

巨细胞病毒性角膜内皮炎患者角膜移植术后的药物治疗

张选俊 综述 洪晶 审校

北京大学第三医院眼科 眼部神经损伤的重建保护与康复北京市重点实验室,北京 100191

通信作者:洪晶,Email:hongjing1964@sina.com

【摘要】 巨细胞病毒(CMV)是导致角膜内皮炎主要的病原体之一,病情严重致角膜透明性无法恢复时需要角膜移植。移植失败的主要原因是病毒感染复发和免疫排斥反应,术后合理的药物治疗是决定患者预后的关键。CMV 角膜内皮炎患者接受角膜移植后应长期使用抗病毒药物预防复发,出现不明原因的內皮失代偿时要重视 CMV 角膜内皮炎的诊断和治疗。局部使用糖皮质激素是预防免疫排斥反应的主要手段。由于排斥反应发生率较低和病毒复发风险增加,对于接受內皮移植的患者,可以考虑减少使用甚至不用免疫抑制剂。本文对 CMV 角膜内皮炎患者角膜移植术后不同的抗病毒及抗排斥用药方案进行综述,以期寻找较为有效且合理的方案,为临床治疗提供参考。

【关键词】 巨细胞病毒;角膜内皮炎;角膜移植;抗病毒药;免疫抑制剂

基金项目: 国家自然科学基金项目(81970768)

DOI:10.3760/cma.j.cn115989-20211231-00728

Drug therapy after corneal transplantation in patients with cytomegalovirus corneal endotheliitis

Zhang Xuanjun, Hong Jing

Department of Ophthalmology, Peking University Third Hospital, Beijing Key Laboratory of Restoration of Damaged Ocular Nerve, Beijing 100191, China

Corresponding author: Hong Jing, Email: hongjing1964@sina.com

【Abstract】 Cytomegalovirus (CMV) is a primary pathogen causing corneal endotheliitis, which may necessitate corneal transplantation if corneal transparency can not be restored. Recurrence of CMV infection and immune rejection are the main causes of graft failure, emphasizing proper postoperative drug therapy to improve the prognosis of patients. Long-term use of antiviral medications is necessary in order to prevent viral recurrence for patients suffering from CMV corneal endotheliitis who have undergone corneal transplantations. When unexplained endothelial decompensation occurs after corneal transplantation, the diagnosis and treatment of CMV endotheliitis must be emphasized. Topical use of glucocorticoids is the main means to prevent immune rejection. Due to the lower incidence of rejection and increased risk of viral recurrence, reducing or even eliminating the use of immunosuppressants may be considered for patients receiving endothelial keratoplasty. In this paper, different antiviral and anti-rejection drug regimens for patients who have undergone corneal transplantation were reviewed to find more effective and reasonable regimens and provide references for clinical treatment.

【Key words】 Cytomegalovirus; Corneal endotheliitis; Corneal transplantation; Antiviral agents; Immunosuppressants

Fund program: National Natural Science Foundation of China (81970768)

DOI:10.3760/cma.j.cn115989-20211231-00728

角膜内皮由一层厚约 5 μm 的不可再生六角形扁平细胞构成,通过细胞间紧密连接及主动泵功能维持角膜的透明性。免疫反应、病毒感染以及遗传因素可造成內皮的特殊炎症。巨细胞病毒(cytomegalovirus, CMV)是一种疱疹病毒科的双链 DNA 病毒,可在免疫功能正常的个体,尤其是亚洲人群中感染眼前节^[1-2],感染角膜內皮时可引起角膜水肿、角膜后沉积物(keratic precipitates, KP)、轻度前房炎症和眼压升高^[3]。自 Koizumi 等^[4]于 2006 年首次在 1 例角膜內皮炎患者的房水中检

测到 CMV 的 DNA 以来,随着对该疾病的认识逐步加深,人们发现 CMV 是导致角膜內皮炎主要的病原体之一^[5-6]。早期诊断和及时正确的治疗对 CMV 角膜內皮炎患者至关重要,但內皮功能不可逆性丧失,角膜透明性无法恢复时,需要行角膜移植术以恢复视力^[7]。角膜移植术后失败的主要原因是病毒感染的复发和免疫排斥反应的发生,确定有效可行的术后治疗方案将使这些患者获益。许多研究者已对不同的治疗方案进行了报道,本文将重点从抗病毒及抗排斥治疗 2 个方面进行综述。

