

• 专家共识 •

艾滋病合并巨细胞病毒视网膜炎诊治 浙江省专家共识



浙江省医学会热带病与寄生虫病分会艾滋病学组

通信作者:朱彪,浙江大学医学院附属第一医院感染科,传染病诊治国家重点实验室,感染性疾病诊治协同创新中心,310003 杭州,Email:zhubiao1207@zju.edu.cn;盛艳,浙江大学医学院附属第一医院眼科,310003 杭州,Email:yansheng326@126.com

【摘要】 巨细胞病毒(Cytomegalovirus, CMV)视网膜炎(Cytomegalovirus retinitis, CMVR)是 AIDS 患者视力损失的常见原因。结合浙江区域特点,制订针对 AIDS 患者合并 CMVR 的诊治共识,有助于提高临床医师对 CMVR 的综合诊治能力,降低患者视力损伤风险,提高患者生活质量。本共识建议:(1)CD4⁺T 淋巴细胞数 < 100 个/μL 的 AIDS 患者,尤其是 < 50 个/μL 的患者,应定期进行眼底检查,经验丰富的眼科医师行眼底镜检查是确诊 CMVR 的主要手段;(2)发生 CMVR 的 AIDS 患者,要积极选用更昔洛韦、膦甲酸钠、缙更昔洛韦进行抗 CMV 治疗,2 周内启动高效抗反转录病毒治疗;(3)中央型视网膜炎患者需联合玻璃体腔内注射进行抗 CMV 治疗;(4)无眼底活动性病变且 CD4⁺T 淋巴细胞增长至 100 个/μL 以上并持续 3~6 个月的患者,可考虑停止抗 CMV 治疗;(5)停止抗 CMV 治疗后应规律行眼底镜检查,监测 CMVR 是否复发,如出现明显的眼底活动性病变或者 CD4⁺T 淋巴细胞下降至 100 个/μL 以下,应再次启动抗 CMV 治疗。

【关键词】 获得性免疫缺陷综合症; 巨细胞病毒视网膜炎; 玻璃体腔内注射; 治疗; 共识

基金项目:“十三五”国家科技重大专项(2017ZX10202102,2018ZX10715014)

DOI:10.3760/cma.j.issn.1674-2397.2019.05.002

Zhejiang expert consensus on diagnosis and treatment of cytomegalovirus retinitis in AIDS patients

AIDS Group, Society of Tropical Diseases and Parasitology of Zhejiang Medical Association

Corresponding author: Zhu Biao, Department of Infectious Diseases, State Key Laboratory for Diagnosis and Treatment of Infectious Diseases, Collaborative Innovation Center for Diagnosis and Treatment of Infectious Diseases, the First Affiliated Hospital, Zhejiang University School of Medicine, Hangzhou 310003, China, Email: zhubiao1207@zju.edu.cn

Co-corresponding author: Sheng Yan, Department of Ophthalmology, the First Affiliated Hospital, Zhejiang University School of Medicine, Hangzhou 310003, China, Email: yansheng326@126.com

【Abstract】 Cytomegalovirus retinitis (CMVR) is a common cause leading to visual loss in AIDS patients. In order to better understand and manage this disease, to reduce the risk of visual loss and improve the quality of life of patients, the Zhejiang expert consensus on diagnosis and treatment of CMVR in AIDS patients has been developed. The consensus suggests that AIDS patients with CD4⁺T-cell count < 100 cells/μL, especially those below 50 cells/μL, should receive regular fundus examinations by experienced ophthalmologists; patients diagnosed with CMVR should be treated with ganciclovir, foscarnet or valganciclovir, and the highly active antiretroviral therapy should be initiated within two weeks; additional intravitreal injection of ganciclovir or foscarnet is recommend for patients with immediate sight-threatening lesions. In patients with inactive lesions and with CD4⁺T-cell counts > 100 cells/μL lasting for 3 to 6 months, the maintenance therapy can be discontinued and the routine ophthalmology should be followed up to

引用格式:浙江省医学会热带病与寄生虫病分会艾滋病学组. 艾滋病合并巨细胞病毒视网膜炎诊治浙江省专家共识[J]. 中华临床感染病杂志, 2019,12(5):331-338. DOI:10.3760/cma.j.issn.1674-2397.2019.05.002.

detect the occurrence of CMVR or immune reconstitution uveitis (IRU). The anti-CMV therapy should be considered in patients with re-activated fundus lesions or with decreasing CD4⁺ T-cells to <100 cells/ μ L.

【Key words】 Acquired immunodeficiency syndrome; Cytomegalovirus retinitis; Intravitreal injections; Treatment; Consensus

Fund program: National Key Technologies R&D Program of China during the 13th Five-Year Plan Period (2017ZX10202102, 2018ZX10715014)

DOI:10.3760/cma.j.issn.1674-2397.2019.05.002

巨细胞病毒 (Cytomegalovirus, CMV) 视网膜炎 (Cytomegalovirus retinitis, CMVR) 是 AIDS 患者最常见的眼部严重并发症。即使在高效抗反转录病毒治疗 (Highly active antiretroviral treatment, HAART) 时代, CMVR 仍是 AIDS 患者视力丧失的重要原因^[1-3]。但目前国内关于 CMVR 的诊治仍存在诸多不足与不规范, 制订针对 AIDS 患者合并 CMVR 诊治的共识将有助于提高临床医师 CMVR 的诊治水平, 为国内同行提供借鉴和参考。

