

· 专家述评 ·

# 关注免疫炎症调控机制在相关眼病诊疗中的作用

陶天玉 苏文如

中山大学中山眼科中心 眼科学国家重点实验室 广东省眼科视觉科学重点实验室 广东省眼部疾病临床研究中心, 广州 510060

通信作者: 苏文如, Email: suwr3@mail. sysu. edu. cn

**【摘要】** 免疫和炎症反应是机体对于刺激的一种防御反应,可以分为感染性免疫炎症和非感染性免疫炎症。目前关于免疫炎症在眼部的研究进展主要聚焦在 2 个方面,一是经典的免疫炎症性眼病的靶向药物或靶点分子治疗研究,二是以往认为的非免疫炎症性眼病的免疫机制研究。经典的免疫炎症性眼病如变应性结膜炎、免疫性角膜病变、非感染性葡萄膜炎、视神经炎和甲状腺相关眼病等发病机制中的免疫炎症关键分子是生物治疗的重要靶点。近年来发现在感染性眼病和眼部肿瘤中,免疫炎症机制也有着不可或缺的调控作用。更为重要的是,新近研究揭示免疫炎症在传统观念认为的非炎症性眼病,如近视、青光眼、白内障和年龄相关性黄斑变性等中也发挥了重要的促进作用。因此,免疫炎症广泛参与从眼前段到眼后段疾病的发生和发展过程,通过调控免疫炎症对相关眼病进行免疫治疗的相关研究已引起全球眼科界的重视。眼科医生应关注免疫调控在各种眼科疾病中的作用机制及相关眼病的免疫疗法研究进展,深入探讨免疫炎症调控治疗眼病的新策略,以更好地指导临床实践。

**【关键词】** 免疫; 炎症; 免疫相关眼病; 发病机制; 免疫疗法

**基金项目:** 国家优秀青年科学基金项目 (8212200477); 国家重点研发计划项目 (2017YFA0105804)

DOI:10.3760/cma.j.cn115989-20220715-00324

## Paying attention to the role of immunoinflammatory mechanisms in the diagnosis and treatment of ocular diseases

Tao Tianyu, Su Wenru

State Key Laboratory of Ophthalmology, Zhongshan Ophthalmic Center, Sun Yat-sen University, Guangdong Provincial Key Laboratory of Ophthalmology and Visual Science, Guangzhou 510060, China

Corresponding author: Su Wenru, Email: suwr3@mail. sysu. edu. cn

**【Abstract】** The immune and inflammatory response is a defense response of the body to stimuli and can be divided into infectious and non-infectious immunoinflammatory diseases. Current advances in research on immunoinflammation in the eye focus on two main areas: research on targeted drugs or targeted molecular therapies for classical immunoinflammatory ocular diseases, and research on the immune mechanisms of previously considered non-immunoinflammatory ocular diseases. Key molecules of immunoinflammation in the pathogenesis of classical ocular immune diseases such as allergic conjunctivitis, immune keratopathy, non-infectious uveitis, optic neuritis, and thyroid-associated ophthalmopathy are important targets for biological therapy. Immunoinflammatory mechanisms have also been found to have an integral regulatory role in infectious ocular diseases and ocular tumors in recent years. More importantly, recent studies have revealed that immunity also plays an important role in the promotion of traditionally considered non-immunoinflammatory ocular diseases such as myopia, glaucoma, cataract, and age-related macular degeneration. Thus, immunoinflammation is widely involved in the development of diseases from the anterior to the posterior segment of the eye, and research related to the immunotherapy of related ocular diseases through the modulation of immunoinflammation has attracted the attention of the global ophthalmic community. Ophthalmologists should pay attention to the mechanisms of immune modulation and the progress of immunotherapy in various ophthalmic diseases, and explore new strategies for better guidelines for the treatment of ocular immunoinflammatory diseases.

[Key words] Immunity; Inflammation; Immune-related eye disease; Pathogenesis; Immunotherapy

Fund program: National Outstanding Youth Science Fund Project of China (8212200477); National Key Research and Development Program of China (2017YFA0105804)

