

# 阿达木单抗治疗非感染性葡萄膜炎研究进展

张传宏, 胡淑娴, 潘燕婷, 李玉婷, 薛黎萍

引用: 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

基金项目: 云南省科技厅科技计划项目 [No. 2019FE001(-169)]; 云南省“两类”人才培养项目 (No.202005AC160021)

作者单位: (650021) 中国云南省昆明市, 昆明医科大学第四附属医院 云南省第二人民医院

作者简介: 张传宏, 昆明医科大学在读硕士研究生, 研究方向: 葡萄膜疾病、玻璃体与视网膜疾病。

通讯作者: 薛黎萍, 博士, 主任医师, 硕士研究生导师, 研究方向: 葡萄膜疾病、玻璃体与视网膜疾病、眼外伤. xueliping001@163.com

收稿日期: 2020-10-18 修回日期: 2021-07-27

## 摘要

葡萄膜炎是一种病因及发病机制复杂、治疗棘手、易反复发作的临床常见难治性致盲性眼病, 目前认为与自身免疫性炎症反应密切相关。肿瘤坏死因子- $\alpha$  (TNF- $\alpha$ ) 在葡萄膜炎发生发展中起关键促炎因子作用, 阿达木单抗 (ADA) 是针对 TNF- $\alpha$  的全人源化重组免疫  $\gamma$  球蛋白单克隆抗体, 可特异性结合 TNF- $\alpha$  并阻断其与受体 (TNFR-1、TNFR-2) 结合而发挥生物学效应。本文就 ADA 治疗非感染性葡萄膜炎的作用机制、有效性及安全性等临床研究进展进行综述。

**关键词:** 阿达木单抗; 非感染性葡萄膜炎; TNF- $\alpha$  抑制剂; 药物治疗; 进展

DOI:10.3980/j.issn.1672-5123.2021.9.14

## Process in the treatment of non-infectious uveitis with Adalimumab

Chuan-Hong Zhang, Shu-Xian Hu, Yan-Ting Pan, Yu-Ting Li, Li-Ping Xue

**Foundation items:** Science and Technology Planning Project of Yunnan Provincial Science and Technology Department [No. 2019FE001(-169)]; Two Types of Talent Training Project in Yunnan Province (No.202005AC160021)

The Fourth Affiliated Hospital of Kunming Medical University; The Second People's Hospital of Yunnan Province, Kunming 650021, Yunnan Province, China

**Correspondence to:** Li-Ping Xue. The Fourth Affiliated Hospital of Kunming Medical University; The Second People's Hospital of Yunnan Province, Kunming 650021, Yunnan Province, China. xueliping001@163.com

Received: 2020-10-18 Accepted: 2021-07-27

## Abstract

• Uveitis is a clinically common refractory blinding eye

disease with complicated etiology and pathogenesis that is difficult to treat and prone to recurrence. It is currently considered to be closely associated autoimmune inflammatory response. Tumor necrosis factor -  $\alpha$  (TNF- $\alpha$ ) acts as a key pro-inflammatory factor in development and progression of uveitis. Adalimumab (ADA) is a fully humanized recombinant anti-immunoglobulin monoclonal antibody targeting TNF- $\alpha$ , and exerts its biological effects by specifically binding to TNF- $\alpha$  and blocking its binding to tumor necrosis factor receptors (TNFR-1/TNFR-2). This paper reviews the clinical research progress on the mechanism, efficacy and safety of ADA in the treatment of non-infectious uveitis.

• **KEYWORDS:** Adalimumab; non-infectious uveitis; TNF- $\alpha$  inhibitors; drug therapy; progress

**Citation:** Zhang CH, Hu SX, Pan YT, et al. Process in the treatment of non-infectious uveitis with Adalimumab. *Guoji Yanke Zazhi (Int Eye Sci)* 2021;21(9):1561-1565

## 0 引言

葡萄膜炎 (uveitis) 是一组累及葡萄膜、视网膜、视网膜血管及玻璃体的炎症反应性疾病, 常见于青壮年, 其病因及发病机制尚未完全明确, 诊断及治疗棘手, 占致盲性眼病 5%~10%, 约 35% 的患者存在视力损害<sup>[1-2]</sup>。根据病因分类可将葡萄膜炎分为感染性葡萄膜炎、非感染性葡萄膜炎, 其中以非感染性葡萄膜炎 (non-infectious uveitis, NIU) 为最常见类型, 约占 41%~55%<sup>[2-3]</sup>。NIU 致病机制复杂, 自身免疫性炎症反应导致眼免疫微环境的稳定被破坏, 是引起 NIU 发生及加重的重要机制<sup>[4]</sup>。