1 流行病学

CMV 为疱疹病毒家族的成员之一, 为双链 DNA 病毒。AIDS 患者的 CMV 感染多为潜伏感染后的再活动, 也可有新发感染。CMV 传播途径主要有垂直传播和水平传播。水平传播主要包括: (1) 接触排毒者的唾液、尿液和泪液等体液传播; (2) 输血或器官移植传播; (3) 性接触传播。HIV 感染者/AIDS 患者 (HIV/AIDS) 的 CMV 感染症状与免疫受损的严重程度相关。CMV 感染导致 AIDS 患者单个或者多个器官损害的高危因素包括: CD4⁺ T 淋巴细胞数 < 50 个/ μ L、未进行 HAART 或 HAART 失败、曾患有其他机会性感染 (Opportunistic infections, OIs)、高 CMV 血症以及 HIV RNA > 10⁶ 拷贝/mL 等^[1-3]。

CMVR 是 AIDS 患者眼部最常见的并发症。2/3 CMVR 患者为单侧发病, 不及时治疗可进展为双侧^[4-7]。HAART 出现前, 约有 30% 的 AIDS 患者合并有 CMVR, 是 AIDS 患者失明的主要原因^[1-3]。HAART 时代 CMVR 的发病率明显降低, 病情进展减慢, 复发率降低, 致盲率明显下降。东南亚地区以及我国香港和台湾地区 AIDS 患者 CMVR 的发病率为 5.3% ~ 20.0%^[8-13]。中国大陆地区 AIDS 患者 CMVR 的发病率为 6.7% ~ 20.2%^[4-6, 14], CD4⁺ T 淋巴细胞数 < 50 个/ μ L 的 AIDS 患者 CMVR 发病率更高 (16.7% ~ 34.9%); CD4⁺ T 淋巴细胞数为 50 ~ 100 个/ μ L 的患者, CMVR 的发病率为 5.4% ~ 13.5%^[4-6, 14]。

2 CMVR 的临床特点

2.1 临床症状 CMVR 根据病变距黄斑的距离可分为中央型和外周型, 距黄斑中心凹 1 500 μ m 以内的病变为中央型病变。中央型 CMVR 可累及黄斑、视神经, 导致视力下降或中央视野缺损。外周型 CMVR 通常无明显症状, 也可表现为飞蚊症、盲点及外周视野缺损。

2.2 眼底表现 CMVR 可导致全层视网膜坏死, 眼底镜下表现为黄白色视网膜坏死病灶, 伴或不伴视网膜出血, 典型表现为“番茄炒蛋样”改变; 靠近病灶区的视网膜血管旁可出现白色渗出物包绕血管, 呈霜样树枝状改变; 坏死病灶常以颗粒状向外扩展^[15]。荧光素钠眼底血管造影早期坏死区及出血区呈荧光遮蔽, 病灶区血管渗漏, 晚期坏死区边缘荧光染色^[16]。CMVR 若不及时治疗, 眼底病变可持续进展, 出现全视网膜炎、视网膜脱离, 导致永久性失明。通常 CMVR 患者的玻璃体炎症程度较轻, 但 HAART 后出现 CMV 相关免疫重建炎症反应综合征 (Immune reconstitution inflammatory syndrome, IRIS) 的患者, 玻璃体炎症程度加重。

2.3 合并症 部分患者可伴有发热、关节痛等症状, 可并发 CMV 肠炎、食管炎、肺炎、中枢神经系统病变以及肺孢子菌肺炎、活动性结核病或非结核分枝杆菌病、深部真菌感染、马尔尼菲篮状菌病、弓形体脑病、卡波西肉瘤或者淋巴瘤等 AIDS 相关的机会性感染或者肿瘤^[17]。

3 诊断和鉴别诊断

依据美国《成人和青少年 HIV 感染者机会性感染防治指南》^[17] 和 2018 年版的《中国艾滋病诊疗指南》^[18], CMVR 的确诊有赖于经验丰富的眼科医师行眼底镜检查。目前我国眼科医师也主要依靠眼底镜检查进行 CMVR 的诊断, 但尚缺少临床诊断率的数据。部分确诊困难的病例, 房水或玻璃体标本行 CMV、疱疹病毒和弓形体检测, 有助于 CMVR 的诊断与鉴别诊断。房水或者玻璃体 CMV DNA 阳性对

CMVR 的诊断具有重要价值。外周血 CMV DNA、抗原或者培养阳性均不能作为 CMVR 的诊断依据,阴性结果也不能作为排除依据^[19]。发生 CMVR 的 AIDS 患者,其房水中细胞炎性蛋白 1b、白细胞介素 6、肿瘤坏死因子 α 等细胞因子的水平显著高于无眼部病变的 AIDS 患者以及 HIV 视网膜病变的 AIDS 患者。检测房水中细胞因子的变化,可能有助于 AIDS 患者非特异性的眼底病变的鉴别诊断^[20]。经抗 CMV 治疗后,临床症状或眼底病变改善可支持 CMVR 的诊断。

CMVR 需注意与眼单纯疱疹病毒、水痘带状疱疹病毒、弓形体、梅毒螺旋体、假丝酵母菌感染和 Behcet's 病、HIV 相关视网膜病变等进行鉴别。

推荐意见一:经验丰富的眼科医师行眼底镜检查是确诊 CMVR 的主要手段,房水或者玻璃体 CMV DNA 检测有助于 CMVR 的诊断。

4 治疗

CMVR 的治疗应根据患者眼部病变的严重程度、细胞免疫抑制水平及其他合并症等制订个体化、综合性的治疗方案。

4.1 抗 CMV 治疗

4.1.1 全身抗 CMV 治疗 全身抗 CMV 治疗不但可以改善患者眼部的症状,同时可减少对侧眼感染风险及其他内脏的 CMV 播散性感染,降低患者病死率。

目前常用的抗 CMV 治疗药物有更昔洛韦、膦甲酸钠、缙更昔洛韦及西多福韦等,均为核苷类似物,通过竞争病毒 UL54 基因编码的 DNA 聚合酶而抑制病毒复制^[21-29]。其中静脉注射更昔洛韦和口服缙更昔洛韦为一线用药选择,而膦甲酸钠和西多福韦由于存在肾功能损害风险,常作为耐药 CMV 治疗的二线选择。病情危重或单一药物治疗无效时,建议更昔洛韦或者缙更昔洛韦联合膦甲酸钠治疗。