1 抗病毒治疗

抗病毒药物可治疗角膜移植术后发生的 CMV 角膜内皮炎,也可预防 CMV 角膜内皮炎的复发,但在进行角膜移植的病例中,尽管使用了抗病毒药物,复发依然常见^[8]。因此,确定有效的角膜移植术后抗病毒用药方案(包括药物种类、给药途径、用药频率及周期)具有重要意义。CMV 角膜内皮炎患者角膜移植术后抗病毒用药方案相关文献见表 1。

1.1 角膜移植术后 CMV 角膜内皮炎的治疗

各种类型角膜移植术后出现原因不明的角膜内皮失代偿或早期移植失败,均不排除有 CMV 感染的可能,其可以和免疫排斥反应表现相似^[18-19],建议对可疑病例进行房水 PCR 检测,以便及时诊断并开始适当的抗病毒治疗。用于 CMV 角膜内皮炎治疗的抗病毒药物主要包括口服缬更昔洛韦、静脉注射更昔洛韦、0.15% 更昔洛韦眼用凝胶以及各种浓度的更昔洛韦滴眼液。对于耐药的患者,还可选用二线抗病毒药物膦甲酸钠和西多福韦。

Anshu 等^[9]报道了 4 例后弹力膜剥离自动角膜内皮移植术(Descemet stripping automated endothelial keratoplasty, DSAEK)后诊断为活动性 CMV 角膜内皮炎的患者,其中 3 例口服缬更昔洛韦(900 mg 每天 2 次,持续 6 周,然后 900 mg 每天 1 次,持续 6 周)治疗,另 1 例加用 0.5% 缬更昔洛韦凝胶(每天 4 次),最终所有患者炎症均消退。Su 等^[10]回顾性分析了 7 例穿透角膜移植术(penetrating keratoplasty, PKP)后诊断为 CMV 角膜内皮炎的患者,使用 2% 更昔洛韦滴眼液(诱导期每 2~3 h 1 次,维持期每 4 h 1 次)治疗,成功减轻了前房和移植物的炎症,房水中也检测不出 CMV 的 DNA。Tan 等^[11]报道了 4 例后弹力膜内皮角膜移植术(Descemet membrane endothelial keratoplasty, DMEK)后 5~15 周发生 CMV 角膜内皮炎的病例,其中 2 例最初被误诊为免疫排斥反应,使用糖皮质激素治疗后病情恶化,确诊后以 0.15% 更昔洛韦凝胶(每天 5 次,持续 6 个月,然后减至每天 3 次)及口服缬更昔洛韦(900 mg 每天 2 次,持续 3 个月,然后 450 mg 每天 2 次)治疗,其中 3 例表现为临床缓解,1 例治疗无效,无效的 1 例之后局部使用更昔洛韦 3 个月后缓解。Basiliou

等^[12]报道 2 例 DSAEK 术后出现 CMV 角膜内皮炎的患者首先进行口服缬更昔洛韦治疗,6 周后无临床反应,随后加用 0.15% 更昔洛韦眼用凝胶,炎症消退。

1.2 角膜移植术后 CMV 角膜内皮炎复发的预防

尽管移植前要求炎症已得到控制且房水 PCR 检测为阴性,但角膜移植并不能根除 CMV,术后仍需应用抗病毒药物预防感染的复发。但具体采用何种抗病毒用药方案尚无共识。

大多数研究采用全身联合局部使用抗病毒药物的方案进行预防。Shimazaki 等^[13]对 1 例接受 PKP 的 CMV 角膜内皮炎患者采用静脉注射更昔洛韦(每天 10 mg,连续 7 d),然后使用 0.5% 更昔洛韦滴眼液(每天 6 次,最终减至每天 2 次)的方案,随访 20 个月后移植植物保持透明,房水 PCR 检测 CMV 结果为阴性。Fernández López 等^[14]观察了 4 例诊断为 CMV 角膜内皮炎的患者,由于多次发生移植失败后再次手术,这些患者共接受了 12 次 DSAEK 手术,其中 5 次术后无任何抗病毒治疗,平均 8 个月均失败;另外 7 次手术后给予口服缬更昔洛韦(900 mg 每天 2 次,持续 6 周,然后 900 mg 每天 1 次,至少持续 6 周)治疗,部分患者在 12 周后继续接受 0.15% 更昔洛韦凝胶进行预防,最终有 2 次移植在 18 个月和 37 个月后失败,1 次原发性移植失败,4 次移植植物长期存活。Dockery 等^[15]报道了 1 例接受 DMEK 手术的 CMV 角膜内皮炎患者,采用口服缬更昔洛韦(900 mg 每天 2 次,持续 2 个月)联合 0.15% 更昔洛韦凝胶(每天 5 次,6 个月内逐渐减少)的方案,随访 12 个月后移植植物仍稳定。而 Chew 等^[16]采用类似的口服缬更昔洛韦加 0.15% 更昔洛韦眼用凝胶的方案,对 1 例因双眼 CMV 角膜内皮炎导致内皮失代偿接受 DSAEK 手术的患者进行预防,术后 2 个月右眼即复发,继续口服缬更昔洛韦 4 个月后房水 PCR 转阴,然后改为长期局部使用更昔洛韦预防,3 年后右眼再次复发,6 年后左眼复发。