葡萄膜炎的主要治疗方法是皮质类固醇, 然而, 某些特定类型的 NIU, 尤其是难治性葡萄膜炎, 对皮质类固醇治疗应答不佳。FOCUS (Fundamentals of Care for Uveitis) 指南<sup>[5]</sup> 推荐以下 3 类 NIU 患者可启用生物制剂: (1) 传统治疗失败: 经系统性激素或非生物制剂类免疫调节剂治疗病情控制不佳者; (2) 需节制使用激素、激素禁忌或不耐受: 激素用量  $\geq 30\text{mg/d}$  或  $0.5\text{mg/kg}$  病情仍处于活动状态者; 激素减量至  $7\sim 10\text{mg/d}$  葡萄膜炎复发者; (3) 重症患者: 持续或严重炎症者 (包括视力受损、双侧病变、玻璃体混浊、黄斑或视神经病变、视网膜血管炎症、黄斑水肿、渗出性视网膜脱离等)、需预防可能损伤视力的眼部并发症患者。已有临床研究证实生物制剂肿瘤坏死因子- $\alpha$  (tumor necrosis factor alpha, TNF- $\alpha$ ) 抑制剂 (TNFi) 阿达木单抗 (Adalimumab, ADA) 在控制 NIU 疾病活动、维持缓解中具有显著优势, TNF- $\alpha$  是葡萄膜炎发展中关键的促炎细胞因子, 抑制 TNF- $\alpha$  表达有利于 NIU 的炎症控制, 为 NIU 的治疗提供了更优选择<sup>[6]</sup>。ADA<sup>[7-8]</sup> 是首个被 FDA (Food and Drug Administration) 批准的全人源化抗 TNF- $\alpha$  重组免疫  $\gamma$  球蛋白单克隆抗体, 主要用于治疗类风湿性关

节炎(rheumatoid arthritis, RA)、银屑病关节炎(psoriatic arthritis, PsA)、强直性脊柱炎(ankylosing spondylitis, AS)、幼年特发性关节炎(juvenile idiopathic arthritis, JIA)、克罗恩病(Crohn's disease, CD)、葡萄膜炎等15类免疫介导相关疾病。2020-03-24我国正式批准其可用于治疗对糖皮质激素应答不充分、需节制使用糖皮质激素或不宜进行皮质激素治疗的成人非感染性中间葡萄膜炎、后葡萄膜炎及全葡萄膜炎。本文就ADA治疗NIU的作用机制、有效性及安全性等临床研究进展进行综述。

## 1 ADA治疗NIU的作用机制及药物代谢动力学

### 1.1 ADA治疗NIU的作用机制

TNF- $\alpha$ 是由淋巴细胞、单核巨噬细胞及内皮细胞等产生的炎症细胞因子,参与炎症和免疫调节反应,包括跨膜型TNF- $\alpha$ (tmTNF- $\alpha$ )及分泌型TNF- $\alpha$ (sTNF- $\alpha$ )。其存在两种细胞受体TNFR-1(P55)与TNFR-2(P75),TNFR-1为可溶性受体,几乎表达于所有细胞的细胞膜,被认为参与促凋亡途径和炎症反应,而TNFR-2是一种膜结合型受体,调节细胞生长和增殖,通常可诱导产生并优先表达于内皮细胞及造血细胞<sup>[9]</sup>,TNF- $\alpha$ 与受体结合可诱导活化炎症细胞,促进其分泌趋化因子、上调主要组织相容性复合体(MHC) I类、II类分子及黏附因子表达,诱导炎症介质释放,促进白细胞迁移和细胞凋亡,激活中性粒细胞在眼内聚集及淋巴细胞浸润,增加血-视网膜屏障通透性。正常情况下,适量TNF- $\alpha$ 对机体具有保护作用,但过量TNF- $\alpha$ 则对机体产生免疫损伤反应,从而在眼部引发葡萄膜炎等自身免疫病理损伤<sup>[10]</sup>。TNF- $\alpha$ 在葡萄膜炎发生发展中起关键促炎因子作用,活动期葡萄膜炎患者房水及血清TNF- $\alpha$ 上调,病情缓解期TNF- $\alpha$ 水平下降。在葡萄膜炎实验性动物模型的玻璃体中TNF- $\alpha$ 水平亦升高。因此,抑制TNF- $\alpha$ 的过度表达从而抑制免疫炎症反应是治疗NIU的有效途径<sup>[11-13]</sup>。

