

· 综述 ·

人类免疫缺陷病毒/获得性免疫缺陷综合征相关性眼病的研究进展

吴苑妮¹ 张健¹ 宋心成¹ 张瑞² 王晓贞³ 李鑫^{1,2}

【摘要】获得性免疫缺陷综合征(AIDS)是由人类免疫缺陷病毒(HIV)引起的、具有高病死率、高传播率的后天获得性免疫缺陷疾病。HIV主要侵犯人体免疫系统,靶向攻击CD4⁺T淋巴细胞,使其数量进行性减少(<200个/μl或低于总淋巴细胞的14%),易引发机会性感染和恶性肿瘤。近年来,随着社会的发展和人们观念意识的变化,HIV/AIDS患者病例数逐渐增多,相应的HIV/AIDS相关性眼部并发症的发生率亦逐渐增高。与一般眼部疾病相比,HIV/AIDS相关性眼病的临床表现特殊,治疗困难。本文对HIV/AIDS几种常见眼部疾病展开综述,对其最新研究进展进行总结,以期能够更加全面地了解此类疾病,及时准确地诊断病情以及合理地指导治疗,从而改善患者视力,减少痛苦,提高其生存质量。

【关键词】获得性免疫缺陷综合征;人类免疫缺陷病毒;眼病

Research progress of human immunodeficiency virus/acquired immunodeficiency syndrome related ophthalmopathy Wu Yuanni¹, Zhang Jian¹, Song Xincheng¹, Zhang Rui², Wang Xiaozhen³, Li Xin^{1,2}.

¹Department of Center of Integrated Traditional Chinese and Western Medicine, Peking University Ditan Teaching Hospital, Beijing 100015, China; ²Department of Center of Integrated Traditional Chinese and Western Medicine, Beijing Ditan Hospital, Capital Medical University, Beijing 100015, China; ³Department of Ophthalmologic Center, Beijing Tongren Hospital, Capital Medical University, Beijing 100730, China
Corresponding author: Li Xin, Email: leaxin@sina.com; Wang Xiaozhen, Email: wxzh01@163.com

【Abstract】Acquired immunodeficiency syndrome (AIDS) is an acquired immunodeficiency disease caused by human immunodeficiency virus (HIV) infection, with high mortality and transmission rate. HIV mainly invades the human immune system, targetting CD4⁺T lymphocyte, making its number progressively reduced (<200/ml or <14% of total lymphocyte), and susceptible to opportunistic infections and malignant tumors. In recent years, with the development of society and the change of people's concept and consciousness, the number of HIV/AIDS patients had gradually increased, and HIV/AIDS-related ocular complications had also gradually increased. Compared with general eye diseases, the clinical manifestations of AIDS-related ophthalmopathy are special and difficult to treat. This article reviewed several common eye diseases in HIV/AIDS and summarized the latest progress, in order to acquire more comprehensive understanding of these diseases, timely and accurate diagnosis and guiding treatment reasonably, to improve patients' vision, reduce the pain and improve the quality of patients' life.

【Key words】Acquired immunodeficiency syndrome; Human immunodeficiency virus; Ophthalmopathy

自1981年获得性免疫缺陷综合征(acquired immunodeficiency syndrome, AIDS)被发现以来^[1],全

球人类免疫缺陷病毒(human immunodeficiency virus, HIV)感染的病例数持续增长,AIDS已成为当今世界最严重的公共卫生和社会问题。根据世界卫生组织2018年7月11日最新数据报告,目前全球HIV携带者约3 690万人,全世界15~49岁人群中0.8%人口携带HIV。截至2018年2月28日,我国报告现存活HIV/AIDS患者775 652例,死亡242 867例,现存活HIV感染者450 424例,AIDS患者325 228例^[2]。

DOI: 10.3877/cma.j.issn.1674-1358.2020.02.002

基金项目:十三五国家科技重大专项(No.2017ZX10205501-001-002)

作者单位:100015 北京,北京大学地坛医院教学医院中西医结合中心¹; 100015 北京,首都医科大学附属北京地坛医院中西医结合中心²; 100730 北京,首都医科大学附属北京同仁医院眼科中心³

通信作者:李鑫,Email: leaxin@sina.com; 王晓贞,Email: wxzh01@163.com

随着全球HIV/AIDS患者例数逐年增多,其并发症相应增多,HIV/AIDS相关性眼病已经成为感染科或眼科医生诊治的AIDS最常见的并发症之一。因此,加深对HIV/AIDS相关性眼病的认知,及时、准确地诊治,在降低致盲率、提高患者生存质量方面具有至关重要的作用。

一、HIV/AIDS的眼部表现

HIV/AIDS相关眼病是AIDS常见的并发症之一,临床表现多样,可出现眼前漂浮物、视物模糊、视野缺损以及视力下降等,严重者失明。HIV/AIDS相关眼部疾病可分为感染性病变和非感染性病变。感染性病变包括巨细胞病毒视网膜炎、水痘-带状疱疹病毒性视网膜炎、弓形体性视网膜脉络膜炎、卡氏肺孢子菌性脉络膜炎以及梅毒性葡萄膜炎等。非感染性病变包括HIV微血管病变和罕见肿瘤等。

