

葡萄膜炎的治疗进展

白旭旭¹, 王理论²

¹延安大学, 陕西 延安

²延安大学附属医院, 陕西 延安

收稿日期: 2022年11月21日; 录用日期: 2022年12月15日; 发布日期: 2022年12月27日

摘要

本文旨在对葡萄膜炎的治疗方法进行总结和探讨。葡萄膜炎是一类常见眼科致盲疾病, 病因复杂、种类繁多, 发病机制涉及感染、自身免疫等多种机制且尚未完全阐明。通过参阅国内外相关文献发现, 类固醇激素、免疫抑制剂、生物制剂药物是治疗葡萄膜炎的主要措施; 随着医疗技术的进展, 一些新型治疗手段比如基因治疗、RNA干扰等技术也将逐步用于葡萄膜炎的治疗。

关键词

葡萄膜炎, 治疗, 糖皮质激素, 免疫抑制剂, 生物制剂, 基因治疗, RNA干扰

Progress in the Treatment of Uveitis

Xuxu Bai¹, Lilun Wang²

¹Yan'an University, Yan'an Shaanxi

²Affiliated Hospital of Yan'an University, Yan'an Shaanxi

Received: Nov. 21st, 2022; accepted: Dec. 15th, 2022; published: Dec. 27th, 2022

Abstract

This paper aims to summarize and explore the treatment of uveitis. Uveitis is a kind of common ophthalmic blindness disease, with complex etiology and various types. The pathogenesis involves various mechanisms, such as infection and autoimmunity, and it has not been fully clarified. Through the relevant domestic and international literature, steroid hormones, immunosuppressants and biological agents are the main measures for the treatment of uveitis; with the progress of medical technology, some new treatment methods such as gene therapy and RNA interference will be gradually used in the treatment of uveitis.

Keywords

Uveitis, Treatment, Corticosteroids, Immunosuppressors, Biologics, Gene Therapy, RNA Interference

Copyright © 2022 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

葡萄膜炎是一种常见的、威胁视力的炎性眼病, 见于任何年龄, 常累及双眼, 反复发作, 可由多种原因引起, 并可产生一些严重的并发症, 严重者可致盲[1]。在欧美国家由葡萄膜炎导致的法定盲约有5%~10%, 在不发达国家葡萄膜炎的患病率及视力损害程度更为严重[2]。葡萄膜炎涉及多种机制且尚未明了, 因而葡萄膜炎的一直以来都是临床治疗上非常棘手的问题[3]。葡萄膜炎的治疗目前类固醇激素仍然是一线用药, 对于慢性复发性或顽固性葡萄膜炎除了局部及全身使用激素外, 还可用免疫抑制剂和生物制剂[1][4]; 不同药物各有其适用范围和不良反应, 根据不同患者病情选择合适治疗方案、控制疾病进展、减少并发症的发生[5]; 随着医疗技术的进展, 一些新型治疗技术也将逐步用于葡萄膜炎的治疗。

2. 治疗原则

葡萄膜炎的治疗原则是控制炎症、减少复发、预防并发症、保护视功能。激素作为非感染性葡萄膜炎的一线用药, 是炎症活动期治疗的重要方法, 其次是免疫抑制剂、生物制剂和对症辅助治疗[3]。

