

靶向血管内皮生长因子治疗眼新生血管的研究进展<sup>△</sup>

孙 靖 综述 李筱荣 审校

**Anti-VEGF strategies to control ocular neovascularization**

SUN Jing, LI Xiao-Rong

【Key words】 neovascularization; vascular endothelial growth factor; small interfering RNA

【Abstract】 Ocular neovascularization can breakdown the structure of eye, influence eye function and induce visual disorder at different levels. It is emergency for us to study the mechanisms of ocular neovascularization and find effective therapeutic regimen. Recently, vascular endothelial growth factor (VEGF) is found to be the most powerful and specified factor to stimulate hyperplasia endothelialis, and plays a key role in neovascularization. Anti-VEGF strategies to control ocular neovascularization including the intraocular injection of VEGF receptor chimeric protein, the neutralizing anti-VEGF monoclonal antibodies and the small interfering RNA are reviewed.

【Rec Adv Ophthalmol 2008;28(1):65-68】

【中图分类号】 R77 【文献标识码】 A

【文章编号】 1003-5141(2008)01-0065-04

【关键词】 新生血管;血管内皮生长因子;小干扰RNA

【摘要】 眼新生血管的形成严重破坏眼的结构和功能,引起不同程度的视力障碍,因此研究新生血管的生成机制并寻找有效的治疗方案是目前急需攻克的研究课题。血管内皮生长因子(vascular endothelial growth factor, VEGF)是目前发现的最为强大和专一的刺激内皮细胞增生的因子,在新生血管生成中起着中心作用。通过眼内注射 VEGF 受体嵌合蛋白、抗 VEGF 单克隆抗体、靶向 VEGF 小干扰 RNA 均可不同程度地抑制眼内新生血管生成。本文就靶向 VEGF 治疗眼新生血管的研究进展进行综述。

【眼科新进展 2008;28(1):65-68】

眼部新生血管由诸多眼病诱发生成,如糖尿病视网膜病变(diabetic retinopathy, DR)、视网膜中央静脉阻塞、老年性黄斑变性(age-related macular degeneration, AMD)、单疱病毒性角膜基质炎等,而新生血管的形成以及与其相伴的渗出、出血、增生等一系

收稿日期:2007-08-01 修回日期:2007-10-23 本文编辑:盛丽娜

作者简介:孙靖,女,1972年3月出生,博士,主治医师。联系电话:15902255096; E-mail: iitcs@sina.com

△基金项目:天津市自然科学基金资助(编号:06YFJMJC07200)

作者单位:300070 天津市,天津医科大学眼科中心

Received date: Aug 1, 2007 Accepted date: Oct 23, 2007

Foundation item: Natural Science Foundation of Tianjin (No: 06YFJMJC07200)

From the Eye Center of Tianjin Medical University, Tianjin 300070, China

列病理改变可严重破坏眼的结构和功能,引起严重的眼部并发症,导致患者不同程度的视力障碍,因此研究新生血管的生成机制并寻找有效的治疗方案是目前临床眼科医师急需攻克的研究课题。目前研究发现血管内皮生长因子(vascular endothelial growth factor, VEGF)是最为强大和专一的刺激血管内皮细胞增生的因子,在介导新生血管生成中起着中心作用,研究阻断其产物及生物学作用的药物,可明显抑制新生血管的生成。

**1 VEGF**血管新生是一个复杂的过程,受众多正性和负性调节因子的控制,2者的平衡使血管增生维持在生理范围内。当促血管新生因子增加和(或)抑制血管新生因子减少时,将导致血管增生。目前大量研究表明碱性成纤维细胞生长因子、血小板源性生长因子、表皮生长因子、VEGF等是重要的促血管新生因子<sup>[1-3]</sup>。VEGF是一种内皮细胞专一性丝裂原和血管新生强烈的刺激因子,是目前发现的作用最强和最专一的刺激内皮细胞增生因子<sup>[4]</sup>。它首先于1989年从牛的垂体滤泡星状细胞培养液中分离纯化,为一种外分泌碱性蛋白,由2个相同的多肽链通过二硫键构成二聚体,总蛋白相对分子质量为34 000~46 000。VEGF是一类糖蛋白,可与肝素结合。其家族有5个成员,人的VEGF基因全长14 kb,由8个外显子和7个内含子组成。VEGF有2个主要受体:flt-1和KDR,一般认为血管内皮细胞可大量表达这2种受体。当VEGF和受体特异性结合后,可激活蛋白激酶的活性,诱导受体磷酸化,从而引起细胞内许多酶和其他反应,发挥其生物学作用。