(一) HIV微血管病变

微血管病变是AIDS最常见的眼部并发症,其多位于视网膜,故被称为HIV视网膜病变(HIV retinopathy, HIV-R)^[3]。国外研究显示,约50%~70% HIV感染者可出现HIV-R^[4],而在我国其发生率为34.8%~71.43%^[5-6]。微血管病变与CD4⁺ T淋巴细胞数有关。根据Nishijima等^[7]报道,当CD4⁺ T淋巴细胞数<200个/ μ l时,HIV-R患病率为15%,而当CD4⁺ T淋巴细胞数>200个/ μ l时,HIV-R患病率下降,约为2%,而大多数HIV-R患者的CD4⁺ T淋巴细胞数<200个/ μ l。

HIV-R一般无明显症状,但一种尚未确定的变异性HIV视网膜病可导致眼内较大的小动脉或小静脉闭塞而致突然失明^[8]。通常情况下,眼底检查多表现为棉绒斑、视网膜出血以及微血管异常等,其中以棉绒斑最常见^[9]。棉绒斑为黄白色,可出现在双眼或单眼,多发生于后极部视盘旁的血管弓附近,但也有报道HIV-R可累及黄斑区,导致缺血性黄斑病^[10]。棉绒斑不是一直存在,其与免疫缺陷的严重程度相关^[11]。眼底荧光血管造影类似于糖尿病视网膜病(diabetic retinopathy, DR)^[12],可显示微血管瘤、毛细血管非充盈区出血,毛细血管渗透压改变等^[9]。

HIV-R发病机制尚不明确。研究表明,免疫复合物沉积、HIV感染视网膜内皮细胞或其他血液学因素可能导致局灶性毛细血管关闭,轴浆停滞,神经纤维层缺血^[13]。此外,也有学者认为其发生机制与DR类似,与视网膜血流动力学异常有关。HIV侵犯毛细血管内皮细胞,破坏毛细血管完整性,血-视网膜屏障受到损害,引起一系列病理变化,如毛细血管内皮细胞增生、基底膜增厚,继而导致管腔缩窄和血流改变。

HIV-R起病隐匿,多在体检时发现。因病程短暂且并非感染性疾病,可随着CD4⁺ T淋巴细胞数的增加而自愈。但仍有报道少数HIV-R患者会进一步发展为巨细胞病毒性视网膜炎(cytomegalovirus retinitis, CMVR)^[3,14],故需严格的眼科随访。

(二) 机会感染

1. 巨细胞病毒性视网膜炎:巨细胞病毒(cytomegalovirus, CMV)是诱发HIV/AIDS患者发生机会感染的常见病毒之一。张路坤等^[15]对423例HIV/AIDS患者进行观察,其中CMV感染者148例,阳性率可达34.34%。CMV感染表现隐匿,大多数患者以眼部症状为首发表现。CMVR为AIDS患者晚期最严重、最常见的眼部并发症^[16],常发生于CD4⁺ T淋巴细胞数<50个/ μ l的患者,可引起进行性全层视网膜坏死、视神经萎缩,最终导致视力丧失。在高效抗反转录病毒治疗(highly active antiretroviral therapy, HAART)前约30% AIDS患者可能感染CMV^[17],而广泛应用HAART后,美国AIDS眼部并发症纵向研究(Longitudinal Study of the Ocular Complications of AIDS, LSOCA)报道CMVR在AIDS患者中发病率为22.1%^[18]。CMVR常为双眼发病^[19],其典型眼底表现为黄白色的病损沿着视网膜血管弓分布,伴有片状出血、渗出和边缘界面黄白色颗粒,故形象地称之为“破碎的奶酪撒上面粉”^[16,20],随着病情进展还可出现血管周围炎,视网膜中央动以及静脉闭塞,病程晚期表现为视网膜萎缩呈灰色,视网膜血管硬化、狭窄以及视神经萎缩^[21-24]。多数患者病变出现在后极部,但常始于周边部,平均以24 mm/d的速度向后极部进展^[21-22]。眼前节炎症较轻或不受累^[25]。眼底荧光血管造影早期可被视网膜坏死和出血所覆盖,视网膜血管和血管壁染色后荧光渗漏逐渐增加。血管造影晚期,病变区出现不同程度的荧光渗漏^[20]。组织学上,CMVR可表现为视网膜全层坏死、水肿或脱离^[16];病理检查可见视网膜广泛萎缩、坏死,血管内皮细胞肿胀变性、管腔狭窄闭塞^[26]。电子显微镜检可见CMV^[25]。

