

解读欧洲抗风湿病联盟关于白塞葡萄膜炎治疗的最新建议



扫一扫下载全文

赵潺 张美芬

【摘要】 白塞葡萄膜炎是国人最为常见的后葡萄膜炎或全葡萄膜炎类型之一,其临床预后较差、致盲率较高,是葡萄膜炎领域的挑战之一。白塞葡萄膜炎的治疗方法主要包括糖皮质激素、免疫抑制剂、抗肿瘤坏死因子- α (TNF- α) 单克隆抗体以及干扰素- α (IFN- α)。本文对上述各种主要治疗方法进行了简要的综述,并在此基础上解读欧洲抗风湿病联盟(EULAR)近期发表的关于白塞葡萄膜炎治疗建议的更新并进行评述。

【关键词】 白塞综合征; 葡萄膜炎; 治疗; 欧洲抗风湿病联盟; 干扰素- α

Interpretation of 2018 update of the EULAR recommendations for the management of Behcet's syndrome Zhao Chan, Zhang Meifen. Department of Ophthalmology, Peking Union Medical College Hospital, Peking Union Medical College, Chinese Academy of Medical Sciences, Beijing 100730, China
Correspondence author: Zhao Chan, Email: 17173701@qq.com

【Abstract】 Behcet uveitis (BU) is one of the most common posterior/pan-uveitis entities in China with poor prognosis and high rate of blindness, and represent one of the most challenging issue facing uveitis specialists. Treatment modalities for BU include corticosteroids, immunomodulatory treatments, anti-tumor necrosis factor α antibodies and interferon α . The present article provides a mini review on the above-mentioned treatment modalities for BU, followed by interpretation of and personal commentary on the recently published "2018 updates of the EULAR recommendations for the managements of Behcet's syndrome".

【Key words】 Behcet syndrome; Uveitis; Treatment; EULAR; Interferon- α

白塞综合征(Behcet syndrome, BS)是一种多系统受累的慢性自身免疫性炎症疾病,好发于20~45岁青壮年,可累及皮肤黏膜、关节、眼部、消化道及中枢神经系统等器官或系统,但眼部受累是致残的最主要因素之一。BS好发于古代丝绸之路沿途国家,我国是该病的高发地区之一^[1-2]。我国患者中约50%的BS患者有眼部受累,平均在出现首发症状1年后出现眼部表现^[3]。可表现为各种解剖类型的葡萄膜炎、巩膜炎、角膜融解等,以白塞葡萄膜炎(Behcet uveitis, BU)最为常见而且是引起BS患者不可逆视力损伤的最主要原因^[4-6]; BU通常表现为累及眼后节的后葡萄膜炎或全葡萄膜炎,是我国最常见的后葡萄膜炎或全葡萄膜炎类型之一,

且其临床预后比Vogt-小柳原田病等其他常见葡萄膜炎差,致盲率较高^[7-9]。因此,提高该病的诊疗水平对国人的防盲事业有重要意义。本文中笔者将对BU的主要治疗方法进行简要综述,并在此基础上解读最近发表的欧洲抗风湿病联盟(The European League Against Rheumatism, EULAR)对于BU治疗建议的更新。

一、EULAR关于BS治疗管理的建议(2018年更新版)

BS是一种涉及皮肤、黏膜、关节、眼部、动脉、静脉、神经系统及胃肠系统等多个系统的血管炎。此病在临床发病特征上又存在着明确的地理上的差异。为此,建议世界各地不同专业的医师采取多方协作的方式对BS的治疗进行优化管理。眼科医师也应该了解BS全身病患的系统化治疗方案。现就最新的BS治疗共识与建议归纳如下。

共识:(1) BS是一种典型的复发和缓解过程,治疗的目的是及时抑制炎症的加重和复发,以防止不可逆转的器官损害。(2) 多学科合作给予最佳的治疗是必要的。(3) 应根据患者的年龄、性别、器官受

DOI: 10.3877/cma.j.issn.2095-2007.2018.04.001

基金项目: 国家自然科学基金项目(8177041313); 首都临床特色应用研究(Z171100001017217)

作者单位: 100730 中国医学科学院 北京协和医学院 北京协和医院眼科

通信作者: 赵潺, Email: 17173701@qq.com

累的类型和严重程度以及患者的喜好进行个体化治疗。(4)眼部、血管、神经及胃肠道受累可能与病情的预后不良有关。(5)在众多患者中,疾病表现可能随着时间的推移而有所改善。

BS的复发和缓解性,因不同类型器官和系统受累的自然过程的差异,以及男女在病程上的差异,以及患者不同的治疗意愿而因人而异。在BS患者中,皮肤、黏膜及关节受累可导致生活质量的下降,但却不会造成永久性损害。与此相比,未经治疗的眼部、血管系统及神经系统和当只有皮肤、黏膜和关节受累时,可以根据患者的需要和症状对其生活质量的影响程度与任何药物的不良影响相比较。此外,当患者出现慢性口腔和生殖器溃疡形成瘢痕时,必须进行有力的治疗以防止口咽狭窄,以及另一方面,当患者器官受累时,必须迅速抑制炎症和防止复发,以防止功能丧失。免疫抑制剂通常是实现这一目标所必需的。尤其在发病年龄较早的男性患者中,应采取更为积极的治疗和更多的谨慎措施。通常随着时间的推移,治疗量可逐步减少,乃至停止。具体建议如下。