也有研究者仅使用局部抗病毒药物预防复发取得不错的效果的报道。Kitazawa 等^[17]进行了一项前瞻性、非比较性病例系列研究,对 6 例接受 DSAEK 术的 CMV 角膜内皮炎患者持续使用 0.5% 更昔洛韦滴眼液(每天 4~6 次)进行预防,随访 40 个月未发现 CMV 角膜内皮炎的复发,且未观察到与长期局部使用更昔洛韦相关的不良反应。

表 1 CMV 角膜内皮炎患者角膜移植术后抗病毒用药方案相关文献

研究	研究类型	眼数/例数	术式	用药方案	随访时间
Anshu 等 ^[9]	回顾性病例系列研究	4/4	DSAEK	3 例口服 VGC 1 例口服 VGC+0.5% VGC 凝胶点眼	4-12 个月
Su 等 ^[10]	回顾性病例系列研究	7/7	PKP	2% GCV 滴眼液点眼	14-18 个月
Tan 等 ^[11]	回顾性病例系列研究	4/4	DMEK	口服 VGC+0.15% GCV 凝胶点眼	29-57 周
Basiliou 等 ^[12]	病例报告	2/2	DSAEK	口服 VGC+0.15% GCV 凝胶点眼	21/29 个月
Shimazaki 等 ^[13]	病例报告	1/1	PKP	静脉注射 GCV+0.5% GCV 滴眼液点眼	20 个月
Fernández López 等 ^[14]	回顾性病例系列研究	4/4	DSAEK	口服 VGC+0.15% GCV 凝胶点眼	>2 年
Dockery 等 ^[15]	评论	1/1	DMEK	口服 VGC+0.15% GCV 凝胶点眼	1 年
Chew 等 ^[16]	病例报告	2/1	DSAEK	口服 VGC+0.15% GCV 凝胶点眼	9 年
Kitazawa 等 ^[17]	前瞻性非比较病例系列研究	6/6	DSAEK	0.5% GCV 滴眼液点眼	3 年

注:CMV:巨细胞病毒;DSAEK:后弹力膜剥离自动角膜内皮移植术;PKP:穿透角膜移植术;DMEK:后弹力膜内皮角膜移植术;VGC:缬更昔洛韦;GCV:更昔洛韦

1.3 抗病毒用药方案分析

总体来说,角膜移植术后出现不明原因的内皮失代偿时要重视 CMV 角膜内皮炎的诊断和治疗,CMV 角膜内皮炎患者接受角膜移植后应该长期使用抗病毒药物预防复发。在药物的选择上,缙更昔洛韦是更昔洛韦的前药,其口服生物利用度明显高于更昔洛韦^[20],是目前抗 CMV 治疗的主流,但其具有多种不良反应,包括全血细胞减少、骨髓抑制、肾毒性等。而局部使用更昔洛韦制剂可以降低这些风险,最常使用的是 0.15% 更昔洛韦凝胶,并且已有研究证明其可以很好地穿透角膜进入前房,发挥抗病毒作用^[21]。另外,更昔洛韦滴眼液在已有研究中也取得了较好的疗效^[10,17],但药物可及性是一大问题,Okumura 等^[22]用生理盐水将静脉注射用更昔洛韦稀释得到不同浓度(0.5%和 1.0%)的更昔洛韦滴眼液,并对其稳定性、安全性及药代动力学进行了评价,认为药物在 6 周内能保持稳定,家兔实验中未发现眼表毒性,且其能穿透角膜发挥作用。

现有的研究只包括病例报告和病例系列报告,样本量小,证据等级低,由于更倾向于发表积极的结果,可能存在着较大的发表偏倚。另外,从 Chew 等^[16]的研究结果可以看出,尽管持续用药,但随着随访时间的延长,复发仍可能出现,这意味着需要对病例进行更长时间的观察。CMV 角膜内皮炎患者角膜移植术后的抗病毒治疗目前缺乏共识性指导,未来需要进行前瞻性的随机对照试验进一步寻找最佳的治疗和预防方案,也有必要验证局部使用更昔洛韦是否足以治疗或预防 CMV 角膜内皮炎的复发。