CMVR发病机制尚不明确,以往研究认为,细胞凋亡是CMVR患者视网膜细胞丢失的重要原因,而Buggage等^[27]研究发现视网膜细胞的丢失与细胞凋亡无显著相关性,其细胞损伤机制尚待去探索。目前研究发现,CMVR可能与宿主的易感基因有关^[28]。Sezgin等^[28]研究发现,CCR5+.P1.启动子单倍型可以使欧美及美国非裔AIDS患者死亡风险增加,且还与非裔美国人视网膜炎进展较快有关。除此之外,该研究还发现SDF1-3'A基因变异可增加视网膜脱离的风险^[28]。多项研究发现,某些细胞因子及其相关的信号转导通路可能成为CMVR发病的潜在机制^[29-35]。Ruiz-Cruz等^[29]研究发现CMVR患者的房水和血浆中IP-10浓度较高。此外,巨噬细胞直接参与CMVR已于近期研究得到证实^[33]。先前也有研究报道CMVR和带状疱疹病毒视网膜炎患者中房水TNF- α 和INF- γ 水平升高,并认为这两种细胞因子通过FasL介导的凋亡可能是其发生视网膜炎和视网膜持续性破坏的原因^[34-35]。

CD4⁺ T淋巴细胞计数是CMVR的独立危险因素。据美

国LSOCA报道, $CD4^+$ T淋巴细胞计数 < 50 个/ μ l是CMVR发生的重要危险因素($HR = 136$, $95\%CI: 30\sim 605$, $P < 0.001$)^[36]。杨娅玲等^[37]发现入组CMVR患者 $CD4^+$ T淋巴细胞数量均 < 200 个/ μ l, 且 $CD4^+$ T淋巴细胞数量 < 50 个/ μ l的CMVR患者占85%, 与Nishijima等^[7]报道一致。此外, 有学者认为HIV-R可能是CMVR的危险因素。Chen等^[14]发现, 对HIV-R患者长期随访有2例发展为CMVR。HIV-R与CMVR的相关性尚不明确, 需要继续深入研究。

根据典型的临床表现, 诊断CMVR并不难。然而, CMVR症状复杂多样增加了诊断难度。孙挥宇等^[38]研究发现AIDS合并CMVR患者眼底可表现为合并霜枝样视网膜血管炎等非典型眼底表现。霜枝样视网膜血管炎一般发生在HAART治疗后, 其可能机制为HARRT后免疫重建对CMV的炎性反应^[39]。此外, 谭顺等^[40]观察到约30% CMVR患者眼底镜检查可检出“棉绒斑”, 同时, 也有部分患者仅检出“棉绒斑”, 易误诊为HIV-R。因此, 除眼底表现外, 实验室检查也必不可少。以往常用的实验室指标包括CMV IgM、CMV IgG和CMV DNA检测。目前相关研究表明, 通过前房穿刺取前房水行CMV聚合酶链式反应(polymerase chain reaction, PCR)检测, 具有较高的敏感性和特异性, 不仅可作为病原学诊断依据, 同时还有助于与其他机会性感染相鉴别^[41]。环介导等温扩增(loop-mediated isothermal amplification, LAMP)能特异性扩增CMV DNA, 并且与单纯疱疹病毒1型、水痘-带状疱疹病毒、腺病毒、黄曲霉和金黄色葡萄球菌这5种病原体DNA均无交叉反应, 是一种快速、特异、灵敏的CMVR诊断方法^[42]。

关于CMVR治疗在许多文献中均有描述, 目前尚无特效的治疗方法, 关键在于早期诊断和特异性抗CMV治疗。抗CMV和抗HIV是其治疗重点。治疗方法包括口服或静脉给药以及玻璃体腔植入缓释剂^[16]。然而, 目前CMVR治疗仍面临巨大的挑战: 一方面, 随着治疗时间的延长, CMV耐药性发生率升高。据报道, 在抗反转录病毒治疗(antiretroviral therapy, ART)早期, CMV耐药发生率为0.9%, 治疗9个月后, 耐药率高达25%~30%^[16]。另一方面, ART应用导致患者 $CD4^+$ T淋巴细胞数增加, 随之免疫重建炎症综合征的发生率升高^[43]。故新的治疗方法尚有待探讨。

2. 弓形体性视网膜脉络膜炎(toxoplasmic Retinochoroditis, TR): TR是由弓形虫感染引起HIV/AIDS患者视网膜病变, 故又称眼部弓形虫病, 在AIDS患者眼部机会感染中排名第二, 发病率为1%~2%^[12]。TR多为双眼发病, 病程迁延易复发, Ozgonul等^[44]发现其复发率高达79%, 且随着疾病病程的发展, 复发间隔时间缩短。主要临床表现为玻璃体炎和视网膜炎, 可出现视网膜坏死、脱落, 若病变发展到黄斑区, 则严重影响患者视

力。房水、血液特异性抗体检测以及玻璃体、视网膜活检有助于诊断^[45]。Sugita等^[46]建立的“两步PCR法”将可能成为诊断TR的一种新的PCR技术。目前研究发现乙胺嘧啶、磺胺嘧啶对TR有效^[44], 玻璃体内抗菌药物(克林霉素和阿奇霉素等)也成为可接受的有效疗法^[47-48]。此外, 有研究发现复方新诺明对复发性TR有效^[49-50]。

