

阿达木单抗联合地塞米松玻璃体腔植入剂治疗难治性非感染性葡萄膜炎性黄斑水肿

隋源, 孙敬文, 张成森, 李雪丽, 勾晓梅

引用: 隋源, 孙敬文, 张成森, 等. 阿达木单抗联合地塞米松玻璃体腔植入剂治疗难治性非感染性葡萄膜炎性黄斑水肿. 国际眼科杂志, 2024, 24(1): 36-41.

基金项目: 黑龙江省卫生计生委科研课题 (No.2018-0267)

作者单位: (150000) 中国黑龙江省哈尔滨市, 哈尔滨二四二医院眼科

作者简介: 隋源, 硕士, 副主任医师, 研究方向: 眼底疾病、眼表疾病。

通讯作者: 勾晓梅, 主任医师, 研究方向: 眼底疾病、眼表疾病。25743710490@qq.com

收稿日期: 2023-08-08 修回日期: 2023-12-01

摘要

目的: 探讨阿达木单抗联合地塞米松玻璃体腔植入剂治疗难治性非感染性葡萄膜炎性黄斑水肿 (UME) 的效果。

方法: 选取 2020-01/2022-01 我院收治的难治性非感染性 UME 患者 92 例 131 眼, 随机分为对照组 (46 例 63 眼, 接受地塞米松玻璃体腔植入剂治疗) 和观察组 (46 例 68 眼, 接受阿达木单抗皮下注射联合地塞米松玻璃体腔植入剂治疗)。分别于治疗前后检测最佳矫正视力 (BCVA)、中心凹视网膜厚度 (CRT)、玻璃体炎性混浊程度以及 Th17/Treg 细胞因子水平, 记录不良反应发生情况。

结果: 纳入患者失访 3 例 4 眼。治疗 1、3、6、12 mo, 两组患者 BCVA 均较治疗前改善, CRT、玻璃体炎性混浊程度评分、血清白细胞介素 (IL)-17、IL-22 水平均较治疗前降低, 血清转化生长因子- β (TGF- β)、IL-10 水平均较治疗前升高, 且观察组患者 BCVA 优于对照组, CRT、玻璃体炎性混浊程度评分、血清 IL-17、IL-22 水平均低于对照组, 血清 TGF- β 、IL-10 水平均高于对照组 (均 $P < 0.05$)。治疗及随访期间, 两组患者均未出现严重的不良反应。

结论: 阿达木单抗联合地塞米松玻璃体腔植入剂治疗难治性非感染性 UME 可显著促使黄斑水肿消退, 减轻玻璃体炎性混浊, 改善视力。

关键词: 葡萄膜炎性黄斑水肿; 阿达木单抗; 地塞米松玻璃体腔植入; 辅助性 T 细胞 17/调节性 T 细胞

DOI: 10.3980/j.issn.1672-5123.2024.1.07

Adalimumab combined with Dexamethasone intravitreal implant in the treatment of refractory noninfectious uveitis macular edema

Sui Yuan, Sun Jingwen, Zhang Chengsen, Li Xueli, Gou Xiaomei

Foundation item: Research Project of Heilongjiang Provincial

Health and Family Planning Commission (No.2018-0267)

Department of Ophthalmology, Harbin 242 Hospital, Harbin 150000, Heilongjiang Province, China

Correspondence to: Gou Xiaomei. Department of Ophthalmology, Harbin 242 Hospital, Harbin 150000, Heilongjiang Province, China. 25743710490@qq.com

Received: 2023-08-08 Accepted: 2023-12-01

Abstract

• **AIM:** To investigate the effect of adalimumab combined with dexamethasone intravitreal implant in the treatment of refractory non-infectious uveitis macular edema (UME).

• **METHODS:** A total of 92 cases (131 eyes) of refractory non-infectious UME patients admitted to our hospital from January 2020 to January 2022 were selected and randomly divided into control group, with 46 cases (63 eyes) treated with dexamethasone intravitreal implant and observation group, with 46 cases (68 eyes) treated with adalimumab subcutaneous injection combined with dexamethasone intravitreal implant. The best corrected visual acuity (BCVA), central retinal thickness (CRT), vitreous opacity and Th17/Treg cytokines were measured before and after treatment, and the occurrence of adverse reactions was recorded.

• **RESULTS:** Totally 3 cases (4 eyes) were lost to follow-up. After treatment for 1, 3, 6 and 12 mo, BCVA was improved in both groups compared with that before treatment, and CRT, vitreous opacity score, serum interleukin (IL)-17 and IL-22 levels were decreased compared with those before treatment, and serum transforming growth factor- β (TGF- β) and IL-10 levels were increased compared with those before treatment. BCVA in the observation group was better than that in the control group, and CRT, vitreous opacity score, serum IL-17 and IL-22 levels were lower than those in the control group, and serum TGF- β and IL-10 levels were higher than those in the control group (all $P < 0.05$). During treatment and follow-up, no serious adverse reactions occurred in both groups.

