

α -2a 干扰素联合小剂量泼尼松治疗眼 Behcet 病疗效随访研究

曾 华, 谢 青, 陈 惠

(海口市人民医院眼科, 海南 海口 570311)

[摘要] 目的:观察 α -2a 干扰素联合泼尼松治疗眼 Behcet 病的疗效及随访效果。方法:2002 年~2011 年间本科应用 α -2a 干扰素联合泼尼松对 27 例眼 Behcet 病患者进行治疗, 观察其疗效, 视力、复发等情况。结果:27 例眼 Behcet 病患者的复发率 40.74%, 好于对照组常规应用泼尼松联合环孢素治疗的 15 例(复发率 73.33%); 视力恢复至 1.0 及以上者占 65.38%, 0.6 以上者占 86.54%。结论: α -2a 干扰素对眼 Behcet 病的疗效优于环孢素免疫抑制剂, 不良反应小且复发率低, 视力下降者少。

[关键词] α -2a 干扰素; Behcet 病; 泼尼松; 环孢素; 免疫抑制剂

[中图分类号] R771.3

[文献标识码] B

[文章编号] 1007-4368(2012)12-1755-03

Behcet 病又称皮肤-黏膜-眼综合征, 为影响全身多种器官的慢性疾病, 临床上以葡萄膜炎、口腔溃疡和皮肤损害为其特征。此病在我国较常见, 目前病因不明确, 可能与病毒感染有关, 或诱发自身免疫反应致病。本病有明显的遗传背景, HLA-B5 超出正常人 3~4 倍, 容易出现反复发作的全葡萄膜炎, 常见并发症是白内障、青光眼及视神经萎缩^[1]。其反复发作病程可长达数年或数十年, 本科近年来共治疗 42 例, 为了观察 α -2a 干扰素联合泼尼松治疗该病的疗效、随访效果及复发情况, 对该病进行了随访观察, 现将随访观察的资料报告如下。

1 对象和方法

1.1 对象

2002 年~2011 年间, 共收治 42 例眼 Behcet 病患者, 使用随机数字表法分组。治疗组 27 例, 男 17 例, 女 10 例, 年龄 18~56 岁, 平均年龄 37.9 岁, 其中 ≤ 20 岁: 1 例; 20~30 岁: 5 例; 30~40 岁: 13 例; 40~50 岁: 5 例; 50~60 岁: 3 例; 应用 α -2a 干扰素联合泼尼松进行治疗观察和随访, 随访时间 2~8 年; 均有葡萄膜炎, 其中 23 例表现为全葡萄膜炎, 3 例为前葡萄膜炎, 1 例为后葡萄膜炎; 双眼发病者 25 例(92.59%), 单眼发病者 2 例(7.41%)。对照组 15 例, 常规应用泼尼松联合环孢素治疗, 年龄 22~52 岁, 平均 38.7 岁; 其中 ≤ 20 岁: 1 例; 20~30 岁: 3 例; 30~40 岁: 7 例; 40~50 岁: 2 例; 50~60 岁: 2 例; 随访时间 2~3 年。

诊断标准主要根据眼部特征及全身合并症的表现, 以国际葡萄膜炎研究组推荐的诊断标准: 复发性

口腔溃疡: 1 年发作 3 次或以上; 下面 4 项中出现 2 项即可确诊: ①复发性生殖器溃疡或瘢痕; ②眼葡萄膜炎改变: 反复发作的全葡萄膜炎, 有畏光、流泪、疼痛、视力下降等症状; 眼前部检查有睫状充血、角膜后沉着物(KP)、房水浑浊或积脓、虹膜后粘连等, 眼后部检查有玻璃体浑浊、视网膜脉络膜渗出或出血, 荧光素血管造影(FFA)检查眼底有荧光素渗漏; ③皮肤结节性红斑、假毛囊炎或脓丘疹、非发育期的痤疮样结节; ④皮肤过敏反应试验阳性。实验室检查包括血常规、血沉、肝肾功能、血清免疫功能等。

