

doi: 10.3978/j.issn.1000-4432.2018.03.04

View this article at: <http://dx.doi.org/10.3978/j.issn.1000-4432.2018.03.04>

· 综述 ·

引起药源性葡萄膜炎的常见药物

杨永升

(中国中医科学院眼科医院, 北京 100040)

[摘要] 药源性葡萄膜炎是一种较少见的疾病。尽管如此, 九十年代在艾滋病患者中使用预防结核药物利福布丁而引发葡萄膜炎, 加深了对药物在葡萄膜炎炎症发生中潜在作用的认识。以Naronjo建立的药源性疾病的诊断标准衡量, 可以获知至少120种药物与葡萄膜炎发生相关, 本文重点介绍其中最常见7类药物, 包括抗骨质疏松类(二碳磷酸盐类), 抗病毒类(西多福韦), 抗结核药(利福布丁), 抗青光眼药, 眼内注射药, 抗TNF α 药物以及疫苗。了解这些常见的药源性葡萄膜炎药物, 有利于临床识别这种特殊类型的葡萄膜炎。

[关键词] 药物源性; 葡萄膜炎; 药源性疾病

Common drugs associated with uveitis

YANG Yongsheng

(Department of Ophthalmology, Eye Hospital of China Academy of Chinese Medical Sciences, Beijing 100040, China)

Abstract Drugs induced uveitis is a rare disease. Nevertheless, uveitis induced by rifabutin which used as preventing tuberculosis drug in AIDS patients in 1990s, to some extent, enhance the knowledge of the potential effect of some drugs causing uveitis. According to the diagnostic criteria of drug-induced diseases developed by Naronjo, more than 120 drugs had been found to be related with uveitis. This review mainly introduces 7 common drugs, including anti-osteoporosis drugs (bisphosphonates), anti-virus drugs (cidofovir), anti-tuberculosis drugs (rifabutin), anti-glaucoma drugs, intravitreal drugs, anti-TNF α antibody, and vaccines. Therefore, knowing the common known drugs can help better understand and distinguish the disease.

Keywords drug-induced; uveitis; drug induced diseases

药源性葡萄膜炎是相对较少见的眼病, 属于非感染性葡萄膜炎的一种类型。随着近年来各种新药的使用以及人们对药源性疾病的重视, 越来越多的葡萄膜炎患者被发现与全身或局部使用的药物有关。根据Naronjo^[1]1981年建立的7条诊断标

准进行药源性疾病的判断, 已经发现至少120余种药物与葡萄膜炎有关。其中最常见药物仍然是抗生素类, 尤其抗结核药、抗HIV药、磺胺类以及喹诺酮类^[2-3](表1)。二碳磷酸盐类是治疗骨质疏松的常见药物, 也是引起葡萄膜炎的常见药物。近

收稿日期 (Date of reception): 2018-02-06

通信作者 (Corresponding author): 杨永升, Email: yyshxj@163.com

年来, 治疗转移性肿瘤靶向性药物(如抗CTLA-4抗体、抗HER-2抗体、抗IL-2抗体、BRAF抑制剂、MEK抑制剂、抗PD-1抗体)等, 带来了药源性葡萄膜炎的特殊表现形式, 即VKH炎视网膜病变或渗出性视网膜脱离等。另外, 局部使用药物如球内注射TA、抗VEGF, 以及抗青光眼药很多都能

引发葡萄膜炎发作。最后, 对于儿童接种疫苗也需注意, 已发现有最少6种疫苗与药源性葡萄膜炎有关。糖皮质激素作为治疗葡萄膜炎的主要药物, 仍然有引起药物源性葡萄膜炎的报道, 需要引起临床医生的注意和重视。以下将对最常见的7类药物进行详细阐述。

