

## · 临床论著 ·

获得性免疫缺陷综合征患者巨细胞病毒性视网膜炎  
相关免疫重建炎症综合征的临床观察

李丹 孙挥宇 毛菲菲 许雪静 刘彬彬 柳月红

**【摘要】目的** 探讨获得性免疫缺陷综合征患者高效抗逆转录病毒治疗(HAART)后,巨细胞病毒性视网膜炎(CMVR)相关免疫重建炎症综合征的临床特点。**方法** 分析首都医科大学附属北京地坛医院2010年9月至2012年1月收治的130例获得性免疫缺陷综合征患者HAART前后的临床特点,在抗病毒治疗过程中出现的CMVR相关免疫重建综合征在眼部的表现及治疗转归,并进行观察分析。**结果** 130例接受HAART的获得性免疫缺陷综合征患者中,出现眼部CMVR相关免疫重建综合征8例;HAART治疗前的CD4为 $(17 \pm 11)$ 个/ $\mu\text{l}$ ,平均出现CMVR的时间为36 d,未中断HAART治疗,加用病毒治疗,病情得到有效的控制。**结论** HAART可使免疫重建,会启动一些接受抗病毒治疗获得性免疫缺陷综合征患者的炎症反应,在HAART治疗前后一定要密切眼科检查,及时诊治,提高HIV/AIDS患者的生存质量。

**【关键词】** 艾滋病; 高效抗逆转录病毒治疗; 免疫重建综合征

**Clinical observation of immune reconstitution inflammatory syndrome associated with cytomegalovirus retinitis in patients with acquired immunodeficiency syndrome** LI Dan, SUN Huiyu, MAO Feifei, XU Xuejing, LIU Binbin, LIU Yuehong. The Departments of Ophthalmology, Beijing Ditan Hospital, Capital Medical University, Beijing 100015, China

Corresponding author: SUN Huiyu, Email: sunhuiyu123@126.com

**【Abstract】Objective** To summarize the clinical manifestations of IRIS (immune reconstruction inflammatory syndrome) in eye related to cytomegalovirus retinitis (CMVR) during highly active antiretroviral therapy (HAART). **Methods** From September 2010 to January 2012, a prospective cohort of 130 acquired immunodeficiency syndrome (AIDS) patients with HAART from Beijing Ditan Hospital, Capital Medical University, were recruited for a follow up of 12 weeks. The data of general information, clinical manifestations, treatment and prognosis in eye diseases related to CMVR were collected, respectively. Blood samples were collected at pre HAART and post IRIS for CD4<sup>+</sup>T cell count examinations. A statistical analysis was performed. **Results** There were 8 (6%) case of eye diseases related to CMVR immune reconstitution inflammatory syndrome (IRIS) were found. The median onset of eye diseases related to CMV IRIS was 36 days. There was a significant increase of CD4<sup>+</sup>T cell count after IRIS. The disease had been effectively controlled with anti-CMV treatment, even though with no interruption of HAART. However, visual acuity decreased with significant differences. **Conclusions** Effective HAART may restore immune responses in patients, while at the same time it might as well cause inflammatory reactions in eyes. Thus, it is important to pay much attention to ophthalmic examinations throughout the whole time of HAART for improving the life quality of HIV/AIDS patient.

**【Key words】** Acquired immunodeficiency syndrome (AIDS); Highly active antiretroviral therapy (HAART); Immune reconstitution inflammatory syndrome (IRIS)

DOI: 10.3877/cma.j.issn.1674-1358.2014.03.015

基金项目: 首都医科大学基础临床合作课题 (No. 12JL91)

