



[DOI] 10.3969/j.issn.1001-9057.2021.05.003

<http://www.lcnkzz.com/CN/10.3969/j.issn.1001-9057.2021.05.003>

· 综述与讲座 ·

脊柱关节炎相关性葡萄膜炎的诊治进展

李璐 赵潺 刘金晶 郑文洁

【摘要】 脊柱关节炎(SpA)是以脊柱、外周关节和关节组织炎症为特点的一组全身慢性炎症性疾病。SpA 不仅累及关节,还可侵犯其他组织。眼部受累是 SpA 最常见的关节外表现,以急性前葡萄膜炎最为常见,常表现为单眼突然发作的眼红、眼痛、畏光及视力下降,有反复发作倾向。眼科专家需同风湿免疫科专家密切合作,对前葡萄膜炎患者应尽早筛查 SpA,以免延误治疗。一线治疗药物仍为糖皮质激素,大部分患者局部治疗有效,对于难治性、复发性葡萄膜炎患者则需全身糖皮质激素、改善病情的抗风湿药或生物制剂治疗,首选肿瘤坏死因子- α 单克隆抗体。本文现对 SpA 相关性葡萄膜炎的诊治进展作一综述。

【关键词】 脊柱关节炎相关性葡萄膜炎; 临床表现; 早期筛查; 治疗

【中图分类号】 R593.9

【文献标识码】 A

脊柱关节炎(SpA)是一组以炎性腰背痛为主要临床表现,以脊柱、外周关节和关节组织炎症为特点的慢性全身炎症性疾病,包括强直性脊柱炎、银屑病关节炎、炎症性肠病性关节炎、反应性关节炎和外周型脊柱关节炎。SpA 可出现关节外表现,如眼部受累、银屑病、炎症性肠病和实质脏器受累等。任何类型 SpA 均可出现眼部受累,约有 1/3 表现为葡萄膜炎,葡萄膜炎也是 SpA 最常见的关节外表现^[1]。SpA 的脊柱关节症状多在葡萄膜炎表现前出现,然而葡萄膜炎往往成为引起医患双方关注的首要脏器损伤。葡萄膜包括虹膜、睫状体和脉络膜,葡萄膜炎根据累及的解剖结构分为前、中、后和全葡萄膜炎。其中,单侧急性前葡萄膜炎(AAU)是 SpA 相关眼部炎症中最为常见的类型,约占 60%~90%^[2],约 50% 患者可能出现病情反复^[3]。其他眼部表现也可出现,如后葡萄膜炎、巩膜外层炎、巩膜炎和角膜炎等。由于目前循证医学证据相对较少,难治性人类白细胞抗原(HLA)-B27 或 SpA 相关 AAU 仍是眼科和风湿免疫科医生面临的重大挑战。

一、临床表现

SpA 相关性 AAU 以急性发作的虹膜和睫状体炎症为特点,强直性脊柱炎和反应性关节炎患者更易出

现典型 AAU,常单眼发作,部分患者为双眼交替发作;银屑病关节炎或炎症性肠病关节炎可出现非典型表现,包括双侧发作、隐匿起病、慢性病程、非前葡萄膜炎(如中间型葡萄膜炎等)^[4,5]。SpA 相关性 AAU 多易复发,发作间期从数周至数年不等。一般在起病早期复发较为频繁,随着病程延长复发频率降低^[6]。前房积脓、红细胞沉降率升高和男性是经常复发的高危因素^[7]。