3. 糖皮质激素

糖皮质激素具有抗炎和免疫抑制作用, 可减轻水肿、渗出和抑制炎性介质释放[3]。在葡萄膜炎的治疗中糖皮质激素的使用方式主要有3种, 分别是局部点眼、局部注射、全身给药[6]。常用滴眼剂(膏)有0.1%地塞米松、1%泼尼松龙、0.1%氟米龙和0.5%氯替泼诺[3]。对于急性严重的前房炎性反应, 应选用作用强的糖皮质激素滴眼剂, 如0.1%地塞米松、1%醋酸泼尼松龙; 最初可15 min至半小时点眼1次, 点眼数次后可改为每小时1次; 对于中度炎性反应, 则应降低点眼的频度至每天3或4次; 对轻度炎性反应, 则宜选用作用较弱的糖皮质激素滴眼剂, 海天点眼1~3次[7]。局部注射分为结膜下注射、Tenon囊注射及玻璃体腔注射。结膜下注射或Tenon囊注射常用于严重的前房积脓性前葡萄膜炎患者, 尤其伴有前房大量纤维膜渗出和前房积脓患者[7], 可行结膜下注射糖皮质激素(如地塞米松2.5 mg), 但一般不宜多次注射; 此外, 患者角膜上皮有损伤者和不宜使用糖皮质激素点眼者, 也可以考虑结膜下注射激素[7]。绝大多数前葡萄膜炎而言, 局部用药可达到满意疗效。糖皮质激素局部给药通常用于治疗前葡萄膜炎, 药物在前房内达到治疗浓度时一般比口服或静脉注射糖皮质激素产生更少的全身副作用[8]。但是由于鼻泪管的引流及角膜的低渗透性使得局部用药(滴眼液)通常难以在眼后节达到有效药物浓度; 同样局部注射药物由于巩膜、结膜淋巴管、脉络膜和RPE层等物理屏障的阻挡, 也会使药物进入眼内浓度不确定, 且药物治疗维持时间短[9]。玻璃体腔注射糖皮质激素是通过阻止白细胞迁移, 减少纤维蛋白沉积, 稳定内皮细胞紧密连接, 从而抑制VEGF和促炎细胞因子的合成, 进一步减轻黄斑水肿[10]。玻璃体腔注射的常用药物有曲安奈德(triamcinolone acetonide, TA)、氟西奈德(flucinolone acetonide, FA)、地塞米松(dexamethasone, DEX)。有研究表明, 眼部注射IVTA虽可减轻黄斑水肿, 但

并不能从根本上解决问题, 病情易复发; 重复注射 IVTA 不会降低疗效但会导致高眼压和及白内障的发生[11]。0.18 mg 醋酸氟轻松治疗慢性复发性葡萄膜炎时, 通过 25G 针头的注射器植入玻璃体腔, 植入后 3 年内缓慢释放低剂量类固醇结果发现植入患者黄斑水肿明显减轻且中央视网膜厚度在注射后的 1 年内保持稳定, 但仍然有一定的副作用[12]。玻璃体腔 DEX 注射可显著改善葡萄膜炎导致的黄斑水肿, 降低中央视网膜厚度, 提高视力, 但 DEX 起效期仅 6 个月, 需再次植入; 重复植入会增加高眼压的发生率[13][14]。

4. 免疫抑制剂

当糖皮质激素治疗无效或病情反复发作时, 应及时加用免疫抑制剂作为辅助治疗以控制病情进展、减少激素用量及其副作用, 对于某些特定疾病如 Behcet 病、复发性 Vogt-Koyanagi-Harada 综合征、地图状脉络膜炎、多灶性脉络膜炎、幼年性关节炎合并葡萄膜炎, 通常需联合免疫抑制剂治疗[3][15]。常用药物如甲氨蝶呤、硫唑嘌呤、环孢霉素、苯丁酸氮芥等。甲氨蝶呤的使用可减少糖皮质激素使用剂量, 多数患者对甲氨蝶呤耐受性较好, 但甲氨蝶呤有胃肠道不耐受、肝酶升高等副作用[16]。硫唑嘌呤是治疗 Behcet 病相关葡萄膜炎的首选药物之一[17]; 有研究[18]发现分析发现, 单用硫唑嘌呤治疗的患者葡萄膜炎控制率为 76.5%, 联合其他免疫抑制剂治的控制率反而下降, 可见硫唑嘌呤的使用大大降低了其他免疫抑制剂及糖皮质激素的使用量。环孢素是一种从丝状真菌培养液中分离出来的由 11 个氨基酸组成的环肽, 是一种神经钙调蛋白抑制剂, 可竞争性结合并抑制钙调神经蛋白, 具有强效免疫抑制作用, 是较强的选择性作用于 T 细胞的第三代免疫抑制剂, 可减少各种促炎细胞因子的产生。环孢素联合小剂量糖皮质激素是治疗 Behcet 病的首选方案[19]。有研究[20]表明其联合糖皮质激素能够有效控制眼部炎症, 成年人剂量在每日 200 mg 对炎症控制具有一定优势。环孢素常见的副作用有肾毒性、肝毒性、肝毒性和高血压等[19][20]。苯丁酸氮芥是氮芥衍生物, 主要通过抑制 B 淋巴细胞发挥免疫抑制作用; 作为一种烷基化剂, 苯丁酸氮芥会干扰 DNA 复制和 RNA 转录, 最终导致核酸功能的破坏, 进而对 T、B 淋巴细胞产生抑制效应。有研究[21]表明, 苯丁酸氮芥可长期缓解白塞病葡萄膜炎症状其作用相对温和, 不良反应较小。此药物主要用于顽固性、复发性葡萄膜炎、交感性眼炎、视网膜血管炎、视网膜炎、反复发生前房积脓、对激素或其他免疫抑制剂无应答幼年特发性关节炎相关性葡萄膜炎的治疗[5][22]。苯丁酸氮芥最常见不良反应为骨髓抑制、肝肾功能损害、不育或闭经、继发感染等[5]。