ADA治疗NIU的主要作用机制:(1)中和作用:ADA与sTNF- $\alpha$ 、tmTNF- $\alpha$ 结合,直接阻断TNF- $\alpha$ 与TNFR-1、TNFR-2结合,从而抑制其下游信号转导通路,阻止免疫炎症反应的发生<sup>[14]</sup>;(2)抗体依赖性细胞介导的细胞毒作用(ADCC):ADA与tmTNF- $\alpha$ 结合后其Fc片段与细胞表面IgG1 Fc受体结合,诱导NK细胞分泌颗粒酶及穿孔素,从而促进炎症细胞凋亡<sup>[15]</sup>;(3)补体依赖的细胞毒作用(CDC):ADA与TNF- $\alpha$ 结合后其Fc段CH<sub>2</sub>结构域暴露,与C1q结合构象改变,通过补体经典激活途径形成攻膜复合物,从而引发细胞凋亡<sup>[15]</sup>;(4)反向信号转导:ADA与tmTNF- $\alpha$ 结合后,细胞发生反向信号转导,酪蛋白激酶I介导的细胞内结构域2、5、27位的丝氨酸残基磷酸化,激活下游MAPK-JUNK通路,抑制细胞因子产生,诱导细胞周期停滞、细胞凋亡,调节免疫炎症反应<sup>[16]</sup>。

### 1.2 ADA的药物代谢动力学

ADA以皮下注射方式给药,成人首次负荷剂量80mg,1wk后皮下注射40mg,此后每2wk皮下注射40mg。2岁以上儿童标准剂量为:体质量<30kg者每2wk 20mg,体质量 $\geq$ 30kg者每2wk 40mg<sup>[17]</sup>。健康成人单次注射40mg后,达峰浓度和达峰时间分别为 $4.7 \pm 1.6 \mu\text{g/mL}$ 和 $131 \pm 56\text{h}$ ,平均半衰期2wk(10~20d),绝对生物利用度平均64%<sup>[18]</sup>。ADA清除率为12mL/h,其在体内受血清蛋白量、ADA抗体(anti-ADA antibodies, AAA)形成<sup>[19]</sup>、联用其他免疫抑制剂等影响,AAA的存在决定了ADA在体内有更高的清除率,使血中

ADA浓度降低,随着年龄增加(40~75岁)清除率逐渐减低。若患者无AAA而血清药物浓度减低,可考虑增加剂量或缩短间隔时间<sup>[20]</sup>。0.5~10mg/kg剂量范围内,单次注射ADA呈线性药动学特征,浓度呈剂量依赖性。Martín-Varillas等<sup>[21]</sup>提出ADA优化治疗方案,进行12mo足量(每2wk皮下注射40mg)ADA治疗维持至少3~6mo缓解期,之后延长给药间隔为每3wk皮下注射40mg、每4wk皮下注射40mg,每阶段至少维持3mo缓解期,当给药间隔延长至每6wk皮下注射40mg眼部仍无炎症活动,则建议停止ADA治疗,若NIU复发,则重启每2wk皮下注射40mg初始治疗方案。一项Meta分析表明,约26%和21%患者使用每2wk皮下注射40mg方案未达短期( $\leq$ 6mo)及长期( $\geq$ 12mo)疾病静止状态,提出对于每2wk给药治疗失败的患者,采用每周给药的升级方案可获得更好的眼部炎症控制<sup>[22]</sup>。