DOI: 10.3760/cma.j.cn115989-20220715-00324

眼球作为机体的免疫豁免器官之一,在应对疾病时有着独特的维系免疫平衡的方式,如自限性急性炎症在消除有害刺激后炎症会减弱,以恢复体内平衡并启动组织修复过程。然而,外界环境中的理化因素或基因变异诱发的过度免疫反应或慢性炎症则会导致眼部免疫炎症性疾病以及退行性疾病。我们认为,免疫炎症性眼病是继发于全身免疫系统异常或原发于眼部免疫豁免机制失衡的一类疾病,主要包括非感染性葡萄膜炎、巩膜炎、视神经炎、甲状腺相关眼病(thyroid-associated ophthalmopathy, TAO)等,病理生理机制复杂,治疗效果欠佳,严重威胁视功能。当然,从广义的角度考虑,这其中还涵盖了眼部感染和眼肿瘤这 2 类在病程的不同时期免疫炎症角色大相径庭的疾病。另一些以往认为的非炎症性眼病,如近视、青光眼、白内障、年龄相关性黄斑变性(age-related macular degeneration, AMD)等,也逐渐被探明其中的炎症病理机制,可纳入免疫炎症相关性眼病的范畴。深入了解免疫炎症参与眼病发生和发展中的共性和个性有助于深入认识眼组织的免疫机制。我们应该基于近年来对免疫炎症在眼病中角色的再定义,进一步关注免疫炎症究竟是如何影响眼部微环境而致病的,为相关疾病的临床治疗提供新的研究思路。

## 1 不断更新和进步的经典免疫炎症性眼病的治疗方法

经典免疫炎症性眼病包括变应性结膜炎、免疫性角膜病变、巩膜炎、非感染性葡萄膜炎、视神经炎和 TAO 等,多种免疫细胞和相关细胞因子在其发病机制中发挥核心作用。变应性结膜炎多由超敏反应引起,由 B 细胞、肥大细胞、T 细胞等免疫细胞所介导。目前除采用局部糖皮质激素、肥大细胞稳定药物、抗组胺药物及免疫抑制剂治疗外,生物靶向治疗研究也取得了一定进展,如生物制剂(奥马珠单抗、贝那利珠单抗等)、分子靶点药物、糖皮质激素受体激动剂、CCR 拮抗剂、白细胞介素(interleukin, IL)-1 受体拮抗剂的应用研究。

免疫性角膜病变包括 Mooren 溃疡、Terrien 变性、角膜移植排斥反应等。角膜缘血供丰富,导致角膜周边与中央区存在免疫细胞及相关因子的分布差异,故免疫性角膜病变好发于周边角膜或角膜缘。Mooren

溃疡是一种以体液免疫异常为主的慢性、疼痛性周围溃疡性角膜炎,目前主要治疗方法包括局部糖皮质激素应用、免疫调节策略和角膜移植术,新近研究表明肿瘤坏死因子 $\alpha$ (tumor necrosis factor- $\alpha$ , TNF- $\alpha$ )抑制剂、吗替麦考酚酯等对该病具有良好的治疗作用<sup>[1]</sup>。Terrien 变性是一种罕见的双侧角膜周围变薄的疾病,病因尚不清楚,但目前认为与免疫性炎症有关。虽然角膜移植术是角膜盲的主要治疗方法,但免疫排斥反应仍然是导致移植失败的最主要原因,局部或全身应用糖皮质激素和免疫抑制剂是抑制角膜移植排斥反应、防止角膜移植手术失败的主要方法。然而,高风险的角膜移植眼,如活动性炎症/新生血管、疱疹性病毒感染史、再次角膜移植等,局部治疗后仍然会有较高的角膜移植手术失败率。全身应用糖皮质激素和/或免疫抑制剂能降低患者移植失败率。除了已广泛应用的环磷酰胺、环孢素、他克莫司等免疫调节剂外, TNF- $\alpha$  抑制剂、CD20 抑制剂、IL-2 抑制剂的疗效在高危患者中同样可观,尚有更多研究的生物制剂正在临床转化过程中。

巩膜炎是一种由多种因素引起的自身免疫性胶原性疾病,部分巩膜炎患者因局部应用糖皮质激素和免疫抑制剂难以奏效而需全身用药。应用 TNF- $\alpha$  抑制剂能够降低患眼炎症评分和复发率,并使糖皮质激素的用量显著减少<sup>[2]</sup>。在解剖学上与巩膜紧密相连的葡萄膜也是自身免疫反应的好发组织,常见的 Vogt-小柳-原田病(Vogt-Koyanagi-Harada disease, VKH)、白塞病、交感性眼炎均与自身抗体、自身免疫性因素有关,其他非感染性葡萄膜炎也常合并强直性脊柱炎、多发性硬化、系统性红斑狼疮等系统性免疫疾病。虽然多数非感染性葡萄膜炎的病难以确定,但目前认为在细胞水平上, Th1、Th17、Treg 水平及其功能失衡是非感染性葡萄膜炎的核心发病机制,常引起 TNF- $\alpha$ 、干扰素(interferon, IFN)、IL-17、IL-23 等细胞因子水平升高。巩膜炎与非感染性葡萄膜炎的治疗方法一致,传统的糖皮质激素治疗有一定疗效,但药物不良反应及相关药物抵抗不容忽视,而 TNF- $\alpha$  抑制剂(如阿达木单抗)除用于巩膜炎外,本团队也通过大样本临床研究证明其对不同类型的非感染性葡萄膜炎具有良好治疗效果。此外,针对 JAK-STAT 信号通路的靶向治疗

