

更昔洛韦玻璃体腔注射治疗 HSCT 术后并发巨细胞病毒性视网膜炎研究进展

陈伟彬 综述 赵明威 苗恒 审校

北京大学人民医院眼科 北京大学人民医院眼视光中心 北京大学人民医院眼病与视光医学研究所 视网膜脉络膜疾病诊治研究北京市重点实验室 北京大学医学部眼视光学院, 北京 100044

通信作者: 苗恒, Email: sawyer_young@sina.com

【摘要】 造血干细胞移植术(HSCT)给许多血液病患者带来了延长生存期的可能,但移植术后患者往往因免疫功能低下而并发巨细胞病毒性视网膜炎(CMVR)。更昔洛韦玻璃体腔注射(IVG)是该病的主要治疗手段之一。因 HSCT 术后 CMVR 的治疗和随访尚缺乏标准化共识或指南,现存的 IVG 方案在给药剂量和给药频率上尚存在较大差异。基于房水病毒载量和细胞因子监测的大剂量 IVG 治疗和随访方案开始被应用于临床,并被证实可显著缩短治疗时长并减少注药次数。IVG 造成视网膜毒性的病例报道十分罕见,其治疗 HSCT 术后 CMVR 是安全且有效的,但安全剂量范围尚需探索。本文从更昔洛韦的作用机制、系统性应用存在的问题、玻璃体腔注射的治疗方案、玻璃体腔注射的视网膜毒性几个方面就 IVG 治疗 HSCT 术后并发 CMVR 的研究进展进行综述。

【关键词】 造血干细胞移植术; 巨细胞病毒性视网膜炎; 更昔洛韦; 玻璃体腔注射; 临床方案

基金项目: 国家重点研发计划项目(2020YFC2008200); 国家自然科学基金项目(81800847); 北京大学人民医院学术新星基金项目(RS2018-05)

DOI:10.3760/cma.j.cn115989-20220116-00020

Advances in intravitreal ganciclovir treatment of cytomegalovirus retinitis after hematopoietic stem cell transplantation

Chen Weibin, Zhao Mingwei, Miao Heng

Department of Ophthalmology and Clinical Center of Optometry, Peking University People's Hospital, Eye Diseases and Optometry Institute, Beijing Key Laboratory Diagnosis and Therapy of Retina and Choroid Diseases, College of Optometry, Peking University Health Science Center, Beijing 100044, China

Corresponding author: Miao Heng, Email: sawyer_young@sina.com

【Abstract】 Hematopoietic stem cell transplantation (HSCT) brings the possibility to prolong survival for patients with different types of hematological diseases, but patients may be complicated with cytomegalovirus retinitis (CMVR) due to immunocompromised state. Intravitreal injection of ganciclovir (IVG) is a major treatment in CMVR after HSCT, but there are significant differences in the dosage and frequency among existing IVG protocols due to lack of standardized consensus or guidelines. High-dose IVG therapy and a follow-up plan based on aqueous humor virus load and cytokine monitoring have been applied in clinical practice, and it has been reported to shorten treatment duration and reduce number of injections. Reports of retinal toxicity caused by IVG are rare, and more exploration is needed to determine the safe dose range of IVG. This article reviewed the advances in IVG treatment of CMVR after HSCT focusing on the acting mechanism of ganciclovir, the problems in systematic application, the treatment plan involving intravitreal injection, and the retinal toxicity of intravitreal injection.

【Key words】 Hematopoietic stem cell transplantation; Cytomegalovirus retinitis; Ganciclovir; Intravitreal injections; Clinical protocols

Fund program: National Key R&D Program of China (2020YFC2008200); National Natural Science Foundation of China (81800847); The Tenth Academic Star of Peking University People's Hospital (RS2018-05)

DOI:10.3760/cma.j.cn115989-20220116-00020

巨细胞病毒性视网膜炎 (cytomegalovirus retinitis, CMVR) 是由巨细胞病毒 (cytomegalovirus, CMV) 感染引起的、好发于免疫功能低下人群的机会感染性眼病。CMVR 可导致视网膜全层坏死及出血、渗出等改变^[1], 当病灶累及黄斑时严重损害患者视力, 影响患者生活质量。在鸡尾酒疗法应用于人免疫缺陷病毒 (human immunodeficiency virus, HIV) 感染之后, 继发于 HIV 感染的 CMVR 患者数量显著下降^[2]。随着造血干细胞移植术 (hematopoietic stem cell transplantation, HSCT) 在多种血液疾病治疗中的广泛应用, 许多血液系统疾病患者的生存期得以延长, 但其特异性免疫功能通常受损严重, 容易导致 CMVR 的发生^[3]。我国 HSCT 术后 1 年 CMVR 累计发病率为 2.3%, 但当患者伴有血小板存活时间 >100 d、EB 病毒血症、顽固 CMV 血症、急性移植抗宿主反应等多个危险因素时, 移植术后 1 年 CMVR 的发病率高达 26.2%^[3]。自 20 世纪 80 年代更昔洛韦被美国食品药品监督管理局批准用于治疗 CMV 感染以来, 其一直是治疗 CMV 感染性疾病的一线抗病毒用药^[4]。由于系统性用药受到眼内药物浓度低、骨髓抑制不良反应等因素的限制, 最早在 1988 年就有研究者报道玻璃体腔注射更昔洛韦 (intravitreal injection of ganciclovir, IVG) 治疗 HIV 相关 CMVR 效果良好^[5]。而 IVG 在 HSCT 术后并发 CMVR 中的应用最早见于 1997 年^[6], 但此后相关研究较少。因 HSCT 术后并发 CMVR 的治疗和随访尚缺乏标准化共识或指南, 现存的 IVG 方案在给药剂量和给药频率上尚存在较大差异。本文就 IVG 治疗 HSCT 术后并发 CMVR 的现状与研究进展进行综述。