5. 生物制剂

有大量研究表明, 肿瘤坏死因子(tumor necrosis factor, TNF)——阿达木单抗(Adalimumab, ADA)在控制葡萄膜炎疾病活动、维持缓解中具有显著优势; TNF- α 是葡萄膜炎疾病发展中的关键促炎因子, 由此抑制 TNF- α 表达有利于炎症的控制; 基于这一点, 抗 TNF 治疗逐渐成为临床工作中治疗葡萄膜炎的方式之一[23][24]。ADA 是目前唯一被美国 FDA 批准用于治疗非感染性葡萄膜炎的生物制剂[25]。ADA 可特异性结合 TNF- α 并阻断与 p55、p75 细胞表面受体而发挥作用; 以皮注射方式给药, 首剂 80 mg, 1 周后注射 40 mg, 以后每 2 周 40 mg [5]。ADA 在 2006 年首次被用于治疗 19 例成年患者的难治性葡萄膜炎, 其中有 12 例患者在 1 年后炎症基本得到控制, 治疗期间均未见严重不良反应[26]。有临床试验[27]专门评估了 ADA 的安全性和有效性: 试验纳入 371 例葡萄膜炎患者, 每隔 1 周给予患者 40 mg ADA 皮下注射, 最终结果显示接受 ADA 治疗的活动性非感染性葡萄膜炎患者眼部炎症可达到完全静止状态, 能够明显改善视力同时减少激素的使用量。Burmester [28]等报道了一项关于 ADA 最大的临床试验安全分析: ADA 最主要的不良反应是感染, 约占 41%, 其次是继发恶性肿瘤(0.7%), 其他包括机会性感染、肺结核、脱髓鞘疾病。

6. 基因治疗

基因治疗是当前医学热门领域, 相对于生物治疗而言, 基因治疗可以避免重复给药、价格昂贵及因反复眼内注射产生的不良反应等问题[1]。基因治疗是通过靶向持续向眼内递送治疗性蛋白质来治疗复杂的获得性疾病, 例如涉及血管生成、炎症和变性的疾病[29]。基因治疗技术中基因转载技术更有优势, 它可以使局部组织持续表达治疗性细胞因子[1]。有研究[30]结果表明, 全身腺病毒介导的白细胞介素(IL)-10基因治疗对免疫介导的眼部和全身炎症具有抗炎作用, 此方法为葡萄膜炎的治疗提供了新的可能。Tsai ML 等人的研究[31]表明, 表达 IL-1Ra 和 IL-10 的病毒载体的前房递送可以有效治疗小鼠实验性葡萄膜炎, 而不会导致全身免疫抑制, 这表明免疫调节基因的眼内递送可能为发现更有效的葡萄膜炎治疗方法提供机会。Agarwal RK [32]等人研究实验性自身免疫性葡萄膜炎(EAU)的基因治疗表明免疫球蛋白基因疗法不仅可以在幼稚中诱导表位特异性保护, 还可以在已经启动的受体中诱导表位特异性保护, 从而为治疗已建立的自身免疫提供方案。

