

- 39(1): 69-75. DOI: 10.1016/j.jgr.2014.06.005.
- [62] Javitt JC, Zhou Z, Maguire MG, et al. Incidence of exudative age-related macular degeneration among elderly Americans [J]. *Ophthalmology*, 2003, 110(8): 1534-1539. DOI: 10.1016/S0161-6420(03)00495-0.
- [63] Da Y, Niu K, Wang K, et al. A comparison of the effects of estrogen and *Cimicifuga racemosa* on the lacrimal gland and submandibular gland in ovariectomized rats [J/OL]. *PLoS One*, 2015, 10(3): e0121470 [2025-05-16]. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/25793872/>. DOI: 10.1371/journal.pone.0121470.
- [64] Da Y, Niu K, Wang K, et al. A comparison of the effects of estrogen and *Cimicifuga racemosa* on the lacrimal gland and submandibular gland in ovariectomized rats [J/OL]. *PLoS One*, 2015, 10(3): e0121470 [2025-05-16]. DOI: 10.1371/journal.pone.0121470.
- [65] Seamon V, Vellala K, Zylberberg C, et al. Sex hormone regulation of tear lipocalin in the rabbit lacrimal gland [J]. *Exp Eye Res*, 2008, 87(3): 184-190. DOI: 10.1016/j.exer.2008.05.012.

(收稿日期:2025-07-16 修回日期:2025-12-31)

(本文编辑:骆世平 刘艳)

· 病例报告 ·

HIV 阴性慢性结肠炎并发巨细胞病毒性角膜内皮炎 1 例

张培成¹ 彭荣梅² 肖格格² 洪晶²¹河北省眼科医院 河北省眼科学重点实验室 河北省眼部疾病临床医学研究中心, 邢台 054001;²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

张培成为北京大学第三医院进修医师

通信作者:洪晶, Email: hongjing196401@163.com

基金项目:国家自然科学基金(81970768)

Cytomegalovirus corneal endotheliitis in HIV-negative chronic colitis: a case reportZhang Peicheng¹, Peng Rongmei², Xiao Gege², Hong Jing²¹Department of Ophthalmology, Hebei Eye Hospital, Hebei Provincial Key Laboratory of Ophthalmology, Hebei ProvincialClinical Medical Research Center for Ocular Diseases, Xingtai 054001, China; ²Department of Ophthalmology, Peking University

Third Hospital, Beijing City Key Laboratory of Reconstruction, Protection and Rehabilitation of Ocular Nerve Injury, Beijing 100191, China

Zhang Peicheng was a refresher doctor at Peking University Third Hospital

Corresponding author: Hong Jing, Email: hongjing196401@163.com

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

DOI: 10.3760/cma.j.cn115989-20230612-00003

患者男, 60 岁, 因右眼角膜内皮移植术后视力下降 1 年余, 于 2021 年 4 月 19 日就诊于北京大学第三医院眼科。患者自 1996 年开始出现经常性腹泻, 每日 2~4 次, 饮酒后可加重至每日 5~6 次, 曾就诊于内蒙古某医院, 诊断为结肠炎, 给予口服诺氟沙星治疗后腹泻稍有缓解。1997 年开始出现左眼眼红伴胀痛等不适, 因眼压高就诊于当地眼科医院并被诊断为左眼青光眼, 给予降眼压类药物治疗后缓解, 仍反复发作。2001 年右眼开始出现相同症状, 当地眼科医院诊断为右眼青光眼。因反复发作伴视力下降于 2003 年就诊于北京某三甲医院, 诊断为双眼青光眼睫状体炎综合征, 给予糖皮质激素、降眼压类药物点眼, 右眼反复发作, 左眼病情较稳定。2016 年患者因经常性腹泻于当地医院行结肠镜检查示: 结肠黏膜可见散在多发大小不等的溃疡及糜烂, 血管网清晰, 未见肿物, 诊断为慢性结肠炎, 给予对症治疗。2019 年 10 月, 因右眼角膜内皮失代偿, 右眼青光眼睫状体炎综合征、右眼继发性青光眼于北京某三甲医院行右眼角膜内皮移植术, 术后第 2 天出现角膜重度水肿, 考虑巨细胞病毒 (cytomegalovirus, CMV) 感染可能, 加用更昔洛韦眼用凝胶点眼及更昔洛韦胶囊口服, 术后 1 周因角膜重度水肿不能恢复再次行右眼角膜内皮移植术。加用抗病毒药物治疗后, 患者自觉腹泻次数较前减少。2020 年 12 月患者右眼 CMV 性角