1 更昔洛韦的作用机制

更昔洛韦是一种无环嘌呤核苷, 是 2'-脱氧鸟苷的衍生物。更昔洛韦的主要作用取决于病毒激酶和 DNA 聚合酶, 更昔洛韦经病毒激酶 (由 UL97 基因编码) 催化产生 5'-三磷酸更昔洛韦, 通过竞争性抑制 DNA 聚合酶 (由 UL54 基因编码) 从而起到抑制 CMV 复制的作用^[7]。三磷酸更昔洛韦被整合入 CMV DNA 中, 可以减慢但无法完全阻止 DNA 的复制。在离体细胞培养中, 当停止用药后, 病毒 DNA 的复制即重新开始启动, 并继续产生感染性病毒颗粒^[8]。更昔洛韦具有较高的选择性, 在离体细胞实验中, 未感染 CMV 的细胞分子合成、增殖活动均不受药物影响^[8]。基于药代动力学和药效学的研究, 更昔洛韦的抗病毒活性以半数抑制浓度 (IC50) 表示^[9]。由于分离株的不同, 不同病毒株的 IC50 值范围较大。在离体细胞培养中, 实验菌株 AD169 的参考 IC50 为 0.9 mg/L^[10], 而临床分离株的 IC50 为 0.20~3.48 mg/L^[11]。

2 更昔洛韦系统性应用存在的问题

2.1 全身不良反应

系统性抗病毒治疗往往带来许多全身不良反应。更昔洛韦全身应用首要的不良反应是骨髓抑制, 更不利于骨髓功能不佳的 HSCT 术后患者。研究显示, 在 160 例 HSCT 术后患者中有 50% 出现了更昔洛韦相关的中性粒细胞减少症。这些患者接受了 5 mg/kg/次、2 次/日更昔洛韦静脉注射的标准治疗, 平

均在用药 35 d 后出现了中性粒细胞减少症, 其中 24.4% 为Ⅲ级中性粒细胞减少 (中性粒细胞绝对值为 500/μl~1 000/μl), 25.6% 为Ⅳ级中性粒细胞减少 (中性粒细胞绝对值 <500/μl)。尽管接受了粒细胞集落刺激因子的治疗, 依然有 12.5% 患者出现细菌感染、10% 患者出现真菌感染^[12]。在不同的研究中, 静脉输注更昔洛韦后发生血小板减少的风险为 9%~19%, 而剂量依赖的贫血发生率为 24%~43%^[13]。

2.2 眼内药物浓度较低

静脉应用更昔洛韦治疗 CMVR 的推荐剂量为诱导阶段 5 mg/kg, 每天 2 次, 连续用药 14~21 d 后进入维持阶段, 改为 5 mg/kg 每天 1 次^[14]。但由于血-视网膜屏障的存在, 全身用药时眼内药物浓度有限。一项样本量为 173 例 HIV 相关 CMVR 患者的前瞻性随机对照研究显示, 静脉应用更昔洛韦后视网膜病灶进展的风险是眼内缓释剂的 2.83 倍, 病情维持静止的时间也更短 (71 d 与 221 d)^[15]。有研究者在 22 例 HIV 相关 CMVR 患者的玻璃体手术中测定了玻璃体腔内的更昔洛韦浓度, 这些患者在术前仅接受 5 mg/(kg·d) 或 5 mg/(kg·12 h) 更昔洛韦静脉注射, 结果发现玻璃体腔中更昔洛韦的平均浓度为 (0.96±0.39) mg/L, 认为该浓度低于某些 CMV 分离株的 IC50, 因此仅依靠静脉注射更昔洛韦无法长期控制 CMVR 的病情^[16]。

