

## · 综述 ·

## 白塞病葡萄膜炎的治疗与展望

白琳 综述 杨培增 审校

400016 重庆医科大学附属第一医院眼科 重庆市眼科研究所 眼科学重庆市市级重点实验室

通信作者:杨培增, Email: peizeng@126.com

DOI:10.3760/cma.j.issn.2095-0160.2016.08.020

**【摘要】** 白塞病葡萄膜炎是葡萄膜炎中难治的类型之一,多表现为全葡萄膜炎,对视力影响大,病情易反复,通常需要传统免疫抑制剂,如糖皮质激素、环孢素、苯丁酸氮芥、环磷酰胺等联合使用控制病情,长期使用毒性作用和不良反应大。干扰素、抗肿瘤坏死因子、抗白细胞介素及其受体等新型生物制剂为白塞病葡萄膜炎的治疗提供了新的治疗手段。本文就白塞病葡萄膜炎的传统免疫抑制剂治疗、生物制剂治疗以及二者的治疗效果比较进行综述。

**【关键词】** 白塞病葡萄膜炎; 治疗; 免疫抑制剂; 生物制剂

**Progress and prospect of treatment for ocular Behcet disease Bai Lin, Yang Peizeng**

*Affiliated First Hospital of Chongqing Medical University, Chongqing Key Laboratory of Ophthalmology, Chongqing Eye Institute, Chongqing 400016, China*

*Corresponding author: Yang Peizeng, Email: peizeng@126.com*

**[Abstract]** Ocular Behcet disease, which usually presents as panuveitis, with characteristic of vision impairment and relapse, is one of the most refractory uveitis entities. Usually, one or more conventional immunosuppressive agents, such as glucocorticoid, cyclosporin, chlorambucil, cyclophosphamide, etc, are needed in disease management. However, long-term use of immunosuppressive agents would result in severe adverse effects. New biologics, such as interferon, antitumor necrosis factor agents, interleukin or its receptor antagonists, provide new therapeutic approaches to the treatment for this disease. This paper reviewed the conventional therapies and biologics applied in ocular Behcet disease.

**[Key words]** Behcet disease, Uveitis; Treatment; Immunosuppressive agent; Biologics

白塞病是以复发性口腔溃疡、生殖器溃疡、皮肤损害及眼部损害为主,可伴有消化系统、神经系统和血管系统等多系统损害的全身性疾病。白塞病葡萄膜炎是白塞病常见的表现之一,发生率为 70% 以上<sup>[1]</sup>,通常在首发症状出现后 5 年内发生,单双眼均可起病,但慢性病程中约 75% 患者最终发展为双眼全葡萄膜炎<sup>[2-3]</sup>,表现为视网膜血管炎、玻璃体炎。白塞病葡萄膜炎病程中的反复炎症对视力损害巨大,文献报道约 25% 的患者视力下降,未经治疗的患者通常在 5 年内视力永久丧失<sup>[4-5]</sup>。白塞病葡萄膜炎的治疗通常需要糖皮质激素联合 1 种或多种免疫抑制剂,疗效个体化差异大。通过对该病发病机制的不断研究以及抗体克隆技术的不断完善,生物制剂因其低毒、高效性为广大白塞病葡萄膜炎患者带来了曙光。

### 1 传统免疫抑制剂

#### 1.1 糖皮质激素

糖皮质激素具有强大的炎症与免疫抑制作用,是白塞病葡萄膜炎的基础用药。前葡萄膜炎、表层巩膜炎患者可点眼给

药,中间葡萄膜炎、后葡萄膜炎及葡萄膜炎黄斑水肿患者可采用糖皮质激素球周或者玻璃体腔注射。强的松 1 mg/(kg·d) 清晨顿服通常用于急性严重视网膜炎或视网膜血管炎的治疗,在慢性炎症阶段可采用小剂量(15~20 mg/d),并联合其他免疫抑制剂维持<sup>[6]</sup>。

#### 1.2 环孢素

环孢素具有抑制淋巴因子和抗凋亡蛋白表达的作用,是目前治疗白塞病广泛应用的免疫抑制之一。Alpsoy 等<sup>[7]</sup>研究表明,环孢素治疗复发性白塞病葡萄膜炎的有效性优于秋水仙碱、强的松和苯丁酸氮芥,多以 3~5 mg/(kg·d) 剂量用于视网膜炎、视网膜血管炎和全葡萄膜炎的治疗。

