

· 临床研究 ·

AIDS 合并巨细胞病毒视网膜炎患者眼免疫重建炎症反应综合征的临床表现及治疗

孔文君¹ 魏文斌² 谢连永¹ 陈超¹ 杜葵芳¹

¹首都医科大学附属北京佑安医院眼科 北京市感染性眼病诊疗中心 100069; ²首都医科大学附属北京同仁医院 北京同仁眼科中心 眼科与视觉科学北京市重点实验室 北京市感染性眼病诊疗中心 100730

通信作者:魏文斌, Email:tr_weiwenbin@163.com

【摘要】目的 探讨获得性免疫缺陷综合征(AIDS)合并巨细胞病毒视网膜炎(CMVR)的眼免疫重建炎症反应综合征(IRIS)患者眼部特征及治疗预后。**方法** 采用系列病例观察研究方法,纳入2016年2月至2018年12月于首都医科大学附属北京佑安医院确诊为AIDS合并CMVR的IRIS患者15例17眼,患者均为男性,年龄21~43岁,记录患者最佳矫正视力(BCVA),采用非接触眼压计测量眼压,采用裂隙灯显微镜检查眼前节,采用彩色眼底照相和光相干断层扫描(OCT)法观察眼底表现,采用逆转录PCR反应检测发生眼IRIS时房水中巨细胞病毒脱氧核糖核酸(CMV-DNA)含量,采用流式细胞仪检测高效抗逆转录病毒治疗(HAART)前和发生眼IRIS时外周血CD4⁺T淋巴细胞计数,所有患者随访3~25个月,平均15个月,IRIS眼HAART时间为17~104 d,平均(66.1±27.4)d。对IRIS眼出现眼前节炎症反应患者进行抗炎和扩瞳治疗,严重玻璃体混浊者给予曲安奈德4 mg 玻璃体腔注射,黄斑水肿者给予康柏西普0.50 mg 玻璃体腔注射。**结果** 17眼中9眼出现眼前节炎症反应,11眼出现不同程度的玻璃体混浊,2眼出现黄斑水肿。15眼房水CMV-DNA测定结果为阴性(<500 拷贝/ml)。发生眼IRIS时,外周血CD4⁺T淋巴细胞计数为67(51,99)个/μl,高于HAART治疗前的17(6,20)个/μl,差异有统计学意义($Z=-4.48, P<0.01$)。15例AIDS患者中2例合并肺结核。治疗后患眼平均BCVA为0.50(0.35,0.60),明显高于治疗前的0.30(0.10,0.55),差异有统计学意义($Z=-2.34, P=0.019$)。**结论** AIDS合并CMVR患者的眼IRIS可累及眼前后节,眼部对症治疗效果显著。

【关键词】 获得性免疫缺陷综合征/治疗;眼免疫重建炎症反应综合征/治疗;临床表现;疗效

基金项目: 中国初级卫生保健基金会佑安肝病艾滋病基金项目(YNKT20160038);首都医科大学北京市重点实验室开放性课题项目(2016YKSJ04)

DOI:10.3760/cma.j.cn115989-20200317-00179

Clinical manifestation and treatment of ocular immune reconstitution inflammatory response syndrome in acquired immunodeficiency syndrome patients with cytomegalovirus retinitis

Kong Wenjun¹, Wei Wenbin², Xie Lianyong¹, Chen Chao¹, Du Kuifang¹

¹Department of Ophthalmology, Beijing You'an Hospital, Capital Medical University, Beijing Infectious Eye Disease Diagnosis And Treatment Center, Beijing 100069, China; ²Department of Ophthalmology, Beijing Tongren Hospital, Capital Medical University, Beijing Ophthalmology and Visual Sciences Key Lab, Beijing Infectious Eye Disease Diagnosis And Treatment Center, Beijing 100730, China

Corresponding author: Wei Wenbin, Email:tr_weiwenbin@163.com

【Abstract】 Objective To investigate the ocular characteristics and treatment prognosis of ocular immune reconstruction inflammatory syndrome (IRIS) in patients with cytomegalovirus retinitis (CMVR) complicated with acquired immunodeficiency syndrome (AIDS). **Methods** A serial case-observational study was conducted. Seventeen eyes from 15 male 21-to 43-year-old AIDS patients combined with CMVR, who were diagnosed with IRIS at Beijing You'an Hospital, Capital Medical University from February 2016 to December 2018 were included. The best corrected visual acuity (BCVA) of patients was recorded, and the intraocular pressure and anterior segment was measured with a non-contact tonometer and a slit-lamp microscope, respectively. The ocular fundus was observed by fundus photography and optical coherence tomography (OCT). Reverse transcription polymerase chain reaction was used to measure the cytomegalovirus deoxyribonucleic acid (CMV-DNA) content in the aqueous humor during the occurrence of IRIS. The flow cytometry was employed to determine the peripheral blood CD4⁺T lymphocyte count before highly active antiretroviral therapy (HAART) and during the occurrence of IRIS. All patients were followed for 3 to 25 months, with an average of 15 months. The HAART time of patients was 17 to 104 days, with an average of (66.1±27.4) days. Patients with anterior segment inflammatory reactions were given the anti-inflammatory and

mydriatic treatment. Patients with severe vitreous opacity were intravitreally injected with 4 mg of triamcinolone. Patients with macular edema were given 0.5 mg intravitreal injection of conbercept. The study adhered to the Declaration of Helsinki and was approved by an Ethics Committee of Beijing You'an Hospital, Capital Medical University (No. [2017] 11). Written informed consent was obtained from each patient prior to any examination.