VEGF的表达受到多种因素的调节,其中组织缺氧、缺血最为重要,缺氧可引起体外培养的多种细胞产生VEGF。与眼内新生血管关系最密切的病理改变为缺血、缺氧和炎症。体内外研究表明VEGF在缺血、缺氧相关的眼内新生血管化过程中起关键性刺激作用。缺氧是一种可以上调VEGF在视网膜细胞表达并进而影响内皮细胞增生的重要因素。动物模型研究证实VEGF表达与眼内新生血管化存在时空对应关系。VEGF的mRNA和蛋白水平的表达在新生血管发生前升高,在新生血管退行后下降,通常新生血管发生的部位临近于VEGF高表达区。在猴眼中注入VEGF可产生视网膜缺血改变,也可引起

虹膜新生血管,反复多次注射可产生新生血管性青光眼,这表明在合适浓度下,单独的 VEGF 即可产生眼内新生血管性病变。眼内很多细胞都可产生 VEGF,包括视网膜色素上皮细胞、血管内皮细胞、周细胞、胶质细胞、神经元细胞<sup>[5]</sup>。糖尿病患者视网膜 VEGF 研究证明,DR 时各种视细胞 VEGF 表达增加,活动性 DR 患者房水及玻璃体中 VEGF 浓度增加<sup>[6]</sup>。上述研究表明:VEGF 在眼内新生血管的分子病理学演进中具有十分重要的作用。

## 2 抗 VEGF

**2.1 VEGF 受体嵌合蛋白 适体 (aptamer)** 是寡核苷酸配基,可以与特异的靶蛋白结合。VEGF 适体是一种合成的与细胞外 VEGF 特异性结合的 RNA 复合物,是脉络膜新生血管 (choroidal neovascularization, CNV) 治疗中具有发展前景的物质。EYE001 就是一种抗 VEGF<sub>165</sub> 适体,对人 VEGF 具有专一的高亲和性,其引起的异常免疫反应少,IA 期临床试验研究结果显示单次玻璃体注射这种适体 (EYE001) 可以稳定 83% 中心凹下 CNV 患者的视力,27% 患眼视力提高 3 行以上<sup>[7]</sup>。II 期临床试验显示适体多次玻璃体注射后 3 个月,88% 患者视力稳定或提高,25% 患者视力提高 3 行以上。当联合光动力学治疗时,视力提高 3 行或以上者占 60%<sup>[8]</sup>。Pegaptanib sodium (Macugen) 是美国 FDA 于 2005 年批准的一种抗 VEGF 适体,能够特异性抑制细胞外 VEGF 活性,多中心临床试验证实,对于渗出型 AMD 患者, Pegaptanib sodium 有延缓视力下降的作用。早期诊断与及时给予 Pegaptanib sodium 治疗,能够获得更好预后视力<sup>[9-11]</sup>。最近 Pegaptanib sodium 联合曲安奈德及光动力学对 CNV 三联治疗研究表明,联合治疗能明显提高患者视力,改善黄斑水肿<sup>[12]</sup>。Pegaptanib sodium 玻璃体内注射用于治疗糖尿病性黄斑水肿 II 期临床试验表明, Pegaptanib sodium 治疗组预后视力较好,中心视网膜厚度明显改善<sup>[13-14]</sup>。

**2.2 重组人抗 VEGF 单克隆抗体** 单克隆抗体能高度特异地与 VEGF 上抗原决定簇结合,阻断 VEGF 与血管内皮细胞上的受体结合,从而阻断血管生成的启动。因此,VEGF 单克隆抗体抑制了血管内皮细胞增生、新生血管的形成。VEGF 单克隆抗体不但具有高度特异性、均一性,同时又具有能被杂交瘤株无限传代、容易取得、对正常成熟的血管无影响、毒性低、产生耐药性的可能性小的优点。单克隆抗体还可以作为“导向药物”的载体,特异地杀伤靶细胞。因此,在抑制新生血管生成方面抗 VEGF 单克隆抗体是一种很有前途的药物。

Ranibizumab (Lucentis) 是由 Genetech 生产的重组人抗 VEGF 单克隆抗体片段 (rhu-Fab V2),其活性较广,可以和 VEGF 已知的 4 种异构体结合,并且能够穿透内界膜,玻璃体注射可以到达视网膜下间隙,