CMVR 的治疗通常可分为 14~21 d 的诱导期和至少 3~6 个月的维持期。

诱导期治疗方案建议:更昔洛韦 5.0~7.5 mg/kg/次,1 次/12 h,静脉滴注;或者膦甲酸钠 60 mg/kg/次,1 次/8 h,静脉滴注;或者膦甲酸钠 90 mg/kg/次,1 次/12 h,静脉滴注;或者缙更昔洛韦 900 mg/次,1 次/12 h,口服。建议疗程 14~21 d。

维持期治疗方案建议:更昔洛韦 5 mg/kg/次,1 次/d,静脉滴注;或者缙更昔洛韦 900 mg,每日口服 1 次;或者更昔洛韦 1 000 mg,每日口服 3 次;或者

膦甲酸钠 90~120 mg/kg/次,1 次/d,静脉滴注。

推荐意见二:诊断 CMVR 的 AIDS 患者,选用更昔洛韦、膦甲酸钠、缙更昔洛韦进行全身抗 CMV 治疗。

4.1.2 局部注射抗 CMV 药物 玻璃体腔内注射更昔洛韦、膦甲酸钠可在病眼局部迅速达到有效药物浓度,有效控制感染,尤其适用于危及视力的中央型 CMVR 的治疗。更昔洛韦病眼局部用药联合全身用药,效果优于更昔洛韦单药静脉滴注^[27]。全身联合更昔洛韦、缙更昔洛韦或膦甲酸钠使用,可在病变局部保持稳定有效的药物浓度^[23]。CMVR 中央型病变建议全身抗 CMV 治疗基础上联合玻璃体腔内注射更昔洛韦^[17-18];一般诱导期建议每周注射 2 次更昔洛韦(2.0 mg/次)或膦甲酸钠(2.4 mg/次);若实际情况限制,也可每周注射 1 次,建议适当增加更昔洛韦剂量(3.0~4.0 mg/次)。结合本省专家经验及有关研究,每周玻璃体腔注射 1 次高剂量更昔洛韦可安全有效地控制 CMVR 病情,无明显的视网膜毒性反应^[30];玻璃体腔注射通常 7~10 d 内给药 1~4 次,根据病眼病灶活动控制情况或房水 CMV DNA 转阴来决定是否停止玻璃体腔注射。

玻璃体腔内注射建议由经验丰富的眼科医师操作。注射前使用抗生素滴眼液滴眼(如左氧氟沙星滴眼液),4 次/d,连续 3 d 或者在注射前频点;注射当天进行视力、眼压检查;玻璃体腔注射建议在标准手术室进行,按照内眼手术要求进行规范消毒处理,注射中指导患者视线移开注射部位,由角膜缘后 3.5~4.0 mm 向眼球中心进针,缓慢推注药物,术毕观察眼压及视力;术后继续使用广谱抗生素滴眼液,4 次/d,连续滴眼 1 周;注射 1 d 后行眼科复查。

局部玻璃体腔注射的并发症主要有结膜出血、眼内炎、玻璃体出血、视网膜血管阻塞以及视网膜脱离,并发症的发生同眼内注射次数、药物注射剂量等相关,因此选择适当的注射剂量和频次十分重要^[31]。

推荐意见三:中央型 CMVR 在全身抗 CMV 治疗的基础上应联合玻璃体腔内注射抗 CMV 药物治疗。

CMVR 诱导期治疗结束后应全身维持性抗 CMV 治疗至少持续 3~6 个月。无眼底活动性病变,且 HAART 后 CD4⁺T 淋巴细胞增长至 100 个/ μ L 以上并持续 3~6 个月,可考虑停止全身抗 CMV 治疗。停药后建议每 1~3 个月进行 1 次眼底检查以监测 CMVR 是否复发。CD4⁺T 淋巴细胞下降至 100 个/ μ L 以下时,应再次启动维持抗病毒治疗。

若出现明显的眼底活动性病变,则应重新开始诱导治疗。

推荐意见四:无眼底活动性病变且 $CD4^+$ T 淋巴细胞增长至 100 个/ μL 以上并持续 3~6 个月,可考虑停止抗 CMV 治疗。

推荐意见五:停止抗 CMV 治疗后应规律进行眼底检查,出现明显的眼底活动性病变或者 $CD4^+$ T 淋巴细胞下降至 100 个/ μL 以下,应再次启动抗 CMV 治疗。

4.2 CMVR 并发症及合并症的治疗

4.2.1 孔源性视网膜脱离 孔源性视网膜脱离是 CMVR 常见并发症,发生率约为 20%~30%^[32],目前 CMVR 继发孔源性视网膜脱离首选玻璃体切除联合硅油填充术,术后视网膜复位率为 73.7%~78.0%^[32-33],低于原发性孔源性视网膜脱离,其视力预后与视网膜脱离解剖复位、视网膜脱离时间、视网膜炎症累及范围等因素有关^[34]。

预防性的激光光凝用于 CMVR 患者以预防后期视网膜脱离的发生^[35-36]。但由于激光治疗无法控制 CMVR 的进展与复发,是否能有效预防视网膜脱离尚存在争议。CMVR 常累及眼底后极部也限制了激光的使用。目前,部分学者认为将预防性激光治疗可选择性的用于抗 CMV 治疗后病情稳定且位于视网膜中周部病灶的患者。