2 抗排斥治疗

排斥反应是异体组织或器官移植到有免疫活性的受体时必须考虑的并发症,通常使用糖皮质激素及免疫抑制剂类药物预防。但全身或局部应用糖皮质激素,尤其是联合免疫抑制剂,又可能使病毒在眼部更容易激活,导致复发性感染并增加移植失败的风险^[11]。因此 CMV 角膜内皮炎患者角膜移植术后的抗排斥治疗是一个难点,需权衡感染复发和排斥反应的风险。

2.1 角膜移植手术方式的选择及特点分析

CMV 感染引起角膜内皮失代偿时,根据病情和医疗情况可选择 PKP 或角膜内皮移植术,后者主要包括 DSAEK 和 DMEK 2 种。近年来,角膜内皮移植术在全球发展迅速,已成为治疗角膜内皮功能失代偿的主要手术方式^[23]。

角膜本身不含血管,处于“免疫赦免”地位,相比于其他组织器官移植,角膜移植排斥反应发生率较低。而 CMV 角膜内皮炎患者常采用角膜内皮移植术,更加减少了异体组织的暴露,排斥反应发生率进一步降低,其中 DMEK 仅更换角膜内皮层和后弹力层,免疫排斥反应发生率最低^[24]。在 1 个新加坡团队进行的不同角膜移植术的比较研究中,纳入 Fuchs 角膜内皮营养不良或大疱性角膜病变 949 眼,结果发现接受 PKP 眼的排斥反应发生率为 14.1%,接受 DSAEK 和 DMEK 的排斥反应发生率分别为 5.0%和 1.7%^[25]。Hos 等^[26]回顾性总结 1 000 例行 DMEK 患者的免疫排斥反应发生率,术后 1 年为 0.9%,术后 2 年及 4 年均均为 2.3%。由于使用糖皮质激素或免疫抑制剂

可能增加感染复发风险,且不良反应较多,更低的排斥反应发生率提示我们应更加关注抗排斥反应治疗的合理性。

2.2 角膜移植术后糖皮质激素的使用

糖皮质激素是角膜移植术后常用的药物,可以非特异性地抑制免疫功能,防治免疫排斥反应。此外,其还可以减轻炎症反应时的组织水肿、纤维沉积,抑制毛细血管增生、胶原沉积及瘢痕形成,对维持角膜透明具有积极意义。

尽管具体方案存在差异,局部使用糖皮质激素仍是预防免疫排斥反应的主要手段。我国角膜移植手术用药专家共识指出,糖皮质激素是防治角膜移植术后免疫排斥反应的一线用药,建议在高危角膜移植手术(包括 CMV 角膜内皮炎患者)的管理中使用最高耐受剂量的糖皮质激素,减量的速度应低于常规角膜移植手术患者,用药时间要更长^[27]。Azevedo Magalhaes 等^[28]针对不同类型的角膜移植手术术后排斥反应的预防和治疗进行了综述,提出了针对不同术式及危险因素患者的术后排斥反应预防及治疗方案,推荐除对接受 PKP 的高风险患者给予 1%泼尼松龙加 0.03%他克莫司的长期预防外,其他情况均采用不同方案的糖皮质激素进行预防或治疗。

2.3 角膜移植术后免疫抑制剂的使用

目前临床常用的免疫抑制剂为环孢素滴眼液和他克莫司滴眼液,两者均属于钙调神经磷酸酶抑制剂,通过抑制 T 淋巴细胞释放白细胞介素-2 等细胞因子来抑制免疫细胞的活化。对于接受角膜移植的 CMV 角膜内皮炎患者,国内外在术后治疗方案上存在差异。国外推荐对接受内皮移植的患者仅给予局部糖皮质激素预防排斥反应发生^[28],而国内角膜移植术后常规联合使用糖皮质激素和免疫抑制剂预防排斥反应发生。