也是一个重要的遏制非感染性葡萄膜炎发展的方法,可明显降低眼内 IL-2、IL-6 水平。其他生物制剂,包括 CD20 抑制剂(利妥昔单抗)、IL-6R 抑制剂(托珠单抗)、IL-1R 抑制剂(阿那白滞素)、IL-2 抑制剂(达珠单抗),在临床实践中取得了相当好的疗效。总之,生物制剂在非感染性葡萄膜炎靶向个性化治疗中显示出良好的前景。此外,干细胞疗法等一些新兴治疗方法也展示出了潜在治疗价值。

视神经炎是一种明确为免疫因素参与的疾病,根据病因可分为多发性硬化相关性视神经炎、视神经脊髓炎谱系疾病、伴有全身性疾病的视神经炎(结缔组织病、肉芽肿病、感染性疾病)以及其他非全身性特发性视神经炎。疾病的病理过程中,小胶质细胞、T 细胞、B 细胞等活化并释放促炎因子发挥关键作用<sup>[3]</sup>。糖皮质激素应用是视神经炎的一线疗法。B 细胞清除疗法和血浆置换用于大剂量糖皮质激素冲击治疗无效后的患者仍能获得较佳的视力改善<sup>[4]</sup>。咪唑硫嘌呤、利妥昔单抗、吗替麦考酚酯、IL-6 抑制剂(托珠单抗)均取得疗效,而新型的药物抑制末端补体 C5 的重组人源型单克隆抗体(Eculizumab)、其他种类的 IL-6 受体抑制剂、CD19 单克隆抗体(Inebilizumab)等在视神经炎中应用的长期安全性及优势需要进一步临床试验探索。

TAO 是由自身抗体攻击眶内组织而造成机械性、理化性眼球损伤的免疫性疾病,其组织病理学检查显示眼外肌、泪腺和脂肪组织中有局灶性和弥漫性免疫细胞浸润,包括 T 细胞、B 细胞、巨噬细胞、中性粒细胞等。此外,胰岛素样生长因子 I 受体(insulin-like growth factor I receptor, IGF-IR)在 TAO 的眼眶成纤维细胞、B 细胞和 T 细胞过度表达。围绕降低免疫炎症的治疗,糖皮质激素仍然是 TAO 治疗中最广泛应用的药物,抗 IGF-IR 单克隆抗体 Teprotumumab 成为首个 FDA 批准的治疗 TAO 药物<sup>[5]</sup>。其他靶向生物治疗,如托珠单抗、利妥昔单抗、B 淋巴细胞刺激因子抑制剂(Belimumab)等对于减轻炎症及眼球突出度、改善预后方面均取得了一定的疗效。

## 2 感染性眼病和眼部肿瘤中的免疫调控机制

病原微生物入侵时机体免疫系统即进行识别、攻击和清除,但感染发生时,免疫细胞被大量调动和激活而发生的强烈炎症反应会波及周围正常组织。同样,精密的免疫通路识别并清除体内异常的细胞可遏制肿瘤的发生,逃逸出免疫监控的肿瘤细胞依赖于人自身免疫的负向调节方可进一步增生,加速或加重病理过