Results Anterior segment inflammation (Tyndall effect, KP, post-iris adhesion) was found in 9 eyes, vitreous opacities to varying degrees in 11 eyes, and macular edema in 2 eyes. The CMV-DNA content was negative (< 500 copies/ml) in 15 eyes. The CD4⁺ T lymphocyte count in peripheral blood during IRIS was 67 (51, 99) cells/ μ l, which was significantly higher than 17 (6, 20) cells/ μ l before HAART treatment ($Z = -4.48, P < 0.01$). Two of the 15 AIDS patients had tuberculosis. The BCVA of the patients was improved from 0.30 (0.10, 0.55) before treatment to 0.50 (0.35, 0.60) after treatment, and the difference was statistically significant ($Z = -2.34, P = 0.019$).

Conclusions The anterior and posterior segment may be involved in IRIS patients with AIDS and CMVR, and the corresponding ocular treatment is effective.

[**Key words**] Acquired immune deficiency syndrome/treatment; Ocular immune reconstitution inflammatory syndrome/treatment; Clinical manifestation; Treatment effectiveness

Fund program: You'an Liver Disease and AIDS Fund of China Primary Health Care Foundation (YNK20160038); Beijing Ophthalmology & Visual Sciences Key Laboratory (2016YKSJ04)

DOI: 10.3760/cma.j.cn115989-20200317-00179

巨细胞病毒视网膜炎 (cytomegalovirus retinitis, CMVR) 是获得性免疫缺陷综合征 (acquired immune deficiency syndrome, AIDS) 患者的常见眼部并发症。随着高效抗逆转录病毒疗法 (highly active antiretroviral therapy, HAART) 的广泛应用, CMVR 已逐渐得到有效控制, 较大程度上挽救了患者的视功能^[1]。HAART 治疗后患者的免疫功能明显增强, 然而患者的机会性感染风险却明显增加, 即免疫重建炎症反应综合征 (immune reconstitution inflammatory syndrome, IRIS)^[2]。IRIS 在眼部表现为前葡萄膜炎、玻璃体炎、视神经炎、黄斑囊状水肿或视网膜前膜, 严重影响患者视力^[3]。有研究显示, 75 例 AIDS 合并 CMVR 患者中, 55 例在接受 HAART 治疗后出现眼 IRIS^[4]。另有研究显示, 在 HAART 开始后的 2~8 周 IRIS 严重程度达峰值^[5]。但目前国内外有关眼 IRIS 的研究非常有限, 对其治疗的探讨更少。本研究拟观察 AIDS 合并 CMVR 患者眼 IRIS 临床表现并探讨其治疗方法及疗效, 为眼 IRIS 的临床诊断和治疗提供参考依据。

1 资料与方法

1.1 一般资料

采用系列病例观察研究方法, 纳入 2016 年 2 月至 2018 年 12 月在北京医科大学附属北京佑安医院确诊为 AIDS 合并 CMVR 的眼 IRIS 患者 15 例 17 眼, 患者均为男性, 年龄 21~43 岁, 平均 (28.7±6.3) 岁。所有患者随访 3~25 个月, 平均 15 个月。自 HAART 开始至出现眼 IRIS 症状的时间为 17~104 d, 平均 (66.1±27.4) d。患者均由首都医科大学附属北京佑安医院眼科和感染科进行诊断。(1) AIDS 诊断标准 参照艾滋病诊疗指南第 3 版 (2015 版)^[6]。(2) CMVR

诊断标准 ①眼底典型表现, 即呈番茄奶酪样的黄色视网膜病灶、伴有点片状或弓形视网膜炎、多伴有视网膜出血、玻璃体无或轻度混浊^[7]; ②房水 CMV-DNA 检测呈阳性表现。(3) IRIS 诊断标准 ①接受 HAART 的 AIDS 感染者和/或治疗后人类免疫缺陷病毒载量下降 $> 1 \log_{10}$ 拷贝/ml; ② HAART 启动后传染性或炎症性疾病出现与启动时间相关的病情恶化; ③无法通过以下方式解释症状: 先前确认并成功治疗的感染达到所预期的临床过程; 药物不良反应; HAART 治疗失败; 完全不遵守医嘱^[4]。(4) 眼 IRIS 诊断标准 开始 HAART 后陈旧 CMVR 患者有以下任何 1 种眼部炎症: 前葡萄膜炎、玻璃体炎、视神经炎、囊状黄斑水肿或视网膜前膜^[5]。患者纳入标准: AIDS 合并陈旧 CMVR 的眼 IRIS 患者, 在 CMVR 活动期时都积极给予了眼内联合全身抗病毒治疗, HAART 天数达到 1~3 周者。排除标准: 既往患虹膜睫状体炎、先天性或并发性等各种白内障、原发性和继发性青光眼、黄斑前膜、视神经视网膜炎、玻璃体炎、黄斑水肿、斜弱视等眼部疾病; 眼部激光史; 眼部手术史; AIDS 合并梅毒。本研究遵循《赫尔辛基宣言》, 经首都医科大学附属北京佑安医院伦理委员会批准 (批文号: 京佑科伦字 [2017] 11 号), 患者及家属均了解治疗方法和目的并签署知情同意书。

