

人类免疫缺陷病毒感染的眼部并发症

黄蓉¹, 黄慧媛², 邢怡桥¹, 李敏³

基金项目: 国家自然科学基金(No. 81460087)

作者单位:¹(430060) 中国湖北省武汉市, 武汉大学人民医院眼科;²(530000) 中国广西壮族自治区南宁市, 广西医科大学研究生学院;³(530000) 中国广西壮族自治区南宁市, 广西壮族自治区人民医院眼科

作者简介: 黄蓉, 毕业于武汉大学, 硕士研究生, 研究方向: 玻璃体、视网膜疾病。

通讯作者: 李敏, 主任医师, 硕士研究生导师, 副院长, 眼科中心主任, 研究方向: 眼底病. limin00899@163.com

收稿日期: 2018-02-01 修回日期: 2018-06-29

Ocular complications of HIV infection

Rong Huang¹, Hui-Yuan Huang², Yi-Qiao Xing¹, Min Li³

Foundation item: National Natural Science Foundation of China (No. 81460087)

¹Department of Ophthalmology, Renmin Hospital of Wuhan University, Wuhan 430060, Hubei Province, China; ²Graduate School, Guangxi Medical University, Nanning 530000, Guangxi Zhuang Autonomous Region, China; ³Department of Ophthalmology, People's Hospital of Guangxi Zhuang Autonomous Region, Nanning 530000, Guangxi Zhuang Autonomous Region, China

Correspondence to: Min Li. Department of Ophthalmology, People's Hospital of Guangxi Zhuang Autonomous Region, Nanning 530000, Guangxi Zhuang Autonomous Region, China. limin00899@163.com

Received: 2018-02-01 Accepted: 2018-06-29

Abstract

• In recent years, with the widespread application of highly effective antiretroviral therapy (HAART), the incidence of human immunodeficiency virus (HIV) and acquired immunodeficiency syndrome (AIDS) related eye complications was significantly reduced. The absolute number of patients infected with HIV and AIDS increased year by year, and the survival rate increased and the survival time prolonged. The clinical manifestations of associated ocular complications in these patients are variable, affecting almost all ocular structures. At present, there is a lack of large-scale and long-term systematic observation of eye lesions in HIV-infected and AIDS patients in China. Misdiagnosis and missed diagnosis occur in many hospitals and even in some of the top-three hospitals. This not only delays the treatment of patients, but also easily cause iatrogenic transmission. Therefore, ophthalmologists and even other medical workers should enhance their knowledge of HIV/AIDS. This paper reviews the common

complications of non-infection, opportunistic infection, and immune reconstitution inflammatory response syndrome (IRIS) in the HIV/AIDS patients, and discusses the manifestations and research progress of posterior ocular complications of HIV/AIDS.

• KEYWORDS: human immunodeficiency virus; acquired immunodeficiency syndrome; ocular complications

Citation: Huang R, Huang HY, Xing YQ, et al. Ocular complications of HIV infection. *Guoji Yanke Zazhi (Int Eye Sci)* 2018;18(8):1411-1415

摘要

近年来,随着高效抗逆转录病毒治疗法(HAART)的广泛应用,人类免疫缺陷病毒(HIV)和获得性免疫缺陷综合征(AIDS)相关眼部并发症的发病率显著降低。而HIV感染者和AIDS患者数量逐年增加,且生存率提高、生存时间延长,这导致发生眼部并发症的患者绝对数增多。其相关眼部并发症临床表现多变,几乎影响所有眼部结构。目前我国对HIV感染者和AIDS患者的眼部病变缺乏大样本和长期的系统观察,且临床诊疗中有误诊和漏诊的情况发生,这不但延误治疗,而且极易引起医源性传播,故医务工作者应加强对HIV/AIDS的了解。本文对HIV/AIDS患者常见眼部非感染性、机会性感染并发症和免疫重建炎症反应综合征(IRIS)进行综述,探讨HIV/AIDS眼部并发症的表现和研究进展。

