

阿达木单抗和糖皮质激素减量治疗 Vogt-小柳原田综合征的疗效

桂衍超, 段梅, 管一鸣, 桂思语, 倪沁雨, 陶黎明, 蒋正轩

引用: 桂衍超, 段梅, 管一鸣, 等. 阿达木单抗和糖皮质激素减量治疗 Vogt-小柳原田综合征的疗效. 国际眼科杂志 2022; 22(12):2068-2072

基金项目: 国家自然科学基金项目 (No.82070986, 82171043)
作者单位: (230601) 中国安徽省合肥市, 安徽医科大学第二附属医院眼科

作者简介: 桂衍超, 安徽医科大学在读硕士研究生, 研究方向: 眼底病。

通讯作者: 蒋正轩, 毕业于安徽医科大学, 博士, 副主任医师, 眼科副主任, 副教授, 研究方向: 眼底病, 眼视光. jzx1287@163.com
收稿日期: 2022-07-29 修回日期: 2022-11-16

摘要

目的: 评估阿达木单抗 (ADA) 及糖皮质激素减量治疗 Vogt-小柳原田综合征 (VKH 综合征) 的临床疗效。

方法: 纳入 2020-08/2021-12 在我院眼科接受 ADA 治疗的 VKH 综合征患者 21 例 37 眼, 眼内炎症控制并持续 3mo 后逐步延长 ADA 给药间隔, 如炎症复发则恢复为初始治疗间隔。随访 12mo, 比较首次注射 ADA 治疗前后前房细胞 (ACC) 等级、玻璃体混浊 (VH) 等级、视网膜/脉络膜炎、浆液性视网膜脱离 (SRD)、最佳矫正视力 (BCVA)、黄斑中心凹厚度 (CMT)、糖皮质激素及免疫抑制剂使用剂量, 记录治疗失败事件和不良反应。

结果: 与基线相比, 治疗后 2wk, 1、3、6mo, 纳入患者 ACC 等级 $\leq 1+$ 、VH 等级 $\leq 1+$ 的患眼比例提高 ($P < 0.05$), 伴视网膜/脉络膜炎的患眼比例明显降低 ($P < 0.01$), BCVA 和 CMT 均显著改善 ($P < 0.01$), 糖皮质激素平均用量明显减少 ($P < 0.01$)。终末随访时 82% 的患者糖皮质激素用量 $\leq 5\text{mg}$, 所有患者均停止使用免疫抑制剂。随访期间发生治疗失败事件 13 次, 延长 ADA 治疗间隔的患者 12 例 (57%), 未发现与 ADA 治疗相关的严重不良事件。

结论: ADA 治疗 VKH 综合征具有良好的疗效, 能够减少糖皮质激素和免疫抑制剂的用量, 延长 ADA 治疗间隔是有效的, 且复发率较低。

关键词: 阿达木单抗; 肿瘤坏死因子- α ; Vogt-小柳原田综合征; 糖皮质激素; 疗效

DOI: 10.3980/j.issn.1672-5123.2022.12.26

Efficacy of Adalimumab with dose - reduced glucocorticoid for the treatment of Vogt-Koyanagi-Harada disease

Yan-Chao Gui, Mei Duan, Yi-Ming Guan, Si-Yu Gui, Qin-Yu Ni, Li-Ming Tao, Zheng-Xuan Jiang

Foundation items: National Natural Science Foundation of China

(No.82070986, 82171043)

Department of Ophthalmology, the Second Hospital of Anhui Medical University, Hefei 230601, Anhui Province, China

Correspondence to: Zheng - Xuan Jiang. Department of Ophthalmology, the Second Hospital of Anhui Medical University, Hefei 230601, Anhui Province, China. jzx1287@163.com

Received: 2022-07-29 Accepted: 2022-11-16

Abstract

• **AIM:** To evaluate the clinical efficacy of adalimumab (ADA) with dose - reduced glucocorticoid for the treatment of Vogt-Koyanagi-Harada disease (VKH).

