

# 葡萄膜炎复发危险因子的浅谈

姜菲<sup>1</sup>, 杜红艳<sup>2\*</sup>

<sup>1</sup>内蒙古医科大学内蒙古临床医学院, 内蒙古 呼和浩特

<sup>2</sup>内蒙古自治区人民医院眼科, 内蒙古 呼和浩特

收稿日期: 2024年2月14日; 录用日期: 2024年3月9日; 发布日期: 2024年3月14日

## 摘要

葡萄膜炎(Uveitis)多发于青壮年, 易合并全身性自身免疫性疾病, 常反复发作, 治疗棘手, 是常见的致盲眼病之一。葡萄膜炎复发会导致不同程度的眼组织损伤和严重的并发症, 最终发展至不可逆的视力障碍, 所以葡萄膜炎患者常规治疗的同时要警惕其复发, 寻找并总结葡萄膜炎复发的危险因素成为眼科领域研究的热点问题。本文就葡萄膜炎复发相关的各种独立危险因素作一综述。

## 关键词

葡萄膜炎, 复发, 危险因素

# A Brief Discussion on Risk Factors of Relapse of Uveitis

Fei Jiang<sup>1</sup>, Hongyan Du<sup>2\*</sup>

<sup>1</sup>Inner Mongolia Clinical College, Inner Mongolia Medical University, Hohhot Inner Mongolia

<sup>2</sup>Ophthalmology Department of Inner Mongolia Autonomous Region People's Hospital, Hohhot Inner Mongolia

Received: Feb. 14<sup>th</sup>, 2024; accepted: Mar. 9<sup>th</sup>, 2024; published: Mar. 14<sup>th</sup>, 2024

## Abstract

Uveitis tends to occur in young adults and is prone to systemic autoimmune diseases, often recurring. Treatment is tricky and is one of the common blinding eye diseases. Recurrent uveitis can lead to varying degrees of eye tissue damage and severe complications. The occurrence of symptoms eventually develops into irreversible visual impairment, so the uveitis thought of conventional treatment at the same time to be alert to its recurrence, seek finding and summarizing the risk factors of relapse of uveitis has become a hot issue in the field of ophthalmology. This article

\*通讯作者。

文章引用: 姜菲, 杜红艳. 葡萄膜炎复发危险因子的浅谈[J]. 临床医学进展, 2024, 14(3): 409-414.

DOI: 10.12677/acm.2024.143717

reviews the independent risk factors related to the recurrence of uveitis.

## Keywords

Uveitis, Relapse, Risk Factor

Copyright © 2024 by author(s) and Hans Publishers Inc.

This work is licensed under the Creative Commons Attribution International License (CC BY 4.0).

<http://creativecommons.org/licenses/by/4.0/>



Open Access

## 1. 引言

葡萄膜炎是世界范围内严重威胁视力的疾病之一,其特征是眼内葡萄膜(包括角膜、虹膜、脉络膜)和其他组织(包括视网膜、视网膜血管、玻璃体和视神经)的炎症,占全球视力丧失的10%~15% [1]。据统计[2],全世界有超过200万人患有葡萄膜炎,并且这个数字还在增加。葡萄膜炎病因复杂,常反复发作,治疗棘手,其相关的视力损伤对患者生活质量和日常生活活动均有不可忽视的消极影响[1]。葡萄膜炎患者在病情好转或稳定阶段,由于某些危险因素的作用下,会引起眼部相似活动性炎症的再次发作,葡萄膜炎复发后其临床症状及病理损害通常比最初发病更为严重和复杂[3] [4],相关研究显示[5],葡萄膜炎的复发率达18.1%。帮助患者预测高复发风险的因素,能够为患者提供重要信息,让患者更详细地了解自己的病情,增加患者对该疾病严格管理的接受度。研究发现葡萄膜炎患者复发是多因素作用的结果,吸烟、睡眠质量、心理压力、用药减停及更换等都会使其复发风险上升[5] [6],本文着重总结了与葡萄膜炎复发相关的各种独立危险因素,主要有以下几个方面的内容。