表1 引起药源性葡萄膜炎的常见药物

Table 1 Common drugs associated with uveitis

药物	临床表现	Naranjo评级*	
		得分	级别
全身用药			
西多福韦	前葡萄膜炎(轻度~中度), 低眼压	11	确定
利福布丁	前葡萄膜炎(轻度~中度), 前房积脓, 玻璃体炎, 视网膜血管炎等	10	确定
二碳磷酸盐类	前葡萄膜炎(轻度~中度), 表层巩膜炎, 巩膜炎	10	确定
磺胺类	前、全葡萄膜炎	10	确定
莫西沙星	前葡萄膜炎(中度), 弥漫性虹膜透照, 无张力瞳孔, 高眼压	6	可能性大
TNF- α 抑制剂	前葡萄膜炎, 视网膜静脉周炎, 脉络膜视网膜炎, 眼结节病	7	可能性大
眼局部用药			
眼药			
美替洛尔	前葡萄膜炎(中度), 肉芽肿性炎症	10	确定
溴莫尼定	肉芽肿性前葡萄膜炎	9	确定
前列腺类衍生物	前葡萄膜炎(轻度~中度), CME	9	确定
玻璃体腔注射			
西多福韦	前葡萄膜炎(轻度~中度), 低眼压	11	确定
抗VEGF抗体	前葡萄膜炎(轻度~中度, 少数重度), 玻璃体炎	11	确定
曲安奈德	前葡萄膜炎, 玻璃体炎, 前房积脓, 非感染性眼内炎	7	可能性大
疫苗			
BCG疫苗	前葡萄膜炎, 视网膜色素上皮改变, 虹膜萎缩	9	确定
流感疫苗	前葡萄膜炎, 玻璃体炎, 视神经炎, 巩膜炎	7	可能性大
麻腮风联合疫苗	前、全葡萄膜炎	7	可能性大
乙肝疫苗	急性多灶性盘状上皮炎	6	可能性大
HPV疫苗	前、全葡萄膜炎, 多灶性脉络膜炎	6	可能性大

*评价药物与毒副反应之间因果关系的评级量化表(Naranjo法: ≥ 9 确定; 5~8可能性大; 2~4可能; < 2 可疑)。

*Quantitative assessment of causation of drugs induced uveitis using Naranjo algorithm (Naranjo scores: ≥ 9 imply a definite association; 5-8 a probable association; 2-4 a possible association; and < 2 make an association doubtful).

1 抗骨质疏松类药二碳磷酸盐类

二碳磷酸盐类(bisphosphonates, BP)是一种骨吸收抑制剂,主要用于治疗Paget's病的骨修复,转移性骨痛,肿瘤引起的高钙血症,骨质疏松,多发性骨髓瘤等。它与焦磷酸盐结构相似,如氯磷酸盐、依替膦酸钠、替鲁磷酸盐等可被结合形成不易水解的三磷酸腺苷类似物,干扰细胞代谢,新一代的含N的BP,如氨羟二磷酸二钠、阿仑唑奈、利塞膦酸盐、唑来膦酸和伊班膦酸也能抑制胆固醇合成中甲羟戊酸途径,主要阻断破骨细胞的鸟苷三磷酸结合蛋白翻译后异戊烯化^[4]。

已有相当多的BP类药物引起不良反应的报道^[5],其中一半以上的眼部反应为炎症(如结膜炎、葡萄膜炎、表层巩膜炎、巩膜炎),尤其是巩膜炎已被证实有明确的因果关系。BP类药物引起葡萄膜炎的报道也很多,葡萄膜炎表现为双眼或单眼非肉芽肿性前葡萄膜炎,且不同的结构引起葡萄膜炎发病时间也不同,如由氨羟二磷酸二钠引起的葡萄膜炎,82%的患者在48 h内出现炎症表现,炎症程度主要为轻度到中度^[6]。唑来膦酸是新一代高效能N-BP,使用较为广泛,虽然毒副作用较其他小,但仍有引起前葡萄膜炎和巩膜炎报道^[7-8]。Macarol和Fraunfelder^[9]报道23例与使用氨羟二磷酸二钠引起的眼部炎症,其中13例为非特异结膜炎,3例表层巩膜炎和巩膜炎,7例为前葡萄膜炎。当再次使用同样或同类时,葡萄膜炎普遍会复发^[9]。但是奈立膦酸、伊班膦酸、替鲁磷酸和依替膦酸钠等BP类药物目前尚无葡萄膜炎不良反应的报道。若是病情非常需要BP类治疗,已有葡萄膜炎不良反应的,可以适当考虑用这些药代替使用。

BP类药物引起葡萄膜炎的机制尚不清楚,可能的原因有由于BP作为焦磷酸盐类似物,与 $\gamma\delta$ 非肽T细胞配体有几个相似点,能激活T细胞抗原 $\gamma\delta$ 受体,引起细胞因子包括TNF α 和IL-6的释放,这些细胞因子可造成免疫性或毒性反应,引起葡萄膜炎和/或巩膜炎^[6]。

如如是非特异性结膜炎,一般不需治疗,有自限性,少数严重者可用非甾体抗炎眼药治疗;有葡萄膜炎反应的,一些病例仅停用BP类药物后即可缓解;对于其他有前葡萄膜炎甚至有后葡萄膜炎者,可根据炎症程度,给予局部或全身糖