CMV 的一大特性是潜伏感染,在一定条件下病毒再激活形成复发感染,细胞免疫在这一过程中发挥着重要作用^[29]。长期使用免疫抑制剂就有可能导致眼前节 CMV 的感染或潜伏性 CMV 的局部再激活,近年来已有多篇相关的病例报道。Yokogawa 等^[2]报道了 3 例慢性眼表炎性疾病(2 例为 Mooren 溃疡,1 例为特发性巩膜炎)患者,在长期使用局部他克莫司及糖皮质激素治疗期间发生了 CMV 角膜内皮炎。Sonezaki 等^[30]报道了 1 例 Mooren 溃疡患者,在长期类固醇及免疫抑制剂治疗过程中出现活动性 CMV 角膜内皮炎。Siak 等^[31]报道了 1 例干眼患者,在使用 0.05%环孢素 A 眼用乳剂治疗过程中出现了 CMV 性前葡萄膜炎。Ueda 等^[32]报道了 1 例 Mooren 溃疡患者,局部使用倍他米松、他克莫司及全身使用环孢素 5 个月后,出现了 CMV 角膜内皮炎,并最终因为大疱性角膜病变进行了角膜内皮移植。Tsubota 等^[33]报道了 2 例局部使用他克莫司治疗眼表炎性疾病后出现严重 CMV 角膜内皮炎和前葡萄膜炎的患者。Büyüktepe 等^[34]报道了 1 例因角膜瘢痕行 PKP 的患者,由于先前的移植排斥病史,在术后使用了局部类固醇及全身环孢素治疗,术后第 4 年出现局部角膜水肿、硬币样 KP 和眼压升高,最后确诊为 CMV 角膜内皮炎。

目前尚无研究比较 CMV 角膜内皮炎患者角膜移植术后免疫抑制剂使用与否的疗效差异,在相似的领域,有 3 项研究对接受 PKP 的单纯疱疹病毒角膜炎患者进行观察,报道了免疫抑

制剂对排斥反应发生率及病毒感染复发率的影响。Mayer 等^[35]进行的前瞻性对照试验认为联合使用阿昔洛韦和吗替麦考酚酯可使移植术获益;Maier 等^[36]对 84 例患者进行回顾性分析,结果显示角膜移植术后使用局部糖皮质激素、口服阿昔洛韦、口服环孢素 A 或吗替麦考酚酯治疗后 2 年 27.1% 出现移植排斥,31.8% 出现病毒复发;Lee 等^[37]的回顾性比较研究认为口服环孢素 A 将增加疱疹性角膜炎的发生率。

3 小结与展望

CMV 角膜内皮炎患者接受角膜移植后的最主要并发症是病毒感染的复发和免疫排斥反应的发生。抗病毒药物及抗排斥药物的合理应用是治疗的关键。首先,CMV 角膜内皮炎患者接受角膜移植后应该长期使用抗病毒药物预防复发,出现不明原因的内皮失代偿时要重视 CMV 角膜内皮炎的诊断和治疗。口服缬更昔洛韦是常用的治疗方法,但具有多种不良反应,局部应用的更昔洛韦制剂可以降低这些风险,并且在一些研究中发现具有较好的疗效。其次,角膜移植术后的抗排斥治疗对预防免疫排斥反应是必需的,但存在增加病毒复发的风险。CMV 角膜内皮炎患者常采用角膜内皮移植术,更低的排斥反应发生率提示我们应该更加关注抗排斥治疗的合理性。除预防排斥反应外,糖皮质激素对于控制炎症及维持角膜透明性具有积极意义,是目前的一线用药。而国外对于内皮移植的患者并不推荐使用免疫抑制剂,且已有多项有关长期使用免疫抑制剂增加 CMV 感染或复发风险的报道,这意味着或许应该减少使用甚至不用免疫抑制剂。最后,目前的研究主要为病例报告和病例系列研究,证据等级偏低。未来需要进行前瞻性的研究验证局部使用更昔洛韦是否足以治疗或预防 CMV 角膜内皮炎的复发,探讨免疫抑制剂使用的合理性,最终确定最佳的移植术后治疗方案。