1.2 方法

两组病例中合并有眼前部炎症的患者给予氟米龙眼液滴眼, 每日 4~6 次; 0.5%阿托品眼膏涂眼, 每日 1~2 次。注意观察两组病例中每名患者的眼压情况。

对照组: 对于眼后部炎症, 病情严重或反复发作的病例, 给予静脉点滴地塞米松磷酸钠注射液, 按 0.67 mg/(kg·d), 每 3 天减少 10 mg, 减至 20 mg 时改为泼尼松片 40 mg 口服, 每日 1 次; 以后每 2 周减少 10 mg, 减少至每日 20 mg 时维持, 至症状和体征消失后, 每周减少 10 mg 至停药。泼尼松片口服 2 个月炎症不能控制时, 同时给予环孢素胶囊口服, 50 mg 每日 3 次, 至症状和体征消失后停药。使用环孢素前, 必须排除患者是否怀孕, 了解患者是否有生育需求, 在患者同意下才能使用, 用药期间每 2~4 周复查 1 次血常规、肝肾功能。

治疗组: 用 α -2a 干扰素 3×10^6 U(安徽安科生物工程公司生产)皮下注射, 隔日 1 次; 同时给予口服泼尼松片 10 mg, 每日 1 次; 治疗 4~8 周, 当患者

眼部葡萄膜炎症状和体征消失时,停用泼尼松片, α -2a 干扰素的剂量改为 3×10^6 U 皮下注射,每周2次,维持6个月左右停药。

如果用药后葡萄膜炎未再发作或在治疗期内虽有炎症反复发作,但在以后未再复发者,即评价为葡萄膜炎完全控制无复发;如果用药后葡萄膜炎仍然反复发作,即评价为复发,如本次发作症状控制后6个月再次发作计为2次复发。

1.3 统计学方法

数据处理用 SPSS17.0 统计学软件,计数资料用卡方检验。 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 随访观察治疗后 Behcet 病患者的复发情况

随访观察期相同的治疗组 27 例(应用 α -2a 干扰素治疗,随访 6 年以上的有 3 例,随访 4~6 年的有 5 例,随访 2~4 年的有 9 例,随访 2 年以内的有 10 例)和对照组 15 例(应用免疫抑制剂环孢素治疗)进行比较,应用 α -2a 干扰素治疗的病例复发率

较低,其差异性具有统计学意义($P < 0.05$)。治疗组 27 例 Behcet 病患者总复发率为 40.74%,随访观察时间越长复发率越高,随防 ≤ 2 年:未复发为 7 例,复发 1 次为 2 例,复发 2 次以上为 1 例;随防 2~4 年:未复发为 6 例,复发 1 次为 1 例,复发 2 次以上为 2 例;随防 4~6 年:未复发为 2 例,复发 1 次为 1 例,复发 2 次以上为 2 例;随防 > 6 年:未复发为 1 例,复发 1 次为 1 例,复发 2 次以上为 1 例;随访 2 年内和 4 年内复发率分别为 30%、33.33%,随访 6 年内复发率达 60%,6 年以上复发率达 66.67%。

2.2 随访治疗组和对照组 Behcet 病患者治疗前后的视力情况

随访治疗组 27 例患者中,大多数患者视力恢复较好, ≥ 1.0 者占 65.38%, > 0.6 者占 86.54%。治疗组中,视力 > 0.6 的眼数在治疗前与治疗后有明显差异性($\chi^2 = 58.52, P < 0.01$);对照组中,视力 > 0.6 的眼数在治疗前与治疗后有差异性($\chi^2 = 4.02, P < 0.05$);治疗组与对照组在治疗后,视力 > 0.6 的眼数比较有明显差异性($\chi^2 = 19.44, P < 0.01$,表 1)。