作者单位: 100015 北京, 首都医科大学附属北京地坛医院眼科

通讯作者: 孙挥宇, Email: sunhuiyu123@126.com

20世纪90年代开始应用的高效联合抗逆转录病毒治疗(highly active antiretroviral therapy, HAART),使获得性免疫缺陷综合征(acquired immunodeficiency syndrome, AIDS)的临床治疗获得突破性进展。HAART能够有效地抑制HIV复制,重建获得性免疫缺陷综合征患者的免疫功能,显著降低AIDS相关疾病的发病率和病死率。获得性免疫缺陷综合征患者中,巨细胞病毒(cytomegalovirus, CMV)感染性疾病通常是由于在重度免疫抑制的情况下对潜在感染的反应。CMV感染疾病常见的眼部表现是巨细胞病毒性视网膜炎(CMV retinitis, CMVR)。HAART不仅减少了AIDS患者病死率和机会感染率,也使得CMVR发展相关的预后显著得到了改善。但是,AIDS在抗病毒治疗的前3个月,一些患者会出现原有机会性感染的重燃,或是另一种机会性感染发生,特别是在病毒载量低于检测下限、 $CD_4^+$ T淋巴细胞迅速上升的情况中,甚至会引起生命危象。对于这种发生于HAART后的免疫重建过程的疾病,经过多年的大量研究和证实后,现称之为免疫重建综合征(immune reconstitution inflammatory syndrome, IRIS)或者是免疫重建疾病(immune reconstitution disease, IRD),其发生被归咎为HAART治疗“触发”宿主的病理性免疫炎性反应<sup>[1]</sup>。

回顾性分析从2010年9月至2012年1月,首都医科大学附属北京地坛医院眼科HAART前后进检查治疗的艾滋患者共130例,其中有8例患者在初期(前3个月中)出现了不同程度的CMVR相关眼部免疫重建综合征。现将其临床特点及治疗经过总结如下。

## 资料与方法

### 一、一般资料

本研究共收集2010年9月至2012年1月本院收治的HIV/AIDS患者共254例,其中130例给予HAART治疗,男性112例,女性28例,年龄8~79岁,63例(48.4%)为性接触传播,26例(20%)为血液制品传播2例(1.6%)为毒品注射,39例(30%)为传播原因不明。

### 二、诊断标准

AIDS诊断标准均诊断符合中华人民共和国HIV/AIDS国家(2003)诊断指南。CMVR相关眼部免疫重建炎症综合征的诊断标准:①抗逆转录病毒治疗后出现免疫反应: $CD_4^+$ T细胞从基线上升;②抗逆转录病毒治疗后出现CMV视网膜炎或经过

抗CMV治疗后CMVR已经静止的患者出现临床恶化;③症状不能由药物毒性作用或不良反应,治疗失败,依从性不佳来解释的。

### 三、眼部检查

所有患者HAART治疗前1周和治疗后1周、2周、1个月、2个月和3个月接受眼部检查,包括最佳矫正视力、眼压、眼前节(裂隙灯显微镜)和散瞳眼底间接镜检查 and 彩色眼底照相。

### 四、 $CD_4^+$ T淋巴细胞检测

应用流式细胞检测技术对所有患者进行外周血 $CD_4^+$ T淋巴细胞数量测定。

### 五、治疗方案

对检查未发现眼部及全身其他系统机会感染的患者给予HAART治疗。对合并眼部及全身其他系统机会感染的患者,先给予抗感染治疗,在感染性病灶控制后,再予以HAART治疗。如对于CMVR的患者先酌情予更昔洛韦/磷甲酸钠治疗2~4周,眼底病灶瘢痕化后再予HAART治疗。对于出现免疫重建的患者,酌情观察或加大更昔洛韦/磷甲酸钠的用量或联合用药抗CMV,必要时停止HAART。

### 六、统计学处理

应用SPSS 13.0软件进行分析,患者视力比较采用配对 $t$ 检验, $P < 0.05$ 为差异具有统计学意义。

## 结 果

### 一、HAART治疗前患者眼部情况

130例HAART治疗患者中,发现8例CMV免疫重建性眼部病变,其中男性7例,女性1例,年龄27~50岁之间,平均年龄( $36 \pm 10$ )岁。

8例患者中,有CMVR者2例3只眼,其中1例表现左眼晶体浑浊(并发性白内障),眼底视乳头周围及颞上可见大片出血及黄白色视网膜病灶,另1例双眼颞下分支血管分布区可见大片出血及黄白色视网膜病灶。患者的视力分别为光感、0.2及1.2。予以磷甲酸钠治疗2~4周,眼底病灶瘢痕化后再予HAART。余13只眼的眼底未见异常。