1.2 方法

1.2.1 眼部检查 采用标准对数远视力表观察第 1 次就诊时和眼 IRIS 治疗 1 个月后最佳矫正视力 (best corrected visual acuity, BCVA); 采用非接触眼压计 (NT-510, 日本 NIDEK 公司) 测量眼压; 采用裂隙灯显微镜 (日本 Topcon 公司) 检查眼前节; 采用 Daytona 免扩瞳超广角激光扫描检眼镜 (英国欧堡公司) 行彩色

眼底照相;采用光相干断层扫描仪(RS-330,日本 NIDEK 公司)检查视网膜大体结构变化。

1.2.2 PCR 法测定房水巨细胞病毒脱氧核糖核酸含量 确诊 IRIS 后给予所有患者左氧氟沙星滴眼液连续点眼 3 d,于无菌手术室进行前房穿刺,抽取房水 0.1~0.2 ml,置于-80℃保存。使用 CMV-DNA 检测试剂盒(中山大学达安基因股份有限公司),通过逆转录 PCR 反应,设计扩增靶区域、特异性引物及荧光探针,定量检测房水巨细胞病毒脱氧核糖核酸(cytomegalovirus deoxyribonucleic acid, CMV-DNA)含量。CMV-DNA 含量<500 拷贝/ml 为阴性,每个样本常规测量 1 次,如出现阳性则复测 1 次。

1.2.3 外周血 CD4⁺ T 淋巴细胞的测定 采集 HAART 前和出现眼 IRIS 症状时患者空腹静脉血各 5 ml,分别采用流式细胞仪、原装 CD4⁺ T 抗体检测试剂(美国 BD 公司),按照说明进行操作,检测 T 淋巴细胞表面的 CD4⁺ 表达数。

1.2.4 眼 IRIS 的治疗 (1)眼前节炎症反应的治疗 给予妥布霉素地塞米松滴眼液(美国 Alcon 公司)、左氧氟沙星滴眼液、普拉洛芬滴眼液(日本参天制药株式会社)点眼治疗,4 次/d,复方托吡卡胺滴眼液(日本参天制药株式会社)点眼治疗,2 次/d。(2)玻璃体混浊的治疗 给予严重玻璃体混浊者曲安奈德注射液(昆明积大制药股份有限公司)4 mg 玻璃体腔注射治疗。(3)黄斑水肿的治疗 给予康柏西普眼用注射液(成都康弘药业集团股份有限公司)0.5 mg 玻璃体腔注射治疗。合并肺结核患者发病期间给予规律抗结核药物异烟肼、吡嗪酰胺(上海上药信谊药厂有限公司)、利福平(山东鲁抗医药集团赛特有限责任公司)口服治疗。玻璃体腔注射前 3 d 给予患者左氧氟沙星滴眼液点眼,并于手术时用聚维酮碘消毒结膜囊,手术显微镜下于膜缘后 3.5~4.0 mm 进针完成玻璃体腔注射。

1.3 统计学方法

采用 SPSS 25.0 统计学软件进行统计分析。计量资料的数据经 W 检验证实符合偏态分布,以 $M(Q_1, Q_3)$ 表达。采用患眼治疗前后自身对照研究设计,患眼治疗前后 BCVA、HAART 前及发生眼 IRIS 时外周血 CD4⁺ T 淋巴细胞计数差异比较均采用 Wilcoxon 秩和检验。 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 眼 IRIS 的临床特点

17 眼中 9 眼出现眼前节炎症反应,其中 6 眼同时伴有虹膜后粘连,3 眼出现并发性白内障(图 1);11 眼出现不同程度的玻璃体混浊,其中 7 眼轻度混浊,4 眼严重混浊(图 2);8 眼陈旧 CMVR 病灶累及后极部,6 眼黄斑区出现陈旧瘢痕;2 眼出现黄斑囊样水肿(图 3,表 1)。

2.2 房水 CMV-DNA 含量

17 眼中 15 眼房水 CMV-DNA 含量为阴性,其余 2 眼房水中 CMV-DNA 含量分别为 646 拷贝/ml 和 814 拷贝/ml(表 1)。

2.3 患者外周血 CD4⁺ T 淋巴细胞的变化

HAART 治疗前患者外周血 CD4⁺ T 淋巴细胞计数为 17(6,20)个/ μ l,所有患者外周血 CD4⁺ T 淋巴细胞计数均<50 个/ μ l;眼 IRIS 时外周血 CD4⁺ T 淋巴细胞计数为 67(51,99)个/ μ l,其中 2 例患者外周血 CD4⁺ T 淋巴细胞计数<50 个/ μ l,3 例患者>100 个/ μ l。眼 IRIS 时外周血 CD4⁺ T 淋巴细胞计数较 HAART 治疗前外周血 CD4⁺ T 淋巴细胞计数显著升高,差异有统计学意义($Z = -4.48, P < 0.01$)。