AAU 典型临床表现为前驱期仅出现局部感觉异常,随后可因睫状肌痉挛、眼前房炎症而出现畏光和眼部突然疼痛,伴角膜缘充血、瞳孔缩小、视物模糊,视力损伤程度存在个体差异^[2]。血液-虹膜屏障严重破坏可导致白细胞直接在前房沉积,引起前房积脓。详细的散瞳眼部检查一般可确定葡萄膜炎解剖类型并对前房炎症水平分级,少数情况下需行眼底荧光素血管造影、眼部 B 超等辅助检查。部分 AAU 患者可在裂隙灯下直接观察到纤维蛋白渗出、虹膜与晶状体粘连等并发症。由于眼内释放前列腺素等原因,一般 SpA 相关 AAU 急性发作期的眼内压较对侧眼降低,有助于和病毒性前葡萄膜炎等鉴别。但少数 SpA 相关性 AAU 可因瞳孔闭锁、睫状体和小梁网炎症导致房水流出受阻,局部皮质类固醇类药物的不良反应等原因引起眼内压升高^[8]。虽然 SpA 患者眼内炎症主要发生在眼前段,但由于免疫介质扩散等因素,眼后段也可受累。初次发作 AAU 的患者即可出现眼后段受累,可因黄斑水肿引起视力下降、视物变形等症状。光学相干断层扫描是一种非接触式无创检查技术,可对眼后段进行体内成像,对黄斑水肿等眼后段病变可实现快速诊断和随访。

作者单位:100730 北京,中国医学科学院 北京协和医学院 北京协和医院风湿免疫科 风湿免疫病学教育部重点实验室 协和转化医学中心 国家皮肤与免疫疾病临床医学研究中心(李璐、刘金晶、郑文洁);北京协和医学院护理学院(李璐);中国医学科学院 北京协和医学院 北京协和医院眼科(赵潺)

通讯作者:郑文洁, E-mail: zhengwj@pumch.cn

HLA-B27 是与 AAU 最相关的遗传标志物。HLA-B27 阳性者发生 AAU 的风险增加 3.8 倍^[9]。HLA-B27 相关葡萄膜炎可作为孤立眼病,也可与 SpA 相关。HLA-B27 阳性葡萄膜炎患者较阴性患者起病更早(32~35 岁比 39~48 岁),男性占比更高(1.5~2.5:1 比 1:1),更易表现为急性发作,眼部并发症更常见^[5]。高达 31% 的 HLA-B27 相关葡萄膜炎患者中可检测到后段受累,包括乳头炎和视网膜血管炎^[10]。Yang 等^[11]对 HLA-B27 阳性的 AAU 患者分组研究发现,与非强直性脊柱炎患者比较,合并强直性脊柱炎的患者更易出现双眼受累、纤维蛋白渗出、虹膜和晶状体粘连及继发性青光眼,且视力预后更差。

二、早期筛查

早期诊断是影响 SpA 相关性葡萄膜炎预后的重要因素^[12],可提高疗效,延缓结构损伤进程,避免视力下降和复发性/慢性眼炎并发症^[13]。虽然 SpA 相关 AAU 患眼长期预后良好,但约 40% 的 AAU 患者存在未诊断的 SpA,且合并葡萄膜炎的 SpA 患者较无葡萄膜炎患者存在明显诊断延迟^[14]。因此,对 AAU 患者筛查 SpA/HLA-B27,早期诊断潜在的 SpA,对改善预后至关重要。对 C 反应蛋白水平升高、男性、45 岁前出现慢性背痛或关节痛、银屑病等因素的 AAU 患者,应建议其至风湿免疫科就诊,对潜在 SpA 早期筛查及诊断^[15-16]。

三、治疗

SpA 相关葡萄膜炎的治疗以快速控制眼部炎症为目标,并发葡萄膜炎的 SpA 患者应由眼科和风湿免疫科医生共同决策,根据眼部表现严重程度、是否存在并发症及系统性疾病严重程度进行个体化治疗。

SpA 相关 AAU 的治疗包括急性发作的处理和预防复发。在 AAU 急性发作期,局部糖皮质激素为一线治疗药物,但若炎症严重,则可能需要用眼周或全身糖皮质激素积极治疗。对于反复发作或因慢性葡萄膜炎需要使用全身糖皮质激素或频繁使用眼周糖皮质激素治疗的患者,宜使用改善病情的抗风湿药(DMARDs)和生物制剂,可尽快控制炎症,减少葡萄膜炎复发。