减少血管渗漏和血管形成。Krzystolic 等<sup>[15]</sup> 的实验发现玻璃体内注射 rhu-Fab V2 能够抑制猕猴激光诱导的 CNV 形成,并可减轻已形成 CNV 渗漏。Marina 和 Anchor 研究结果显示,Ranibizumab 每个月玻璃体注射 1 次,持续 1 a,95% 患者视力下降小于 3 行,而 40% 患者视力得到显著提高。基于此研究结果,Ranibizumab 于 2006 年 6 月获得 FDA 批准后正式上市,玻璃体内注射用于治疗新生血管性 AMD<sup>[16]</sup>。一项 2 a 多中心双盲对照研究表明,与光凝治疗和光动力疗法相比,玻璃体内 Ranibizumab 注射能提高患者平均视力,防止视力丧失<sup>[17-18]</sup>。Ranibizumab 玻璃体注射联合光动力疗法治疗新生血管性 AMD,治疗 1 a 后有 90.5% 患者视力下降小于 15 个字母,较单纯光动力疗法治疗效果显著<sup>[19]</sup>。玻璃体内给予 Ranibizumab 用于治疗临床显著糖尿病黄斑水肿。研究表明,Ranibizumab 能稳定或提高患者的矫正视力,减轻黄斑水肿<sup>[20]</sup>。Bevacizumab (Avastin) 是被批准用于癌症化疗药物的重组人抗 VEGF 单克隆抗体,由于其费用远比 Ranibizumab 低,尽管目前 FDA 尚未批准用于眼内,但有小样本研究表明,Bevacizumab 玻璃体注射能改善新生血管性 AMD 患者视力,减轻黄斑水肿和减少血管渗漏,有望用于 AMD 治疗,其作用机制及远期安全性还有待进一步的研究<sup>[21]</sup>。

**2.3 靶向 VEGF 的 RNA 干扰治疗** 尽管 VEGF 受体嵌合蛋白和重组人抗 VEGF 单克隆抗体都能抑制动物模型眼新生血管的形成,但要保持抑制疗效必须频繁给药,因此有必要进一步寻找作用持续时间更长的 VEGF 抑制因子。近年的研究发现,一些小的双链 RNA 可以高效、特异地促使体内特定基因 mRNA 降解,诱使细胞出现特定基因缺失的表型,这种技术即 RNA 干扰 (RNA interference, RNAi)。RNAi 是一种高度序列特异性的保守转录后基因沉默,它是由小干扰 RNA (small interference RNA, siRNA) 诱导引起的同源性基因抑制。siRNA 由 21 ~ 23 个核苷酸组成,通过结合与其有互补序列的 mRNA 并使其降解来达到靶基因表达的目的<sup>[22-24]</sup>。由于 RNAi 的研究在近几年出现了突破性进展,它连续 3 次被《Science》杂志评为年度十大科学成就之一 (2001 ~ 2003)。比较针对原癌基因设计的基因治疗策略中, RNAi 技术有着明显优势: RNAi 基因抑制效果确切,应用微量的 siRNA 即可使其编码致病基因产物的含量下降 90% 以上,甚至可以达到基因敲除效果;其次, RNAi 抑制具有严格序列特异性,治疗针对性强,因而应用此项技术能够同时抑制多个不同基因而不致相互干扰; RNAi 作用具有级联式放大效应和高穿透性,更适合恶性肿瘤的实验研究;此外, RNAi 序列识别的特异性可以对由野生型点突变形成的癌基因产生准确有效封闭效果,而对野生型基因没有影响;因此 RNAi 技术在疾病的基因治疗上具有广泛的应用前景。

目前这一新技术已经成功应用于抑制病毒复制和肿瘤发生中。在针对表皮生长因子受体胞外区 siRNA 抑制实验中发现,部分 siRNA 序列对表皮样癌细胞 A431 表皮生长因子受体表达抑制在 90% 以上;同时肿瘤细胞增生率降低,凋亡增加。制备针对 VEGF 及其受体的 siRNA 可获得对 VEGF 基因表达的特异性抑制。最近 Reich 等<sup>[25]</sup>研究表明,针对 VEGF mRNA 的 siRNA 可以抑制其基因表达并抑制激光诱导的鼠 CNV 发展。Tolentino 等<sup>[26]</sup>用激光诱导猴 CNV 后玻璃体内立即注射 VEGF siRNA,对照组注射 PBS,在注射后不同时间(15 d、22 d、29 d 和 36 d)眼底荧光血管造影显示,VEGF siRNA 注射组 CNV 面积明显小于对照组,而且无明显渗漏,而对照组荧光渗漏较强。VEGF siRNA 注射后 15 周观察,发现无炎症反应及视网膜电图改变,证明了其眼内注射的安全性、无毒性。蔡春梅等<sup>[27]</sup>制备针对人 VEGF 特异性短双链 RNA,可以明显降低人视网膜色素上皮细胞 VEGF 的表达,为 RNAi 治疗新生血管性眼病,尤其是 CNV 奠定了基础。目前抗 VEGF RNAi 治疗 AMD 的临床试验正在进行中。Kim 等<sup>[28]</sup>通过局部或全身应用针对 VEGF 及其受体的多种 siRNA,能够有效地防治单疱病毒引起的角膜新生血管形成和基质性角膜炎。

