

获得性免疫缺陷综合征患者巨细胞病毒性视网膜炎的治疗进展

杜磊 邢怡桥 陈长征

【摘要】 巨细胞病毒性视网膜炎(CMVR)是获得性免疫缺陷综合征(AIDS)患者最常见的眼后节机会性感染以及造成视力丧失的最主要原因。抗病毒药物的应用和个体化的治疗方案对于控制感染和减少复发频率,延长复发间隔时间方面已取得明显效果。全身应用高效抗逆转录酶病毒治疗法(HAART)对 CMVR 的预后产生了明显影响。但是治疗过程中免疫恢复性葡萄膜炎的出现正成为新的导致视力丧失的主要原因。

【关键词】 获得性免疫缺陷综合征/治疗; 巨细胞病毒视网膜炎/治疗; 免疫疗法; 综述文献

中图分类号:R774.11 R512.91

获得性免疫缺陷综合征(AIDS)患者全世界已经超过 4 000 万,巨细胞病毒性视网膜炎(CMVR)是其最常见的眼后节机会性感染,在高效抗逆转录酶病毒治疗法(HAART)即“鸡尾酒”疗法出现之前,37%的患者发生 CMVR。HAART 是抗人类免疫缺陷病毒(HIV)的药物联合治疗方法,可以有效抑制 HIV,增强机体免疫功能,减少机会性感染的发生。尽管 HAART 的出现使 CMVR 发生率下降,但 CMVR 仍是造成 AIDS 患者视力下降的首要原因^[1]。

目前认为 CMVR 的治疗应该个体化,并依据活动性视网膜炎的位置及患者的免疫状态来制订方案。单独应用 HAART 药物虽然可以通过提高免疫反应导致小范围周边部 CMVR 消退^[2],但是由于 CMVR 对 HAART 的反应持续时间不够长,因此有必要联合应用抗巨细胞病毒(CMV)药物,因为它不仅需要抑制 CMVR 发展外,还需要减少 HIV 病毒的复制,以减少发生免疫恢复性葡萄膜炎的风险。

对 CMVR 的治疗需要同时考虑患者的全身免疫状态,在绝大多数病例应同时应用全身与局部抗病毒方法^[3,4]。免疫系统严重受抑制者,抗病毒药物不能完全根除病原体,因此治疗包含两个阶段:一期称“诱导”,即以初始大剂量去控制新诊断或最近复发的感染;“维持”期终身治疗以低剂量的药物控制感染。另外,所有的持续性免疫受抑制者都有可能再发视网膜炎,具体的复发间隔时间取决于药物种类,给药途径和治疗持续时间。目前常用的抗 CMV 药物包括更昔洛韦(ganciclovir)、心磷脂更昔洛韦(valganciclovir)、膦甲酸(foscarnet)和西多弗韦(cidofovir)。临床以更昔洛韦眼内埋植和口服心磷脂更昔洛韦应用最多^[5]。

1 更昔洛韦

更昔洛韦为 CMV 的 DNA 聚合酶抑制剂,可以被整合入 CMV 的 DNA 而抑制 CMV 的复制,同时减少 HIV 病毒 p24

抗原的复制^[6]。研究显示^[7],在没有接受 HAART 治疗的患者,初次复发的间隔期口服更昔洛韦较短为 51 d,玻璃体腔内埋植较长为 216 d,两者联合应用再发间隔可延长为 380 d,明显增加了患者的生存期中位数,并降低了发生卡波氏肉瘤的风险^[8]。玻璃体腔内埋植更昔洛韦的优点包括^[9]:(1)更长的复发间隔期。对 HAART 治疗敏感的 AIDS 患者容易发生威胁黄斑部的 CMVR 的病变,这将严重损害其视力,而本方法可减少 CMVR 复发的数量和频数。(2)全身毒性反应较少见。局部应用药物对身体其他组织几乎无影响。(3)经济实用性。鉴于 HAART 治疗目前还比较昂贵而无法大规模开展,眼内埋植联合口服更昔洛韦延迟了 CMVR 的进展并显著降低了发生对侧 CMVR 和发生其它器官 CMV 的可能性。更昔洛韦埋植对全身性 CMV 感染或对侧眼的感染无效。在 12%~22% 的患者会发生埋植的并发症,包括:玻璃体积血、黄斑囊样水肿、视网膜前膜形成、眼内炎、屈光不正和视网膜脱离等^[10]。当埋植后 5~7 个月再发视网膜炎便提示药物已经释放完需要更换^[11],此时可将缓释装置取出加药后重新植入。目前更昔洛韦玻璃体腔内埋植已在临床上表现出较好的效果。