2.4 患眼的治疗反应情况

眼前节炎症反应经药物治疗后均得到有效控制。严重玻璃体混浊的 4 眼经曲安奈德注射液 4 mg 玻璃体腔注射后混浊减轻,其中 1 眼出现短期的眼压升高,经降眼压滴眼液治疗后,眼压恢复正常;2 眼黄斑水肿者康柏西普眼用注射液 0.5 mg 玻璃体腔注射后黄斑水肿减轻(图 3),视力分别从 0.3 和 0.4 提高至 0.8。治疗后患眼平均 BCVA 为 0.50(0.35,0.60),显著高于治疗前的 0.30(0.10,0.55),差异有统计学意义($Z = -2.34, P = 0.019$)。

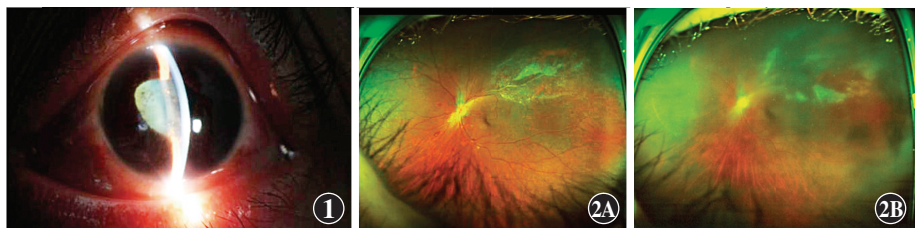


图 1 AIDS 合并 CMVR 的眼前节炎症反应患眼眼前节图像 可见患眼虹膜后粘连,房水闪辉(++),晶状体轻度混浊 图 2 AIDS 合并 CMVR 的 IRIS 患眼底照相 A:患眼抗病毒治疗后眼底稳定,颞上方病灶趋于稳定,出血渗出逐渐吸收,血管白线 B:患眼治疗后随访出现玻璃体絮状炎性混浊

Figure 1 Anterior segment image of IRIS in an AIDS patient with CMVR Posterior synechia, Tyndall effect (++) and mild vitreous opacity were found in the left eye **Figure 2 Fundus image of IRIS in an AIDS patient with CMVR** A: The fundus of left eye was stable after antiviral therapy; the lesion at the superior temporal zone of the left eye was stable; the hemorrhage was absorbed gradually; white lined blood vessel appeared B: Subsequent flocculent inflammatory vitreous opacity appeared in the left eye

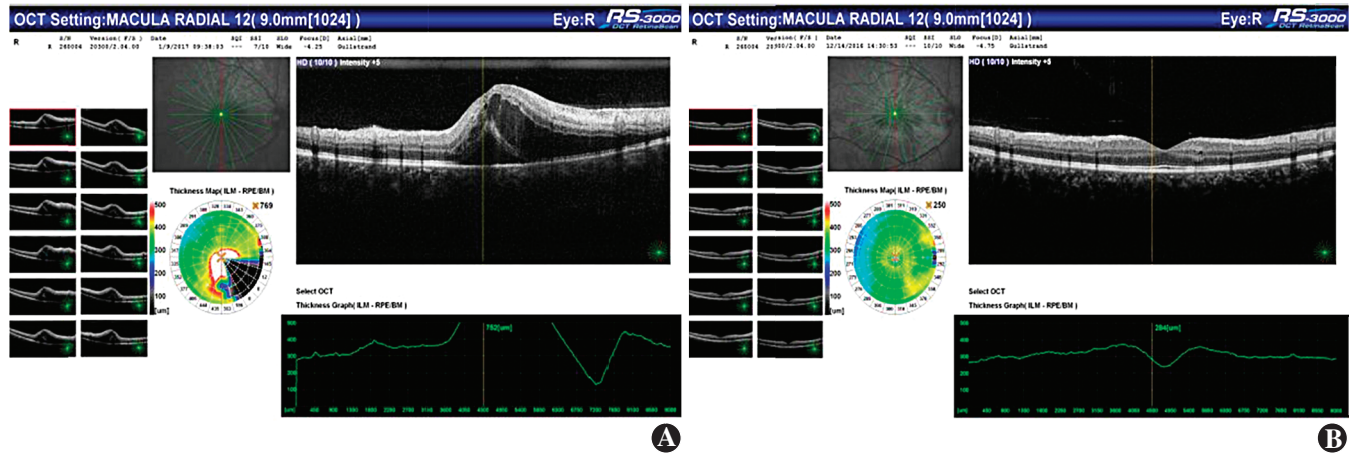


图 3 AIDS 合并 CMVR 的黄斑水肿患眼治疗前后 OCT 图像 A: 治疗前可见黄斑区出现囊样水肿 B: 玻璃体腔注射康柏西普 0.5 mg 后可见黄斑水肿消失