#### 1.3 苯丁酸氮芥

苯丁酸氮芥通过干扰 DNA 复制和转录从而抑制体液免疫和细胞免疫。Zaghetto 等<sup>[8]</sup>临床观察发现,苯丁酸氮芥可长期缓解白塞病葡萄膜炎症状,其作用相对温和,不良反应较小。苯丁酸氮芥多用于视网膜血管炎、视网膜炎、反复发生前房积脓、炎症复发率高和伴有严重眼外损害表现,如神经系统、心血

管系统损害的患者,通常初始剂量为  $0.1 \text{ mg}/(\text{kg} \cdot \text{d})$ ,维持剂量为  $2 \text{ mg}/\text{d}$ ,一般需治疗 1 年以上。

#### 1.4 环磷酰胺

环磷酰胺的作用机制与苯丁酸氮芥相似,通过抑制 DNA 烷基化最终导致 T 淋巴细胞和 B 淋巴细胞数目减少。通常环磷酰胺的初始剂量为  $1 \sim 2 \text{ mg}/(\text{kg} \cdot \text{d})$ ,维持剂量为  $1 \text{ mg}/(\text{kg} \cdot \text{d})$ ,对于有严重视网膜血管炎的患者或因口服后出现出血性膀胱炎者,可考虑大剂量冲击疗法, $700 \sim 1000 \text{ mg}/\text{m}^2$  静脉给药,每 4 周 1 次。国外一项长达 10 年的随访研究发现,环磷酰胺联合硫唑嘌呤、强的松口服对白塞病视网膜血管炎有较好的疗效,建议作为该病免疫抑制剂治疗的首选<sup>[9]</sup>。

其他免疫抑制剂,如秋水仙碱、甲氨蝶呤等对白塞病葡萄膜炎有一定作用。目前倾向于使用免疫抑制剂联合小剂量糖皮质激素治疗白塞病葡萄膜炎。赵萌等<sup>[10]</sup>对 85 例接受免疫抑制剂治疗的白塞病葡萄膜炎患者进行临床观察发现,免疫抑制剂联合小剂量糖皮质激素的应用对控制炎症复发有效。

### 2 生物制剂

目前认为自身免疫因素在白塞病发病过程中扮演重要角色,尤其是辅助性 T 淋巴细胞 1 (T helper cell 1, Th1) 及其分泌产生的细胞因子,如白细胞介素-2 (interleukin-2, IL-2)、 $\gamma$  干扰素 (interferon- $\gamma$ , IFN- $\gamma$ ) 和肿瘤坏死因子 (tumor necrosis factor, TNF) 等。根据目前对该病发生过程的研究,已有各种生物制剂在不同靶点干预免疫反应过程<sup>[11]</sup>,如通过使用药物以阻断细胞因子的转录或细胞因子效应、使用 T 细胞受体拮抗肽阻断淋巴细胞活化信号的传导以阻断致病性反应、通过阻断协同刺激分子干预 T 细胞的活化和扩增等。

#### 2.1 IFN 制剂

INF- $\gamma$  为 Th1 通路的标志性细胞因子,在自身免疫性葡萄膜炎的发生和发展过程中的作用较为复杂,在实验性自身免疫性葡萄膜炎 (experimental autoimmune uveitis, EAU) 动物模型中,疾病初期即有血清水平升高,但是在 INF- $\gamma$  基因敲除鼠诱导的 EAU 中炎症反应更加严重<sup>[12-13]</sup>。我们实验室的研究发现<sup>[14]</sup>,IFN- $\alpha$  可能通过抑制 IL-17 来抑制白塞病葡萄膜炎患者的炎症反应,提示 IFN- $\alpha$  可用于白塞病视网膜炎或血管炎等,对于严重病例的长期预后有显著改善。目前国际上,IFN- $\alpha$  制剂的通常用法为 300 万 ~ 600 万 U(商品单位)皮下注射,每周 3 次。Kötter 等<sup>[15]</sup>对 338 例白塞病葡萄膜炎患者进行 INF- $\alpha$  治疗结果观察发现,治疗后 2 ~ 4 周绝大部分患者症状部分或完全缓解,平均治疗 15 个月后,56% 的患者停药后病情缓解。与另一种常用生物剂——抗 TNF 制剂比较,INF- $\alpha$  在停药后仍能保持较高的缓解率<sup>[16]</sup>。

