

引文格式:金鑫,金昊,张红. 幼年特发性关节炎并发葡萄膜炎的治疗新进展[J]. 眼科新进展,2015,35(6):585-587.
doi:10.13389/j.cnki.rao.2015.0159

【文献综述】

幼年特发性关节炎并发葡萄膜炎的治疗新进展[△]

金鑫 金昊 张红

作者简介:金鑫,女,1988年9月出生,黑龙江人,在读博士研究生。联系电话:18714514927; E-mail: zdsjinxinbisheng@163.com

About JIN Xin: Female, born in September, 1988. Postgraduate student. Tel: 18714514927; E-mail: zdsjinxinbisheng@163.com

收稿日期:2014-12-05
修回日期:2015-03-14
本文编辑:董建军

△基金项目:国家自然科学基金青年科学基金资助(编号:81201184)

作者单位:150001 黑龙江省哈尔滨市,哈尔滨医科大学附属第一医院眼科

通讯作者:张红, E-mail: Dr. hzhang2007@hotmail.com

Received date: Dec 5, 2014
Accepted date: Mar 14, 2015
Foundation item: Youth Science Foundation of National Natural Science Foundation of China (No:81201184)
From the Department of Ophthalmology, the First Affiliated Hospital of Harbin Medical University, Harbin, 150001, Heilongjiang Province, China
Responsible author: ZHANG Hong, E-mail: Dr. hzhang2007@hotmail.com

缺点。寻找新的治疗靶点是目前研究的热点。我们就目前已知的治疗方案以及未来可能应用于临床的治疗方法进行综述。

1 JIA 并发葡萄膜炎发病机制

JIA 并发葡萄膜炎的发病机制目前还不明确,它是一种非肉芽肿性的葡萄膜炎炎症反应,主要表现为以B细胞为主的炎症细胞的浸润。少量报道指出,JIA 并发葡萄膜炎通常发生在血清中抗核抗体阳性的学龄前儿童,患者的房水中可以检测到抗核抗体的表达升高,而全身血清中的抗核抗体并没有明显的变化^[3]。

2 治疗

2.1 皮质类固醇 局部皮质类固醇是治疗早期前部葡萄膜炎的主要方法,为了防止瞳孔粘连一般联

Treatment advances in uveitis associated with juvenile idiopathic arthritis

JIN Xin, JIN Hao, ZHANG Hong

【Key words】 juvenile idiopathic arthritis; uveitis; corticosteroids; immunomodulatory drugs; biological treatment; microRNA

【Abstract】 In recent years, some progresses had been made in the treatment of uveitis associated with juvenile idiopathic arthritis, because of its aggressiveness and frequent complications, uveitis associated with juvenile idiopathic arthritis remains a challenging disease to control. Because of the side effects of existing drugs are more, it is difficult to effectively control the progress of the disease. This paper reviews the present and possible treatments of uveitis associated with juvenile idiopathic arthritis.

【关键词】 幼年特发性关节炎;葡萄膜炎;皮质类固醇;免疫调节药物;生物制剂

【摘要】近年来,幼年特发性关节炎并发葡萄膜炎的治疗取得了一定的进展,但由于疾病的复发率较高,病情较复杂,使该病较难控制。现有药物的副作用较多,难以有效地控制疾病的发展,探索新的治疗方案是目前的研究热点。本文我们就目前已知的治疗方案以及未来可能应用于临床的治疗方法进行综述。

