

# 艾滋病合并慢性乙型肝炎患者 视网膜病变的临床分析

刘罡<sup>1</sup>, 曾义岚<sup>2</sup>, 陈竹<sup>2</sup>, 胡蓉<sup>2</sup>, 王丽<sup>2</sup>, 蔡琳<sup>2</sup> (1.四川省肿瘤医院, 成都 610041; 2.成都市公共卫生临床医疗中心, 成都 610066)

**摘要:** 目的 研究AIDS合并CHB患者的视网膜病变的临床特征及治疗效果。方法 对65例AIDS合并CHB患者进行间接检眼镜检查, 总结其视网膜病变的眼部症状、眼底情况、CD4<sup>+</sup>T淋巴细胞水平、治疗及转归等情况。结果 患者视网膜病变主要表现为视网膜棉絮斑(29例)、出血(12例)、血管异常(6例)、巨细胞病毒性视网膜炎(CMVR)(16例)和全葡萄膜炎(2例)。发生视网膜病变患者的CD4<sup>+</sup>T细胞计数多小于200细胞/ $\mu$ l(61例, 93.8%); 且随着CD4<sup>+</sup>T细胞计数的下降, 眼部病变的发生率随之上升( $P < 0.05$ )。经治疗后, 棉絮斑及出血均在3个月内消退, 但可出现新病灶; CMVR患者的治疗有效率是81.3%(13例), 但有4例患者在停药3~4周内复发。结论 AIDS合并CHB患者的视网膜病变主要表现为棉絮斑、出血、血管异常和巨细胞病毒性视网膜炎, 多见于CD4<sup>+</sup>T细胞计数较低者, 且发病率随着CD4<sup>+</sup>T细胞计数降低而增加。AIDS合并CHB患者应常规行眼科检查, 以期早期诊断和早期治疗视网膜病变。

**关键词:** 获得性免疫缺陷综合征; 肝炎, 乙型, 慢性; 视网膜病变; T淋巴细胞

## Clinical characteristics of retinopathy in patients with acquired immunodeficiency syndrome merged with chronic hepatitis B

LIU Gang<sup>1</sup>, ZENG Yi-lan<sup>2</sup>, CHEN Zhu<sup>2</sup>, HU Rong<sup>2</sup>, WANG Li<sup>2</sup>, CAI Lin<sup>2</sup> (1.Cancer Hospital of Sichuan, Chengdu 610041, China; 2.Public Health Clinical Center of Chengdu, Chengdu 610066, China)

**Abstract: Objective** To explore the clinical characteristics and therapeutic efficacy of retinopathy in acquired immunodeficiency syndrome (AIDS) merged with chronic hepatitis B (CHB). **Methods** Total of 65 cases with AIDS merged with CHB was examined by indirect ophthalmoscopy, and the eye symptom, fundus change, CD4<sup>+</sup>T cell count, therapia and turnover of patients with retinopathy were analyzed. **Results** The retinopathy was including cottonwool patches (29 cases), hemorrhage (12 cases), ascellum vascellum (6 cases), cytomegalovirus retinitis (16 cases) and panuveitis (2 cases). The CD4<sup>+</sup>T lymphocyte count was lower than 200 cells/ $\mu$ l mostly (93.8%), while the morbidity rised with the descended CD<sup>+</sup>4 T lymphocyte count. After therapy, the cottonwool patches and hemorrhage resolved in three months, while the effective rate of cytomegalovirus retinitis (CMVR) was 81.3%, but 4 cases recurred in three to four weeks after withdrawal. **Conclusions** The main characteristics of retinopathy in AIDS merged with CHB are cottonwool spot, hemorrhage, ascellum vascellum and CMVR, mostly appear in patients with lower CD4<sup>+</sup>T lymphocyte count, increased incidence along with CD4<sup>+</sup>T cell count reduced. AIDS with CHB patients should be examined by ophthalmology examination routinely, which is important for early diagnosis and treatment of retinopathy.