3 IVG 治疗方案

对于 HSCT 术后患者而言, IVG 可以有效地弥补全身用药的不足, 避免全身用药带来的不良反应。当患者伴有 CMV 血症、CMV 肺炎等眼外 CMV 疾病时, 静脉注射或口服的系统性抗病毒治疗是必要的; 但当视网膜病灶存在累及黄斑、威胁视力的可能时, 建议系统性用药联合玻璃体腔注射治疗^[1]; 由于系统性用药存在诸多不良反应, 仅有 CMVR 而无眼外 CMV 疾病的患者可考虑仅接受玻璃体腔注射治疗^[17-18]。

由于 HSCT 术后患者需兼顾多学科治疗, CMVR 的治疗往往无法完全按照眼科医生的方案进行。此外, 由于该病的发病率较低, IVG 治疗 HSCT 术后并发 CMVR 的相关研究样本量较小, 目前尚无大样本量的前瞻性随机对照研究, 不同医生使用的治疗方案在注药剂量、注药频率、治疗终点的判定上依然存在较大差异。

3.1 玻璃体腔注药剂量

有研究者观察了 CMVR 患眼 IVG 术后眼内药物浓度变化, 发现其半衰期平均为 18.8 h^[19]; 在实验室中菌株 AD169 的参考 IC50 为 0.9 mg/L^[10]。以一室模型和一级动力学计算, 玻璃体腔注射 2 mg 更昔洛韦后 7 d, 眼内更昔洛韦浓度约为 IC50 平均值。因此在 HSCT 术后并发 CMVR 的许多队列研究中, CMVR 治疗的维持期均进行每周 1 次 2 mg IVG 治疗^[20-21]。但研究报道的 CMV 临床分离株 IC50 值为 0.20~3.48 mg/L^[11], 耐药株 IC50 可 >5 mg/L^[22]。当 CMV 对更昔洛韦耐药时, 玻璃体腔注射 2 mg 更昔洛韦后 5 d 眼内药物浓度即降到有效浓度以下。有研究者发现在 HIV 相关 CMVR 的治疗中, 80%~100% 患者对诱导期治疗反应良好, 但在维持期出现病毒激活和病灶进展的现象^[23]。Arevalo 等^[24] 研究认为该现象是由于眼内药

物浓度长期波动于有效作用浓度上下,导致病毒反复激活、诱发病毒耐药引起的。因此,不少研究者在临床上使用了更大剂量的 IVG 方案。Zhang 等^[25]在治疗 HSCT 术后并发 CMVR 时,诱导期及维持期均使用 3 mg 更昔洛韦进行玻璃体腔注射;张文朋等^[26]回顾了 12 例 HSCT 术后并发 CMVR 的治疗,该研究单次注药剂量是 4 mg;在 Qian 等^[27]的回顾性研究中,治疗 HSCT 术后并发 CMVR 的单次最大注射剂量为 6 mg。但这些研究受到样本量小、为回顾性研究、缺乏对照组等因素的影响,不同剂量更昔洛韦对 CMVR 治疗作用的差异还有待更大样本量的前瞻性随机对照研究进一步证实。

3.2 玻璃体腔注药频率

传统 2~3 mg 的小剂量 IVG 在维持期每周注射 1 次,而在诱导期则需要每周 2 次的诱导治疗。Zhang 等^[25]在 HSCT 术后并发 CMVR 治疗中使用的注药剂量为 3 mg,注药频率诱导期为 2 次/周,持续 2 周后以 1 次/周进行维持;该方案注药中位数为 6 次,35 眼患眼中有 24 眼(占 68.6%)视力得以维持或有所提高。Jeon 等^[21]对 15 例 23 眼 HIV 阴性 CMVR 患者进行了 IVG 联合系统性抗病毒治疗。该方案的注药剂量为 2 mg,注药频率在诱导期为 2 次/周,当病灶停止进展时则改为 1 次/周;该方案注药中位数为 10 次。治疗结束时,所有患者视力均得以维持或有所提高。

以上方案均使用较小的治疗剂量,在诱导期每周行 2 次 IVG,维持期每周行 1 次 IVG。然而 HSCT 术后患者往往面临着免疫功能较低、多种脏器损伤、全身情况较差、经济负担较重等问题,每周 2 次治疗对某些患者而言难以实现。2018 年, Qian 等^[18]提出了起始大剂量方案。该方案注药频率为 1 次/周,注药剂量为首次 6 mg,第 2 次 4.5 mg,之后以 3 mg 进行维持治疗。在该队列研究中,24 例 24 眼 HIV 阴性 CMVR 患者均未接受系统性抗病毒治疗,平均注药次数为(3.46±1.06)次,是目前文献里报道注药次数最少的治疗队列。在该队列中,患者基线 LogMAR 视力为 0.87±0.86,1 个月随访时 LogMAR 视力为 0.70±0.79,视力无显著下降。在后续 HIV 阴性 CMVR 患眼 70 眼的回顾性研究中,该方案的平均注药次数为(5.01±2.38)次^[29],依然少于既往大部分研究。起始大剂量方案提出了新的治疗思路,通过提高治疗剂量从而降低诱导期的治疗频率,进而减少了注射次数,有效地减轻了患者的治疗负担。