## 2 ADA在NIU中的临床研究

### 2.1 ADA在NIU中的应用

VISUAL研究<sup>[11-13,23]</sup>是评价ADA治疗成人NIU的III期临床试验系列研究。VISUAL-I、VISUAL-II试验旨在评估ADA在成人活动性及非活动性非感染性中间、后及全葡萄膜炎患者中的疗效及安全性,主要观察终点为治疗失败时间(time of treatment failure, TTF)。VISUAL-I研究<sup>[11]</sup>纳入活动性NIU患者217例,按1:1比例随机分为Humira<sup>®</sup>组和安慰剂组,Humira<sup>®</sup>组111例患者接受首剂皮下注射80mg,以后每2wk皮下注射40mg,所有患者初始均接受激素治疗,并在15wk内逐渐减量,该研究中治疗失败[treatment failure, TF,任一眼满足以下任一条件:新出现脉络膜视网膜血管病变;前房细胞或玻璃体混浊分级未下降至0.5+或以下;最佳矫正视力(BCVA)降低大于15个字符]的中位时间由安慰剂组的13wk延长至Humira<sup>®</sup>组的24wk,与安慰剂组相比,Humira<sup>®</sup>组在活动性NIU治疗中发生TF的风险显著降低( $HR=0.50, 95\%CI 0.36 \sim 0.70, P<0.001$ ),但不良事件(AE, 1052.4/100PY vs 971.7/100PY)和严重不良事件(sAE, 28.8/100PY vs 13.6/100PY)的报告更为频繁,其中最常见不良事件是注射部位反应,而两组的严重感染发生率相似。VISUAL-II<sup>[12]</sup>研究中,安慰剂组55%(61/111)出现TF,TF中位时间8.3mo,而Humira<sup>®</sup>组中位时间无法估算( $>18\text{mo}$ ),仅39%发生TF,50%以上患者未发生TF( $>18\text{mo}$ )( $HR=0.57, 95\%CI 0.39 \sim 0.84, P=0.004$ )。一项多中心、开放标签的扩展研究VISUAL-III<sup>[13]</sup>评估在符合TF标准或完成VISUAL-I、VISUAL-II研究但无TF的371例患者中Humira<sup>®</sup>的安全性及疗效,在研究开始时接受Humira<sup>®</sup>治疗的活动性NIU患者平均BCVA(LogMAR)从第0wk 0.27到第78wk 0.14,平均糖皮质激素用量从13.6mg/d减至2.6mg/d。研究表明,ADA可使活动性NIU患者达疾病静止状态,提高BCVA,同时减少全身皮质激素用量,可使非活动性NIU患者持续处于静止状态且不增加激素用量。基于上述研究,Humira<sup>®</sup>获批成为目前我国首个也是唯一一个治疗成人中间、后及全葡萄膜炎的生物制剂。

### 2.2 ADA在特定类型NIU中的应用

有证据表明,ADA在控制葡萄膜炎方面中度或高度有效,可显著降低平均皮质类激素和免疫抑制剂剂量。有专家认为ADA是治疗JIA相关葡萄膜炎(JIA-U)、AS和多种病因的葡萄膜炎[如结节病、Behcet病(BD)、Vogt-Koyanagi-Harada(VKH)

综合征]的首选 TNFi 药物,甚至可作为在其他 TNFi 治疗失败后的转换治疗方案<sup>[24-25]</sup>。

**2.2.1 Behcet 病** BD 是一种慢性复发性血管炎性疾病,全身各器官系统均可受累,主要特征为复发性口腔溃疡、生殖器溃疡、皮肤病损及葡萄膜炎<sup>[26]</sup>。Behcet 病相关葡萄膜炎(Behcet's disease uveitis, BDU)是 BD 眼部受累最常见的表现形式,40%~60%合并全葡萄膜炎<sup>[27]</sup>。在 BDU 患者中 60%~80%为成人发病,30%为儿童发病<sup>[28]</sup>。疾病活动期血清及房水中 TNF 浓度升高<sup>[29]</sup>,多项临床研究证实 ADA 在难治性 BDU 的眼部炎症控制、视力改善及降低复发风险方面有明显优势<sup>[21,26-27,30]</sup>。