皮质激素治疗。

2 抗病毒药西多福韦

西多福韦(Cidofovir)是一种最常见引起葡萄膜炎的药物,它是一种抑制病毒DNA多聚酶的核苷酸类似物,主要用于治疗艾滋病患者的巨细胞病毒(cytomegalovirus, CMV)性视网膜炎,包括治疗后复发或未曾治疗过的患者。西多福韦引起的葡萄膜炎分为全身治疗和玻璃体腔给药两种途径。玻璃体腔注射西多福韦可有效抑制CMV视网膜炎复发。两种途径均可以引起前葡萄膜炎反应,炎症程度从轻度到中度不等,与剂量有相关性。初始剂量为100 μg 或40 μg ,与前葡萄膜炎和/或严重低眼压有剂量反应相关性,20 μg 抗病毒也是有效的,但仍有14%的葡萄膜炎发生率。总体上首次注射的患者中,葡萄膜炎发生率为23%~32%,严重低眼压发生率为1%^[10]。如果已出现过西多福韦药源性葡萄膜炎,则再次使用,更容易复发,可以在同侧眼或对侧眼^[10]。静脉给药在26%~59%的患者中发生葡萄膜炎^[11]。可发生在使用5 d(使用4次)后,双眼发病,低眼压发生率与眼部注射相似。

西多福韦引起葡萄膜炎的机制尚不清楚,但引起低眼压的机制可能与损伤睫状体无色素上皮细胞甚至睫状体萎缩有关^[12-13]。在低眼压的病例中一定会有虹膜炎存在,但虹膜炎病例不一定有低眼压症状,第一次注射西多福韦就出现虹膜炎的患者眼压明显低于无虹膜炎的注射患者。口服丙磺舒可有效减少葡萄膜炎发生率(从71%降为18%),其主要原因为丙磺舒能有效减少西多福韦吸收入睫状体的量,因此可降低葡萄膜炎的发生率^[10]。

大多数西多福韦引起的葡萄膜炎,局部使用糖皮质激素和睫状体麻痹剂后2周内缓解,但个别病例可复发。长期使用西多福韦的患者葡萄膜炎不易缓解,可伴有虹膜后粘连,白内障,黄斑囊样水肿(cystoid macular edema, CME)等并发症^[10,13]。葡萄膜炎较重,长期不缓解或有低眼压存在时,应立即停药。

3 抗结核药利福布丁

利福布丁是一种巨噬细胞渗透型,亲脂性

利福霉素和利福平类半合成衍生物, 主要治疗分支杆菌感染, 也用于复合型肺结核和炎性肠炎。1990年, Siegal等^[14]报道每日使用多于1 000 mg利福布丁治疗的16例AIDS患者, 其中2例出现葡萄膜炎, 第一例患者开始为单侧葡萄膜炎, 轻度炎症, 继续使用后, 发展成为严重全葡萄膜炎, 第二例为双眼前葡萄膜炎。两例患者停用利福布丁且激素治疗后6~10周缓解。随后利福布丁被发现用低剂量300~600 mg/d能有效预防AIDS患者的结核感染^[15]。3年后大量药物相关性葡萄膜炎被报道^[16-17]。

每天使用600 mg利福布丁, 77%的患者会出现毒副作用, 其中可引起8%葡萄膜炎^[18], 还可以引起19%的弥散性多关节痛, 42%的胃肠反应, 12%肝功能异常, 100%的血细胞计数降低。葡萄膜炎的发生有时会同时伴有关节痛、关节炎、黄疸以及皮疹等症状。Shafran等^[19]报道使用300 mg/d, 葡萄膜炎发生率为5.6%, 使用600 mg则发生率可增加4倍。

多数利福布丁引起的葡萄膜炎为轻度到中度, 单眼前葡萄膜炎, 有时伴有轻度玻璃体炎症, 也有严重前房积脓和双眼发病的报道^[14,17,20]。

很明显这种葡萄膜炎发生率与利福布丁有剂量依赖关系, 同时与药物代谢、排泄、抑制细胞P450相关^[21]。用300 mg/d剂量, 发生葡萄膜炎概率不高, 但是与大环内脂类或吡咯类药物合用, 会明显增加血药浓度, 增加毒副作用发生率。尤其是与氟康唑、克林霉素等合用^[14,22]。由于这些原因, 目前利福布丁不再被推荐使用超过300 mg/d的剂量, 尤其和多药联合使用时。

利福布丁引起的葡萄膜炎一般停药后很快减轻, 1~2个月内消退, 多数需局部使用糖皮质激素和睫状体麻痹剂治疗, 防止并发症出现。

4 抗青光眼药物

4.1 拉坦前列腺素 (latanoprost)