3. 水痘-带状疱疹病毒性视网膜炎: 水痘-带状疱疹病毒(varicella zoster virus, VZV)可在脊髓后根神经节中长期潜伏, 具有嗜皮肤和神经特性, 当机体免疫功能降低时, VZV可复制增殖而致病。HIV/AIDS患者眼部感染VZV可引起坏死性疱疹病毒性视网膜病变(necrotizing herpetic retinopathy, NHR), 其发病率 $< 1\%$ ^[12]。该病起病急、发展快、疗效差、预后不良, 表现为视物模糊、飞蚊症, 随后视力迅速下降, 甚至失明^[51]。眼底检查可发现视网膜上黄白色多发病灶, 出现视网膜炎、玻璃体炎、闭塞性视网膜动脉炎典型的“三联征”, 伴有严重的眼内炎, 可导致视网膜萎缩, 孔源性或牵拉性视网膜脱离^[51-52]。因NHR病情凶险, 故快速而准确的诊断、及时而合理的治疗对挽救患者的视力和生命具有重要意义。因血清或房水抗体检测敏感性和特异性不高、病毒培养难以广泛推行, 视网膜活检和免疫组织化学检测等操作具有高风险和高技术要求, 故而这些检查手段临床应用常常受限。通过PCR手段从房水、血液中检测VZV DNA, 具有方便、快捷、特异性高、灵敏度强等优点, 是目前主要的辅助诊断手段^[53-54]。

目前, NHR尚无统一的治疗方案, 以全身抗病毒治疗为基础^[51]。近年来有研究发现, 玻璃体内膦甲酸盐注射联合全身抗病毒药治疗可能较单独全身抗病毒治疗更有效^[53]。但关于预防性激光治疗或早期行玻璃体切除来预防视网膜脱离的效果尚不明确^[53]。

4. 梅毒性脉络膜视网膜炎: 梅毒属性病范畴, 因与HIV/AIDS患者有共同的传播途径, 常表现为HIV/梅毒螺旋体双重感染。钱芳等^[55]研究发现, HIV合并梅毒螺旋体感染的37例患者中有6例表现出视物模糊、视野缺损、视力下降、复视, 眼部胀痛及眼睑下垂等眼部症状。梅毒螺旋体感染眼部除脉络膜视网膜炎, 还可表现为眼前皮肤丘疹病变、弥漫性乳头状结膜炎、硬化性结膜炎、间质性角膜炎、虹膜睫状体炎以及视神经炎等。目前诊断梅毒性脉络膜视网膜炎尚无统一标准, 根据患者眼部临床表现、梅毒螺旋体感染病史以及梅毒螺旋体抗体检测多可明确诊断。然而, 梅毒性脉络膜视网膜炎症状表现变化多端, 且部分患者血清学检测抗体呈阴性^[56], 误诊率高。目前梅毒性脉络膜视网膜炎治疗方案仍根据美国CDC建议, 青霉素静脉注射10~14 d^[57], 但复发率高。

5. 其他机会感染: HIV/AIDS患者中任何细菌、病毒、真菌和原虫等均能引起眼部感染。卡氏肺孢子菌

(*Pneumocystis carinii*)肺炎是发达国家AIDS患者最常见的全身机会性感染,自HARRT广泛应用后,其发病率为2.69/100人/年。卡氏肺孢子菌性脉络膜炎是罕见的AIDS病程晚期并发症,是患者免疫抑制严重、感染已全身播散的一种征象,其发病率 $< 1\%$ (5/1 163)^[58]。其临床表现独特,多为视网膜后极部多灶性、界限清楚的黄色至橙色卵形病变,病情发展缓慢,通常视力损伤少,症状轻,玻璃体炎、血管炎等少见,治疗后可复发。组织病理学检查脉络膜空泡状嗜酸性浸润,病变内可发现囊状或新月形囊虫。静脉给予甲氧苄嘧啶/磺胺甲噁唑(TMP/SMZ)及肠外喷他肼可使卡氏肺孢子菌性脉络膜炎病变消退。应用氨苯砜或TMP/SMZ进行系统性预防治疗可以有效防止复发^[8]。

隐球菌感染是HIV神经-眼损害最常见的病因,占54% (25/46)^[58-59]。该病在临床中并不常见,为多发性病灶或者孤立性病灶^[60]。临床表现除脉络膜炎以外,还包括眼睑结节、结膜肿块、肉芽肿性虹膜炎、虹膜肿块和玻璃体炎等。典型特征为累及黄斑及玻璃体的弥漫性黄色厚斑片,脉络膜浸润扩大,形成白色结节(真菌球),可穿透视网膜并播散至玻璃体腔^[60]。其症状表现为视力急剧下降,可在数小时内发生,可能为视神经受到侵犯所致;也可表现为视力缓慢下降,可在数周至数月发生,可能是视乳头水肿所致。隐球菌性脉络膜炎常合并隐球菌性脑膜炎,而严重颅内高压也会导致严重视力损伤甚至失明^[61]。隐球菌性脉络膜炎一经诊断,必须及时治疗;给予两性霉素B、氟胞嘧啶和氟康唑等全身抗真菌治疗有效。