Figure 3 OCT image of IRIS in an AIDS patient with CMVR before and after treatment A: Macular edema appeared in the affected eye before treatment B: Macular edema disappeared after 0.5 mg injection of conbercept

表 1 AIDS 合并 CMVR 患者眼 IRIS 基本情况及治疗
Table 1 Basic information and treatment of IRIS in AIDS patients with CMVR

编号	治疗前 BCVA	治疗后 BCVA	前节炎症反应	晶状体	眼底	房水中 CMV-DNA 含量 (拷贝/ml)	治疗
1	0.1	0.5	Kp (++) , Tyn (++) , 虹膜后粘连	透明	玻璃体轻度混浊 (玻璃体炎) , CMVR 病灶在后极部, 陈旧的黄斑区瘢痕	(-)	抗炎、糖皮质激素、扩瞳等滴眼液
2	0.1	0.7	Kp (+) , Tyn (++) , 虹膜后粘连	透明	玻璃体轻度混浊 (玻璃体炎) , CMVR 病灶在颞侧周边	(-)	抗炎、糖皮质激素、扩瞳等滴眼液
3	0.3	0.8	Kp (-) , Tyn (-)	透明	玻璃体清亮, CMVR 病灶在颞侧周边, 黄斑水肿	(-)	康柏西普眼用注射液 0.5 mg 玻璃体腔注射
4	0.5	0.6	Kp (+) , Tyn (+)	透明	玻璃体清亮, CMVR 病灶在后极部	(-)	抗炎、糖皮质激素、扩瞳等滴眼液
5	0.1	0.3	Kp (-) , Tyn (-)	混浊	玻璃体混浊 (玻璃体炎) , CMVR 病灶在后极部, 陈旧的黄斑区瘢痕	646	曲安奈德注射液 4 mg 玻璃体腔注射
6	0.4	0.4	Kp (-) , Tyn (-)	透明	玻璃体轻度混浊 (玻璃体炎) , CMVR 病灶在后极部, 陈旧的黄斑区瘢痕	(-)	未治疗
7	0.6	0.6	Kp (-) , Tyn (-)	透明	玻璃体轻度混浊 (玻璃体炎) , CMVR 病灶颞侧周边	(-)	未治疗
8	0.6	0.6	Kp (+) , Tyn (+) , 虹膜后粘连	透明	玻璃体清亮, CMVR 病灶在鼻下方	(-)	抗炎、糖皮质激素、扩瞳等滴眼液
9	0.4	0.5	Tyn (++) , 虹膜后粘连	混浊	玻璃体混浊 (玻璃体炎) , CMVR 病灶在颞下方	(-)	曲安奈德注射液 4 mg 玻璃体腔注射
10	0.4	0.8	Tyn (+)	透明	玻璃体清亮, CMVR 病灶在颞上方, 黄斑水肿	(-)	康柏西普眼用注射液 0.5 mg 玻璃体腔注射
11	0.05	0.4	Kp (++) , Tyn (+) , 虹膜后粘连	透明	玻璃体轻度混浊 (玻璃体炎) , CMVR 病灶在后极部, 黄斑区陈旧病灶	(-)	抗炎、糖皮质激素、扩瞳等滴眼液
12	0.2	0.5	Kp (++) , Tyn (++) , 虹膜后粘连	混浊	玻璃体清亮, CMVR 病灶在颞上方	(-)	抗炎、糖皮质激素、扩瞳等滴眼液
13	0.6	0.6	Kp (+) , Tyn (+)	透明	玻璃体清亮, CMVR 病灶在颞上方	814	抗炎、糖皮质激素、扩瞳等滴眼液
14	0.1	0.3	Kp (-) , Tyn (-)	透明	玻璃体混浊 (玻璃体炎) , CMVR 病灶在后极部, 黄斑区陈旧病灶	(-)	曲安奈德注射液 4 mg 玻璃体腔注射
15	0.2	0.2	Kp (-) , Tyn (-)	透明	玻璃体轻度混浊 (玻璃体炎) , CMVR 病灶在后极部, 黄斑区陈旧瘢痕	(-)	未治疗
16	0.02	0.1	Kp (-) , Tyn (-)	透明	玻璃体混浊 (玻璃体炎) , CMVR 病灶在后极部, 黄斑区陈旧瘢痕	(-)	曲安奈德注射液 4 mg 玻璃体腔注射
17	0.6	0.6	Kp (-) , Tyn (-)	透明	玻璃体轻度混浊 (玻璃体炎) , CMVR 病灶在鼻上方	(-)	未治疗

注: AIDS: 获得性免疫缺陷综合征; CMVR: 巨细胞病毒视网膜炎; IRIS: 免疫重建炎症反应综合征; Kp: 角膜后沉着物; Tyn: 房水闪辉; +: 阳性; -: 阴性

Note: AIDS: acquired immune deficiency syndrome; CMVR: cytomegalovirus retinitis; IRIS: immune reconstitution inflammatory syndrome; Kp: keratic precipitates; Tyn: Tyndall effect; +: positive; -: negative