关键词: 人类免疫缺陷病毒; 获得性免疫缺陷综合征; 眼部并发症

DOI:10.3980/j.issn.1672-5123.2018.8.12

引用: 黄蓉, 黄慧媛, 邢怡桥, 等. 人类免疫缺陷病毒感染的眼部并发症. *国际眼科杂志* 2018;18(8):1411-1415

0 引言

根据2016年度世界艾滋病大会(IAC)和HIV研究预防大会(HIVR4P)报告,估计全球累计约存活3670万人类免疫缺陷病毒(HIV)/获得性免疫缺陷综合征(AIDS)患者(其中亚洲患者数仅次于非洲,位居世界第二),约1700万HIV/AIDS患者接受抗病毒治疗并取得疗效,有效抑制了艾滋病的流行,同时延长了患者的生存时间;但每年新发现感染者仍以123人/百万的速度增长,全球感染者绝对数日益增多,全世界要在2030年之前实现遏止AIDS蔓延的目标任重而道远^[1-3]。接受抗病毒治疗之前,有超过70%的HIV感染者和AIDS患者会出现眼部病变,症状不尽相同,多表现为视网膜病变、机会性感染、罕见肿瘤及神经眼科疾病^[4],1%~2%患者首发眼部病变^[5]。出现HIV眼部并发症的患者约77%处于世界卫生组织(WHO)HIV感染/AIDS临床分期Ⅲ期及以上^[6-7]。目前国内关于HIV眼部并发症的报道很

少。为了进一步提高眼科医师的认识,本文通过回顾近年国内外相关文献,根据 HIV 感染临床进展,对 HIV 各种常见眼部非感染性及机会性感染并发症最新研究进展进行总结,以期临床提供研究参考。

1 非感染性眼部并发症

1.1 HIV 视网膜病变

HIV 视网膜病变 (human immunodeficiency virus retinopathy, HIVR) 是 HIV/AIDS 患者最常见的非感染性眼部并发症,可发生在 50% ~ 70% 的 HIV 患者中^[8]。HIVR 可发生于结膜、视网膜和视神经,提示血-视网膜屏障的破坏,标志着 CD4⁺T 淋巴细胞数的降低和机会感染发生率的增加。单纯 HIVR 起病较为隐匿,且对视力影响较小,但仍可能会引起患者色觉异常、对比敏感度下降以及视野损害^[4]。棉绒斑是 HIVR 最常见的临床表现,多发生于后极部视盘旁的血管弓附近,数量与全身病情严重程度一致,棉绒斑增多提示合并新的感染或原发感染复发导致全身情况恶化。也有学者认为 HIV 病毒靶向攻击视网膜血管内皮细胞,导致微血管病变,特别是视网膜周边部缺血^[9]。眼底荧光血管造影 (fundus fluorescein angiography, FFA) 图像表现为显著的毛细血管无灌注区,出血遮挡背景荧光,微血管瘤处呈现高荧光^[10]。

1.2 HIV 相关视网膜视神经障碍

HIV 相关视网膜视神经障碍 (HIV-related neuroretinal disorder, HIV-NRD) 是感染 HIV 的患者因视网膜神经纤维层丢失、变薄引起的眼部并发症,诊断之前需排除巨细胞病毒性视网膜炎 (cytomegalovirus retinopathy, CMVR)、机会性感染^[11],在接受抗病毒联合治疗、血液 HIV 病毒拷贝量已被抑制及免疫重建的患者中仍可发生^[12]。多数临床研究发现, HIV-NRD 在 HIV 患者中发生率为 15% ~ 16%^[11-12],且 HIV 确诊 20a 后,其发生率可高达 51%,严重影响患者的视功能,可能造成低视力 (视力低于 0.5)、盲 (视力低于 0.1),甚至导致死亡率增加。HIV-NRD 患者对比敏感度严重损害,同时远近视力、视觉、色觉等均会受到不同程度影响,可能与视网膜神经节细胞 (retinal ganglion cells, RGCs) 死亡导致的视网膜神经纤维层变薄、视网膜血管管径变化有关,即使是拥有最佳矫正视力的 HIV-NRD 患者,其视觉质量也存在严重受损^[11]。

1.3 其他

Schaftenaar 等^[4]研究指出, HIV 患者视物模糊、流泪、异物感等眼部症状 (74%) 明显比正常人 (46%) 多,且更易出现睑缘炎 (18%)、干燥性角结膜炎 (50%)、翼状胬肉 (36%),并引起眼表功能的损害。此外,免疫细胞激活和淋巴细胞浸润会进一步损害泪腺和结膜,从而加速干燥性角结膜炎和翼状胬肉的发展^[13]。