最佳矫正视力:8名患者16只眼,其中光感1只,0.2者1只,1.0及以上14只。

非接触眼压检查:最低为8 mmHg(1 mmHg = 0.133 kPa),最高为21 mmHg,平均为( $16 \pm 5$ ) mmHg。 $CD_4^+$ T淋巴细胞计数:8例患者HAART治疗前 $CD_4^+$ T细胞计数为6~62个/ $\mu$ l,平均( $17 \pm$

11) 个/ $\mu\text{l}$ 。

## 二、HAART 治疗后患者眼部情况

8 例患者中, 新发 CMVR 者 7 例 10 只眼, 其中双眼发病者 3 例, 单眼发病者 4 例, 眼底表现为中心型 8 例, 周边型 2 例 (见图 1)。表现为沿血管分布的浓厚黄白色病损, 其上有较多的片状出血, 边缘有不规则黄白色颗粒。其中有 4 例 5 只眼伴有明显的璃体浑浊。2 例患者 2 只眼表现为角膜后大量羊脂性角膜后沉着物 (keratic precipitate, KP), 前方可见细胞浮游物。

CMVR 加重者 1 例 1 只眼, 眼底表现为原病灶疤痕化区域出现视网膜黄白色渗出灶, 伴有出血, 见图 2。

最佳矫正视力: 光感 $\sim$ 0.04 者 3 只眼, 0.05 $\sim$ 0.2 者 1 只眼, 0.3 $\sim$ 0.7 者 6 只眼, 0.8 及以上者 6 只眼。

非接触眼压检查: 最低为 8 mmHg, 最高为 21 mmHg, 平均为  $(16 \pm 5)$  mmHg。

CD4<sup>+</sup> T 淋巴细胞计数: CD4<sup>+</sup> T 细胞计数为 44 $\sim$ 111 个/ $\mu\text{l}$ , 平均  $(82 \pm 40)$  个/ $\mu\text{l}$ 。

出现 CMVR 免疫重建时间: 15 $\sim$ 66 d, 平均为 36 d。

## 三、治疗及转归

治疗: 8 例患者继续 HAART 治疗, 加用磷甲

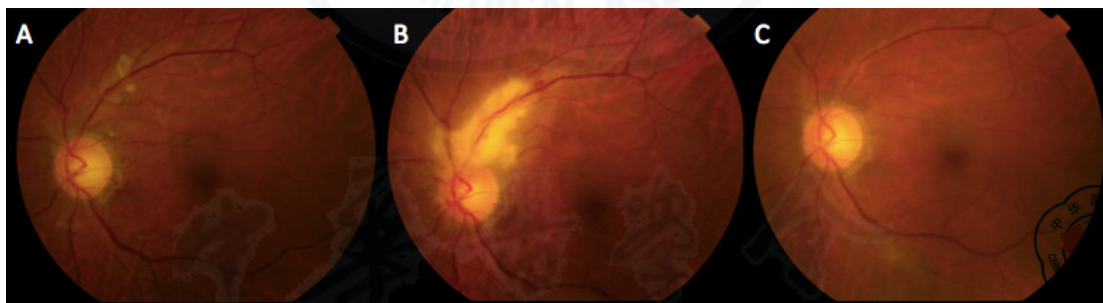
酸钠全身抗巨细胞病毒治疗, 其中 4 只眼加用地塞米松球周注射。经过治疗并继续规律眼部复查, 观察周期 3 个月。