膜内皮炎复发, 在全身及局部抗病毒、抗炎治疗 4 个多月后效果不佳就诊于北京大学第三医院眼科。门诊检查患者全身一般情况未见明显异常。眼部检查: 右眼视力 1 m 手动; 左眼视力 1.0。眼压: 右眼 41 mmHg (1 mmHg = 0.133 kPa), 左眼 12 mmHg。右眼角膜重度水肿, 内皮植片与植床贴附良好, 内皮面隐约见数颗灰白色钱币状角膜后沉积物 (keratic precipitate, KP) (图 1), 眼底窥不清。左眼角膜透明, 眼底未见明显异常。激光扫描共聚焦显微镜检查显示右眼浅基质层神经纤维缺失, 内皮细胞核增大、反光增强 (图 2)。人类免疫缺陷病毒 (human immunodeficiency virus, HIV) 检测阴性。局部使用醋酸泼尼松龙滴眼液、盐酸卡替洛尔滴眼液、更昔洛韦眼用凝胶点眼, 口服更昔洛韦胶囊, 并于 2021 年 4 月 21 日、4 月 26 日、4 月 29 日分别行右眼玻璃体腔注射术 (0.1 ml, 3 mg/0.1 ml 注射用更昔洛韦), 术中抽取 0.1 ml 房水行病毒检测示: CMV 4.81×10^3 拷贝/ml。临床诊断: 右眼 CMV 性角膜内皮炎。术后灰白色钱币状 KP 逐渐转为色素性 KP, 但角膜水肿吸收不明显。2021 年 6 月 29 日因右眼角膜植片功能失代偿行右眼角膜内皮移植术, 术中抽取 0.1 ml 房水, 检测结果显示房水 CMV 1.76×10^4 拷贝/ml; 原角膜内皮植片 CMV 1.10×10^4 拷贝/ml。考虑患者 CMV 反复发作, 加用膦甲酸钠抗病毒治疗, 于 2021 年

7月2日、7月6日、7月9日分别行右眼玻璃体腔注药术(0.1 ml 膦甲酸钠氯化钠注射液)。7月9日房水 CMV 6.29×10^2 拷贝/ml, 7月29日房水 CMV 3.95×10^3 拷贝/ml。于2021年8月4日、8月10日再次行右眼玻璃体腔注药术(0.1 ml 膦甲酸钠氯化钠注射液)。2021年9月复诊,右眼角膜水肿吸收,基质恢复透明, KP 吸收(图3),眼底检查模糊可见视盘色淡,生理杯边界不清。激光扫描角膜共聚焦显微镜检查显示右眼角膜内皮细胞核形态大致正常,未见细胞内高反光(图4)。2022年11月23日因左眼视力下降于北京大学第三医院就诊。近2年患者定期复查结肠镜,慢性结肠炎病情稳定。眼部情况:右眼视力 1 m 光感,左眼视力 1.0;眼压:右眼 34 mmHg,左眼 12 mmHg。右眼角膜轻度水肿,未见活动性灰白色 KP(图5)。左眼散在灰白色钱币状 KP(图6)。激光扫描角膜共聚焦显微镜检查显示左眼角膜上皮基底膜神经纤维迂曲,大量树突状细胞;角膜内皮面可见双核内皮细胞及炎症细胞浸润(图7)。检测左眼房水 CMV 2.73×10^5 拷贝/ml。临床诊断:左眼 CMV 性角膜内皮炎。给予更昔洛韦胶囊 1.0 g 每日 3 次口服,更昔洛韦眼用凝胶、醋酸泼尼松龙滴眼液、重组牛碱性成纤维细胞眼用凝胶均每日 4 次点左眼。2022 年 12 月 14 日复诊,左眼视力 1.0;眼压 14 mmHg,角膜透明, KP 基本吸收(图8),眼底未见明显异常,复查左眼激光扫描角膜共聚焦显微镜,显示左眼角膜内皮面炎症细胞基本消退(图9)。随后转至青光眼科控制右眼眼压,左眼病情稳定。