## 2. 吸烟

多项研究得出结论[7] [8] [9] [10],吸烟是葡萄膜炎的重要危险因素。根据Lin等人的说法[9],葡萄膜炎的所有解剖亚型均与阳性吸烟史相关,其中前葡萄膜炎的优势比(Odds ratio, OR)为1.7,中间葡萄膜炎的优势比(OR)为2.7,后葡萄膜炎的优势比(OR)为3.2,全葡萄膜炎的优势比(OR)为3.9,研究结果指出,吸烟对感染性葡萄膜炎和非感染性葡萄膜炎而言,都是一种危险因素。而一项太平洋眼部炎症研究结果表明吸烟与新发葡萄膜炎显著相关,与从不吸烟的患者相比,吸烟的患者新发非感染性葡萄膜炎的几率高出2倍[10]。在一项横断面研究中,Costa E等人[11]指出吸烟与葡萄膜炎独立相关,强调脊柱关节炎相关葡萄膜炎患者戒烟的重要性。黄斑水肿是中间葡萄膜炎最常见的并发症,吸烟可加重葡萄膜炎患者的患病程度及复发表现,从而增加并发白内障和黄斑水肿的几率[12]。值得关注的是,吸烟与葡萄膜炎之间这种正相关可能并不适用于所有形式的葡萄膜炎,吸烟似乎与Behcet病无关,相关研究表明[13]吸烟并不是白塞氏病的重要危险因素。烟草中的主要成分尼古丁甚至也被用于治疗Behcet病患者的溃疡症状,结果并没有引起任何眼部的并发症[14]。

烟草中含有尼古丁、多环芳烃和4000种已知的活性化合物,考虑到现有证据的不足,还需要做更多的努力来了解烟草的具体哪些成分会导致葡萄膜炎的发展及其影响过程[15]。尽管尼古丁对Behcet病具有保护作用,但烟草中的其他成分在葡萄膜炎中却具有促炎作用[8]。有文献报道[7] [8]长期接触烟草烟雾或尼古丁会对免疫系统产生影响,使肿瘤坏死因子- $\alpha$  (Tumor necrosis factor- $\alpha$ , TNF- $\alpha$ )、白细胞介素-1 (Interleukin-1, IL-1)、白细胞介素-6 (Interleukin-6, IL-6)、白细胞介素-8 (Interleukin-8, IL-8)和粒细胞-巨噬细胞集落刺激因子(Granulocyte-macrophage colony-stimulating factor, GM-CSF)等促炎细胞因子的释放增

加, 促进葡萄膜炎的发生, 减少白细胞介素-10 (Interleukin-10, IL-10)等抗炎细胞因子的释放。虽然吸烟导致葡萄膜炎复发的机制尚不明确, 但提倡通过戒烟减少复发和并发症。

### 3. 睡眠质量

近年来人们越来越关注睡眠问题。美国心脏协会和疾病控制与预防中心强调, 每晚 7 小时的睡眠时间对于促进健康和降低疾病的概率是非常重要的[16]。有研究表明[17], 睡眠不足(每天<7 小时)是葡萄膜炎复发性急性前葡萄膜炎炎症发作的触发因素, 睡眠不足的人患葡萄膜炎的几率是正常人的 12 倍。睡眠不足被认为是一种身体压力, 可能会随着时间的推移改变免疫功能[17]。同时美国国家睡眠基金会也建议 26~64 岁的成年人每天睡眠时间为 7~9 小时[18]。睡眠减少可产生有害影响, 一方面睡眠不足会使新陈代谢发生改变[19], 导致 C-反应蛋白、白细胞介素(Interleukin, IL)-6 和肿瘤坏死因子(Tumor necrosis factor, TNF)的分泌增加, 炎性细胞因子的激增可能会引发这些脆弱的葡萄膜炎患者的炎症发作。另一方面睡眠可以改变免疫系统[19], 通过诱导下丘脑 - 垂体 - 肾上腺轴和交感神经系统发生变化。