前列腺素F_{2c}相似物是安全有效的降眼压药物, 除了结膜充血, 睫毛变长, 虹膜变深等常见副作用外, 也有前葡萄膜炎和CME的报道^[23-24]。Warwar等^[24]报道了94例(163眼)患者使用拉坦前列腺素治疗后有6例发生葡萄膜炎, 均为轻度前葡萄膜炎, 发生在用药后1 d~6个月内, 3例停药1周后

炎症消失, 另外3例连续使用激素眼药水后缓解, 3例葡萄膜炎再次使用拉坦前列腺素后, 2例炎症复发, 单独停药后缓解, 这6位患者都有内眼手术史, 另外还有2位患者双眼长期使用拉坦前列腺素形成CME, 2位患者均为人工晶体眼。

Smith等^[25]报道有1%的拉坦前列腺素治疗青光眼能引起葡萄膜炎, 这些患者以前均无葡萄膜炎史, 23.1%的出现前葡萄膜炎, 非活动性的, 所有前部炎症均为轻度(\pm ~+细胞)。

关于这种毒副作用的原因可能是拉坦前列腺素能够改变血眼屏障, 引起存在于其它部位的共同抗原暴露^[26]。

4.2 美替洛尔 (metipranolol)

美替洛尔属于非选择性 β 受体阻断剂, 1991年Akilybehin等^[27]报道了15例美替洛尔引起的肉芽肿性前葡萄膜炎, 随后Kinishrach等^[28]报道了8例, 按照不同浓度划分, 0.6%美替洛尔发生率为0.38%, 0.3%美替洛尔为0.11%。

美替洛尔引起的葡萄膜炎是前节型、肉芽肿性, 有明显的羊脂状KP, 在女性中更普遍, 通常在使用7~31个月后出现, 若停药后再次使用, 则所有患者在4~14 d内炎症复发^[27,29]。

使用Naranjo评价标准, 美替洛尔符合全部的诊断标准(表1), 其它 β 受体阻断剂如噻吗心安、倍他洛尔等也有引起少数病例葡萄膜炎的报道^[30]。

4.3 溴莫尼定 (brimonidine)

溴莫尼定属于选择性 α_2 受体激动剂, 可以降低眼内压。Byles等^[31]报道4例患者使用0.2%溴莫尼定2次/d, 11~15个月后发现急性肉芽肿性前葡萄膜炎。停用溴莫尼定并使用局部激素制剂后很快消退。再次使用, 仅有1例于3周内再发。也有其它一些长期使用溴莫尼定引起前葡萄膜炎的类似报道^[32]。

4.4 眼内注射药物

玻璃体腔给药包括抗细菌药、抗病毒药、抗肿瘤药、抗炎药、抗VEGF药物等。尤其抗血管内皮生长因子药物和激素类药物是治疗严重后节疾病尤其CME, 脉络膜新生血管(choroidal neovascularization, CNV)等重要手段。另外注射

氨甲喋呤也是治疗原发性眼内淋巴瘤的主要手段。

4.5 曲安奈德

曲安奈德(triamcinolone acetonide, TA)主要用于各种原因尤其炎症引起的黄斑水肿,包括糖尿病性、视网膜静脉阻塞、葡萄膜炎、渗出性黄斑病变等,除容易出现眼内压升高(20%~28%),白内障(7%~50%),感染性眼内炎(0~0.87%),还容易出现无菌性眼内炎症(0.5%~6.7%)^[33-36]。

无菌性眼内炎症是非感染因素造成的,可出现各种葡萄膜炎表现,如前房炎症细胞、前房积脓、玻璃体炎症细胞,甚至视力丧失,常表现为无痛性质。一般这些症状在局部或全身使用糖皮质激素后迅速缓解改善,这种反应多在注射TA后1~3 d内出现,多数1~2 d后缓解,不影响视力^[33-34]。

另外有研究^[33]显示有葡萄膜炎病史的或有眼内手术史的患者更容易出现这种反应。也有学者^[37]怀疑注射TA产生的无菌性炎症可能与药物中防腐剂苯甲酸有关;有研究者^[38]曾用无防腐剂的TA注射454眼,未发现炎症发生。因此新型无防腐剂TA眼内注射剂(Triesence, Alcon, USA)已被FDA批准使用,具体是否还会出现药物源性炎症还需进一步观察。