Fabiani 等<sup>[27]</sup>对接受 ADA 治疗的患者 40 例 66 眼进行多中心回顾性研究,在 3mo 随访中,85%(34/40)患者对 ADA 产生应答,与基线值相比,接受 ADA 治疗 12mo 后患者 BCVA 明显改善( $7.4 \pm 2.9$  vs  $8.5 \pm 2.1$ ,  $P=0.03$ ),黄斑中心凹厚度(CMT)平均减少  $27.27 \pm 42.8 \mu\text{m}$  ( $P=0.006$ ),眼底视网膜血管病变患者数由基线值 55%(22/40)降至 2.5%(1/40),表明 ADA 对治疗 BDU 高效、安全,可长期稳定控制眼部炎症,并且可明显改善视力。有研究对使用 ADA 治疗的 5 例 10 眼儿童或青少年 BDU 患者进行回顾性分析研究发现,在 12mo 时 90%(9/10)疾病静止,24mo 内每人每年复发次数由 5 次减少至 0.2 次,炎症完全缓解平均时间为 3.4wk<sup>[28]</sup>,该研究中未观察到与 ADA 相关的不良反应。Atienza-Mateo 等<sup>[31]</sup>对比 ADA 与英夫利昔单抗(IFX)治疗 177 例 316 眼难治性 BDU 患者的疗效,其中 103 例患者在第 0、2、6wk 静脉注射 IFX,此后采取每 4~8wk 静脉注射 IFX 3~5mg/kg,74 例患者每 2wk 皮下注射 ADA 40mg,两组患者前房炎症明显改善(ADA 92.31%, IFX 78.18%,  $P=0.006$ ),BCVA 有效提高,在 ADA 组药物保留率更高(ADA 95.24%, IFX 84.95%),而 CMT 及眼底视网膜血管病变组间无明显差异,虽然 ADA 及 IFX 对难治性 BDU 均有效,但在随访 1a 后发现 ADA 在控制炎症、提高 BCVA 方面疗效更佳。

**2.2.2 JIA 相关葡萄膜炎** JIA 是儿童最常见的风湿免疫性疾病,JIA-U 是最常见的关节外表现,发生率为 4%~38%<sup>[32]</sup>,发病风险主要与临床类型、类风湿因子(RF)、抗核抗体(ANA)、发病年龄(<7 岁或 ≥7 岁)和病程(≤4a 或 >4a)相关<sup>[33-34]</sup>,病程初期多临床表现轻微或无症状。对于任何 NIU 儿童患者,均应详细评估是否存在潜在的系统性疾病。JIA-U 治疗以局部皮质激素-全身免疫抑制治疗-生物制剂逐级升级。生物制剂 TNFi 应选择单抗类药物,推荐顺序为:ADA>IFX>戈利木单抗(GOL)。在某些特定类型 NIU 中,如 BDU、JIA-U 等,ADA 效果强于 IFX。

SYCAMORE 试验<sup>[32]</sup>是一项多中心、前瞻性、安慰剂对照研究,评估 ADA 联合甲氨蝶呤(MTX)在 2 岁及以上 JIA-U 儿童及青少年中的有效性及安全性,将使用 MTX 治疗的患者 90 例按 2:1 随机分配到 ADA 组(根据体质量每 2wk 皮下注射 ADA 20mg 或 40mg)及安慰剂组,结果显示联用 ADA 可使治疗失败率较安慰剂组降低 50%以上(27% vs 60%),有效延长 TTF,减少治疗失败风险及皮质激素用量。Horton 等<sup>[35]</sup>对参加 SYCAMORE 研究的患者 28 例进行 5a 随访,以评估 ADA 的长期安全性,对于多数儿童来说,药物诱导的 JIA-U 缓解期在治疗 1~2a 后停用 ADA 时并没有得到持续,11 例患者因 NIU 复发而重新启

用 ADA。另一项研究显示,部分患者停用 ADA 后 3~7mo 内葡萄膜炎复发,恢复治疗后炎症逐渐减轻,并可通过调整给药剂量和注射间隔以进一步改善炎症的控制<sup>[36]</sup>。Cecchin 等<sup>[37]</sup>对比研究 ADA 与 IFX 在 154 例 JIA-U 患者中的治疗效果,95 例患者采用 ADA 治疗,59 例采用 IFX 治疗,其中 69 例(44.8%)患者实现临床缓解,与 IFX 的缓解率(20.3%)相比,ADA 的缓解率(60.0%)显著优于前者( $P<0.001$ )。多项前瞻性及回顾性研究表明 ≥75% 的 JIA-U 患者在 ADA 治疗 4~12wk 后炎症可显著减轻<sup>[32,37-39]</sup>。

**2.2.3 VKH 综合征** VKH 综合征是一种双眼肉芽肿性全葡萄膜炎,眼前节发展为肉芽肿性炎症,后段可表现为渗出性视网膜脱离、视盘黄斑水肿等特征,常伴有神经系统、内耳、皮肤毛发改变。VKH 病是特殊类型 NIU 中常见的葡萄膜炎类型,约占 20.6%<sup>[40]</sup>。炎症反应复发与视力预后及远期并发症具有显著相关性<sup>[41]</sup>,糖皮质激素为其首选药物,但对激素治疗无效、不能耐受的难治性慢性复发患者,生物制剂 TNFi 是控制眼部炎症的另一选择。