• **CONCLUSION:** Adalimumab combined with dexamethasone intravitreal implants in the treatment of refractory non-infectious UME can significantly subside the macular edema, reduce vitreous opacity and improve visual acuity.

• **KEYWORDS:** uveitis macular edema; Adalimumab; Dexamethasone intravitreal implant; Helper T cell 17/regulatory T cell

Citation: Sui Y, Sun JW, Zhang CS, et al. Adalimumab combined with Dexamethasone intravitreal implant in the treatment of refractory noninfectious uveitis macular edema. *Guoji Yanke Zazhi (Int Eye Sci)*, 2024,24(1):36-41.

0 引言

葡萄膜炎是由感染、免疫或损伤等多种原因引起的眼内葡萄膜炎,非感染性葡萄膜炎是最常见的类型,占葡萄膜炎的84.2%~95.1%,葡萄膜炎可累及视网膜、视神经和玻璃体引起黄斑水肿和炎性玻璃体混浊,葡萄膜炎性黄斑水肿(UME)是葡萄膜炎患者永久性视力丧失的主要原因^[1]。难治性UME往往需要接受长期糖皮质激素和免疫抑制剂治疗,但是并发症和复发风险较大。研究显示采用传统激素及免疫抑制剂治疗后7a UME的累积复发率为43%^[2]。全身性应用糖皮质激素由于血-眼屏障的存在,往往无法达到眼内有效药物浓度,而加大糖皮质激素使用剂量则增加骨质疏松、感染、高血压、体质量增加、青光眼和白内障等并发症风险,地塞米松玻璃体腔植入剂是一种杆状植入物,可在180d内持续释放地塞米松,有效控制玻璃体炎症反应和黄斑水肿,从而降低糖皮质激素使用剂量,减少药物相关不良反应^[3]。以肿瘤坏死因子- α (TNF- α)为首的炎症因子合成和释放增加,破坏视网膜屏障功能,导致视网膜黄斑区液体过度渗入是UME发病的主要机制,靶向抑制TNF- α 可阻断炎症信号传导过程^[4],阿达木单抗是一种抗TNF- α 的人单克隆抗体,具有抗炎和增强抗炎机制的作用,恢复眼部免疫稳态,修复受损视网膜屏障,并可减少激素用量,降低葡萄膜炎复发和视力下降^[5]。本研究尝试采用地塞米松玻璃体腔植入物代替眼表或全身用药,采用阿达木单抗代替传统免疫抑制剂,探讨两种药物联合应用在难治性非感染性UME的应用效果以及对辅助性T细胞17/调节性T细胞(Th17/Treg)细胞因子的影响。

1 对象和方法

1.1 对象 选取2020-01/2022-01我院收治的难治性非感染性UME患者92例131眼,采用随机数字表法分为对照组(46例63眼)和观察组(46例68眼)。纳入标准:(1)经眼底照相、荧光素眼底血管造影和光相断层扫描等检查确诊为非感染性葡萄膜炎;(2)病因均为白塞病,口腔溃疡反复发作伴外阴溃疡、眼炎、皮肤病变和针刺反应中的两种或通过查体、肠镜检查、下消化道造影、血管造影等检查确诊为白塞病;(3)葡萄膜炎主要累及中间部、后部;(4)光相断层扫描检查提示黄斑水肿,中心凹视网膜厚度(CRT) $\geq 400 \mu\text{m}$,荧光素眼底血管造影提示视网膜毛细血管或视网膜静脉存在荧光素渗漏;(5)眼部B超检查提示玻璃体炎性混浊;(6)非接触式眼压计测量眼压正常(10-21 mmHg);(7)既往接受非甾体类抗炎药、糖皮质激素和免疫抑制剂治疗。排除标准:(1)感染性葡萄膜炎;(2)近3mo内接受眼内手术者;(3)具备手术指征,行玻璃体手术治疗者;(4)阿达木单抗禁忌证,如活动性、慢性或局限性感染及反复感染史、非黑色素瘤皮肤癌、心力衰竭等。本研究已经获得我院伦理委员会批准(No.20ZP0105),所有患者均知情同意并签署知情同意书。

1.2 方法

1.2.1 治疗方法 两组患者均口服环孢素A[开始剂量3-5 mg/(kg·d),炎症缓解和视力改善后减少剂量至2-3 mg/(kg·d),直到1 mg/(kg·d)的维持剂量]、醋酸泼尼松片(40 mg/d,病情好转后酌情减量)、环磷酰胺片[2-4 mg/(kg·d),病情好转后酌情减量]。