4.6 抗 VEGF 抗体

VEGF在视网膜、脉络膜的病理症状如CNV, CME, RNV等中起重要作用,抗VEGF抗体能够有效对抗VEGF,降低这些病理损伤,因此在许多眼底疾病中广泛使用,尤其是年龄相关性黄斑变性(age-related macular degeneration, ARMD),视网膜中央静脉阻塞(central retinal vein occlusion, CRVO),糖尿病性黄斑水肿(diabetic macular edema, DME)以及葡萄膜炎等。

在玻璃体腔内注射抗VEGF抗体的并发症中,急性眼内炎是比较严重的,尤其是贝伐珠单抗(bevacizumab),发生率为0.14%~1.49%,患者主诉注射后24 h内视力下降和出现漂浮物,玻璃体腔有片状细胞聚集块,类似于假性肉芽肿性改变,微生物检测为阴性,用全身抗生素治疗无效,对局部或全身激素治疗反应也慢,但持续缓解中^[39-41]。

引起的这种后葡萄膜炎或无菌性眼内炎原因还无法解释,一般认为可能是对药物的免疫反应, bevacizumab比雷珠单抗(raibizumab)和哌加他尼(pegaptanib)有更高的发生率。因为它具

有额外的Fc片段和相应增加的蛋白成分,另外从bevacizumab的生产过程可知,它具有70%非人源性蛋白成分,也是更容易出现免疫反应的原因之一^[42]。

5 抗 TNF α 拮抗剂

TNF α 是一种炎症细胞因子,在通过T细胞介导的组织损伤中起关键的促炎症作用,它由激活的巨噬细胞、单核细胞、中性粒细胞以及内皮细胞产生,也可激活其它细胞因子,上调黏附分子,包括NO合成,增强细胞介导的免疫反应和肉芽肿形成^[43]。TNF α 在所有类型的葡萄膜炎中都有重要作用^[44],如巨噬细胞介导的肉芽肿性葡萄膜炎(结节病、小柳原田病、结核性、梅毒性葡萄膜炎等)。在中性粒细胞和嗜碱粒细胞介导的葡萄膜炎(HLA-B27相关、白塞氏病、JIA和眼内炎)中,它可以激活中性粒细胞,递呈其更多的黏附在血管内皮细胞,对IL-1和IL-6更敏感。

益赛普(etanercept)是TNF受体融合蛋白,是1998年批准使用的第一个TNF α 拮抗剂,英夫利昔(infliximab)是人鼠嵌合型单克隆抗体,阿达木单抗(adalimumab)是纯人源化单克隆抗体。

在过去10余年的研究^[45]发现:TNF α 拮抗剂有很好的安全性和耐受性,但也有不少不良反应如感染、增加癌症和淋巴瘤的风险、脱髓鞘疾病和心血管不良反应。

Lim等^[45]报道了43例由益赛普引起的葡萄膜炎,14例为英夫利昔,2例为阿达木单抗,益赛普的葡萄膜炎发生率明显高于其他两种($P<0.01$)。虽然到目前为止,英夫利昔和阿达木单抗应用明显高于益赛普,但是从引起葡萄膜炎病例数看,益赛普明显高。

Giganti等^[46]报道了两例难治性糖尿病性黄斑水肿和两例AMD的CNV患者,分别给予0.5/0.05 mL英夫利昔玻璃体腔注射,其中2例患者分别在注射6周和8周后出现双眼葡萄膜炎。用1%泼尼松龙眼药水可以控制炎症,推测原因可能与对单克隆抗体以及其它蛋白成分发生免疫反应有关。

6 疫苗

已报道可引起葡萄膜炎的疫苗有流感细胞、乙肝疫苗、HPV疫苗、麻腮风(measles mumps rubella,

MMR)疫苗、水痘疫苗、膀胱癌疫苗^[47]等。

Fraunfelder等^[48]总结了1982至2009年接种乙肝疫苗者中有32例接种疫苗后1~15 d发生葡萄膜炎。Holt等^[49]报道通过对WHO, FDA数据库分析, 总共有24例接种HPV疫苗后出现葡萄膜炎, 发生时间从0~476(中位30) d。Islam等^[50]报道了2例接种MMR疫苗后4周和6周出现双眼非肉芽肿性前葡萄膜炎。2例患者对激素治疗敏感, 但是治疗经过几个月后才痊愈。Ferrini等^[51]报道过1例患者接种MMR疫苗3月后出现单眼前葡萄膜炎, 患者有虹膜异色、虹膜新生血管及瞳孔闭锁、白内障, 检查房水发现患眼中风疹特异性IgG明显高于健眼, 对激素治疗敏感。Esmaeli-Gutstein等^[52]报道1例患者接种减活水痘疫苗7 d后出现单眼前葡萄膜炎, 患者同时还出现全身性水泡性皮肤病, 给予全身无环鸟苷和局部激素眼药后很快消退。Gonzales等^[53]报道1例接种水痘疫苗1个月后出现急性视网膜坏死, 该患者接种时还在使用免疫抑制剂治疗其他疾病, 经玻璃体取样PCR检测出与疫苗类似的水痘病毒株。Blanche等^[54]报道1例患者接种流感疫苗48 h后出现双眼全葡萄膜炎, 经过使用局部糖皮质激素3个月后才痊愈。