3.3 治疗终点指标

在眼内液检测技术应用临床之前,治疗终点判断仅依靠眼底病灶变化。Jeon 等^[21]认为视网膜病灶停止扩大、出现萎缩性改变提示疾病处于非活跃期,当病灶出现颗粒样萎缩时才可以停止治疗;张文朋等^[26]同样认为当视网膜坏死灶完全消退或瘢痕化时可以停止用药。该方法方便快捷且较为可靠,但很大程度依赖于临床医生的经验,不同医生可能会有不同判断。

眼内液检测技术的发展给 CMVR 的诊断和治疗带来了新的突破。在 Qian 等^[29]针对 HIV 阴性 CMVR 的回顾性研究中,患者每次玻璃体腔注药前均取房水检测 CMV-DNA 载量,当房水 CMV-DNA<10³ 拷贝/ml 且眼底病灶瘢痕形成时才停止用药。近年来不少研究者对治疗过程中房水白细胞介素

(interleukin, IL)-8 水平的变化进行了研究。Wang 等^[30]测量了 12 眼 CMVR 患眼(10 眼继发于 HSCT,1 眼继发于获得性免疫缺陷综合征,1 眼继发于胸腺切除术后)治疗过程中 IL-8 的水平,在该研究中,患者未接受系统性抗病毒治疗,每周行 1 次 IVG,在前 4 次注药前取房水测量 CMV DNA 和细胞因子,结果发现 IVG 术后 CMV-DNA 载量和 IL-8 水平显著下降,且通过肯德尔相关检验发现房水 CMV-DNA 载量和 IL-8 水平有较强的相关性,认为 IL-8 具有作为 CMVR 病情好转指标的应用前景。另一项研究回顾了 40 眼 HIV 阴性 CMVR 患眼的治疗过程,患者接受每周 1 次 IVG,治疗剂量为 3 mg,每次注药前取房水测量 CMV-DNA 载量及 IL-8 水平,当房水 CMV-DNA 载量<10³ 拷贝/ml 或房水 IL-8 水平<30 pg/L 时停止治疗,结果发现房水 CMV-DNA 载量与 IL-8 水平显著相关,且以房水 IL-8 水平<30 pg/L 作为治疗终点的患眼并无 CMVR 复发^[27];Zhang 等^[25]进一步开展了前瞻性随机对照研究,2 个组 HSCT 术后 CMVR 患者接受同样 IVG 治疗,其中 1 个组以房水 CMV-DNA 转阴或 IL-8<30 pg/ml 作为治疗终点,而另一组仅以房水 CMV-DNA 转阴作为治疗终点,结果发现引入房水 IL-8 作为参考依据后,注药中位数减少了 2 次,且在半年的随访中,2 个组的复发率、并发症发生率、视力改变情况比较差异均无统计学意义。因此,房水 CMV-DNA 和 IL-8 转阴也可作为停止治疗的参考依据。

4 IVG 的视网膜毒性

4.1 动物实验研究

在动物实验中,关于更昔洛韦视网膜毒性的研究结果存在差异。有研究显示 300~600 μg IVG 即可引起兔视网膜电图振幅下降及光感受器细胞囊泡形成、内质网扩张、线粒体肿胀等结构改变^[31]。但 Berthe 等^[32]则指出兔眼玻璃体腔在接受 500 μg 更昔洛韦和 1.2 mg 膦甲酸钠联合注射后,全视野视网膜电图的振幅未降低;间接检眼镜下兔眼眼底未见出血或渗出;光学显微镜和电子显微镜下视网膜各层组织无病理改变,细胞结构正常。在 Sun 等^[33]的研究中,2 mg 更昔洛韦兔眼玻璃体腔注射后 1 周可见视网膜神经纤维层空泡、内外核层核周间隙减小、光感受器肿胀;但注药后 1 个月上述异常逐渐消失,视网膜组织恢复正常结构。而另一项研究中,2 mg 更昔洛韦兔眼玻璃体腔注射后 1 周未见视网膜结构异常,但 1 个月后发现内层细胞排列疏松、神经节细胞核周间隙增宽、外丛状层浅染^[34]。

以上动物实验结果差异较大,我们认为这可能是由于兔眼玻璃体腔注药术的操作存在差异而导致。以上研究并未对玻璃体腔注药时的进针位置、进针角度、进针深度、针尖与视网膜的位置关系进行详细说明。由于人眼玻璃体与兔眼玻璃体存在较大差异,人眼玻璃体容积(4.0~4.5 ml)约为兔眼(1.15~1.50 ml)的 3 倍^[35-36],兔眼晶状体后囊至后极部视网膜距离仅约 7 mm^[37]。若以成人注药方式对家兔行玻璃体腔注射术,当进针 6 mm 时针尖与视网膜距离已非常接近,注入眼内的药液未与玻璃体充分混合便被直接推送至视网膜表面,引起局部 pH 值和渗透压剧烈改变。而渗透压和 pH 值对视网膜组织的影响在动物研究中已被证实^[38-39]。未来的相关研究应关注玻