**Key words:** Acquired immunodeficiency syndrome; Hepatitis B, chronic; Retinopathy; T lymphocytes

获得性免疫缺陷综合征(acquired immunodeficiency syndrome, AIDS)即艾滋病, 由感染人类免疫缺

陷病毒(human immunodeficiency virus, HIV)所致。在AIDS病程中, 有50%~70%的患者可能发生视网膜病变, 造成视力下降、视野缺损、甚至失明, 严重影响患者的生活质量<sup>[1]</sup>。AIDS视网膜病

变包括微血管病变等非感染性视网膜炎，巨细胞病毒、弓形体引起的感染性视网膜炎以及免疫重建性葡萄膜炎等<sup>[2]</sup>。部分AIDS患者合并HBV感染，因HBV持续复制可能出现反复肝功能异常，甚至缓慢进展到肝硬化，也可能存在一定程度的免疫功能低下。本研究对AIDS合并CHB患者进行眼科检查，以期发现早期视网膜病变，达到早诊断、早治疗、改善预后的目的。

## 1 资料与方法

**1.1 一般资料** 选择2009年1月至2013年12月成都市公共卫生临床医疗中心收治的AIDS合并CHB患者，进行视力、视敏度及间接检眼镜等眼科检查，将其中65例合并视网膜病变的患者纳入研究，年龄17~69岁，平均年龄41.3岁。HIV-1抗体阳性均经成都市疾病预防控制中心蛋白印证试验确证，诊断均符合《艾滋病诊疗指南（2011版）》的诊断标准<sup>[3]</sup>，CHB诊断符合《慢性乙型肝炎防治指南（2010年版）》<sup>[4]</sup>。

**1.2 方法** 总结视网膜病变的患者的眼部症状、眼底筛查情况、治疗及转归等临床资料，并对眼部情况与CD4<sup>+</sup>T细胞计数进行分析。

**1.3 统计学处理** 应用SPSS 13.0软件进行分析，计量资料以 $\bar{x} \pm s$ 表示，计数资料用率表示，两样本均数比较采用 $t$ 检验，计量资料比较采用 $\chi^2$ 检验， $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

## 2 结果

**2.1 眼部症状** 入组患者以视力下降（54/65，83.1%）为主要症状，其他症状如眼前有漂浮物、飞蚊症、视力缺损、视野暗点等。

**2.2 眼底筛查情况** 65例患者中，单眼患病者21例，双眼患病者44例。

**2.2.1 视网膜棉絮斑**共29例，其中男性22例，女性

7例，多为双眼，可见后极部有形态不一、大小不等、新旧交替的灰白色棉絮状病灶。

**2.2.2 视网膜出血**共12例，其中男性10例，女性2例，多为双眼，可见后极部火焰状出血，极少数为周边部点状出血，部分患者伴有Roth斑。

**2.2.3 视网膜血管异常**共6例，其中男性5例，女性1例。可见微血管瘤、血管扩张、血管变细甚至闭塞。

**2.2.4 巨细胞病毒性视网膜炎（cytomegalovirus retinitis, CMVR）**共16例，其中男性11例，女性5例，多为单眼发病。表现为视网膜呈白色颗粒状边沿的病损，常沿血管分布，玻璃体轻度混浊，常伴有视网膜出血；合并静脉周围炎者可见特征样血管鞘，呈“霜样”。

**2.2.5 全葡萄膜炎**共2例，均为男性单眼发病。表现为前段虹膜睫状体炎，玻璃体内可见炎性颗粒，视网膜血管迂曲。

**2.3 眼部病变与CD4<sup>+</sup>T细胞计数的关系** 发生视网膜病变患者的CD4<sup>+</sup>T细胞计数多小于200细胞/ $\mu$ l（61例，93.8%）；且随着CD4<sup>+</sup>T细胞计数的下降，眼部病变的发生率随之上升（ $P < 0.05$ ），见表1。