程。如何更好地调节免疫系统以有效进行抗感染、抗肿瘤,使正向与负向的免疫功能达到平衡,从而维持内环境稳态是相关领域研究的重要议题。

感染性眼病主要包括眼前节的感染性角膜炎、眶内的眶蜂窝织炎、球内的化脓性眼内炎、不同种类病毒感染的视网膜坏死以及感染性脉络膜炎。虽然眼球通过血-眼屏障及免疫抑制因子维持免疫豁免状态,抑制炎症反应,减少视网膜组织损害,但是宿主对感染的反应、血-眼屏障的破坏仍然对眼组织造成了巨大创伤。对病原体的初发反应多由固有受体所触发,如 Toll 样受体(Toll-like receptors, TLRs), TLR2、TLR4 和 TLR9 的激活导致 IL-6、IL-8、IFN- $\beta$  等水平发生变化。敲除 TLR-2 基因是抑制小鼠角膜炎病变的有效策略,而 TLR-4 基因敲除小鼠则表现出严重的角膜炎病变,TLR-9 拮抗剂对预防单纯疱疹病毒 1 型 DNA 扩散过程中的疾病恶化起着重要作用。因此,阻断 TLR-2 和 TLR-9 以及活化 TLR-4 可能是一种有效避免先天免疫介导角膜损伤的新策略。针对大多数微生物感染的治疗目标是找到对致病菌敏感的药物及控制继发的炎症损伤,但对于真菌这类具有毁灭性的病原菌入侵,相关共识仍然禁用免疫抑制剂,甚至糖皮质激素的应用也仍有争议。值得关注的是,最新的研究表明,他克莫司、IL-6 抑制剂在真菌感染中的应用安全且有效<sup>[6]</sup>,但应用节点尚不明确。基于不同类型炎症的抑制剂在治疗感染性眼病中的辅助作用均证明了抑制免疫炎症损伤在抗感染过程中的重要性,炎症调控、应用节点及个性化剂量等治疗方案的制定是未来感染性眼病中值得研究的方向。

肿瘤的发生、生长及治疗均离不开局部及全身免疫环境。眼部常见恶性肿瘤包括脉络膜黑色素瘤、眼内淋巴瘤等,其诊断和治疗与其他部位的肿瘤相比存在着一定的差异及难点。因眼部取材困难,病理学诊断方法受到限制,眼内炎症因子检测为眼肿瘤的精确诊断提供了新的方法,例如,检测前房或玻璃体内 IL-10 和 IL-6 水平及二者的比值对诊断眼内淋巴瘤具有较高的敏感度和特异度;IFN- $\gamma$  相关基因表达和脉络膜黑色素瘤微环境中大量淋巴细胞浸润与改善几种癌症类型的检查点阻断反应有关<sup>[7]</sup>。治疗方面,利用免疫检查点抑制剂(immune check-point inhibitor, ICI)对抗肿瘤细胞的肿瘤免疫治疗主导了癌症治疗领域。目前有 3 种获批的 ICI 用于临床实践,即抗 PD-1、抗 PD-L1 和抗 CTLA-4,但葡萄膜炎、巩膜炎、视网膜炎等发生于眼部的免疫相关不良事件提示,全身肿瘤治疗打破了被豁免眼球内部的免疫平衡。确实,眼部肿瘤

ICI 的治疗与全身相比存在差异,例如与皮肤黑色素瘤对 ICI 治疗的高敏感性不同,脉络膜黑色素瘤 PD-L1 表达较缺乏,临床试验也证明 ICI 对脉络膜黑色素瘤的疗效不理想<sup>[8]</sup>,甚至存在全身治疗效果佳但仍出现单纯眼内转移的皮肤黑色素瘤病例,因此不仅要在 ICI 的应用过程中监测眼内病情,还需进一步探明眼内与全身肿瘤生长的免疫逃逸机制的区别。然而,结膜鳞状细胞癌的一个亚群中 PD-L1 和 CD8 表达水平明显增高,对免疫检查点抑制有治疗反应,为该病的靶向免疫治疗提供了依据<sup>[9]</sup>。眼内淋巴瘤则是一种原发于免疫细胞的眼部肿瘤,以非霍奇金 B 细胞型肿瘤多见。由于血-眼屏障的存在,球内注射化疗药物优于静脉或口服治疗。除此之外,利妥昔单抗可加强化疗的效果,来那度胺 (lenalidomide)、BTK 抑制剂 (依鲁替尼, ibrutinib) 联合应用也是目前较为理想的可选方案之一<sup>[10]</sup>。尽管治疗效率有所提升,但局部复发或中枢神经系统的播散却依然是治疗眼内淋巴瘤的难题<sup>[11]</sup>。

### 3 免疫炎症机制在传统非炎症性眼病中的新认知

免疫监视是维持眼内及视网膜健康状态和生理功能的前提,当免疫过度激活或平衡被打破时,疾病随之产生。新近研究揭示,既往认为的非炎症性眼病中免疫炎症也参与了疾病的发生和发展,如近视、青光眼、白内障和 AMD 等。调节发病过程中的免疫炎症在这类疾病中具有一定疗效,因此可将如下几类疾病定义为免疫炎症相关性眼病进行讨论。