7 结语

葡萄膜炎病因复杂, 治疗困难, 但若是临床医生能在观察到患者葡萄膜炎临床表现的同时, 详细询问病史, 结合患者某些药物使用的类型以及症状产生的时间先后次序等, 往往可以得出药物和毒副作用之间是否有因果关系的结论。若是, 则参照药源性疾病的治疗原则, 多可以改善症状, 控制病情以及治愈葡萄膜炎^[3]。而如果忽略药物因素, 继续使用可疑药物, 则可能造成病情失控, 治疗效果差的后果。尤其需要了解以上常见的易引起葡萄膜炎炎症的药物。

参考文献

- Naranjo CA, Busto U, Sellers EM, et al. A method for estimating the probability of adverse drug reactions[J]. *Clin Pharmacol Ther*, 1981, 30(2): 239-245.
- Cordero-Coma M, Salazar-Méndez R, Garzo-García I, et al. Drug-induced uveitis[J]. *Expert Opin Drug Saf*, 2015, 14(1): 111-126.
- 杨永升. 药物源性葡萄膜炎[J]. *国际眼科纵览*, 2017, 41(5): 312-317.
- YANG Yongsheng. Drug induced uveitis[J]. *International Review of Ophthalmology*, 2017, 41(5): 312-317.
- Macarol V, Fraunfelder. Pamidronate Disodium and Possible Ocular Adverse Drug Reactions[J]. *Am J Ophthalmol*, 1994, 118(2): 220-224.
- Fraunfelder FW, Fraunfelder FT. Adverse ocular drug reactions recently identified by the National Registry of Drug-Induced Ocular Side Effects[J]. *Ophthalmology*, 2004, 111(7): 1275-1279.
- Fraunfelder FW, Fraunfelder FT, Jenvold B. Scleritis and other ocular side effects associated with pamidronate disodium[J]. *Am J Ophthalmol*, 2003, 135(2): 219-222.
- Colucci A, Modorati G, Miserocchi E, et al. Anterior uveitis complicating zoledronic acid infusion[J]. *Ocul Immunol Inflamm*, 2009, 17(4): 267-268.
- Moore MM, Beith JM. Acute unilateral anterior uveitis and scleritis following a single infusion of zoledronate for metastatic breast cancer[J]. *Med J Aust*, 2008, 188(6): 370-371.
- Macarol V, Fraunfelder FT. Pamidronate disodium and possible ocular adverse drug reactions[J]. *Am J Ophthalmol*, 1994, 118(2): 220-224.
- Chavez-de la Paz E, Arevalo JF, Kirsch LS, et al. Anterior nongranulomatous uveitis after intravitreal HPMP (cidofovir) for the treatment of cytomegalovirus retinitis, analysis and prevention[J]. *Ophthalmology*, 1997, 104(3): 539-544.
- Davis JL, Taskintuna I, Freeman WR, et al. Iritis and hypotony after treatment with intravenous cidofovir for cytomegalovirus retinitis[J]. *Arch Ophthalmol*, 1997, 115(6): 733-737.
- Taskintuna I, Banker AS, Rao NA, et al. An animal model for cidofovir (HPMP) toxicity: intraocular pressure and histopathologic effects[J]. *Exp Eye Res*, 1997, 64(5): 795-806.
- Taskintuna I, Rahhal FM, Rao NA, et al. Adverse events and autopsy findings after intravitreal cidofovir (HPMP) therapy in patients with acquired immune deficiency syndrome (AIDS)[J]. *Ophthalmology*, 1997, 104(11): 1827-1836.
- Siegal FP, Eilbott D, Burger H, et al. Dose-limiting toxicity of rifabutin in AIDS-related complex: syndrome of arthralgia/arthritis[J]. *AIDS*, 1990, 4(5): 433-441.
- Nightingale SD, Cameron DW, Gordin FM, et al. Two controlled trials of rifabutin prophylaxis against *Mycobacterium avium* complex infection in AIDS[J]. *N Engl J Med*, 1993, 329(12): 828-833.
- Akduman L, Del Priore LV, Kaplan HJ, et al. Rifabutin induced vitritis in AIDS patients[J]. *Ocul Immunol Inflamm*, 1996, 4(4): 219-224.
- Schimkat M, Althaus C, Becker K, et al. Rifabutin-associated anterior uveitis in patients infected with human immunodeficiency virus[J].