1. 局部治疗:大多数 AAU 患者局部使用糖皮质激素即可快速控制炎症。局部给药方式包括糖皮质激素滴眼、眶周、结膜下或玻璃体内注射^[17]。

2. 全身治疗

(1)糖皮质激素:眼后段受累、双侧受累或局部治疗无效的复杂葡萄膜炎患者,需全身应用糖皮质激素,通常为 $1 \text{ mg} \cdot \text{kg}^{-1} \cdot \text{d}^{-1}$ (醋酸泼尼松当量),6~12 周

内逐渐减量^[18]。长期或反复的局部或全身糖皮质激素治疗,需注意药物相关不良反应,尤其是对眼部的特异性影响,如高眼压、白内障和青光眼^[19]。

(2)非甾体抗炎药:非甾体抗炎药是中轴型脊柱关节炎的一线治疗药物,但目前有关非甾体抗炎药治疗 AAU 仅有少数研究,主要用于局部滴眼治疗。葡萄膜囊性黄斑水肿(CME)是非感染性葡萄膜炎视力丧失的主要原因,对 281 例多种病因 CME 患者的回顾性研究结果显示,应用 0.1% 的奈帕芬钠后,视力和中央黄斑厚度均有改善,尤其是 HLA-B27 相关和特发性前葡萄膜炎,但其差异尚无统计学意义,其疗效仍需进一步证实^[20]。

(3)DMARDs:复发性、难治性葡萄膜炎的治疗关键是控制原发疾病,当局部治疗效果不佳时,DMARDs 常与口服糖皮质激素联合,以减少糖皮质激素用量。目前,由于 DMARDs 治疗葡萄膜炎的证据等级较低,起效时间较长(8~12 周),以及生物制剂的普及,除柳氮磺吡啶和甲氨蝶呤外,其他 DMARDs 较少用于治疗 SpA 相关性葡萄膜炎。一项纳入 22 例患者的随机对照研究结果显示,柳氮磺吡啶可降低强直性脊柱炎相关性 AAU 复发频率和严重程度^[21]。甲氨蝶呤也可减少葡萄膜炎复发^[22]。硫唑嘌呤和环孢素 A 可有效控制非感染性前葡萄膜炎,并减少糖皮质激素用量^[23],吗替麦考酚酯与甲氨蝶呤在针对非感染性葡萄膜炎的非劣效研究中疗效相当^[24],但在 SpA 相关葡萄膜炎尚缺乏证据。

(4)生物制剂:对于中轴型脊柱关节炎型 SpA,如使用两种非甾体抗炎药 4 周及以上,原发病病情仍然活动,则应考虑使用生物制剂^[25]。目前具有治疗 SpA 疗效证据的生物制剂包括肿瘤坏死因子(TNF)- α 抑制剂(TNFi)、白细胞介素(IL)抑制剂、Janus 激酶(JAK)抑制剂、B 淋巴细胞抑制剂和 T 淋巴细胞抑制剂。此类药物的应用有助于减少 SpA 相关性葡萄膜炎复发,尤其是控制眼后段炎症。

TNF- α 在葡萄膜炎发病过程中至关重要,通过促进白细胞趋化和树突状细胞抗原呈递,激活巨噬细胞和 T 淋巴细胞等促进炎症发展,导致组织损伤。TNFi 包括单克隆抗体[阿达木单抗(adalimumab)、英夫利昔单抗(infliximab)、戈利木单抗(golimumab)]、与聚乙二醇偶联的单克隆抗体 Fab 段赛妥珠单抗(certolizumab)及融合蛋白依那西普(etanercept)。多项回顾性研究结果显示,TNF- α 单克隆抗体可有效治疗 SpA 相关性 AAU 急性发作,并预防复发,故 2019 年美国风湿病学会推荐中轴型脊柱关节炎相关性葡萄膜炎治疗首选 TNF- α 单克隆抗体^[26],但各类 TNFi 对葡萄膜炎的疗效尚缺