利益冲突 所有作者均声明不存在利益冲突

参考文献

- [1] da Costa Paula CA, Gore DM, Shah K, et al. Cytomegalovirus infection is not a major cause of corneal graft failure in the United Kingdom[J]. *Eye (Lond)*, 2019, 33(5): 833-837. DOI: 10.1038/s41433-018-0331-9.
- [2] Yokogawa H, Kobayashi A, Takemoto Y, et al. Development of cytomegalovirus corneal endotheliitis during long-term topical tacrolimus and steroid treatment for chronic ocular surface inflammatory diseases[J]. *Cornea*, 2021, 40(11): 1491-1497. DOI: 10.1097/ICO.00000000000002674.
- [3] Koizumi N, Inatomi T, Suzuki T, et al. Clinical features and management of cytomegalovirus corneal endotheliitis; analysis of 106 cases from the Japan corneal endotheliitis study[J]. *Br J Ophthalmol*, 2015, 99(1): 54-58. DOI: 10.1136/bjophthalmol-2013-304625.
- [4] Koizumi N, Yamasaki K, Kawasaki S, et al. Cytomegalovirus in aqueous humor from an eye with corneal endotheliitis[J]. *Am J Ophthalmol*, 2006, 141(3): 564-565. DOI: 10.1016/j.ajo.2005.09.021.
- [5] Carmichael A. Cytomegalovirus and the eye[J]. *Eye (Lond)*, 2012, 26(2): 237-240. DOI: 10.1038/eye.2011.327.
- [6] Chee SP, Bacsal K, Jap A, et al. Corneal endotheliitis associated with evidence of cytomegalovirus infection[J]. *Ophthalmology*, 2007, 114(4): 798-803. DOI: 10.1016/j.ophtha.2006.07.057.
- [7] 余晨颖, 李莹. 巨细胞病毒性角膜内皮炎的诊断与治疗[J]. *中华眼科杂志*, 2014, 50(9): 711-714. DOI: 10.3760/cma.j.issn.0412-4081.2014.09.018.
- [8] Ang M, Sng CC, Chee SP, et al. Outcomes of corneal transplantation for irreversible corneal decompensation secondary to corneal endotheliitis in Asian eyes[J]. *Am J Ophthalmol*, 2013, 156(2): 260-266. DOI: 10.1016/j.ajo.2013.03.020.
- [9] Anshu A, Chee SP, Mehta JS, et al. Cytomegalovirus endotheliitis in Descemet's stripping endothelial keratoplasty[J]. *Ophthalmology*, 2009, 116(4): 624-630. DOI: 10.1016/j.ophtha.2008.10.031.
- [10] Su CC, Wang IJ, Chen WL, et al. Topical ganciclovir treatment in patients with cytomegalovirus endotheliitis receiving penetrating keratoplasty[J]. *Clin Exp Ophthalmol*, 2013, 41(4): 339-347. DOI: 10.1111/j.1442-9071.2012.02888.x.
- [11] Tan TE, Tan D. Cytomegalovirus corneal endotheliitis after Descemet membrane endothelial keratoplasty[J]. *Cornea*, 2019, 38(4): 413-418. DOI: 10.1097/ICO.0000000000001847.
- [12] Basiliou A, Chew HF. Topical ganciclovir for prophylaxis of cytomegalovirus endotheliitis in endothelial keratoplasty[J]. *Cornea*, 2019, 38(1): 120-122. DOI: 10.1097/ICO.0000000000001797.
- [13] Shimazaki J, Harashima A, Tanaka Y. Corneal endotheliitis with cytomegalovirus infection of corneal stroma[J]. *Eye (Lond)*, 2010, 24(6): 1105-1107. DOI: 10.1038/eye.2009.240.
- [14] Fernández López E, Chan E. Descemet stripping automated endothelial keratoplasty outcomes in patients with cytomegalovirus endotheliitis[J]. *Cornea*, 2017, 36(1): 108-112. DOI: 10.1097/ICO.00000000000001028.
- [15] Dockery PW, Joubert KP, Parker JS, et al. Comment on: "Cytomegalovirus corneal endotheliitis after Descemet membrane endothelial keratoplasty"[J/OL]. *Cornea*, 2019, 38(10): e48[2022-09-20]. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31498245/>. DOI: 10.1097/ICO.0000000000002079.
- [16] Chew MC, Tan DT, Chee SP, et al. Optimising graft survival in endothelial keratoplasty for endothelial failure secondary to cytomegalovirus endotheliitis[J/OL]. *J Ophthalmic Inflamm Infect*, 2019, 9(1): 15[2022-09-21]. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC6677839/>. DOI: 10.1186/s12348-019-0180-0.
- [17] Kitazawa K, Jongkhajornpong P, Inatomi T, et al. Topical ganciclovir treatment post-Descemet's stripping automated endothelial keratoplasty for patients with bullous keratopathy induced by cytomegalovirus[J]. *Br J Ophthalmol*, 2018, 102(9): 1293-1297. DOI: 10.1136/bjophthalmol-2017-311145.
- [18] Kandori M, Inoue T, Takamatsu F, et al. Prevalence and features of keratitis with quantitative polymerase chain reaction positive for cytomegalovirus[J]. *Ophthalmology*, 2010, 117(2): 216-222. DOI: 10.1016/j.ophtha.2009.06.059.
- [19] 孙晓楠, 肖格格, 冯云, 等. 角膜移植术后病毒性角膜内皮炎与内皮型排斥反应的临床特征[J]. *中华实验眼科杂志*, 2016, 34(11): 1002-1007. DOI: 10.3760/cma.j.issn.2095-0160.2016.11.009.
- [20] Sun XN, Xiao GG, Feng Y, et al. Clinical characteristics of corneal endotheliitis and endothelial rejection following corneal transplantation[J]. *Chin J Exp Ophthalmol*, 2016, 34(11): 1002-1007. DOI: 10.3760/cma.j.issn.2095-0160.2016.11.009.
- [21] Fortún Abete J, Martín-Dávila P, Moreno S, et al. Pharmacokinetics of oral valganciclovir and intravenous ganciclovir administered to prevent cytomegalovirus disease in an adult patient receiving small-intestine transplantation[J]. *Antimicrob Agents Chemother*, 2004, 48(7): 2782-2783. DOI: 10.1128/AAC.48.7.2782-2783.2004.
- [22] Koizumi N, Miyazaki D, Inoue T, et al. The effect of topical application of 0.15% ganciclovir gel on cytomegalovirus corneal endotheliitis[J]. *Br J Ophthalmol*, 2017, 101(2): 114-119. DOI: 10.1136/bjophthalmol-2015-308238.
- [23] Okumura N, Tanaka T, Fukui Y, et al. Stability, safety, and pharmacokinetics of ganciclovir eye drops prepared from ganciclovir for intravenous infusion[J]. *Jpn J Ophthalmol*, 2019, 63(3): 289-296. DOI: 10.1007/s10384-019-00665-8.
- [24] 张阳阳, 谢立信. 角膜内皮移植的临床研究进展[J]. *中华眼科杂志*, 2017, 53(9): 714-720. DOI: 10.3760/cma.j.issn.0412-4081.2017.09.017.
- [25] Zhang YY, Xie LX. Clinical research progress in endothelial keratoplasty[J]. *Chin J Ophthalmol*, 2017, 53(9): 714-720. DOI: 10.3760/cma.j.issn.0412-4081.2017.09.017.
- [26] Anshu A, Price MO, Price FW Jr. Risk of corneal transplant rejection