• **METHODS:** A total of 21 patients (37 eyes) with VKH who received ADA therapy in the Department of Ophthalmology of our hospital from August 2020 to December 2021 were included. The interval of ADA administration was progressively extended after intraocular inflammation controlled and lasted for 3mo, and it returned to the initial treatment interval once the inflammation recurred. After follow-up for 12mo, anterior chamber cell (ACC) grade, vitreous haze (VH) grade, retinal/choroidal lesions, serous retinal detachment (SRD), best corrected visual acuity (BCVA), central macular thickness (CMT) and doses of glucocorticoid and immunosuppressant were compared before and after the first ADA injection. Treatment failure events and adverse reactions were recorded.

• **RESULTS:** Compared with baseline, the proportion of eyes with ACC grade $\leq 1+$ and VH grade $\leq 1+$ increased ($P < 0.05$), the proportion of eyes with retinal/choroidal lesions decreased significantly ($P < 0.01$), BCVA and CMT were significantly improved ($P < 0.01$), and the average dose of glucocorticoid reduced significantly ($P < 0.01$) at 2wk, 1, 3 and 6mo after treatment. At the final follow-up, 82% of patients received glucocorticoid $\leq 5\text{mg}$, and all patients stopped using immunosuppressant. There were 13 treatment failure events during the follow-up period, and 12 patients (57%) extended the ADA treatment interval, with no serious adverse events related to ADA treatment observed.

• **CONCLUSION:** ADA is effective and safe for the treatment of VKH, reducing the need for glucocorticoid and immunosuppressant. In addition, extending the interval of ADA treatment is effective, which has a lower recurrence rate.

• **KEYWORDS:** Adalimumab; tumor necrosis factor - α ; Vogt-Koyanagi-Harada disease; glucocorticoid; efficacy

Citation: Gui YC, Duan M, Guan YM, *et al.* Efficacy of Adalimumab with dose-reduced glucocorticoid for the treatment of Vogt-Koyanagi-Harada disease. *Guoji Yanke Zazhi (Int Eye Sci)* 2022;22(12):2068-2072

0 引言

Vogt-小柳原田综合征(Vogt-Koyanagi-Harada disease, VKH综合征)是一种由自身免疫反应引起的双侧肉芽肿性全葡萄膜炎,常累及眼外器官,如耳、脑(脊)膜和皮肤等^[1]。目前治疗VKH综合征的主要药物是糖皮质激素,疗效不佳者可与免疫抑制剂联用。然而眼部和全身的不良反应该限制了它们在中、后或全葡萄膜炎患者中的长期使用^[2]。多项研究表明,肿瘤坏死因子- α (TNF- α)在活动期非感染性葡萄膜炎(包括VKH综合征)患者血清和房水中水平升高,进而促进免疫炎症反应,破坏血-视网膜屏障^[3-5]。阿达木单抗(Adalimumab, ADA)是一种全人源单克隆IgG1 TNF- α 抗体,能够与跨膜性及可溶性TNF- α 结合,进而阻止TNF- α 参与炎症反应的发生^[6],已在国内获批用于治疗非感染性葡萄膜炎,然而患者长期接受ADA治疗经济成本较高,且增加出现不良反应的风险^[7],因此有必要优化ADA治疗方案,延长给药间隔。目前国内关于ADA治疗VKH综合征的相关报道较少,本研究旨在评估ADA治疗VKH综合征的临床疗效和安全性。

1 对象和方法

1.1 对象 回顾性研究。纳入2020-08/2021-12在我院眼科接受ADA治疗的VKH综合征患者21例37眼。纳入标准:(1)临床诊断符合修订的VKH综合征国际诊断标准^[8];(2)在口服糖皮质激素40~60mg/d或免疫抑制剂2wk后仍至少有1眼炎症为活动性;(3)接受ADA治疗并随访至少6mo。排除标准:(1)孤立的前葡萄膜炎;(2)确诊或疑似感染性葡萄膜炎,包括但不限于结核、巨细胞病毒、莱姆病、带状疱疹病毒所致感染性葡萄膜炎;(3)角膜或晶体混浊,无法看清眼底;(4)治疗期间进行白内障、角膜屈光等眼部手术;(5)既往接受过抗肿瘤坏死因子(TNF)治疗或任何对VKH综合征有潜在治疗效果的生物治疗;(6)确诊或疑似肺结核、梅毒、乙型和丙型肝炎等感染性疾病。本研究经医院伦理委员会审批通过,患者及其家属均对治疗方案知情同意并签署知情同意书。