Couto 等<sup>[42]</sup>对 VKH 综合征患者 14 例 28 眼的回顾性研究中证实了 ADA 的有效性,眼部活动性炎症数量由基线时的 13 例下降至使用 ADA 6mo 后的 5 例,炎症分级由 2 下降至 0;皮质激素中位剂量从起始时的 20mg 降至 6mo 时的 4mg;视力 <0.4 在治疗开始时为 7 眼,而 ADA 治疗 6mo 后仅为 3 眼,研究者认为 ADA 可能是控制炎症、减少口服激素剂量的安全有效的治疗选择,可以作为 VKH 患者的常规免疫抑制治疗。对于使用 IFX 应答不充分的难治性 VKH 患者启用 ADA 治疗后,病情可达到完全临床缓解<sup>[25]</sup>,ADA 可作为其他 TNFi 治疗失败后的替换治疗方案。

### 3 ADA 的不良反应

Burmester 等<sup>[43]</sup>报道了 ADA 迄今为止最大的临床试验安全性分析,其中包括 NIU 患者 464 例,ADA 最主要的不良反应是感染,约占 4.1/100PY,其次是继发恶性肿瘤(0.7/100PY),其他还包括机会性感染(0.4/100PY)、肺结核(0.4/100PY)、脱髓鞘疾病(0.3/100PY)等,因不良事件死亡占 0.6/100PY。局部有注射相关副作用如局部红斑、特异性皮炎、感染等。与一般人群相比,接受 ADA 治疗的患者死亡率并无增加。VISUAL-I<sup>[11]</sup> 研究中,ADA 组 28 例(44.9/100PY)出现注射部位反应,因不良事件停药者在 ADA 组更为常见,包括脉络膜新生血管、视物模糊、视力下降、疲劳、不适及自杀意念等,约占 20.8/100PY,该研究还报告了 18 例(28.8/100PY) sAE,包括 2 例癌症(胃肠道类癌、多形性胶质母细胞瘤各 1 例),其他还包括活动性及潜伏性结核、脱髓鞘病变等;其中 3 例(2.7/100PY)检测到 AAA, TTF 分别为 16、44、48wk,107 例未检测到 AAA 的患者 TTF 中位时间为 24wk。由于 ADA 为全人源单克隆抗体,因此发生自身免疫抗体和严重的免疫反应的机会较小,治疗期间可通过监测血清药物浓度及 AAA 形成等调整给药方案。ADA 常见的注射部位局部反应可给予抗组胺药并外用糖皮质激素得到改善。对比 ADA 与 IFX 在控制 NIU 复发方面表现出相似疗效,且两者的副作用发生率无显著差异<sup>[44]</sup>。Cecchin 等<sup>[37]</sup>发现 ADA 与 IFX 均可使并发症数量减少,但 ADA 降低更多。

### 4 结语

ADA 已被证实对于复发难治性葡萄膜炎在缓解患者

眼部炎症,改善 BCVA、减少皮质激素用量、延长治疗失败时间及降低治疗失败率等方面作用良好,可作为其他药物控制不佳的替代治疗方案。目前我国仅批准其用于治疗成人中间、后及全葡萄膜炎,但已有研究表明 ADA 对于儿童难治性前葡萄膜炎亦具有显著疗效。其临床研究数据有限,不良反应及并发症不容忽视,在使用 ADA 治疗期间,需监测可能发生的不良事件,而长期安全性及个体化用药方案尚有待进一步观察研究。