4.2.2 免疫重建葡萄膜炎 (Immune reconstitution uveitis, IRU) HAART 可重建 AIDS 患者细胞免疫功能,显著降低 CMVR 的发病率 [HAART 前为 (20.2% ± 3.1%), HAART 后为 (9.0% ± 1.8%)]^[4],但是这不代表 CMVR 患者可以仅进行 HAART,而不进行抗 CMV 治疗。未控制的 CMVR 患者或者有 CMVR 既往史的患者,HAART 后容易出现 IRU。确诊 HIV 感染后迅速启动 HAART 可显著增加 IRU 的发病率 (71% 比 31%)^[37],待视网膜炎控制后再开始 HAART 可能有助于降低 IRU 的发生风险。但是延迟 HAART 可能增加其他 OIs 的发生风险。因此制定治疗方案时需综合考量每例患者的病情,建议发生 CMVR 的 AIDS 患者,CMV 治疗 2 周内尽早启动 HAART。IRU 患者根据病情可以酌情局部和全身应用糖皮质激素减少炎症反应。

推荐意见六:发生 CMVR 的 AIDS 患者,抗 CMV 治疗 2 周内尽早启动 HAART。

4.2.3 CMV 肠炎、食管炎、肺炎及神经系统感染的抗 CMV 治疗 可参考 CMVR 的全身抗 CMV 治疗方案,选用更昔洛韦口服或静脉滴注、膦甲酸钠静脉

滴注等治疗。

发生 CMVR 的 AIDS 患者可合并其他 AIDS 相关的机会性感染或者肿瘤,这些合并症的治疗建议参考相应的指南或者共识^[17-48]。

4.3 抗 HIV 病毒治疗 具体请参照《中国艾滋病诊疗指南(2018 版)》有关章节^[17]。

5 CMVR 治疗后不良反应的监测及处理

CMVR 患者诱导治疗期间,建议至少每周由经验丰富的眼科医师行一次眼底镜检查。在维持治疗期间,建议眼底检查频率至少每月一次。由于国内 CMVR 患者维持期多口服更昔洛韦,与缬更昔洛韦相比,口服更昔洛韦因生物利用度低,易发生 CMVR 复发。因此,对于独眼患者或免疫重建困难的患者,应适当增加维持治疗期间眼底检查的频次。这样可以准确评估患者抗 CMV 治疗的疗效,及时发现复发病灶、葡萄膜炎或视网膜脱离等并发症。

更昔洛韦、缬更昔洛韦的主要不良反应包括贫血、粒细胞减少、血小板减少、恶心、腹泻、肾功能损害。膦甲酸钠的主要不良反应为肾功能损伤和电解质紊乱^[17-48]。更昔洛韦、缬更昔洛韦以及膦甲酸钠诱导治疗期间,建议至少每周一次监测血常规、肾功能以及钾、镁、钙、磷的水平,维持治疗期间,监测频率可减少为每两周一次。

部分 CMVR 患者 HAART 启动后会发生 IRIS,即 CMVR 患者接受 HAART 后,随着 $CD4^+$ T 淋巴细胞数的增长而发生一系列眼部炎症性并发症。IRIS 一般发生在 HAART 开始后 4~12 周, $CD4^+$ T 淋巴细胞数迅速增长阶段^[38-42]。发生 IRIS 的危险因素包括 $CD4^+$ T 淋巴细胞快速增长、视网膜病灶范围大 (>25%~30%)、启动 HAART 时 $CD4^+$ T 淋巴细胞数极低 (<50 个/ μL),人类白细胞抗原-8-18 阳性也被认为是发生 IRIS 的基因危险因素^[43]。

目前眼 IRIS 的诊断无统一的标准,大部分诊断基于眼部的临床症状。诊断要点包括:合并 CMVR 的 AIDS 患者;接受 HAART 治疗后 $CD4^+$ T 淋巴细胞计数迅速升高,免疫功能重建;眼部出现逐渐加重的葡萄膜炎,伴有黄斑水肿或黄斑前膜,或视网膜新生血管形成;对诊断困难的病例,需要进行房水或玻璃体检查,排除其他眼部机会性感染。

眼 CMV-IRIS 的发生机制可能为 CMVR 时血眼屏障通透性增高,炎性细胞迁移至眼内,重建后的免疫系统攻击残留在视网膜中的 CMV 抗原,从而产生眼内一系列炎症反应。因此眼 IRIS 的治疗除抗

CMV 外,建议病眼局部使用糖皮质激素。根据炎症部位及程度选择糖皮质激素滴眼或球周、玻璃体腔注射,迅速控制病眼炎症反应,改善黄斑水肿,提高视力^[44-45]。由于发生 CMVR 的 AIDS 患者常伴有多种机会性感染的并发症,因此需谨慎选择长疗程的全身糖皮质激素治疗。

6 治疗失败的处理

经过规范的抗 CMV 治疗后,患者病眼房水 CMV DNA 不降、反弹甚至持续升高或者临床症状体征不能改善,应考虑治疗失败。治疗失败的原因多数是由于患者免疫功能重建不良,也可能是由于病眼局部有效药物浓度不足或者发生 CMV 药物耐药引起。

CMV 发生耐药主要是由于关键基因,即 *UL97* 基因或 *UL54* 基因发生突变。耐药的危险因素来源于宿主、病毒以及抗病毒药物等各个方面,包括长期用药、局部组织中药物浓度不足、患者频繁中断治疗、初始病毒载量过高或者增殖活跃、CMV 病新发或者复发以及持续严重的免疫抑制状态等。