### 4. 心理压力

心理压力会改变免疫功能, 而慢性压力会随着时间的推移而减弱免疫反应[20]。多项研究表明[17][21], 压力与触发急性前葡萄膜炎的复发相关, 一项关于复发性急性前葡萄膜炎触发因素的病例对照研究提到[17], 压力大的人在一个月内患葡萄膜炎的几率是正常人的 9 倍。在来自奥地利的一项横断面调查研究中发现[22], 近 60% 的 HLA-B27 相关葡萄膜炎患者报告说, 生活事件和心理困扰是葡萄膜炎发作的潜在诱因。根据 Berlinberg 等人的研究[23], 结果发现与没患葡萄膜炎的患者比较, 非感染性葡萄膜炎患者自我报告的 10 项压力感知量表得分增加了 4.3 分。与对照组相比, 葡萄膜炎患者的心里压力水平更高, 但在活动性和控制性葡萄膜炎患者的压力方面没有显著差异。压力、免疫反应和激素之间存在关联性, 根据一项荟萃分析显示[20], 下丘脑 - 垂体 - 肾上腺轴(Hypothalamic-pituitary-adrenal, HPA)短期应激可以活化, 最终降低机体免疫功能。

### 5. 用药减停或更换

根据祁恩等人的研究[6]治疗不彻底、疗程过短或患者依从性不佳被认为是造成葡萄膜炎复发的首要原因, 这项研究结果表明, 免疫抑制剂停药、口服糖皮质激素停药可导致患者葡萄膜炎复发风险分别上升 8.466 倍、5.807 倍, 停药引起炎症反弹, 是造成葡萄膜炎反复发作的罪魁祸首。有研究指出葡萄膜炎患者复发是免疫抑制剂停药后的早期事件, 在这项研究的多变量分析中说明, 早期使用免疫抑制剂、全葡萄膜炎和停药时较高的口服皮质类固醇剂量与较高的复发风险相关[24], 停药时口服皮质类固醇剂量每日每增加 1 mg 使葡萄膜炎复发率增加 20%。此外还有研究表明[6], 除停药外, 换药、减量也可造成葡萄膜炎复发风险上升, 但在临床中, 换药、减量往往无法避免, 因此寻求葡萄膜炎更合理、更安全的治疗方案, 对于降低葡萄膜炎复发率也有着非常重要的意义。

### 6. 维生素 D

维生素 D 起免疫调节的作用, 很多研究也发现患有葡萄膜炎的患者体内维生素 D 含量较低。有研究表明维生素 D 缺乏与眼部炎症风险增加相关, 而缺乏维生素 D 的人比正常维生素 D 水平的人所发生葡萄膜炎的机会高 1.92 倍[25]。一项针对特发性或人类白细胞抗原(HLA)-B27 相关急性前葡萄膜炎患者的研究表示, 这些患者的维生素 D 水平与对照组相比显著降低[26]。在一项检查强直性脊柱炎(Ankylosing Spondylitis, AS)患者维生素 D 水平和其他免疫标志物的研究中发现, 与没有前葡萄膜炎的强直性脊柱炎(AS)患者相比, 低维生素 D 水平与急性前葡萄膜炎和葡萄膜炎发作有关[27]。研究发现, 维生素 D 补充

剂与葡萄膜炎活动性降低有关, 维生素 D 缺乏症患者的阳光照射也是如此。这些结果表明, 应研究补充维生素 D 作为预防高危患者葡萄膜炎复发的一种选择[28]。

## 7. 其他因素

既往有研究表明疲劳劳累者免疫平衡紊乱状态往往进一步加剧, 同时, 身体疲劳对心理状态的影响往往诱发情绪波动、失眠、暴怒等, 这也是造成炎症复发几率上升的原因[5]。且饮酒过量, 致使机体精神状态失控, 免疫状态失衡, 从而诱发葡萄膜炎复发, 使趋于稳定的免疫功能再次出现紊乱[6]。另外全身性疾病如糖尿病、甲状腺疾病等也是葡萄膜炎的潜在危险因素[29]。根据一项太平洋眼部炎症的研究, 与没有甲状腺疾病的对照组相比, 患有甲状腺疾病的患者发生葡萄膜炎的几率高 1.7 倍[30]。来自中国台湾的一项大型队列研究发现, 甲状腺疾病患者发生葡萄膜炎的风险更高[31]。有研究发现糖尿病患者中急性前葡萄膜炎的发生率高于非糖尿病患者, 而血糖控制较差的 I 型糖尿病患者患葡萄膜炎的风险最高, 研究发现, 改善血糖可以防止葡萄膜炎的复发[32]。