建议1: 皮肤黏膜受损。可局部应用糖皮质激素(glucocorticosteroids, GCS)等药物治疗口腔和生殖器溃疡。建议首先尝试使用秋水仙碱以预防复发性黏膜皮损,特别是当主要病变为结节性红斑或生殖器溃疡时(证据水平: I B; 建议强度: A)。对于丘疹样或痤疮样病变建议采用外用或全身措施治疗寻常痤疮(证据水平IV; 建议强度: D)。BS溃疡可能是由静脉瘀血或闭塞性血管炎引起的。应在皮肤科医师和血管外科医师的协助下进行治疗(证据水平: IV; 推荐强度: D)。此外,在选定的病例中,应考虑使用硫唑嘌呤(azathioprine, AZA)、沙利度胺、干扰素- α (interferon- α , IFN- α)、肿瘤坏死因子- α (tumor necrosis factor- α , TNF- α)抑制剂或Apremilast阿普斯特等药物(证据水平: I B; 推荐强度: A)。

建议2: 眼部受累。治疗BS葡萄膜炎需要与眼科医师密切合作,最终目的是诱导和维持缓解。任何患有BS和影响眼后部炎症性眼病的患者都应采用硫唑嘌呤AZA(证据水平: IB; 推荐强度: A)、环孢霉素A(证据级别: I B; 建议强度: A)、IFN- α (证据级别: II A; 建议强度: B)或抗TNF单克隆抗体等治疗方案(证据水平: II A; 建议强度: B)。全身GCS只能与AZA或其他全身免疫抑制剂联合使用(证据水平: II A; 建议强度: B)。初发或复发性急性视力障碍的葡萄膜炎患者应给予大剂量GCS、英夫利昔单抗(infliximab, IFX)或IFN- α 治疗。此外,玻璃体腔内注射GCS是治疗单侧加重期患者的一

种选择,也可作为全身治疗的辅助手段(证据水平: II A; 建议强度: B)。

建议3: 孤立性前葡萄膜炎。对于那些存在年纪较轻、男性及早期疾病的患者,可考虑全身应用免疫抑制剂(证据水平: IV; 建议的强度: D)。

建议4: 急性深静脉血栓形成。对于急性深静脉血栓形成的治疗,建议联合使用GCS和AZA、环磷酰胺(cyclophosphamide, CTX)或环孢素A等免疫抑制剂(证据水平: III; 建议的强度: C)。

建议5: 难治性静脉血栓形成。难治性患者可考虑使用抗TNF单克隆抗体及加入抗凝血剂,但需保障出血风险较低,并排除合并肺动脉瘤的可能性(证据水平: III; 推荐强度: C)。

建议6: 动脉受累。治疗肺动脉瘤时,推荐使用大剂量GCS和CTX。难治性病例应考虑抗TNF单克隆抗体。对于有或有严重出血风险的患者,应首选栓塞术(证据水平: III; 推荐强度: C)。无论是主动脉瓣动脉瘤还是外周动脉瘤,在介入治疗前都需要用CTX和GCS进行治疗。如果患者有症状,则应实施手术或支架置入术(证据水平: III; 建议强度: C)。

建议7: 胃肠道受累。肠胃受累应经内镜和(或)影像学检查证实。应排除长期口服非甾体抗炎药所致的消化道溃疡、炎症性肠病和肺结核等感染(证据水平: III; 建议强度: C)。

建议8: 难治性或严重胃肠道受累。对于穿孔、大出血和梗阻性疾病,需要紧急外科咨询。在急性加重期应考虑改为GCS,以及5-ASA或AZA等疾病改良剂。对于严重(或)或难治性患者,应考虑使用抗TNF单克隆抗体和(或)沙利度胺(证据水平: III; 建议强度: C)。

建议9: 神经系统受累。脑实质受累的急性发作应使用大剂量GCS治疗,然后缓慢减少治疗量,同时应用AZA、环孢素等免疫抑制剂。对于重症疾病或难治性患者应考虑抗TNF单克隆抗体(证据水平: III; 建议强度: C)。对于脑静脉血栓形成首次发作的患者应使用大剂量GCS短期加用抗凝剂治疗。而对于颅外血管疾病,则需进行筛查后再行确定(证据水平: III; 建议强度: C)。

建议10: 关节受累。急性关节炎的初期治疗应以秋水仙碱为主。急性单关节疾病可用关节内GCS治疗。复发和慢性病例应考虑使用AZA、IFN- α 或TNF- α 抑制剂(证据水平: I B; 建议强度: A)。