**2.4 治疗及转归** 治疗上以高效抗逆转录病毒治疗（HAART）AIDS为主。HBV治疗主要包括抗病毒、免疫调节、抗纤维化和对症治疗，其中抗病毒治疗是关键，只要患者具备抗HBV治疗的适应证，经充分沟通后，选择相应的抗病毒药物。其中，对于未进行HAART和近期不需要进行HAART的患者（CD4<sup>+</sup>T淋巴细胞 $> 500/\mu$ l），选用Peg-IFN- $\alpha$ 或阿德福韦酯等无抗HIV活性的药物。对于需同时进行抗HBV和抗HIV治疗的患者，优先选用拉米夫定加替诺福韦酯，或恩曲他滨加替诺福韦酯。对于正在接受有效HAART的患者，若HAART方案中无

表1 眼部病变与CD4<sup>+</sup>T细胞计数的关系（例）

CD4 <sup>+</sup> T细胞计数（细胞/ $\mu$ l）	例数	棉絮斑	出血	血管异常	CMVR	全葡萄膜炎
< 50	39	17	9	3	10	0
50 ~ 100	14	7	1	2	3	1
101 ~ 200	8	3	2	0	2	1
> 200	4	2	0	1	1	0
合计	65	29	12	6	16	2

抗HBV药物, 选用Peg-IFN- $\alpha$ 或阿德福韦酯治疗<sup>[4]</sup>。CMVR患者采用更昔洛韦全身用药, 先使用诱导剂量(5 mg/kg, 2次/日, 静脉输注), 2周后改为维持量(5 mg/kg, 1次/日, 每周5~7天), 维持治疗4~8周; 其余患者采取对症治疗以缓解局部症状。经治疗后, 棉絮斑及出血均在3个月内消退, 但可出现新病灶; CMVR患者的有效率为81.3% (13例), CMVR患者中有4例在停药3~4周内病情复发, 表现为原有病灶范围扩大或出现新病灶。部分患者眼部病变未愈即死于其他的AIDS并发症。

### 3 讨论

据统计, 在艾滋病感染者病程中, 眼部并发症是最常见的并发症之一, 其中最常见的是非感染性视网膜病变(棉絮斑、出血、血管异常等)和(或)机会性感染(巨细胞病毒性视网膜炎、全葡萄膜炎、带状疱疹、虹膜睫状体炎等)以及Kaposi肉瘤、眼眶淋巴瘤等机会性肿瘤<sup>[5]</sup>。

HIV感染者在病程中可能发生不同程度的视网膜微血管病变, 最常见的表现为局灶性缺血, 产生棉絮斑; 还可表现为后极部视网膜火焰状出血、周边部视网膜点状出血及微血管瘤。棉絮斑常表现为新旧交替, 新鲜的棉絮斑呈乳白色、边界模糊, 陈旧的棉絮斑则呈灰白色、边界清楚。棉絮斑可自行吸收, 无需特殊治疗, 但其吸收后可致局部变薄, 并留有轻度的色素紊乱; 眼底荧光血管造影可发现病变区无灌注, 且有血管渗漏<sup>[6]</sup>。血管病变早期患者, 鼻侧和颞侧动、静脉呈间断性或串珠样狭窄; 中期患者伴随血管旁有火焰状出血, 周边小血管呈虫噬状改变, 晚期患者可见视网膜中央静脉充盈迟缓及迂曲怒张<sup>[7]</sup>。微血管病变的发生可能与HIV感染血管内皮细胞、免疫复合物形成、红细胞凝集引起血流变学异常等因素有关。较低的CD4<sup>+</sup>T淋巴细胞计数是HIV视网膜病变的高危因素, 且发病率随患者免疫功能的恶化而增加<sup>[8]</sup>。因此, 对于CD4<sup>+</sup>T淋巴细胞计数<200 细胞/ $\mu$ l的AIDS患者, 建议常规做眼科检查, 但同时还要注意与糖尿病眼底病变、高血压动脉硬化后出血等疾病鉴别, 以防误诊、误治<sup>[7]</sup>。