## 8. 结语

葡萄膜炎是临床上常见的难治性致盲性眼病, 病因和发病机制复杂、治疗棘手、易反复发作, 占致盲性眼病 5%~10%, 存在视力损害的患者约 35% [33]。大量研究报告了葡萄膜炎复发的潜在危险因素, 本文总结了吸烟、睡眠质量、心理压力、用药减停及更换、维生素 D、疲乏劳累、酗酒、相关全身疾病等触发因素, 目前对于葡萄膜炎患者应该如何自我管理缺乏专家共识, 还需要对葡萄膜炎复发的危险因素进行进一步研究和分析, 以有利于临床治疗, 改变不良生活习惯、规范化用药、可避免葡萄膜炎复发, 葡萄膜炎患者复发是多因素影响的结果, 针对可控因素进行干预是预防葡萄膜炎复发的有效措施。

## 参考文献

- [1] Rosenbaum, J.T., Bodaghi, B., Couto, C., *et al.* (2019) New Observations and Emerging Ideas in Diagnosis and Management of Non-Infectious Uveitis: A Review. *Seminars in Arthritis and Rheumatism*, **49**, 438-445. <https://doi.org/10.1016/j.semarthrit.2019.06.004>
- [2] Krishna, U., Ajanaku, D., Denniston, A.K., *et al.* (2017) Uveitis: A Sight-Threatening Disease Which Can Impact All Systems. *Postgraduate Medical Journal*, **93**, 766-773. <https://doi.org/10.1136/postgradmedj-2017-134891>
- [3] 杨培增. 葡萄膜炎诊治概要[M]. 北京: 人民卫生出版社, 2016, 147-155.
- [4] 杨永升, 张美芬, 庄曾渊. 葡萄膜炎复发原因调查[J]. 协和医学杂志, 2013, 4(2): 150-153. <https://doi.org/10.3969/J.Issn.1674-9081.2013.02.014>
- [5] 龚晋, 王平, 覃光海, 等. 葡萄膜炎患者复发相关危险因素分析及复发预测模型的构建[J]. 中华实验眼科杂志, 2014, 32(7): 627-630.
- [6] 祁恩, 吴敬. 葡萄膜炎复发原因分析[J]. 现代仪器与医疗, 2018, 24(5): 93-95.
- [7] González, M.M., Solano, M.M., Porco, T.C., *et al.* (2018) Epidemiology of Uveitis in a US Population-Based Study. *Journal of Ophthalmic Inflammation and Infection*, **8**, Article No. 6. <https://doi.org/10.1186/s12348-018-0148-5>
- [8] Huang, C.C., Wang, C.H., Fu, C.H., Huang, C.C., Chang, P.H., Chen, Y.W., *et al.* (2016) Association between Cigarette Smoking and Interleukin-17A Expression in Nasal Tissues of Patients with Chronic Rhinosinusitis and Asthma. *Medicine*, **95**, e5432. <https://doi.org/10.1097/MD.0000000000005432>
- [9] Lin, P., Loh, A.R., Margolis, T.P., *et al.* (2010) Cigarette Smoking AS A Risk Factor for Uveitis. *Ophthalmology*, **117**, 585-590. <https://doi.org/10.1016/j.ophtha.2009.08.011>
- [10] Yuen, B.G., *et al.* (2015) Association between Smoking and Uveitis: Results from the Pacific Ocular Inflammation Study. *Ophthalmology*, **122**, 1257-1261. <https://doi.org/10.1016/j.ophtha.2015.02.034>
- [11] Costa, E., Almeida, D., Cerquerira, M., Sousa-Neves, J., *et al.* (2020) Smoking as Associated Fator for Spondyloarthritis Rzelated Uveitis: Results from a Single Centre Cross-Sectional Study. *Acta Reumatologica Portuguesa*, **45**, 265-269.
- [12] 董子献, 夏卫东, 廖荣丰. 吸烟因素与眼病的相关研究[J]. 中国实用眼科杂志, 2017, 35(11): 1035-1038.