3 讨论

IRIS 发生在 AIDS 患者 HAART 后,是与机会性感染相关的一系列感染性炎症性疾病,IRIS 的发生与过度反应的免疫系统有关。根据治疗前是否有机会性感染将 IRIS 分为暴露型和矛盾型^[8]。CMVR 相关的眼 IRIS 是 IRIS 中的一类,在 CMVR 患者中的发生率为 38%~73%^[4,9]。Karavellas 等^[10]首先在 AIDS 合并 CMVR 患者中发现玻璃体炎,将其归因于 HAART 导致的免疫能力增强,并定义该症状为免疫恢复性玻璃体炎。随后研究逐渐发现眼 IRIS 还累及眼前节和眼底^[11-12]。本研究采用系列病例观察 AIDS 合并 CMVR 的眼 IRIS 患者 15 例 17 眼的眼部临床表现和治疗情况,结合全身免疫状态进行探讨。

眼 IRIS 常见临床表现有玻璃体炎、葡萄膜炎、黄斑前膜、黄斑水肿、并发性白内障及继发性青光眼^[13-15]。Robinson 等^[13]报道 AIDS 合并 CMVR 的眼 IRIS 患者中 91%(21/23)发生黄斑水肿,52%(12/23)发生白内障。本研究中 11 眼出现不同程度的玻璃体混浊,占 64.7%,9 眼出现角膜后沉着、房水闪辉和虹膜粘连等眼前节炎症反应,占 52.9%,3 眼合并并发性白内障,占 17.7%,2 眼出现黄斑水肿,占 11.8%。本研究中黄斑水肿和并发性白内障患者比例均低于 Robinson 等^[13]研究结果,考虑可能的原因主要是人种差异以及近年来 AIDS 治疗方法的改进,使眼 IRIS 表现出现差异。马楠等^[16]研究报道 25%(4/16)的患者出现视网膜脱离,而本研究中随诊期间未发现视网膜脱离患者。分析其可能的原因是本研究中患者在 CMVR 处于活动期时就及早进行了 HAART 治疗和规律的眼内联合全身抗病毒治疗,在 CMVR 病情稳定后检测房水中 CMVR-DNA 的值多为阴性,并在之后进行了密切随诊,IRIS 的发病时间多在 HAART 开始的前 6 个月^[17],所以 AIDS 合并 CMVR 患者处于稳定后的随诊中,能及时发现眼 IRIS 的相关临床表现,并根据不同的临床表现给予相应治疗,防止视网膜脱离的发生。

关于外周血 CD4⁺ T 淋巴细胞计数与眼 IRIS 发生之间的关系,目前尚未定论。有研究表明,HAART 时外周血 CD4⁺ T 淋巴细胞计数降低是发生眼 IRIS 的风险因素^[18]。也有研究指出,外周血 CD4⁺ T 淋巴细胞计数只是与眼 IRIS 并发症发生有关联,从 AIDS 诊断到发生眼 IRIS 的过程中,随着外周血 CD4⁺ T 淋巴细胞计数增加,眼 IRIS 并发症的风险也越高^[19]。本研究中所有患者 HAART 治疗前外周血 CD4⁺ T 淋巴细胞计数均<50 个/ μl ,眼 IRIS 时外周血 CD4⁺ T 淋巴细

胞计数较 HAART 治疗前外周血 CD4⁺ T 淋巴细胞计数显著升高。推测 HAART 治疗后患者体内免疫重建,存活的 T 淋巴细胞数量迅速增加,导致了更严重的炎症反应^[20]。Yeo 等^[19]研究显示,与 ≥ 50 岁的患者相比,<50 岁患者从开始 HAART 治疗到发生眼 IRIS 的间隔时间更长。Zaidi 等^[5]研究显示,在 HAART 开始后 2~8 周,全身 IRIS 的发病率达峰值。本研究中出现眼 IRIS 时 HAART 时间平均为 (66.1 \pm 27.4)d。另外,本研究中 15 例患者中 2 例合并肺结核,其中 1 例出现黄斑水肿,虽然结核分枝杆菌是 IRIS 常见的机会性感染病原菌,但本例患者并未出现结核性葡萄膜炎,其眼内有无结核分枝杆菌的感染仍有待进一步探讨。