璃体腔注药的进针位置、角度、深度、针尖与视网膜的相对位置是否对实验结果有影响。

此外,上述动物实验均探索兔眼玻璃体腔单次注射更昔洛韦后的视网膜毒性,无法真实模拟临床上多次注药的潜在毒性作用和不良反应。未来的动物研究还可以探索兔眼玻璃体腔多次注射更昔洛韦后的视网膜毒性反应,为临床治疗提供更多安全性数据。

4.2 IVG 视网膜毒性的个案报道

与全身用药相反,临床上 IVG 带来的毒性作用鲜有报道。即使单次注药剂量较大(为 6 mg)的研究队列也未见视网膜毒性^[18,29]。目前,关于 IVG 的毒性作用仅有 4 例个案报道,且大部分与药物的眼内结晶现象有关。

Saran 等^[40]报道了 1 例患者玻璃体腔注射 40 mg/0.1 ml 更昔洛韦后(因浓度计算错误)出现玻璃体腔内药物结晶,患者视力从术前的 20/70 立即降至光感,尽管立即进行了玻璃体切割手术,但患者视网膜依旧出现苍白、出血的改变,该患者随访过程中视力为 3/200 且不再提高。Choopong 等^[41]在 2010 年报道了第 2 例 IVG 术后眼内结晶物形成的现象。1 例老年女性因右眼 CMVR 而接受了 4 mg/0.04 ml 的 IVG,注入药液后即在视盘前观察到玻璃体内结晶物的形成,患者诉视力下降,眼压升至 33 mmHg(1 mmHg=0.133 kPa)。在穿刺取出 0.1 ml 房水后,患者眼压降至 14 mmHg,医生继续给予了患者马来酸噻吗洛尔滴眼液点眼和乙酰唑胺口服治疗。尽管进行了以上处理,患者视力依然降至数指/33 cm,眼底检查可见视网膜水肿、黄斑区樱桃红点,荧光素眼底血管造影发现视网膜循环时间延长和黄斑区囊样水肿,该研究认为这是由于 IVG 继发视网膜中央动脉阻塞所致。经过玻璃体切割术取出药物结晶、玻璃体腔注射 0.4 mg 曲安奈德后,患者黄斑水肿消失,但逐渐出现了视神经萎缩。在此后 1 年的随访中,患者视力始终没有恢复。Iu 等^[42]报道了 1 例双眼患有 CMVR 的老年男性,尽管双眼都接受了 2.5 mg/0.05 ml 的 IVG 治疗,但每次注药后均只在右眼观察到药物结晶的现象,但该结晶持续 5 min 后即自行消失,且患者的视力、眼压均无变化。在这些个案报道中,更昔洛韦眼内结晶的现象被认为与注药后眼内渗透压、pH 值的突然变化相关,而与药物浓度无关,但具体机制仍不清楚。

Hu 等^[43]报道了 1 例与药物结晶无关的 IVG 视网膜毒性现象,1 例左眼急性视网膜坏死患者在接受多次 IVG 治疗(3 mg/0.1 ml)后出现了视力下降,患者左眼矫正视力 20/33,眼前节无明显异常,后极部未见坏死灶,黄斑区无水肿或渗出;光学相干断层扫描检查可见黄斑中心凹嵌合体带不连续;患者几乎全视野缺损,且全视野视网膜电图和多焦视网膜电图均显示振幅下降,该研究认为这既不是急性视网膜坏死所致的视网膜结构破坏,也不是 IVG 的急性视网膜毒性作用,而可能是更昔洛韦长期慢性作用所致。但可查文献报道的 IVG 所致慢性视网膜毒性仅此 1 例,其他 HIV 阴性或阳性的 CMVR 治疗队列里尚未见此类报道。在 HIV 相关 CMVR 的研究中,更昔洛韦眼内缓释剂可维持眼内平均药物浓度为 4.1 mg/L 达 32 周,亦未见明显视网膜毒性作用^[44-45]。因此,在临床上 IVG 是相对安全的。

5 小结

对于无法耐受系统性抗病毒治疗不良反应且不伴 CMV 血症的 HSCT 术后患者而言,IVG 是治疗 CMVR 的首选治疗方案。虽然目前尚无该病诊治的标准化共识或指南,但起始或连续大剂量 IVG 及基于房水病毒载量和细胞因子监测的 CMVR 治疗方案已开始应用于临床,并被证实可显著减少注药次数进而降低治疗相关并发症的发生风险。房水 CMV-DNA 转阴、IL-8 转阴以及眼底病灶完全瘢痕化均可作为眼局部治疗终点的判断依据。临床上 IVG 造成视网膜毒性的病例报道十分罕见,且均由其理化性质而非更昔洛韦本身所致。IVG 治疗 HSCT 术后并发 CMVR 是相对安全且有效的,但其安全剂量范围尚需更多摸索和尝试。