### 3 小结

目前对眼新生血管尚无理想治疗办法。基于 VEGF 在介导新生血管生成中起着中心作用,所以针对 VEGF 为靶向的眼内新生血管信号转导干预治疗是比较特异有效的治疗方法。目前 Ranibizumab、Pegaptanib sodium 以及他们的联合治疗已经显示了较好的短期疗效,但其远期疗效及可能的全身副作用还需进一步研究,利用 siRNA 技术防治眼新生血管的研究在国外刚刚起步,其全身应用的有效性和安全性尚待进一步研究。

### 参考文献

- 张忠红,栾洁.眼内新生血管与细胞因子[J].国际眼科杂志 2006;6(1):158-163.
- 李艳,李筱荣,袁佳琴.血管内皮生长因子及其受体与糖尿病视网膜病变[J].眼科新进展 Yanke Xinyinzhan 2006;26(8):629-631.
- 窦国睿,王雨生.生长因子在脉络膜新生血管生成的微环境中的多重作用[J].眼科新进展 Yanke Xinyinzhan 2006;26(9):706-709.
- 蒋瑶祁,彭辉灿.VEGF 家族及其受体与视网膜新生血管形成[J].国际眼科杂志 2006;6(5):1113-1116.
- Slomiany MG, Rosenzweig SA. Hypoxia-inducible factor-1-dependent and -independent regulation of insulin-like growth factor-1-stimulated vascular endothelial growth factor secretion[J]. J Pharmacol Exp Ther 2006;318(2):666-675.
- Famiglietti EV, Stopa EG, McGookin ED, Song P, LeBlanc V, Streeten BW. Immunocytochemical localization of vascular endothelial growth factor in neurons and glial cells of human retina[J]. Brain Res 2003;969(1):195-204.
- Eyetech Study Group. Preclinical and phase 1A clinical evaluation of an anti-VEGF pegylated aptamer (EYE001) for