对照组:接受地塞米松玻璃体腔植入剂治疗。术前1d左氧氟沙星滴眼液(规格5 mL:24.4 mg,国药准字H20090794)点术眼,4次/日,0.4%注射用盐酸丁卡因(规格50 mg,国药准字H20000309)眼表麻醉,消毒铺巾,1%聚维酮碘冲洗结膜囊,于颞下方角膜缘后3.5 mm,应用22G专用注射器穿刺玻璃体腔,植入地塞米松玻璃体腔植入剂(规格0.7 mg,注册证号H20170377),注射完毕结膜囊内涂抹妥布霉素地塞米松眼膏,无菌纱布覆盖。双眼患者两眼注射间隔时间 ≥ 1 mo。治疗后每月随访1次,随访12 mo,随访期间若达再治疗标准,给予口服糖皮质激素治疗。

观察组:接受阿达木单抗皮下注射联合地塞米松玻璃体腔植入剂治疗。地塞米松玻璃体腔植入剂治疗同对照组。阿达木单抗治疗方法:入组当日给予负荷剂量(80 mg)阿达木单抗注射液(规格:40 mg/0.8 mL,批准文号S20160019)皮下注射,1 wk后给予40 mg皮下注射1次,后每隔2 wk皮下注射40 mg,11 wk后若眼部无炎症活动,可逐渐延长给药间隔为每3 wk皮下注射40 mg,每4 wk皮下注射40 mg,每6 wk皮下注射40 mg,若每6 wk给药1次后可维持眼部无炎症活动并持续6 mo,则可停止治疗,治疗周期12 mo。治疗期间若达再治疗标准则重启初始治疗方案^[6]。

再治疗标准^[7]:最佳矫正视力(BCVA)增加 ≥ 0.1 LogMAR;荧光素眼底血管造影显示再次出现弥漫性毛细血管荧光素渗漏;CRT $> 300 \mu\text{m}$ 。

1.2.2 观察指标 分别于治疗前、治疗1、3、6、12 mo测量BCVA、CRT、玻璃体炎性混浊程度、眼压以及Th17/Treg细胞因子。(1)BCVA:采用国际标准视力表检测,结果换算为最小分辨角对数(LogMAR)视力。(2)CRT:采用Spectralis HRA+OCT仪水平和垂直线性扫描患眼中心凹并测量CRT。(3)玻璃体炎性混浊程度:通过眼底彩色照相检查评估,评估标准^[8]:4级:视神经乳头遮蔽,计5分;3级:能看到视神经乳头,但边界模糊,计4分;2级:能看到视网膜血管,计3分;1级:能看到视神经乳头和视网膜血管,计2分;轻微混浊:视盘边界轻度模糊,无法看到神经纤维层的正常条纹和反光,计1分;0级:显示清晰,计0分。(4)Th17/Treg细胞因子检测:采集静脉血3 mL,经离心后获得血清,采用Varioskan LUX全自动酶标仪运用酶联免疫吸附试验检测Th17细胞因子血清白细胞介素(IL)-17、IL-22和Treg细胞因子转化生长因子- β (TGF- β)、IL-10水平。此外,记录纳入患者皮下注射部位局部红斑、特应性皮炎和感染发生情况及结膜下出血、角膜上皮损伤、继发性青光眼、继发性白内障、植入剂迁移入前房、玻璃体积血、眼内炎、视网膜脱离等不良反应发生情况。

统计学分析:采用SPSS 25.00软件分析数据。计量资料经Kolmogorov-Smirnov检验若符合正态分布则以均数 \pm 标准差($\bar{x} \pm s$)表示,两组间比较采用独立样本 t 检验;不

同时间点两组间比较采用重复测量方差分析,各时间点的组间差异比较采用独立样本 *t* 检验,各组内时间差异比较采用 LSD-*t* 检验;若不符合正态分布则以 $M(P_{25}, P_{75})$ 表示,采用 Wilcoxon 秩和检验。计数资料以 $n(\%)$ 表示,两组间比较采用 χ^2 检验,若四格表中存在理论频数小于5的单元格则采用 Fisher 确切概率法。所有统计分析均采用双侧检验,检验水准 $\alpha=0.05$ 。

2 结果

2.1 两组患者基线资料比较 截止末次随访,纳入患者失访3例4眼,其中对照组1例1眼,观察组2例3眼。两组患者年龄、性别、病程、病变部位、随访时间等基线资料比较,差异均无统计学意义($P>0.05$),见表1。

2.2 两组患者治疗前后 BCVA 比较 治疗前后,两组患者 BCVA 比较,具有时间差异性、组间差异性 & 交互效应 ($F_{\text{时间}} = 35.265, P_{\text{时间}} < 0.01; F_{\text{组间}} = 42.027, P_{\text{组间}} < 0.01; F_{\text{组间} \times \text{时间}} = 51.462, P_{\text{组间} \times \text{时间}} < 0.01$),见表2。治疗前,两组患者 BCVA 比较,差异无统计学意义($P>0.05$);治疗1、3、6、12 mo,两组患者 BCVA 均较治疗前改善,且观察组患者 BCVA 均优于对照组,差异均有统计学意义($P < 0.05$)。