(三) 罕见肿瘤

HIV/AIDS患者眼部罕见肿瘤主要包括非霍奇金淋巴瘤(non-Hodgkin's lymphoma, NHL)和卡波济(Kaposi)肉瘤。眼部NHL多起源于B淋巴细胞,多由EB病毒感染引起,其导致的周围性视力下降发生率仅次于眼弓形虫病^[59]。虽然HARRT的广泛应用, HIV/AIDS患者NHL发生率并未下降,有报道显示, HIV患者合并NHL的比例从4.4% (113/2 597) 上升至6.3% (110/1 574)^[62]。临床上眼部NHL罕见,包括原发性、孤立性眼内淋巴瘤以及继发于中枢神经系统(central nervous system, CNS)或全身其他系统的淋巴瘤,临床表现多样,包括坏死性视网膜炎、多灶性脉络膜炎、视网膜血管炎、玻璃体炎以及视网膜下肿块^[59]。视网膜炎、玻璃体炎等患者在抗病毒、抗梅毒螺旋体、抗弓形虫治疗等无效或者并发CNS症状时,应考虑眼部NHL^[63],其玻璃体细胞学检查可发现大细胞型恶性淋巴瘤细胞,视网膜活检可发现视网膜坏死、非典型淋巴细胞浸润和小血管坏死等,磁共振成像可用于CNS和全身其他系统NHL的辅助检查^[59, 64]。治疗主要包括化疗和放疗^[60],但预后较差。

Kaposi肉瘤是与人疱疹病毒-8 (human herpes virus-8,

HHV-8)感染有关的多病灶、多系统的全身疾病,多发生于CD4⁺ T淋巴细胞 < 50 个/ μ l患者^[65]。Kaposi肉瘤可累及眼部,单眼或双眼发病,以眼睑、结膜居多,其发生率约为2% (23/1 163)^[58]。眼睑Kaposi肉瘤外观与睑板腺囊肿类似,呈紫红色肿块,结膜Kaposi肉瘤外观与结膜下出血类似,呈无痛性红色肿块,病理学检查可确诊^[66-67]。Kaposi肉瘤进展缓慢,可行冷冻、激光、放疗或手术切除。

二、HIV/AIDS相关性眼病诊疗和预防措施

眼球是HIV的储存库之一,有研究在眼泪、角膜、房水、结膜、玻璃体液、视网膜血管内皮、视网膜脉络膜组织甚至隐形眼镜中分离出HIV^[67]。叶俊杰等首次在患者房水^[68]和泪液^[69]中检测到HIV,且还对长期接受HARRT的患者进行泪液HIV定量分析,结果发现HIV感染者血液和泪液的病毒载量并不一致,抗病毒治疗后血浆病毒低于检测下限者其泪液中仍然可检测到HIV $[(5\ 189 \pm 7\ 263) \text{ 拷贝/ml}]$ ^[69]。尽管泪液中有如此高的病毒载量,但其是否具有传染性尚待进一步证实。因此,在对HIV/AIDS患者实施眼科检查、治疗操作或眼部手术时,一定要谨慎处理,以免发生医源性感染。

三、小结

HIV感染传播迅速、病死率高,如何预防HIV感染,减少并发症和病死率是当今医学界巨大的挑战。AIDS是一种累及全身多系统的慢性病,随着HIV/AIDS患者例数逐年增多,其并发眼部疾病例数也相应增多,因此,很有必要增强传染病专科医生对HIV/AIDS相关眼部疾病的认知和研究,从而有效控制病情进展,保障患者的视觉功能,预防其他严重并发症。然而,一般综合医院眼科医生缺乏HIV/AIDS患者以及其并发眼部疾病的大样本,对这类疾病的长期观察和分析不足,加之HIV/AIDS患者并发眼部疾病临床表现千变万化、错综复杂,致病机制多不明确,辅助诊断手段有限,故常导致误诊、漏诊;而对于大多数传染病专科医院,虽不缺HIV/AIDS患者,然而眼科发展却滞后,且AIDS是全身多系统疾病,眼部症状往往不被重视,故导致此类疾病的诊断和治疗忽视。目前, HIV感染已对人类健康和社会经济发展造成了严重威胁,重视HIV/AIDS患者全身和眼部病变的诊断与治疗,最大限度地避免医源性感染,预防其传播和蔓延,是我国医务工作者肩负的重大责任。需进一步开展对HIV/AIDS患者眼部病变的相关临床和基础研究,制定切实可行的科学诊治规范。

参 考 文 献

- [1] Centers for Disease Control. Pneumocystis pneumonia--Los Angeles[J]. MMWR Morb Mortal Wkly Rep, 1981, 30(21):250-252.
- [2] 中国疾病预防控制中心, 性病艾滋病预防控制中心, 性病控制中心. 2018年2月全国艾滋病性病疫情[J]. 中国艾滋病性病, 2018, 24(4):321-321.
- [3] 毛菲菲, 孙挥宇, 李丹, 等. 获得性免疫缺陷综合征合并人类免