- the treatment of exudative age-related macular degeneration[J]. Retina 2002;22(2):143-152.
- Eyetech Study Group. Anti-vascular endothelial growth factor therapy for subfoveal choroidal neovascularization secondary to age-related macular degeneration: phase II study results[J]. Ophthalmology 2003;110(5):979-986.
- Doggrell SA. Pegaptanib: the first antiangiogenic agent approved for neovascular macular degeneration[J]. Expert Opin Pharmacother 2005;6(8):1421-1423.
- Larsen M, Sander B, Villumsen JE, Haamann PH, La-Cour M, Lund-Andersen H. Treatment of neovascular age-related macular degeneration with intravitreal vascular endothelial growth factor inhibitor-secondary publication[J]. Ugeskr Laeger 2005;167(35):3301-3305.
- Gonzales CR. Enhanced efficacy associated with early treatment of neovascular age-related macular degeneration with pegaptanib sodium: an exploratory analysis[J]. Retina 2005;25(7):815-827.
- Liggett PE, Colina J, Chaudhry NA, Tom D, Haffner G. Triple therapy of intravitreal triamcinolone, photodynamic therapy, and pegaptanib sodium for choroidal neovascularization[J]. Am J Ophthalmol 2006;142(6):1072-1074.
- Cunningham ET Jr, Adamis AP, Altaweel M, Aiello LP, Bressler NM, D'Amico DJ, et al. A phase II randomized double-masked trial of pegaptanib, an anti-vascular endothelial growth factor aptamer, for diabetic macular edema[J]. Ophthalmology 2005;112(10):1747-1757.
- Starita C, Patel M, Katz B, Adamis AP. Vascular endothelial growth factor and the potential therapeutic use of pegaptanib (macugen) in diabetic retinopathy[J]. Dev Ophthalmol 2007;39:122-148.
- Krzystolic MG, Afshari MA, Adamis AP, Gaudreault J, Gragoudas ES, Michaud NA, et al. Prevention of experimental choroidal neovascularization with intravitreal anti-vascular endothelial growth factor antibody fragment[J]. Arch Ophthalmol 2002;120(3):338-346.
- Rosenfeld PJ, Rich RM, Lalwani GA. Ranibizumab: Phase III clinical trial results[J]. Ophthalmol Clin North Am 2006;19(3):361-372.
- Rosenfeld PJ, Brown DM, Heier JS, Boyer DS, Kaiser PK, Cheng CY, et al. Ranibizumab for neovascular age-related macular degeneration[J]. N Engl J Med 2006;355(14):1419-1431.
- Brown DM, Kaiser PK, Michels M, Boubrane G, Heier JS, Kim RY, et al. Ranibizumab versus verteporfin for neovascular age-related macular degeneration[J]. N Engl J Med 2006;355(14):1432-1444.
- Heier JS, Boyer DS, Ciulla TA, Ferrone PJ, Jumper JM, Gentile RC, et al. Ranibizumab combined with verteporfin photodynamic therapy in neovascular age-related macular degeneration: year 1 results of the focus study[J]. Arch Ophthalmol 2006;124(11):1532-1542.
- Chun DW, Heier JS, Topping TM, Duker JS, Bankert JM. A pilot study of multiple intravitreal injections of ranibizumab in patients with center-involving clinically significant diabetic macular edema[J]. Ophthalmology 2006;113(10):1706-1712.
- Avery RL, Pieramici DJ, Rabena MD, Castellarin AA, Nasir MA, Giust MJ. Intravitreal bevacizumab (Avastin) for neovascular age-related macular degeneration[J]. Ophthalmology 2006;113(3):363-372.
- Fire A, Xu S, Montgomery MK, Kostas SA, Driver SE, Mello CC. Potent and specific genetic interference by double-stranded RNA in *Caenorhabditis elegans*[J]. Nature 1998;391(6669):806-811.
- Sioud M. Therapeutic siRNAs[J]. Trends Pharmacol Sci 2004;25(1):22-28.
- Sorensen DR, Leirdal M, Sioud M. Gene silencing by systemic delivery of synthetic siRNAs in adult mice[J]. J Mol Biol 2003;327(4):761-766.
- Reich SJ, Fosnot J, Kuroki A, Tang W, Yang X, Maguire AM. Small interfering RNA (siRNA) targeting VEGF effectively inhibits ocular neovascularization in a mouse model[J]. Mol Vis 2003;9:210-216.
- Tolentino MJ, Brucker AJ, Fosnot J, Ying GS, Wu IH, Malik G, et al. Intravitreal injection of vascular endothelial

- growth factor small interfering RNA inhibits growth and leakage in a nonhuman primate, laser-induced model of choroidal neovascularization [J]. *Retina* 2004;24:132-138.
- 27 蔡春梅,孙葆忱,刘旭阳.短发夹 RNA 对人视网膜色素上皮细胞血管内皮生长因子表达的抑制[J]. *中华眼科杂志* 2006;42(4):334-337.

- 28 Kim B, Tang Q, Biswas PS, Xu J, Schifflers RM, Xie FY, et al. Inhibition of ocular angiogenesis by siRNA targeting vascular endothelial growth factor pathway genes: therapeutic strategy for herpetic stromal keratitis [J]. *Am J Pathol* 2004;165:2177-2185.