2 膦甲酸

膦甲酸是无机焦磷酸盐的类似物,为 CMV 的 DNA 聚合酶结合位点上焦磷酸盐的选择性抑制剂及 HIV 逆转录酶的部分抑制剂。AIDS 眼部并发症研究组^[12]的实验发现:更昔洛韦和膦甲酸在达到初期抗 CMV 治疗疗效相同,且在控制视网膜炎的进展方面无显著差异,但膦甲酸的副反应重而可能导致治疗中断。最初认为膦甲酸由于可以抗 HIV p24 抗原而在提高患者生存率上可能较更昔洛韦有优势,但后来研究发现更昔洛韦同样可以减少人类免疫缺陷病毒 p24 抗原的复制。以更昔洛韦治疗者生存率相对较低的真正原因在于:更昔洛韦与抗逆转录酶药物有协同导致粒细胞减少作用,迫使服用更昔洛韦者不得接受剂量较小的 HAART 治疗,从而相对降低了生存时间。

3 西多弗韦

西多弗韦二磷酸是西多弗韦在细胞内的活性代谢物,可竞争性的抑制 CMV 的 DNA 合成酶,有强效和长时间的抗 CMV 活性作用。西多弗韦可作为原发或复发 CMVR 的治疗药物,联合每周西多弗韦静脉滴注和每天口服更昔洛韦可以延长复发间隔期。目前研究显示:西多弗韦最明显的毒性作用为蛋白尿^[13],同时应用丙磺舒可以使之减少,大多数患者可以在西多弗韦停药后的数周内缓解^[11]。非感染性葡萄膜炎是西多弗韦常见的副反应,目前认为此型葡萄膜炎对局部的糖皮质激素治疗有效,但是如果继续应用西多弗韦仍可以复发。玻璃体内每 5 到 6 周注射 20 μg 西多弗韦对于控制 CMVR 有效果,但是对另侧眼和全身的抗 CMV 感染无作用,此方法的危险因素为玻璃体体积血,视网膜脱离和眼内炎。10 μg 剂量应用西多弗韦导致的非感染性葡萄膜炎发病率从 32% 减少到 2%;但是,此剂量却不足以防止视网膜炎的进展,且可以增加耐药的发生。Kestern 等^[13]发现 15 μg 剂量的西多弗韦联合丙磺舒很有效且副反应少,是值得推荐应用的方法。

4 非聚合酶抑制剂

福米韦生(fomivisen)反义核苷酸结合于 CMV 的 mRNA,延迟了 CMV 基因的转录,并因此减缓病毒的复制。它已被批准作为对其他抗 CMV 药物难治性 CMVR 的二线治疗药物,或其他药物有禁忌和无法耐受者。福米韦生以玻璃体内注射给药,对新诊断的 CMVR 同样有效^[16],复发间隔时间为 267~403 d。值得注意的是此间隔期与其他药物无可比性。因为用此药物的患者超过 60% 同时接受 HAART,且 20%~55% 同时口服更昔洛韦。与福米韦生注射有关的剂量依赖毒性效应有电生理紊乱、视野缺损、视网膜色素上皮病变、可逆性“牛眼样”黄斑病变、虹膜炎、眼内压上升等^[16-17]。其他正在研究中的非聚合酶抑制剂包括口服抑制病毒 DNA 的药物 BAY-384766、司韦单抗(sevirum ab, protovir)、马里巴韦(marribavir)等。

