhang, Yi Shao, Qiong Zhou

Foundation items: National Natural Science Foundation of China (No.81460092, 81400372)

Department of Ophthalmology, the First Affiliated Hospital of Nanchang University, Nanchang 330000, Jiangxi Province, China

Correspondence to: Qiong Zhou. Department of Ophthalmology, the First Affiliated Hospital of Nanchang University, Nanchang 330000, Jiangxi Province, China. qiong-z@126.com.

Received: 2019-03-26 Accepted: 2019-11-07

Abstract

• Uveitis has been generally defined as the inflammation occurring in the intraocular tissues. Among them, non-infectious uveitis is a T cell-mediated autoimmune inflammatory response. Through systemic treatments for non-infectious uveitis are abundant, the main principle is to suppress the immune response. In this review, we reviewed the history of non-infectious uveitis systemic therapy, detailed the current status of systemic treatment, summarized the pros and cons of each

treatment regimen, and expected some new treatments for non-infectious uveitis.

• **KEYWORDS:** non-infectious uveitis; systemic treatments; glucocorticoid; immune inhibitor; biological agent; progress

Citation: Zhang YQ, Shao Y, Zhou Q. Progress in systemic treatments of non-infectious uveitis. *Guoji Yanke Zazhi (Int Eye Sci)* 2019; 19(12): 2045-2047

0 引言

炎症性眼病, 如葡萄膜炎和巩膜炎, 是全世界失明和视力损害的重要原因^[1-4], 其中以葡萄膜炎最多见。葡萄膜炎是累及葡萄膜、视网膜、视网膜血管以及玻璃体的一组炎症性眼病, 临床症状主要有视力下降、眼红、眼痛、畏光、流泪、飞蚊症等^[5]。由于其主要影响青壮年, 治疗棘手, 易于反复发作, 治疗不及时或处理不当易导致盲目, 因此受到全球眼科学界的重视。葡萄膜炎主要包括感染性葡萄膜炎和非感染性葡萄膜炎两大类。当患者出现葡萄膜炎时, 需要确定病因以指导研究和治疗^[6]。感染性葡萄膜炎常见的病原体有弓形虫、弓蛔虫、结核、梅毒、病毒、细菌和真菌等, 通常需要特异性药物治疗, 早期诊断和正确的治疗后, 患者视力预后较好。而非感染性葡萄膜炎因其病因复杂、发病率高导致预后常不理想。

1 非感染性葡萄膜炎

在发达国家, 非感染性葡萄膜炎占有导致失明病例原因的 10%~15%^[7]。导致患者视力丧失的常见原因有囊样黄斑水肿 (cystic macular edema, CME)、继发性白内障、高眼压 (high ocular pressure, HOP) 和玻璃体混浊 (vitreous opacity, VO)^[8]。动物实验和部分临床试验数据支持 T 细胞在葡萄膜炎发展中的关键作用^[9-23]。在环境和多基因影响的背景下, 非感染性葡萄膜炎的发病机制被认为是免疫系统内调节和炎症机制之间的不平衡^[24]。非感染性葡萄膜炎被认为是由 T 细胞介导的自身免疫性炎症反应。在发病时外周血中的白细胞介素 (interleukin, IL)、干扰素 (interferon, IFN) 等细胞因子作用活跃, 它们被发现与非感染性葡萄膜炎的发生、发展、静止密切相关。

2 非感染性葡萄膜炎系统治疗的历史

医疗发展经历了传统医学、实验医学和现代系统医学发展时期。中医古代医籍中未见“葡萄膜炎”的病名, 结合其临床特点可归为“瞳神紧小”、“瞳神干缺”、“云雾移睛”等范畴。古代对眼病的治疗除了内服药物外, 还有洗眼法、滴药法、冷敷法、热敷法、熏眼法、按摩法等。从上世纪五十年代开始, 口服激素就已经是治疗眼部炎症的手段之一, 首选泼尼松, 通常治疗非感染性葡萄膜炎的初始剂量是 1mg/kg, 连续用药 1mo 以上直到炎症被控制为止。而治疗急性发作的非感染性葡萄膜炎与白塞病相关的葡萄膜炎, 静脉注射大剂量甲泼尼龙有一定疗效^[25]。