近视是一个发病原因和机制未被充分认识的公共卫生问题,以往认为近视多由形觉剥夺、周边离焦、遗传变异等因素造成,但新近研究表明免疫炎症与近视的进展有着密切关联。在单纯近视的动物模型眼内液中已检测出炎症因子的明显变化,用环孢素则可下调炎症因子,抑制近视进展。除此之外,近视与结膜/巩膜、视网膜/脉络膜的先天性亚临床炎症之间可能存在联系。单纯变应性结膜炎会导致儿童近视的进展。在变应性结膜炎小鼠模型中,IL-6 和 TNF- $\alpha$  削弱了角膜上皮细胞紧密连接屏障作用,炎症细胞因子增多形成恶性循环,会诱导视网膜炎症并促进近视发展,在多灶性脉络膜炎和点状内层脉络膜病变炎症疾病中均能够引起近视屈光度的变化。高度近视眼房水中的 IL-6 和基质金属蛋白酶 (matrix metalloproteinase, MMP)-2 水平与眼轴长度呈正相关,提示低度眼内炎症可能在高度近视和近视性视网膜病变的发生和发展中起重要作用<sup>[12]</sup>。在治疗方面,强力霉素和米诺环素可通过抑制 MMP 延缓眼轴增长<sup>[13]</sup>,IL-6 抑制剂在近视治疗中

亦有效。这些研究为炎症反应和近视发展之间的联系提供了证据,提示抗炎治疗可以有效抑制近视发展,为近视的防控和治疗提供了新的方向。

青光眼是免疫炎症参与的继发性视神经结构和功能损害而导致的不可逆性致盲眼病,缓解局部免疫炎症可促进部分视觉恢复。胶质细胞首先参与青光眼的神经变性过程,机械敏感离子通道感受应力、腺嘌呤受体致炎症小体激活。视盘周围视网膜胶质细胞抵抗眼压升高产生的机械应力,重建视网膜和视神经的代谢稳态,慢性机械刺激、血管应激刺激及补体级联激活导致胶质细胞失代偿,最终进展为青光眼视神经病变<sup>[14]</sup>。除此之外,先天免疫系统的激活启动并诱发了获得性免疫反应,T 淋巴细胞和 B 淋巴细胞的浸润和活化促进炎症细胞因子产生,导致视网膜神经节细胞 (retinal ganglion cells, RGCs) 凋亡<sup>[15]</sup>。基于免疫炎症调节的角度思考,应注重对视盘周围胶质激活过程的进行性抑制,同时增强适应性免疫细胞调节状态以促进视神经保护和修复。米诺环素、阿奇霉素、腺苷受体拮抗剂、TNF- $\alpha$  受体拮抗剂等也可部分缓解青光眼炎症进展。

白内障是由于晶状体蛋白变性导致的晶状体混浊,眼部炎症及局部免疫反应是白内障发生的重要危险因素。胚胎发育过程中建立的晶状体免疫细胞在眼部手术、创伤、局部代谢改变时被激活,对晶状体变性产生适应性免疫反应并启动修复,但这种免疫反应改变了晶状体透明状态<sup>[16]</sup>。后发性白内障眼内炎症因子明显升高,应用 IL-6 抑制剂降低转化生长因子、表皮生长因子和 MMP 的产生可减少后发性白内障的发生<sup>[17]</sup>。虽然目前的研究更多集中于白内障术后炎症的调节,但免疫炎症机制的存在无疑成为白内障预防、延缓发展以及调节晶状体再生过程的重要突破口。

AMD 是一种慢性进行性视网膜退行性疾病,炎症和氧化应激在其发病机制中的重要作用以及新生血管性 AMD 的炎症反应过程不容忽视。视网膜色素上皮细胞、小胶质细胞等眼内免疫监视细胞在外界抗原诱发的系列反应和自身衰老的过程中逐渐引起促氧化与抗氧化信号之间失衡,导致组织过度氧化应激、相关炎症过程、免疫反应失调以及血-视网膜屏障受损,引发免疫系统的适应性反应。同时,衰老细胞分泌多种促炎细胞因子和趋化因子,这些介质进一步刺激小胶质细胞或巨噬细胞和组织补体系统<sup>[18]</sup>。补体途径是 AMD 中研究较彻底的免疫途径,C3、C5、C5b-9 (膜攻击复合物) 的参与加剧了 AMD 发展,最近几项临床研究证实,抑制 C3 补体的激活能延缓干性 AMD 的进

展。在新生血管性 AMD 眼内,巨噬细胞、小胶质细胞、中性粒细胞等多种免疫细胞过度激活构成了其炎症成分,实验性去除巨噬细胞可减少脉络膜新生血管的形成。除了上述过程,模式识别受体和炎症小体复合物等也在 AMD 发病中起作用<sup>[19]</sup>。VEGF 靶向治疗已成为 AMD 的主流治疗模式,涵盖抗炎靶向的眼内抗 VEGF 制剂也取得了一定效果。因此,深入研究各免疫分子在 AMD 发生和发展过程中的具体功能及作用途径有助于探讨 AMD 免疫治疗的新方法和新靶点。