1.2 方法

1.2.1 眼部检查 纳入患者均接受全面的眼部检查,包括最佳矫正视力(BCVA)、眼压(IOP)、裂隙灯生物显微镜、间接检眼镜、彩色眼底照相、光学相干断层扫描(OCT)等检查,基线(首次注射ADA前)、停用激素前、延长ADA治疗间隔时间前均进行眼底荧光素血管造影(FFA)和吲哚菁绿血管造影(ICGA)检查。

1.2.2 治疗策略 纳入患者在接受常规治疗(口服糖皮质激素或免疫抑制剂如环孢素、甲氨蝶呤等)2wk后炎症仍为活动性时开始实施ADA治疗。ADA治疗前需进行相应的检查,包括胸部电子计算机断层扫描(CT)、心电图、血常规、肝肾功能、结核、乙肝、肿瘤等相关指标的排查。每位患者首次进行ADA治疗时接受80mg剂量(首剂加倍,皮下注射),此后每2wk接受40mg剂量;葡萄膜炎有效控制3mo以上延长ADA治疗间隔,最初由2wk延长至3wk,此后炎症控制每多持续3mo,给药间隔延长1wk。如

果接受延长治疗间隔的患者葡萄膜炎复发,ADA治疗将恢复为初始治疗间隔,此方案在ADA治疗期间全程使用。炎症减轻(即前房细胞或玻璃体混浊等级下降1个等级或视网膜/脉络膜炎消退)后首先减少或停止免疫抑制剂使用,糖皮质激素用量在ADA治疗3mo内逐渐减少至10mg/d以下,待炎症控制后逐渐停止使用。葡萄膜炎有效控制定义为眼内炎症水平下降至非活动状态,复发定义为患眼出现新的眼内炎症。

1.2.3 随访观察 治疗(首次注射ADA)后随访12mo,每次随访均进行全面的眼科检查,评估眼内炎症严重程度(主要结局指标),包括前房细胞(anterior chamber cell, ACC)计数等级、玻璃体混浊(vitreous haze, VH)等级及视网膜/脉络膜炎情况。采用裂隙灯生物显微镜和间接检眼镜观察前房细胞和玻璃体混浊程度,并按照葡萄膜炎术语标准化工作组(Standardization of Uveitis Nomenclature Working Group, SUN)^[9-10]的标准进行分级,等级由低到高为0~4+,等级越高,表明ACC越多或玻璃体越混浊。由两位经验丰富的副主任医师依据彩色眼底照相、OCT及FFA是否有活动性数据(渗漏、染色、充盈缺损等)综合评估视网膜炎发生情况,通过OCT测量脉络膜厚度并结合ICGA检查结果评估脉络膜炎发生情况。眼内炎症严重程度评估标准:(1)活动性炎症:患眼出现以下任一种情况:1)ACC等级 $\geq 2+$;2)VH等级 $\geq 2+$;3)视网膜/脉络膜炎;2)非活动性炎症:患眼同时满足以下条件:1)ACC等级 $\leq 0.5+$;2)VH等级 $\leq 0.5+$;3)无视网膜/脉络膜炎。

此外,随访期间观察并记录患者BCVA、黄斑中心凹厚度(CMT)、浆液性视网膜脱离(SRD)发生情况及糖皮质激素和免疫抑制剂使用剂量、治疗失败事件及不良反应发生情况(次要结局指标)。BCVA采用国际标准视力表测量并转换为最小分辨率角对数(LogMAR)视力进行统计分析。CMT通过OCT测量黄斑中心凹直径1mm区域的视网膜平均厚度。SRD依据OCT视网膜形态进行评定。患眼符合以下任一项标准则判定出现治疗失败事件:(1)新的活动性视网膜/脉络膜炎;(2)BCVA下降 ≥ 2 行;(3)ACC等级提高2个等级或从3+增加到4+;(4)VH等级提高2个等级或从3+增加到4+。