疗效: 5 只眼的玻璃体混浊明显减轻, 11 只眼的病灶出血渗出明显吸收, 局部可见色素沉着。其中光感 $\sim$ 0.04 者 3 只眼, 0.3 $\sim$ 0.7 者 4 只眼, 0.8 及以上者 9 只眼。观察 3 个月后患者视力与发病前比较显著下降 ( $t = 2.79$ ,  $P = 0.014$ )。HAART 前 CD4<sup>+</sup> T 细胞及出现免疫重建时的 CD4<sup>+</sup> T 细胞前后对比上升显著 ( $t = -4.708$ ,  $P = 0.002$ )。HAART 前患者眼压及出现免疫重建时的眼压对比差异无统计学意义 ( $t = -1.0$ ,  $P = 0.33$ )。

## 讨 论

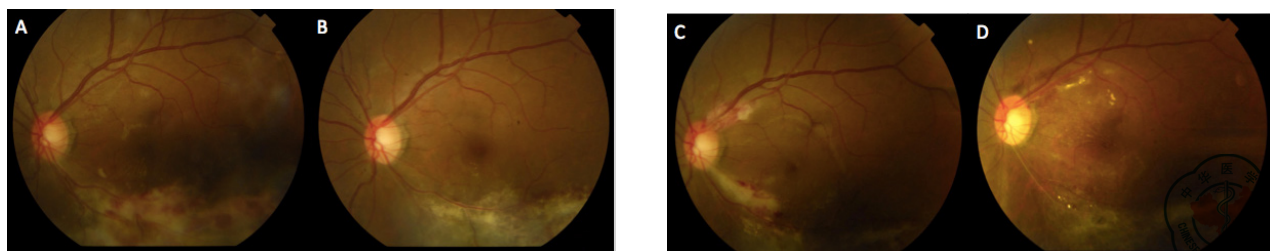
免疫重建炎症综合征 (IRIS)<sup>[2]</sup> 为开始采用高效抗逆转录病毒治疗 (HARRT) 的重度免疫不全患者由于免疫力恢复而似能减低机会性感染风险的状态中出现的一种病症, 其机能可能为免疫不全状态时, 体内存在的病原体 (抗原) 不能充分加以识别, 而当免疫力恢复之后方能做出应答而发病。

目前国际上尚无一致公认的 IRIS 的临床诊断标准。2006 年 12 月, 16 个国家的 100 余位专家在乌干达召开会议, 成立 “艾滋病毒相关 IRIS 国际网络研



注: A: HARRT 治疗前左眼颞上血管弓可见白色病灶; B: HAART 治疗后 10 d 左眼颞上可见沿血管走行分布的黄白色视网膜病损区; C: 继续 HAART 治疗及加用磷甲酸钠治疗后眼底病损已消失

图 1 患者 1 的眼底像



注: A: HARRT 治疗前 1 个月, 左眼颞下血管弓沿血管走行分布的黄白色视网膜病损伴出血; B: 磷甲酸钠治疗 1 个月, 可见病灶静止; C: HAART 治疗 1 个月可见静止病灶周围出现活动性病灶, 颞上血管弓沿血管走行分布的黄白色视网膜病损伴出血 (新发病灶); D: 继续 HAART 治疗, 并加用磷甲酸钠治疗 1 个月可见病灶已基本静止

图 2 患者 2 的眼底像



究组织 (INSHI), 提出如下IRIS的诊断标准<sup>[3]</sup>: ①抗逆转录病毒治疗后出现反应: 正在接受ART且出现病毒学应答, HIV RNA病毒载量下降 $> 1 \log_{10}$ 拷贝/ml (如果有条件可以检测的话); ②ART启动后感染或炎症状况暂时或一过性出现临床恶化; ③症状不能由如下几种情况解释: ART前已知并成功控制的感染, 在病程预计时间范围内出现的; 药物毒性作用或不良反应; 治疗失败; 依从性不佳的。INSHI的标准对IRIS的诊断更加简单易行, 实际操作中在没有艾滋病核酸扩增实验室条件的医院也可顺利开展。本研究也参考其作为CMVR-IRIS的判断标准。