3 非感染性葡萄膜炎系统治疗的现状

葡萄膜炎导致的眼内炎症是一个慢性反复的过程,可能是单侧眼发病,也可能是双侧眼发病。这既是产生许多眼部并发症的主要原因,又是需要长期治疗的主要原因。因此,抗炎免疫抑制剂成为治疗非感染性葡萄膜炎的主要药物。非感染性葡萄膜炎的治疗重点是抑制过度的自身免疫反应,同时应注意减轻药物的副作用,防止眼组织损伤加重,最大程度地保护视功能。免疫抑制治疗的目的包括:保持和恢复视力,缓解相关症状,维持患者的生活质量^[26]。目前非感染性葡萄膜炎的治疗指南需要一种快速控制炎症的方法,通常是使用局部或全身性皮质类固醇^[27],以糖皮质激素为代表。如今,糖皮质激素仍是非感染性葡萄膜炎治疗的主要药物。2000年JABS等组成的专家小组制定了葡萄膜炎治疗指南,2005年葡萄膜炎标准化命名工作组对它进行了加强与完善,活动期的葡萄膜炎患者需要使用大剂量糖皮质激素(局部或全身系统性用药)快速控制眼部炎症,如3mo内连续使用泼尼松或同类药物 $\geq 10\text{mg/d}$ 仍不能控制炎症,指南建议添加免疫调节疗法作为节制激素疗法,从而减少长期系统性使用糖皮质激素所带来的严重副作用。免疫调节药物已经在葡萄膜炎患者中被广泛使用了几十年^[28]。在大多数患者中,添加免疫抑制剂可控制眼部炎症^[29]。目前治疗所用的免疫抑制剂包括激素和激素替代剂,激素仍然是主要的免疫抑制剂。传统的治疗以糖皮质激素和免疫抑制剂为主,主要是非特异性地抑制免疫反应,疗效有限,且不良反应较大。随着现代免疫学和分子生物学技术的发展,一些针对葡萄膜炎发病环节的新型药物,特别是生物制剂,逐渐应用于临床。

3.1 糖皮质激素 糖皮质激素的抗炎效应是通过抑制转录因子如NF- κ B和AP1的活化实现的,给药方式包括全身给药和局部给药。全身给药方式包括口服和静脉注射;局部给药方式包括局部点药、球周注射、玻璃体内注射、眼球内埋置和眼部药物直流电离子导入。但是,由于全身使用糖皮质激素会带来血糖升高、全身性高血压、骨密度降低、抑郁和体质量增加等不良影响,糖皮质激素的全身使用受到限制^[30]。

3.2 抗代谢药 抗代谢药主要通过抑制核酸生成来抑制细胞增殖。常用于治疗非感染性葡萄膜炎的药物包括甲氨蝶呤、硫唑嘌呤和麦考酚酸酯。甲氨蝶呤通过抑制二氢叶酸合成酶来抑制快速分裂的细胞,因此可以作为激素减量疗法的一线用药或抗眼部炎症广谱用药的辅助用药。硫唑嘌呤是一种前体药物,能在肝脏中以活化形式6-巯基嘌呤存在,后者能与嘌呤代谢产物相互干扰,对DNA和RNA的合成及RNA的转运产生重要影响,从而抑制分裂的免疫细胞。麦考酚酸酯通过抑制抗体的产生来抑制淋巴细胞参与炎症反应,与糖皮质激素或另一种免疫调节剂联合应用均有较好的治疗效果。

3.3 T细胞抑制剂

3.3.1 环孢霉素 环孢霉素是一种来源于真菌的11-氨基酸环肽,能通过与其亲环素(通过绑定磷酸酶来抑制核因子的胞质转运)形成复合物优先抑制抗原诱发的T淋巴细胞的信号转导,从而抑制淋巴因子和抗凋亡蛋白的表达。环孢霉素能有效治疗眼部的炎症性疾病,联合应用环孢素和糖皮质激素或其他免疫抑制剂能有效治疗非感染

性葡萄膜炎,并且最大限度地减少糖皮质激素和其他有毒药物的副作用^[31]。

3.3.2 他克莫司 他克莫司(tacrolimus)又名FK506,是从链霉菌属(streptomyces tsukubaensis)第9993株发酵产物中分离出来的一种新型大环内酯类免疫抑制剂^[32]。他克莫司绑定于细胞内结合蛋白-FK-结合蛋白而与磷酸酶联合,抑制T细胞的激活和细胞因子的产生。

3.4 烷化剂 烷化剂通过使DNA烷基化导致DNA交联而抑制DNA的合成,常用的烷化剂有环磷酰胺和苯丁酸氮芥。环磷酰胺的活化代谢产物能使DNA和RNA的嘌呤烷基化交联并破坏细胞分裂,最终导致T细胞和B细胞数目减少。苯丁酸氮芥与环磷酰胺作用机制类似,能用烷基代替氢离子使DNA交联而干扰DNA的复制和转录,对于体液和细胞免疫均有抑制效应。因为烷化剂有严重的副作用,所以仅用于治疗效果不佳或严重的葡萄膜炎。