目前国内外研究认为局部和/或全身使用糖皮质激素对眼 IRIS 玻璃体炎和眼前节炎症反应有一定的疗效,但需要注意继发性青光眼和并发性白内障的发生^[16,21]。本研究中 4 眼玻璃体混浊严重影响视力,主要是炎性混浊,即玻璃体炎,给予曲安奈德注射液 4 mg 玻璃体腔注射治疗,其中 1 眼出现了短期的眼压升高,经降眼压滴眼液治疗后,眼压恢复正常。2 眼出现黄斑水肿,给予康柏西普眼用注射液 0.5 mg 玻璃体腔注射治疗后黄斑水肿减轻,视力改善,未出现眼压升高、炎症反应加重等不良反应。分析这类患者出现黄斑水肿的原因可能为 AIDS 患者机体免疫功能的迅速提升,抗原抗体的免疫应答增加,释放炎症因子,进而增加血管通透性,引起黄斑水肿^[22]。促炎性细胞因子也可影响血管内皮生长因子的表达,选用康柏西普抗血管内皮生长因子药物治疗眼 IRIS 引起的单纯黄斑水肿不失为一个选择。值得注意的是,本研究中 2 例黄斑水肿患者玻璃体清亮。虽然曲安奈德注射液玻璃体腔注射对治疗黄斑水肿有一定的帮助,但曲安奈德注射液为混悬液,短期内形成的絮状沉淀给患者带来了视力上的困扰。同时,有研究显示部分患者尽管使用局部、眼周和全身糖皮质激素治疗,黄斑水肿仍持续存在^[23-25]。康柏西普眼内注射目前已经广泛应用于年龄相关性黄斑变性、视网膜静脉阻塞、早产儿视网膜病变等各类眼病。Ruiz-Cruz 等^[26]研究发现,使用贝伐单抗成功治疗肺结核相关免疫重建的患者出现浆液性视网膜脱离,视力从数指/眼前提高到了 0.4。本研究采用针对性的方案治疗后患者 BCVA 显著高于治疗前,差异有统计学意义。但目前康柏西普眼内注射液治疗眼 IRIS 引起的单纯黄斑水肿仍属于超适应证用药,本研究的患者例数较少,需要更多的病例补充探索治疗效果。

本研究患者的受众群体特殊,样本量较小,性别单一,陈旧 CMVR 所累及的视网膜面积大小和房水中、血液中核酸检测的误差等问题容易造成研究结果的偏倚。本研究结果表明,AIDS 患者眼 IRIS 临床表现多种多样,眼部对症治疗效果显著,为 AIDS 合并 CMVR 患者眼 IRIS 临床诊断和治疗提供了参考。