#### 参考文献

1 Tsirouki T, Dastiridou A, Symeonidis C, et al. A focus on the epidemiology of uveitis. *Ocular Immunol Inflamm* 2018; 26(1): 2-16  
2 Hsu YR, Huang JC, Tao Y, et al. Noninfectious uveitis in the Asia-Pacific region. *Eye (Lond)* 2019; 33(1): 66-77  
3 Gao F, Zhao C, Cheng G, et al. Clinical patterns of uveitis in a tertiary center in North China. *Ocul Immunol Inflamm* 2017; 25(sup1): S1-S7  
4 Lee RW, Nicholson LB, Sen HN, et al. Autoimmune and autoinflammatory mechanisms in uveitis. *Semin Immunopathol* 2014; 36(5): 581-594  
5 Jamilloux Y, Saadoun D, Sève P. Re: Dick et al.: Guidance on noncorticosteroid systemic immunomodulatory therapy in noninfectious uveitis: Fundamentals of Care for Uveitis (FOCUS) Initiative. *Ophthalmology* 2018; 125: 757-773. *Ophthalmology* 2018; 125(8): e53-e54  
6 Lee JT, Yates WB, Rogers S, et al. Adalimumab for the treatment of refractory active and inactive non-infectious uveitis. *Br J Ophthalmol* 2018; 102(12): 1672-1678  
7 Neri P, Zucchi M, Allegri P, et al. Adalimumab (Humira™): a promising monoclonal anti-tumor necrosis factor alpha in ophthalmology. *Int Ophthalmol* 2011; 31(2): 165-173  
8 Llorenç V, Cordero-Coma M, Blanco-Esteban A, et al. Drug retention rate and causes of discontinuation of adalimumab in uveitis: real-world data from the biotherapies in uveitis (bioúvea) study group. *Ophthalmology* 2020; 127(6): 814-825  
9 Tracey D, Klareskog L, Sasso EH, et al. Tumor necrosis factor antagonist mechanisms of action: a comprehensive review. *Pharmacol Ther* 2008; 117(2): 244-279  
10 Durrani K, Kempen JH, Ying GS, et al. Adalimumab for ocular inflammation. *Ocular Immunol Inflamm* 2017; 25(3): 405-412  
11 Jaffe GJ, Dick AD, Brézin AP, et al. Adalimumab in patients with active noninfectious uveitis. *N Engl J Med* 2016; 375(10): 932-943  
12 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  
13 Suhler EB, Adán A, Brézin 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  
14 Kaymakçalan Z, Sakorafas P, Bose S, et al. Comparisons of affinities, avidities, and complement activation of adalimumab, infliximab, and etanercept in binding to soluble and membrane tumor necrosis factor. *Clin Immunol* 2009; 131(2): 308-316  
15 Mitoma H, Horiuchi T, Tsukamoto H, et al. Molecular mechanisms of action of anti-TNF- $\alpha$  agents-Comparison among therapeutic TNF- $\alpha$  antagonists. *Cytokine* 2018; 101: 56-63  
16 Szondy Z, Pallai A. Transmembrane TNF-alpha reverse signaling leading to TGF-beta production is selectively activated by TNF targeting molecules: Therapeutic implications. *Pharmacol Res* 2017; 115: 124-132

17 Lee J, Koreishi AF, Zumpf KB, et al. Success of weekly adalimumab in refractory ocular inflammatory disease. *Ophthalmology* 2020; 127(10): 1431-1433  
18 Levy - Clarke G, Jabs DA, Read RW, et al. Expert panel recommendations for the use of anti-tumor necrosis factor biologic agents in patients with ocular inflammatory disorders. *Ophthalmology* 2014; 121(3): 785-796  
19 Skrabl-Baumgartner A, Seidel G, Langner-Wegscheider B, et al. Drug monitoring in long-term treatment with adalimumab for juvenile idiopathic arthritis-associated uveitis. *Arch Dis Child* 2019; 104(3): 246-250  
20 Zulian F, Culpo R, Sperotto F, et al. Consensus-based recommendations for the management of juvenile localised Scleroderma. *Ann Rheum Dis* 2019; 78(8): 1019-1024  
21 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  
22 Ming S, Xie KP, He HJ, et al. Efficacy and safety of adalimumab in the treatment of non-infectious uveitis: a meta-analysis and systematic review. *Drug Des Dev Ther* 2018; 12: 2005-2016  
23 Sheppard J, Joshi A, Betts KA, et al. Effect of adalimumab on visual functioning in patients with noninfectious intermediate uveitis, posterior uveitis, and panuveitis in the VISUAL-1 and VISUAL-2 trials. *JAMA Ophthalmol* 2017; 135(6): 511-518  
24 Neri P, Lettieri M, Fortuna C, et al. Adalimumab (Humira™) in ophthalmology: a review of the literature. *Middle East Afr J Ophthalmol* 2010; 17(4): 290  
25 Flores Robles BJ, Blanco Madrigal J, Sanabria Sanchinel AA, et al. Anti-TNF $\alpha$  therapy and switching in severe uveitis related to Vogt-Koyanagi-Harada syndrome. *Eur J Rheumatol* 2017; 4(3): 226-228  
26 刘新书, 高斐, 赵潺, 等. 白塞综合征葡萄膜炎临床特点分析. *中华眼科杂志* 2020; 6(3): 217-223  
27 Fabiani C, Vitale A, Emmi G, et al. Efficacy and safety of adalimumab in Behçet's disease-related uveitis: a multicenter retrospective observational study. *Clin Rheumatol* 2017; 36(1): 183-189  
28 Ho M, Chen LJ, Sin HPY, et al. Experience of using adalimumab in treating sight-threatening paediatric or adolescent Behçet's disease-related uveitis. *J Ophthalmic Inflamm Infect* 2019; 9(1): 14  
29 El-Asrar AMA, Struyf S, Kangave D, et al. Cytokine profiles in aqueous humor of patients with different clinical entities of endogenous uveitis. *Clin Immunol* 2011; 139(2): 177-184  
30 Silvestri E, Bitossi A, Bettiol A, et al. Adalimumab effectively controls both anterior and posterior noninfectious uveitis associated with systemic inflammatory diseases: focus on Behçet's syndrome. *Inflammopharmacology* 2020; 28(3): 711-718  
31 Atienza - Mateo B, Martín - Varillas JL, Calvo - Río V, et al. Comparative study of infliximab versus adalimumab in refractory uveitis due to Behçet's disease: national multicenter study of 177 cases. *Arthritis Rheumatol* 2019; 71(12): 2081-2089  
32 Ramanan AV, Dick AD, Jones AP, et al. Adalimumab plus methotrexate for uveitis in juvenile idiopathic arthritis. *N Engl J Med* 2017; 376(17): 1637-1646  
33 Constantin T, Foeldvari I, Anton J, et al. Consensus-based recommendations for the management of uveitis associated with juvenile idiopathic arthritis: the SHARE initiative. *Ann Rheum Dis* 2018; 77(8): 1107-1117  
34 储卫红, 彭韶. 幼年特发性关节炎相关性葡萄膜炎及其不良预后危险因素的研究进展. *中华儿科杂志* 2018; 56(10): 786-789