- <https://doi.org/10.3760/Cma.J.Issn.1006-4443.2017.11.001>
- [13] Mahdavi, A.M., Khabbazi, A., Yaaghoobian, B., Ghojzadeh, M., Agamohammadi, R., Kheyrollahiyan, A. and Rashtchizadeh, N. (2018) Cigarette Smoking and Risk of Behcet's Disease: A Propensity Score Matching Analysis. *Modern Rheumatology*, **29**, 633-639. <https://doi.org/10.1080/14397595.2018.1493065>
- [14] Pedro, G.J., Abdulla, W. and Shoenfeld, Y. (2018) Nicotine and Autoimmunity: The Lotus' Flower in Tobacco. *Pharmacological Research*, **128**, 101-109.
- [15] Guo, X., Chen, Z. and Xing, Y. (2021) Immune-Mediated Uveitis and Lifestyle Factors: A Review. *Ophthalmic Research*, **64**, 687-695. <https://doi.org/10.1159/000518496>
- [16] Ragnoli, B., Pochetti, P., Pignatti, P., et al. (2022) Sleep Deprivation, Immune Suppression and SARS-CoV-2 Infection. *International Journal of Environmental Research and Public Health*, **19**, Article 904. <https://doi.org/10.3390/ijerph19020904>
- [17] Neti, N., Pimsri, A., Boonsopon, S., Tesavibul, N. and Choopong, P. (2021) Triggering Factors Associated with a New Episode of Recurrent Acute Anterior Uveitis. *Scientific Reports*, **11**, Article No. 12156. <https://doi.org/10.1038/s41598-021-91701-6>
- [18] Hirshkowitz, M., Whiton, K., Albert, S.M., Alessi, C., Bruni, O., DonCarlos, L., Hazen, N., Herman, J., Katz, E.S., Kheirandish-Gozal, L., Neubauer, D.N., O'Donnell, A.E., Ohayon, M., Peever, J., Rawding, R., Sachdeva, R.C., Setters, B., Vitiello, M.V., Ware, J.C. and Adams Hillard, P.J. (2015) National Sleep Foundation's Sleep Time Duration Recommendations: Methodology and Results Summary. *Sleep Health*, **1**, 40-43. <https://doi.org/10.1016/j.sleh.2014.12.010>
- [19] Morey, J.N., Boggero, I.A., Scott, A.B. and Segerstrom, S.C. (2015) Current Directions in Stress and Human Immune Function. *Current Opinion in Psychology*, **5**, 13-17. <https://doi.org/10.1016/j.copsyc.2015.03.007>
- [20] Carrim, Z.I., Ahmed, T.Y. and Taguri, A.H. (2006) The Relationship between Stress and Acute Anterior Uveitis. *Acta Ophthalmologica Scandinavica*, **84**, 795-798. <https://doi.org/10.1111/j.1600-0420.2006.00752.x>
- [21] Maca, S.M., Schiesser, A.W., Sobala, A., Gruber, K., Pakesch, G., Prause, C., et al. (2011) Distress, Depression and Coping in HLA-B27-Associated Anterior Uveitis with Focus on Gender Differences. *British Journal of Ophthalmology*, **95**, 699-704. <https://doi.org/10.1136/bjo.2009.174839>
- [22] Berlinberg, E.J., Gonzales, J.A., Doan, T. and Acharya, N.R. (2019) Association between Noninfectious Uveitis and Psychological Stress. *JAMA Ophthalmology*, **137**, 199-205. <https://doi.org/10.1001/jamaophthalmol.2018.5893>