7. RNA 干扰(RNAi)技术

RNAi 现在正被用作治疗 EAU 的强大工具。白细胞在葡萄膜炎等眼部疾病中起着关键作用, 而细胞间粘附分子(ICAM)-1 对于白细胞的迁移至关重要[33], 所以控制 ICAM-1 的表达可进一步治疗葡萄膜炎[34]。有研究[35]表明, 该质粒介导的 siRNA 表达可有效、特异性地下调 ICAM-1 基因表达, 表明 ICAM-1 表达可以被体内鼠视网膜中的质粒 siRNA 沉默; 由此可见下调 ICAM-1 基因表达可达到治疗葡萄膜炎的目的。已经证实, 诱导协同刺激分子 ICOS (inducible co-stimulator, ICOS)在 EAU 中可上调一些炎症因子的活性。有研究[36]证实, 玻璃体内注射靶向 ICOS 的 siRNA 质粒有效地下调了 ICOS 的表达, 并且非常有效地抑制了正在进行的 EAU 过程, 而对全身细胞免疫没有任何副作用。

8. 展望

随着分子生物学的发展, 新型的生物制剂及基因治疗等新方法为自身免疫性葡萄膜炎的治疗带来了希望。由于免疫抑制药物的副作用最终可能会被一些新型免疫调节剂及新型治疗方法所取代, 这需要 we 们积极、努力探索打开新世界的大门。

参考文献

- [1] 何宇, 石晶明. 葡萄膜炎的治疗进展[J]. 中国实用眼科杂志, 2012, 30(7): 765-768.
- [2] London, N.J., Rathinam, S.R. and Cunningham, E.J. (2010) The Epidemiology of Uveitis in Developing Countries. *International Ophthalmology Clinics*, **50**, 1-17. <https://doi.org/10.1097/IIO.0b013e3181d2cc6b>
- [3] 郑曰忠. 重视葡萄膜炎药物治疗研究, 提高葡萄膜炎药物治疗效果[J]. 中华眼底病杂志, 2010(5): 404-408.
- [4] 郑曰忠. 葡萄膜炎的临床治疗研究进展[J]. 中华眼科杂志, 2008(10): 952-955.
- [5] 张传宏, 薛黎萍. 非感染性葡萄膜炎药物治疗进展[J]. 国际眼科纵览, 2021, 45(2): 89-98.
- [6] Burkholder, B.M. and Jabs, D.A. (2021) Uveitis for the Non-Ophthalmologist. *BMJ*, **372**, m4979. <https://doi.org/10.1136/bmj.m4979>
- [7] 中华医学会眼科学分会眼免疫学组. 我国急性前葡萄膜炎临床诊疗专家共识(2016年) [J]. 中华眼科杂志, 2016, 52(3): 164-166.
- [8] Gaudio, P. (2004) A Review of Evidence Guiding the Use of Corticosteroids in the Treatment of Intraocular Inflammation. *Ocular Immunology and Inflammation*, **12**, 169-192. <https://doi.org/10.1080/092739490500192>
- [9] Modorati, G. and Miserocchi, E. (2012) Intravitreal Injection Therapy in the Treatment of Noninfectious Uveitis. *Developments in Ophthalmology*, **51**, 110-121. <https://doi.org/10.1159/000336471>
- [10] 宋佳忆, 陈婷, 艾明. 玻璃体腔注药治疗非感染性葡萄膜炎黄斑水肿的研究现状与进展[J]. 中华眼底病杂志, 2022, 38(5): 410-414.