讨论:角膜内皮炎的发生与病毒感染密切相关,其中 CMV 性角膜内皮炎可占 60%^[1]。CMV 是一种有包膜的双链 DNA 病毒,是疱疹病毒科病毒家族的成员^[2]。CMV 感染的血清阳性率在全球育龄期女性中可高达 45%~100%^[3]。随着活体共聚焦显微镜(*in vivo* confocal microscopy, IVCN)的广泛使用,眼内液病毒检测的发展,临床医师对 CMV 性角膜内皮炎的认识逐渐加深。CMV 性角膜内皮炎是发生于角膜内皮面的急性非化脓性炎症反应,主要表现为角膜水肿、不同类型的 KP、轻至中度前房反应以及角膜内皮细胞进行性减少。通过 IVCN 可观察到 CMV 性角膜内皮炎患者内皮细胞高度肿胀,细胞核内出现高反射区伴有周围环绕的低反射区,呈现出类似“猫头鹰眼”的形态,并且 IVCN 下的“猫头鹰眼”细胞与裂隙灯显微镜下的钱币状 KP 在位置上高度吻合^[4]。当角膜内皮炎逐渐好转时,IVCN 下的“猫头鹰眼”细胞及内皮细胞中高反射圆形小体也随之消失,因此 IVCN 可作为监测 CMV 性角膜内皮炎病情演变的有效工具^[5]。当角膜混浊水肿导致 IVCN 难以扫描至内皮细胞层时,对于高度怀疑病毒感染的角膜水肿患者,可尽早进行房水病毒检测。通常活动期 CMV 性角膜内皮炎对抗