2.3 两组患者治疗前后 CRT 比较 治疗前后,两组患者 CRT 比较,具有时间差异性、组间差异性 & 交互效应 ($F_{\text{时间}} = 71.442, P_{\text{时间}} < 0.01; F_{\text{组间}} = 39.522, P_{\text{组间}} < 0.01; F_{\text{组间} \times \text{时间}} = 42.659, P_{\text{组间} \times \text{时间}} < 0.01$),见表3。治疗前,两组患者 CRT 比较,差异无统计学意义($P>0.05$);治疗1、3、6、12 mo,两组患者 CRT 均较治疗前下降,且观察组患者 CRT 均低于对照组,差异均有统计学意义($P < 0.05$),其中对照组患者治疗1、3 mo CRT 持续下降,治疗6 mo CRT 增高后于治疗12 mo 再次下降,观察组患者治疗1、3 mo CRT 持续显著下降并于治疗后6、12 mo 保持缓慢下降。纳入患者治疗前后光相干断层扫描检查结果见图1、2。

2.4 两组患者治疗前后玻璃体炎性混浊程度评分比较 治疗前后,两组患者玻璃体炎性混浊程度评分比较,具有时间差异性、组间差异性 & 交互效应 ($F_{\text{时间}} = 82.162, P_{\text{时间}} < 0.01; F_{\text{组间}} = 73.412, P_{\text{组间}} < 0.01; F_{\text{组间} \times \text{时间}} = 56.092, P_{\text{组间} \times \text{时间}} < 0.01$),见表4。治疗前,两组患者玻璃体炎性混浊程度评分比较,差异无统计学意义($P>0.05$);治疗1、3、6、12 mo,两组患者玻璃体炎性混浊程度评分均较治疗前下降,且观察组患者玻璃体炎性混浊程度评分均低于对照组,差异均有统计学意义($P < 0.05$)。

表1 两组患者基线资料比较

组别	例数/眼数	男 (例,%)	年龄 ($\bar{x} \pm s$, 岁)	病程 ($\bar{x} \pm s$, mo)	病变部位(眼,%)		随访时间 [$M(P_{25}, P_{75})$, mo]
					中间	后部	
对照组	45/62	21(46.7)	56.12±6.29	29.32±3.65	36(58.1)	26(41.9)	19(12,31)
观察组	44/65	20(45.4)	57.02±6.49	30.02±3.42	38(58.5)	27(41.5)	20(13,30)
<i>t/Z</i> ²		0.013	0.664	0.933		0.002	1.730
<i>P</i>		0.909	0.508	0.353		0.964	0.087

注:对照组:接受地塞米松玻璃体腔植入剂治疗;观察组:接受阿达木单抗皮下注射联合地塞米松玻璃体腔植入剂治疗。

表2 两组患者治疗前后 BCVA 比较

组别	眼数	($\bar{x} \pm s$, LogMAR)				
		治疗前	治疗1 mo	治疗3 mo	治疗6 mo	治疗12 mo
对照组	62	0.62±0.12	0.51±0.13	0.49±0.10	0.45±0.11	0.31±0.13
观察组	65	0.61±0.13	0.45±0.11	0.40±0.08	0.33±0.05	0.26±0.04
<i>t</i>		0.450	-2.800	-5.613	-7.975	-2.958
<i>P</i>		0.654	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01

注:对照组:接受地塞米松玻璃体腔植入剂治疗;观察组:接受阿达木单抗皮下注射联合地塞米松玻璃体腔植入剂治疗。

表3 两组患者治疗前后 CRT 比较

组别	眼数	($\bar{x} \pm s$, μm)				
		治疗前	治疗1 mo	治疗3 mo	治疗6 mo	治疗12 mo
对照组	62	452.65±42.35	275.14±65.35	252.37±52.09	301.31±43.26	265.21±102.23
观察组	65	451.12±45.13	240.12±50.32	226.15±42.05	215.65±35.16	213.26±31.65
<i>t</i>		0.197	-3.393	-3.128	-12.271	-3.906
<i>P</i>		0.844	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01

注:对照组:接受地塞米松玻璃体腔植入剂治疗;观察组:接受阿达木单抗皮下注射联合地塞米松玻璃体腔植入剂治疗。

表4 两组患者治疗前后玻璃体炎性混浊程度评分比较

组别	眼数	($\bar{x} \pm s$, 分)				
		治疗前	治疗1 mo	治疗3 mo	治疗6 mo	治疗12 mo
对照组	62	3.02±0.35	2.12±0.26	1.62±0.21	1.61±0.22	1.32±0.20
观察组	65	3.03±0.36	1.82±0.21	1.34±0.16	1.02±0.23	0.69±0.13
<i>t</i>		0.159	-7.169	-8.476	-14.760	-21.143
<i>P</i>		0.874	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01