#### 2.2 抗 TNF 制剂

实验证实,TNF- $\alpha$  在 EAU 和人类葡萄膜炎发病中起着重要作用,外源性 TNF- $\alpha$  可破坏血-视网膜屏障,加重大鼠 EAU 组织损伤,延长病程;拮抗 TNF- $\alpha$  可减少视网膜 T 淋巴细胞浸润,延缓发病和减轻症状<sup>[12,17]</sup>。用于治疗白塞病葡萄膜炎的抗 TNF 制剂主要有英夫利昔 (Infliximab)、阿达木 (Adalimumab) 和

依那西普 (Etanercept)。

**2.2.1 英夫利昔** 英夫利昔单抗为特异性阻断 TNF- $\alpha$  的人鼠嵌合型单克隆抗体,率先用于类风湿性关节炎、强直性脊柱炎、克罗恩病等疾病,也是白塞病葡萄膜炎应用最多的抗 TNF- $\alpha$  制剂,约占 79%。迄今已有报道超过 300 例复发性或对常规免疫抑制剂抵抗的白塞病葡萄膜炎患者应用英夫利昔单抗。英夫利昔单抗推荐使用量为静脉 0、2、6 周各使用  $3 \sim 5 \text{ mg}/\text{kg}$ ,以后每 8 周使用 1 次相同剂量<sup>[18]</sup>。最新一项多中心研究对长期使用英夫利昔治疗白塞病葡萄膜炎的疗效和安全性进行评估,164 例患者在进行 1 年以上治疗后,约 55% 的患者最佳矫正视力 (best corrected visual acuity, BCVA) 提高,59% 的患者炎症缓解,35% 的患者出现不良反应,15% 的患者因疗效不佳或不良反应停药,此项研究表明英夫利昔可减少白塞病葡萄膜炎的发作频率及炎症程度,长期使用耐受性较好<sup>[19]</sup>。最近中国偶有使用英夫利昔治疗难治性白塞病葡萄膜炎的个例报道<sup>[20]</sup>,剂量为  $3 \text{ mg}/\text{kg}$ ,起效迅速,疗效较好。

**2.2.2 阿达木** 阿达木单抗是全人源型阻断 TNF- $\alpha$  的单克隆抗体。与英夫利昔相比,阿达木有血药浓度稳定、给药间隔长、过敏反应及不良反应小的优点。在中国,该药已批准用于类风湿性关节炎、强直性脊柱炎,通常每 2 周皮下注射  $40 \text{ mg}$ 。最近 Interlandi 等<sup>[21]</sup>对 12 例白塞病葡萄膜炎患者使用阿达木单抗治疗,在平均 21 个月的随访中,11 例病情缓解,BCVA 提高,复发率显著降低,糖皮质激素用量逐渐降低,所有患者在接受治疗期间未出现明显不良反应,这一结果表明阿达木单抗治疗白塞病葡萄膜炎具有高效性和安全性,有望成为治疗严重或难治性白塞病葡萄膜炎的长期用药。

**2.2.3 依那西普** 依那西普为一种人源性可溶 TNF- $\alpha$  受体融合蛋白,具有抑制 TNF- $\alpha$  与膜受体结合的作用,主要用于类风湿性关节炎、强直性脊柱炎、银屑病等的治疗,用于白塞病葡萄膜炎的治疗时,其使用剂量为  $25 \text{ mg}$ ,每周 2 次皮下注射。此前,抗 TNF 制剂在白塞病葡萄膜炎中的应用多集中在英夫利昔上,而阿达木多用于对英夫利昔疗效不佳者,研究结果显示阿达木的长期疗效可能优于英夫利昔。Levy-Clarke 等<sup>[22]</sup>则提出,抗 TNF- $\alpha$  是治疗难治性白塞病葡萄膜炎安全、有效的方法,甚至英夫利昔和阿达木可作为一线药物使用。