## 念珠菌性眼底感染性病变 1 例

周晓晴 钟一声

【中图分类号】 R774 【文献标识码】 A  
【文章编号】 1003-5141(2008)01-0068-01  
【关键词】 念珠菌;真菌;眼底感染

### 1 临床资料

患者,女,38岁,汉族。双眼视物不清20d余,于2007年5月21日入院。患者20d前行人工流产后高烧39℃持续2d,用抗生素类药物(具体不详)后体温下降至正常。右眼1周后出现眼前黑点,视物模糊,伴眼红、眼痛、畏光,期间无外伤史。曾在当地医院诊断为“右眼急性葡萄膜炎”,当时眼科检查:右眼视力0.06,房水闪辉(III),KP(-),瞳孔对光反应(+),玻璃体轻度混浊,眼底黄白色渗出;左眼1.0,其他检查无异常。予以地塞米松、青霉素静滴,妥布霉素及地塞米松球后注射。3d后左眼出现与右眼相同症状,视力降为0.1,遂改双眼同时妥布霉素及地塞米松球后注射,5月17日起地塞米松静滴加量1倍,患者觉视力下降明显,遂转入我院治疗,门诊拟“双眼葡萄膜炎”收住院。全身检查无异常。眼科检查:右眼0.05(小孔),左眼0.06(小孔);双眼前房均轻度混浊,房水闪辉(II),瞳孔药物性散大,虹膜纹理略模糊,晶状体清,玻璃体混浊。眼底:双眼视盘界清,C/D=0.3,视网膜平,黄斑中心凹未见反光;右眼底颞上近后极部黄白色团状渗出,略隆起,边界清楚,约2/3视盘大小,颞上一根静脉分支小片状出血;左眼底近后极部鼻上一处、鼻下两处黄白色团片状渗出,1/2~2/3视盘大小,均界清。眼压:右眼:9.7 mmHg(1 kPa=7.5 mmHg),左眼:10 mmHg。余未见异常。入院诊断为“双眼葡萄膜炎”,予以常规局部抗炎扩瞳治疗,第2天B超检查:双眼玻璃体内有大量混浊光点光团,视网膜局部见明显肿胀,未见视网膜脱离,提示:(1)玻璃体混浊;(2)视网膜炎?5月22日血白细胞 $14.1 \times 10^9 L^{-1} \uparrow$ ,中性粒细胞 $11.3 \times 10^9 L^{-1} \uparrow$ ,中性粒细胞80.1% $\uparrow$ ,淋巴细胞15.6% $\downarrow$ ,嗜酸性粒细胞0.0% $\downarrow$ ,血红蛋白 $91 g \cdot L^{-1} \downarrow$ ,其余ANA,CRP,RF,CIC,TPPA,HBV全套,HIV,血沉,肺支抗体检查均正常,血清巨细胞病毒 IgG 205.4 IU·mL<sup>-1</sup> $\uparrow$ ,IgM

205.4 IU·mL<sup>-1</sup>,予以地塞米松、先锋5号静滴,2d后加阿昔洛韦静滴。期间患者眼前节症状基本消失,但觉视物模糊加重。5月25日检查发现双眼玻璃体内混浊加重,团絮状明显,眼底团片状渗出增多扩大,似有丝状物与玻璃体内混浊物相连。追问病史,患者人流术前有霉菌性阴道炎,怀疑真菌性眼底感染性病变,遂予以福康唑静滴治疗,当天前房及玻璃体内穿刺取液行真菌涂片+培养,均阴性。患者5月28日转他院后于6月1日行双眼玻璃体切割治疗,术后诊断为“念珠菌性眼底感染性病变”,随访4个月双眼裸眼视力0.5,伴视物变形。

### 2 讨论

念珠菌性眼底感染性病变的常见感染途径分为内源性和外源性2种。内源性多发生于体弱多病的患者,患者可能并没有明显的免疫力低下,但多存在各种危险因素,如近期腹部手术、近期使用大量抗生素和糖皮质激素、插管留置体内、糖尿病、分娩、妊娠、恶性肿瘤等,偶尔未发现任何危险因素的患者也可出现该病症<sup>[1]</sup>。外源性多发生于健康人,主要由手术、眼外伤、真菌性角膜炎等引起。本例患者为内源性感染,患者近期行人流创伤性手术,考虑为阴道霉菌经子宫内创伤处血行转移,加之应用大剂量抗生素引起。

念珠菌血行转移到眼内可先发生脉络膜炎,也可发生视网膜炎,或者从玻璃体病变开始。初期临床表现与全葡萄膜炎相似,临床上误诊后常应用大剂量抗生素及糖皮质激素,可使感染加重,当玻璃体内出现明显绒球样混浊时即标志着眼内炎的发生。晚期该病与细菌性眼内炎相似,反复玻璃体取材真菌培养也可呈阴性,常被误诊为细菌性眼内炎而贻误治疗。本例患者发病早期未能迅速明确病因而对症治疗,致使病情加重,故认识本病各阶段临床表现对早期诊断、治疗及预后都十分重要。

### 参考文献

- 1 彭晓燕.感染性眼底病的分析与诊断.见:王宁利,赵家良,谢立信,主编. *眼科学* [M]. 北京:北京协和医科大学出版社;2007:130-135.

收稿日期:2007-10-17 修回日期:2007-11-02 本文编辑:董建军  
作者单位:200025 上海市,上海交通大学附属瑞金医院眼科