注:对照组:接受地塞米松玻璃体腔植入剂治疗;观察组:接受阿达木单抗皮下注射联合地塞米松玻璃体腔植入剂治疗。

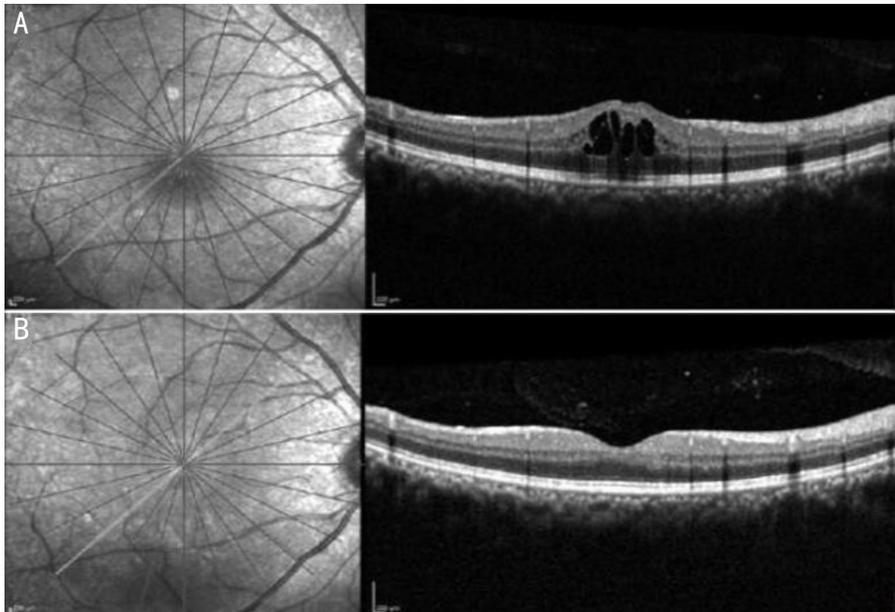


图1 患者,女,30岁,临床诊断为白塞氏病 A:光学相干断层扫描显示黄斑水肿;B:接受环孢素A、醋酸泼尼松、环磷酰胺和地塞米松玻璃体腔植入剂治疗3 wk后视网膜内液体消退,CRT降至302 μm 。

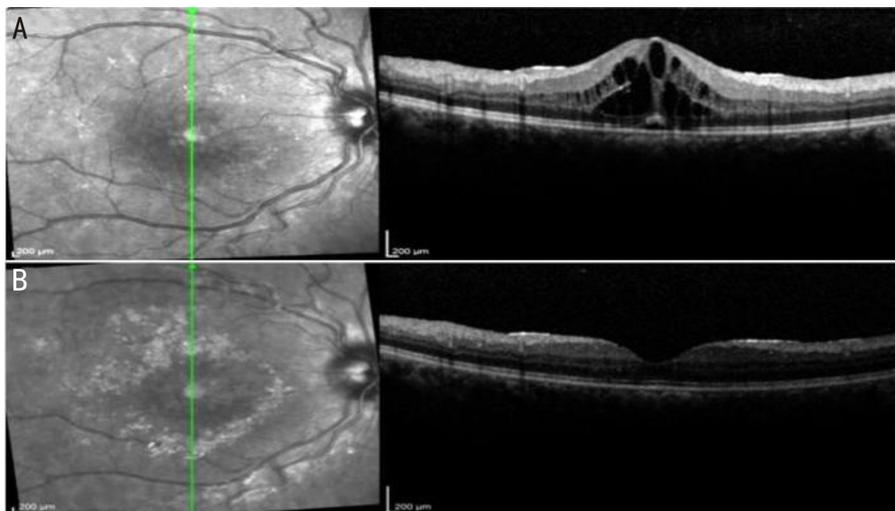


图2 患者,男,39岁,临床诊断为白塞氏病 A:光学相干断层扫描显示黄斑水肿,CRT增厚;B:接受环孢素A、醋酸泼尼松、环磷酰胺,阿达木单抗皮下注射联合地塞米松玻璃体腔植入剂治疗3 wk后视网膜内液体消退,CRT降至286 μm 。

2.5 两组患者治疗前后 Th17/Treg 细胞因子比较 治疗前后,两组患者血清 IL-17、IL-22、TGF- β 、IL-10 水平比较,均具有时间差异性、组间差异性 & 交互效应 ($F_{\text{时间}} = 36.152, 53.652, 69.814, 77.952$, 均 $P_{\text{时间}} < 0.01$; $F_{\text{组间}} = 46.281, 69.152, 53.084, 80.352$, 均 $P_{\text{组间}} < 0.01$; $F_{\text{组间} \times \text{时间}} = 33.295, 77.058, 68.295, 72.154$, 均 $P_{\text{组间} \times \text{时间}} < 0.01$), 见表 5。治疗前,两组患者血清 IL-17、IL-22、TGF- β 、IL-10 水平比较,差异均无统计学意义 ($P > 0.05$); 治疗 1、3、6、12 mo, 两组患者血清 IL-17、IL-22 水平均较治疗前下降, TGF- β 、IL-10 水平均较治疗前增高, 且观察组患者血清 IL-17、IL-22 水平均低于对照组, TGF- β 、IL-10 水平均高于对照组, 差异均有统计学意义 ($P < 0.05$)。