#### 2.3 针对 IL 及其受体的制剂

**2.3.1 IL-1 阻断剂** 目前 IL-1 $\beta$  的相关制剂主要有阿那白滞素 (Anakinra)、Canakinumab 和吉伏珠单抗 (Gevokizumab)。(1)阿那白滞素是一种重组 IL-1 受体拮抗剂,通过同时拮抗 IL-1a 和 IL-1b 达到抑制炎症的作用。因其半衰期短,需  $100 \text{ mg}$  每天 1 次皮下注射。Botsios 等<sup>[23]</sup>曾报道 1 例难治性白塞病患者在应用英夫利昔效果不佳的情况下,应用阿那白滞素有效。(2)Canakinumab 是一种全人源型的 IL-1 $\beta$  抗体,较阿那白滞素注射时间间隔长,每 2 周注射 1 次。Ugurlu 等<sup>[24]</sup>报道 1 例反复发作的 16 岁白塞病葡萄膜炎患者对英夫利昔和阿达木治疗效果不佳,单用 Canakinumab  $150 \text{ mg}$  后眼部症状缓解达 2 个月。(3)吉伏珠单抗是一种重组的抗 IL-1 $\beta$  单克隆抗体。Gül 等<sup>[25]</sup>研究发现,吉伏珠单抗对 7 例难治性白塞病葡萄膜炎急性炎症

控制均有效,在未使用免疫抑制剂情况下平均 7 d 达到完全缓解。

**2.3.2 IL-6 阻断剂** 托珠单抗 (Tocilizumab) 是一种人源性的 IL-6 受体单克隆抗体,能抑制 IL-6 介导的炎症反应。Hirano 等<sup>[26]</sup>报道 1 例严重后葡萄膜炎的白塞病患者在使用常规免疫抑制剂和英夫利昔效果不佳时,单用托珠单抗后视力提高,全身症状改善。

#### 2.4 针对淋巴细胞标记的制剂

**2.4.1 利妥昔单抗 (Rituximab)** 利妥昔单抗是一种人鼠嵌合型特异性阻断 CD20 的单克隆抗体,在霍奇金淋巴瘤、类风湿性关节炎、系统性红斑狼疮性脑炎等全身性自身免疫性疾病中有疗效,推荐用量为 375 mg/m<sup>2</sup> 静脉滴注,每周 1 次,共 4 次。Davatchi 等<sup>[27]</sup>研究表明,在治疗白塞病葡萄膜炎中,利妥昔单抗与糖皮质激素联用组的疗效明显优于传统免疫抑制剂与糖皮质激素联用组。

**2.4.2 阿伦单抗 (Alemtuzumab)** 阿伦单抗是一种人源性抗 CD52 单克隆抗体,能减少 T 淋巴细胞和 B 淋巴细胞数目,主要用于治疗 T 细胞性白血病和 B 细胞性白血病。郑日忠等<sup>[28]</sup>用抗 CD52 单抗治疗 18 例 Behcet 病患者,其中 72% 的患者病情得到控制,糖皮质激素用量减少。

目前,一些生物制剂正在进行动物实验或临床试验<sup>[29]</sup>,有望用于白塞病葡萄膜炎的治疗,如 CD25 (IL-2) 受体阻断剂——达利珠单抗在临床试验中发现对难治性葡萄膜炎有效,抗 CD3 单克隆抗体 Teplizumab、阻断 CD28-CTLA4-B7 共刺激通路的 Abatacept 等在风湿类疾病的治疗中有一定效果。

### 3 传统免疫抑制剂与新型生物制剂在治疗白塞病葡萄膜炎效果上的比较

Comarmond 等<sup>[30]</sup>的研究显示,反复发作的白塞病葡萄膜炎患者中 17 例给予英夫利昔单一治疗,20 例给予环孢素单一治疗,6 个月随访中英夫利昔组的复发率和发作时间均低于环孢素组。吴红华等<sup>[31]</sup>对 111 例白塞病葡萄膜炎患者进行回顾性分析,其中 100 例均使用糖皮质激素,大多联合多种免疫抑制剂,19 例效果不佳者使用抗 TNF 制剂(英夫利昔与依那西普),其中 12 例有效。英夫利昔对难治性白塞病葡萄膜炎有起效快、减少免疫抑制剂用量、减少复发的效果,但也有不少对英夫利昔治疗白塞病葡萄膜炎停药后一定时间内复发的报道<sup>[32-33]</sup>,推测可能与患者迅速停用免疫抑制剂引起的反跳作用、英夫利昔被体内抗体所中和等因素相关。建议使用该类生物制剂治疗白塞病葡萄膜炎应待患者完全临床缓解再逐渐减量至停药。