CMV 耐药一般发生在使用抗 CMV 药物 3~4 个月后^[46]。经有效抗 CMV 治疗后,CMV DNA 降低至 200 拷贝/mL 的中位时间为 21 d,初始病毒载量 > 50 000 拷贝/mL 的患者则时间更长。所以在抗病毒治疗 2 周内出现的持续病毒血症阳性,可以解释为治疗反应差,不能作为病毒耐药的预测指标,可通过表型和基因型检查加以排除;对于既往累计使用更昔洛韦或者缙更昔洛韦不少于 6 周,且经至少 2 周的足剂量抗病毒治疗后仍出现临床治疗失败的患者,则需高度警惕出现 CMV 临床耐药^[47-48]。

考虑患者治疗失败时,应根据 CMV 基因型和表型分析结果、患者的免疫状态、CMVR 的严重程度、既往 HAART 方案以及抗 CMV 用药史等制订二线治疗方案。早期复发主要是由于眼内药物浓度低所致,可适当增加眼内药物注射的剂量或者频次。维持期复发可再次使用相同的抗 CMV 方案重新诱导治疗。更昔洛韦耐药是最常见的 CMV 耐药类型,尤其多见于长期抗 CMV 治疗以及 CMV 治疗晚期复发的患者^[49]。缺乏基因型耐药检测实验室的医院,选择二线方案时应避免使用耐药机制相同的药物。大部分的耐更昔洛韦 CMV 是由 *UL97* 基因突变引起,对膦甲酸钠或西多福韦仍然敏感,交叉耐药相对少见^[50-51]。因此建议更昔洛韦治疗失败的患者可经验性给予膦甲酸钠、高剂量更昔洛韦(10.0 mg/kg/

次,1 次/12 h,静脉滴注)再次进行诱导治疗或采用小剂量更昔洛韦和膦甲酸钠联合治疗^[52]。有条件的患者,建议再次行玻璃体腔内注射治疗。对于细胞免疫功能重建困难的患者,建议行血清 HIV RNA 检测、HIV 耐药检测,必要时调整 HAART 方案。

7 预防

CMV 存在于精液、宫颈液、尿液和唾液中,可通过密切接触传播。CMV 血清阴性的 HIV 感染者,建议通过勤洗手等方法降低来自家庭成员间密切接触导致 CMV 感染的风险,使用安全套减少经性接触的 CMV 感染。非紧急情况下用血时,建议尽量使用 CMV 抗体阴性的血制品或者去白细胞血制品。

所有 HIV/AIDS 患者,均不建议使用更昔洛韦或者缙更昔洛韦等预防性抗 CMV 治疗^[53-54]。CD4⁺T 淋巴细胞数增长、细胞免疫功能恢复是预防 HIV/AIDS 患者发生 CMVR 的最有效措施,故所有 HIV 感染者均应接受 HAART,争取及早重建免疫功能。

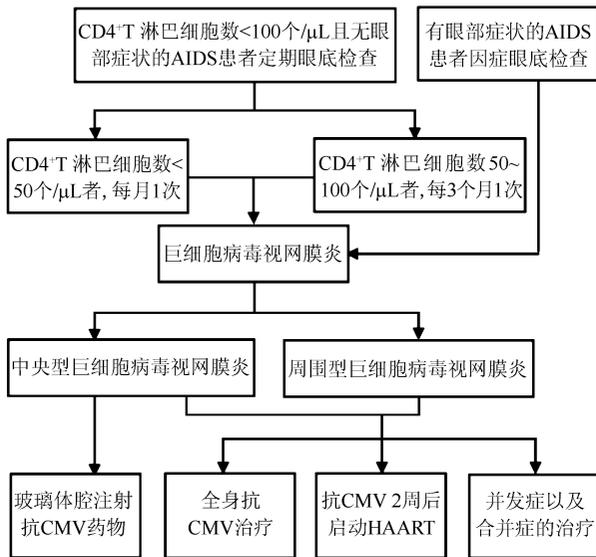
向 HIV/AIDS 患者宣教 CMVR 的早期临床表现,如飞蚊症、视力下降、视野缺损等,争取早发现、早治疗,尽量保留患者视力,降低失明风险。由于近半数的 CMVR 在早期并无症状,故建议 CD4⁺T 淋巴细胞数 < 100 个/ μ L 的患者,尤其是 < 50 个/ μ L 的患者,应由经验丰富的眼科医师行定期的眼底检查^[4,14,18]。建议 CD4⁺T 淋巴细胞数 < 50 个/ μ L 的患者,眼底检查频率为每月 1 次;CD4⁺T 淋巴细胞为 50~100 个/ μ L 的患者,眼底检查频率为每 3 个月 1 次。一旦出现视网膜病变,应积极开始抗 CMVR 的治疗。

在治疗过程中,所有患者均应定期行眼底镜检查,以监测治疗效果,降低复发风险,并及时发现 IRU;HAART 后即便是 CD4⁺T 淋巴细胞增长至 100 个/ μ L 以上的患者,CMVR 的复发率仍可达到 0.03/人年,因此建议有条件的患者终生眼科随访^[55]。

推荐意见七:建议 CD4⁺T 淋巴细胞数 < 50 个/ μ L 的 AIDS 患者每月 1 次行眼底检查,CD4⁺T 淋巴细胞数 < 100 个/ μ L 的 AIDS 患者每 3 个月 1 次行眼底检查,以及时发现 CMVR。

推荐意见八:CMVR 患者治疗中和治疗后均应定期进行眼底镜检查随访,以监测治疗效果和及时发现疾病复发。

8 艾滋病合并 CMVR 患者筛查流程图



注:CMV. 巨细胞病毒;HAART. 高效抗反转录病毒治疗

利益冲突 所有作者均声明不存在利益冲突

参与共识编写专家(按姓氏汉语拼音排序):