- significantly reduced with Descemet's membrane endothelial keratoplasty [J]. *Ophthalmology*, 2012, 119 (3): 536-540. DOI: 10.1016/j.ophtha.2011.09.019.
- [25] Woo JH, Ang M, Htoon HM, et al. Descemet membrane endothelial keratoplasty versus Descemet stripping automated endothelial keratoplasty and penetrating keratoplasty [J]. *Am J Ophthalmol*, 2019, 207: 288-303. DOI: 10.1016/j.ajo.2019.06.012.
- [26] Hos D, Tuac O, Schaub F, et al. Incidence and clinical course of immune reactions after Descemet membrane endothelial keratoplasty: retrospective analysis of 1000 consecutive eyes [J]. *Ophthalmology*, 2017, 124(4): 512-518. DOI: 10.1016/j.ophtha.2016.12.017.
- [27] 中华医学会眼科学分会角膜病学组. 我国角膜移植手术用药专家共识(2016年) [J]. *中华眼科杂志*, 2016, 52(10): 733-737. DOI: 10.3760/cma.j.issn.0412-4081.2016.10.004.
- [28] Azevedo Magalhaes O, Shalaby Bardan A, Zarei-Ghanavati M, et al. Literature review and suggested protocol for prevention and treatment of corneal graft rejection [J]. *Eye (Lond)*, 2020, 34(3): 442-450. DOI: 10.1038/s41433-019-0517-9.
- [29] Forte E, Zhang Z, Thorp EB, et al. Cytomegalovirus latency and reactivation: an intricate interplay with the host immune response [J/OL]. *Front Cell Infect Microbiol*, 2020, 10: 130 [2022-09-20]. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7136410/>. DOI: 10.3389/fcimb.2020.00130.
- [30] Sonezaki M, Okajima Y, Kakisu K, et al. A case of the cytomegalovirus keratitis during treatment with steroids and immunosuppressive for Mooren's ulcer [J]. *Folia Ophthalmologica Japonica*, 2017, 10(11): 901-904.
- [31] Siak J, Chee SP. Cytomegalovirus anterior uveitis following topical cyclosporine A [J]. *Ocul Immunol Inflamm*, 2018, 26(1): 90-93. DOI: 10.1080/09273948.2017.1306083.
- [32] Ueda K, Ono T, Toyono T, et al. Descemet stripping endothelial keratoplasty after cytomegalovirus corneal endotheliitis and immunosuppression for Mooren's ulcer [J/OL]. *Am J Ophthalmol Case Rep*, 2021, 22: 101088 [2022-09-23]. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC8079431/>. DOI: 10.1016/j.ajoc.2021.101088.
- [33] Tsubota Y, Fujino Y, Ohtomo K, et al. Severe cytomegalovirus anterior uveitis and corneal endotheliitis after use of topical tacrolimus [J]. *Int J Ophthalmol*, 2021, 14(3): 468-471. DOI: 10.18240/ijo.2021.03.22.
- [34] Büyüktepe TÇ, Yalçındağ N. Cytomegalovirus endotheliitis after penetrating keratoplasty [J]. *Turk J Ophthalmol*, 2020, 50(5): 304-307. DOI: 10.4274/tjo.galenos.2020.47568.
- [35] Mayer K, Reinhard T, Reis A, et al. Synergistic antiherpetic effect of acyclovir and mycophenolate mofetil following keratoplasty in patients with herpetic eye disease: first results of a randomised pilot study [J]. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol*, 2003, 241(12): 1051-1054. DOI: 10.1007/s00417-003-0724-7.
- [36] Maier AK, Özlügedik S, Rottler J, et al. Efficacy of postoperative immunosuppression after keratoplasty in herpetic keratitis [J]. *Cornea*, 2011, 30(12): 1398-1405. DOI: 10.1097/ICO.0b013e31821e65b3.
- [37] Lee JJ, Kim MK, Wee WR. Adverse effects of low-dose systemic cyclosporine therapy in high-risk penetrating keratoplasty [J]. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol*, 2015, 253(7): 1111-1119. DOI: 10.1007/s00417-015-3008-0.