- 疫缺陷病毒视网膜病变的眼底病变特征分析[J]. 中华眼底病杂志,2012,28(6):585-587.
- [4] Port AD, Orlin A, Kiss S, et al. Cytomegalovirus retinitis: A review[J]. *J Ocul Pharmacol Ther*,2017,33(4):224-234.
- [5] 肖江, 何宏宇, 韩宁, 等. 艾滋病患者眼科临床特点分析[J]. 北京医学,2011,33(6):470-473.
- [6] Huang Q. Nursing intervention for aids patients complicating cytomegalovirus retinitis[J]. *Clin Med Engin*,2016,23(4):533-534.
- [7] Nishijima T, Yashiro S, Teruya K, et al. Routine eye screening by an ophthalmologist is clinically useful for HIV-1-infected patients with CD4 count less than 200/ μ l[J]. *PLoS One*,2015,10(9):e0136747.
- [8] 卢祥婵, 欧汝志. HIV相关眼底病研究进展[J]. 右江民族医学院学报,2010,32(4):603-606.
- [9] 耿爽, 叶俊杰, 刘丽秋, 等. 人类免疫缺陷病毒感染及获得性免疫缺陷综合征患者眼部病变的诊断与治疗[J]. 中华眼科杂志,2009,45(12):1093-1098.
- [10] Cunningham ET, Levinson RD, Jampol LM, et al. Ischemic maculopathy in patients with acquired immunodeficiency syndrome[J]. *Am J Ophthalmol*,2001,132(5):727-733.
- [11] Plummer DJ, Bartsch DU, Azen SP, et al. Retinal nerve fiber layer evaluation in human immunodeficiency virus positive patients[J]. *Am J Ophthalmol*,2001,131(2):216-222.
- [12] 陈之昭, 张梅. 获得性免疫缺陷综合征的眼部表现[J]. 中华眼科杂志,2005,41(6):563-571.
- [13] Jiramongkolchai K, Liu T, Arevalo JF. Peripheral retinal neovascularization with vitreous hemorrhage in HIV retinopathy[J]. *Case Rep Ophthalmol*,2017,8(2):353-357.
- [14] Chen C, Guo CG, Meng L, et al. Comparative analysis of cytomegalovirus retinitis and microvascular retinopathy in patients with acquired immunodeficiency syndrome[J]. *Int J Ophthalmol*, 2017,10(9):1396-1401.
- [15] 张路坤, 王辉, 孙丽琴, 等. 431例HIV/AIDS患者巨细胞病毒感染情况的调查分析[J/CD]. 中华实验和临床感染病杂志(电子版),2013,7(2):214-218.
- [16] Port AD, Orlin A, Kiss S, et al. Cytomegalovirus retinitis: A review[J]. *J Ocul Pharmacol Ther*,2017,33(4):224.
- [17] Jabs DA, Ahuja A, Van Natta ML, et al. Long-term outcomes of cytomegalovirus retinitis in the era of modern antiretroviral therapy: results from a United States Cohort[J]. *Ophthalmology*, 2015,122(7):1452-1463.
- [18] Jabs DA, VanNatta ML, Holbrook JT, et al. Longitudinal study of the ocular complications of AIDS: 1. ocular diagnoses at enrollment[J]. *Ophthalmology*,2007,114(4):780-786.
- [19] 叶俊杰. HIV/AIDS的眼部表现[J]. 继续医学教育,2006,20(21):34-39.
- [20] Huang G, Jiang Q, Li M, et al. Retrospective study of cytomegalovirus retinitis complicated with acquired immunodeficiency syndrome[J]. *Int J Clin Exp Med*,2015,8(6):9537-9542.
- [21] Holland GN, Vaudaux JD, Jeng SM, et al. Characteristics of untreated AIDS-related cytomegalovirus retinitis. I. findings before the era of highly active antiretroviral therapy (1988 to 1994)[J]. *Am J Ophthalmol*,2008,145(1):5-11.
- [22] Holland GN, Shuler JD. Progression rates of cytomegalovirus retinopathy in ganciclovir-treated and untreated patients[J]. *Arch Opht halmol*,1992,110(10):1435-1442.
- [23] Spaide RF, Vitale AT, Toth IR, et al. Frosted branch angiitis associated with cytomegalovirus retinitis[J]. *Am J Ophthalmol*,1992,113(5):522-528.
