

硫唑嘌呤联合糖皮质激素治疗原发性视网膜血管炎

周婉瑜 张美芬 胡天圣

Efficacy of azathioprine combined with glucocorticoid on treatment of idiopathic retinal vasculitis

Zhou Wanyu, Zhang Meifen, Hu Tiansheng. Department of Ophthalmology, Peking Union Medical College Hospital, Beijing 100730, China

Abstract Objective Idiopathic retinal vasculitis (IRV) is a refractory ocular disease in clinic. Its pathogenesis is below understanding. The combination of azathioprine and glucocorticoid has been utilized to treat IRV, but the literature about its safety and effectiveness is seldom known. Present study was to explore the efficacy of azathioprine combined with glucocorticoid on the treatment of IRV. **Methods** A retrospective study was performed on 37 eyes of 23 cases with IRV for over 9 years at Peking Union Medical College Hospital. Ocular inflammation, visual acuity, adverse effect of azathioprine, recurrence rate of disease and oral dosage of prednisone (prednisolone) were assessed before and after treatment with azathioprine. **Results** After treatment with azathioprine combined with glucocorticoid, the grade of inflammatory vitreous cells was significantly subsided in comparison with before treatment ($Z = 5.26, P < 0.01$). The numbers of eyes with vitreous opacity, macular edema, bleeding and exudation were significantly reduced ($\chi^2 = 13.840, 26.240, 6.65, 12.170, P < 0.01$ respectively). The visual acuity improved in 62.2% of eyes and unchanged in 27.0% of eyes after treatment in comparison with before treatment ($\chi^2 = 11.31, P = 0.01$). The dosage of prednisone (prednisolone) was tapered in 65.2% of patients after usage of azathioprine. The mean recurrence rate of ocular inflammation was (6.11 ± 1.76) times, before and (2.44 ± 1.81) times after usage of azathioprine, indicating a statistically significant difference between them ($t' = 6.633, P = 0.000$). The mild adverse effect was found in 3 patients. **Conclusion** The combination of azathioprine and glucocorticoid is safe and effective for the treating procedure of IRV.

Key words idiopathic retinal vasculitis; azathioprine; glucocorticoid

摘要 目的 探讨硫唑嘌呤联合糖皮质激素对原发性视网膜血管炎 (IRV) 的疗效。**方法** 回顾性分析 23 例 (37 眼) IRV 患者硫唑嘌呤联合糖皮质激素治疗前后眼部炎症、视力情况、不良反应、复发率及口服泼尼松 (龙) 的剂量。**结果** 硫唑嘌呤联合糖皮质激素治疗后所有患者的眼部炎症缓解, 62.2% 的患眼视力提高, 27.0% 保持不变, 无严重不良反应发生, 复发率降低, 65.2% 的患者应用泼尼松 (龙) 的剂量减少。**结论** 硫唑嘌呤联合泼尼松 (龙) 治疗 IRV 是安全有效的。

关键词 原发性视网膜血管炎; 硫唑嘌呤; 糖皮质激素

分类号 R 774 R 988.1 **文献标识码** A **文章编号** 1003-0808(2009)03-0222-04

原发性视网膜血管炎 (idiopathic retinal vasculitis, IRV) 由于缺乏早期病例的病理标本及实验性 IRV 的模型, 其发病机制尚不明确^[1]。目前的研究结果显示 IRV 的发生与 CD4⁺T 淋巴细胞密切相关, 其产生血管细胞黏附分子及细胞间黏附分子-1。二者间相互作用促使细胞因子及趋化因子的释放, 导致炎性细胞侵犯血管壁, 主要侵犯视网膜静脉, 亦可累及视网膜动脉,

使炎性细胞环绕血管导致视网膜出血、渗出及血管鞘形成^[1]。IRV 患者血清中 ICAM-1 在活动期升高, 缓解期降至正常^[2]。本文回顾性分析硫唑嘌呤联合糖皮质激素对 23 例 (37 眼) IRV 患者治疗的疗效。

1 资料与方法

1.1 一般资料

1998 年 2 月 ~ 2006 年 12 月在北京协和医院眼科临床诊断为 IRV 的患者 23 例 (37 眼)。其中男 15 例 (25 眼), 女 8 例 (12 眼); 发病年龄 9 ~ 49 岁, 平均

作者单位: 100730 北京协和医院眼科 (周婉瑜, 进修医师, 现在中国中医科学院西苑医院眼科, 北京 100091)

通讯作者: 张美芬 (Email: meifen_zhang@hotmail.com)