统计学分析:采用SPSS 26.0软件分析数据。符合正态分布的计量资料以均数 \pm 标准差($\bar{x} \pm s$)表示,采用重复测量数据的方差分析,若存在时间差异,则采用LSD-*t*检验进行各时间点的两两比较;非正态分布的计量资料以中位数(四分位间距) $[M(P_{25}, P_{75})]$ 表示。计数资料以率(%)表示,采用广义估计方程进行分析。 $P < 0.05$ 表示差异具有统计学意义。

2 结果

2.1 基本资料 本研究纳入患者21例37眼,其中男12例(57%),女9例(43%),以男性居多;发病年龄36(21,39)岁,病程4(1,8)mo。基线时ACC等级为1(0.5,2),VH等级为1(0.5,2);27眼伴有视网膜/脉络膜炎,21眼伴有SRD,平均CMT为 $460.8 \pm 358.3 \mu\text{m}$,平均BCVA为 0.86 ± 0.79 。基线时20例接受糖皮质激素治疗,4例接受环孢素治疗,1例使用甲氨蝶呤。16眼伴有白内障,1眼伴有青光眼。

2.2 各观察指标评估结果 纳入患者21例37眼均完成6mo随访,其中11例18眼完成12mo随访。治疗后2wk,

1、3、6mo, ACC 等级和 VH 等级 $\leq 1+$ 的患眼比例均较基线提高 ($P < 0.05$), 治疗后 1、3、6mo ACC 等级 $\leq 0.5+$ 的患眼比例均较基线提高 ($P < 0.05$), 治疗后 3、6mo VH 等级 $\leq 0.5+$ 的患眼比例均较基线提高 ($P < 0.05$)。治疗后 2wk, 1、3、6mo 伴有视网膜/脉络膜炎的患眼比例均较基线显著下降 ($P < 0.01$), 见表 1、2。基线时伴有 SRD 的患眼比例为 57% (21/37), 治疗后 6、12mo 伴有 SRD 的患眼比例分别为 8% (3/37)、6% (1/18)。纳入患者治疗前后 CMT 比较具有时间差异性 ($F = 15.495, P < 0.01$), 治疗后 2wk, 1、3、6mo CMT 均较基线明显降低 ($P < 0.01$); 治疗前后 BCVA 比较具有时间差异性 ($F = 25.948, P < 0.01$), 治疗后 2wk, 1、3、6mo BCVA 均较基线显著改善 ($P < 0.01$), 见表 1。治

疗后 6mo 时 BCVA ≥ 0.1 (LogMAR) 的患眼比例为 49% (18/37), 治疗后 12mo 时为 50% (9/18)。纳入患者 OCT、FFA、眼前节及眼底照相典型图片结果见图 1~3。

2.3 糖皮质激素和免疫抑制剂使用情况 纳入患者治疗前后泼尼松用量比较差异具有统计学意义 ($F = 59.056, P < 0.01$), 治疗后 2wk, 1、3、6mo 泼尼松用量均明显低于基线 ($P < 0.01$)。基线时 20 例患者 (95%) 使用泼尼松, 平均用量 $32.4 \pm 10.9\text{mg}$; 治疗后 12mo, 泼尼松平均用量为 $3.64 \pm 3.93\text{mg}$, 82% (9/11) 的患者泼尼松用量 $\leq 5\text{mg}$, 45% (5/11) 的患者停止使用, 见图 4。基线时 4 例患者接受环孢素治疗, 1 例患者使用甲氨蝶呤, 治疗后 12mo 所有患者均停用免疫抑制剂。