- [23] Gómez-Gómez, A., García-González, J., Peiteado, D., Borrego-Sanz, L., Arriola-Villalobos, P., Esteban-Ortega, M., Martín-López, M., Hidalgo, M.V., Perez-Blazquez, E., Pato, E., Díaz-Valle, D., Muñoz-Fernández, S. and Rodriguez-Rodriguez, L. (2019) Inflammatory Relapses after Immunosuppressive Drug Discontinuation in Uveitis Patients: A Survival Analysis. *Ocular Immunology and Inflammation*, **29**, 376-387. <https://doi.org/10.1080/09273948.2019.1681469>
- [24] Llop, S.M., Davoudi, S., Stanwyck, L.K., Sathe, S., Tom, L., Ahmadi, T., et al. (2019) Association of Low Vitamin D Levels with Noninfectious Uveitis and Scleritis. *Ocular Immunology and Inflammation*, **27**, 602-609. <https://doi.org/10.1080/09273948.2018.1434208>
- [25] Dadaci, Z., Cetinkaya, S., Oncel Acir, N., Oncel, M. and Borazan, M. (2017) Serum Vitamin D Levels in Patients with Acute Anterior Uveitis. *Ocular Immunology and Inflammation*, **25**, 492-496. <https://doi.org/10.3109/09273948.2016.1139735>
- [26] Mitulescu, T.C., Stavaru, C., Voinea, L.M., Banica, L.M., Matache, C. and Predeteanu, D. (2016) The Role of Vitamin D in Immuno-Inflammatory Responses in Ankylosing Spondylitis Patients with and without Acute Anterior Uveitis. *Journal of Medicine and Life*, **9**, 26-33.
- [27] Chiu, Z.K., Lim, L.L., Rogers, S.L. and Hall, A.J. (2020) Patterns of Vitamin D Levels and Exposures in Active and Inactive Noninfectious Uveitis Patients. *Ophthalmology*, **127**, 230-237. <https://doi.org/10.1016/j.ophtha.2019.06.030>
- [28] Joltikov, K.A. and Lobo-Chan, A.M. (2021) Epidemiology and Risk Factors in Non-Infectious Uveitis: A Systematic Review. *Frontiers in Medicine*, **8**, Article 695904. <https://doi.org/10.3389/fmed.2021.695904>
- [29] Borkar, D.S., Homayounfar, G., Tham, V.M., Ray, K.J., Vinoya, A.C., Uchida, A., et al. (2017) Association between Thyroid Disease and Uveitis: Results from the Pacific Ocular Inflammation Study. *JAMA Ophthalmology*, **135**, 594-599. <https://doi.org/10.1001/jamaophthalmol.2017.1009>
- [30] Lin, C.J., Tien, P.T., Chang, C.H.M.D., Hsia, N.Y., Yang, Y.C., Lai, C.T., et al. (2020) Relationship between Uveitis and Thyroid Disease: A 13-Year Nationwide Population-Based Cohort Study in Taiwan. *Ocular Immunology and Inflammation*, **29**, 1292-1298. <https://doi.org/10.1080/09273948.2020.1762899>
- [31] Ansari, A.S., De Lusignan, S., Hinton, W., Munro, N., Taylor, S. and McGovern, A. (2018) Glycemic Control Is an Important Modifiable Risk Factor for Uveitis in Patients with Diabetes: A Retrospective Cohort Study Establishing Clinical Risk and Ophthalmic Disease Burden. *Journal of Diabetes and its Complications*, **32**, 602-608.

<https://doi.org/10.1016/j.jdiacomp.2018.03.008>

- [32] Tsirouki, T., Dastiridou, A., Symeonidis, C., *et al.* (2018) A Focus on the Epidemiology of Uveitis. *Ocular Immunology and Inflammation*, **26**, 2-16. <https://doi.org/10.1080/09273948.2016.1196713>
- [33] Hsu, Y.R., Huang, J.C., Tao, Y., *et al.* (2019) Noninfectious Uveitis in the Asia-Pacific Region. *Eye*, **33**, 66-77. <https://doi.org/10.1038/s41433-018-0223-z>