### 4 小结

白塞病葡萄膜炎病因复杂,自身免疫因素参与其中。传统免疫抑制剂需长期服用,不良反应较大且对患者依从性要求高,而生物制剂以其高效性、低毒性,为该种难治性疾病的治疗开辟了一条新的途径,但是生物制剂也有价格昂贵、个体疗效差异大等不足。对于白塞病葡萄膜炎的治疗,应在正确诊断的

基础上,制定个性化治疗方案,对于炎症严重、反复发作、传统药物治疗效果不佳者,应考虑使用生物制剂以改善预后。

### 参考文献

- [1] Tugal-Tutkun I, Onal S, Altan-Yaycioglu R, et al. Uveitis in Behcet disease: an analysis of 880 patients [J]. Am J Ophthalmol, 2004, 138 (3): 373-380. DOI: 10.1016/j.ajo.2004.03.022.
- [2] Deuter CM, Kötter I, Wallace GR, et al. Behcet's disease: ocular effects and treatment [J]. Prog Retin Eye Res, 2008, 27 (1): 111-136. DOI: 10.1016/j.preteyes.2007.09.002.
- [3] 池灌. 葡萄膜炎的视功能预后 [J]. 中华实验眼科杂志, 2011, 29 (11): 1042-1045. DOI: 10.3760/cma.j.issn.2095-0160.2011.11.022.  
Chi Y. Prognosis of visual function of uveitis [J]. Chin J Exp Ophthalmol, 2011, 29 (11): 1042-1045. DOI: 10.3760/cma.j.issn.2095-0160.2011.11.022.
- [4] Mesquida M, Molins B, Llorenç V, et al. Current and future treatments for Behcet's uveitis: road to remission [J]. Int Ophthalmol, 2014, 34 (2): 365-381. DOI: 10.1007/s10792-013-9788-5.
- [5] Yang P, Fang W, Meng Q, et al. Clinical features of chinese patients with Behcet's disease [J]. Ophthalmology, 2008, 115 (2): 312-318.e4. DOI: 10.1016/j.ophtha.2007.04.056.
- [6] 杨培增. 葡萄膜炎诊断与治疗 [M]. 北京: 人民卫生出版社, 2009: 648-652.
- [7] Alpsoy E, Akman A. Behcet's disease: an algorithmic approach to its treatment [J]. Arch Dermatol Res, 2009, 301 (10): 693-702. DOI: 10.1007/s00403-009-0990-2.
- [8] Zaghetto JM, Yamamoto MM, Souza MB, et al. Chlorambucil and cyclosporine A in Brazilian patients with Behcet's disease uveitis: a retrospective study [J]. Arq Bras Oftalmol, 2010, 73 (1): 40-46.
- [9] Davatchi F, Sadeghi AB, Shams H, et al. Combination of pulse cyclophosphamide and azathioprine in ocular manifestations of Behcet's disease: longitudinal study of up to 10 years [J]. Int J Rheum Dis, 2014, 17 (4): 444-452. DOI: 10.1111/1756-185X.12248.
- [10] 赵萌, 王红, 焦璇, 等. 免疫抑制剂联合糖皮质激素治疗 Behcet 病葡萄膜炎患者 85 例的临床观察 [J]. 中华眼科杂志, 2013, 49 (3): 202-206. DOI: 10.3760/cma.j.issn.0412-4081.2013.03.004.  
Zhao M, Wang H, Jiao X, et al. Clinical observation of 85 patients with Behcet's uveitis treated with immunosuppressive agents combined with steroids [J]. Chin J Ophthalmol, 2013, 49 (3): 202-206. DOI: 10.3760/cma.j.issn.0412-4081.2013.03.004.
- [11] 李志杰, 彭广华. 自身免疫葡萄膜炎的免疫学机制 [J]. 中华眼底病杂志, 2001, 17 (3): 252-254.
- [12] 郑日忠, 时冀川. 葡萄膜炎患者血清干扰素-γ、肿瘤坏死因子-α 和白细胞介素-6 水平的检测及意义 [J]. 中华眼底病杂志, 2008, 24 (5): 325-328.  
Zheng YZ, Shi JC. Measurement and significance of serum interferon-γ, tumor necrosis factor-α and interleukin-6 in patients with uveitis [J]. Chin J Ocul Fundus Dis, 2008, 24 (5): 325-328.
- [13] 陈暉. 自身免疫性葡萄膜炎与 Th1/Th17 相关细胞因子的研究进展 [J]. 中华实验眼科杂志, 2014, 32 (10): 943-949. DOI: 10.3760/cma.j.issn.2095-0160.2014.10.017.  
Chen W. Current research in the relationship between Th1/Th17-related cytokines and autoimmune uveitis [J]. Chin J Exp Ophthalmol, 2014, 32 (10): 943-949. DOI: 10.3760/cma.j.issn.2095-0160.2014.10.017.
- [14] 柳小丽, 杨培增, 苏冠方, 等. 干扰素-α 对 Behcet 病患者外周血中白介素-17 表达的影响 [J]. 中华眼底病杂志, 2012, 28 (6): 627-629. DOI: 10.3760/cma.j.issn.1005-1015.2012.06.020.
- [15] Kötter I, Günaydin I, Zierhut M, et al. The use of interferon alpha in Behcet disease: review of the literature [J]. Semin Arthritis Rheum, 2004, 33 (5): 320-335.
- [16] Comarmond C, Wechsler B, Bodaghi B, et al. Biotherapies in Behcet's