#### 4 免疫性炎症广泛参与眼病的发病过程

炎症因子的调控、炎症细胞的调节广泛参与眼病的发生和发展过程。眼组织物理屏障、血-视网膜屏障、脉络膜-视网膜屏障的破坏及炎症细胞的募集、迁移和活化可破坏正常组织的免疫豁免。目前研究较为深入的免疫炎症相关性眼病,如干眼和翼状胬肉,已在治疗方案中明确了抑制免疫炎症的重要性。在这 2 类眼表疾病的发病中,IL-1、IL-6 和 TNF- $\alpha$  炎症因子及募集的巨噬细胞、树突状细胞、中性粒细胞和活化 T 细胞破坏眼表上皮屏障。目前,已明确 T 细胞参与干眼发生机制,Th1/Th2 之间的失衡导致了 IFN- $\gamma$  在更严重的干燥综合征患者血液、唾液、泪液、结膜中含量升高,Th17 反应性与更严重的病变相关。因此,靶向抗炎药、间充质干细胞治疗、抗淋巴血管生成、JAK 抑制剂等新型治疗方法正围绕着抑制免疫炎症在治疗干眼和翼状胬肉中不断发展。

另外 2 种免疫炎症相关性眼病——糖尿病视网膜病变(diabetic retinopathy, DR)和视网膜静脉阻塞(retinal vein occlusion, RVO)是中老年群体视力下降的常见原因,二者均为血管病变引起的眼内免疫炎症激活刺激新生血管、黄斑水肿形成的病理过程。在 DR 动物模型和 DR 患者的不同阶段中已广泛检测到慢性低度炎症过程。炎症细胞因子 TNF- $\alpha$ 、IL-6、IL-8 和 IL-1 的显著上调已被证明与疾病的炎症程度相关<sup>[20]</sup>,缺血缺氧的过程中白细胞的趋化和黏附上调炎症细胞因子表达,引起神经胶质细胞激活,炎症增强,反过来又导致白细胞异常和视网膜血流减慢,形成了一个正反馈回路,加重缺血,应用针对白细胞表面分子 CD18 或 ICAM-1 的抗体可减少白细胞黏滞和减轻血管病变。目前 RVO 和 DR 的治疗仍依赖于糖皮质激素和抗 VEGF 药物玻璃体腔内注射,大多数最新治疗策略集中于减轻黄斑水肿和新生血管形成。我们希望基于免疫炎症对 RVO 和 DR 发病机制的进一步研究找到新的治疗靶点,为开发新的早期干预措施提供目标。

#### 5 关注免疫炎症调控治疗眼病的新策略,完善多元诊疗体系

无论是经典的免疫炎症性眼病,还是最近研究发现的有免疫炎症参与的眼病,其免疫炎症过程的核心发病机制为免疫系统的过度激活,因此在疾病尚未对眼部组织造成损伤的情况下需要依据各种机制之间的平衡来维持眼部免疫稳态,以减少眼部组织的损伤。传统且普遍的治疗方法是局部或全身应用糖皮质激素类药物,联合或不联合其他抗炎药物。大多数经典的免疫炎症性眼病对糖皮质激素类药物反应迅速。本团队通过单细胞测序对糖皮质激素治疗非感染性葡萄膜炎的机制进行了深入研究,证明糖皮质激素可抑制致病性/增生性 T 细胞和浆细胞的功能,减弱非感染性葡萄膜炎中髓系细胞及自然杀伤相关细胞间的相互作用,抑制多种炎症细胞的黏附和转移。然而糖皮质激素类药物应用的严重不良反应值得关注,此外,糖皮质激素无效、糖皮质激素抵抗类疾病(如白塞病)的存在,也是探索毒性更低、更具特异性的免疫炎症性眼病治疗方法的动力。

20 世纪末期对免疫抑制剂的药理学和治疗学发展有了更深入的认识,甲氨喋呤、环磷酰胺等药物治疗的适应证从恶性肿瘤扩大到了其他自身免疫性疾病,治疗后者具有更高的特异性,后续发展的环孢素、他克莫司、吗替麦考酚酯等已在眼科疾病治疗中发挥作用。免疫抑制剂的应用避免了糖皮质激素的不良反应,但其本身也有相应的药物不良反应,应用前及应用过程中应定期观察,必要时停药或调整用药方案。