鲍志坚 陈桂文 房英杰 高中华 葛宇黎 郭永征 何涛
 洪亮 胡耀仁 黄冠成 蒋贤高 金灵肖 居红珍 李世波
 李晓峰 李月翠 凌乔 刘寿荣 楼莲青 卢伟力 罗艳
 马煦勤 邱济海 邱志红 沈巧凤 沈显元 盛艳 石勇明
 苏菲菲 黄建荣 童凤军 童永喜 王大勇 王炜 王伟洪
 王育新 王章善 吴南屏 夏小学 肖强古 许烂漫 许利军
 宣华 颜春晖 杨春 杨杰 杨劲 叶荣夏 喻剑华
 张德和 张海云 张军辉 郑南红 周春华 朱彪 朱梦飞
 学术秘书兼执笔:郭永征

参 考 文 献

[1] Jabs DA, Van Natta ML, Kempen JH, et al. Characteristics of patients with cytomegalovirus retinitis in the era of highly active antiretroviral therapy[J]. Am J Ophthalmol, 2002, 133(1): 48-61. DOI: 10.1016/s0002-9394(01)01322-8.

[2] Dieterich DT, Rahmin M. Cytomegalovirus colitis in AIDS: presentation in 44 patients and a review of the literature[J]. J Acquir Immune Defic Syndr, 1991, 4 Suppl 1:S29-35. DOI: 10.1186/1471-2334-11-25.

[3] Arribas JR, Storch GA, Clifford DB, et al. Cytomegalovirus encephalitis[J]. Ann Intern Med, 1996, 125(7): 577-587. DOI: 10.7326/0003-4819-125-7-199610010-00008.

[4] Sun HY, Peng XY, Li D, et al. Cytomegalovirus retinitis in patients with AIDS before and after introduction of HAART in China[J]. Eur J Ophthalmol, 2014, 24(2): 209-215. 10.5301/ejo.5000354.

[5] Luo J, Jing D, Kozak I, et al. Prevalence of ocular manifestations of HIV/AIDS in the highly active antiretroviral therapy (HAART)

era: a different spectrum in central south China[J]. Ophthalmic Epidemiol, 2013, 20(3): 170-175. DOI: 10.3109/09286586.2013.789530.

[6] Shi Y, Lu H, He T, et al. Prevalence and clinical management of cytomegalovirus retinitis in AIDS patients in Shanghai, China[J]. BMC Infect Dis, 2011, 11(1):326. DOI:10.1186/1471-2334-11-326.

[7] Jabs DA, Van Natta ML, Thorne JE, et al. Course of cytomegalovirus retinitis in the era of highly active antiretroviral therapy: 2. Second eye involvement and retinal detachment[J]. Ophthalmology, 2004, 111(12):2232-2239. DOI:10.1016/j.optha.2004.05.028.

[8] Chiou SH, Liu CY, Hsu WM, et al. Ophthalmic findings in patients with acquired immunodeficiency syndrome [J]. J Microbiol Immunol Infect, 2000, 33(1):45-48.

[9] Ausayakhun S, Watananikorn S, Ittipunkul N, et al. Epidemiology of the ocular complications of HIV infection in Chiang Mai[J]. J Med Assoc Thai, 2003, 86(5):399-406.

[10] Uemura A, Yashiro S, Takeda N, et al. Ocular complications in patients with human immunodeficiency virus infection[J]. Nippon Ganka Gakkai Zasshi, 2006, 110(9):698-702.

[11] Gharai S, Venkatesh P, Garg S, et al. Ophthalmic Manifestations of HIV Infections in India in the Era of HAART: Analysis of 100 consecutive patients evaluated at a tertiary eye care center in India [J]. Ophthalmic Epidemiol, 2008, 15(4):264-271. DOI:10.1080/09286580802077716.

[12] Wang J, You Q, Yang H, et al. Retinal findings in Chinese patients with HIV infection[J]. Ophthalmic Res, 2008, 40(2): 98-100. DOI:10.1159/000113888.

[13] Pathai S, Deshpande A, Gilbert C, et al. Prevalence of HIV-associated ophthalmic disease among patients enrolling for antiretroviral treatment in India: a cross-sectional study[J]. BMC Infect Dis, 2009, 9:158. DOI:10.1186/1471-2334-9-158.

[14] Wang Z, Jia R, Ge S, et al. Ocular complications of human immunodeficiency virus infection in eastern china [J]. Am J Ophthalmol, 2012, 153(2):363-369. e1. DOI:10.1016/j.ajo.2011.07.018.

[15] 速尼·J·加尔格(美). Wills 临床眼科彩色图谱及精要:葡萄膜炎[M]. 2版. 天津:天津科技翻译出版有限公司,2015.

Garg SJ. Color atlas & synopsis of clinical ophthalmology Wills eye institute: Uveitis [M]. 2nd. Tianjin: Tianjin Science & Technology Translation & Publishing Co, 2015. (in Chinese)

[16] 叶俊杰. 艾滋病眼底病变图谱[M]. 北京:人民卫生出版社,2017.

Ye JJ. Atlas of HIV/AIDS fundus diseases[M]. Beijing: People Medical Publishing House, 2017. (in Chinese)

[17] AIDSinfo. Guidelines for the prevention and treatment of opportunistic infections in HIV-infected adults and adolescents [EB/OL]. (2018-07-18) [2019-06-11]. https://aidsinfo.nih.gov/contentfiles/lvguidelines/adult_oi.pdf.