二、BU主要治疗方法

自上世纪五十年代应用于葡萄膜炎以来,GCS一直是治疗葡萄膜炎的金标准^[10],其主要优点是疗

效确切、起效相对较快且价格低廉^[11-44]。但 GCS 长期应用则可引起骨质疏松、库兴样改变、感染、胃肠道疾病、高血压、白内障、青光眼等并发症。因此,2000年发表的国际专家共识推荐葡萄膜炎患者大剂量口服 GCS 应在一个月内开始减量,长期维持剂量应小于 10 mg/d 的泼尼松或等效其他药物;对于 GCS 治疗反应不佳、依赖及不能耐受的患者则应加用免疫抑制剂(immunomodulatory treatment, IMT),包括 AZA、环孢素 A(cyclosporine A, CSA)、CTX 及麦考酚酸酯(mycophenolate, MMF)等^[15]。由于 BU 是比较严重的葡萄膜炎类型,专家共识推荐一旦确诊就该应用 GCS 联合 IMT^[15]。然而,尽管 GCS 联合 IMT 治疗急性期 BU 有较高的有效率,但炎症常在 GCS 和 IMT 减量时反复发作,致盲率仍高达 20%~25%^[4,16]。

近年来,随着业内对炎症相关分子机制研究的深入和生物工程技术的发展,针对炎症因子或其受体的生物制剂逐渐应用于临床。对于 BU,应用较为广泛的是 TNF- α 拮抗剂,包括 IFX、阿达木单抗克隆抗体(adalimumab, ADA)等单克隆抗体类药物以及注射用重组人 II 型肿瘤坏死因子受体抗体融合蛋白(商品名:益赛普)(etanercept, ETN)等受体融合蛋白。2001年, Sfikakis 等^[17]首次在 Lancet 上报了 IFX 治疗 5 例难治性 BU 的疗效。所有患者在接受 1 次 IFX (5 mg/kg) 静脉输液后 1 周内眼内炎症完全得到控制。此后,多项前瞻性研究报道 IFX 治疗难治性 BU 的有效率均可达 90%^[18-20]。但 IFX 的疗效通常需要每 4~8 周重复治疗来维持^[21-26],且随着治疗时间的延长复发率会逐渐增加^[27-28],其机制可能与人体产生 IFX 中和抗体有关(IFX 是人鼠嵌合单克隆抗体)^[29-30]。此外,长期应用 IFX 也可能诱发结核活动、恶性肿瘤、充血性心力衰竭、视神经炎、多发性硬化及狼疮样综合征等不良反应^[26-30]。ADA 则是完全人源化的抗 TNF- α 单克隆抗体^[31-32]。目前,已有多项研究显示 ADA 对难治性 BU 同样具有很好的疗效^[33-37],且对于多数 IFX 治疗失败或耐药的患者仍然有效^[38-39]。近期,一项多中心观察性研究结果显示,ADA 和 IFX 治疗难治性葡萄膜炎具有相似的疗效(>90%),且对难治性 BU 的疗效优于其他类型的葡萄膜炎;这两种药物最主要的不良反应是感染和过敏反应,但 ADA 治疗组出现不良反应的概率显著低于 IFX^[40]。此外,ADA 可由患者自行皮下注射给药,比 IFX 有更好的依从性^[41]。不过相较于 IFX,ADA 治疗 BU 的临床证据相对较少^[42]。ETN 是一种可溶性 TNF- α 受体融合蛋白。由于目前国内外仅有少数小型的病例系列研究报道,ETN

治疗难治性 BU 的循证医学证据尚不充分^[43]。

IFN- α 具有与 TNF- α 相互拮抗的免疫调节功能,两者之间的不平衡可能与多种自身免疫性疾病相关^[44]。因此,增加体内 IFN- α 可能产生和阻断 TNF- α 类似的生物学效应,从而控制某些自身免疫性疾病^[45]。Kotter 等^[46-48]自 1998 年起曾多次报道单纯 IFN- α 治疗难治性 BU 的短期有效率>90%,且起效迅速(通常 2~4 周内完全缓解),约 40%的患者可最终停药。Tugal-Tutkun 等^[49]于 2006 年报道了 44 例接受 IFN- α 治疗的土耳其难治性 BU 患者,其中 34 例患者急性发作期接受了 IFN- α 治疗,10 例患者在缓解期因不耐受 GCS 或 IMT 而改为 IFN- α ,发现 IFN- α 对 40/44 例(91%)患者有效。最近, Sobacl 等^[50]、Hasanreisoglu 等^[51]、oDiwo 等^[52]、Gueudry 等^[53]以及杨培增教授课题组^[54]报道 IFN- α 对急性期和慢性期严重或难治性 BU 的有效性均可达约 90%。IFN- α 的不良反应主要是流感样症状(约 90%)、轻度的白细胞减少(约 30%)和严重脱发(约 10%)。此外,严重的抑郁症也是 IFN- α 值得注意的不良反应之一^[48]。