2 机会感染性眼部并发症

2.1 巨细胞病毒感染

机会性感染一直是 AIDS 眼部并发症的主要源头,而巨细胞病毒 (cytomegalovirus, CMV) 是 AIDS 患者晚期最常见的眼部机会性感染病毒^[5],在高效抗逆转录病毒治疗法 (HAART) 之前约 30% 的 AIDS 患者可能感染 CMV^[14],而 HAART 的应用则使 CMV 感染率下降至 22%^[15]。中国东部地区, HIV 患者巨细胞病毒视网膜炎 (cytomegalovirus retinitis, CMVR) 患病率占 AIDS 眼部并发症的 10.5%^[16]。CMVR 是由 CMV 造成的进展性全层视网膜感染,病变最先累及周边视网膜^[17],是 AIDS 晚期最严重、最常见的眼部并发症^[8],约 1% 的 HIV 阳性患者以 CMVR 为首发症状^[8]。临床症状多为不同程

度视力下降、眼前黑影飘动或视野缺损^[18];眼底典型表现为进行性、坏死性视网膜炎,同时合并有视网膜血管炎,伴或不伴视网膜出血,呈“奶酪番茄酱样”视网膜炎^[8,19];周围可见黄白色颗粒全层视网膜坏死、水肿或渗出性视网膜脱离,或出现霜样树枝状视网膜血管炎^[20]等特殊类型病变;与眼底病变不相符的是玻璃体透明或反应轻微^[6];FFA 图像显示早期黄白色病变区 (坏死及出血) 遮挡背景荧光,病变区内血管荧光素渗漏,随着时间延长荧光增强,部分血管壁着染,病变晚期病变区域内不同程度荧光素渗漏^[10]。

CMVR 眼底表现复杂多样,常需与急性视网膜坏死、弓形体病视网膜炎、结核性视网膜脉络膜病变及视网膜血管炎相鉴别^[10],仅靠眼底表现很难确诊,因此实验室检查手段必不可少。Pathanapitoon 等^[21]用结膜刮片法诊断 CMVR,结果发现其敏感性仅为 12%,表明结膜刮片不适用于诊断 CMVR。环介导等温扩增 (loop-mediated isothermal amplification, LAMP) 玻璃体标本病毒检出率高、特异性强^[22],但玻璃体腔穿刺导致感染的风险增加。叶俊杰等发现在 AIDS 患者房水^[23]和泪液^[24]中可检测到 HIV 病毒。国外相关研究表明,前房水 CMV 聚合酶链反应 (polymerase chain reaction, PCR) 检测具有较高的敏感性和特异性,对于未经治疗或眼底改变不典型的 CMVR 患者,可作为病原学诊断依据;同时血浆和房水中白细胞介素-6 (IL-6)、白细胞介素-12 (IL-12)、Th1 介导的单核/巨噬细胞因子在抗病毒治疗前后均有显著改变^[25]。及时进行抗病毒联合治疗能减缓 CMVR 的发展速度,最终使多数患者达到临床治愈^[14],眼底表现为视网膜病变区域萎缩,被白色或灰白色瘢痕组织代替,色素脱失或堆积,病变周围视网膜组织水肿消退,色泽等恢复正常;相应的视网膜血管部分闭塞呈白线状;部分患视网膜脱离;部分合并视神经炎者出现不同程度视神经萎缩^[25]。

2.2 眼弓形虫感染

眼弓形体病 (ocular toxoplasmosis) 是第二位常见的 AIDS 患者眼部机会感染性并发症,其发生率为 1% ~ 2%^[26],可由先天性或后天性弓形虫感染获得,当 CD4⁺T、CD8⁺T 淋巴细胞数量明显减少时容易发病 (两者分别在弓形虫慢性、急性感染阶段发挥作用)^[27]。研究表明,50% 以上患眼弓形体病的 AIDS 患者同时伴有中枢神经系统弓形体病,弓形虫滋养体可能通过自由移动侵入视网膜,也可能躲藏在树突状细胞内,躲过人体免疫监视系统,进而特异性抗原刺激淋巴细胞后引起特异性免疫应答^[26]。多引起后极部葡萄膜炎,典型表现为坏死性视网膜炎、渗出性视网膜脉络膜炎以及玻璃体炎,同时也可能引起视神经改变和视神经视网膜炎。HIV/AIDS 患者眼弓形虫病易复发,几乎很难自行缓解。玻璃体、视网膜活检联合抗体滴定或 PCR 检测有助于此病的诊断。目前尚无能治愈眼弓形虫病的药物,只能限制弓形虫繁殖,但无法遏制该病复发^[28]。

