

# 葡萄膜炎的治疗进展

廖星星, 徐国兴

引用:廖星星, 徐国兴. 葡萄膜炎的治疗进展. 国际眼科杂志 2020;20(4):631-634

基金项目:国家自然科学基金资助项目(No.81770948);福建省科技创新领军人才基金资助项目(No.2016B011)

作者单位:(350005)中国福建省福州市,福建医科大学附属第一医院眼科 福建省眼科研究所

作者简介:廖星星,男,在读硕士研究生,医师,研究方向:晶状体、视网膜疾病。

通讯作者:徐国兴,教授,主任医师,博士研究生导师,研究方向:晶状体、视网膜病. fjmuxgx@163.com

收稿日期:2019-05-16 修回日期:2020-02-27

## 摘要

葡萄膜炎(uveitis)是临床常见的累及虹膜、睫状体、玻璃体、脉络膜、视网膜及视网膜血管的一组炎症疾病,原因复杂,由于葡萄膜炎的发病机制并未阐明清楚,寻找有效治疗葡萄膜炎的药物一直是眼科研究的主要方向,除了传统的糖皮质激素、睫状肌麻痹剂、非甾体类抗炎药、免疫抑制剂对葡萄膜炎有着不错的疗效,随着分子生物学的发展,新型生物制剂、基因治疗、中医药在治疗葡萄膜炎上也占有一席之地。本文旨在对葡萄膜炎最新的治疗进展进行综述。

关键词:葡萄膜炎;临床研究;治疗进展

DOI:10.3980/j.issn.1672-5123.2020.4.11

## Progress in the treatment of uveitis

Xing-Xing Liao, Guo-Xing Xu

**Foundation items:** National Natural Science Foundation of China (No. 81770948); Fujian Provincial Science and Technology Innovation Leadership Talent Foundation (No.2016B011)

Fujian Institute of Ophthalmology; Department of Ophthalmology, the First Affiliated Hospital of Fujian Medical University, Fuzhou 350005, Fujian Province, China

**Correspondence to:** Guo - Xing Xu. Fujian Institute of Ophthalmology; Department of Ophthalmology, the First Affiliated Hospital of Fujian Medical University, Fuzhou 350005, Fujian Province, China. fjmuxgx@163.com

Received:2019-05-16 Accepted:2020-02-27

## Abstract

• The uveitis is a clinical common involving the iris, ciliary body, vitreous body, choroid, retina and retinal blood vessels, a group of inflammatory disease causes

complex, due to the pathogenesis of uveitis did not clarify clearly, looking for effective treatment of uveitis drugs has been the main direction of ophthalmic research, in addition to the traditional glucocorticoid, cycloplegia agent, nonsteroidal anti-inflammatory drugs (nsaids), immune inhibitor has a good curative effect on uveitis, along with the development of molecular biology, a new type of biological agents, gene therapy, could fairly claim a place in the history of Chinese medicine in the treatment of uveitis. This article aims to review the latest progress in the treatment of uveitis.

• **KEYWORDS:** uveitis; clinical research; progress of treatment

**Citation:** Liao XX, Xu GX. Progress in the treatment of uveitis. *Guoji Yanke Zazhi(Int Eye Sci)* 2020;20(4):631-634

## 0 引言

葡萄膜炎是我国常见的致盲疾病,可见于各年龄段患者,多见于青壮年,若未能及时治疗,可导致失明,葡萄膜炎的治疗在全世界广受重视<sup>[1]</sup>。葡萄膜炎发病机制复杂,按炎症的性质可分为感染性与非感染性,非感染性葡萄膜炎主要与自身免疫有关。感染性葡萄膜炎又分为化脓性葡萄膜炎与非化脓性葡萄膜炎,化脓性葡萄膜炎主要病因为细菌感染,非化脓性葡萄膜炎病因包括梅毒、弓形虫、病毒、寄生虫、结核等。按临床表现葡萄膜炎可分为肉芽肿性葡萄膜炎与非肉芽肿性葡萄膜炎。按部位可以分为前葡萄膜炎、中间葡萄膜炎与后葡萄膜炎,不同类型的葡萄膜炎有不同的最佳处理方式,分清葡萄膜炎的性质,对因对症治疗,才能最大限度缓解患者的痛苦,提高患者的生存质量。临床中运用最成熟的治疗葡萄膜炎的药物是糖皮质激素、睫状肌麻痹剂等,但效果仍不能让人满意,患者症状仍反复发作,不能很好控制,随着分子生物学与免疫学的发展,新型的生物制剂、免疫抑制剂、基因治疗、RNA干扰技术治疗问世,对广大的眼科医生、葡萄膜炎患者无疑是一福音,本文旨在对葡萄膜炎的最新治疗进展进行以下综述。