利益冲突 所有作者均声明不存在利益冲突

参考文献

- [1] Jabs DA, Van Natta ML, Holland GN, et al. Cytomegalovirus retinitis in patients with acquired immunodeficiency syndrome after initiating antiretroviral therapy [J]. *Am J Ophthalmol*, 2017, 174 : 23–32. DOI: 10.1016/j.ajo.2016.10.011.
- [2] Murthy AR, Marulappa R, Hegde U, et al. Treatment guidelines and prognosis of immune reconstitution inflammatory syndrome patients: a review [J]. *J Int Oral Health*, 2015, 7(4) : 92–95.
- [3] Schrier RD, Song MK, Smith IL, et al. Intraocular viral and immune pathogenesis of immune recovery uveitis in patients with healed cytomegalovirus retinitis [J]. *Retina*, 2006, 26(2) : 165–169. DOI: 10.1097/00006982-200602000-00007.
- [4] Ruiz-Cruz M, Alvarado-de la Barrera C, Ablanedo-Terrazas Y, et al. Proposed clinical case definition for cytomegalovirus-immune recovery retinitis [J]. *Clin Infect Dis*, 2014, 59(2) : 298–303. DOI: 10.1093/cid/ciu291.
- [5] Zaidi I, Peterson K, Jeffries D, et al. Immune reconstitution inflammatory syndrome and the influence of T regulatory cells: a cohort study in the Gambia [J/OL]. *PLoS One*, 2012, 7(6) : e39213 [2020-03-01]. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22745716>. DOI: 10.1371/journal.pone.0039213.
- [6] 中华医学会感染病学分会艾滋病学组. 中华临床感染病杂志 [J], 2015, 8(5) : 385–401. DOI: 10.3760/cma.j.issn.1674-2397.2015.05.001
AIDS Professional Group, Society of Infectious Diseases, Chinese Medical Association. Third edition of the guidelines for diagnosis and treatment of HIV/AIDS (2015) [J]. *Chin J Clin Infect Dis*, 2015, 8(5) : 385–401. DOI: 10.3760/cma.j.issn.1674-2397.2015.05.001.
- [7] Sobrin L, Foster CS. Cytomegalovirus retinitis after one decade of HAART [J]. *Int Ophthalmol Clin*, 2007, 47(2) : 155–164. DOI: 10.1097/HIO.0b013e3180377814.
- [8] Meintjes G, Lawn SD, Scano F, et al. Tuberculosis-associated immune reconstitution inflammatory syndrome: case definitions for use in resource-limited settings [J]. *Lancet Infect Dis*, 2008, 8(8) : 516–523. DOI: 10.1016/S1473-3099(08)70184-1.
- [9] Hartigan-O'Connor DJ, Jacobson MA, Tan QX, et al. ; Studies of Ocular Complications of AIDS Research Group. Development of cytomegalovirus (CMV) immune recovery uveitis is associated with Th17 cell depletion and poor systemic CMV-specific T cell responses [J]. *Clin Infect Dis*, 2011, 52(3) : 409–417. DOI: 10.1093/cid/ciq112.
- [10] Karavellas MP, Lowder CY, Macdonald C, et al. Immune recovery vitritis associated with inactive cytomegalovirus retinitis: a new syndrome [J]. *Arch Ophthalmol*, 1998, 116(2) : 169–175. DOI: 10.1001/archophth.116.2.169.
- [11] Macdonald JC, Karavellas MP, Torriani FJ, et al. Highly active antiretroviral therapy-related immune recovery in AIDS patients with cytomegalovirus retinitis [J]. *Ophthalmology*, 2000, 107(5) : 877–881. DOI: 10.1016/s0161-6420(00)00023-3.
- [12] Goldberg DE, Wang H, Azen SP, et al. Long term visual outcome of patients with cytomegalovirus retinitis treated with highly active antiretroviral therapy [J]. *Br J Ophthalmol*, 2003, 87(7) : 853–855. DOI: 10.1136/bjo.87.7.853.
- [13] Robinson MR, Reed G, Csaky KG, et al. Immune-recovery uveitis in patients with cytomegalovirus retinitis taking highly active antiretroviral therapy [J]. *Am J Ophthalmol*, 2000, 130(1) : 49–56. DOI: 10.1016/s0002-9394(00)00530-4.
- [14] Kempen JH, Min YI, Freeman WR, et al. Risk of immune recovery uveitis in patients with AIDS and cytomegalovirus retinitis [J]. *Ophthalmology*, 2006, 113(4) : 684–694. DOI: 10.1016/j.ophtha.2005.10.067.
- [15] 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. DOI: 10.1016/s0002-9394(99)80134-2.
- [16] 马楠, 叶俊杰, 李东辉, 等. 免疫重建炎症综合征的眼部病变 [J]. 中华眼科杂志, 2014, 50(8) : 593–597. DOI: 10.3760/cma.j.issn.0412-4081.2014.08.009.
Ma N, Ye JJ, Li DH, et al. Ocular manifestations of immune reconstitution inflammatory syndrome [J]. *Chin J Ophthalmol*, 2014, 50(8) : 593–597. DOI: 10.3760/cma.j.issn.0412-4081.2014.08.009.
- [17] Walker NF, Scriven J, Meintjes G, et al. Immune reconstitution inflammatory syndrome in HIV-infected patients [J]. *HIV AIDS (Auckl)*, 2015, 7 : 49–64. DOI: 10.2147/HIV.S42328
- [18] Thorne JE, Jabs DA, Kempen JH, et al. Incidence of and risk factors for visual acuity loss among patients with AIDS and cytomegalovirus retinitis in the era of highly active antiretroviral therapy [J]. *Ophthalmology*, 2006, 113(8) : 1432–1440. DOI: 10.1016/j.ophtha.2006.03.021.
- [19] Yeo TH, Yeo TK, Wong EP, et al. Immune recovery uveitis in HIV patients with cytomegalovirus retinitis in the era of HAART therapy—a 5-year study from Singapore [J/OL]. *J Ophthalmic Inflamm Infect*, 2016, 6(1) : 41 [2020-03-04]. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/27822743>. DOI: 10.1186/s12348-016-0110-3.
- [20] Lederman MM, Connick E, Landay A, et al. Immunologic responses associated with 12 weeks of combination antiretroviral therapy consisting of zidovudine, lamivudine, and ritonavir: results of AIDS Clinical Trials Group Protocol 315 [J]. *J Infect Dis*, 1998, 178(1) : 70–79. DOI: 10.1086/515591.
- [21] Karavellas MP, Plummer DJ, Macdonald JC, et al. Incidence of immune recovery vitritis in cytomegalovirus retinitis patients following institution of successful highly active antiretroviral therapy [J]. *J Infect Dis*, 1999, 179(3) : 697–700. DOI: 10.1086/314639.
- [22] Urban B, Bakunowicz-Łazarczyk A, Michalczyk M. Immune recovery uveitis: pathogenesis, clinical symptoms, and treatment [J/OL]. *Mediators Inflamm*, 2014, 2014 : 971417 [2020-03-04]. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25089078>. DOI: 10.1155/2014/971417.
- [23] Nguyen QD, Kempen JH, Bolton BSG, et al. Immune recovery uveitis in patients with AIDS and cytomegalovirus retinitis after highly active antiretroviral therapy [J]. *Am J Ophthalmol*, 2000, 129(5) : 634–639. DOI: 10.1016/s0002-9394(00)00356-1.
- [24] Henderson HW, Mitchell SM. Treatment of immune recovery vitritis with local steroids [J]. *Br J Ophthalmol*, 1999, 83(5) : 540–545. DOI: 10.1136/bjo.83.5.540.
- [25] Arevalo JF, Mendoza AJ, Ferretti Y. Immune recovery uveitis in AIDS patients with cytomegalovirus retinitis treated with highly active antiretroviral therapy in Venezuela [J]. *Retina*, 2003, 23(4) : 495–502. DOI: 10.1097/00006982-200308000-00009.
- [26] Ruiz-Cruz M, Espinosa E, Romero K, et al. Bevacizumab reverts serous retinal detachment caused by tuberculosis-associated immune reconstitution inflammatory syndrome [J]. *AIDS*, 2011, 25(9) : 1241–1243. DOI: 10.1097/QAD.0b013e3283471d97.

(收稿日期:2020-03-17 修回日期:2021-06-08)

(本文编辑:张宇)