- [24] Ruiz-Cruz M, Avila-Rios S, Ormsby CE, et al. Cytokine profiles in aqueous humor and plasma of HIV-infected individuals with ocular syphilis or cytomegalovirus retinitis[J]. *Ocul Immunol Inflamm*,2018,26(1):74-81.
- [25] 叶俊杰, 李海燕, 孙鼎, 等. 获得性免疫缺陷综合征并发巨细胞病毒性视网膜炎的临床分析[J]. 中华眼科杂志,2005,41(9):803-806.
- [26] Huang R, Huang HY, Xing YQ, et al. Ocular complications of HIV infection[J]. *Int Eye Sci*,2018,18(8):1411-1415.
- [27] Buggage RR, Chan CC, Matteson DM, et al. Apoptosis in cytomegalovirus retinitis associated with AIDS[J]. *Curr Eye Res*,2000,21(3):721-729.
- [28] Sezgin E, Natta MLV, Ahuja A, et al. Association of host genetic risk factors with the course of cytomegalovirus retinitis in patients infected with human immunodeficiency virus[J]. *Am J Ophthalmol*, 2011,151(6):999-1006. e4.
- [29] Ruiz-Cruz M, Ávila-Rios S, Ormsby CE, et al. Cytokine profiles in aqueous humor and plasma of HIV-infected individuals with ocular syphilis or cytomegalovirus retinitis[J]. *Immunol Inflamm*,2018,26(1):74-81.
- [30] Simmons RP, Scully EP, Groden EE, et al. HIV-1 infection induces strong production of IP-10 through TLR7/9-dependent pathways[J]. *AIDS*,2013,27(16):2505-2517.
- [31] Stiksrud B, Lørvik KB, Kvale D, et al. Plasma IP-10 is increased in immunological nonresponders and associated with activated regulatory T cells and persisting low CD4 counts[J]. *J AIDS*,2016,73(2):138-148.
- [32] Abu El-Asrar AM, Struyf S, Descamps FJ, et al. Chemokines and gelatinases in the aqueous humor of patients with active uveitis[J]. *Am J Ophthalmol*,2004,138(3):401-411.
- [33] Chan AS, Mehta JS, Al-Jajeh I, et al. Histological features of cytomegalovirus-related corneal graft infections, its associated features and clinical significance[J]. *Br J Ophthalmol*,2016,100(5):601-606.
- [34] Scholz M, Doerr HW, Cinatl J. Human cytomegalovirus retinitis: pathogenicity, immune evasion and persistence[J]. *Trends Microbiol*,2003,11(4):171-178.
- [35] Abe T, Sato M, Saigo Y, et al. Interferon gamma expression and clinical features in patients with acute retinal necrosis syndrome[J]. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol*,2003,241(12):982-987.
- [36] Sugar EA, Jabs DA, Ahuja A, et al. Incidence of cytomegalovirus retinitis in the era of highly active antiretroviral therapy[J]. *Ophthalmology*,2012,153(6):1016-1024.
- [37] 杨娅玲, 江睿, 何太雯, 等. 获得性免疫缺陷综合征合并巨细胞病毒视网膜炎80例患者的临床特点[J]. 中华眼科杂志,2014,50(3):197-202.
- [38] 孙挥宇, 李丹, 毛菲菲, 等. 获得性免疫缺陷综合征合并巨细胞病毒性视网膜炎的特殊眼底病变特征[J]. 中华眼底病杂志,2014, 30(3):309-311.
- [39] Leeamornsiri S, Choopong P, Tesavibul N. Frosted branch angiitis as a result of immune recovery uveitis in a patient with cytomegalovirus retinitis[J]. *Ophthalmic Inflamm Infect*,2013,3(1):52.
- [40] 谭顺, 姜学松, 黄正谷, 等. 193例HIV/AIDS合并视网膜炎的临床特征分析[J]. 第三军医大学学报,2018,40(6):513-518.
- [41] Mochizuki M, Sugita S, Kamoi K, et al. A new era of uveitis: impact of polymerase chain reaction in intraocular inflammatory diseases[J].