### 1 传统西药治疗葡萄膜炎

**1.1 睫状肌麻痹剂** 麻痹睫状肌与散瞳可以减轻睫状肌、瞳孔括约肌的痉挛,可以减轻患者的疼痛,改善眼前节的局部血液循环,减轻炎症反应。散瞳可以防止虹膜粘连,预防瞳孔阻滞引起继发性青光眼等并发症。

**1.2 非甾体类抗炎药** 非甾体类抗炎药主要剂型分为滴眼液与口服药,常用滴眼液为普拉洛芬与双氯芬酸钠,口服药包括布洛芬、水杨酸钠、阿司匹林、吲哚美辛、苯基丁

氮酮等。非甾体类抗炎药可以减少前列腺素的形成,抑制血小板聚集,减轻炎症反应,为治疗前葡萄膜炎常用药物。玻璃体腔内注射非甾体类抗炎药,如复方对乙酰氨基酚片具有良好的抗炎效果<sup>[2]</sup>。

**1.3 糖皮质激素** 糖皮质激素为治疗葡萄膜炎中使用最广泛也最为成熟的药物,常用的糖皮质激素包括短效的氢化可的松、中长期的泼尼松与泼尼松龙、长效的地塞米松。其中氢化可的松、地塞米松不宜长期使用,泼尼松与泼尼松龙适于长效使用,但应密切关注水盐代谢情况。糖皮质激素可以抑制身体的高敏状态,降低血管的通透性,抑制血管内外的淋巴细胞,减少花生四烯酸及其促进因子的产生。糖皮质激素的常用给药方法为局部用药与全身用药,局部用药包括局部点眼、结膜下注射、球周注射、球后注射、玻璃体腔注射等。对于葡萄膜炎严重的患者应及早全身运用糖皮质激素,起始足量,缓慢减量,长期维持,严重的后葡萄膜炎用药时间可以长达12~18mo,前葡萄膜炎用药时间不宜超过7d。除了传统的局部与全身用药,杨超华<sup>[3]</sup>运用直流电电离法也取得不错效果,方法为取眼部辅料浸润在5mg地塞米松中,分别将阳极与阴极置于直流电与生理盐水中,让眼睛枕在辅料上,浸润于生理盐水中,通过激素在生理盐水中电离浸润入眼,能够迅速在患者病变部位达到有效治疗浓度,起到良好的抗炎效果,对视功能有一定的保护作用。实验证实了直流电电离法的有效性,且优于其他给药方法。

**1.4 他汀类药物** 他汀类药物是一种常用的降血脂药物,具有免疫调节与免疫抑制功能,近年来随着免疫学的进步,发现他汀类药物在免疫性葡萄膜炎中也有治疗效果。Kohn等<sup>[4]</sup>在建立了实验性自体免疫性葡萄膜炎(experimental autoimmune uveitis, EAU)的大鼠模型中腹腔内注射他汀类药物,发现大鼠模型IFN- $\gamma$ 生成明显减少,淋巴细胞的增殖也明显减低,该实验证实了他汀类药物如阿伐他汀、洛伐他汀等药物对自体免疫性葡萄膜炎具有治疗效果。