- disease [J]. Autoimmun Rev, 2014, 13 (7) : 762–769. DOI: 10.1016/j.autrev.2014.01.056.
- [17] 徐如霞, 李静, 葛向红, 等. BMSCs 与曲安奈德治疗兔实验性自身免疫性葡萄膜炎的疗效比较 [J]. 中华实验眼科杂志, 2014, 32 (7) : 600–606. DOI: 10.3760/cma.j.issn.2095-0160.2014.07.006.
- Xu RX, Li J, Ge XH, et al. Comparison of therapeutic effect between bone marrow mesenchymal stem cells and triamcinolone acetonide via intravitreal injection for experimental autoimmune uveoretinitis [J]. Chin J Exp Ophthalmol, 2014, 32 (7) : 600–606. DOI: 10.3760/cma.j.issn.2095-0160.2014.07.006.
- [18] Sfikakis PP, Kaklamani PH, Elezoglu A, et al. Infliximab for recurrent, sight-threatening ocular inflammation in Adamantiades-Behcet disease [J]. Ann Intern Med, 2004, 140 (5) : 404–406.
- [19] Takeuchi M, Kezuka T, Sugita S, et al. Evaluation of the long-term efficacy and safety of infliximab treatment for uveitis in Behcet's disease: a multicenter study [J]. Ophthalmology, 2014, 121 (10) : 1877–1884. DOI: 10.1016/j.ophtha.2014.04.042.
- [20] 孙妍, 任立敏. 英夫利西单抗治疗难治性贝赫切特综合征眼炎 1 例并文献复习 [J]. 中华临床免疫和变态反应杂志, 2012, 6 (4) : 321–324.
- [21] Interlandi E, Leccese P, Olivieri I, et al. Adalimumab for treatment of severe Behcet's uveitis: a retrospective long-term follow-up study [J]. Clin Exp Rheumatol, 2014, 32 (4 Suppl 84) : S58–62.
- [22] 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. DOI: 10.1016/j.ophtha.2013.09.048.
- [23] Botsios C, Sfriso P, Furlan A, et al. Resistant Behcet disease responsive to anakinra [J]. Ann Intern Med, 2008, 149 (4) : 284–286.
- [24] Ugurlu S, Ucar D, Seyahi E, et al. Canakinumab in a patient with juvenile Behcet's syndrome with refractory eye disease [J]. Ann Rheum Dis, 2012, 71 (9) : 1589–1591. DOI: 10.1136/annrheumdis-2012-201383.
- [25] Gul A, Tugal-Tutkun I, Dinarello CA, et al. Interleukin-1 $\beta$ -regulating antibody XOMA 052 ( gevokizumab ) in the treatment of acute exacerbations of resistant uveitis of Behcet's disease: an open-label pilot study [J]. Ann Rheum Dis, 2012, 71 (4) : 563–566. DOI: 10.1136/annrheumdis-2011-155143.
- [26] Hirano T, Ohguro N, Hohki S, et al. A case of Behcet's disease treated with a humanized anti-interleukin-6 receptor antibody, tocilizumab [J]. Mod Rheumatol, 2012, 22 (2) : 298–302. DOI: 10.1007/s10165-011-0497-5.
- [27] Davatchi F, Shams H, Rezaipoor M, et al. Rituximab in intractable ocular lesions of Behcet's disease; randomized single-blind control study (pilot study) [J]. Int J Rheum Dis, 2010, 13 (3) : 246–252. DOI: 10.1111/j.1756-185X.2010.01546.x.
- [28] 郑日忠, 时冀川. 葡萄膜炎的生物治疗进展 [J]. 中华眼底病杂志, 2008, 24 (5) : 389–393.
- [29] Papotto PH, Marengo EB, Sardinha LR, et al. Immunotherapeutic strategies in autoimmune uveitis [J]. Autoimmun Rev, 2014, 13 (9) : 909–916. DOI: 10.1016/j.autrev.2014.05.003.
- [30] Comarmond C, Wechsler B, Cacoub P, et al. Approaches to immunosuppression in Behcet's disease [J]. Immunotherapy, 2013, 5 (7) : 743–754. DOI: 10.2217/intm.13.66.
- [31] 吴红华, 李国华, 陈华, 等. 白塞病眼病 111 例临床分析 [J]. 中华内科杂志, 2014, 53 (1) : 44–47. DOI: 10.3760/cma.j.issn.0578-1426.2014.01.011.
- Wu HH, Li GH, Chen H, et al. A clinical analysis of ocular involvement in 111 cases of Behcet's disease [J]. Chin J Intern Med, 2014, 53 (1) : 44–47. DOI: 10.3760/cma.j.issn.0578-1426.2014.01.011.
- [32] Kawaguchi T, Kawazoe Y, Kamoi K, et al. Clinical course of patients with Behcet's uveitis following discontinuation of infliximab therapy [J]. Jpn J Ophthalmol, 2014, 58 (1) : 75–80. DOI: 10.1007/s10384-013-0283-3.
- [33] Sánchez-Cano D, Callejas-Rubio JL, Ruiz-Villaverde R, et al. Off-label uses of anti-TNF therapy in three frequent disorders: Behcet's disease, sarcoidosis, and noninfectious uveitis [J/OL]. Mediators Inflamm, 2013, 2013 : 286857 [2015-10-12]. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3747407/>. DOI: 10.1155/2013/286857.