(收稿日期: 2023-03-31 修回日期: 2023-08-28)

(本文编辑: 刘艳 施晓萌)

读者 · 作者 · 编者

眼科常用英文缩略语名词解释

- AMD: 年龄相关性黄斑变性 (age-related macular degeneration)
- ANOVA: 方差分析 (analysis of variance)
- BUT: 泪膜破裂时间 (breakup time of tear film)
- DR: 糖尿病视网膜病变 (diabetic retinopathy)
- EAU: 实验性自身免疫性葡萄膜炎 (experimental autoimmune uveitis)
- EGF: 表皮生长因子 (epidermal growth factor)
- ELISA: 酶联免疫吸附测定 (enzyme-linked immunosorbent assay)
- ERG: 视网膜电图 (electroretinogram)
- FFA: 荧光素眼底血管造影 (fluorescein fundus angiography)
- FGF: 成纤维细胞生长因子 (fibroblast growth factor)
- GFP: 绿色荧光蛋白 (green fluorescent protein)
- IFN- γ : γ 干扰素 (interferon- γ)
- IL: 白细胞介素 (interleukin)
- IOL: 人工晶状体 (intraocular lens)
- IRBP: 光间受体视黄类物质结合蛋白 (interphotoreceptor retinoid binding protein)
- LASIK: 准分子激光角膜原位磨镶术 (laser in situ keratomileusis)
- ICGA: 吲哚菁绿血管造影 (indocyanine green angiography)
- LECs: 晶状体上皮细胞 (lens epithelial cells)
- miRNA: 微小 RNA (microRNA)
- MMP: 基质金属蛋白酶 (matrix metalloproteinase)
- mTOR: 哺乳动物类雷帕霉素靶蛋白 (mammalian target of rapamycin)
- MTT: 四甲基偶氮唑盐 (methyl thiazolyl tetrazolium)
- NF: 核转录因子 (nuclear factor)
- OCT: 光学相干断层扫描 (optical coherence tomography)
- OR: 优势比 (odds ratio)
- PACG: 原发性闭角型青光眼 (primary angle-closure glaucoma)
- PCR: 聚合酶链式反应 (polymerase chain reaction)
- RGCs: 视网膜节细胞 (retinal ganglion cells)
- POAG: 原发性开角型青光眼 (primary open angle glaucoma)
- RB: 视网膜母细胞瘤 (retinoblastoma)
- RPE: 视网膜色素上皮 (retinal pigment epithelium)
- RNV: 视网膜新生血管 (retinal neovascularization)
- RP: 视网膜色素变性 (retinitis pigmentosa)
- S I t: 基础泪液分泌试验 (Schirmer I test)
- shRNA: 短发夹 RNA (short hairpin RNA)
- siRNA: 小干扰 RNA (small interfering RNA)
- α -SMA: α -平滑肌肌动蛋白 (α -smooth muscle actin)
- TAO: 甲状腺相关眼病 (thyroid-associated ophthalmopathy)
- TGF: 转化生长因子 (transforming growth factor)
- TNF: 肿瘤坏死因子 (tumor necrosis factor)
- UBM: 超声生物显微镜 (ultrasound biomicroscope)
- VEGF: 血管内皮生长因子 (vascular endothelial growth factor)
- VEP: 视觉诱发电位 (visual evoked potential)

(本刊编辑部)