French等<sup>[4]</sup>认为在ART治疗后有25%的艾滋患者可以发生IRIS, 也有很多研究认为IRIS的发生率为15%~30%<sup>[4-6]</sup>。IRIS分为两型: 暴露性IRIS和矛盾性IRIS。暴露性IRIS是指HAART治疗前机体内本身即存在隐性机会性感染, 当HAART开始后机体免疫力迅速回复对隐性机会的反应而出现特征性病症。矛盾性IRIS是指以往发生的机会性感染在抗HIV治疗后静息但又复发, 或于治疗过程中恶化增重的病症。本研究中8例患者11只眼有10只眼为暴露性IRIS, 1只眼为矛盾性IRIS。

IRIS的危险因素包括: CD4细胞 $< 50$ 个/ $\mu\text{l}$ , 高HIV RNA病毒载量<sup>[7]</sup>。到目前为止, 年龄、性别、抗病毒治疗的种类并不能作为预测患者IRIS发生的因素<sup>[8-11]</sup>。CD4细胞 $< 50$ 个/ $\mu\text{l}$ 是主要的危险因素<sup>[12]</sup>。8例患者HAART治疗前CD4细胞计数为6~62个/ $\mu\text{l}$ , 平均为 $(17 \pm 11)$ 个/ $\mu\text{l}$ , 而出现IRIS的时间复查CD4细胞可见较前增加7倍, 快速上升, 正是机体免疫力迅速恢复阶段。8例患者出现眼部免疫重建综合征的时间为15~66 d, 平均为36 d, 这也与Hirsch (2004年) 指出的IRIS的特征一致。Hirsch (2004年) 指出具有以下特征: 原发于HAART开始之后的形似与疗效恰呈矛盾的机会性感染; 发病与治疗始点后数周至数月之间 (多在8周以内); 治疗前的CD4数值多在50个/ $\mu\text{l}$ 以下; 发病时的CD4数值也未必高; 发病时的HIV复制水平多低至 $-2 \log_{10}$ 以上。

对于IRIS的治疗, 目前尚无统一有效的方法, 本研究8例患者继续HAART治疗的同时加用磷甲酸钠抗CMV治疗, 病情得到有效的控制。当机体出现机会性感染IRIS时, 尽量不要中断HAART治疗。炎症反应强烈可加用激素治疗。本研究4例患者5只眼加用地塞米松球周注射。但也有研究认为重新开始抗CMV治疗或使用激素并不能影响CMV

相关IRIS的病程<sup>[13]</sup>。CMVR一般玻璃体反应轻微, 本文5只眼HAART治疗后出现严重玻璃体混浊。而玻璃体混浊明显为CMV相关IRIS的特征。

本研究结果显示, 尽管经过规律的治疗, 患者眼部病变虽然能够得到控制, 但患者视力与发病前对比, 视力下降明显 ( $P=0.014$ ), 眼部IRIS对患者视功能有很大影响, 对患者的生存质量至关重要。积极有效地预防IRIS非常重要。在HAART治疗中, 对CD4<sup>+</sup>T较低的患者应警惕IRIS的出现。

在HAART治疗过程中, 定期的眼部检查是相当必要的。有研究显示合并IRIS及未合并IRIS的AIDS患者6个月HAART治疗的连续性分别为95.5%和98.2%, 而HAART治疗连续性低于98%的独立危险因素分别是酒精滥用和IRIS的发生<sup>[14]</sup>。对于艾滋病患者而言, 严格的医从性极为重要。因为病毒药物的间断使用会导致耐药性的产生<sup>[15]</sup>。低于95%的依从性导致治疗失败的风险约比依从性好的患者高3.5倍。所以对CMV相关眼部IRIS的早期预防、早期及时诊断和治疗, 可以提高获得性免疫缺陷综合征患者的生存质量及HAART治疗的依从性, 从而确保好的治疗效果。如何有效地预防和治疗CMV相关眼部IRIS, 是眼科工作者所面临的挑战。