2.3 水痘-带状疱疹病毒感染

水痘-带状疱疹病毒 (varicella zoster virus, VZV) 感染是 HIV 患者常见的机会性感染^[29],可引起坏死性疱疹病毒性视网膜炎 (necrotizing herpetic retinopathy, NHR), 其发病率 <1%^[30]。临床上分为急性视网膜炎坏死综合征 (acute retinal Necrosis, ARN) 和进行性外层视网膜炎坏死综合征 (progressive outer retinal necrosis, PORN)^[30]。

ARN 多发生于各年龄段健康人群或免疫功能受损不严重的 HIV 患者,患病人数以每年 0.5~0.63 人/百万的速度增长^[31],其诊断标准见参考文献[32],多累及单眼^[33]。临床上多表现为急性葡萄膜炎、玻璃体炎、闭塞性视网膜动脉血管炎、融合性坏死性视网膜炎^[34]。早期起病隐匿、缺乏特异性,诊断非常困难,因此及时进行眼内液的实验室检查很有必要^[31]。常规治疗为静脉注射更昔洛韦,但也有学者认为不进行抗病毒治疗,症状也能在 6~12wk 内得到控制^[30]。若继发引起视神经炎或视交叉损害则预后不理想^[35]。

PORN 多发生于免疫功能严重低下的 AIDS 患者,是常见的仅次于 CMVR 的机会感染性视网膜炎^[36]。有学者认为其仅发生于免疫缺陷导致的 VZV 机会性感染,且多数患者 CD4⁺T 淋巴细胞数量低于 50 个/ μL ^[30,37]。国内外报道的 HIV 合并 PORN 病例,多因短时间内无痛性中心视力下降、飞蚊症或周边视野缺失就医,而眼部仅表现为轻微炎症;眼底标志性改变为后极部或中周部多发性、非透明的黄白色坏死病灶,伴或不伴散在出血;最初仅感染外层视网膜,但很快会进展为视网膜全层坏死,并继发孔源性视网膜脱离和脉络膜视网膜炎萎缩,预后差,且目前无标准治疗方案,仍以联合抗病毒治疗为主^[30,36,38]。

2.4 梅毒螺旋体感染 眼部梅毒是梅毒螺旋体感染的严重表现。调查显示,眼部梅毒患者中 51%~70% HIV 阳性^[39-40],且通常发生在 HIV 感染早期,可累及包括脉络膜、视网膜、视乳头在内的眼部各结构^[25]。50% 以上 HIV 患者会有感染性及非感染性葡萄膜炎的表现,有的患者甚至以葡萄膜炎作为最初表现而就医^[41]。Ruiz-Cruz 等^[25]发现 HIV 合并眼部梅毒的患者血浆中 RANTES 趋化因子、白细胞介素-7 (interleukin-7, IL-7) 检出率比前房水中高,而巨噬细胞炎性蛋白 1 α (human macrophage inflammatory protein-1 α , MIP-1 α)、 γ 干扰素 (interferon- γ , IFN- γ)、MIP-1 β 、重组人粒细胞-巨噬细胞集落刺激因子 (granulocyte macrophage colony stimulating factor, GM-CSF)、IFN- α 2 等细胞因子则在前房水中检出率更高。

梅毒葡萄膜视网膜炎是 HIV 阳性患者最常见的感染性眼部疾病之一,不同于 CMV 感染引起以视网膜病变为主的眼部表现,HIV 合并梅毒感染眼部表现以视网膜脉络膜炎为主,其病变严重程度与 CD4⁺T 淋巴细胞数量下降无明显关系^[41]。临床表现多样,可引起前葡萄膜炎、中间葡萄膜炎、后葡萄膜炎以及全葡萄膜炎。研究显示,合并 HIV 感染者更易引起全葡萄膜炎,且更倾向于累及视神经,需与多种类型的自身免疫性葡萄膜炎、结核性葡萄膜炎、急性视网膜坏死等相鉴别,前者更易引起玻璃体混浊,多同时累及视网膜动脉、静脉和视乳头^[42-43]。因此对于糖皮质激素治疗无效者,更应高度怀疑本病。此外,在明确诊断之前,应避免全身应用大剂量糖皮质激素治疗,以免引起进一步免疫抑制^[42]。