少头对头的研究。

阿达木单抗是目前唯一被美国食品药品监督管理局和欧洲药品管理局批准用于非感染性葡萄膜炎二线治疗的 TNFi, 其证据来源于成人严重中、后和全葡萄膜炎的多中心随机对照研究^[27-29], 但其中并无关于 SpA 相关性葡萄膜炎的亚型数据。2019 年幼年特发性关节炎 (JIA) 相关性葡萄膜炎治疗指南推荐使用 TNF- α 单克隆抗体 (阿达木单抗或英夫利昔单抗) 作为严重慢性活动性前葡萄膜炎和危及视力相关并发症的一线治疗^[30]。随机临床试验证明, 阿达木单抗可减少 51% 的 SpA 相关性葡萄膜炎发作^[31], 其联合甲氨蝶呤可有效减少 JIA 相关的葡萄膜炎复发^[32]。除成功用于控制白塞综合征、炎症性肠病和 JIA 相关性葡萄膜炎及迅速控制中重度特发性视网膜血管炎和视盘炎症外, 英夫利昔单抗在回顾性和小型前瞻性研究中显示也能减少难治性 SpA 相关葡萄膜炎活动, 保存患眼视力^[33-34]。一项戈利木单抗治疗强直性脊柱炎相关性葡萄膜炎的多中心真实世界研究中, AAU 发生率由 11.1/100 人·年降至 2.2/100 人·年^[35]。在回顾性和前瞻性随机对照研究中, 赛妥珠单抗治疗的 SpA 患者葡萄膜炎的复发明显减少, 急性发作时间更短, 复发率与其他 TNFi 相当^[36-37]。依那西普是 SpA 的治疗选择之一, 可有效改善葡萄膜炎^[38], 但在减少 SpA 相关 AAU 复发方面, 英夫利昔单抗较依那西普有一定优势^[34], 且真实世界研究提示依那西普可能增加葡萄膜炎复发风险, 故不推荐用于治疗 SpA 相关性葡萄膜炎^[39]。

此外, 针对 HLA-B27 阳性强直性脊柱炎相关性葡萄膜炎的回顾性研究发现, 延长阿达木单抗、英夫利昔单抗和依那西普的用药间隔仍可减少葡萄膜炎复发^[38], 因此对于已实现长期有效控制的 SpA 相关性葡萄膜炎患者, 适当延长维持治疗的用药周期可能达到“最小控制剂量”的风湿病用药目标, 但需要证据级别更高的临床研究对延长用药间隔的方案进行探索。

苏金单抗 (secukinumab) 是 IL-17A 单克隆抗体, 是首个被批准用于治疗强直性脊柱炎和银屑病关节炎的非 TNF- α 抗体^[25,40], 活动性炎症性肠病患者应避免使用苏金单抗。在 3 项随机对照研究中, 苏金单抗对非感染性葡萄膜炎的疗效未达到主要终点^[41], 但在最近结束的一项针对危及视力的葡萄膜炎的前瞻性非随机研究 (STAR 研究, NCT02911116) 中, 6 例受试者均达到苏金单抗治疗 16 周主要终点。

托珠单抗 (tocilizumab)、卡那单抗 (kanakinumab) 和乌司奴单抗 (ustekinumab) 治疗 SpA 相关葡萄膜炎的疗效仅见于小样本量研究和个案报道, 但其临床安全性及疗效仍需深入研究。托珠单抗是 IL-6 受体单

克隆抗体, 相关研究发现, 25 例 TNFi 治疗无效的 JIA 相关性葡萄膜炎患者应用托珠单抗, 76% 的患者在随访 12 个月达到葡萄膜炎完全缓解^[42]。卡纳单抗是 IL-1 β 单克隆抗体, 成功治疗了 2 例 JIA 相关危及视力的葡萄膜炎^[43]。乌司奴单抗是阻断 IL-12/IL-23 通路的单克隆抗体, 被批准用于治疗银屑病关节炎和中重度克罗恩病, 在个案报道中成功治疗银屑病关节炎相关葡萄膜炎^[44]和炎症性肠病相关葡萄膜炎^[45]。