**1.5 血管紧张素II受体阻断剂** 血管紧张素II受体阻断剂是一种常用的降血压药物,同样具有免疫抑制与免疫调节的作用。对免疫性炎症有治疗效果,临床上可以用于关节炎、心肌炎等治疗。Miyazaki等<sup>[5]</sup>利用内毒素成功诱导生成眼内炎的动物模型,研究发现血管紧张素II受体阻断剂如洛沙坦对眼内炎症有治疗作用,认为肾素-血管紧张素系统在眼内炎症的发生发展中有一定作用,对葡萄膜炎的治疗带来新的启示。

## 2 传统免疫抑制剂治疗葡萄膜炎

葡萄膜炎大多数是由于自身免疫紊乱引起,Th细胞是整个免疫过程中的关键,通过不同的细胞因子,Th细胞转化为Th1、Th2、Th17等细胞,这些细胞因子包括IL-4、IL-6、INF- $\gamma$ 、TGF- $\beta$ 等。之后还需继续转化才能发挥免疫应答作用,转化后的物质包括IL-4、IL-5、IL-6、IL-13、IL-17A、IL-17F等。其中最为重要的是Th17细胞,而Th1与Th2细胞分别在细胞免疫和体液免疫中发挥作用。

**2.1 烷化剂** (1)环磷酰胺可以抑制并破坏淋巴细胞的DNA,阻断其复制,导致细胞死亡,常用于抗肿瘤治疗。

引起膀胱出血及炎症和生殖功能下降是其主要的毒副作用,在使用期间应密切监测血、尿常规。(2)苯丁酸氮芥通过同样的机制作用于淋巴细胞,主要的毒副作用是生殖功能下降和抑制骨髓细胞生成,用药期间应注意监测血常规。

**2.2 抗代谢药物** (1)硫唑嘌呤:可以破坏DNA复制,选择性抑制T淋巴细胞,常用于治疗免疫性葡萄膜炎。(2)氨甲喋呤:可以抑制二氢叶酸还原酶起作用,从而破坏DNA的复制,减少B淋巴细胞、T淋巴细胞生成。其毒副作用相对较少,但仍需注意用药期间对叶酸的补充。(3)麦考酚酸酯:通过抑制次黄嘌呤核苷酸脱氢酶,阻断鸟嘌呤核苷酸生成,破坏了DNA的合成,减少了T淋巴细胞与B淋巴细胞的生成,从而起到了免疫抑制作用,但应注意其肝肾、胃肠毒性以及骨髓抑制的毒副作用。

**2.3 T细胞抑制剂** 环孢霉素A通过与环孢素受体结合,从而抑制细胞活化与传导信号,使T细胞不能活化,起到免疫抑制作用。具有神经、肝肾毒性,长期使用可使血压升高。环孢霉素A除了单独使用外还可以和糖皮质激素联合使用,为治疗Behcet病的最佳治疗方案之一<sup>[6-7]</sup>。除了传统的口服给药方式,环孢素A还可以进行玻璃体腔注射,韦侃侃等<sup>[8]</sup>用兔子成功建立了葡萄膜炎的模型,将环孢素A缓释系统(CsA DDS)置入玻璃体腔,实验发现其对葡萄膜炎有明确疗效,且毒副作用明显小于口服给药方式,几乎为零,为临床中治疗葡萄膜炎提供了一条新思路。他克莫司也为此类药物,又称FK506,效果明显优于环孢素A,具有相似的毒副作用。

## 3 新型生物制剂治疗葡萄膜炎

**3.1 干扰素** 干扰素(IFN)是一种糖蛋白,它可以通过干扰病毒复制起到抗病毒作用,除此之外,它还有杀伤肿瘤细胞与改善免疫调节等作用。同时它拥有抗血管生成和细胞增生的作用,可以加强细胞毒作用,因此,IFN可用于治疗葡萄膜炎。

IFN- $\alpha$ 属于I型干扰素,具有免疫抑制、抗病毒等作用,由单核巨噬细胞、淋巴细胞、树突状细胞产生,皮下注射治疗葡萄膜炎效果最佳。Sobaci等<sup>[9]</sup>研究发现对于一些传统方案治疗不佳的Behcet病患者,IFN- $\alpha$ 可使得84.9%患者复发次数较少,视力较前提高,病情得到控制。白细胞减少、肝功能损害、抑郁、上呼吸道感染样症状是其主要的毒副作用。因此IFN- $\alpha$ 治疗葡萄膜炎能起到一定作用。同样的IFN- $\beta$ 也属于I型干扰素,主要由成纤维细胞产生,具有类似作用。