- [11] Sallam, A., Taylor, S.R., Habet-Wilner, Z., *et al.* (2012) Repeat Intravitreal Triamcinolone Acetonide Injections in Uveitic Macular Oedema. *Acta Ophthalmologica*, **90**, e323-e325. <https://doi.org/10.1111/j.1755-3768.2011.02247.x>
- [12] Jaffe, G.J., Foster, C.S., Pavesio, C.E., *et al.* (2019) Effect of an Injectable Fluocinolone Acetonide Insert on Recurrence Rates in Chronic Noninfectious Uveitis Affecting the Posterior Segment: Twelve-Month Results. *Ophthalmology*, **126**, 601-610. <https://doi.org/10.1016/j.ophtha.2018.10.033>
- [13] Bahadorani, S., Krambeer, C., Wannamaker, K., *et al.* (2018) The Effects of Repeated Ozurdex Injections on Ocular Hypertension. *Clinical Ophthalmology*, **12**, 639-642. <https://doi.org/10.2147/OPTH.S148990>
- [14] Mathis, T., Cerquaglia, A., Weber, M., *et al.* (2021) Uveitis Treated with Dexamethasone Implant. *Retina*, **41**, 620-629. <https://doi.org/10.1097/IAE.0000000000002901>
- [15] Wakefield, D., McCluskey, P., Wildner, G., *et al.* (2017) Inflammatory Eye Disease: Pre-Treatment Assessment of Patients Prior to Commencing Immunosuppressive and Biologic Therapy: Recommendations from an Expert Committee. *Autoimmunity Reviews*, **16**, 213-222. <https://doi.org/10.1016/j.autrev.2017.01.003>
- [16] Gangaputra, S., Newcomb, C.W., Liesegang, T.L., *et al.* (2009) Methotrexate for Ocular Inflammatory Diseases. *Ophthalmology*, **116**, 2188-2198. <https://doi.org/10.1016/j.ophtha.2009.04.020>
- [17] Hatemi, G., Christensen, R., Bang, D., *et al.* (2018) 2018 Update of the EULAR Recommendations for the Management of Behcet's Syndrome. *Annals of Rheumatic Diseases*, **77**, 808-818. <https://doi.org/10.1136/annrheumdis-2018-213225>
- [18] Pasadhika, S., Kempen, J.H., Newcomb, C.W., *et al.* (2009) Azathioprine for Ocular Inflammatory Diseases. *The American Journal of Ophthalmology*, **148**, 500-509. <https://doi.org/10.1016/j.ajo.2009.05.008>
- [19] Kim, E.C. and Foster, C.S. (2006) Immunomodulatory Therapy for the Treatment of Ocular Inflammatory Disease: Evidence-Based Medicine Recommendations for Use. *International Ophthalmology Clinics*, **46**, 141-164. <https://doi.org/10.1097/00004397-200604620-00013>
- [20] Kacmaz, R.O., Kempen, J.H., Newcomb, C., *et al.* (2010) Cyclosporine for Ocular Inflammatory Diseases. *Ophthalmology*, **117**, 576-584. <https://doi.org/10.1016/j.ophtha.2009.08.010>
- [21] Zaghero, J.M., Yamamoto, M.M., Souza, M.B., *et al.* (2010) Chlorambucil and Cyclosporine A in Brazilian Patients with Behcet's Disease Uveitis: A Retrospective Study. *Arquivos Brasileiros de Oftalmologia*, **73**, 40-46. <https://doi.org/10.1590/S0004-27492010000100007>
- [22] 白琳, 杨培增. 白塞病葡萄膜炎的治疗与展望[J]. 中华实验眼科杂志, 2016, 34(8): 761-764.
- [23] 樊帆, 周旻, 罗怡. 抗肿瘤坏死因子- α 制剂治疗葡萄膜炎研究进展[J]. 中华眼科杂志, 2013, 49(3): 285-288.
- [24] 张传宏, 胡淑娟, 潘燕婷, 等. 阿达木单抗治疗非感染性葡萄膜炎研究进展[J]. 国际眼科杂志, 2021, 21(9): 1561-1565.
- [25] 彭宇, 邱新文, 叶波, 等. 阿达木单抗治疗非感染性葡萄膜炎[J]. 国际眼科纵览, 2022, 46(4): 336-340.