- 35 Horton S, Jones AP, Guly CM, *et al.* Adalimumab in juvenile idiopathic arthritis-associated uveitis: 5-year follow-up of the Bristol participants of the SYCAMORE trial. *Am J Ophthalmol* 2019; 207: 170-174
- 36 Castiblanco C, Meese H, Foster CS. Treatment of pediatric uveitis with adalimumab: the MERSI experience. *J AAPOS* 2016; 20(2): 145-147
- 37 Cecchin V, Zannin ME, Ferrari D, *et al.* Longterm safety and efficacy of adalimumab and infliximab for uveitis associated with juvenile idiopathic arthritis. *J Rheumatol* 2018; 45(8): 1167-1172
- 38 Quartier P, Baptiste A, Despert V, *et al.* ADJUVITE: a double-blind, randomised, placebo-controlled trial of adalimumab in early onset, chronic, juvenile idiopathic arthritis-associated anterior uveitis. *Ann Rheum Dis* 2018; 77(7): 1003-1011
- 39 García-De-Vicuña C, Díaz-Llopis M, Salom D, *et al.* Usefulness of adalimumab in the treatment of refractory uveitis associated with juvenile idiopathic arthritis. *Mediators Inflamm* 2013; 2013: 560632
- 40 Gao F, Zhao C, Cheng G, *et al.* Clinical patterns of uveitis in a tertiary center in North China. *Ocul Immunol Inflamm* 2017; 25(sup1): S1-S7
- 41 贾珊珊, 赵潺, 刘新书, 等. Vogt-小柳-原田病复发的临床特征与风险因素及治疗进展. *中华眼科杂志* 2017; 3(4): 317-320
- 42 Couto C, Schlaen A, Frick M, *et al.* Adalimumab treatment in patients with Vogt-Koyanagi-Harada disease. *Ocul Immunol Inflamm* 2018; 26(3): 485-489
- 43 Burmester GR, Gordon KB, Rosenbaum JT, *et al.* Long-term safety of adalimumab in 29, 967 adult patients from global clinical trials across multiple indications: an updated analysis. *Adv Ther* 2020; 37(1): 364-380
- 44 Fabiani C, Vitale A, Rigante D, *et al.* Comparative efficacy between adalimumab and infliximab in the treatment of non-infectious intermediate uveitis, posterior uveitis, and panuveitis: a retrospective observational study of 107 patients. *Clin Rheumatol* 2019; 38(2): 407-415