(27.8 ± 12.0) 岁; 双眼发病者 16 例, 其中 2 眼无光感, 单眼发病者 7 例; 病程 2 周 ~ 54 个月, 平均 (15.4 ± 17.2) 个月。全部病例均在外院经糖皮质激素治疗, 主要为静脉点滴地塞米松或口服泼尼松治疗, 其中 1 例长达 4 年之久。已有 7 例 (13 眼) 出现并发性白内障。至我院后所有患者经荧光素眼底血管造影 (fundus fluorescein angiography, FFA) 及光学相干断层扫描 (optical coherence tomography, OCT) 检查证实均为中央型或后极型 IRV, 其中中央型 6 例 (8 眼), 后极型 17 例 (29 眼)。所有患者用药前均检测血常规、尿常规、肝肾功能、血沉、抗核抗体、结核菌素试验、血管紧张素转换酶、快速梅毒血清抗体、排除合并系统性疾病的血管炎及感染所致的血管炎。

1.2 方法

1.2.1 硫唑嘌呤的用法

所有患者均经过糖皮质激素治疗, 至我院后加服硫唑嘌呤。硫唑嘌呤治疗的指征为: (1) 对糖皮质激素治疗效果不明显; (2) 对糖皮质激素治疗有效, 减量后复发; (3) 病变累及黄斑部。硫唑嘌呤口服开始剂量为 50 mg, 每日 2 次, 如无不良反应, 改为 50 mg, 每日 3 次, 最大剂量为 100 mg, 每日 2 次。每周检查血常规, 连续 8 周, 如白细胞 < 4 × 10⁹/L, 立即停药, 并来复诊。待白细胞恢复正常后, 根据病情调整硫唑嘌呤剂量。当炎症缓解 (玻璃体混浊、黄斑水肿、视网膜出血及渗出明显减轻或消失) 后调整硫唑嘌呤剂量, 每 2 ~ 3 个月递减 50 mg。

1.2.2 糖皮质激素的用法

采用口服泼尼松, 首次剂量为 50 mg, 每日 1 次, 如肝功能异常, 则应改服泼尼松龙, 剂量不变。1 周后减为 40 mg, 以后每周递减 5 mg, 至 30 mg 服完 1 周后改为隔日口服 50 mg, 服 5 次后减为 40 mg, 以后每 5 次减 5 mg, 至 20 mg 服完后, 继续隔日口服, 每 5 次减 2.5 mg, 至 2.5 mg。

1.2.3 剂量调整

根据病情停药, 先停用糖皮质激素, 后停用硫唑嘌呤。每月查肝肾功能。至 2007 年 12 月, 17 例停药, 6 例继续服药。

1.2.4 疗效及不良反应观察

比较硫唑嘌呤联合糖皮质激素治疗前后患者的眼部炎症、视力、服药后的不良反应、眼部病变的复发频率及口服泼尼松 (龙) 的剂量。炎症复发主要表现为玻璃体内细胞增加, 或出现新鲜的眼底病变。

1.3 统计学方法

采用 SPSS 13.0 统计学软件对数据进行分析。药物治疗前后的眼部炎症反应和视力改变情况以眼数和百分数表示, 采用校正 χ^2 检验和秩和检验对治疗前后的效果进行比较。治疗前后的眼部炎症复发率以 $\bar{x} \pm s$

表示, 两组间的比较采用校正 t 检验。 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

23 例患者在我院就诊后随诊时间均超过 1 年, 根据眼部炎症、视力、不良反应、复发率及口服泼尼松 (龙) 的剂量评价硫唑嘌呤对 IRV 的疗效。

2.1 眼部炎症

37 眼治疗后玻璃体混浊、黄斑水肿、视网膜出血及渗出显著改善 (图 1, 2; 表 1, 2)。玻璃体内炎症细胞分级标准: 10 ~ 30 个细胞为 +; 31 ~ 50 个细胞为 ++; > 51 个细胞为 +++。黄斑水肿的改善以 OCT 为准。联合方案可使炎症活动减轻, 治疗前后玻璃体炎症分级情况和眼部活动性炎症情况见表 1 及表 2。

表 1 治疗前后玻璃体内炎症细胞分级 (眼数)

Table 1 Grade of inflammatory vitreous cells before and after treatment (eyes)

	-	+	++	+++
Pre-treated	10	7	10	10
Post-treated	27	8	2	0

$Z = 5.26, P < 0.01$ (Rank test)

表 2 治疗前后眼部活动性炎症情况 (眼数)