2.6 两组患者治疗前后眼压比较 治疗前后, 两组患者眼压比较, 无时间差异性、组间差异性 & 交互效应 ($F_{\text{时间}} = 1.022, P_{\text{时间}} = 0.153$; $F_{\text{组间}} = 0.852, P_{\text{组间}} = 0.385$; $F_{\text{组间} \times \text{时间}} = 0.779, P_{\text{组间} \times \text{时间}} = 0.415$), 见表 6。

2.7 两组患者不良反应比较 治疗及随访期间, 两组患者均未出现继发性青光眼、植入剂迁移入前房、玻璃体积血、眼内炎和视网膜脱离, 对照组患者 1 例 2 眼结膜下少量出血, 2 例 2 眼角膜上皮损伤, 未特殊处理自行缓解; 观察组患者 1 例 2 眼轻度结膜下出血, 2 例注射部位局部红斑, 未出现特异性皮炎、感染现象。两组患者不良反应发生率比较, 差异无统计学意义 ($P > 0.05$)。

3 讨论

目前, 难治性非感染性 UME 治疗主要以应用糖皮质激素和免疫抑制剂为主, 传统局部糖皮质激素治疗需要频繁使用, 含有防腐剂对眼表具有一定毒性, 且无法进入眼球后部结构, 效果并不理想, 常规免疫抑制剂治疗则有相当一部分患者病情不能得到有效控制^[9]。

地塞米松玻璃体腔植入剂是一种可生物降解、缓释植入剂, 植入后允许 700 μg 地塞米松在眼内逐渐释放, 在植入后前 2 mo 达峰值后稳定下降, 效果延长至 6 mo, 药物释

表5 两组患者治疗前后 Th17/Treg 细胞因子比较

($\bar{x} \pm s$, pg/mL)

组别	例数	IL-17				
		治疗前	治疗 1 mo	治疗 3 mo	治疗 6 mo	治疗 12 mo
对照组	45	35.02±9.65	32.12±6.24	31.32±5.12	30.35±7.35	24.35±6.35
观察组	44	35.11±9.54	29.35±6.45	24.35±5.13	23.02±4.04	21.05±3.42
<i>t</i>		0.044	2.059	6.415	5.812	3.042
<i>P</i>		0.965	0.043	<0.001	<0.001	0.003
组别	例数	IL-22				
		治疗前	治疗 1 mo	治疗 3 mo	治疗 6 mo	治疗 12 mo
对照组	45	47.85±12.15	42.02±10.28	36.05±9.45	35.62±8.59	28.35±5.12
观察组	44	48.02±12.32	37.12±9.07	32.65±5.42	26.35±5.43	24.01±4.35
<i>t</i>		0.066	2.382	2.076	6.070	4.305
<i>P</i>		0.948	0.019	0.041	<0.001	<0.001
组别	例数	TGF-β				
		治疗前	治疗 1 mo	治疗 3 mo	治疗 6 mo	治疗 12 mo
对照组	45	389.65±25.41	396.35±26.45	401.42±22.05	405.12±25.12	422.02±51.02
观察组	44	390.24±25.39	413.12±36.35	423.05±38.12	430.21±40.95	438.65±19.72
<i>t</i>		0.110	2.493	3.286	3.493	2.019
<i>P</i>		0.913	0.015	0.002	0.001	0.047
组别	例数	IL-10				
		治疗前	治疗 1 mo	治疗 3 mo	治疗 6 mo	治疗 12 mo
对照组	45	8.21±2.14	8.92±2.24	9.52±2.13	9.65±2.51	10.02±2.11
观察组	44	8.19±2.05	11.24±2.16	12.82±2.35	13.02±2.45	13.65±2.55
<i>t</i>		0.045	4.972	6.944	6.408	7.324
<i>P</i>		0.964	<0.001	<0.001	<0.001	<0.001

注:对照组:接受地塞米松玻璃体腔植入剂治疗;观察组:接受阿达木单抗皮下注射联合地塞米松玻璃体腔植入剂治疗。

表6 两组患者治疗前后眼压比较

($\bar{x} \pm s$, mmHg)

组别	眼数	治疗前	治疗 1 mo	治疗 3 mo	治疗 6 mo	治疗 12 mo
对照组	62	15.32±3.62	16.35±2.05	15.92±2.11	16.12±2.07	15.65±2.31
观察组	65	15.41±3.26	16.05±2.11	15.72±2.33	15.98±2.13	15.42±2.37