- [26] Diaz-Llopis, M., Garcia-Delpech, S., Salom, D., *et al.* (2008) Adalimumab Therapy for Refractory Uveitis: A Pilot Study. *Journal of Ocular Pharmacology and Therapeutics*, **24**, 351-361. <https://doi.org/10.1089/jop.2007.0104>
- [27] Suhler, E.B., Adán, A., Brézin, A.P., *et al.* (2018) Safety and Efficacy of Adalimumab in Patients with Noninfectious Uveitis in an Ongoing Open-Label Study: VISUAL III. *Ophthalmology*, **125**, 1075-1087. <https://doi.org/10.1016/j.ophtha.2017.12.039>
- [28] Burmester, G.R., Gordon, K.B., Rosenbaum, J.T., *et al.* (2020) Long-Term Safety of Adalimumab in 29,967 Adult Patients from Global Clinical Trials across Multiple Indications: An Updated Analysis. *Advances in Therapy*, **37**, 364-380. <https://doi.org/10.1007/s12325-019-01145-8>
- [29] Srivastava, A., Rajappa, M. and Kaur, J. (2010) Uveitis: Mechanisms and Recent Advances in Therapy. *Clinica Chimica Acta*, **411**, 1165-1171. <https://doi.org/10.1016/j.cca.2010.04.017>
- [30] De Kozak, Y., Thillaye-Goldenberg, B., Naud, M.C., *et al.* (2002) Inhibition of Experimental Autoimmune Uveoretinitis by Systemic and Subconjunctival Adenovirus-Mediated Transfer of the Viral IL-10 Gene. *Clinical & Experimental Immunology*, **130**, 212-223. <https://doi.org/10.1046/j.1365-2249.2002.01969.x>
- [31] Trittibach, P., Barker, S.E., Broderick, C.A., *et al.* (2008) Lentiviral-Vector-Mediated Expression of Murine IL-1 Receptor Antagonist or IL-10 Reduces the Severity of Endotoxin-Induced Uveitis. *Gene Therapy*, **15**, 1478-1488. <https://doi.org/10.1038/gt.2008.109>
- [32] Agarwal, R.K., Kang, Y., Zambidis, E., *et al.* (2000) Retroviral Gene Therapy with an Immunoglobulin-Antigen Fusion Construct Protects from Experimental Autoimmune Uveitis. *Journal of Clinical Investigation*, **106**, 245-252. <https://doi.org/10.1172/JCI9168>
- [33] Shen, W.Y., Yu, M.J., Barry, C.J., *et al.* (1998) Expression of Cell Adhesion Molecules and Vascular Endothelial Growth Factor in Experimental Choroidal Neovascularisation in the Rat. *British Journal of Ophthalmology*, **82**,

-
- 1063-1071. <https://doi.org/10.1136/bjo.82.9.1063>
- [34] van de Stolpe, A. and van der Saag, P.T. (1996) Intercellular Adhesion Molecule-1. *Journal of Molecular Medicine (Berlin)*, **74**, 13-33. <https://doi.org/10.1007/BF00202069>
- [35] Hirano, Y., Sakurai, E., Matsubara, A., *et al.* (2010) Suppression of ICAM-1 in Retinal and Choroidal Endothelial Cells by Plasmid Small-Interfering RNAs *in Vivo*. *Investigative Ophthalmology & Visual Science*, **51**, 508-515. <https://doi.org/10.1167/iovs.09-3457>
- [36] Hou, Y., Xing, L., Fu, S., *et al.* (2009) Down-Regulation of Inducible Co-Stimulator (ICOS) by Intravitreal Injection of Small Interfering RNA (siRNA) Plasmid Suppresses Ongoing Experimental Autoimmune Uveoretinitis in Rats. *Graefe's Archive for Clinical and Experimental Ophthalmology*, **247**, 755-765. <https://doi.org/10.1007/s00417-008-1023-0>