表 1 纳入患者各观察指标评估结果

观察指标	基线 (n=37)	治疗后 2wk (n=37)	治疗后 1mo (n=37)	治疗后 3mo (n=37)	治疗后 6mo (n=37)	治疗后 12mo (n=18)
ACC 等级 (眼, %)						
$\leq 1+$	22 (59)	30 (81)	32 (86)	31 (84)	35 (95)	17 (94)
$\leq 0.5+$	12 (32)	15 (40)	20 (54)	21 (57)	22 (60)	16 (89)
VH 等级 (眼, %)						
$\leq 1+$	21 (57)	29 (78)	33 (89)	34 (92)	34 (92)	16 (89)
$\leq 0.5+$	12 (32)	13 (35)	18 (49)	23 (62)	25 (68)	15 (83)
视网膜/脉络膜炎 (眼, %)	27 (73)	14 (38)	11 (30)	7 (19)	5 (14)	2 (11)
SRD (眼, %)	21 (57)	11 (30)	7 (19)	4 (11)	3 (8)	1 (6)
CMT ($\bar{x} \pm s, \mu\text{m}$)	460.8 \pm 358.3	261.2 \pm 91.1	232.4 \pm 54.2	219.0 \pm 30.3	218.4 \pm 37.9	206.7 \pm 50.2
BCVA ($\bar{x} \pm s, \text{LogMAR}$)	0.86 \pm 0.79	0.61 \pm 0.82	0.49 \pm 0.78	0.45 \pm 0.80	0.42 \pm 0.78	0.33 \pm 0.66

表 2 炎症指标广义估计方程分析结果

炎症指标	β	SE	95% CI	Wald χ^2	P
ACC 等级 $\leq 1+$					
治疗后 2wk vs 基线	1.072	0.404	0.280~1.865	7.038	0.008
治疗后 1mo vs 基线	1.473	0.491	0.511~2.436	9.004	0.003
治疗后 3mo vs 基线	1.259	0.575	0.133~2.386	4.800	0.028
治疗后 6mo vs 基线	2.479	0.858	0.797~4.162	8.342	0.004
ACC 等级 $\leq 0.5+$					
治疗后 2wk vs 基线	0.351	0.306	-0.248~0.950	1.318	0.251
治疗后 1mo vs 基线	0.896	0.371	-0.169~1.624	5.830	0.016
治疗后 3mo vs 基线	1.006	0.417	0.188~1.823	5.816	0.016
治疗后 6mo vs 基线	1.117	0.460	0.216~2.018	5.898	0.015
VH 等级 $\leq 1+$					
治疗后 2wk vs 基线	1.016	0.381	0.269~1.763	7.106	0.008
治疗后 1mo vs 基线	1.838	0.559	0.743~2.933	10.831	<0.01
治疗后 3mo vs 基线	2.156	0.705	0.775~3.537	9.358	0.002
治疗后 6mo vs 基线	2.156	0.580	1.018~3.293	13.798	<0.01
VH 等级 $\leq 0.5+$					
治疗后 2wk vs 基线	0.121	0.209	0.530~0.288	0.336	0.562
治疗后 1mo vs 基线	0.680	0.347	0.000~1.360	3.838	0.050
治疗后 3mo vs 基线	1.230	0.441	0.366~2.095	7.781	0.005
治疗后 6mo vs 基线	1.468	0.469	0.550~2.386	9.816	0.002
视网膜/脉络膜炎					
治疗后 2wk vs 基线	-1.853	0.477	-2.867~0.840	12.849	<0.01
治疗后 1mo vs 基线	-1.490	0.517	-2.424~0.555	9.765	0.002
治疗后 3mo vs 基线	-2.449	0.564	-3.555~1.343	18.827	<0.01
治疗后 6mo vs 基线	-2.850	0.640	-4.104~1.595	19.834	<0.01

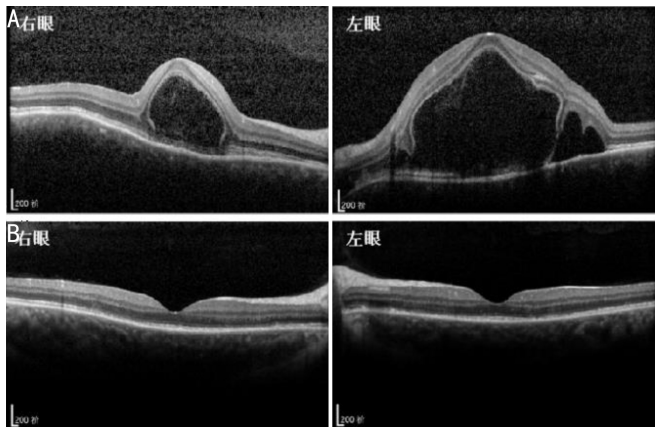


图1 患者,男,38岁,病程1mo,治疗前后双眼OCT图像 A:治疗前OCT显示双眼黄斑水肿及视网膜外层破坏,同时左眼伴SRD,双眼CMT分别为846、1296 μm ;B:治疗后1mo,双眼黄斑水肿消退,恢复正常的解剖结构,CMT分别为182、175 μm 。