HIV感染者由于免疫缺陷, 最终均可发生机会性感染, 可引起视网膜病变的病原体有巨细胞病毒、单纯疱疹病毒、水痘疱疹病毒、梅毒螺旋体、卡氏肺孢子菌、弓形虫、白色念珠菌、新型隐球菌、荚膜组织胞浆菌、分枝杆菌等。巨细胞病毒性视网膜炎(CMVR)是AIDS患者中最常见危及视力的机会性感染, AIDS患者中约37%发生CMVR<sup>[9]</sup>。当AIDS患者CD4<sup>+</sup>T淋巴细胞计数低于100/ $\mu$ l时, 1年内约有25%的患者可发生CMVR, 多为单眼发病, 常有无痛性视觉障碍, 重者可发生视网膜脱落, 部分患者以CMVR为AIDS的首发症状。诊断CMVR需依靠典型的眼底表现及临床病史, 但少数不典型病例或疑有混合感染时, 可考虑作玻璃体或视网膜活检, 检测玻璃体中的抗巨细胞病毒抗体或在视网膜组织中寻找巨细胞病毒抗原或巨细胞病毒包涵体。近来, 使用PCR检测病毒DNA, 诊断快速可靠。典型的CMVR可表现为颗粒型或暴发型(或水肿型), 前者多位于眼底周边部, 表现为轻~中度的颗粒状混浊斑, 伴有不同程度的视网膜水肿, 很少有出血; 后者多位于眼底后极部, 表现为外观致密、大片融合的灰黄色坏死灶, 常伴卫星灶及出血。病变区域内, 视网膜血管呈现程度不等的狭窄、阻塞和血管白鞘。病变鲜有自限或自愈的报道, 一般认为此病应早期治疗, 否则可在数周内进展为全层视网膜坏死。CMVR的治疗包括两个方面, 一方面通过抗艾滋病病毒治疗进行免疫重建<sup>[10]</sup>, 另一方面为抗巨细胞病毒治疗, 首选更昔洛韦全身用药, 先应用诱导剂量(5 mg/kg, 2次/日, 静脉给药), 2周后改为维持量, 可采取继续静脉给药(5 mg/kg, 1次/日, 每周5~7天), 或口服给药(1 g/次, 3次/日), 维持治疗4~8周, 可适当延长维持用药时间以减少复发。还可采取更昔洛韦眼内注射, 但需警惕医源性眼内炎、医源性视网膜脱离、眼压一过性增高、玻璃体出血等不良反应<sup>[11]</sup>。重者可联用地塞米松10 mg/d静滴, 3~7天后改为泼尼松口服40~60 mg/d, 逐渐减量至停药, 疗程2~8周。若有眼前节炎症, 可局部滴用醋酸可的松眼液、双氯芬酸钠眼液等<sup>[12]</sup>。

对于HIV合并HBV感染的患者, 在抗病毒治

疗方案的选择上应慎重,遵循《慢性乙型肝炎防治指南(2010年版)》<sup>[4]</sup>。指南<sup>[4]</sup>中明确提出,对于符合CHB抗病毒治疗标准的AIDS患者应实施抗病毒治疗。对一过性或轻微ALT升高[(1~2)×ULN]的患者,应当考虑肝组织活检。对于未进行HAART和近期不需要进行HAART的患者(CD4<sup>+</sup>T淋巴细胞>500/μl),应选用无抗HIV活性的药物进行抗HBV治疗,例如Peg-IFN-α或阿德福韦酯。对于需同时进行抗HBV和抗HIV治疗的患者,应优先选用拉米夫定加替诺福韦酯,或恩曲他滨加替诺福韦酯。对于正在接受有效HAART的患者,若HAART方案中无抗HBV药物,则可选用Peg-IFN-α或阿德福韦酯治疗。对于拉米夫定耐药患者,应当加用替诺福韦酯或阿德福韦酯治疗。当需要改变HAART方案时,除患者已经获得HBeAg血清学转换并完成足够的巩固治疗时间,不应在无有效药物替代前就中断抗HBV的有效药物<sup>[4]</sup>。