5 复发和耐药性

在持续免疫抑制者都可能复发 CMVR,主要因为抗 CMV 药物在理想的浓度并不能完全消除病毒颗粒,且玻璃体内的药物浓度经常为亚治疗量而不能完全抑制病毒。随治疗持续时间延长复发频率上升,复发间隔缩短,但复发并不意味着药物耐药性已发生。当发生复发时,应当先以同种药物的诱导量治疗 2 周,大多数病例能得到控制。如果患者对 2 周的诱导治疗无反应,则应该持续到 6 周,在 6 周的诱导治疗后 CMVR 仍未缓解时应考虑更换其他药物。超过 25% 的患者在经过 9 个月更昔洛韦治疗后会发生培养物耐药,当出现进展性的视网膜炎,对侧视网膜炎和眼外 CMV 感染时便提示耐药性已产生。CMV 病毒的 UL97 和 UL54 基因都可以发生突变而致耐药,CMV-DNA 的 V 区删除突变(多聚酶序列的 pol)已被鉴定可致多重耐药^[18]。

6 停药与 HAART 的关系

由于长期的抗 CMV 治疗与 CMV 病毒的 UL97 和 UL54 基因的转位突变出现有关^[19],因此在免疫反应已经由 HAART 恢复的 CMVR 患者,继续抗 CMV 治疗并不继续延长生存期或再发间隔,而且将置患者冒不必要的耐药和药物毒性的风险。对于他们选择适当的停药指征很重要,单独的 CD_4^+ T 细胞计数增加是不够的。在 CD_4^+ T 细胞计数升高的初期可以有特异性淋巴细胞增殖反应低下,提示此时的抗 CMV 特异性免疫重建并不充分^[20],尤其在 HAART 开始后不久。中断维持治疗的指征至少应包括以下:(1)视网膜炎必须完全静止(定义为视网膜膜和脉络膜的瘢痕静止无发展,无边界浑浊和视网膜白化,视网膜色素上皮萎缩区扩展不超过 750 μm);(2)升高的 CD_4^+ T 细胞计数超过 75~150 个细胞/ μl 至少 3 个月;(3)延长的再发间隔和至少 18 个月的 HAART 治疗。此外标准还包括下降的 HIV 数量($<200\sim 30\ 000$ 拷贝数/ml)和减少的病毒血症以及机体对 CMV 特异性淋巴细胞增殖反应(LPR)的恢复^[20]。在 HAART 治疗期间终止抗 CMV 的维持量治疗后 CMVR 和眼外 CMV 感染发生的累计概率在 48 周时分别为 2.2% 和 4.2%^[21],因此紧密随访和寻找眼和全身 CMV 复发的证据很重要,对临床显示有复发的患者应重建抗 CMV 治疗。

7 免疫恢复性葡萄膜炎(immune recovery uveitis)的治疗

随着 HAART 治疗的广泛展开,在患者的免疫功能得到一定恢复后,出现了新的免疫恢复性炎症。免疫恢复性葡萄膜炎是一种非感染性眼内炎症,发展于 HAART 治疗后 CD_4^+ T 细胞计数稳步升高的非活动性 CMVR 者^[22]。此类患者的免疫恢复定义为: CD_4^+ T 细胞计数从 50 个或多于 50 个/ μl 上升到 100 个/ μl 水平或更高。在 HAART 治疗过程中,它容易和复发早期的 CMVR 相混淆。与以前的认识不同,现在发现免疫恢复性葡萄膜炎是一种潜在的慢性的导致视力丧失的炎症。它可以在免疫系统恢复后发展数月或数年,并已成为 AIDS 患者新的视力丧失的主要原因。这种炎症的严重性与许多因素有关,包括:免疫重建的程度、眼外 CMV 抗原的数量、之前的治疗情况等^[23]。

随着对 HAART 疗法的推广,HAART 有反应者免疫恢复性葡萄膜炎的发病率达 16%~63%^[24],在受累视网膜面积超过 30% 的患者发生此病的风险更大^[25]。免疫恢复性葡萄膜炎的临床表现包括:严重的前房或玻璃体反应、全葡萄膜炎、视盘水肿和黄斑囊样水肿、视网膜前膜、白内障、玻璃体黄斑牵拉综合征、增生性玻璃体视网膜病变等,甚至可以发生晚期广泛性视网膜新生血管^[26]。目前关于发病机制有两种假说:一种认为是持续性 T 细胞介导的免疫激活了针对视网膜上非活动性感染抗原的抗体;组织病理学说则认为在颗粒状的脉络膜炎症中有巨噬细胞和浆细胞,而没有可辨的 CMV 抗原,提示免疫恢复性葡萄膜炎可能为永存的自身免疫反应。治疗免疫恢复性葡萄膜炎时用皮质醇激素能有效控制炎症和增进视力,而且很少导致 CMVR 复发。目前只有 D'Alessandro 等^[27]发现一例患者