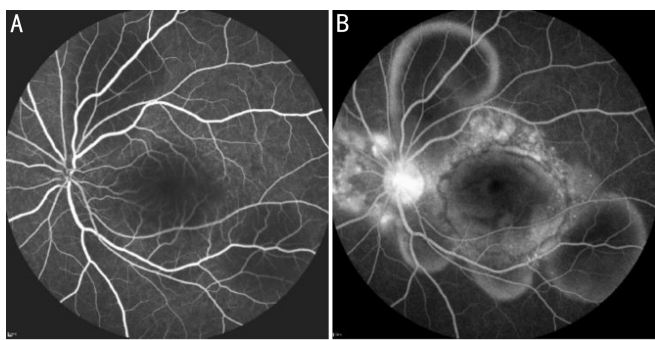


图2 患者,女,23岁,病程2mo,治疗前FFA图像 A:FFA早期示多灶性点状强荧光;B:FFA晚期呈多湖样荧光积存。

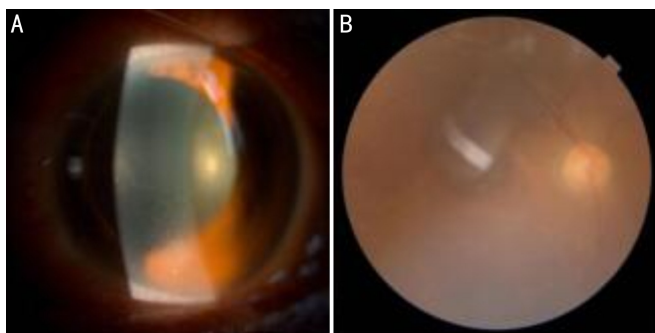


图3 患者,女,36岁,病程12mo,治疗前眼前节及眼底照相图像 A:眼前节检查示致密的羊脂状角膜后沉着物(KP),ACC等级为2+;B:眼底照相示玻璃体混浊,VH等级为1+。

2.4 治疗失败事件及原因 纳入患者治疗后2wk,1mo内均未发生治疗失败事件,治疗后1~3mo发生治疗失败事件5次,4~6mo 5次,7~12mo 3次,共计13次(10例患者),其中3例患者发生了2次治疗失败事件。治疗失败最常见的原因BCVA下降 ≥ 2 行(7次,54%)。

2.5 ADA治疗情况 随访期间,12例患者延长了ADA治疗间隔,其中治疗后4~6mo 7例,7~9mo 1例,10~12mo 4例,开始延长治疗间隔的时间为治疗后6(4,9)mo,治疗间隔时间为4(3,5)wk。3例患者分别于延长治疗间隔后2、4、7mo复发,立即恢复为初始治疗间隔,其中1例患者3mo后炎症控制稳定并再次延长ADA治疗间隔。