21 世纪初期随着生物医学研究的进步,生物制剂的诞生为免疫炎症性眼病的有效治疗带来了新的福音。目前已有 40 多种生物制剂上市且被批准用于自身免疫性系统性疾病的治疗,可抑制免疫驱动的炎症途径的不同方面。已用于免疫性眼病的临床研究主要有:(1) TNF- $\alpha$  抑制剂,包括英夫利昔单抗(infliximab)、阿达木单抗(adalimumab)、依那西普(etanercept)、戈利木单抗(golimumab)和 certolizumab pegol;(2) IL-1 受体拮抗剂(阿那白滞素,anakinra);(3) IL-6 抑制剂(托珠单抗,tocilizumab);(4) IL-23 抑制剂(优特克单抗,ustekinumab);(5) IL-17 抑制剂(苏金单抗,secukinumab);(6) B 细胞抑制剂(抗 CD20、利妥昔单抗 rituximab);(7) T 细胞共刺激抑制剂(抗 CTLA-4、abatacept);(8) GM-CSF 抑制剂(mavrilimumab,otilimab,gimsilumab)。虽然已有诸多临床研究指向了生物制剂的应用前景,例如本团队系列研究表明阿达木单抗可有效治疗不同

类型葡萄膜炎,但生物制剂在免疫炎症性眼病治疗中的研究远少于对全身相关疾病的研究。

对常规免疫治疗无效的难治性眼病患者,除了可尝试具有高度靶向的生物制剂或小分子抑制剂外,眼内应用长效抗炎药物,如地塞米松玻璃体内植入剂、氟轻松玻璃体内长效缓释剂,不失为值得尝试的治疗方案。局部糖皮质激素的应用减少了全身药物的使用,但随着临床应用病例的增多,局部长效抗炎药物的并发症也不容忽视,如白内障、高眼压等。本团队的临床研究表明,长效局部药物虽对远期疗效有明显的辅助作用,但不能取代全身药物治疗,因此眼内应用长效抗炎药物仍然是一些局限性难治性免疫炎症性眼病的备选或辅助联合治疗方案。

最后,不同的免疫炎症性眼病及免疫炎症相关性眼病的治疗终点和治疗方法有所不同,但抑制免疫反应对自身组织的攻击和减少炎症副产物的产生是大多数经典免疫炎症性眼病的治疗原则。除疾病异质性导致治疗方法的差异外,个体化治疗亦是免疫炎症性眼病治疗的重点,药物的选择应取决于病因、临床表现、疾病的严重程度以及给药途径对患者的适宜性,并且免疫炎症性眼病的发生多存在与全身免疫因子相互作用的机制,使眼部炎症表型也有所不同,因此需要采用多元评估以及联合治疗的方案,建立基于全身免疫状态的多学科联动诊疗体系,以增加医疗研究者在免疫炎症性眼病自然病史、疗效等方面的交叉与融合,为整合医学理论及制定更为整体化、全局性的治疗方案提供有力依据。

眼科医生应充分了解免疫炎症性疾病在眼科疾病发生和发展中的机制,关注免疫调控在各种眼科疾病中的作用机制及相关眼病的免疫疗法研究进展,深入探讨免疫炎症调控治疗眼病的新策略,以更好地指导临床实践。