3 免疫重建炎症反应综合征 经过 HAART 治疗,AIDS 患者免疫功能得到重建,机会性感染发生率和病死率显著降低,随着 CD4⁺T 淋巴细胞数量的恢复和增加,眼部并发症患病率显著下降。同时,患者血浆中 HIV 病毒检测可呈阴性,也可存在特异性淋巴细胞增殖反应低下,但这仅表明 HIV 病毒处于“冬眠”状态,且特异性免疫重建并不充分^[44],一旦停止治疗后,病毒数量可再次增加,因此抗 HIV 治疗不能中断^[45]。随着 HAART 治疗时间的延

长,在患者免疫功能重建的同时则可能出现免疫重建炎症反应综合征 (immune reconstitution inflammatory syndrome, IRIS),临床表现为已有疾病恶化或出现新发疾病,甚至引起死亡^[46]。IRIS 属于炎症反应,但其强度远远超出以往的炎症综合征,常在 3wk 内引起视网膜脱离^[30]。IRIS 发病机制可能是由于机体免疫力恢复,免疫系统攻击存留在视网膜组织中的 HIV 病毒,从而产生一系列眼内炎症反应,具体临床表现及诊断可参考文献[47]。IRIS 多出现于 HAART 治疗前机体 CD4⁺T 淋巴细胞较低而治疗后迅速增高的患者,CD4⁺T 淋巴细胞 <50 个/ μL 时,发生 IRIS 的危险性显著增高,其发生率约 15%~25%^[48]。

IRIS 根据非感染性因子或感染性致病菌的不同,分为非感染相关性 IRIS 及感染相关性 IRIS。非感染相关性 IRIS 中最常见的是免疫恢复性葡萄膜炎 (immune recovery uveitis, IRU)^[47],1998 年由 Karavellas 等^[49]首次提出,多在 HAART 治疗后 6mo 左右出现^[50]。最近一项流行病学调查发现,全球接受 HAART 的患者中,中国和美国 IRU 发生率分别为 16.9% 和 9.6%^[51]。IRU 同时也会增加黄斑前膜、黄斑囊样水肿、玻璃体黄斑牵引综合征、白内障等并发症的风险^[50],甚至可以发生晚期广泛性视网膜新生血管^[30]。除免疫功能重建外,玻璃体腔注射西多福韦被认为是另一个引起 IRU 的主要危险因素^[51-52]。合并 CMV 感染是感染相关性 IRIS 最常见的致病因素,患者出现 IRIS 后,机体发生视网膜血管炎症,继发性引起霜样树枝状视网膜血管炎,多双眼发病^[20,52-53],但国内也有单眼发病的报道^[54]。机体异常免疫激活的同时 HIV 也有再度复发的趋势^[4]。

IRIS 的出现并非意味 HAART 治疗的失败,而是随着免疫功能的恢复,机体重新开始发生免疫应答^[50]。所有 HIV/AIDS 感染者都应接受抗病毒治疗,尽早开始 HAART,避免 CD4⁺T 细胞过低引发一系列连锁反应,是预防 IRIS 发生的最重要手段^[55]。IRIS 主要发生 HAART 开始后的 6~18wk 内,这段时间要严密跟踪随访,对发生 IRIS 的患者做好早发现、早治疗的准备^[30,51]。CD4⁺T 淋巴细胞水平是 HIV/AIDS 患者机体免疫状态的最好体现,并与机会性感染的发生关系密切。CD4⁺T 淋巴细胞计数 ≤ 200 个/ μL ,特别是 ≤ 50 个/ μL 是发生 HIVR^[41]、CMVR^[14,18]、IRIS^[48] 的高危因素,同时会加重过敏性结膜炎^[1]、白内障^[56]等眼部病变的形成。国内有关于 CD4⁺T 淋巴细胞计数 <5 个/ μL ^[54],甚至是 0^[57]的报道。