幼年特发性关节炎(juvenile idiopathic arthritis, JIA)是一种儿童时期常见的结缔组织病,以慢性关节炎为主要特征,其基本病理改变为关节的慢性非化脓性炎症。此外,还伴有全身多系统受累,包括皮肤、肌肉、肝、脾、淋巴结、眼等,关节外的表现以眼部葡萄膜炎最为常见。据统计有10%~30%的JIA患者合并有前部葡萄膜炎^[1]。本病任何年龄均可发生,但主要集中于2~3岁和9~12岁。其临床表现不同于成人类风湿性关节炎,全身症状更为显著,病情容易反复,晚期可导致关节畸形、功能障碍,眼部由于合并葡萄膜炎可以导致严重的视力损害,严重危害儿童的身体健康^[2]。目前免疫抑制治疗虽然取得了明显效果,但存在治疗费用高,长期治疗副作用大及部分患者对药物耐受等合使用散瞳药物。局部皮质类固醇的使用剂量依据疾病的严重程度而变化,在炎症有效控制的前提下应该逐渐减少皮质类固醇的剂量,以免产生如高血压、并发性白内障等并发症。前房内炎症细胞消退前局部皮质类固醇治疗是必要的。结膜下注射皮质类固醇在临床上的应用也非常广泛,它同时易引起白内障、青光眼、结膜瘢痕、感染等并发症。Thorne等^[4]调查了75例伴有前部葡萄膜炎的JIA患者发现,如果每天给予≤2滴的类固醇滴眼液,白内障不会发生;而每天给予3滴以内的类固醇滴眼液,白内障的发生率比大剂量的类固醇治疗减少87%。所以应该严格控制局部类固醇的用量,如果基础治疗仍然不能有效地控制疾病的进展,那么需要全身类固醇治疗,短期大量的类固醇冲击治疗可以防止长期应用类固醇导致的全身性并发症,如股骨头坏死、肥胖等。

2.2 免疫调节药物

2.2.1 甲氨蝶呤 甲氨蝶呤主要通过抑制二氢叶酸还原酶和 DNA 的复制发挥作用。之前的研究并没有说明甲氨蝶呤在 JIA 并发葡萄膜炎中的作用,但是它仍然是治疗慢性葡萄膜炎的一线药物^[5]。目前为止还没有甲氨蝶呤治疗 JIA 并发葡萄膜炎的明确剂量。Albarouni 等^[6]报道应用甲氨蝶呤治疗 3 个月 after 疗效较弱,而在治疗 12 个月时治疗效果最好。疾病的周期以及是否联合使用非甾体抗炎药都可以影响药物的治疗效果。

2.2.2 咪唑硫嘌呤 咪唑硫嘌呤是一种嘌呤合成的抑制物,它主要干扰 DNA 的复制。Goebel 等^[7]对使用咪唑硫嘌呤治疗的 JIA 伴有慢性葡萄膜炎的患者进行调查发现,接受咪唑硫嘌呤单一治疗的患者中 61.5% 葡萄膜炎进入静止期,而合并其他免疫抑制剂治疗的患者中 66.7% 葡萄膜炎进入静止期。

2.2.3 吗替麦考酚酯 吗替麦考酚酯主要通过抑制肌苷单磷酸脱氢酶起作用,肌苷单磷酸脱氢酶参与 DNA 和 RNA 的合成。现有较多吗替麦考酚酯治疗慢性葡萄膜炎的报道,但有关其治疗 JIA 并发葡萄膜炎的报道较少。2007 年 Doycheva 等^[8]回顾性分析中指出类固醇治疗对于 88% 的慢性葡萄膜炎患者是有效的,而有 64% 的患者对吗替麦考酚酯治疗敏感。几年后,Chang 等^[9]在回顾性分析 25 例 JIA 并发葡萄膜炎患者的治疗中发现 15 例的病情得到了长期的控制。

2.2.4 来氟米特 来氟米特通过抑制二氢乳清酸脱氢酶的活性,减弱细胞和体液免疫反应。它已经被证实对 JIA 相关关节并发症有确切的疗效^[10]。

2.3 生物制剂

2.3.1 肿瘤坏死因子抑制剂

2.3.1.1 英利昔单抗 英利昔单抗是一种抑制肿瘤坏死因子(tumor necrosis factor, TNF)的嵌合型的单克隆抗体, TNF- α 在 JIA 的病理发展过程中起主要作用。尽管现在的研究还不能证实英利昔单抗是抗 TNF- α 治疗的一线用药,但已有研究证实它在治疗 JIA 并发葡萄膜炎中的有效性^[11-12]。相对于单纯患有类风湿性关节炎、葡萄膜炎的成年患者来说,治疗 JIA 并发葡萄炎时英利昔单抗的剂量要根据情况增加,这样才能达到治疗的稳定性^[13]。随着用药时间的延长,机体会产生抗英利昔单抗抗体,它会大大降低药物的疗效^[14]。监测血清中英利昔单抗水平对确保药物的有效性和安全性是十分必要的^[15]。与其他的免疫抑制剂联合使用可以有效地降低抗英利昔单抗抗体的产生,从而增加药效。