- Ger J Ophthalmol, 1996, 5(4): 195-201.
18. Griffith DE, Brown BA, Girard WM, et al. Adverse events associated with high-dose rifabutin in macrolide-containing regimens for the treatment of Mycobacterium avium complex lung disease[J]. Clin Infect Dis, 1995, 21(3): 594-598.
 19. Shafran SD, Singer J, Zarowny DP, et al. A comparison of two regimens for the treatment of Mycobacterium avium complex bacteremia in AIDS: rifabutin, ethambutol, and clarithromycin versus rifampin, ethambutol, clofazimine, and ciprofloxacin. Canadian HIV Trials Network Protocol 010 Study Group[J]. N Engl J Med, 1996, 335(6): 377-383.
 20. Saran BR, Maguire AM, Nichols C, et al. Hypopyon uveitis in patients with acquired immunodeficiency syndrome treated for systemic Mycobacterium avium complex infection with rifabutin[J]. Arch Ophthalmol, 1994, 112(9): 1159-1165.
 21. Lowe SH, Kroon FP, Bollemeyer JG, et al. Uveitis during treatment of disseminated Mycobacterium avium-intracellulare complex infection with the combination of rifabutin, clarithromycin and ethambutol[J]. Neth J Med, 1996, 48(6): 211-215.
 22. Hafner R, Bethel J, Power M, et al. Tolerance and pharmacokinetic interactions of rifabutin and clarithromycin in human immunodeficiency virus-infected volunteers[J]. Antimicrob Agents Chemother, 1998, 42(3): 631-639.
 23. Camras CB. CME and anterior uveitis with latanoprost use[J]. Ophthalmology, 1998, 105(11): 1978-1981.
 24. Warwar RE, Bullock JD, Ballal D. Cystoid macular edema and anterior uveitis associated with latanoprost use. Experience and incidence in a retrospective review of 94 patients[J]. Ophthalmology, 1998, 105(2): 263-268.
 25. Smith SL, Pruitt CA, Sine CS, et al. Latanoprost 0.005% and anterior segment uveitis[J]. Acta Ophthalmol Scand, 1999, 77(6): 668-672.
 26. Cellini M, Caramazza R, Bonsanto D, et al. Prostaglandin analogs and blood-aqueous barrier integrity: a flare cell meter study[J]. Ophthalmologica, 2004, 218(5): 312-317.
 27. Akingbehin T, Villada JR. Metipranolol-associated granulomatous anterior uveitis[J]. Br J Ophthalmol, 1991, 75(9): 519-523.
 28. Kinshuck D. Glau-line (metipranolol) induced uveitis and increase in intraocular pressure[J]. Br J Ophthalmol, 1991, 75(9): 575.
 29. Melles RB, Wong IG. Metipranolol-associated granulomatous iritis[J]. Am J Ophthalmol, 1994, 118(6): 712-715.
 30. Beck RW, Moke P, Blair RC, et al. Uveitis associated with topical beta-blockers[J]. Arch Ophthalmol, 1996, 114(10): 1181-1182.
 31. Byles DB, Frith P, Salmon JF. Anterior uveitis as a side effect of topical brimonidine[J]. Am J Ophthalmol, 2000, 130(3): 287-291.
 32. Beltz J, Zamir E. Brimonidine induced anterior uveitis[J]. Ocul Immunol Inflamm, 2016, 24(2): 128-133.
 33. Ahn SJ, Kim TW, Ahn J, et al. Associated factors and treatment outcome of presumed noninfectious endophthalmitis occurring after intravitreal triamcinolone acetonide injection[J]. Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol, 2013, 251(3): 715-723.
 34. Nelson ML, Tennant MT, Sivalingam A, et al. Infectious and presumed noninfectious endophthalmitis after intravitreal triamcinolone acetonide injection[J]. Retina, 2003, 23(5): 686-691.
 35. Gillies MC, Simpson JM, Billson FA, et al. Safety of an intravitreal injection of triamcinolone: results from a randomized clinical trial[J]. Arch Ophthalmol, 2004, 122(3): 336-340.
 36. Sampat KM, Garg SJ. Complications of intravitreal injections[J]. Curr Opin Ophthalmol, 2010, 21(3): 178-183.
 37. García-Arumí J, Boixadera A, Giralt J, et al. Comparison of different techniques for purification of triamcinolone acetonide suspension for intravitreal use[J]. Br J Ophthalmol, 2005, 89(9): 1112-1114.
 38. Jonas JB, Kreissig I, Degenring RF. Intravitreal triamcinolone acetonide for pseudophakic cystoid macular edema[J]. Am J Ophthalmol, 2003, 136(2): 384-386.
 39. Wu L, Martínez-Castellanos MA, Quiroz-Mercado H, et al. Twelve-month safety of intravitreal injections of bevacizumab (Avastin): results of the Pan-American Collaborative Retina Study Group (PACORES)[J]. Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol, 2008, 246(1): 81-87.
 40. Fung AE, Rosenfeld PJ, Reichel E. The International Intravitreal Bevacizumab Safety Survey: using the internet to assess drug safety worldwide[J]. Br J Ophthalmol, 2006, 90(11): 1344-1349.
 41. Ladas ID, Karagiannis DA, Rouvas AA, et al. Safety of repeat intravitreal injections of bevacizumab versus ranibizumab: our experience after 2,000 injections[J]. Retina, 2009, 29(3): 313-318.
 42. Georgopoulos M, Polak K, Prager F, et al. Characteristics of severe intraocular inflammation following intravitreal injection of bevacizumab (Avastin)[J]. Br J Ophthalmol, 2009, 93(4): 457-462.
 43. O'Shea JJ, Ma A, Lipsky P. Cytokines and autoimmunity[J]. Nat Rev Immunol, 2002, 2(1): 37-45.
 44. Heiligenhaus A, Thurau S, Hennig M, et al. Anti-inflammatory treatment of uveitis with biologicals: new treatment options that reflect pathogenetic knowledge of the disease[J]. Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol, 2010, 248(11): 1531-1551.
 45. Lim LL, Fraunfelder FW, Rosenbaum JT. Do tumor necrosis factor inhibitors cause uveitis? A registry-based study[J]. Arthritis Rheum, 2007, 56(10): 3248-3252.
 46. Giganti M, Beer PM, Lemanski N, et al. Adverse events after intravitreal infliximab (Remicade) [J]. Retina, 2010, 30(1): 71-80.