Table 2 Ocular active inflammation before and after treatment (eyes)

n	Vitreous opacity		Macular edema		Bleeding		Exudation		
	with	without	with	without	with	without	with	without	
Pre-treated	37	27	10	29	8	16	21	26	11
Post-treated	37	10	27	6	31	5	32	10	27
χ^2	13.840		26.240		6.65		12.170		
P	0.000		0.000		0.01		0.000		

(Correct χ^2 test)

2.2 治疗前后的视力改变

37 眼仅用糖皮质激素治疗时视力 ≥ 0.5 者 13 眼, 占 35.14%; 糖皮质激素联合硫唑嘌呤治疗后视力 ≥ 0.5 者 27 眼, 占 72.97%。治疗后 23 眼 (62.2%) 视力提高, 10 眼 (27.0%) 保持不变, 4 眼 (10.8%) 视力下降, 其中 3 眼因并发性白内障视力下降 (表 3)。

表 3 治疗前后视力情况 (眼数/%)

Table 3 Visual acuity before and after treatment (eyes/%)

n	Vision acuity				
	≤ 0.1	0.12 - 0.4	0.5 - 0.8	≥ 1.0	
Pre-treated	37	18/48.6	6/16.2	6/16.2	7/18.9
Post-treated	37	6/16.2	4/10.8	13/35.1	14/37.8

$\chi^2 = 11.31, P = 0.01$ (Correct χ^2 test)

2.3 服药后的不良反应

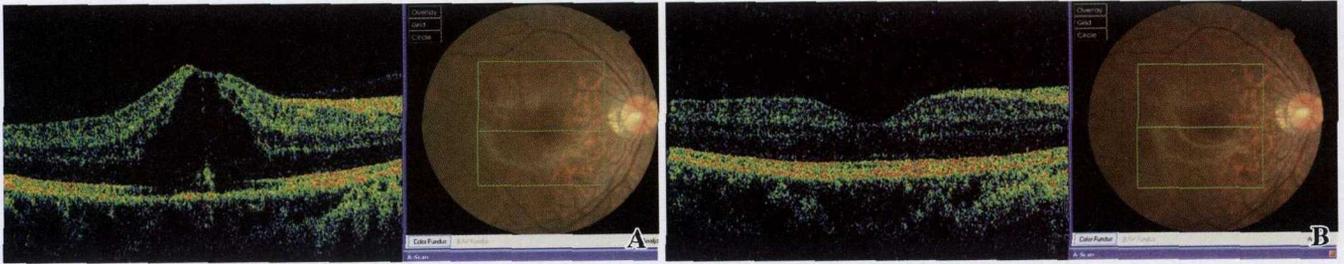


图1 原发性视网膜血管炎治疗前后的OCT变化 A:治疗前 B:治疗后

Fig.1 The OCT change of one patient with idiopathic retinal vasculitis before and after treatment A: before treatment B: after treatment

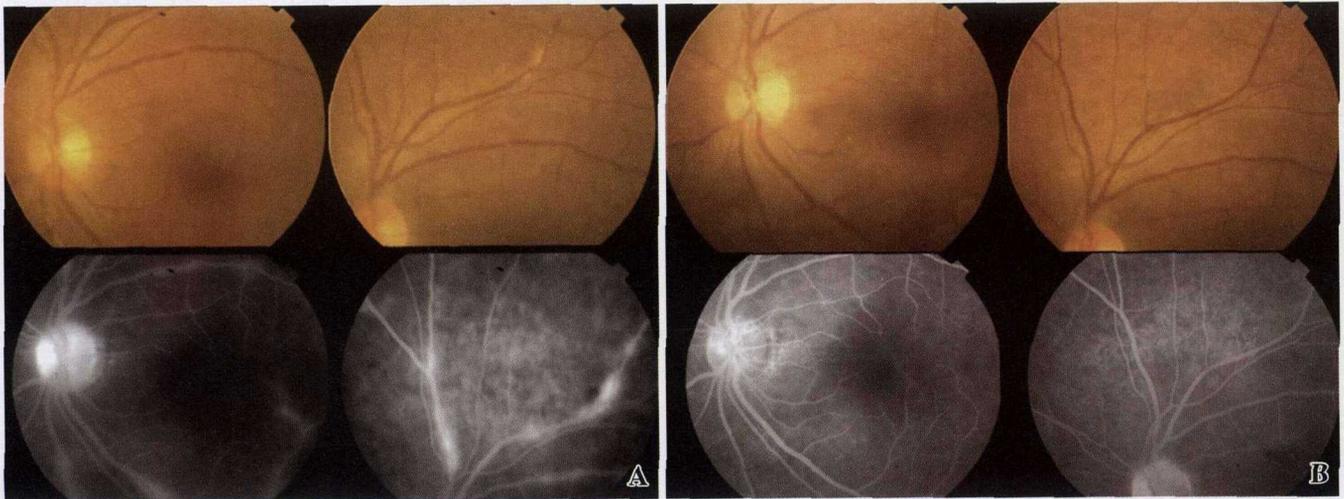


图2 原发性视网膜血管炎治疗前后的FFA变化 A:治疗前 B:治疗后

Fig.2 The FFA change of one patient with idiopathic retinal vasculitis before and after treatment A: before treatment B: after treatment