JAK 抑制剂是靶向 I 型和 II 型细胞因子受体胞内信号传导途径的小分子化合物, 对中轴型脊柱关节炎有效, 但其对中轴型脊柱关节炎相关葡萄膜炎疗效的研究较少。托法替布可抑制 JAK1 和 JAK3 的活性, 巴瑞替尼可抑制 JAK1 和 JAK2 的活性。4 例对至少两种生物制剂治疗无效的 JIA 相关葡萄膜炎患者应用托法替布和巴瑞替尼效果良好^[46], 托法替布治疗复发性白塞综合征相关葡萄膜炎也有效^[47], 但 JAK 抑制剂对葡萄膜炎的疗效需大规模研究证实。

利妥昔单抗 (rituximab) 是 B 淋巴细胞单克隆抗体。8 例对 1 种及以上生物制剂反应不佳的难治性 JIA 相关葡萄膜炎患者应用利妥昔单抗后, 所有患者眼部炎症均好转^[48]。阿巴西普 (abatacept) 可结合抗原提呈细胞的 CD80/CD86 分子, 抑制 T 淋巴细胞活化, 对葡萄膜炎的疗效存在争议。对 31 例 JIA 相关性葡萄膜炎患者的回顾性研究结果显示, 阿巴西普可减少葡萄膜炎复发, 包括对 TNFi 无效的病例^[49]。但在另外一项 21 例难治性 JIA 相关性葡萄膜炎研究中, 仍有 72.7% 的患者复发^[50]。因此, 阿巴西普对 SpA 相关性葡萄膜炎的疗效仍需深入探索。

四、小结

葡萄膜炎是 SpA 常见的关节外表现, 其中 AAU 最为常见, 以单眼受累、突然发作、畏光、视物模糊为典型临床表现, 少数亦可表现为中、后葡萄膜炎甚至全葡萄膜炎, 影响患眼功能, 降低患者生活质量。葡萄膜炎患者应早期筛查, 及时诊断潜在的 SpA。SpA 相关性葡萄膜炎的治疗需眼科专家和风湿免疫科专家密切合作, 大部分患者局部糖皮质激素治疗有效, 但复发性、难治性患者则需全身糖皮质激素、DMARDs 或生物制剂治疗。目前生物制剂类型种类较多, 但仍应首选 TNF- α 单克隆抗体, 其他新型生物制剂的疗效仍需大规模深入研究。

参 考 文 献

- [1] Stolwijk C, van Tubergen A, Castillo-Ortiz JD, et al. Prevalence of extra-articular manifestations in patients with ankylosing spondylitis: a systematic review and meta-analysis [J]. Ann Rheum Dis, 2013, 74(1): 65-73.
- [2] Rademacher J, Poddubnyy D, Pleyer U. Uveitis in spondyloarthritis [J].