玻璃体腔注射 GCS,主要包括曲安奈德(triamcinolone acetonide, TA)、玻璃体内植入地塞米松缓释剂(商品名:傲迪适, Ozurdex, 美国艾尔健公司生产)、醋酸氟轻松玻璃体内植入剂(商品名: Retisert, 美国博士伦公司生产)、醋酸氟轻松玻璃体单次植入剂(商品名: Iluvien, 美国 Alimera 科学公司)等,可用于单眼发作或全身用药疗效不佳(或不能耐受)的患者^[55-60]。Tuncer 等^[61]对 15 例(18 只眼)难治性的 BU 患者在急性发作期行 2 mg 或 4 mg TA 玻璃体腔注射治疗,结果 18 只眼视力均提高,但分别有 12 只眼(66.6%)和 10 只眼(55.5%)出现眼压升高和白内障进展,4 只眼(22%)在治疗后 10~28 个月出现炎症复发^[39]。Park 等^[62]报道用 4 mg TA 玻璃体腔注射治疗 49 例表现为后葡萄膜炎或全葡萄膜炎的复发性难治性 BU(49 只眼),结果 87%的患眼炎症得到完全控制,但约 60%患者在 12 个月内出现复发,40%的患眼出现高血压,60%的患眼在术后 3 年需接受白内障手术。与 TA 相比,玻璃体 GCS 缓释剂能更为均衡持久的释放药物,在达到有效剂量的同时能够大大减少白内障、高眼压等不良反应^[55-57],但目前在 BU 中的应用还较少。

此外,目前已有少数玻璃体腔注射甲氨蝶呤和雷帕霉素(rapamycin, 商品名:西罗莫司, 美国家用化学品公司生产)的研究,但其疗效和安全性有待于进一步评估,尤其是玻璃体腔注射甲氨蝶呤,需警惕角膜内皮损伤和失代偿的不良反应^[58-60]。玻璃体

腔注射 IFX (1 mg) 治疗 BU 急性发作并可达 90% 的有效率,但其起效较静脉给药 IFX 慢。此外,更高剂量的 IFX 可因免疫排斥引起葡萄膜炎。因此,玻璃体腔注射 IFX 只能作为 IFX 全身用药存在禁忌时的备选治疗方式^[63-65]。

三、EULAR 关于 BU 治疗建议的更新及解读

基于 2007 年以前文献发表的数据,EULAR 于 2008 年发表的白塞病(当时命名为 Behcet disease) 治疗建议中^[66],认为累及后节的 BU 均应立即应用 GCS 联合 AZA,对于严重 BU,定义为视力下降 2 行以上和(或)合并视网膜血管炎或累及黄斑累及的视网膜病变,建议采用 GCS 联合 AZA 和 CSA 或 GCS 联合 AZA 和 IFX 进行治疗。IFN- α (IFN- α 2a 优于 IFN- α 2b) 单独应用或联合糖皮质激素可作为二线治疗,主要原因是高质量循证医学证据较少以及容易导致患者抑郁或骨髓抑制等不良反应的顾虑。此外,IFN- α 应避免和 AZA 合用。

尽管 2008 年发表的治疗建议得到了业界的关注并有一定的临床指导意义,但 9 条建议中 5 条建议的推荐强度为 D,因为多数建议只是基于专家组成员的个人意见。随着近年来关于 BS 治疗文献的积累,尤其是生物制剂治疗 BS 的经验得到显著提升,EULAR 认为有必要重新更新和改进 BS 的治疗建议并将相关结果得以发表^[67]。2018 年,EULAR 关于 BS 治疗的建议更新中提出:治疗的最终目标是诱导和维持缓解状态;(1)任何累及后节的 BU 患者都应采用 AZA (证据水平: IB; 推荐强度: A)、CSA (证据级别: I B; 建议强度: A)、IFN- α (证据级别: II A; 建议强度: B) 抗 TNF- α 单抗类抗体 (证据水平: II A; 建议强度: B); (2) 全身 GCS 必须与 AZA 或其他全身免疫抑制药物联合使用 (证据水平: II A; 建议强度: B); (3) 初发或复发性威胁视力的急性葡萄膜炎发作患者应给予大剂量 GCS、IFX 或 IFN- α 治疗,单侧发作时玻璃体腔内注射 GCS 可作为全身治疗的辅助手段 (证据水平: II A; 建议强度: B)。(4) 孤立前葡萄膜炎具有提示预后不良高危因素的患者可考虑全身应用免疫抑制剂,高危因素包括年龄小、男性、病程早期出现前葡萄膜炎等 (证据水平: IV; 建议强度: D)^[67]。

比较 EULAR 2018 年建议和 2008 年建议,可以发现 2008 年 EULAR 对于 BU 治疗的建议中,GCS 是 BU 治疗的金标准,根据严重程度给予逐级增强的治疗方案:轻度的给予 GCS 联合 AZA,而对于严重 BU 者则在此基础上首选 CSA 或 IFX,而 IFN- α 可作为二线治疗且不与 AZA 合用;但 2018 年建议中则更多的是根据病程的急性期和慢性期给予了不同