IFN- $\gamma$ 属于II类干扰素,它能够促进Th1细胞分化并且抑制Th2细胞分化,主要由NK细胞和T细胞产生。IFN- $\gamma$ 可以促使凋亡分子和共刺激分子(B7)达到某种水平的相对平衡,使得炎症可以减轻甚至消退。因为IFN- $\gamma$ 既可以诱导Fas/FasL产生从而杀死活化的淋巴细胞又可以诱导B7产生从而促进T细胞增殖活化,因此可以得出上述猜想,可以作为治疗葡萄膜炎的新尝试。

**3.2 肿瘤坏死因子** 肿瘤坏死因子(TNF)在免疫性葡萄膜炎治疗中起重要作用,它可以促进中性粒细胞生成并诱使其广泛贴附在血管内皮,使得中性粒细胞对IL-1、IL-6

等具有高度敏感性。有动物实验成功地证实了 TNF 在葡萄膜炎的发生机制中起了至关重要的作用,阻断 TNF 确实减轻葡萄膜炎症状,减少复发<sup>[10-11]</sup>。由彩云等<sup>[12]</sup>在 EAU 动物模型实验中发现注射 TNF 抗体确实具有治疗葡萄膜炎的作用。常用的英夫利昔单抗 (Infliximab) 可用于静脉滴注,诱发结核病、加重心肺负担、加重脱髓鞘疾病为其主要的毒副作用。除此之外,常用的 TNF 制剂还包括阿达木单抗 (Adalimumab) 和依那西普 (Etanercept)。

**3.3 白细胞介素** 白细胞介素 (interleukin, IL) 泛指具有调节作用的一类细胞因子。IL-1 是参与免疫反应过程的关键因子之一,其拮抗剂如 Anakinra 可以抑制免疫反应,减轻炎症。Trittibach 等<sup>[13]</sup>在动物模型中证实 IL-1 拮抗剂可以明显减轻葡萄膜炎的炎症反应。IL-2 是具有类似作用的细胞因子,Sen 等<sup>[14]</sup>临床研究证实 IL-2 受体拮抗剂在葡萄膜炎中具有治疗作用。IL-6 在免疫反应过程中至关重要,IL-6 受体抗体如托珠单抗 (Tocilizumab) 已经证实对自身免疫性疾病有治疗效果。

**3.4 CD52** CD52 是一种能特异性拮抗 T 淋巴细胞的细胞因子,能够与其单克隆抗体如阿伦单克隆抗体 (Alemtuzumab) 结合,激活细胞破坏过程,有临床试验研究证实 Alemtuzumab 对葡萄膜炎有明显治疗效果<sup>[15]</sup>。除此之外具有类似功能的生物制剂如单克隆抗体 CD137、抗淋巴细胞功能抗原 1 (LFA-1) 抗体也同样具有治疗葡萄膜炎作用。

**3.5 利妥昔单抗** 利妥昔单抗 (Rituximab) 可以特异性识别位于 B 淋巴细胞上的 CD20 抗原,启动细胞溶解的过程,同时也破坏了 B 淋巴细胞对 T 淋巴细胞的激活作用。Tappeiner 等<sup>[16]</sup>报道了经过 Rituximab 治疗后葡萄膜炎症状明显好转,视力提高的病例。该药物耐受性好,引起重大感染的毒副作用少见。Belimumab 是 B 淋巴细胞刺激因子 (BLyS) 的特异性拮抗剂,其对葡萄膜炎治疗也具有一定疗效。