- Jap J Ophthalmol, 2017, 61(1):1-20.
- [42] Reddy AK, Balne PK, Reddy RK, et al. Development and evaluation of loop-mediated isothermal amplification assay for rapid and inexpensive detection of cytomegalovirus DNA in vitreous specimens from suspected cases of viral retinitis[J]. J Clin Microbiol, 2010, 48(6):2050-2052.
- [43] Ittner EA, Bhakhri R, Newman T. Necrotising herpetic retinopathies: a review and progressive outer retinal necrosis case report[J]. Clin Exp Optom, 2016, 99(1):24-29.
- [44] Ozgonul C, Besirli CG. Recent developments in the diagnosis and treatment of ocular toxoplasmosis[J]. Ophthalmic Res, 2017, 57(1):1-12.
- [45] Cordeiro CA, Vieira E, Castro VM, et al. T cell immunoregulation in active ocular toxoplasmosis[J]. Immunol Lett, 2017, 184:84-91.
- [46] Sugita S, Ogawa M, Inoue S, et al. Diagnosis chain reaction (PCR) examinations: qualitative multiplex and quantitative real-time[J]. Jpn J Ophthalmol, 2011, 55(5):495-501.
- [47] Oheilian M, Ramezani A, Azimzadeh A, et al. Randomized trial of intravitreal clindamycin and dexamethasone versus pyrimethamine, sulfadiazine, and prednisolone in treatment of ocular toxoplasmosis[J]. Ophthalmology, 2011, 118(1):134-141.
- [48] Bosch-Driessen LH, Verbraak FD, Suttrop-Schulten MS, et al. A prospective, randomized trial of pyrimethamine and azithromycin vs. pyrimethamine and sulfadiazine for the treatment of ocular toxoplasmosis[J]. Am J Ophthalmol, 2002, 134(1):34-40.
- [49] Silveira C, Belfort R, Muccioli C, et al. The effect of long-term intermittent trimethoprim/sulfamethoxazole treatment on recurrences of toxoplasmic retinochoroiditis[J]. Am J Ophthalmol, 2002, 134(1):41-46.
- [50] Felix JP, Lira RP, Zacchia RS, et al. Trimethoprim-sulfamethoxazole versus placebo to reduce the risk of recurrences of Toxoplasma gondii retinochoroiditis: randomized controlled clinical trial[J]. Am J Ophthalmol, 2014, 157(4):762-766. e1.
- [51] Ittner EA, Bhakhri R, Newman T. Necrotising herpetic retinopathies: a review and progressive outer retinal necrosis case report[J]. Clin Exp Optom, 2016, 99(1):24-29.
- [52] Sfeir M. Cytomegalovirus implicated in a case of progressive outer retinal necrosis (PORN)[J]. J Clin Virol, 2015, 69:86-90.
- [53] Schoenberger SD, Kim SJ, Thorne JE, et al. Diagnosis and treatment of acute retinal necrosis: A report by the American Academy of Ophthalmology[J]. Ophthalmology, 2017, 124(3):382-392.
- [54] 张伟, 马成杰, 张健, 等. 实时荧光定量聚合酶链式反应在获得性免疫缺陷综合征合并水痘-带状疱疹病毒感染中的应用[J/CD]. 中华实验和临床感染病杂志(电子版), 2019, 13(4):340-343.
- [55] 钱芳, 田地, 王琳, 等. 合并人免疫缺陷病毒感染的神经梅毒患者临床特点及诊治[J/CD]. 中华实验和临床感染病杂志(电子版), 2017, 11(2):151-155.
- [56] Tucker JD, Li JZ, Robbins GK, et al. Ocular syphilis among HIV infected patients: a systematic analysis of the literature[J]. Sex Transm Infect, 2011, 87(1):4-8.
- [57] Henderly DE, Freeman WR, Causey DM, et al. Cytomegalovirus retinitis and response to therapy with ganciclovir[J]. Ophthalmology, 1987, 94(4):425-434.
- [58] Jabs DA. Ocular manifestations of HIV infection[J]. Trans Am Ophthalmol Soc, 1995, 93:623-683.
- [59] Vrabec TR. Posterior segment manifestations of HIV/AIDS[J]. Surv Ophthalmol, 2004, 49(2):131-157.
- [60] Gonzales CA, Scott IU, Chaudhry NA, et al. Endogenous endophthalmitis caused by histoplasma capsulatum VaT. cap. Sulturn: a case report and literature review[J]. Ophthalmology, 2000, 107(4):725-729.
- [61] 胡志亮, 郑立冲, 池云, 等. 积极控制颅内高压逆转HIV相关隐球菌性脑膜炎所致严重视力损害一例及文献复习[J/CD]. 中华实验和临床感染病杂志(电子版), 2017, 11(6):617-621.
- [62] Dore GJ, Li Y, McDonald A, et al. Impact of highly active antiretroviral therapy on individual AIDS-defining illness incidence and survival in Australia[J]. J Acquir Immune Defic Syndr, 2002, 29(4):388-395.
- [63] Canzano JC, Morse LS, Wendel RT. Surgical repair of cytomegalovirus-related retinal detachment without silicone oil in patients with AIDS[J]. Retina, 1999, 19(4):274-280.
- [64] Remick SC, Sedransk N, Haase RF, et al. Oral combination chemotherapy in conjunction with filgrastim (G-CSF) in the treatment of AIDS-related non-Hodgkin's lymphoma: evaluation of the role of G-CSF; quality-of-life analysis and longterm follow-up[J]. Am J Hematol, 2001, 66(3):178-188.
- [65] Filipe SN, Joana B, João CDC, et al. Kaposi's sarcoma of the conjunctiva and the eyelid leads to the diagnosis of human immunodeficiency virus infection--a case report[J]. BMC Cancer, 2018, 18(1):708.
- [66] Sarraf D, Ernest JT. AIDS and the eyes[J]. Lancet, 1996, 348:525-528.
- [67] 杜葵芳, 郭纯刚. 艾滋病相关性眼底病[J]. 中国医刊, 2018, 53(8):854-857.
- [68] 叶俊杰, 赵家良, 刘小伟, 等. 获得性免疫缺陷综合征患者眼房水中检测到人类免疫缺陷病毒一例[J]. 中华眼科杂志, 2011, 47(5):458-459.
- [69] Han Y, Wu N, Zhu W, et al. Detection of HIV-1 viruses in tears of patients even under long-term HAART[J]. AIDS, 2011, 25(15):1925-1927.

(收稿日期: 2019-08-19)

(本文编辑: 孙荣华)

吴苑妮, 张健, 宋心成, 等. 人类免疫缺陷病毒/获得性免疫缺陷综合征相关性眼病的研究进展[J/CD]. 中华实验和临床感染病杂志(电子版), 2020, 14(2):93-98.