4 小结

中国是世界上 HIV/AIDS 患者最多的国家之一。据国家疾控中心统计,截止 2017-03,中国存活的 HIV/AIDS 患者 9.1 万例,累计死亡 21.5 万例,尚有 30% 感染者未被发现无法治疗。随着 HIV/AIDS 患者不断增加,临床工作中接触 HIV/AIDS 患者的机会也不断增加。眼部表现是 HIV/AIDS 患者最常见的临床特征之一,因此需要在临床工作中提高诊治水平,发现原因不明的眼底棉絮斑、视网膜出血和微血管瘤、视网膜血管炎、血管旁大面积黄白色病灶等应立即进行血清 HIV 抗体的检测及常规眼底散瞳检查;对 CD4⁺T 淋巴细胞计数 <200 个/ μL 的患者进行系统眼科筛查;未经明确诊断者慎用糖皮质激素及免疫抑制剂治疗,以免加重病情;一旦明确诊断应立即给予治疗,以免贻误治疗时机,出现不可逆性视力丧失。

参考文献

- 1 Beyrer C, Shisana O, Baral SD, et al. The science of Durban, AIDS 2016. *J Int AIDS Soc* 2017;20(1):21781
- 2 Shacklett BL, Derdeyn CA, Folayan MO, et al. HIVR4P 2016, Partnering for Prevention: Conference Summary and Highlights. *AIDS Res Hum Retroviruses* 2017;33(8):749-759
- 3 Jabs DA, Van Natta ML, Pak JW, et al. Incidence of Intermediate-stage Age-related Macular Degeneration in Patients With Acquired Immunodeficiency Syndrome. *Am J Ophthalmol* 2017;179:151-158
- 4 Schaftenaar E, Khosa NS, Baarsma GS, et al. HIV-infected individuals on long-term antiretroviral therapy are at higher risk for ocular disease. *Epidemiol Infect* 2017;145(12):2520-2529
- 5 叶俊杰. 重视人类免疫缺陷病毒感染和获得性免疫缺陷综合征的眼部并发症. *中华眼科杂志* 2013;49(3):196-198
- 6 Martin-Odoom A, Bonney EY, Opoku DK. Ocular complications in HIV positive patients on antiretroviral therapy in Ghana. *BMC Ophthalmol* 2016;16:134
- 7 Kassa E, Rinke DWT, Hailu E, et al. Evaluation of the World Health Organization staging system for HIV infection and disease in Ethiopia: association between clinical stages and laboratory markers. *AIDS* 1999;13(3):381-389
- 8 Port AD, Orlin A, Kiss S, et al. Cytomegalovirus Retinitis: A Review. *J Ocul Pharmacol Ther* 2017;33(4):224-234
- 9 Jiramongkolchai K, Liu T, Arevalo JF. Peripheral Retinal Neovascularization with Vitreous Hemorrhage in HIV Retinopathy. *Case Rep Ophthalmol* 2017;8(2):353-357
- 10 Geng S, Ye JJ, Liu L Q, et al. Diagnosis and treatment of eye diseases associated with HIV infection and AIDS. *Zhonghua Yan Ke Za Zhi* 2009;45(12):1093-1098
- 11 Ashraf DC, May KP, Holland GN, et al. Relationship between Human Immunodeficiency Virus Neuroretinal Disorder and Vision-Specific Quality of Life among People with AIDS. *Ophthalmology* 2015;122(12):2560-2567
- 12 Jabs DA, Drye L, Van Natta ML, et al. Incidence and long-term outcomes of the human immunodeficiency virus neuroretinal disorder in patients with AIDS. *Ophthalmology* 2015;122(4):760-768
- 13 Jeng BH, Holland GN, Lowder CY, et al. Anterior segment and external ocular disorders associated with human immunodeficiency virus disease. *Surv Ophthalmol* 2007;52(4):329-368
- 14 Jabs DA, Ahuja A, Van Natta ML, et al. Long-term Outcomes of Cytomegalovirus Retinitis in the Era of Modern Antiretroviral Therapy: Results from a United States Cohort. *Ophthalmology* 2015;122(7):1452-1463
- 15 Jabs DA, Van Natta ML, Holbrook JT, et al. Longitudinal study of the ocular complications of AIDS: 1. Ocular diagnoses at enrollment. *Ophthalmology* 2007;114(4):780-786
- 16 Wang Z, Jia R, Ge S, et al. Ocular complications of human immunodeficiency virus infection in eastern china. *Am J Ophthalmol* 2012;153(2):363-369
- 17 Holland GN, Vaudaux JD, Jeng SM, et al. Characteristics of untreated AIDS-related cytomegalovirus retinitis. I. Findings before the era of highly active antiretroviral therapy (1988 to 1994). *Am J Ophthalmol* 2008;145(1):5-11
- 18 杨娅玲, 江睿, 何太雯, 等. 获得性免疫缺陷综合征合并巨细胞病毒视网膜炎 80 例患者的临床特点. *中华眼科杂志* 2014;50(3):197-202
- 19 Huang G, Jiang Q, Li M, et al. Retrospective study of cytomegalovirus retinitis complicated with acquired immunodeficiency syndrome. *Int J Clin Exp Med* 2015;8(6):9537-9542