## 参考文献

- 1 Lawn SD, Bekker LG, Wood R. How effectively does HAART restore immune response to Mycobacterium tuberculosis? Implications for tuberculosis control[J]. AIDS, 2005, 19(11): 1113-1124.
- 2 李凌君, 蔡卫平, 唐小平. 获得性免疫缺陷综合征免疫重建综合征[J]. 国际流行病学传染病学杂志, 2006, 33(3): 174-176.
- 3 International network for the study of HIV-associated IRIS (INSHI)[EB/OL]. <http://www.inshi.uum.edu/definitions/General-IRIS/home.html>.
- 4 French MA, Lenzo N, John M, et al. Immune restoration disease after the treatment of immunodeficient HIV-infected patients with highly active antiretroviral therapy[J]. HIV Med, 2000, 1(2): 107-115.
- 5 Shelburne SA, Visnegarwala F, Darcourt J, et al. Incidence and risk factors for immune reconstitution inflammatory syndrome during highly active antiretroviral therapy[J]. AIDS, 2005, 19(4): 399-406.
- 6 Ratnam I, Chiu C, Kandala NB, et al. Incidence and risk factors for immune reconstitution inflammatory syndrome in an ethnically diverse HIV type 1-infected cohort[J]. Clin Infect Dis, 2006, 42(3): 418-427.
- 7 Murdoch DM, Venter WD, van Rie A, et al. Immune reconstitution inflammatory syndrome (IRIS): a review of common infectious manifestations and treatment options[J]. AIDS Res Ther, 2007, 4: 9.
- 8 Jevtovic DJ, Salemovic D, Ranin J, et al. The prevalence and risk of immune restoration disease in HIV-infected patients treated with highly active antiretroviral therapy[J]. HIV Med, 2005, 6(2): 140-143.
- 9 Lawn SD, Myer L, Bekker LG, et al. Tuberculosis-associated immune reconstitution disease: incidence, risk factors and impact in an antiretroviral treatment service in South Africa[J].

- AIDS,2007,21(3):335-341.
  - 10 Shelburne SA 3rd, Darcourt J, White AC Jr, et al. The role of immune reconstitution inflammatory syndrome in AIDS-related *Cryptococcus neoformans* disease in the era of highly active antiretroviral therapy[J]. Clin Infect Dis,2005,40(7):1049-1052.
  - 11 Lortholary O, Fontanet A, Memain N, et al. Incidence and risk factors of immune reconstitution inflammatory syndrome complicating HIV-associated cryptococcosis in France[J]. AIDS,2005,19(10):1043-1049.
  - 12 Muller M, Wandel S, Colebunders R, et al. Immune reconstitution inflammatory syndrome in patients starting antiretroviral therapy for HIV infection: a systematic review and metaanalysis[J]. Lancet Infect Dis,2010,10(4):251-261.
  - 13 Zegans ME, Walton RC, Holland GN, et al. Transient vitreous inflammatory reactions associated with combination antiretroviral therapy in patients with AIDS and cytomegalovirus retinitis[J]. Am J Ophthalmol,1998,125(3):292-300.
  - 14 Jean BN, Morroni C, Richard EC, et al. Impact of immune reconstitution inflammatory syndrome on antiretroviral therapy adherence[J]. Patient Prefer Adherence,2012,6:887-891.
  - 15 张学祥. 人免疫缺陷病毒感染及眼部并发症概况及医疗进展[C]. 第五界中美临床微生物年会暨艾滋病机会感染感染研讨会论文集. 2009:258-266.
- (收稿日期: 2014-01-10)  
(本文编辑: 孙荣华)

李丹, 孙挥宇, 毛菲菲, 等. 获得性免疫缺陷综合征患者巨细胞病毒性视网膜炎相关免疫重建炎症综合征的临床观察[J/CD]. 中华实验和临床感染病杂志: 电子版, 2014, 8 (3): 363-367.