的建议:对于急性 BU 发作,大剂量 GCS、IFX 或 IFN- α 均可作为一线药物,慢性期则 AZA、CSA、IFX 和 IFN- α 均可作为一线用药,并且并未根据严重程度不同给予不同的建议。EULAR 建议是在对循证医学证据进行系统综述的基础上用德尔菲法得出的,即充分利用了客观的循证医学证据,又是专家组意见的整合。2018 年建议的更新反映了以下事实:过去的 10 年中发表了大量生物制剂治疗 BU 的临床研究报告,抗 TNF 单克隆抗体和 IFN- α 治疗 BU 的有效性和安全性均已得到广泛认可而成为一线用药选择,虽然这些临床研究基本都是非随机对照试验(主要是 II A 类证据)^[34, 37, 40, 42, 50-51, 53-54, 68-69]。

2008 年 EULAR 针对不同严重程度的 BU 给予了不同的建议,而 2018 年 EULAR 对 BU 的不同时相(急性期和慢性维持期)给予了不同的治疗建议。笔者认为,对于 BU 而言,时相和严重程度均是制定治疗策略的重要考虑因素。急性期 BU 的主要治疗目标是尽快控制炎症以使炎症损伤尽可能的降至最低。因此,应选择疗效确切且起效快的治疗,大剂量 GCS、抗 TNF- α 制剂和 IFN- α 均符合上述条件,因此成为急性期 BU 的推荐治疗方案。慢性期 BU 治疗则应更多考虑预防复发的疗效和长期应用的不良反应。因此,推荐应用 AZA、CSA、抗 TNF- α 单克隆抗体和 IFN- α 。此外,2008 年 EULAR 建议中对严重 BU 的实际临床意义有限。一方面,视网膜血管炎是 BU 的特征性改变之一,即使较轻的患者在荧光素眼底血管造影下也可显示显著的血管荧光素渗漏(也是视网膜血管炎的表现),说明视网膜血管炎本身并不适合用于评价疾病的严重程度。另一方面,视功能损伤的不可逆性是比视力下降更为重要的判断疾病严重程度的标准,引起同样的视功能受损(比如视力下降),临床可逆性较低的闭塞性血管炎、黄斑区出血和炎性渗出、视乳头水肿等病变比可逆性较高的非闭塞性视网膜血管炎、玻璃体混浊、视网膜炎性细胞浸润、黄斑水肿等要严重,因此需要更为积极的治疗方案。

尽管 EULAR 推荐具有较高的临床参考价值,但在实际临床工作中还要结合国情考虑更多的因素,比如药物的可及性、患者和社会的经济负担、患者的个体差异、医师的个人经验等等。在我国目前的国情下,将抗 TNF- α 单克隆抗体作为一线推荐还是值得商榷的。对于绝大多数 BU 患者来说,和疾病的抗争是一场持久战,而治疗方案则是武器。从“战争”的全局观出发,则应以患者保存更好的最终视力为目标。为此,应在充分了解各种药物特性的基础上结合患者的实际病情、个体差异、经济承受能力等

方面制定最佳的个体化治疗方案。值得一提的是, IFN- α 在以往来自土耳其、德国、法国等研究报道的基础上,近年来国内也积累了一些 IFN- α 治疗 BU 的经验。杨培增教授课题组^[37]最近报道了一个大型病例系列研究,他们用 IFN- α 2a 联合泼尼松龙治疗 127 例难治性 BU 患者,起始剂量分别是 300 万 IU/d 和 20 mg/d, 3 个月后逐渐减量,总有效率超过 90% 且具有良好的安全性。需要注意的是,该研究在给予 IFN- α 2a 的同时停用了所有 IMT。笔者所在专业组和风湿免疫科将 IFN- α 2a (300 万 IU, 每日 1 次, 1 个月后改为隔日 1 次) 与 GCS 及 IMT 联合,发现同样具有较好的疗效和耐受性(数据待发表),初步证实较低剂量的 IFN- α 2a 和 IMT 联合治疗是安全的。与 IFX 和 ADA 相比, IFN- α 2a 价格相对低廉且对乙型肝炎具有一定疗效,也许更适合在国内广泛推广,但其适应证、剂量、疗效和安全性仍有待进一步研究。