- 20 Mao F, Wu J, Sun H, et al. Frosted branch angiitis in an AIDS patient with cytomegalovirus retinitis. *Int J Infect Dis* 2016;52:9-11
- 21 Pathanapitoon K, Ausayakhun S, Kunavisarut P, et al. Detection of cytomegalovirus in vitreous, aqueous and conjunctiva by polymerase chain reaction (PCR). *J Med Assoc Thai* 2005;88(2):228-232
- 22 Reddy AK, Balne PK, Reddy RK, et al. Development and evaluation of loop-mediated isothermal amplification assay for rapid and inexpensive detection of cytomegalovirus DNA in vitreous specimens from suspected cases of viral retinitis. *J Clin Microbiol* 2010;48(6):2050-2052
- 23 叶俊杰, 赵家良, 刘小伟, 等. 获得性免疫缺陷综合征患者眼房水中检测到人类免疫缺陷病毒一例. *中华眼科杂志* 2011;47(5):458-459
- 24 Han Y, Wu N, Zhu W, et al. Detection of HIV-1 viruses in tears of patients even under long-term HAART. *AIDS* 2011;25(15):1925-1927
- 25 Ruiz-Cruz M, Avila-Rios S, Ormsby CE, et al. Cytokine Profiles in Aqueous Humor and Plasma of HIV-infected Individuals with Ocular Syphilis or Cytomegalovirus Retinitis. *Ocul Immunol Inflamm* 2018;26(1):74-81
- 26 Ozgonul C, Besirli CG. Recent Developments in the Diagnosis and Treatment of Ocular Toxoplasmosis. *Ophthalmic Res* 2017;57(1):1-12
- 27 Cordeiro CA, Vieira E, Castro VM, et al. T cell immunoregulation in active ocular toxoplasmosis. *Immunol Lett* 2017;184:84-91
- 28 Jasper S, Vedula SS, John SS, et al. Corticosteroids as adjuvant therapy for ocular toxoplasmosis. *Cochrane Database Syst Rev* 2017;1:D7417
- 29 Steiner I, Kennedy PG, Pachner AR. The neurotropic herpes viruses: herpes simplex and varicella-zoster. *Lancet Neurol* 2007;6(11):1015-1028
- 30 Ittner EA, Bhakhri R, Newman T. Necrotising herpetic retinopathies: a review and progressive outer retinal necrosis case report. *Clin Exp Optom* 2016;99(1):24-29
- 31 Schoenberger SD, Kim SJ, Thorne JE, et al. Diagnosis and Treatment of Acute Retinal Necrosis: A Report by the American Academy of Ophthalmology. *Ophthalmology* 2017;124(3):382-392
- 32 Holland GN. Standard diagnostic criteria for the acute retinal necrosis syndrome. Executive Committee of the American Uveitis Society. *Am J Ophthalmol* 1994;117(5):663-667
- 33 Batische D, Eliasiewicz M, Zazoun L, et al. Acute retinal necrosis in the course of AIDS: study of 26 cases. *AIDS* 1996;10(1):55-60
- 34 陈之昭, 张梅. 获得性免疫缺陷综合征的眼部表现. *中华眼科杂志* 2005;41(6):563-571
- 35 Alghamdi A, Palich R, Calin R, et al. Atypical ocular manifestation of primary varicella zoster virus infection as the first manifestation of AIDS. *AIDS* 2016;30(4):674-676
- 36 Turno-Krecicka A, Boratynska M, Tomczyk-Socha M, et al. Progressive outer retinal necrosis in immunocompromised kidney allograft recipient. *Transpl Infect Dis* 2015;17(3):400-405
- 37 Lo PF, Lim R, Antonakis SN, et al. Progressive outer retinal necrosis: manifestation of human immunodeficiency virus infection. *BMJ Case Rep* 2015;2015:bcr2014207344
- 38 Sfeir M. Cytomegalovirus implicated in a case of progressive outer retinal necrosis (PORN). *J Clin Virol* 2015;69:86-90
- 39 Rishi E, Govindarajan MV, Biswas J, et al. Syphilitic uveitis as the presenting feature of HIV. *Indian J Ophthalmol* 2016;64(2):149-150
- 40 Oliver SE, Aubin M, Atwell L, et al. Ocular Syphilis - Eight Jurisdictions, United States, 2014-2015. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep* 2016;65(43):1185-1188
- 41 Tsen CL, Chen SC, Chen YS, et al. Uveitis as an initial manifestation of acquired immunodeficiency syndrome. *Int J STD AIDS* 2017;28(12):1224-1228