表 1 治疗组 27 例(52 只眼)及对照组 15 例(30 只眼)治疗前后视力比较

[只(%)]

组别	总眼数		≤ 0.1	0.1~0.2	0.3~0.5	0.6~0.8	≥ 1.0
治疗组	52	治疗前	30(57.69)	10(19.23)	6(11.54)	3(5.77)	3(5.77)
		治疗后	3(5.77)	2(3.85)	2(3.85)	11(21.15)	34(65.38)
对照组	30	治疗前	16(53.33)	6(20.00)	3(10.00)	3(10.00)	2(6.67)
		治疗后	5(16.67)	5(16.67)	8(26.66)	6(20.00)	6(20.00)

2.3 随访治疗后 Behcet 病患者的并发症情况

Behcet 病患者晚期影响视力的主要因素是并发症的产生。随访治疗组 27 例(52 只眼)中,有 7 只眼(13.46%)出现眼部并发症,白内障和青光眼是最常见的并发症,共占 71.43%,其中白内障 3 只眼(42.86%);青光眼 2 只眼(28.57%);视神经萎缩 1 只眼(14.29%);黄斑前膜 1 只眼(14.29%)。

3 讨论

Behcet 最常见的眼部表现是葡萄膜炎,发生率可高达 100%^[2]。Behcet 病所致的葡萄膜炎以全葡萄膜炎为主,这与本组 27 例均有眼部葡萄膜炎表现,其中 23 例(占 85.2%)有全葡萄膜炎等基本相符合,研究显示 Behcet 病中高达 100%可发生眼底异常改变,包括视盘血管渗漏、视盘着染、弥漫性视网膜毛细血管微渗漏等^[3]。由于 Behcet 病常反复发作,患者往往得不到有规律合理的治疗,而造成视力严重受损甚至失明。系统治疗的患者复发率低,但在现有

文献报道中缺乏长期随访观察的记录。Behcet 病的病因和发病机制目前尚未完全清楚,但是越来越多的临床研究结果表明,它是一种由自身免疫反应所引起的疾病,据国内相关资料显示,Behcet 病患者外周血 γ -干扰素(INF- γ)和白细胞介素-4(IL-4)的表达水平明显升高,与疾病活动期相关^[4],Behcet 病患者中,B7、CD28 的相互作用促进了患者体内 T 淋巴细胞的活化和葡萄膜炎的发生,与正常人相比有显著差异^[5]。目前治疗眼 Behcet 病的常见药物有非甾体类抗炎药、糖皮质激素、免疫抑制剂等;对严重或反复发作的眼 Behcet 病患者,非甾体抗炎药疗效较差,单用糖皮质激素治疗需用大剂量,而且疗效不是很理想;临床上常用糖皮质激素联合免疫抑制剂来治疗眼 Behcet 病,疗效较好,是在临床上常用的有效组合,也是首选组合药物^[6],但免疫抑制剂联合大剂量糖皮质激素全身长期应用会产生许多不良反应,而且停药后复发率高^[7]。本文对照组在症状和体征消失后,随访 2~3 年,复发率为 73.33%;而治疗

组,进行 2~8 年的治疗随访观察,发现疗效较好,复发率(40.74%)比对照组(73.33%)低,而且在治疗后 6 年的随访期内 86.54%的患者视力未发现有明显下降,治疗组和对照组在治疗后,视力> 0.6 的眼数相互比较有明显的差异。从治疗后随访时间来看,随访时间越长复发率越高,2、4、6 及 6 年以上,复发率分别为 30.00%、33.33%、60.00%及 66.67%。