2.6 不良反应情况 纳入患者随访期间未发现与ADA治疗相关的严重不良事件(如严重感染或结核病);3例患者使用糖皮质激素后出现了骨质疏松或严重胃肠道反应,随

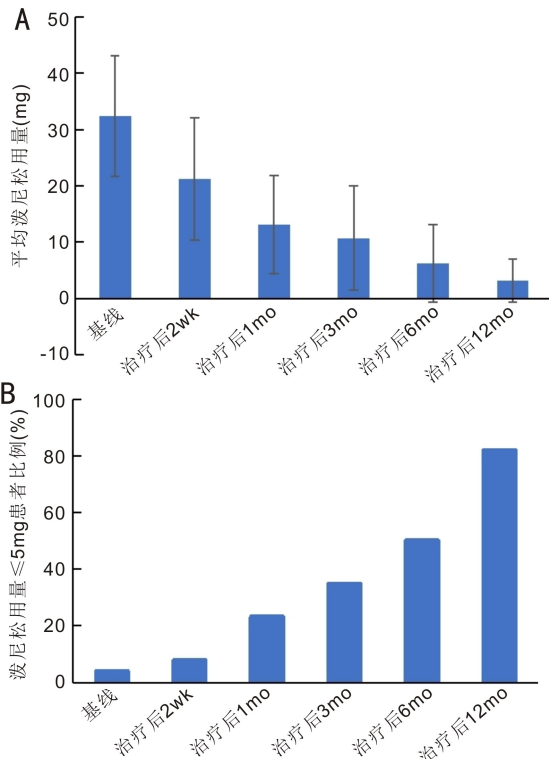


图4 纳入患者进行治疗后糖皮质激素使用情况 A:泼尼松用量;B:泼尼松用量 $\leq 5\text{mg}$ 患者比例。

后调整剂量或停止用药;1例患者使用环孢素因肾毒性停止用药。

3 讨论

VKH综合征是常见的非感染性葡萄膜炎之一,会导致患者视觉严重损伤,甚至失明^[11],其造成视力下降的主要原因为眼部组织的炎症损伤或严重的眼部并发症^[12]。目前,ADA已获批用于治疗VKH综合征等非感染性葡萄膜炎,但国内关于其治疗VKH综合征的疗效、治疗方案及安全性的报道较少。本研究纳入的VKH综合征患者在进行ADA联合激素等治疗后,ACC等级及VH等级 $\leq 1+$ 的患眼比例显著高于基线,伴有视网膜/脉络膜炎的患眼比例较基线显著下降,同时BCVA和CMT较基线显著改善,表明ADA治疗VKH综合征能够有效控制眼部炎症,避免视力丧失。ADA治疗非感染性葡萄膜炎患者的III期临床研究(VISUAL研究)显示,无论是非活动性还是活动性非感染性葡萄膜炎,ADA治疗均能达到低治疗失败率、良好的炎症控制和视力提升^[13-15]。Couto等^[16]对14例使用ADA治疗的VKH患者进行回顾性研究发现,ADA能够降低糖皮质激素和免疫抑制剂的使用剂量,同时具有良好的有效性和安全性。

糖皮质激素是治疗VKH综合征的一线药物,但部分患者治疗效果差、长期使用并发症多^[17]。本研究中,ADA的使用可以有效减少糖皮质激素用量,治疗后12mo 82%的患者泼尼松用量 $\leq 5\text{mg}$,45%的患者停止使用泼尼松。Lee等^[18]研究发现,治疗后6mo患者减少糖皮质激素用量均大于10mg,56.3%的患者治疗后1a停止使用糖皮质激素,说明ADA可以显著减少糖皮质激素用量。但需要注意的是停用或减少使用糖皮质激素有导致眼内炎症复发的风险,Mercier等^[19]研究发现患者在接受抗TNF- α 治疗后12mo,糖皮质激素平均剂量从每日19.7mg减少到

5.2mg,然而接受 ADA 治疗的患者炎症控制率从 6mo 时的 85.7% 下降到 12mo 时的 66.7%。本研究随访期内共发生了 13 次治疗失败事件,炎症反复导致的视力下降是治疗失败最常见的原因。ADA 治疗可引起严重的副作用,如感染、恶性肿瘤和神经病变等^[20],本研究中未发现此类不良事件,原因可能为纳入患者在完善检查排除禁忌证后再进行 ADA 治疗,同时也与病例数较少、随访时间短有关。