[18] 中华医学会感染病学分会艾滋病丙型肝炎学组, 中国疾病预防控制中心. 中国艾滋病诊疗指南(2018版)[J]. 中华临床

- 感染病杂志, 2018, 11 (6): 411-432. DOI: 10.3760/cma.j.issn.1674-2397.2018.06.002.
- AIDS and Hepatitis C Professional Group, Society of Infectious Diseases, Chinese Medical Association, Chinese Center for Disease Control and Prevention. Chinese guidelines for diagnosis and treatment of HIV/AIDS (2018)[J]. Chin J Clin Infect Dis, 2018, 11 (6): 411-432. DOI: 10.3760/cma.j.issn.1674-2397.2018.06.002. (in Chinese)
- [19] McCann JD, Margolis TP, Wong MG, et al. A sensitive and specific polymerase chain reaction-based assay for the diagnosis of cytomegalovirus retinitis[J]. Am J Ophthalmol, 1995, 120(2): 219-226. DOI: 10.1016/S0002-9394(14)72610-8.
- [20] 孔文君, 郭纯刚, 谢连永, 等. 获得性免疫缺陷综合征患者房水中细胞因子的检测[J]. 中华眼科杂志, 2017, 53(10): 746-753. DOI: 10.3760/cma.j.issn.0412-4081.2017.10.006.
- Kong WJ, Guo CG, Xie LY, et al. Cytokine analysis of aqueous humor in AIDS patients[J]. Clin J Ophthalmol, 2017, 53(10): 746-753. DOI: 10.3760/cma.j.issn.0412-4081.2017.10.006. (in Chinese)
- [21] Bowen EF, Wilson P, Cope A, et al. Cytomegalovirus retinitis in AIDS patients; Influence of cytomegaloviral load on response to ganciclovir, time to recurrence and survival[J]. AIDS, 1996, 10(13): 1515-1520. DOI: 10.1097/00002030-199611000-00009.
- [22] Holland GN. AIDS and ophthalmology: The first quarter century [J]. Am J Ophthalmol, 2008, 145(3): 397-408. DOI: 10.1016/j.ajo.2007.12.001.
- [23] Martin DF, Kuppermann BD, Wolitz RA, et al. Oral ganciclovir for patients with cytomegalovirus retinitis treated with a ganciclovir implant[J]. N Engl J Med, 1999, 340(14): 1063-1070. DOI: 10.1056/NEJM199904083401402.
- [24] Kempen JH, Jabs DA, Wilson LA, et al. Mortality risk for patients with cytomegalovirus retinitis and acquired immune deficiency syndrome[J]. Clin Infect Dis, 2003, 37(10): 1365-1373. DOI: 10.1086/379077.
- [25] Studies of Ocular Complications of AIDS Research Group. The AIDS Clinical Trials Group. The ganciclovir implant plus oral ganciclovir versus parenteral cidofovir for the treatment of cytomegalovirus retinitis in patients with acquired immunodeficiency syndrome: The ganciclovir cidofovir cytomegalovirus retinitis trial[J]. Am J Ophthalmol, 2001, 131(4): 457-467. DOI: 10.1016/S0002-9394(01)00840-6.
- [26] Musch DC, Martin DF, Gordon JF, et al. Treatment of cytomegalovirus retinitis with a sustained-release ganciclovir implant[J]. N Engl J Med, 1997, 337(2): 83-90. DOI: 10.1056/NEJM199707103370203.
- [27] Martin DF, Sierra-Madero J, Walmsley S, et al. A controlled trial of valganciclovir as induction therapy for cytomegalovirus retinitis [J]. N Engl J Med, 2002, 346(15): 1119-1126. DOI: 10.1056/NEJMoa011759.
- [28] Kempen JH, Jabs DA, Wilson LA, et al. Risk of vision loss in patients with cytomegalovirus retinitis and the acquired immunodeficiency syndrome [J]. Arch Ophthalmol, 2003, 121(4): 466-476. DOI: 10.1001/archophth.121.4.466.
- [29] Foscarnet-Ganciclovir Cytomegalovirus Retinitis Trial. 4. Visual outcomes. Studies of Ocular Complications of AIDS Research Group in collaboration with the AIDS Clinical Trials Group [J]. Ophthalmology, 1994, 101(7): 1250-1261.
- [30] 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.
- [31] Choopong P, Vivittaworn K, Konlakij D, et al. Treatment outcomes of reduced-dose intravitreal ganciclovir for cytomegalovirus retinitis [J]. BMC Infect Dis, 2016, 16(1): 164. DOI: 10.1186/s12879-016-1490-6.
- [32] Mathur G, Ratra D, Bhuibhar SS, et al. Clinical outcomes of retinal detachment surgery following cytomegalovirus retinitis in patients on highly active anti-retroviral therapy for acquired immune deficiency syndrome [J]. Ocul Immunol Inflamm, 2015, 23(5): 400-404. DOI: 10.3109/09273948.2014.999376.
- [33] Wong JX, Wong EP, Teoh SC. Outcomes of cytomegalovirus retinitis-related retinal detachment surgery in acquired immunodeficiency syndrome patients in an Asian population [J]. BMC Ophthalmol, 2014, 14(1): 150. DOI: 10.1186/1471-2415-14-150.
- [34] Jabs DA, Ahuja A, Van Natta ML, et al. Studies of the ocular complications of ARG: 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. DOI: 10.1016/j.ophtha.2015.02.033.
- [35] Althaus C, Loeffler KU, Schimkat M, et al. Prophylactic argon laser coagulation for rhegmatogenous retinal detachment in AIDS patients with cytomegalovirus retinitis [J]. Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol, 1998, 236(5): 359-364. DOI: 10.1007/s004170050091.
- [36] Davis JL, Hummer J, Feuer WJ. Laser photocoagulation for retinal detachments and retinal tears in cytomegalovirus retinitis [J]. Ophthalmology, 1997, 104(12): 2053-2060. DOI: 10.1016/S0161-6420(97)30059-1.
- [37] Ortega-Larrocea G, Espinosa E, Reyes-Teran G. Lower incidence and severity of cytomegalovirus-associated immune recovery uveitis in HIV-infected patients with delayed highly active antiretroviral therapy [J]. AIDS, 2005, 19(7): 735-738. DOI: 10.1097/01.aids.0000166100.36638.97.
- [38] Nguyen QD, Kempen JH, Bolton SG, 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.
- [39] 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.
- [40] 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.