- Ther Adv Musculoskelet Dis, 2020, 12: 1759720X20951733.
- [3] Zeboulon N, Dougados M, Gossec L. Prevalence and characteristics of uveitis in the spondyloarthropathies: a systematic literature review [J]. Ann Rheum Dis, 2008, 67(7): 955-959.
 - [4] Rosenbaum JT. Uveitis in spondyloarthritis including psoriatic arthritis, ankylosing spondylitis, and inflammatory bowel disease [J]. Clin Rheumatol, 2015, 34(6): 999-1002.
 - [5] Jhag G, Kopplin LJ. Ocular features of the HLA-B27-positive seronegative spondyloarthropathies [J]. Curr Opin Ophthalmol, 2018, 29(6): 552-557.
 - [6] Monnet D, Breban M, Hudry C, et al. Ophthalmic findings and frequency of extraocular manifestations in patients with HLA-B27 uveitis: a study of 175 cases. [J]. Ophthalmology, 2004, 111(4): 802-809.
 - [7] Kim M, Sim YS, Choi SY, et al. Potential predictors for frequent relapse in human leukocyte antigen-B27-associated uveitis [J]. Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol, 2018, 256(8): 1543-1549.
 - [8] Verhagen FH, Brouwer AH, Kuiper JJ, et al. Potential Predictors of Poor Visual Outcome in Human Leukocyte Antigen-B27-Associated Uveitis [J]. Am J Ophthalmol, 2016, 165: 179-187.
 - [9] Gouveia EB, Elmann D, Morales MS. Ankylosing spondylitis and uveitis: overview [J]. Rev Bras Reumatol, 2012, 52(5): 742-756.
 - [10] Rodriguez A, Akova YA, Pedroza-Seres M, et al. Posterior Segment Ocular Manifestations in Patients with HLA-B27-associated Uveitis [J]. Ophthalmology, 1994, 101(7): 1267-1274.
 - [11] Yang P, Wan W, Du L, et al. Clinical features of HLA-B27-positive acute anterior uveitis with or without ankylosing spondylitis in a Chinese cohort [J]. Br J Ophthalmol, 2018, 102(2): 215-219.
 - [12] Seo MR, Baek HL, Yoon HH, et al. Delayed diagnosis is linked to worse outcomes and unfavourable treatment responses in patients with axial spondyloarthritis [J]. Clin Rheumatol, 2015, 34(8): 1397-1405.
 - [13] Sieper J, Lenaerts J, Wollenhaupt J, et al. Efficacy and safety of infliximab plus naproxen versus naproxen alone in patients with early, active axial spondyloarthritis: results from the double-blind, placebo-controlled INFAST study, Part 1 [J]. Ann Rheum Dis, 2014, 73(1): 101-107.
 - [14] Gevorgyan O, Riad M, Sarraf RD, et al. Anterior uveitis in patients with spondyloarthropathies in a single US academic center: a retrospective study [J]. Rheumatol Intern, 2019, 39(6): 1607-1614.
 - [15] Mitulescu CT, Popescu CC, Oprea CL, et al. A referable clinical pattern of spondyloarthritis-associated uveitis [J]. Roman J Ophthalmol, 2018, 61(2): 155-161.
 - [16] Haroon M, O'Rourke M, Ramasamy P, et al. A novel evidence-based detection of undiagnosed spondyloarthritis in patients presenting with acute anterior uveitis: the DUET (Dublin Uveitis Evaluation Tool) [J]. Ann Rheum Dis, 2015, 74(11): 1990-1995.
 - [17] Gaudio PA. A review of evidence guiding the use of corticosteroids in the treatment of intraocular inflammation [J]. Ocul Immunol Inflamm, 2004, 12(3): 169-192.
 - [18] Touhami S, Diwo E, Sève P, et al. Expert opinion on the use of biological therapy in non-infectious uveitis [J]. Expert Opin Biol Ther, 2019, 19(5): 477-490.
 - [19] Kiddee W, Trope GE, Sheng L, et al. Intraocular pressure monitoring post intravitreal steroids: a systematic review [J]. Surv Ophthalmol, 2013, 58(4): 291-310.