注:对照组:接受地塞米松玻璃体腔植入剂治疗;观察组:接受阿达木单抗皮下注射联合地塞米松玻璃体腔植入剂治疗。

放后被乙醇酸和乳酸生物降解为二氧化碳和水,无毒性,因此其疗效持久且安全性高,被美国食品和药物管理局(FDA)及我国国家药品监督管理局批准用于治疗视网膜静脉阻塞和非感染性葡萄膜炎引起的黄斑水肿^[10]。地塞米松玻璃体腔植入剂的临床疗效已被多数研究证实,本研究对照组患者采用地塞米松玻璃体腔植入剂治疗,治疗后BCVA较治疗前改善,CRT、玻璃体炎性混浊程度评分较治疗前降低,表明地塞米松玻璃体腔植入剂治疗难治性非感染性UME可减轻黄斑水肿,抑制玻璃体炎症,改善视力。Kang等^[11]研究证实在单次地塞米松玻璃体腔植入后1 mo,非感染性葡萄膜炎顽固性黄斑水肿患者CRT显著下降,效果可持续6 mo,且安全性可接受。Zeng等^[12]对首次接受地塞米松玻璃体腔植入剂治疗的非感染性葡萄膜炎患者随访至少12 wk,发现治疗后1 wk,1、3、6 mo BCVA和CRT均明显改善。本研究中对照组患者BCVA、CRT、玻璃体炎性混浊程度评分在治疗6 mo时改善幅度平稳,甚至CRT出现反弹,分析与地塞米松玻璃体腔植入剂药效降低有关,患者往往需多次接受玻璃体腔植入治疗。

阿达木单抗是一种全人源化抗TNF-α的免疫球蛋白G(IgG)1单克隆抗体,通过特异性结合可溶性或细胞膜表面跨膜TNF-α并阻断其与TNF受体结合使TNF-α丧失生物学活性,从而发挥抗炎生物学效应^[13]。阿达木单抗是首个被美国FDA批准的全人源化抗TNF-α单克隆抗体,主要用于治疗类风湿性关节炎、强制性脊柱炎、银屑病、克罗恩病、非感染性葡萄膜炎等免疫相关疾病^[14],2020年我国首次批准阿达木单抗用于治疗糖皮质激素耐药、需节制使用糖皮质激素或存在糖皮质激素禁忌的非感染性葡萄膜炎^[14]。但国内目前缺乏阿达木单抗治疗非感染性葡萄膜炎的报道,本研究结果显示,观察组患者治疗1、3、6、12 mo BCVA均优于对照组,CRT、玻璃体炎性混浊程度评分均低于对照组,提示联合阿达木单抗与地塞米松玻璃体腔植入剂可更有效地减少黄斑水肿程度和玻璃体炎性混浊,改善视力,有效维持时间长于对照组。VISUAL I、II、III期研究也显示阿达木单抗可降低非感染性葡萄膜炎治疗失败率,减少激素使用剂量^[15-17]。分析原因为阿达木单抗与地塞米松玻璃体腔植入剂联合应用时可更

有效控制局部炎症反应,减轻血-视网膜屏障损伤和细胞外液渗漏有关。

本研究发现,阿达木单抗可调节 Th17/Treg 细胞因子,恢复眼部免疫稳态,两组患者治疗后血清 IL-17、IL-22 水平均低于治疗前,TGF- β 、IL-10 水平均高于治疗前,且观察组治疗后血清 IL-17、IL-22 水平低于对照组,血清 TGF- β 、IL-10 水平高于对照组,表明经阿达木单抗和(或)地塞米松玻璃体腔植入剂干预后 Th17/Treg 细胞因子失衡得以纠正。Walscheid 等^[18] 研究显示非感染性葡萄膜炎患者外周血中 Th17 细胞占比较高,Treg 细胞占比降低,经阿达木单抗治疗后 Th17/Treg 明显降低。分析原因为非感染性葡萄膜炎发病过程中,效应 CD4⁺T 淋巴细胞在视网膜浸润和激活,Th17 过度分化合成 IL-17,同时 Treg 细胞增殖受抑制,加剧炎症反应和血-视网膜屏障破坏^[19]。阿达木单抗可抑制炎症反应,增强机体抗炎功能,加速恢复眼部免疫稳态,进而缓解局部炎症反应,促使黄斑水肿消退,改善视力。

此外,本研究未观察到地塞米松玻璃体腔植入剂、阿达木单抗治疗过程中相关严重不良反应的发生,未发现眼压增高现象,不良反应仅为轻微症状,说明阿达木单抗和地塞米松玻璃体腔植入剂均有较高的安全性。

综上,对于难治性非感染性 UME,在地塞米松玻璃体腔植入剂治疗基础上联合阿达木单抗皮下注射可增强治疗效果,更显著促使黄斑水肿消退,减轻玻璃体炎性混浊,改善视力。本研究创新性在于将地塞米松玻璃体腔植入剂与阿达木单抗用于难治性非感染性 UME 治疗,为临床治疗提供了新的策略,局限性在于样本量较少,随访时间有限,其远期疗效仍待大样本研究加以证实。

参考文献

[1] Massa H, Pipis SY, Adewoyin T, et al. Macular edema associated with non-infectious uveitis: pathophysiology, etiology, prevalence, impact and management challenges. *Clin Ophthalmol*, 2019, 13: 1761-1777.