[41] Karavellas MP, Song M, Macdonald JC, et al. Long-term posterior and anterior segment complications of immune recovery uveitis associated with cytomegalovirus retinitis [J]. *Am J Ophthalmol*, 2000, 130(1):57-64. DOI: 10.1016/S0002-9394(00)00528-6.

[42] Kempen JH, Min YI, Freeman WR, et al. Studies of ocular complications of ARG: 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.

[43] Modorati G, Miserocchi E, Brancato R. Immune recovery uveitis and human leukocyte antigen typing: a report on four patients[J]. *Eur J Ophthalmol*, 2005, 15(5):607-609. DOI: 10.1007/s10633-005-4781-6.

[44] Morrison VL, Kozak I, LaBree LD, et al. Intravitreal triamcinolone acetonide for the treatment of immune recovery uveitis macular edema[J]. *Ophthalmology*, 2007, 114(2):334-339. DOI: 10.1016/j.ophtha.2006.07.013.

[45] Sirimaharaj M, Robinson MR, Zhu M, et al. Intravitreal injection of triamcinolone acetonide for immune recovery uveitis [J]. *Retina*, 2006, 26(5):578-580. DOI: 10.1097/00006982-200605000-00013.

[46] Drew WL, Miner RC, Busch DF, et al. Prevalence of resistance in patients receiving ganciclovir for serious cytomegalovirus infection[J]. *J Infect Dis*, 1991, 163(4):716-719. DOI: 10.1093/infdis/163.4.716.

[47] Fisher CE, Knudsen JL, Lease ED, et al. Risk factors and outcomes of ganciclovir-resistant cytomegalovirus infection in solid organ transplant recipients[J]. *Clin Infect Dis*, 2017, 65(1):57-63. DOI: 10.1093/cid/cix259.

[48] Hantz S, Garnier-Geoffroy F, Mazon MC, et al. Drug-resistant cytomegalovirus in transplant recipients: a French cohort study [J]. *J Antimicrob Chemother*, 2010, 65(12):2628-2640. DOI: 10.1093/jac/dkq368.

[49] Jabs DA, Enger C, Dunn JP, et al. Cytomegalovirus retinitis and viral resistance: ganciclovir resistance. CMV Retinitis and Viral Resistance Study Group [J]. *J Infect Dis*, 1998, 177(3):770-773. DOI: 10.1086/514249.

[50] Plosa EJ, Esbenshade JC, Fuller MP, et al. Cytomegalovirus infection [J]. *Pediatr Rev*, 2012, 33(4):156-163. DOI: 10.1542/pir.33.4-156.

[51] Razonable RR. Antiviral drugs for viruses other than human immunodeficiency virus [J]. *Mayo Clin Proc*, 2011, 86(10):1009-1026. DOI: 10.4065/mcp.2011.0309.

[52] Mylonakis E, Kallas WM, Fishman JA. Combination antiviral therapy for ganciclovir-resistant cytomegalovirus infection in solid-organ transplant recipients [J]. *Clin Infect Dis*, 2002, 34(10):1337-1341. DOI: 10.1086/340101.

[53] Spector SA, McKinley GF, Lalezari JP, et al. Oral ganciclovir for the prevention of cytomegalovirus disease in persons with AIDS. Roche Cooperative Oral Ganciclovir Study Group [J]. *N Engl J Med*, 1996, 334(23):1491-1497. DOI: 10.1056/NEJM199606063342302.

[54] Wohl DA, Kendall MA, Andersen J, et al. Low rate of CMV end-organ disease in HIV-infected patients despite low CD4 + cell counts and CMV viremia; results of ACTG protocol A5030 [J]. *HIV Clin Trials*, 2009, 10(3):143-152. DOI: 10.1310/hct1003-143.

[55] Medina CA, Townsend JH, Singh AD. Manual of retinal diseases [M]. Switzerland: Springer International Publishing, 2016.

(收稿日期:2019-06-11)

(本文编辑:金建华)

• 读者 • 作者 • 编者 •

本刊可直接使用的医学缩略语

AIDS	获得性免疫缺陷综合征	HBeAg	乙型肝炎 e 抗原	PLT	血小板
Alb	白蛋白	HBsAg	乙型肝炎表面抗原	PT	凝血酶原时间
ALT	丙氨酸转氨酶	HBV	乙型肝炎病毒	RNA	核糖核酸
AST	天冬氨酸转氨酶	HCV	丙型肝炎病毒	RBC	红细胞
CDC	疾病预防控制中心	HIV	人类免疫缺陷病毒	TBil	总胆红素
Cr	肌酐	ICU	重症监护病房	WBC	白细胞
CT	计算机 X 线断层照像术	IFN	干扰素	WHO	世界卫生组织
DNA	脱氧核糖核酸	IL	白细胞介素	抗-HBs	乙型肝炎表面抗体
Hb	血红蛋白	MRI	磁共振成像	抗-HBc	乙型肝炎核心抗体
HBcAg	乙型肝炎核心抗原	PCR	聚合酶链反应	抗-HBe	乙型肝炎 e 抗体