 - [20] Petruskhin H, Rogers D, Pavesio C. The Use of Topical Non-steroidal Anti-inflammatory Drugs for Uveitic Cystoid Macular Edema [J]. Ocul Immunol Inflamm, 2017, 26(5): 795-797.
 - [21] Benitez-Del-Castillo JM, Garcia-Sanchez J, Iradier T, et al. Sulfasalazine in the prevention of anterior uveitis associated with ankylosing spondylitis [J]. Eye, 2000, 14(Pt 3A): 340-343.
 - [22] Muñoz-Fernández S, García-Aparicio AM, Hidalgo MV, et al. Methotrexate: an option for preventing the recurrence of acute anterior uveitis [J]. Eye, 2009, 23(5): 1130-1133.
 - [23] Gómez-Gómez A, Loza E, Rosario MP, et al. Efficacy and safety of immunomodulatory drugs in patients with anterior uveitis: A systematic literature review [J]. Medicine (Baltimore), 2017, 96(42): e8045.
 - [24] Rathinam SR, Gonzales JA, Thundikandy R, et al. Effect of Corticosteroid-Sparing Treatment With Mycophenolate Mofetil vs Methotrexate on Inflammation in Patients With Uveitis: A Randomized Clinical Trial [J]. JAMA, 2019, 322(10): 936-945.
 - [25] van der Heijde D, Ramiro S, Landewé R, et al. 2016 update of the ASAS-EULAR management recommendations for axial spondyloarthritis [J]. Ann Rheum Dis, 2017, 76(6): 978-991.
 - [26] Ward MM, Deodhar A, Gensler LS, et al. 2019 Update of the American College of Rheumatology/Spondylositis Association of America/Spondyloarthritis Research and Treatment Network Recommendations for the Treatment of Ankylosing Spondylitis and Nonradiographic Axial Spondyloarthritis [J]. Arthritis Care Res (Hoboken), 2019, 71(10): 1599-1613.
 - [27] Jaffe GJ, Dick AD, Brézín AP, et al. Adalimumab in Patients with Active Noninfectious Uveitis [J]. New Engl J Med, 2016, 375(10): 932-943.
 - [28] Pdqdn A, Ptm B, Pgij C, et al. Adalimumab for prevention of uveitic flare in patients with inactive non-infectious uveitis controlled by corticosteroids (VISUAL II): a multicentre, double-masked, randomised, placebo-controlled phase 3 trial [J]. Lancet, 2016, 388(10050): 1183-1192.
 - [29] Suhler EB, Adán A, Brézín AP, et al. Safety and Efficacy of Adalimumab in Patients with Noninfectious Uveitis in an Ongoing Open-Label Study: VISUAL III [J]. Ophthalmology, 2018, 7(125): 1075-1087.
 - [30] Angeles-Han ST, Ringold S, Beukelman T, et al. 2019 American College of Rheumatology/Arthritis Foundation Guideline for the Screening, Monitoring, and Treatment of Juvenile Idiopathic Arthritis-Associated Uveitis [J]. Arthritis Res, 2019, 71(6): 703-716.
 - [31] Rudwaleit M, Rodevand E, Holck P, et al. Adalimumab effectively reduces the rate of anterior uveitis flares in patients with active ankylosing spondylitis: results of a prospective open-label study [J]. Ann Rheum Dis, 2009, 68(5): 696-701.
 - [32] Ramanan AV, Dick AD, Jones AP, et al. Adalimumab plus Methotrexate for Uveitis in Juvenile Idiopathic Arthritis [J]. New Engl J Med, 2017, 376(17): 1637-1646.
 - [33] Bajwa A, Maleki A, Payal AR, et al. Efficacy and Safety of Infliximab in HLA-B27-associated Ocular Inflammation Refractory or Intolerant to Conventional Immunomodulatory Therapy [J]. J Ophthalmic Vis Res, 2020, 15(4): 459-469.
 - [34] Braun J, Baraliakos X, Listing J, et al. Decreased incidence of anterior uveitis in patients with ankylosing spondylitis treated with the anti-tumor necrosis factor agents infliximab and etanercept [J]. Arthritis Rheum, 2005, 52(8): 2447-2451.