在局部甾体激素注射之后引起了 CMVR 的复发, 对这名男性患者马上使用更昔洛韦进行诱导治疗后, CMVR 迅速得到控制。对于合并玻璃体黄斑牵拉综合征, 黄斑部视网膜前膜形成, 白内障和增生性玻璃体视网膜病变发生的免疫恢复性葡萄膜炎患者, 玻璃体手术将对视力的提高有很大帮助。

总之, 对 CMVR 的治疗一定是全身性和局部抗 CMV 药物的联合。全身治疗可采用更昔洛韦口服, 膦甲酸和西多弗韦静脉滴注等, 局部治疗可采用更昔洛韦玻璃体内埋植和玻璃体内注射等。由于采取了个体化的治疗策略和 HAART 的出现, 目前对于减少再发频率、延长再发间隔时间和提高生存率方面已取得了长足进步。但何时可以中断维持量治疗? 如何防治威胁视力的免疫恢复性葡萄膜炎? 这些棘手问题在治疗 CMVR 过程中尚待解决。

8 参考文献

- Holbrook JT, Jabs DA, Weinberg DV, et al. Visual loss in patients with cytomegalovirus retinitis and acquired immunodeficiency syndrome before widespread availability of highly active antiretroviral therapy. *Arch Ophthalmol*, 2003, 121: 99-107.
- Reed JB, Briggs JW, McDonald JC, et al. Highly active antiretroviral therapy-associated regression of cytomegalovirus retinitis; long-term results in a small case series. *Retina*, 2001, 21: 339-343.
- 赵家良. 获得性免疫缺陷综合征眼底改变. 见: 张承芬, 主编. 眼底病学. 北京: 人民卫生出版社, 1998. 664-672.
- 张荷珍综述. 获得性免疫缺陷综合征的眼部并发症概述. 国外医学眼科学分册, 1998, 22: 220-223.
- 王保君, 郭晓, 文杨华, 等. 巨细胞病毒性视网膜炎与获得性免疫缺陷综合征. *中华眼底病杂志*, 2002, 18: 89-91.
- Studies of Ocular Complications of AIDS Research Group in collaboration with AIDS Clinical Trials Group. Antiviral effects of foscarnet and ganciclovir therapy on human immunodeficiency virus p24 antigen in patients with AIDS and cytomegalovirus retinitis. *J Infect Dis*, 1995, 172: 613-621.
- Oral Ganciclovir European and Australian Cooperative Group. Intravenous versus oral ganciclovir; European/Australian comparative study of efficacy and safety in the prevention of cytomegalovirus retinitis recurrence in patients with AIDS. *AIDS*, 1995, 9: 471-477.
- Martin DF, Kuppermann BD, Wolitz RA, et al. Roche Ganciclovir Study Group: Oral ganciclovir for patients with cytomegalovirus retinitis treated with a ganciclovir implant. *N Engl J Med*, 1999, 340: 1063-1070.
- Martin DF, Dunn JP, Davis JL, et al. Use of the ganciclovir implant for the treatment of cytomegalovirus retinitis in the era of potent antiretroviral therapy; recommendations of the International AIDS Society-USA panel. *Am J Ophthalmol*, 1999, 127: 329-339.
- Guembel HO, Krieglsteiner S, Rosenkranz C, et al. Complications after implantation of intraocular devices in patients with cytomegalovirus retinitis. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol*, 1999, 237: 824-829.
- Martin DF, Ferris FL, Parks DJ, et al. Ganciclovir implant exchange. Timing, surgical procedure, and complications. *Arch Ophthalmol*, 1997, 115: 1389-1394.
- Studies of Ocular Complications of AIDS Research Group in collaboration with the AIDS Clinical Trials Group. Foscarnet-Ganciclovir Cytomegalovirus Retinitis Trial 4. Visual outcomes. *Ophthalmology*, 1994, 101: 1250-1261.
- Studies of Ocular Complications of AIDS Research Group in Collaboration with the AIDS Clinical Trials Group. Parenteral cidofovir for cytomegalovirus retinitis in patients with AIDS; the HPMPC peripheral cytomegalovirus retinitis trial. A randomized, controlled trial. *Ann Intern Med*, 1997, 126: 264-274.