参 考 文 献

- [1] Krause I, Weinberger A. Behçet's disease [J]. *Curr Opin Rheumatol* 2008, 20(1): 82-87.
- [2] Yates PA, Michelson JB. Behçet disease [J]. *Int Ophthalmol Clin* 2006, 46(2): 209-233.
- [3] 彭劲民, 张卓莉, 董怡. 白塞病 173 例的临床特点分析 [J]. *中华全科医师杂志* 2006, 5(3): 154-157.
- [4] Yang P, Fang W, Meng Q, et al. Clinical features of chinese patients with Behçet's disease [J]. *Ophthalmology*, 2008, 115(2): 312-318.
- [5] Esatoglu SN, Hatemi G, Salihoglu A, et al. A reappraisal of the association between Behçet's disease, myelodysplastic syndrome and the presence of trisomy 8: a systematic literature review [J]. *Clin Exp Rheumatol* 2015, 33(6 Suppl 94): S145-151.
- [6] Gao N, Han W, Ci WP, et al. Clinical data analysis of cardiovascular involvement in Behçet's disease [J]. *Zhonghua Yi Xue Za Zhi* 2016, 96(19): 1523-1526.
- [7] Wang H, Guo X, Tian Z, et al. Intracardiac thrombus in patients with Behçet's disease: clinical correlates, imaging features, and outcome: a retrospective, single-center experience [J]. *Clin Rheumatol* 2016, 35(10): 2501-2507.
- [8] Zhang F, Su M, Zhang B, et al. Clinical features and disease activity index of Behçet's disease [J]. *Zhonghua Yi Xue Za Zhi*, 2015, 95(31): 2547-2550.
- [9] 杨培增, 王红, 黄祥坤, 等. 葡萄膜炎的临床类型及病因探讨 [J]. *中华眼底病杂志* 2002, 18(4): 4-6.
- [10] LeHoang P. The gold standard of noninfectious uveitis: corticosteroids [J]. *Dev Ophthalmol* 2012, 51: 7-28.
- [11] Stanbury RM, Graham EM. Systemic corticosteroid therapy—side effects and their management [J]. *Br J Ophthalmol*, 1998, 82(6): 704-708.
- [12] Kruh J, Foster CS. The philosophy of treatment of uveitis: past, present and future [J]. *Dev Ophthalmol* 2012, 51: 1-6.
- [13] Foster CS, Kothari S, Anesi SD, et al. The Ocular Immunology and Uveitis Foundation preferred practice patterns of uveitis management [J]. *Surv Ophthalmol* 2016, 61(1): 1-17.
- [14] Kruh J, Foster CS. Corticosteroid-sparing agents: conventional systemic immunosuppressants [J]. *Dev Ophthalmol*, 2012, 51: 29-46.
- [15] Jabs DA, Rosenbaum JT, Foster CS, et al. Guidelines for the use of immunosuppressive drugs in patients with ocular inflammatory disorders: recommendations of an expert panel [J]. *Am J Ophthalmol* 2000, 130(4): 492-513.
- [16] Evereklioglu C. Current concepts in the etiology and treatment of Behçet disease [J]. *Surv Ophthalmol* 2005, 50(4): 297-350.
- [17] Sfikakis PP, Theodosiadis PG, Katsiari CG, et al. Effect of infliximab on sight-threatening panuveitis in Behçet's disease [J]. *Lancet* 2001, 358(9278): 295-296.
- [18] Sfikakis PP, Kaklamanis PH, Elezoglou A, et al. Infliximab for recurrent, sight-threatening ocular inflammation in Adamantiades-Behçet disease [J]. *Ann Intern Med* 2004, 140(5): 404-406.
- [19] Tugal-Tutkun I, Mudun A, Urgancioglu M, et al. Efficacy of infliximab in the treatment of uveitis that is resistant to treatment with the combination of azathioprine, cyclosporine, and corticosteroids in Behçet's disease: an open-label trial [J]. *Arthritis Rheum* 2005, 52(8): 2478-2484.
- [20] Markomichelakis N, Delicha E, Masselos S, et al. A single infliximab infusion vs corticosteroids for acute panuveitis attacks in Behçet's disease: a comparative 4-week study [J]. *Rheumatology (Oxford)* 2011, 50(3): 593-597.
- [21] Lim L, Suhler EB, Smith JR. Biologic therapies for inflammatory eye disease [J]. *Clin Exp Ophthalmol* 2006, 34(4): 365-374.
- [22] Garcia-Pous M, Hernández-Garfella ML, Díaz-Llopis M. Treatment of chronic orbital myositis with daclizumab [J]. *Can J Ophthalmol* 2007, 42(1): 156-157.
- [23] Silpa-Archa S, Oray M, Preble JM, et al. Outcome of tocilizumab treatment in refractory ocular inflammatory diseases [J]. *Acta Ophthalmol* 2016, 94(6): e400-406.
- [24] Mesquida M, Molins B, Lloren V, et al. Twenty-four month follow-up of tocilizumab therapy for refractory uveitis-related macular edema [J]. *Retina*. 2018, 38(7): 1361-1370.
- [25] Calvo-Río V, Blanco R, Santos-Gómez M, et al. Efficacy of Anti-IL6-Receptor Tocilizumab in Refractory Cystoid Macular Edema of Birdshot Retinopathy Report of Two Cases and Literature Review [J]. *Ocul Immunol Inflamm* 2017, 25(5): 604-609.
- [26] Posarelli C, Arapi I, Figus M, et al. Biologic agents in inflammatory eye disease [J]. *J Ophthalmic Vis Res* 2011, 6(4): 309-316.
- [27] Neri P, Arapi I, Nicolai M, et al. Biologic Therapy in Inflammatory Eye Conditions (Ophthalmology): Safety Profile [J]. *Curr Drug Saf* 2016, 11(1): 47-54.
- [28] Zhao C, Zhang M. Immunosuppressive Treatment of Non-infectious Uveitis: History and Current Choices [J]. *Chin Med Sci J* 2017, 32(1): 48-61.
- [29] Takeuchi M. A systematic review of biologics for the treatment of noninfectious uveitis [J]. *Immunotherapy* 2013, 5(1): 91-102.
- [30] Lee K, Bajwa A, Freitas-Neto CA, et al. A comprehensive review and update on the biologic treatment of adult noninfectious uveitis: part II [J]. *Expert Opin Biol Ther*, 2014, 14(11): 1651-1666.
- [31] Gueudry J, LeHoang P, Bodaghi B. Anti-tumor necrosis factor-alpha agents in noninfectious uveitis [J]. *Dev Ophthalmol* 2012, 51: 63-78.
- [32] Leclercq M, Le Besnerais M, Langlois V, et al. Tocilizumab for the treatment of birdshot uveitis that failed interferon alpha and anti-tumor necrosis factor-alpha therapy: two cases report and literature review [J]. *Clin Rheumatol* 2018, 37(3): 849-853.
- [33] Mushtaq B, Saeed T, Situnayake RD, et al. Adalimumab for sight-threatening uveitis in Behçet's disease [J]. *Eye (Lond)*, 2007, 21(6): 824-825.
- [34] Interlandi E, Leccese P, Olivieri I, et al. Adalimumab for treatment of severe Behçet's uveitis: a retrospective long-term follow-up study [J]. *Clin Exp Rheumatol*, 2014, 32(4 Suppl 84): S58-62.
- [35] Atienza-Mateo B, Calvo-Río V, Beltrán E, et al. Anti-interleukin 6 receptor tocilizumab in refractory uveitis associated with Behçet's disease: multicentre retrospective study [J]. *Rheumatology*