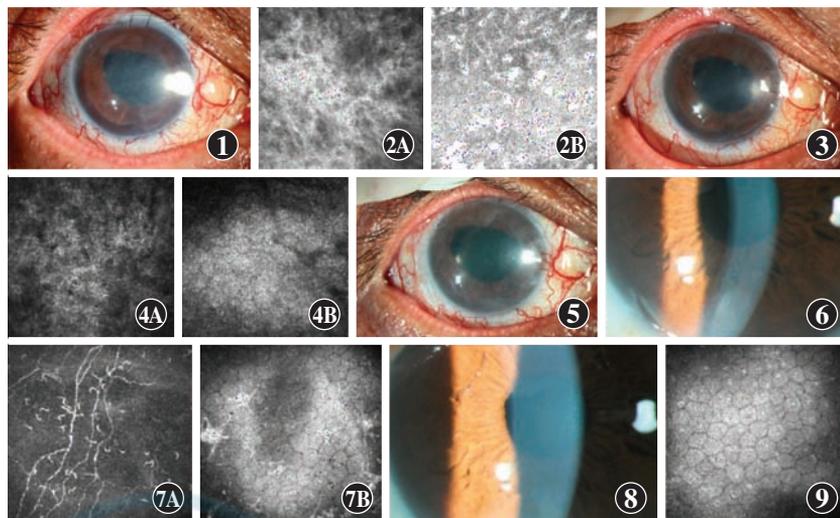


图 1 2021 年 4 月 19 日就诊时右眼眼前节照相 结膜轻度充血,角膜重度水肿,上皮下可见水泡,内皮植片与植床贴附好,可见后弹力层皱褶,隐约见数颗灰白色钱币状角膜后沉积物 图 2 右眼玻璃体腔注药术前激光扫描角膜共聚焦显微镜检查图像 A:可见角膜浅基质层神经纤维缺失 B:可见角膜内皮细胞核增大,反光增强 图 3 2021 年 9 月复诊时右眼眼前节照相 结膜稍充血,角膜水肿吸收,基质透明,内皮植片与植床贴附好,角膜后沉积物吸收 图 4 2021 年 9 月复诊时右眼激光扫描角膜共聚焦显微镜检查图像 A:角膜浅基质层神经纤维缺失 B:角膜内皮细胞核形态大致正常,未见细胞内高反光,内皮细胞边界仍模糊,内皮细胞形态不规则 图 5 2022 年 11 月 23 日就诊时右眼眼前节照相 结膜轻度充血,角膜轻度水肿,内皮植片与植床贴附好,未见活动性灰白色 KP 图 6 2022 年 11 月 23 日就诊时左眼裂隙灯显微镜图像 结膜稍充血,角膜基质透明,角膜后散在灰白色钱币状角膜后沉积物 图 7 2022 年 11 月 23 日就诊时左眼激光扫描角膜共聚焦显微镜检查图像 A:角膜上皮基底膜可见神经纤维迂曲,大量树突状细胞 B:角膜内皮面可见双核内皮细胞及炎症细胞浸润 图 8 2022 年 12 月 14 日复诊左眼裂隙灯显微镜图像 角膜透明,角膜后沉积物基本吸收 图 9 2022 年 12 月 14 日复诊左眼激光扫描角膜共聚焦显微镜检查图像 角膜内皮面炎症细胞基本消退

病毒药反应良好,若单纯应用糖皮质激素治疗或致病情迁延反复,将会导致角膜内皮细胞损伤、房角功能异常,出现角膜内皮功能失代偿、继发性青光眼等,错过最佳治疗时机^[6]。

本例患者在经常性腹泻后 1 年,开始出现左眼眼红、胀痛等不适,诊断为左眼青光眼,后因双眼反复发作诊断为双眼青光眼睫状体炎综合征,给予糖皮质激素、降眼压类药物点眼治疗,眼部病情控制基本稳定,偶有发作。彼时,眼科临床尚未明确青光眼睫状体炎综合征与病毒感染之间的关联,临床诊疗中常规采用糖皮质激素抗炎联合降眼压药物进行对症治疗。HIV 感染引起的免疫缺陷是 CMV 感染(包括视网膜炎、结肠炎等终末器官疾病)经典且明确确立的风险因素^[7]。本例患者 HIV 检测结果为阴性,但存在糖皮质激素长期局部应用史,该用药方式可造成眼部局部免疫功能下调。结合前房相关免疫偏离现象分析,推测其机制为局部免疫抑制状态阻碍了机体对病毒增殖的有效抑制,进而诱发 CMV 的再激活^[8],引发病毒反复发作。

肠道 CMV 感染最典型的临床体征为体质量减轻、发热、胃痛和腹泻(血性或水样)^[9]。炎症性肠病(inflammatory bowel disease, IBD)患者营养不良的发生率为 20%~85%,该疾病可造成患者全身免疫功能降低^[10]。中国武汉地区曾对 226 例 IBD 患者进行分析,CMV DNA 阳性率高达 84.07%,抗 CMV IgG 阳性率为 76.11%^[11]。本例患者在出现经常性腹泻后 1 年开始

出现眼部感染症状,确诊 CMV 感染时已患有慢性结肠炎 25 年,但因临床对肠道 CMV 感染的认识不足,未曾行结肠 CMV 检测及组织病理学检查,未及时给予抗病毒治疗,从而导致病情的反复迁延,损害视功能。