2.3.1.2 阿达木单抗 阿达木单抗是人单克隆抗 TNF- α 抗体,已经证实治疗年龄超过 2 岁的儿童 JIA 并发多关节改变中有治疗作用。Zannin 等^[16]在对 15 例患有葡萄膜炎的患者回顾性分析发现(其中包括 10 例 JIA 并发葡萄膜炎)85.7% 的患者在已经

显著地改善了眼内的炎症反应后用阿达木单抗进行治疗,60.0% 的患者复发减少,其中 25% 的患者在 18 个月内无复发。应用阿达木单抗进行皮下注射治疗效果显著优于英利昔单抗。Simonini 等^[17]报道阿达木单抗与英利昔单抗在 1 a 内的治疗效果是相同的,但是随着时间的延长,阿达木单抗使 JIA 并发葡萄膜炎的病情更加稳定。

2.3.1.3 依那西普 依那西普是一种重组的 TNF 受体,结合游离的 TNF,对儿童的 JIA 有明显的疗效。然而,很少有关于依那西普治疗 JIA 并发葡萄膜炎的报道,它治疗葡萄膜炎的疗效比阿达木单抗和英利昔单抗差^[18]。因为缺乏对其有效性的研究,依那西普现今还未应用于葡萄膜炎的治疗。

2.3.1.4 高利单抗和赛妥珠单抗 高利单抗是新型的抗 TNF- α 药物,患者每 4 周皮下注射 1 次,虽然这种药物未被临床试验认可,但已有许多关于这种药物治疗成人以及儿童 JIA 并发葡萄膜炎的报道^[19]。赛妥珠单抗是另一种新型的 TNF 拮抗剂,通过聚乙二醇化来延长它的半衰期,目前还未用于 JIA 并发葡萄膜炎的治疗。

2.3.2 抗白细胞介素-6 托珠单抗 是一种人重组 IL-6 抗体,能抑制 IL-6 的下游信号通路。托珠单抗可治疗多关节受累的病变以及全身系统的 JIA。2012 年,Tappeiner 等^[20]选中 3 例 JIA 并发慢性前部葡萄膜炎的患者用托珠单抗治疗,这些患者都对高剂量的局部类固醇、抗风湿类药物以及至少一种抗 TNF- α 药物治疗不敏感,经过了 9 个月的观察和治疗,2 例患者的葡萄膜炎转为静止期。

2.3.3 抗淋巴细胞药物

2.3.3.1 阿巴西普 很多研究已经证实阿巴西普对耐受传统免疫抑制剂以及生物制剂的 JIA 并发葡萄膜炎的患者是有效的^[21-22]。Zulian 等^[23]观察 7 例抗风湿药物及抗 TNF- α 药物治疗无效的患者发现,经过阿巴西普治疗后其中 6 例患者病情得到了持续的控制并且药物耐受性很高。

2.3.3.2 利妥昔单抗 利妥昔单抗是一种抵抗 B 淋巴细胞 CD20 + 细胞表面抗原的单克隆抗体。它可以治疗巩膜炎以及其他眼部炎症反应。依据 JIA 并发葡萄膜炎的组织病理学研究,疾病的发生主要是浆细胞以及 B 细胞(主要是 CD20 + 细胞)导致的细胞浸润,由此推测利妥昔单抗可能成为治疗 JIA 并发葡萄膜炎的药物。Miserocchi 等^[24]对患者进行随访研究发现,尽管患者在应用利妥昔单抗后 4 ~ 5 个月葡萄膜炎得到了控制,但是大多数患者在用药后的 6 ~ 12 个月葡萄膜炎出现复发。利妥昔单抗是否可以应用到临床还需要进一步实验研究。

2.4 microRNA microRNA (miRNA) 是一类大小仅为 20 ~ 25 个碱基的内源性非编码 RNA,最新研究发现,miRNA 在眼病和骨关节炎疾病中也发挥重要的调控作用。miRNA 在免疫调节中的重要作用也已