**3.6 醋酸格拉默** 醋酸格拉默 (glatiramer acetate, GA) 是一种免疫调节剂,它可以调节 Th2 细胞水平并且可以促进 Treg 细胞生成,具有明显的免疫抑制作用。Yin 等<sup>[17]</sup>在动物模型研究中证实 GA 具有明显的葡萄膜炎治疗作用,同时发现同一类免疫调节剂 FYAK 具有更强的治疗作用。除此之外大肠杆菌不耐热肠毒素 B 单位 (B subunit of escherichia coli heat-labile enterotoxin, EtxB)、四氯二苯并-p-二噁英 (tetrachlorodibenzo-p-dioxin, TCDD)、全反式视黄酸 (all-trans retinoic acid, ATRA) 具有类似作用。

**3.7 白藜芦醇** 白藜芦醇 (resveratrol, Res) 能够通过抑制脉络膜与视网膜相关核转录因子表达起抗炎作用。Kubota 等<sup>[18]</sup>在动物模型实验中发现,Res 灌胃可以起到明显的抗葡萄膜炎作用。何唯等<sup>[19]</sup>实验证实 Res 局部点眼对葡萄膜炎治疗也有明显效果。

**3.8 间充质干细胞** 间充质干细胞 (mesenchymal stem cells, MSCs) 是一种成体干细胞,来源于胚胎的中胚层,具有营养神经和抗炎作用。MSCs 容易通过人为扩增,具有传统激素和免疫抑制剂所不具有的稳定性和优点,在免疫调节的基础上还能营养神经。秦力维等<sup>[20]</sup>在动物模型中

证实 MSCs 在治疗葡萄膜炎上能够延缓疾病进展并且明显减轻炎症。

#### 4 基因治疗葡萄膜炎

基因治疗是当代医学研究的热点,与传统的生物制剂治疗相比,基因治疗具有价格低廉,给药次数少等优点。动物模型实验证实通过基因转染技术获得 IL-10 基因对葡萄膜炎具有明确的治疗效果<sup>[21]</sup>。给药方法包括腹腔内注射与前房注射均可取得满意效果。

RNAi 是一种同源 mRNA 降解的一种过程,利用 RNAi 相关的 RNA 降解技术可以进行基因剪切并且限制指定基因表达。Hou 等<sup>[22]</sup>发现利用 RNAi 技术获得 siRNA,将其注射于动物模型玻璃体腔内,可以有效干扰可诱导协同刺激分子 (inducible co-stimulator, ICOS) 作用,对葡萄膜炎治疗有明显效果。

#### 5 中医药治疗葡萄膜炎

雷公藤是临床上常用的免疫抑制剂,苏映雪等<sup>[23]</sup>报道雷公藤对葡萄膜炎有显著治疗效果,胃肠反应、肝肾毒性为其主要的毒副作用。中药与西药配合治疗葡萄膜炎效果更佳,魏建房等<sup>[24]</sup>临床研究发现相比于单纯西药治疗,中西医结合治疗葡萄膜炎有效率明显高于单纯西药治疗组。常用中药方剂包括龙胆泻肝汤、柴连解毒汤、知柏地黄汤等。

#### 6 小结

综上所述,葡萄膜炎病因复杂,可供选择药物甚多,需根据患者具体情况具体分析,综合运用各类药物,明确各类药物特性,选择最佳给药方式,从而获得最佳治疗效果与最小的毒副作用。传统药物运用相对成熟,但随着分子生物学的发展,基因治疗与新型生物制剂因其治疗精准必定会逐渐取代传统药物,中药是中华民族的瑰宝,合理应用中药,中西医结合治疗在临床上也同样有很大价值。权衡利弊,不断研究和探索,寻求最佳的治疗方案,才能更好地为患者服务。