47. Guex-Crosier Y, Chamot L, Zografos L. Chorioretinitis induced by intravesical Bacillus Calmette-Guérin (BCG) instillations for urinary bladder carcinoma[J]. *Klin Monbl Augenheilkd*, 2003, 220(3): 193-195.
48. Fraunfelder FW, Suhler EB, Fraunfelder FT. Hepatitis B vaccine and uveitis: an emerging hypothesis suggested by review of 32 case reports[J]. *Cutan Ocul Toxicol*, 2010, 29(1): 26-29.
49. Holt HD, Hinkle DM, Falk NS, et al. Human papilloma virus vaccine associated uveitis[J]. *Curr Drug Saf*, 2014, 9(1): 65-68.
50. Islam SM, El-Sheikh HF, Tabbara KF. Anterior uveitis following combined vaccination for measles, mumps and rubella (MMR): a report of two cases[J]. *Acta Ophthalmol Scand*, 2000, 78(5): 590-592.
51. Ferrini W, Aubert V, Balmer A, et al. Anterior uveitis and cataract after rubella vaccination: a case report of a 12-month-old girl[J]. *Pediatrics*, 2013, 132(4): e1035-e1038.
52. Esmaeli-Gutstein B, Winkelman JZ. Uveitis associated with varicella virus vaccine[J]. *Am J Ophthalmol*, 1999, 127(6): 733-734.
53. Gonzales JA, Levison AL, Stewart JM, et al. Retinal necrosis following varicella-zoster vaccination[J]. *Arch Ophthalmol*, 2012, 130(10): 1355-1356.
54. Blanche P, Decrette C, Sicard D. Development of uveitis following vaccination for influenza[J]. *Clin Infect Dis*, 1994, 19(5): 979.

本文引用: 杨永升. 引起药源性葡萄膜炎的常见药物[J]. 眼科学报, 2018, 33(1): 37-44. doi: 10.3978/j.issn.1000-4432.2018.03.04

Cite this article as: YANG Yongsheng. Common drugs associated with uveitis[J]. *Yan Ke Xue Bao*, 2018, 33(1): 37-44. doi: 10.3978/j.issn.1000-4432.2018.03.04