3.5 生物制剂 生物靶向制剂能特异性针对某一炎症介质,阻断疾病的发展过程,显示出良好的疗效。几种常见的治疗非感染性葡萄膜炎的生物靶向制剂如下。

3.5.1 抗肿瘤坏死因子生物制剂 肿瘤坏死因子(tumor necrosis factor- α , TNF- α)是一种在非感染性葡萄膜炎中起重要作用的促炎因子,通过抑制TNF- α 可以治疗非感染性葡萄膜炎。TNF- α 抑制剂包括:英夫利昔单抗、阿达木单抗、依那西普、高利单抗。由于妥珠单抗和伐利木单抗应用于临床的时间较短,因此相关的临床经验比较有限。

3.5.2 干扰素 病毒等干扰素(IFN)诱生剂作用于细胞后会产生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。体外研究发现葡萄膜炎患者产生的IFN- α 较正常人减少。已经成功用于葡萄膜炎治疗的有重组人类IFN- α -2a和IFN- α -2b。IFN- α -2a能有效治疗白塞病相关的葡萄膜炎,也能有效治疗非感染性葡萄膜炎中的慢性或难治性黄斑囊样水肿。IFN- α -2b能有效治疗白塞病。

3.5.3 利妥昔单抗 利妥昔单抗是一种嵌合的单克隆抗体,它作用于CD20(一种B细胞标记物),能导致B细胞减少,同时可以使应用依那西普、硫唑嘌呤和强的松龙无效的与白塞病相关的视网膜血管炎患者的炎症得到控制,并且随访24mo无复发^[33]。

4 结论

有效而迅速地控制炎症是治疗的主要目标^[34]。近年来,治疗非感染性葡萄膜炎出现了许多新的选择,然而每种现存的治疗方案都存在优缺点。目前,糖皮质激素仍然是非感染性葡萄膜炎患者的首选用药,但其副作用也不容忽视,特别是在慢性病例的治疗过程中。免疫抑制剂对非感染性葡萄膜炎的治疗取得了一些临床效果,但毒副作用使其应用受到限制。生物制剂治疗针对的是非感染性葡萄膜炎的发病机制,因此比传统免疫抑制治疗更具特异性。当传统的免疫抑制疗法无效或不能耐受时,生物制剂成为有针对性的选择。但生物制剂也有薄弱的地方,其本质可能带来的抗原抗体反应、对信号传导的调控不可预知、临床试验的验证不足等都是需要担忧的。目前看来,非感染性葡萄膜炎的系统治疗还有很长一段路要走,但我