[2] Tomkins-Netzer O, Lightman SL, Burke AE, et al. Seven-year outcomes of uveitic macular edema: the multicenter uveitis steroid treatment trial and follow-up study results. *Ophthalmology*, 2021, 128(5):719-728.

[3] Massa H, Georgoudis P, Panos GD. Dexamethasone intravitreal implant (OZURDEX®) for macular edema secondary to noninfectious uveitis: a review of the literature. *Ther Deliv*, 2019, 10(6):343-351.

[4] Barry RJ, Tallouzi MO, Bucknall N, et al. Anti-tumour necrosis factor biological therapies for the treatment of uveitic macular oedema (UMO) for non-infectious uveitis. *Cochrane Database Syst Rev*, 2018, 12(12):CD012577.

[5] Suhler EB, Jaffe GJ, Fortin E, et al. Long-term safety and efficacy of adalimumab in patients with noninfectious intermediate uveitis, posterior uveitis, or panuveitis. *Ophthalmology*, 2021, 128(6):899-909.

[6] Martín-Varillas JL, Calvo-Río V, Beltrán E, et al. Successful optimization of adalimumab therapy in refractory uveitis due to behçet's disease. *Ophthalmology*, 2018, 125(9):1444-1451.

[7] 叶娅, 宋艳萍. 地塞米松玻璃体腔植入剂治疗活动性非感染性葡萄膜炎黄斑水肿的疗效观察. *中华眼底病杂志*, 2020, 36(9): 691-696.

[8] Madow B, Galor A, Feuer WJ, et al. Validation of a photographic vitreous haze grading technique for clinical trials in uveitis. *Am J Ophthalmol*, 2011, 152(2):170-176.e1.

[9] Gulati N, Forooghian F, Lieberman R, et al. Vascular endothelial growth factor inhibition in uveitis: a systematic review. *Br J Ophthalmol*, 2011, 95(2):162-165.

[10] Yuan QZ, Liu YL, Gou YQ, et al. Efficacy and safety of the dexamethasone implant in vitrectomized and nonvitrectomized eyes with diabetic macular edema: a systematic review and meta-analysis. *Front Pharmacol*, 2022, 13:1029584.

[11] Kang EYC, Garg SJ, Chen HF, et al. Intravitreal dexamethasone implants for refractory macular edema in eyes with noninfectious uveitis. *J Clin Med*, 2021, 10(17):3762.

[12] Zeng S, Yang L, Bai F, et al. Intravitreal dexamethasone implant for noninfectious uveitis in Chinese patients. *Int Ophthalmol*, 2022, 42(7):2063-2069.

[13] Zhao SZ, Chadwick L, Mysler E, et al. Review of biosimilar trials and data on adalimumab in rheumatoid arthritis. *Curr Rheumatol Rep*, 2018, 20(10):57.

[14] 张传宏, 胡淑娴, 潘燕婷, 等. 阿达木单抗治疗非感染性葡萄膜炎研究进展. *国际眼科杂志*, 2021, 21(9):1561-1565.

[15] Jaffe GJ, Dick AD, Brézín AP, et al. Adalimumab in patients with active noninfectious uveitis. *N Engl J Med*, 2016, 375(10):932-943.

[16] Nguyen QD, Merrill PT, Jaffe GJ, et al. Adalimumab for prevention of uveitic flare in patients with inactive non-infectious uveitis controlled by corticosteroids (VISUAL II): a multicentre, double-masked, randomised, placebo-controlled phase 3 trial. *Lancet*, 2016, 388(10050):1183-1192.

[17] Suhler EB, Adán A, Brézín AP, et al. Safety and efficacy of adalimumab in patients with noninfectious uveitis in an ongoing open-label study: visual III. *Ophthalmology*, 2018, 125(7):1075-1087.

[18] Walscheid K, Weinlage T, Foell D, et al. Effect of adalimumab on peripheral blood mononuclear cells in non-infectious uveitis. *Ocul Immunol Inflamm*, 2019, 27(2):330-337.

[19] Chen YH, Lightman S, Calder VL. CD4⁺T-cell plasticity in non-infectious retinal inflammatory disease. *Int J Mol Sci*, 2021, 22(17): 9584.