#### 参考文献

- 1 杨培增,刘奕志. 眼科学. 北京:人民卫生出版社 2017:238-264
- 2 陆爱红. 超声乳化人工晶状体植入治疗葡萄膜炎并发白内障的临床价值. 临床医学研究与实践 2016;19(1):72-73
- 3 杨超华. 眼部直流电药物离子导入治疗的护理. 医学信息 2015;27(8):157-158
- 4 Kohno H, Sakai T, Saito S, et al. Treatment of experimental autoimmune uveoretinitis with atorvastatin and lovastatin. *Exp Eye Res* 2007;84(3):569-576
- 5 Miyazaki A, Kitaichi N, Ohgami K, et al. Anti-inflammatory effect of angiotensin type I receptor antagonist on endotoxin-induced uveitis in rats. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol* 2008;246(5):747-757
- 6 Uy HS, Yu-Keh E, Chan PS. Posterior Uveitis. *Dev Ophthalmol Amsterdam* 2015;55:163-166
- 7 Diaz-Lopis M, Callego-Pinazo R, Garcis-Delpoch S, et al. General principles for the treatment of non-infectious uveitis. *Inflamm Allergy Drug Targets* 2009;8(4):260-265
- 8 韦侃侃,胡滨青,侯习武,等. 环孢素 A 胶囊治疗糖皮质激素不敏感的特发性葡萄膜炎的临床观察. 中国药房 2014;28:2611-2613
- 9 Sobaci G, Erdem U, Durukan AH, et al. Safety and effectiveness of interferon alpha-2a in treatment of patients with Behcet's uveitis refractory to conventional treatments. *Ophthalmology* 2010;117(7):1430-1435

10 王兵, 刘娟. ANA、ANCA、HLA-B27、anti-dsDNA 在诊断免疫相关性葡萄膜炎中的价值. 国际眼科杂志 2018;18(1):108-111

11 Rudwaleit M, Rdevand E, Holck P, *et al.* Adalimumab effectively reduces the rate of anterior uveitis flares in patients with active ankylosing spondylitis: results of a prospective open-label study. *Ann Rheum Dis* 2009;68(5):696-701

12 由彩云, 陈松, 颜华. 利妥昔单抗治疗免疫相关眼病的研究进展. 中华眼底病杂志 2018;34(5):503-507

13 Trittibach 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

14 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

15 李梦霞, 刘玲, 王静波, 等. 葡萄膜炎近 10 年病因及治疗的研究进展. 中国中医药现代远程教育 2018;16(14):158-160

16 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

17 Yin H, Vistica BP, Chan CC, *et al.* Gery 1. Inhibition of experimental

autoimmune uveitis by amino acid copolymers. *J Neuroimmunol* 2009;215(1-2):43-48

18 Kubota S, Kurihara T, Mochimaru H, *et al.* Prevention of ocular inflammation in endotoxin-induced uveitis with resveratrol by inhibiting oxidative damage and nuclear factor- $\kappa$ B activation. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 2009;50(7):3512-3519

19 何唯, 侯琦, 黄旭东, 等. 白藜芦醇对内毒素诱导的大鼠葡萄膜炎的治疗作用. 中华眼视光学与视觉科学杂志 2017;19(8):488-498

20 秦力维, 张宁坤, 郭建巍, 等. 人脐带间充质干细胞对实验性自身免疫性葡萄膜炎的治疗作用研究. 转化医学杂志 2017;6(3):142-146

21 路迎龙, 张晓敏. 间充质干细胞治疗自身免疫性葡萄膜炎的实验研究进展. 中华眼科杂志 2018;54(9):712-715

22 Hou Y, Xing L, Fu S, *et al.* Down-regulation of inducible co-stimulator (ICOS) by intravitreal injection of small interfering RNA (siRNA) plasmid suppresses ongoing experimental autoimmune uveoretinitis in rats. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol* 2009;247(6):755-765

23 苏映雪, 王延东, 甄栋钦, 等. 雷公藤甲素在 LPS 诱导的急性葡萄膜炎中的抗炎作用. 中国病理生理杂志 2017;33(11):2099-2102

24 魏建房, 张媛媛, 王芬芬, 等. 中西医结合治疗葡萄膜炎 20 例临床观察. 光明中医 2018;33(2):248-250