们相信随着对自身免疫性疾病研究和了解的不断深入,新的药品和更好的治疗方法将会不断出现。

参考文献

- 1 Wakefield D, Girolamo ND, Thureau S, *et al.* Scleritis: Challenges in Immunopathogenesis and Treatment. *Discov Med* 2013;16(88):153-157
- 2 Erkanli L, Akova YA, Guneytefekli E, *et al.* Clinical features, prognosis, and treatment results of patients with scleritis from 2 tertiary eye care centers in Turkey. *Cornea* 2010;29(1):26
- 3 Wakefield D, Chang JH. Epidemiology of Uveitis. *Int Ophthalmol Clin* 2005;45(2):1-13
- 4 Suttorpshulden MS, Royhova A. The possible impact of uveitis in blindness: a literature survey. *Br J Ophthalmol* 1996; 80(9):844-848
- 5 杨培增. 葡萄膜炎的研究进展. *中华眼科杂志* 2005; 41(12): 1149-1152
- 6 Kodati S, Weng CY. Current and Emerging Pharmaceutical Therapies for Noninfectious Uveitis. *Int Ophthalmol Clin* 2019;59(1):111-126
- 7 Smet MDD, Taylor SRJ, Bodaghi B, *et al.* Understanding uveitis: The impact of research on visual outcomes. *Prog Retin Eye Res* 2011;30(6): 452-470
- 8 Pohlmann D, Vom Brocke GA, Winterhalter S, *et al.* Dexamethasone Inserts in Noninfectious Uveitis; A Single - Center Experience. *Ophthalmology* 2018;125(7):1088-1099
- 9 He C, Yu CR, Sun L, *et al.* Topical administration of a suppressor of cytokine signaling - 1 (SOCS1) mimetic peptide inhibits ocular inflammation and mitigates ocular pathology during mouse uveitis. *J Autoimmun* 2015;62:31-38
- 10 Hsu YR, Chang SW, Lin YC, *et al.* Expression of MicroRNAs in the Eyes of Lewis Rats with Experimental Autoimmune Anterior Uveitis. *Mediators Inflamm* 2015;2015:457835
- 11 Smith JR, Rosenbaum JT, Williams KA. Experimental Melanin - Induced Uveitis; Experimental Model of Human Acute Anterior Uveitis. *Ophthalmic Res* 2008;40(3-4):136-140
- 12 Smith JR, O'Rourke LM, Becker MD, *et al.* Anti-rat ICAM-1 antibody does not influence the course of experimental melanin-induced uveitis. *Curr Eye Res* 2000;21(5):906-912
- 13 Atalla L, Linker - Israeli M, Steinman L, *et al.* Inhibition of autoimmune uveitis by anti-CD4 antibody. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 1990;31(7):1264-1270
- 14 Becker MD, Adamus G, Davey MP, *et al.* The role of T cells in autoimmune uveitis. *Ocul Immunol Inflamm* 2000;8(2):93-100
- 15 Broekhuysse RM, Winkens HJ, Kuhlmann ED. Intraperitoneally Injected Melanin is Highly Uveitogenic. *Exp Eye Res* 1996; 62(2): 199-200
- 16 Fang IM, Lin CP, Yang CM, *et al.* Expression of CX3C chemokine, fractalkine, and its receptor CX3CR1 in experimental autoimmune anterior uveitis. *Mol Vis* 2005;11(52):443-451
- 17 Sun Y, Guo D, Liu B, *et al.* Regulatory Role of rno-miR-30b-5p in IL-10 and Toll-like Receptor 4 Expressions of T Lymphocytes in Experimental Autoimmune Uveitis *In Vitro*. *Mediators Inflamm* 2018; 2018:2574067
- 18 Bora NS, Kim MC, Kabeer NH, *et al.* Experimental autoimmune anterior uveitis. Induction with melanin-associated antigen from the iris and ciliary body. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 1995;36(6):1056-1066
- 19 Fang IM, Yang CH, Lin CP, *et al.* Expression of chemokine and receptors in Lewis rats with experimental autoimmune anterior uveitis. *Exp Eye Res* 2004;78(6):1043-1055
- 20 Hsu YR, Chang SW, Lin YC, *et al.* Expression of MicroRNAs in the Eyes of Lewis Rats with Experimental Autoimmune Anterior Uveitis. *Mediators Inflamm* 2015;2015:457835
- 21 Hughes KJ. Equine recurrent uveitis: Lessons from and for autoimmune anterior uveitis in humans. *Vet J* 2015;206(3):245-246
- 22 Zhou L, Cao T, Wang Y, *et al.* Frequently Increased but Functionally Impaired CD4+CD25+ Regulatory T Cells in Patients with Oral Lichen Planus. *Inflammation* 2016;39(3):1205-1215
- 23 Matta B, Jha P, Bora PS, *et al.* Antigen-specific tolerance inhibits autoimmune uveitis in pre-sensitized animals by deletion and CD4+CD25+ T-regulatory cells. *Immunol Cell Biol* 2009;88(2):187-196
- 24 Airoyd A, Heath G, Lightman S, *et al.* Non - Infectious Uveitis; Optimising the Therapeutic Response. *Drugs* 2016;76(1):27-39
- 25 Leung TG, Thorne JE. Emerging drugs for the treatment of uveitis. *Expert Opin Emerg Drugs* 2013;18(4):513-521
- 26 Wakefield D, McCluskey P, Wildner G, *et al.* Inflammatory eye disease: Pre - treatment assessment of patients prior to commencing immunosuppressive and biologic therapy: Recommendations from an expert committee. *Autoimmun Rev* 2017;16(3):213-222
- 27 Zhao C, Zhang M. Immunosuppressive Treatment of Non-infectious Uveitis; History and Current Choices. *Chin Med Sci J* 2017; 32(1): 48-61
- 28 Gómez-Gómez A, Loza E, Rosario MP, *et al.* Efficacy and safety of immunomodulatory drugs in patients with anterior uveitis: A systematic literature review. *Medicine (Baltimore)* 2017;96(42):e8045
- 29 Tomkins-Netzer O, Talat L, Ismetova F, *et al.* Immunomodulatory Therapy in Uveitis. *Dev Ophthalmol* 2016;55:265-275
- 30 Carnahan C, Goldstein DA. Ocular complications of topical, peri-ocular, and systemic corticosteroids. *Curr Opin Ophthalmol* 2000;11(6): 478-483
- 31 Ho LS, Hum C, Gon YH. Clinical Outcomes of Cyclosporine Treatment for Noninfectious Uveitis. *Korean J Ophthalmol* 2012;26(1): 21-26
- 32 Kino T, Hatanaka H, Miyata S, *et al.* FK - 506, a novel immunosuppressant isolated from a Streptomyces. II. Immunosuppressive effect of FK-506 *in vitro*. *J Antibio* 1987;40(9):1256-1265
- 33 Sadreddini S, Noshad H, Molaefard M, *et al.* Treatment of retinal vasculitis in Behcet's disease with rituximab. *Mod Rheumatol* 2008;18(3):306-308
- 34 Pleyer U, Pohlmann D, Kardeş E, *et al.* Emerging drugs for the treatment of noninfectious uveitis. *Expert Opin Emerg Drugs* 2019; 24: 173-190