利益冲突 所有作者均声明不存在利益冲突

致谢 感谢龙泽、侯婧对本文内容构思和文献收集做出的贡献

参考文献

- [1] Munro M, Yadavalli T, Fonteh C, et al. Cytomegalovirus retinitis in HIV and non-HIV individuals [J/OL]. *Microorganisms*, 2019, 8 (1) : 55 [2022-10-20]. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7022607/>. DOI: 10.3390/microorganisms8010055.
- [2] Ho M, Invernizzi A, Zagora S, et al. Presenting features, treatment and clinical outcomes of cytomegalovirus retinitis: non-HIV patients vs HIV patients [J]. *Ocul Immunol Inflamm*, 2020, 28(4) : 651-658. DOI: 10.1080/09273948.2019.1604003.
- [3] Yan CH, Wang Y, Mo XD, et al. Incidence, risk factors, and outcomes of cytomegalovirus retinitis after haploidentical hematopoietic stem cell transplantation [J]. *Bone Marrow Transplant*, 2020, 55 (6) : 1147-1160. DOI: 10.1038/s41409-020-0790-z.
- [4] Lancini D, Faddy HM, Flower R, et al. Cytomegalovirus disease in immunocompetent adults [J]. *Med J Aust*, 2014, 201 (10) : 578-580. DOI: 10.5694/mja14.00183.
- [5] Cantrill HL, Henry K, Melroe NH, et al. Treatment of cytomegalovirus retinitis with intravitreal ganciclovir. long-term results [J]. *Ophthalmology*, 1989, 96 (3) : 367-374. DOI: 10.1016/s0161-6420(89)32900-9.
- [6] McAuliffe PF, Hall MJ, Castro-Malaspina H, et al. Use of the ganciclovir implant for treating cytomegalovirus retinitis secondary to immunosuppression after bone marrow transplantation [J]. *Am J Ophthalmol*, 1997, 123(5) : 702-703. DOI: 10.1016/s0002-9394(14)71090-6.
- [7] Vadlapudi AD, Vadlapatla RK, Mitra AK. Current and emerging antivirals for the treatment of cytomegalovirus (CMV) retinitis: an update on recent patents [J]. *Recent Pat Antiinfect Drug Discov*, 2012, 7(1) : 8-18. DOI: 10.2174/157489112799829765.
- [8] Mar EC, Cheng YC, Huang ES. Effect of 9-(1, 3-dihydroxy-2-propoxymethyl) guanine on human cytomegalovirus replication *in vitro* [J]. *Antimicrob Agents Chemother*, 1983, 24(4) : 518-521. DOI: 10.1128/AAC.24.4.518.
- [9] Schmidt S, Barbour A, Sahre M, et al. PK/PD: new insights for antibacterial and antiviral applications [J]. *Curr Opin Pharmacol*, 2008, 8(5) : 549-556. DOI: 10.1016/j.coph.2008.06.010.
- [10] Smee DF, Martin JC, Verheyden JP, et al. Anti-herpesvirus activity of the acyclic nucleoside 9-(1, 3-dihydroxy-2-propoxymethyl) guanine [J]. *Antimicrob Agents Chemother*, 1983, 23(5) : 676-682. DOI: 10.1128/AAC.23.5.676.
- [11] Landry ML, Stanat S, Biron K, et al. A standardized plaque reduction assay for determination of drug susceptibilities of cytomegalovirus clinical isolates [J]. *Antimicrob Agents Chemother*, 2000, 44 (3) : 688-692. DOI: 10.1128/AAC.44.3.688-692.2000.
- [12] Venton G, Crocchiolo R, Fürst S, et al. Risk factors of Ganciclovir-related neutropenia after allogeneic stem cell transplantation: a