由于视网膜病变可能给AIDS患者带来严重不良后果,当患者的CD4<sup>+</sup>T淋巴细胞计数>200细胞/μl时,建议每6~12个月检查眼部1次;当CD4<sup>+</sup>T淋巴细胞计数<200细胞/μl,建议每3个月检查眼部1次。同时,眼科医生对于不明原因的非感染性血管病变性眼底病变、反复发作的虹膜睫状体炎、眼部带状疱疹、不易治愈的角膜炎,或者高危人群出现视力下降或眼前浮游物等眼部症状时,要考虑到HIV感染的可能,做到早期筛查、早期诊断、早期治疗<sup>[13]</sup>;同时在检查、治疗过程中,采取有效的自

我防护措施,将职业暴露的可能性降到最低。

#### 参考文献

- [1] 张晓涓,欧穗珍,沈念. AIDS患者眼病损害的临床分析[J]. 临床眼科杂志,2011,19:251-253.
- [2] 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,2009,23:158-169.
- [3] 中华医学会感染病学分会艾滋病学组. 艾滋病诊疗指南(2011版)[J]. 中华临床感染病杂志,2011,4:321-330.
- [4] 中华医学会肝病学会, 中华医学会感染病学分会. 慢性乙型肝炎防治指南(2010年版)[J]. 中国肝脏病杂志(电子版),2011,3:40-56.
- [5] 曹丽. 获得性免疫缺陷综合征的眼部表现[J]. 国际眼科杂志,2009,9:393-394.
- [6] 李宏军. 艾滋病眼病影像鉴别图谱[M]. 北京: 人民卫生出版社. 2008:4.
- [7] 程田志, 刘荣志, 李红军. 艾滋病合并眼底病变的形态学研究[J]. 中国医学创新,2009,6:34-35.
- [8] 杨娅玲, 石英, 何太雯, 等. 艾滋病合并HIV视网膜病变85例临床分析[J]. 中国艾滋病性病,2010,16:1-3.
- [9] 周宝桐, 刘正印. 艾滋病常见机会性感染诊断和治疗[J]. 传染病信息,2006,19:241-244.
- [10] 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,2008,15:264-271.
- [11] 奇瑞玲, 菲利普, 吴卓智. 更昔洛韦眼球内注射治疗AIDS合并CMV视网膜炎2例[J]. 中国性病艾滋病杂志,2008,14:70-71.
- [12] 朱翠萍. 艾滋病合并巨细胞病毒性视网膜炎的诊断与治疗[J]. 中国医疗前沿,2011,6:59-60.
- [13] 尹宛峡, 何昌. 首诊眼科病人感染艾滋病病毒症状分析[J]. 河南预防医学杂志,2010,21:101.

收稿日期: 2014-01-19

#### · 消息 ·

### 《中国肝脏病杂志(电子版)》官方微博已开通

《中国肝脏病杂志(电子版)》已开通官方微博(<http://weibo.com/zggzbzz>), 并已经通过新浪官方机构认证。扫描二维码(见封底)即可关注。杂志官方微博的开通, 进一步加强了与国内外学者/作者的交流, 拓展了即时沟通渠道, 也是对外发布信息、宣传的一个窗口。

今后, 杂志编辑部将充分利用微博交流平台, 及时发布一些相关信息。热诚欢迎广大读者经常关注、参与交流、沟通。

本刊编辑部