经被证实。miRNA 可以控制许多免疫过程,包括粒细胞的生成、T 细胞和 B 细胞的发育和成熟、抗原呈递、细胞因子的产生、B 细胞和 T 细胞受体转导中免疫球蛋白的重组等^[25]。研究发现,一些 miRNAs 在正常或异常免疫反应中起着特殊的调控作用,例如 miR-125b、miR-146a、miR-150、miR-155、miR-181a/b 和 miR-223^[26]。Ceribelli 等^[27]发现在类风湿性关节炎患者的外周血单核细胞中,miR-155、miR-146a、miR-132、miR-16 呈高表达。Wei 等^[28]发现,miR-146a 以及它的转录因子 Ets-1 在小儿葡萄膜炎发病中起着重要的作用。Murata 等^[29]发现 miR-24、miR-125a-5p 可以作为类风湿性关节炎的生物标记物。miR-346 在类风湿患者的类滑膜纤维细胞中高度表达,而且间接调控炎症前细胞因子 IL-18 的释放^[30-31]。综上所述,miRNAs 在免疫疾病中具有免疫调控作用,有可能成为治疗 JIA 并发葡萄膜炎新的治疗靶点。

参考文献

- 1 Carvounis PE, Herman DC, Cha S, Burke JP. Incidence and outcomes of uveitis in juvenile rheumatoid arthritis, a synthesis of the literature[J]. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol*, 2006, 244(3):281-290.
- 2 Yu HH, Chen PC, Wang LC, Lee JH, Lin YT, Yang YH, et al. Juvenile idiopathic arthritis-associated uveitis: a nationwide population-based study in taiwan[J]. *PLoS One*, 2013, 8(8): e70625.
- 3 Rahi AH, Kanski JJ, Fielder A. Immunoglobulins and antinuclear antibodies in aqueous humour from patients with juvenile "rheumatoid" arthritis (Still's disease)[J]. *Trans Ophthalmol Soc UK*, 1977, 97(3):217-222.
- 4 Thorne JE, Woreta FA, Dunn JP, Jabs DA. Risk of cataract development among children with juvenile idiopathic arthritis-related uveitis treated with topical corticosteroids[J]. *Ophthalmology*, 2010, 117(7):1436-1441.
- 5 Simonini G, Paudyal P, Jones GT, Cimaz R, Macfarlane GJ. Current evidence of methotrexate efficacy in childhood chronic uveitis: a systematic review and meta analysis approach[J]. *Rheumatology (Oxford)*, 2013, 52(5):825-831.
- 6 Albarouni M, Becker I, Horneff G. Predictors of response to methotrexate in juvenile idiopathic arthritis[J]. *Pediatr Rheumatol Online J*, 2014, 12(1):35.
- 7 Goebel JC, Roesel M, Heinz C, Michels H, Ganser G, Heiligenhaus A. Azathioprine as a treatment option for uveitis in patients with juvenile idiopathic arthritis[J]. *Br J Ophthalmol*, 2011, 95(2):209-213.
- 8 Doycheva D, Deuter C, Stuebiger N, Biester S, Zierhut M. Mycophenolate mofetil in the treatment of uveitis in children[J]. *Br J Ophthalmol*, 2007, 91(2):180-184.
- 9 Chang PY, Giuliani GP, Shaikh M, Thakuria P, Makhoul D, Foster CS, et al. Mycophenolate mofetil monotherapy in the management of paediatric uveitis[J]. *Eye (Lond)*, 2011, 25(4):427-435.
- 10 Silverman E. Leflunomide or methotrexate for juvenile rheumatoid arthritis[J]. *N Engl J Med*, 2005, 352(16):1655-1666.
- 11 Kahn P, Weiss M, Imundo LF, Levy DM. Favorable response to high-dose infliximab for refractory childhood uveitis[J]. *Ophthalmology*, 2006, 113(5):860-864.
- 12 Rajaraman RT, Kimura Y, Li S, Haines K, Chu DS. Retrospective case review of pediatric patients with uveitis treated with infliximab[J]. *Ophthalmology*, 2006, 113(2):308-314.
- 13 Sukumaran S, Marzan K, Shaham B, Reiff A. High dose infliximab in the treatment of refractory uveitis: does dose matter[J]? *ISRN Rheumatol*, 2012, 2012:765380.
- 14 Simonini G, Zannin ME, Caputo R, Falcini F, de Martino M, Zulian F, et al. Loss of efficacy during long-term infliximab therapy for sight-threatening childhood uveitis[J]. *Rheumatology (Oxford)*, 2008, 47(10):1510-1514.