本研究对 ADA 治疗 VKH 综合征的优化方案进行探讨,以达到在控制患眼炎症的条件下,延长 ADA 治疗间隔时间。炎症控制至少 3mo 的患者进行 ADA 治疗间隔的延长,随访期内 57% 的患者延长了 ADA 治疗间隔,最长治疗间隔为 5wk,仅 3 例患者出现复发。既往一项 ADA 治疗难治性 Behçets 葡萄膜炎的优化(逐步延长炎症控制的患者 ADA 治疗间隔)研究显示,优化组与非优化组多数眼部预后相似,仅非优化组出现严重不良反应,复发率为 8.7%^[7]。另有研究报道,66.7% 接受优化的患者出现复发^[21]。上述研究结果的差异与不同类型的葡萄膜炎、种族差异及优化方案有关。本研究认为延长 ADA 治疗间隔能够减轻患者经济负担,但实施过程中应保持密切随访,出现复发后应立即恢复初始治疗间隔。然而,本研究为回顾性观察,具有一定的局限性:(1) 纳入病例数较少,随访时间较短,需要更大规模、更长随访时间的多中心临床研究验证研究结果的可靠性;(2) 本研究纳入患者就医及时,临床症状相对较轻,效果较好,需进一步探讨病程较长的难治性 VKH 综合征患者的治疗结局;(3) ADA 和免疫抑制剂联合治疗是否效果更好,关于 ADA 治疗的优化和终止仍需要进一步研究。

综上所述,ADA 治疗 VKH 综合征疗效显著,安全性良好,能够减少糖皮质激素和免疫抑制剂的用量,延长 ADA 治疗间隔是有效的,且复发率较低。

参考文献

- 1 Rosenbaum JT, Bodaghi B, Couto C, et al. New observations and emerging ideas in diagnosis and management of non-infectious uveitis; a review. *Semin Arthritis Rheum* 2019;49(3):438-445
- 2 黄果, 杨培增. Vogt-小柳原田综合征的治疗进展. *国际眼科杂志* 2017;17(6):1082-1086
- 3 Lamattina KC, Goldstein DA. Adalimumab for the treatment of uveitis. *Expert Rev Clin Immunol* 2017;13(3):181-188
- 4 Jiang Q, Li ZH, Tao TY, et al. TNF- α in uveitis: from bench to clinic. *Front Pharmacol* 2021;12:740057
- 5 张晓培, 姚进. 阿达木单抗应用于非感染性葡萄膜炎的治疗研究现状. *眼科新进展* 2021;41(3):286-289,300

- 6 Mitoma H, Horiuchi T, Tsukamoto H, et al. Molecular mechanisms of action of anti-TNF- α agents - Comparison among therapeutic TNF- α antagonists. *Cytokine* 2018;101:56-63
- 7 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
- 8 Read RW, Holland GN, Rao NA, et al. Revised diagnostic criteria for Vogt-Koyanagi-Harada disease; report of an international committee on nomenclature. *Am J Ophthalmol* 2001;131(5):647-652
- 9 Jabs DA, Nussenblatt RB, Rosenbaum JT, et al. Standardization of uveitis nomenclature for reporting clinical data. results of the first international workshop. *Am J Ophthalmol* 2005;140(3):509-516
- 10 Nussenblatt RB, Palestine AG, Chan CC, et al. Standardization of vitreal inflammatory activity in intermediate and posterior uveitis. *Ophthalmology* 1985;92(4):467-471
- 11 Tsirouki T, Dastiridou A, Symeonidis C, et al. A focus on the epidemiology of uveitis. *Ocul Immunol Inflamm* 2018;26(1):2-16
- 12 Hsu YR, Huang JCC, Tao Y, et al. Noninfectious uveitis in the Asia-Pacific region. *Eye* 2019;33(1):66-77
- 13 Jaffe GJ, Dick AD, Brézín AP, et al. Adalimumab in patients with active noninfectious uveitis. *N Engl J Med* 2016;375(10):932-943
- 14 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
- 15 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
- 16 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
- 17 Yang SZ, Tao TY, Huang ZH, et al. Adalimumab in vogt-koyanagi-harada disease refractory to conventional therapy. *Front Med (Lausanne)* 2022;8:799427
- 18 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
- 19 Mercier AE, Ribeiro E, Korobelnik JF, et al. Efficacy of anti-TNF- α therapy for the treatment of non-infectious uveitis: a retrospective study of 21 patients. *Ocul Immunol Inflamm* 2018;26(3):477-484
- 20 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
- 21 Hiyama T, Harada Y, Kiuchi Y. Efficacy and safety of adalimumab therapy for the treatment of non-infectious uveitis; efficacy comparison among uveitis aetiologies. *Ocul Immunol Inflamm* 2022;30(4):951-958