对于 CMV 感染,多采用局部及全身抗病毒药物治疗^[12]。Su 等^[13]对 7 例穿透性角膜移植术后 CMV 性角膜内皮炎复发患者,局部使用 2%更昔洛韦滴眼液点眼,最终所有患者房水中 CMV 病毒均转为阴性。Chee 等^[14]对 19 例(21 眼)CMV 性角膜内皮炎患者给予静脉输液更昔洛韦 6 周,继而改为口服更昔洛韦 6 周,前房炎症活动及 KP 均在治疗 2~4 周内完全消退,并且有 8 眼角膜水肿完全消失。Koizumi 等^[15]的多中心研究发现局部联合全身用药的有效率为 67.3%(35/52),优于单独局部或单独全身用药的 52.3%(23/44)。本例患者因角膜内皮移植术后重度角膜水肿,考虑为 CMV 感染所致,给予局部及全身抗病毒治疗,在更换角膜内皮植片后,右眼角膜水肿逐渐消退。

对于难治性 CMV 性角膜内皮炎的感染,Yu 等^[1]对 25 例(25 眼)患者采用每周 1 次玻璃体腔注射更昔洛韦治疗,连续注射 3 针,在最后 1 次注射后的 2 周内,16 眼恢复了角膜透明度;21 眼的活动性 KP 被消除;80%(12/15)患眼眼压得到控制。本例患者右眼在复发后给予局部及全身抗病毒、抗炎治疗,效果不佳,在首次查出右眼房水 CMV 阳性,确诊为右眼 CMV 性角膜内皮炎后,给予右眼玻璃体腔注射更昔洛韦 3 次,眼部炎症得到控制,但仍因病毒感染出现反复发作致角膜水肿、眼压增高。膦甲酸钠氯化钠注射液作为一种广谱抗病毒药,可直接抑制病毒,通过抑制特异的 DNA 多聚酶和抑转录酶而达到抗病毒作用,并可用于治疗巨细胞病毒感染,同时使用更昔洛韦及膦甲酸钠能具有更好的抗病毒效果^[16]。本例患者在右眼玻璃体腔注射更昔洛韦 3 次的基础上,加用玻璃体腔注射膦甲酸钠氯化钠注射液,炎症得到控制。

CMV 性角膜内皮炎日益受到眼科医师及科研人员的重视。对于慢性结肠炎患者,应重视眼部 CMV 感染,早期检测病毒相关参数,给予抗病毒治疗,减轻视功能损害,对于难治性 CMV 性角膜内皮炎可采用玻璃体腔注射抗病毒药物治疗。尽管现有研究表明,持续的抗病毒治疗可控制该病,但停药后复发率较高^[17],其治疗仍面临极大挑战性和风险,有待进一步研究。