- retrospective monocentre study on 547 patients [J]. *Clin Microbiol Infect*, 2014, 20(2) : 160–166. DOI: 10. 1111/1469-0691. 12222.
- [13] Walmsley S, Tseng A. Comparative tolerability of therapies for cytomegalovirus retinitis [J]. *Drug Saf*, 1999, 21(3) : 203–224. DOI: 10. 2165/00002018-199921030-00005.
- [14] Port AD, Orlin A, Kiss S, et al. Cytomegalovirus retinitis; a review [J]. *J Ocul Pharmacol Ther*, 2017, 33(4) : 224–234. DOI: 10. 1089/jop. 2016. 0140.
- [15] Musch DC, Martin DF, Gordon JF, et al. Treatment of cytomegalovirus retinitis with a sustained-release ganciclovir implant. The Ganciclovir Implant Study Group [J]. *N Engl J Med*, 1997, 337(2) : 83–90. DOI: 10. 1056/NEJM1997071033720203.
- [16] Kuppermann BD, Quiceno JI, Flores-Aguilar M, et al. Intravitreal ganciclovir concentration after intravenous administration in AIDS patients with cytomegalovirus retinitis; implications for therapy [J]. *J Infect Dis*, 1993, 168(6) : 1506–1509. DOI: 10. 1093/infdis/168. 6. 1506.
- [17] Miao H, Tao Y, Jiang YR, et al. Multiple intravitreal injections of ganciclovir for cytomegalovirus retinitis after stem-cell transplantation [J]. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol*, 2013, 251(7) : 1829–1833. DOI: 10. 1007/s00417-013-2368-6.
- [18] Qian Z, Li H, Tao Y, et al. Initial intravitreal injection of high-dose ganciclovir for cytomegalovirus retinitis in HIV-negative patients [J/OL]. *BMC Ophthalmol*, 2018, 18(1) : 314 [2022–10–20]. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC6288921/>. DOI: 10. 1186/s12886-018-0983-z.
- [19] Morlet N, Young S, Naidoo D, et al. High dose intravitreal ganciclovir injection provides a prolonged therapeutic intraocular concentration [J]. *Br J Ophthalmol*, 1996, 80(3) : 214–216. DOI: 10. 1136/bjo. 80. 3. 214.
- [20] Agarwal A, Kumari N, Trehan A, et al. Outcome of cytomegalovirus retinitis in immunocompromised patients without human immunodeficiency virus treated with intravitreal ganciclovir injection [J]. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol*, 2014, 252(9) : 1393–1401. DOI: 10. 1007/s00417-014-2587-5.
- [21] Jeon S, Lee WK. Cytomegalovirus retinitis in a human immunodeficiency virus-negative cohort: long-term management and complications [J]. *Ocul Immunol Inflamm*, 2015, 23(5) : 392–399. DOI: 10. 3109/09273948. 2014. 985385.
- [22] Drew WL, Miner R, Saleh E. Antiviral susceptibility testing of cytomegalovirus: criteria for detecting resistance to antivirals [J]. *Clin Diagn Virol*, 1993, 1(3) : 179–185. DOI: 10. 1016/0928-0197(93) 90012-t.
- [23] Arevalo JF, Garcia RA, Mendoza AJ. High-dose (5000-microg) intravitreal ganciclovir combined with highly active antiretroviral therapy for cytomegalovirus retinitis in HIV-infected patients in Venezuela [J]. *Eur J Ophthalmol*, 2005, 15(5) : 610–618. DOI: 10. 1177/112067210501500512.
- [24] Arevalo JF, Gonzalez C, Capparelli EV, et al. Intravitreal and plasma concentrations of ganciclovir and foscarnet after intravenous therapy in patients with AIDS and cytomegalovirus retinitis [J]. *J Infect Dis*, 1995, 172(4) : 951–956. DOI: 10. 1093/infdis/172. 4. 951.
- [25] Zhang C, Wang YE, Miao H, et al. Efficacy and safety of aqueous interleukin-8-guided treatment in cytomegalovirus retinitis after bone marrow hematopoietic stem cell transplantation [J]. *Ocul Immunol Inflamm*, 2022, 30(3) : 758–765. DOI: 10. 1080/09273948. 2020. 1823422.
- [26] 张文朋, 朱雪菲, 肖艳辉. 更昔洛韦注射剂治疗造血干细胞移植术后巨细胞病毒性视网膜炎 [J]. *中国老年学杂志*, 2020, 40(21) : 4574–4577. DOI: 10. 3969/j. issn. 1005-9202. 2020. 21. 030.
- [27] Qian Z, Fan H, Chen X, et al. The predictive value of interleukin-8 in the development of cytomegalovirus retinitis in HIV-negative patients [J]. *Ophthalmic Res*, 2022, 65(3) : 287–292. DOI: 10. 1159/000513791.
- [28] Iu LP, Fan MC, Lau JK, et al. Long-term follow-up of cytomegalovirus retinitis in non-HIV immunocompromised patients: clinical features and visual prognosis [J]. *Am J Ophthalmol*, 2016, 165 : 145–153. DOI: 10. 1016/j. ajo. 2016. 03. 015.