- 42 张锐,钱江,王朱健,等. 合并人免疫缺陷病毒感染的梅毒性葡萄膜视网膜炎的临床表现. 中华眼科杂志 2015;51(10):739-745
- 43 Kunavisarut P, Sirirungsi W, Pathanapitoon K, *et al.* Clinical manifestations of human immunodeficiency virus - induced uveitis. *Ophthalmology* 2012;119(7):1455-1459
- 44 王伟伟,叶俊杰. 获得性免疫缺陷综合征并发巨细胞病毒性视网膜炎的药物治疗现状和进展. 中华眼科杂志 2010;46(12):1148-1152
- 45 Sun HY, Peng XY, Li D, *et al.* Cytomegalovirus retinitis in patients with AIDS before and after introduction of HAART in China. *Eur J Ophthalmol* 2014;24(2):209-215
- 46 Murthy AR, Marulappa R, Hegde U, *et al.* Treatment guidelines and prognosis of immune reconstitution inflammatory syndrome patients: a review. *J Int Oral Health* 2015;7(4):92-95
- 47 马楠,叶俊杰. 眼免疫重建炎症反应综合征. 中华眼科杂志 2016;52(2):150-153
- 48 French MA, Lenzo N, John M, *et al.* Immune restoration disease after the treatment of immunodeficient HIV - infected patients with highly active antiretroviral therapy. *HIV Med* 2000;1(2):107-115
- 49 Karavellas MP, Lowder CY, Macdonald C, *et al.* Immune recovery vitritis associated with inactive cytomegalovirus retinitis: a new syndrome. *Arch Ophthalmol* 1998;116(2):169-175
- 50 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 Ophthalmic Inflamm Infect* 2016;6(1):41
- 51 Kempen JH, Min YI, Freeman WR, *et al.* Risk of immune recovery uveitis in patients with AIDS and cytomegalovirus retinitis. *Ophthalmology* 2006;113(4):684-694
- 52 Song MK, Azen SP, Buley A, *et al.* Effect of anti - cytomegalovirus therapy on the incidence of immune recovery uveitis in AIDS patients with healed cytomegalovirus retinitis. *Am J Ophthalmol* 2003;136(4):696-702
- 53 郝磊,卢宁,王莹. 霜样树枝状视网膜血管炎三例. 中华眼科杂志 2010;46(1):76-79
- 54 刘俊杰,黄宝宇,卢淑文,等. 获得性免疫缺陷综合征合并巨细胞病毒性霜样树枝状视网膜血管炎一例. 中华眼底病杂志 2016;32(5):540-542
- 55 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. *Ophthalmic Epidemiol* 2008;15(4):264-271
- 56 Pathai S, Lawn SD, Weiss HA, *et al.* Increased ocular lens density in HIV - infected individuals with low nadir CD4 counts in South Africa: evidence of accelerated aging. *J Acquir Immune Defic Syndr* 2013;63(3):307-314
- 57 叶俊杰,李海燕,孙鼎,等. 获得性免疫缺陷综合征并发巨细胞病毒性视网膜炎的临床分析. 中华眼科杂志 2005(09):40-43