- (Oxford). 2018, 57(5): 856-864.
- [36] Fabiani C, Vitale A, Emmi G, et al. Efficacy and safety of adalimumab in Behçet's disease-related uveitis: a multicenter retrospective observational study [J]. *Clin Rheumatol*, 2017, 36(1): 183-189.
- [37] Diaz-Llopis M, Salom D, Garcia-de-Vicuña C, et al. Treatment of refractory uveitis with adalimumab: a prospective multicenter study of 131 patients [J]. *Ophthalmology*, 2012, 119(8): 1575-1581.
- [38] Calvo-Río V, Blanco R, Beltrán E, et al. Anti-TNF- α therapy in patients with refractory uveitis due to Behçet's disease: a 1-year follow-up study of 124 patients [J]. *Rheumatology (Oxford)*, 2014, 53(12): 2223-2231.
- [39] Takase K, Ohno S, Ideguchi H, et al. Successful switching to adalimumab in an infliximab-allergic patient with severe Behçet disease-related uveitis [J]. *Rheumatol Int* 2011, 31(2): 243-245.
- [40] Vallet H, Seve P, Biard L, et al. Infliximab Versus Adalimumab in the Treatment of Refractory Inflammatory Uveitis: A Multicenter Study From the French Uveitis Network [J]. *Arthritis Rheumatol*, 2016, 68(6): 1522-1530.
- [41] Scheinfeld N. Adalimumab: a review of side effects [J]. *Expert Opin Drug Saf* 2005, 4(4): 637-641.
- [42] 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 [J]. *Ophthalmology* 2014, 121(3): 785-796.
- [43] 张美芬, 赵潺, 温鑫, 等. 依那西普治疗复发性 Behçet 病葡萄膜炎的短期疗效和安全性研究 [J]. *中华眼科杂志*, 2010, 46(2): 145-150.
- [44] Palucka AK, Blanck JP, Bennett L, et al. Cross-regulation of TNF and IFN- α in autoimmune diseases [J]. *Proc Natl Acad Sci U S A* 2005, 102(9): 3372-3377.
- [45] Plskova J, Greiner K, Muckersie E, et al. Interferon- α : a key factor in autoimmune disease [J]. *Invest Ophthalmol Vis Sci*, 2006, 47(9): 3946-3950.
- [46] Kotter I, Eckstein AK, Stübiger N, et al. Treatment of ocular symptoms of Behçet's disease with interferon alpha 2a: a pilot study [J]. *Br J Ophthalmol*, 1998, 82(5): 488-94.
- [47] Kötter I, Eckstein AK, Stübiger N, et al. Treatment of ocular symptoms of Behçet's disease with interferon alpha 2a: a pilot study [J]. *Br J Ophthalmol*, 1998, 82(5): 488-494.
- [48] Kötter I, Günaydin I, Zierhut M, et al. The use of interferon alpha in Behçet disease: review of the literature [J]. *Semin Arthritis Rheum* 2004, 33(5): 320-335.
- [49] Tugal-Tutkun I, Güneş-Tefekli E, Urgancioglu M. Results of interferon- α therapy in patients with Behçet uveitis [J]. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol* 2006, 244(12): 1692-1695.
- [50] Sobaci G, Erdem U, Durukan AH, et al. Safety and effectiveness of interferon alpha-2a in treatment of patients with Behçet's uveitis refractory to conventional treatments [J]. *Ophthalmology*, 2010, 117(7): 1430-1435.
- [51] Hasanreisoglu M, Cubuk MO, Ozdek S, et al. Interferon Alpha-2a Therapy in Patients with Refractory Behçet Uveitis [J]. *Ocul Immunol Inflamm*, 2017, 25(1): 71-75.
- [52] Diwo E, Gueudry J, Saadoun D, et al. Long-term Efficacy of Interferon in Severe Uveitis Associated with Behçet Disease [J]. *Ocul Immunol Inflamm*, 2017, 25(1): 76-84.
- [53] Gueudry J, Wechsler B, Terrada C, et al. Long-term efficacy and safety of low-dose interferon alpha2a therapy in severe uveitis associated with Behçet disease [J]. *Am J Ophthalmol*, 2008, 146(6): 837-844.