**利益冲突** 所有作者均声明不存在任何利益冲突

**志谢** 感谢黄兆豪、彭雪宁、何大全在文章撰写过程中提出有意义的修稿建议

**作者贡献声明** 苏文如:参与文章选题、撰写、文章智力性内容审核和定稿;陶天玉:参与文章撰写和修改

## 参考文献

- [1] Hassanpour K, H ElSheikh R, Arabi A, et al. Peripheral ulcerative keratitis: a review [J]. *J Ophthalmic Vis Res*, 2022, 17(2): 252-275. DOI: 10.18502/jovr.v17i2.10797.
- [2] Fabiani C, Sota J, Sainz-de-la-Maza M, et al. Effectiveness of TNF- $\alpha$  blockade in the treatment of refractory non-infectious scleritis: a multicentre study [J]. *Clin Exp Rheumatol*, 2020, 38(6): 1138-1144.
- [3] Pisa M, Pansieri J, Yee S, et al. Anterior optic pathway pathology in CNS demyelinating diseases [J/OL]. *Brain*, 2022 [2022-07-05]. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/35134111/>. DOI: 10.1093/brain/awac030.
- [4] Tan S, Ng TK, Xu Q, et al. Vision improvement in severe acute isolated optic neuritis after plasma exchange treatment in Chinese population: a prospective case series study [J/OL]. *Ther Adv Neurol Disord*, 2020, 13: 1756286420947977 [2022-07-05]. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32913445/>. DOI: 10.1177/1756286420947977.
- [5] Markham A. Teprotumumab: first approval [J]. *Drugs*, 2020, 80(5): 509-512. DOI: 10.1007/s40265-020-01287-y.
- [6] Weiner DM, Clark AK, Bhansali RS, et al. Usage and safety of topical tacrolimus in patients with mycosis fungoides [J]. *Clin Exp Dermatol*, 2022, 47(6): 1200-1201. DOI: 10.1111/ced.15162.
- [7] Jager MJ, Shields CL, Cebulla CM, et al. Uveal melanoma [J/OL]. *Nat Rev Dis Primers*, 2020, 6(1): 24 [2022-07-06]. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32273508/>. DOI: 10.1038/s41572-020-0158-0.
- [8] Basile MS, Mazzone E, Fagone P, et al. Immunobiology of uveal melanoma: state of the art and therapeutic targets [J/OL]. *Front Oncol*, 2019, 9V: 1145 [2022-07-06]. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31750244/>. DOI: 10.3389/fonc.2019.01145.
- [9] Wolkow N, Jakobiec FA, Afrogheh AH, et al. Programmed cell death 1 ligand 1 and programmed cell death 1 ligand 2 are expressed in conjunctival invasive squamous cell carcinoma: therapeutic implications [J]. *Am J Ophthalmol*, 2019, 200: 226-241. DOI: 10.1016/j.ajo.2018.12.020.
- [10] Bonm AV, Gibson AW, Holmberg LA, et al. A single-center retrospective analysis of outcome measures and consolidation strategies for relapsed and refractory primary CNS lymphoma [J]. *J Neurooncol*, 2021, 151(2): 193-200. DOI: 10.1007/s11060-020-03648-9.
- [11] Soussain C, Malaise D, Cassoux N. Primary vitreoretinal lymphoma: a diagnostic and management challenge [J]. *Blood*, 2021, 138(17): 1519-1534. DOI: 10.1182/blood.202008235.
- [12] Yuan J, Wu S, Wang Y, et al. Inflammatory cytokines in highly myopic eyes [J/OL]. *Sci Rep*, 2019, 9(1): 3517 [2022-07-07]. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30837544/>. DOI: 10.1038/s41598-019-39652-x.
- [13] Lin MY, Lin IT, Wu YC, et al. Stepwise candidate drug screening for myopia control by using zebrafish, mouse, and Golden Syrian Hamster myopia models [J/OL]. *EBioMedicine*, 2021, 65: 103263 [2022-07-07]. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33691248/>. DOI: 10.1016/j.ebiom.2021.103263.
- [14] Shestopalov VI, Spurlock M, Gramlich OW, et al. Immune responses in the glaucomatous retina: regulation and dynamics [J/OL]. *Cells*, 2021, 10(8): 1973 [2022-07-08]. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/34440742/>. DOI: 10.3390/cells10081973.
- [15] Chen H, Cho KS, Vu T, et al. Author correction: commensal microflora-induced T cell responses mediate progressive neurodegeneration in glaucoma [J/OL]. *Nat Commun*, 2018, 9(1): 3914 [2022-07-08]. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30237502/>. DOI: 10.1038/s41467-018-06428-2.
- [16] Logan CM, Bowen CJ, Menko AS. Induction of immune surveillance of the dysmorphic lens [J/OL]. *Sci Rep*, 2017, 7(1): 16235 [2022-07-08]. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29176738/>. DOI: 10.1038/s41598-017-16456-5.
- [17] Xu H, Chen M, Forrester JV, et al. Cataract surgery induces retinal pro-inflammatory gene expression and protein secretion [J]. *Invest Ophthalmol Vis Sci*, 2011, 52(1): 249-255. DOI: 10.1167/iovs.10-6001.
- [18] Chen M, Xu H. Parainflammation, chronic inflammation, and age-related macular degeneration [J]. *J Leukoc Biol*, 2015, 98(5): 713-725. DOI: 10.1189/jlb.3RI0615-239R.
- [19] Kauppinen A, Paterno JJ, Blasiak J, et al. Inflammation and its role in age-related macular degeneration [J]. *Cell Mol Life Sci*, 2016, 73(9): 1765-1786. DOI: 10.1007/s00018-016-2147-8.
- [20] Boss JD, Singh PK, Pandya HK, et al. Assessment of neurotrophins and inflammatory mediators in vitreous of patients with diabetic retinopathy [J]. *Invest Ophthalmol Vis Sci*, 2017, 58(12): 5594-5603. DOI: 10.1167/iovs.17-21973.

(收稿日期:2022-07-15 修回日期:2022-07-20)

(本文编辑:尹卫靖 刘艳)