利益冲突 所有作者均声明不存在利益冲突

参考文献

- [1] Yu T, Peng R, Xiao G, et al. Clinical evaluation of intravitreal injection of ganciclovir in refractory corneal endotheliitis [J]. *Ocul Immunol Inflamm*, 2020, 28 (2) : 270 - 280. DOI: 10.1080/09273948.2019.1573261.
- [2] Faith SC, Durrani AF, Jhanji V. Cytomegalovirus keratitis [J]. *Curr Opin Ophthalmol*, 2018, 29 (4) : 373 - 377. DOI: 10.1097/ICU.0000000000000481.
- [3] Cannon MJ, Schmid DS, Hyde TB. Review of cytomegalovirus seroprevalence and demographic characteristics associated with infection [J]. *Rev Med Virol*, 2010, 20 (4) : 202 - 213. DOI: 10.1002/rmv.655.
- [4] Peng R, Guo Y, Xiao G, et al. Characteristics of corneal endotheliitis among different viruses by *in vivo* confocal microscopy [J]. *Ocul Immunol Inflamm*, 2021, 29 (2) : 324 - 332. DOI: 10.1080/09273948.2019.1678648.
- [5] Kobayashi A, Yokogawa H, Higashide T, et al. Clinical significance of owl eye morphologic features by *in vivo* laser confocal microscopy in patients with cytomegalovirus corneal endotheliitis [J]. *Am J Ophthalmol*, 2012, 153 (3) : 445 - 453. DOI: 10.1016/j.ajo.2011.07.026.
- [6] 刘语亭, 张弘. 巨细胞病毒感染的眼部病变研究进展 [J]. *中华实验眼科杂志*, 2022, 40 (8) : 781 - 784. DOI: 10.3760/cma.j.cn115989-20190325-00141.
- [7] Liu YT, Zhang H. Research progress of cytomegalovirus infection in the eye [J]. *Chin J Exp Ophthalmol*, 2022, 40 (8) : 781 - 784. DOI: 10.3760/cma.j.cn115989-20190325-00141.
- [8] Ong D, Chong GM, Chemaly RF, et al. Comparative clinical manifestations and immune effects of cytomegalovirus infections following distinct types of immunosuppression [J]. *Clin Microbiol Infect*, 2022, 28 (10) : 1335 - 1344. DOI: 10.1016/j.cmi.2022.05.034.
- [9] Koizumi N, Suzuki T, Uno T, et al. Cytomegalovirus as an etiologic factor in corneal endotheliitis [J]. *Ophthalmology*, 2008, 115 (2) : 292 - 297. DOI: 10.1016/j.ophtha.2007.04.053.
- [10] Crnčević N, Rifatbegović Z, Hukić M, et al. Atypical viral infections in gastroenterology [J]. *Diseases*, 2022, 10 (4) : 87. DOI: 10.3390/diseases10040087.
- [11] Balestrieri P, Ribolsi M, Guarino MPL, et al. Nutritional aspects in inflammatory bowel diseases [J]. *Nutrients*, 2020, 12 (2) : 372. DOI: 10.3390/nu12020372.
- [12] Yi F, Zhao J, Luckheeram RV, et al. The prevalence and risk factors of cytomegalovirus infection in inflammatory bowel disease in Wuhan, Central China [J]. *Virol J*, 2013, 10 : 43. DOI: 10.1186/1743-422X-10-43.
- [13] 张选俊, 洪晶. 巨细胞病毒性角膜内皮炎患者角膜移植术后的药物治疗 [J]. *中华实验眼科杂志*, 2023, 41 (10) : 1028 - 1032. DOI: 10.3760/cma.j.cn115989-20211231-00728.
- [14] Zhang XJ, Hong J. Drug therapy after corneal transplantation in patients with cytomegalovirus corneal endotheliitis [J]. *Chin J Exp Ophthalmol*, 2023, 41 (10) : 1028 - 1032. DOI: 10.3760/cma.j.cn115989-20211231-00728.
- [15] Su C, Wang I, Chen W, 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.
- [16] Chee S, Jap A. Treatment outcome and risk factors for visual loss in cytomegalovirus endotheliitis [J]. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol*, 2012, 250 (3) : 383 - 389. DOI: 10.1007/s00417-011-1813-7.
- [17] 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.
- [18] Jacobsen T, Sifontis N. Drug interactions and toxicities associated with the antiviral management of cytomegalovirus infection [J]. *Am J Health Syst Pharm*, 2010, 67 (17) : 1417 - 1425. DOI: 10.2146/ajhp090424.
- [19] La DNR, Putera I, Mayasari YD, et al. Clinical characteristics and treatment outcomes of cytomegalovirus anterior uveitis and endotheliitis: a systematic review and meta-analysis [J]. *Surv Ophthalmol*, 2022, 67 (4) : 1014 - 1030. DOI: 10.1016/j.survophthal.2021.12.006.

(收稿日期:2025-03-27 修回日期:2026-01-30)

(本文编辑:骆世平 施晓萌)