(收稿日期: 2015-11-26)

(本文编辑: 刘艳 张宇)

## 读者·作者·编者

### 本刊稿件处理流程

本刊实行以同行审稿为基础的三级审理制度(编辑初审、专家外审、编委会终审)稿件评审。编辑部在稿件审理过程中坚持客观、公平、公正的原则,郑重承诺审稿过程中尊重和保护审稿专家、作者及稿件的私密权。专家审理认为不宜刊用的稿件,编辑部将告知作者专家的审理意见,对稿件处理有不同看法的作者有权向编辑部申请复议,但请写出申请理由和意见。

稿件审理过程中作者可通过“中华医学杂志社远程稿件管理系统”查询稿件的审理结果。作者如需要采用通知或退稿通知可与编辑部联系。编辑部发给作者修改再审的稿件,如 2 个月没有修回,视为作者自行撤稿。编辑部的各种通知将通过 Email 发出,投稿后和稿件审理期间请作者留意自己的电子信箱。作者自收到采用通知之日起,即视为双方建立合约关系,作者如撤稿必须向编辑部申诉理由并征得编辑部同意。一旦稿件进入编排阶段,作者不应提出撤稿,在此期间因一稿两投或强行撤稿而给本刊造成不良影响和/或经济损失者,编辑部有权给予公开曝光、通报并实施经济赔偿,作者自行承担一切责任和后果。

根据《中华人民共和国著作权法》的相关条文,本刊编辑可对待发表的来稿按照编辑规范和专业知识进行文字加工、修改和删减,修改后的稿件作者须认真校对核实,修改涉及文章的核心内容时双方应进行沟通并征得作者同意。除了编辑方面的技术加工以外,作者对已经发表论文的全部内容文责自负。稿件编辑流程中编辑退回作者修改的稿件逾期 2 个月不修回者,视作自行撤稿。

作者投稿请勿一稿两投或多投。本刊编辑部发现一稿两投并经证实后稿件将不予审理并对作者进行告知。如果发现一稿两用,本刊将做出如下处理:(1)在本刊杂志及网站上刊登撤销该论文及该文系重复发表的声明,并在中华医学会系列杂志中通报。(2)向作者所在单位和该领域内的其他科技期刊进行通报。(3)2 年内拒绝发表其作为第一作者或通信作者的任何来稿。

(本刊编辑部)