α-2a 干扰素临床上常用于白血病、骨髓瘤、膀胱癌及乙型肝炎等治疗^[8]。本文通过应用 α-2a 干扰素治疗眼 Behcet 病,发现其疗效较好,其作用机制可能为 α-2a 干扰素可抑制 T 细胞向内皮细胞黏附,减少中性粒细胞的免疫吞噬和产生自由基作用,尤其是能显著抑制内皮细胞合成和分泌 IL-8^[9];α-2a 干扰素可使阻塞的血管再通,防止血管阻塞引起的永久性视神经损害。单独使用 α-2a 干扰素对眼 Behcet 病也有效,根据本组临床治疗观察结果,α-2a 干扰素联合低剂量糖皮质激素治疗严重眼部 Behcet 病的疗效更好,它可使 Behcet 病患者眼部血管炎得到完全控制。Deater 等^[11]发现用干扰素 α 治疗难治性活动性全葡萄膜炎或视网膜血管炎的 Behcet 病,患者视力有明显改善,90%的患者在 5 年随访中视力稳定,这与本文结果很接近,从这可以说明干扰素 α 与传统的免疫抑制剂相比,不仅在短期内改善视力,而且对视力的保护也有显著效果。根据近期国内外的一些资料记载,α-2a 干扰素不仅对 Behcet 病患者的眼部葡萄膜炎病变有效,对其他症状的疗效同样令人满意,眼炎治疗有效率 94%,关节损伤有效率 95%,皮肤黏膜病变有效率 86%^[10]。在治疗 Behcet 病方面有待进一步证实。

通过本文治疗组和对照组病例的治疗和随访,可以看出 α-2a 干扰素在治疗严重眼部 Behcet 病方面疗效较好,优于免疫抑制剂环孢素的治疗;然而应用 α-2a 干扰素对 27 例 Behcet 病患者治疗的过

程中,有 23 例(占 85.19%)在刚开始治疗时,出现发烧、头痛、乏力等类似感冒样症状,但经过 3~4 次注射后症状就消失了,一般不需处理,只有 1 例患者因为不能耐受,应用解热镇痛剂,症状很快消失;α-2a 干扰素虽然疗效良好,但价格较昂贵。本研究不足之处是治疗的病例数相对少和随访观察时间不够长,有待提高。

[参考文献]

- [1] 葛 坚,赵家良,崔 浩,等. 眼科学[M]. 北京:人民卫生出版社,2005:284-285
- [2] 杨培增,李绍珍,谢楚芳,等. Behcet 病的临床表现及诊断[J]. 中华眼科杂志,1994,10(3):133-136
- [3] 周 强,卢 弘. 不完全型 Behcet 病临床分析[J]. 中华眼底病杂志,2005,21(6):353-356
- [4] 樊 超,郑劲锋,陈宏翔,等. 人外周血 Th 细胞和 Tc 细胞内 IFN- γ 及 IL-4 表达水平与 Behcet 病的关系[J]. 中国组织化学与细胞化学杂志,2011,20(1):23-26
- [5] 王 红,杨培增,张 震,等. Behcet 病患者外周血淋巴细胞共刺激分子的表达[J]. 中华眼底病杂志,2003,19(6):357-359
- [6] 卢 弘. 糖皮质激素与环磷酰胺联合应用治疗葡萄膜炎[J]. 中华眼底病杂志,1996,12 :247-248
- [7] 杨永升,庄曾渊. Behcet 病的免疫学研究进展[J]. 国外医学眼科分册,2005,29(2):99-103
- [8] 贾博琦,鲁云兰. 现代临床实用药物手册[M]. 北京:北京大学医学出版社,2004:767-769
- [9] 葛庆曼,郑日忠. Behcet 病与细胞因子的研究进展[J]. 国际眼科纵览,2007,31(2):120-123
- [10] 高 玮,蔡 莉,胡 丹,等. IFN- α 治疗 Behcet 病葡萄膜炎的新进展[J]. 国际眼科杂志,2011,11(6):1019-1022
- [11] Deater CM,Koetter I,Stuebiger N,et al. Behcet's disease: visual prognosis after treatment with interferon alfa[J]. Invest Ophthalmol Vis Sci,2009,46:2840

[收稿日期] 2012-03-29