- [29] Qian Z, Chen X, Tao Y, et al. Prognostic factors of cytomegalovirus infection associated retinitis in HIV-negative patients: a retrospective cohort study [J]. *Ocul Immunol Inflamm*, 2021, 29(1) : 154–159. DOI: 10. 1080/09273948. 2019. 1659978.
- [30] Wang B, Tian B, Tao Y, et al. Continued decline of aqueous interleukin-8 after multiple intravitreal injections of ganciclovir for cytomegalovirus retinitis [J]. *J Ocul Pharmacol Ther*, 2014, 30(7) : 587–592. DOI: 10. 1089/jop. 2013. 0241.
- [31] Moschos M, Vamvasakis M, Kontogeorgos G, et al. Intravitreal application of ganciclovir in rabbits: ERG and electron-microscopic findings [J]. *Ophthalmologica*, 1996, 210(4) : 215–222. DOI: 10. 1159/000310712.
- [32] Berthe P, Baudouin C, Garraffo R, et al. Toxicologic and pharmacokinetic analysis of intravitreal injections of foscarnet, either alone or in combination with ganciclovir [J]. *Invest Ophthalmol Vis Sci*, 1994, 35(3) : 1038–1045.
- [33] Sun BJ, Peng RM, Lu Q, et al. Retinal and corneal toxicity and pharmacokinetic analysis of intraocular injection of ganciclovir in rabbit eyes [J/OL]. *J Ophthalmol*, 2019, 2019 : 3054758 [2022–10–20]. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC6530113/>. DOI: 10. 1155/2019/3054758.
- [34] 狄宇, 郭立斌, 叶俊杰, 等. 兔眼玻璃体腔注射更昔洛韦的视网膜毒性研究 [J]. *中华眼科杂志*, 2020, 56(4) : 279–285. DOI: 10. 3760/cma.j. cn112142-20190506-00254.
- Di Y, Guo LB, Ye JJ, et al. Retinal toxicity study of intravitreal ganciclovir in albino rabbit [J]. *Chin J Ophthalmol*, 2020, 56(4) : 279–285. DOI: 10. 3760/cma.j. cn112142-20190506-00254.
- [35] del Amo EM, Vellonen KS, Kidron H, et al. Intravitreal clearance and volume of distribution of compounds in rabbits; in silico prediction and pharmacokinetic simulations for drug development [J]. *Eur J Pharm Biopharm*, 2015, 95(Pt B) : 215–226. DOI: 10. 1016/j. ejpb. 2015. 01. 003.
- [36] Del Amo EM, Urtti A. Rabbit as an animal model for intravitreal pharmacokinetics: clinical predictability and quality of the published data [J]. *Exp Eye Res*, 2015, 137 : 111–124. DOI: 10. 1016/j. exer. 2015. 05. 003.
- [37] Liu JH, Farid H. Twenty-four-hour change in axial length in the rabbit eye [J]. *Invest Ophthalmol Vis Sci*, 1998, 39(13) : 2796–2799.
- [38] Abd-El-Barr MM, Albini TA, Carvounis PE, et al. Safety and pharmacokinetics of triamcinolone hexacetonide in rabbit eyes [J]. *J Ocul Pharmacol Ther*, 2008, 24(2) : 197–205. DOI: 10. 1089/jop. 2007. 0103.
- [39] Niemeyer G. Acid-base balance affects electroretinogram b- and c-wave differentially in the perfused cat eye [J]. *Doc Ophthalmol*, 1986, 63(2) : 113–120. DOI: 10. 1007/BF00157120.
- [40] Saran BR, Maguire AM. Retinal toxicity of high dose intravitreal ganciclovir [J]. *Retina*, 1994, 14(3) : 248–252. DOI: 10. 1097/00006982-199414030-00010.
- [41] Choopong P, Tesavibul N, Rodanant N. Crystallization after intravitreal ganciclovir injection [J]. *Clin Ophthalmol*, 2010, 4 : 709–711. DOI: 10. 2147/oph. s10949.
- [42] Iu LPL, Fan MCY, Lam WC, et al. Repeated intraocular crystallization of ganciclovir in one eye after bilateral intravitreal injections; a case report [J/OL]. *BMC Ophthalmol*, 2018, 18(1) : 36 [2022–10–23]. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5807747/>. DOI: 10. 1186/s12886-018-0703-8.
- [43] Hu F, Ma Y, Peng X. Does ganciclovir exert retinal toxicity after multiple continuous intravitreal injections? [J/OL]. *BMC Infect Dis*, 2021, 21(1) : 676 [2022–10–23]. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC8274003/>. DOI: 10. 1186/s12879-021-06365-4.
- [44] Martin DF, Parks DJ, Mellow SD, et al. Treatment of cytomegalovirus retinitis with an intraocular sustained-release ganciclovir implant. A randomized controlled clinical trial [J]. *Arch Ophthalmol*, 1994, 112(12) : 1531–1539. DOI: 10. 1001/archoph. 1994. 01090240037023.
- [45] Smith CL. Local therapy for cytomegalovirus retinitis [J]. *Ann Pharmacother*, 1998, 32(2) : 248–255. DOI: 10. 1345/aph. 17200.

(收稿日期: 2023-01-16 修回日期: 2023-08-25)

(本文编辑: 刘艳 施晓萌)