- 15 Steenholdt C. Use of infliximab and anti-infliximab antibody measurements to evaluate and optimize efficacy and safety of infliximab maintenance therapy in Crohn's disease[J]. *Dan Med J*, 2013, 60(4):B4616.
- 16 Zannin ME, Birolo C, Gerloni VM, Miserocchi E, Pontikaki I, Paroli MP, et al. Safety and efficacy of infliximab and adalimumab for refractory uveitis in juvenile idiopathic arthritis: 1-year follow-up data from the Italian Registry[J]. *J Rheumatol*, 2013, 40(1):74-79.
- 17 Simonini G, Taddio A, Cattalini M, Caputo R, De Libero C, Naviglio S, et al. Prevention of flare recurrences in childhood-refractory chronic uveitis: an open-label comparative study of adalimumab versus infliximab[J]. *Arthritis Care Res (Hoboken)*, 2011, 63(4):612-618.
- 18 Doycheva D, Zierhut M, Blumenstock G, Stuebiger N, Januschowski K, Voykov B, et al. Immunomodulatory therapy with tumour necrosis factor α inhibitors in children with antinuclear antibody-associated chronic anterior uveitis: long-term results[J]. *Br J Ophthalmol*, 2014, 98(4):523-528.
- 19 William M, Faez S, Papaliodis GN, Lobo AM. Golimumab for the treatment of refractory juvenile idiopathic arthritis-associated uveitis[J]. *J Ophthalmic Inflamm Infect*, 2012, 2(4):231-233.
- 20 Tappeiner C, Heinz C, Ganser G, Heiligenhaus A. Is tocilizumab an effective option for treatment of refractory uveitis associated with juvenile idiopathic arthritis[J]? *J Rheumatol*, 2012, 39(6):1294-1295.
- 21 Elhai M, Deslandre CJ, Kahan A. Abatacept for refractory juvenile idiopathic arthritis-associated uveitis: two new cases[J]. *Arthritis Care Res (Hoboken)*, 2011, 63(2):307-308.
- 22 Kenawy N, Cleary G, Mewar D, Beare N, Chandna A, Pearce I. Abatacept: a potential therapy in refractory cases of juvenile idiopathic arthritis-associated uveitis[J]. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol*, 2011, 249(2):297-300.
- 23 Zulian F, Balzarini M, Falcini F, Martini G, Alessio M, Cimaz R, et al. Abatacept for severe anti-tumor necrosis factor refractory juvenile idiopathic arthritis-related uveitis[J]. *Arthritis Care Res (Hoboken)*, 2010, 62(6):821-825.
- 24 Miserocchi E, Pontikaki I, Modorati G, Gattinara M, Meroni PL, Gerloni V. Anti-CD 20 monoclonal antibody (rituximab) treatment for inflammatory ocular diseases[J]. *Autoimmun Rev*, 2011, 11(1):35-39.
- 25 Mesquida M, Leszczynska A, Llorenç V, Adán A. Interleukin-6 blockade in ocular inflammatory diseases[J]. *Clin Exp Immunol*, 2014, 176(3):301-309.
- 26 Filková M, Jüngel A, Gay RE, Gay S. MicroRNAs in rheumatoid arthritis: potential role in diagnosis and therapy[J]. *Bio Drugs*, 2012, 26(3):131-141.
- 27 Ceribelli A, Yao B, Dominguez-Gutierrez PR, Nahid MA, Satoh M, Chan EK. MicroRNAs in systemic rheumatic diseases[J]. *Arthritis Res Ther*, 2011, 13(4):229.
- 28 Wei L, Zhou Q, Hou S, Bai L, Liu Y, Qi J, et al. MicroRNA-146a and Ets-1 gene polymorphisms are associated with pediatric uveitis[J]. *PLoS One*, 2014, 9(3):e91199.
- 29 Murata K, Furu M, Yoshitomi H, Ishikawa M, Shibuya H. Comprehensive microRNA analysis identifies miR-24 and miR-125a-5p as plasma biomarkers for rheumatoid arthritis[J]. *PLoS One*, 2013, 8(7):e69118.
- 30 杨军, 何庭艳. 阿那白滞素在风湿性关节炎疾病中的临床应用[J]. 中华实用儿科临床杂志, 2013, 28(9):646-648.
- 31 潘丽丽, 孙晓麟, 王天. 红细胞沉降率与 C 反应蛋白升高对风湿性关节炎合并 2 型糖尿病患者血糖血脂代谢的影响[J]. 新乡医学院学报, 2014, 31(1):32-34.