- [54] Yang P, Huang G, Du L, et al. Long-Term Efficacy and Safety of Interferon Alpha-2a in the Treatment of Chinese Patients with Behçet's Uveitis Not Responding to Conventional Therapy [J]. *Ocular Immunology & Inflammation*, 2017, 17(2): 1-8.
- [55] Tan HY, Agarwal A, Lee CS, et al. Management of noninfectious posterior uveitis with intravitreal drug therapy [J]. *Clin Ophthalmol*, 2016, 10: 1983-2020.
- [56] Ibrahim MA, Sepah YJ, Watters A, et al. One-Year Outcomes of the SAVE Study: Sirolimus as a Therapeutic Approach for UVEitis [J]. *Transl Vis Sci Technol* 2015, 4(2): 4.
- [57] Blair J, Barry R, Moore DJ, et al. A Comprehensive Review of mTOR-Inhibiting Pharmacotherapy for the Treatment of Non-Infectious Uveitis [J]. *Curr Pharm Des*, 2017, 23(20): 3005-3014.
- [58] Nguyen QD, Merrill PT, Clark WL, et al. Intravitreal Sirolimus for Noninfectious Uveitis: A Phase III Sirolimus Study Assessing Double-masked Uveitis Treatment (SAKURA) [J]. *Ophthalmology* 2016, 123(11): 2413-2423.
- [59] Lescauwaet B, Miserocchi E, Thureau S, et al. Association Between Visual Function Response and Reduction of Inflammation in Noninfectious Uveitis of the Posterior Segment [J]. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 2017, 58(9): 3555-3562.
- [60] Herbot CP, Tugal-Tutkun I, Neri P, et al. Failure to Integrate Quantitative Measurement Methods of Ocular Inflammation Hampers Clinical Practice and Trials on New Therapies for Posterior Uveitis [J]. *J Ocul Pharmacol Ther*, 2017, 33(4): 263-277.
- [61] Tuncer S, Yilmaz S, Urgancioglu M, et al. Results of intravitreal triamcinolone acetonide (IVTA) injection for the treatment of panuveitis attacks in patients with Behçet disease [J]. *J Ocul Pharmacol Ther*, 2007, 23(4): 395-401.
- [62] Park UC, Park JH, Yu HG. Long-term outcome of intravitreal triamcinolone acetonide injection for the treatment of uveitis attacks in Behçet disease [J]. *Ocul Immunol Inflamm*, 2014, 22(1): 27-33.
- [63] Markomichelakis N, Delicha E, Masselos S, et al. Intravitreal infliximab for sight-threatening relapsing uveitis in Behçet disease: a pilot study in 15 patients [J]. *Am J Ophthalmol*, 2012, 154(3): 534-541.
- [64] Evereklioglu C. Ocular Behçet disease: current therapeutic approaches [J]. *Curr Opin Ophthalmol* 2011, 22(6): 508-516.
- [65] Rifkin LM, Birnbaum AD, Goldstein DA. TNF inhibition for ophthalmic indications: current status and outlook [J]. *BioDrugs*, 2013, 27(4): 347-357.
- [66] Hatemi G, Silman A, Bang D, et al. EULAR recommendations for the management of Behçet disease [J]. *Ann Rheum Dis* 2008, 67(12): 1656-1662.
- [67] Hatemi G, Christensen R, Bang D, et al. 2018 update of the EULAR recommendations for the management of Behçet's syndrome [J]. *Ann Rheum Dis* 2018, 77(6): 808-818.
- [68] Santos-Gómez M, Calvo-Río V, Blanco R, et al. The effect of biologic therapy different from infliximab or adalimumab in patients with refractory uveitis due to Behçet's disease: results of a multicentre open-label study [J]. *Clin Exp Rheumatol*, 2016, 34(6 Suppl 102): S34-S40.
- [69] Borrás-Blasco J, Casterú DE, Cortes X, et al. Effectiveness of infliximab, adalimumab and golimumab for non-infectious refractory uveitis in adults [J]. *Int J Clin Pharmacol Ther*, 2015, 53(5): 377-390.

(收稿日期: 2018-07-10)

(本文编辑: 汪东生 齐彤)

赵潺, 张美芬. 解读欧洲抗风湿病联盟关于白塞葡萄膜炎治疗的最新建议 [J/CD]. *中华眼科医学杂志(电子版)*, 2018, 8(4): 145-150.