- Studies of Ocular Complications of AIDS Research Group in collaboration with the AIDS Clinical Trials Group. Longterm follow-up of patients with AIDS treated with parenteral cidofovir for cytomegalovirus retinitis; the HPMPC Peripheral Cytomegalovirus Retinitis Trial. *AIDS*, 2000, 14: 1571-1581.
- Kersten A, Althaus C, Hudde T, et al. Intravitreal injection of cidofovir in cytomegalovirus retinitis. *Ophthalmologie*, 1998, 95: 602-606.
- Vitracene Study Group. A randomized controlled clinical trial of intravitreal fomivirsen for treatment of newly diagnosed peripheral cytomegalovirus retinitis in patients with AIDS. *Am J Ophthalmol*, 2002, 133: 467-474.
- Vitracene Study Group. Safety of intravitreal fomivirsen for treatment of cytomegalovirus retinitis in patients with AIDS. *Am J Ophthalmol*, 2002, 133: 484-498.
- Chou S, Miner RC, Drew WL. A deletion mutation in region V of the cytomegalovirus DNA polymerase sequence confers multidrug resistance. *J Infect Dis*, 2000, 182: 1765-1768.
- Baldanti F, Paolucci S, Parisi A, et al. Emergence of multiple drug-resistant human cytomegalovirus variants in 2 patients with human immunodeficiency virus infection unresponsive to highly active antiretroviral therapy. *Clin Infect Dis*, 2002, 34: 1146-1149.
- Gerna G, Piccinini G, Genini E, et al. Declining levels of rescued lymphoproliferative response to human cytomegalovirus (HCMV) in AIDS patients with or without HCMV disease following long-term HAART. *J Acquir Immune Defic Syndr*, 2001, 28: 320-323.
- Jouan M, Saves M, Tubiana R, et al. Discontinuation of maintenance therapy for cytomegalovirus retinitis in HIV-infected patients receiving highly active antiretroviral therapy. *AIDS*, 2001, 15: 23-31.
- Zegans ME, Walton RC, Holland GN, et al. Transient vitreous inflammatory reactions associated with combination antiretroviral therapy in patients with AIDS and cytomegalovirus retinitis. *Am J Ophthalmol*, 1998, 125: 292-300.
- Robinson MR, Reed G, Csaky KG, et al. Immune-recovery uveitis in patients with cytomegalovirus retinitis taking highly active antiretroviral therapy. *Am J Ophthalmol*, 2000, 130: 49-56.
- Nguyen QD, Kempen JH, Bolton SG, et al. Immune recovery uveitis in patients with AIDS and cytomegalovirus retinitis after highly active antiretroviral therapy. *Am J Ophthalmol*, 2000, 129: 634-639.
- Karavellas MP, Azen SP, MacDonald JC, et al. Immune recovery vitritis and uveitis in AIDS; clinical predictors, sequelae, and treatment outcomes. *Retina*, 2001, 21: 1-9.
- Wright ME, Suzman DL, Csaky KG, et al. Extensive retinal neovascularization as a late finding in human immunodeficiency virus-infected patients with immune recovery uveitis. *Clin Infect Dis*, 2003, 36: 1063-1066.
- D'Alessandro L, Bottaro E. Reactivation of CMV retinitis after treatment with subtenon corticosteroids for immune recovery uveitis in a patient with AIDS. *Scand J Infect Dis*, 2002, 34: 780-782.

(收稿日期: 2005-06-06)

(本文编辑: 韦纯义)

读者 · 作者 · 编者

本刊关于缩略语使用的要求

在摘要及正文中首次出现缩略语时应先写出其中文全称, 再括号写出其缩略语, 但缩略语之前不再要求写出英文全称。缩略语应尽量少用, 一篇文章内一般不宜超过 5 个, 不超过 4 个汉字的名词一般不使用缩略语, 以免影响文章的可读性。文题中不能使用缩略语。

本刊编辑部