所有患者随诊1年以上,6例继续接受硫唑嘌呤治疗,17例结束糖皮质激素及硫唑嘌呤治疗,其中3例发生了不良反应,白细胞减少者1例,脱发者2例。

2.4 眼部炎症的复发率

本组23例患者均采用联合方案治疗。11例单纯口服泼尼松(龙)及加服硫唑嘌呤联合治疗均满1年,其中9例病情稳定后停药,2例仍在服药。12例患者单纯口服泼尼松(龙)不足1年,因病情无好转或频繁复发加服硫唑嘌呤,其中5例口服硫唑嘌呤不满1年病情稳定而停药,3例口服硫唑嘌呤超过1年病情稳定而停药,4例口服硫唑嘌呤超过1年,仍在服药。37眼中15眼无复发停药,其余22眼中18眼复发,复发率为48.65%,与加服硫唑嘌呤前比较,差异有统计学意义($P=0.000$)。口服硫唑嘌呤前平均复发(6.11 ± 1.76)次,口服后平均复发(2.44 ± 1.81)次($t' = 6.633, P=0.000$)。17例停药后随诊1年以上,仅有2例眼前节炎症复发,局部滴用泼尼松龙滴眼液后炎症消失。6例目前继续治疗。

2.5 口服泼尼松的剂量

23例口服硫唑嘌呤后,15例(65.2%)初始口服泼尼松(龙)减量,6例(26.0%)初始口服泼尼松(龙)剂量不变,此后逐渐减量。2例既往糖皮质激素用量不详。17例眼部炎症缓解后先停用泼尼松(龙),继续口服硫唑嘌呤,炎症无复发后停用硫唑嘌呤。

3 讨论

视网膜血管炎分为3类:(1)合并系统性疾病(如系统性红斑狼疮、多发性硬化、结节病、白塞病、大动脉炎、结节性多发性动脉炎等);(2)感染(如真菌、梅毒、结核、病毒、弓形体等);(3)IRV。应用硫唑嘌呤治疗葡萄膜炎已有30余年。早期临床报道应用硫唑嘌呤治疗IRV及白塞病,之后的回顾性研究支持硫唑嘌呤治疗IRV^[2-3]。Greenwood等^[4]回顾性分析了应用糖皮质激素联合硫唑嘌呤治疗34例葡萄膜炎的疗效,结果表明口服硫唑嘌呤后所有患者复发率降低,60%的患者糖皮质激素减量,多数患者炎症改善,仅有8例因不良反应而停药。Yazici等^[5]采用随机、对照、双盲的方法观察硫唑嘌呤对白塞病的疗效,随诊2年。结果

提示硫唑嘌呤联合糖皮质激素对白塞病的治疗优于单纯糖皮质激素。近年国外文献也有应用免疫抑制剂治疗白塞病及 IRV 的报道^[6-7]。

硫唑嘌呤是嘌呤核苷类似物,口服后在体内转化为 6-巯基嘌呤,继而抑制 DNA 复制与 RNA 转录,导致外周血的淋巴细胞数量减少、功能降低,对 T 淋巴细胞的抑制效应更加显著,最后抑制细胞因子 IL-2 的合成而使炎症缓解^[8]。硫唑嘌呤对于少数伴有淋巴细胞减少的患者,可降低甲基转移酶活性而诱发硫唑嘌呤细胞毒性代谢产物,导致严重的骨髓抑制^[9],这种遗传性酶缺乏的发生率约为 1/300^[10]。多数文献报道应用低剂量硫唑嘌呤的不良反应较少^[11]。硫唑嘌呤最常见的不良反应是恶心、呕吐及腹泻,约有 15% ~ 30% 的患者因出现消化系统不良反应而终止治疗^[12]。骨髓抑制、白细胞和血小板减少是常见的不良反应,其他的有继发感染、胃炎和脱发。