 - [35] Bentum R, Heslinga SC, Nurmohamed MT, et al. Reduced Occurrence Rate of Acute Anterior Uveitis in Ankylosing Spondylitis Treated with Golimumab-The GO-EASY Study [J]. J Rheum, 2018, 46(2): 153-159.
 - [36] Tosi GM, Sota J, Vitale A, et al. Efficacy and safety of certolizumab pegol and golimumab in the treatment of non-infectious uveitis. [J]. Clin Exp Rheumy, 2019, 37(4): 680-683.
 - [37] Rudwaleit M, Rosenbaum JT, de Wé RL, et al. Observed Incidence of Uveitis Following Certolizumab Pegol Treatment in Patients With Axial Spondyloarthritis [J]. Arthritis Care Res, 2016, 68(6): 838-844.
 - [38] Kim M, Won JY, Choi SY, et al. Anti-TNFα Treatment for HLA-B27-Positive Ankylosing Spondylitis-Related Uveitis [J]. Am J Ophthalmol, 2016, 170: 32-40.
 - [39] Lie E, Lindström U, Zverkova-Sandström T, et al. Tumour necrosis factor inhibitor treatment and occurrence of anterior uveitis in ankylosing spondylitis: results from the Swedish biologics register [J]. Ann Rheum Dis, 2017, 76(9): 1515-1521.
 - [40] Baeten D, Sieper J, Braun J, et al. Secukinumab, an Interleukin-17A Inhibitor, in Ankylosing Spondylitis [J]. New Engl J Med, 2015, 373(26): 2534-2548.
 - [41] Dick AD, Tugal-Tutkun I, Foster S, et al. Secukinumab in the Treatment of Noninfectious Uveitis: Results of Three Randomized, Controlled Clinical Trials [J]. Ophthalmology, 2013, 120(4): 777-787.
 - [42] Calvo-Río V, Santos-Gómez M, Calvo I, et al. Anti-IL6-R Tocilizumab for Severe Juvenile Idiopathic Arthritis-Associated Uveitis Refractory to anti-TNF therapy. A multicenter study of 25 patients [J]. Arthritis Rheumatol, 2016, 69(3): 668-675.
 - [43] Brambilla A, Caputo R, Cimaz R, et al. Canakinumab for Childhood Sight-threatening Refractory Uveitis: A Case Series [J]. J Rheumatol, 2016, 43(7): 1445-1447.
 - [44] Mugheddu C, Atzori L, Del Piano M, et al. Successful ustekinumab treatment of noninfectious uveitis and concomitant severe psoriatic arthritis and plaque psoriasis [J]. Dermatol Ther, 2017, 30(5): e12527.
 - [45] Chateau T, Angioi K, Peyrin-Biroulet L. Two Cases of Successful Ustekinumab Treatment for Non-infectious Uveitis Associated With Crohn's Disease [J]. J Crohns Colitis, 2020, 14(4): 571.
 - [46] Miseroocchi E, Giuffrè C, Cornalba M, et al. JAK inhibitors in refractory juvenile idiopathic arthritis-associated uveitis [J]. Clin Rheumatol, 2020, 39(3): 847-851.
 - [47] Zou J, Lin CH, Wang Y, et al. Correspondence on 'A pilot study of tofacitinib for refractory Behçet's syndrome' [J]. Ann Rheum Dis, 2021. [Epub ahead of print].
 - [48] Suhler EB, Lim LL, Beardsley RM, et al. Rituximab therapy for refractory orbital inflammation: results of a phase I/II dose-ranging randomized clinical trial [J]. JAMA Ophthalmol, 2014, 132(5): 571-592.
 - [49] Birolo C, Zannin ME, Arsenyeva S, et al. Comparable Efficacy of Abatacept Used as First-line or Second-line Biological Agent for Severe Juvenile Idiopathic Arthritis-related Uveitis [J]. J Rheumatol, 2016, 43(11): 2068-2073.
 - [50] Tappeiner C, Miseroocchi E, Bodaghi B, et al. Abatacept in the Treatment of Severe, Longstanding, and Refractory Uveitis Associated with Juvenile Idiopathic Arthritis [J]. J Rheumatol, 2015, 42(4): 706-711.

(收稿日期: 2021-04-06)

(本文编辑: 周三凤)