本研究采用硫唑嘌呤联合糖皮质激素治疗 IRV,随着病情好转,先递减糖皮质激素用量,再递减硫唑嘌呤用量,以此观察硫唑嘌呤的治疗效果。加服硫唑嘌呤可减轻眼部炎症,提高视力,降低复发率,是治疗 IRV 安全有效的方法。逐步增加硫唑嘌呤用量的方法可减少胃肠不良反应并逐渐增加患者的依从性。硫唑嘌呤和糖皮质激素联合应用有互补作用,可缓解单独应用硫唑嘌呤白细胞下降的不良反应。部分患者治疗后视力不提高,与并发白内障有关,因此,不能单从视力判断疗效。

参考文献

- 1 Secchi AG, Tognon MS, Piermarocchi S, et al. Idiopathic retinal vasculitis. // BenEzra D, ed. Ocular inflammation: Basic and clinical concepts [M]. London: Livery House, 1999: 268 - 274
- 2 Newell FW, Krill AE. Treatment of uveitis with azathioprine (Imuran) [J]. Trans Ophthalmol Soc UK, 1967, 87: 499 - 511
- 3 Lessof MH, Jeffry DB, Lehner T, et al. Corticosteroids and azathioprine: their use in Behcet's syndrome. // Lehner T, Barnes CG, eds. Behcet's syndrome: clinical and immunological features [M]. London: Academic Press, 1979: 218 - 226
- 4 Greenwood AJ, Stanford MR, Graham EM. The role of azathioprine in the management of retinal vasculitis [J]. Eye, 1998, 12: 783 - 788
- 5 Yazici H, Pazarli H, Barnes CG, et al. A controlled trial of azathioprine in Behcet's syndrome [J]. N Engl J Med, 1990, 322: 281 - 285
- 6 Evereklioglu C. Current concepts in the etiology and treatment of Behcet disease [J]. Surv Ophthalmol, 2005, 50(4): 297 - 350
- 7 Bali T, Saxena S, Kumar D, et al. Response time and safety profile of pulsed oral methotrexate therapy in idiopathic retinal periphlebitis [J]. Eur J Ophthalmol, 2005, 15(3): 374 - 378
- 8 Jabs DA, Rosenbaum JT, Foster CS, et al. Guidelines for the use of immunosuppressive drugs in patients with ocular disorders: recommendations of expert panel [J]. Am J Ophthalmol, 2000, 130: 492 - 513
- 9 Anstey A, Lennard L, Mayou SC, et al. Pancytopenia related to azathioprine: an enzyme deficiency caused by a common genetic polymorphism [review] [J]. J R Soc Med, 1992, 85: 752 - 756
- 10 Weinshilboum RM, Sladek SL. Mercaptopurine pharmacogenetics: monogenic inheritance of erythrocyte thiopurine methyltransferase activity [J]. Am J Hum Genet, 1980, 32: 651 - 662
- 11 杨培增. 葡萄膜炎 [M]. 北京: 人民卫生出版社, 1998: 4
- 12 Kin EC, Foster CS. Immunomodulatory therapy for the treatment of ocular inflammatory disease: evidence-medicine recommendations for use [J]. Intern Ophthalmol Clin, 2006, 42: 141 - 164

(收稿:2008-06-23 修回:2008-12-18)

(本文编辑:尹卫靖)

读者·作者·编者

欢迎浏览本刊网站

《眼科研究》新的网站已经开通,欢迎浏览相关信息并留言。网站域名: <http://ykjy.chinajournal.net.cn>

本刊对作者署名的要求

作者署名应符合 5 个条件:参与论证、参与研究、参与写作、能够答辩、承担责任。作者名次按对论文贡献的大小排序列于文题下方,并应在投稿时确定,在编排过程中不应再做变更或增减。有英文文题的论著和综述,应有作者姓名的汉语拼音列于英文文题之下。作者中如有外籍作者,应征得本人同意,并附外籍作者同意刊登的信件。文章如果在国外完成,应提供国外作者(单位)同意以国内作者为第一作者在国内发表的证明信。

本刊对图表的要求

表采用三线表,表内容用英文;表题用中、英两种文字且中文在上,英文在下,分别用表 1、表 2 和 Tab. 1, Tab. 2 列于表上方;只有一个表者标为表 1。线条图用电脑绘图软件绘图,激光打印,附在文后;照片少而精,最多控制在 4 ~ 6 幅即可。彩色、黑白均可,图像清晰,对比度好,尺寸一致,需说明的部位应加箭头或字母,背面注明作者姓名、序号及上下方向。线条图和照片的图题和图说明用中英两种文字,用图 1、图 2 和 Fig. 1, Fig. 2 列于图下方,且中文在上,英文在下;只有一幅图者标为图 1。图中需要文字说明的地方用英文。

(本刊编辑部)