

Case Report of a Child with Acute Lymphoblastic Leukemia Complicated with CMV Retinitis and the Literature Review

Beibei Zhao, Qiang Lin, Ailian Guo, Hailong He*

Hematology Department, Soochow University Affiliated Children's Hospital, Soochow

Email: aizhaobei@126.com

Received: Dec. 2nd, 2013; revised: Dec. 6th, 2013; accepted: Dec. 10th, 2013

Copyright © 2014 Beibei Zhao et al. This is an open access article distributed under the Creative Commons Attribution License, which permits unrestricted use, distribution, and reproduction in any medium, provided the original work is properly cited. In accordance of the Creative Commons Attribution License all Copyrights © 2014 are reserved for Hans and the owner of the intellectual property Beibei Zhao et al. All Copyright © 2014 are guarded by law and by Hans as a guardian.

Abstract: CMV Retinitis (Cytomegalovirus Retinitis), which is characterized by “pizza” fundus change, is one of the opportunistic infection of immunocompromised patients, caused by systemic application of immunosuppressant and chemotherapy drugs considering human immunodeficiency virus (HIV) infection or acquired immunodeficiency syndrome. CMV retinitis often occurs in AIDS patients while it is rare in children with acute lymphocytic leukemia. This paper reported a case of a child with acute lymphoblastic leukemia complicated with CMV retinitis and reviewed the related literature of CMV retinitis to make a further understanding of this kind of disease for clinicians.

Keywords: Cytomegalovirus Retinitis; Acute Lymphoblastic Leukemia; Child

儿童急性淋巴细胞白血病并发巨细胞病毒性视网膜炎一例并文献复习

赵贝贝, 林 强, 郭爱连, 何海龙*

苏州大学附属儿童医院血液科, 苏州

Email: aizhaobei@126.com

收稿日期: 2013 年 12 月 2 日; 修回日期: 2013 年 12 月 6 日; 录用日期: 2013 年 12 月 10 日

摘 要: 巨细胞病毒性视网膜炎(Cytomegalovirus Retinitis)以“比萨饼样”眼底改变为特征, 是免疫缺陷患者的机会性感染之一, 考虑人类免疫缺陷病毒感染或获得性免疫缺陷综合征, 全身应用免疫抑制剂及化疗药物所致。常发生在艾滋病患者中, 而在儿童急性淋巴细胞性白血病患者中却少见。本文报道儿童急性淋巴细胞白血病并发巨细胞病毒性视网膜炎一例, 并对巨细胞病毒性视网膜炎相关文献进行复习, 进一步让临床医师了解这类疾病。

关键词: 巨细胞病毒性视网膜炎; 急性淋巴细胞性白血病; 儿童

1. 引言

巨细胞病毒性视网膜炎(Cytomegalovirus Retinitis)是免疫缺陷患者的机会性感染之一, 患者发生眼部病变表明其免疫受损程度重于无眼部病变者, 是预后不

*通讯作者。

良的征兆^[1]。文献报道艾滋病合并 CMV 视网膜炎约 37%, 骨髓移植的白血病患者出现巨细胞病毒性视网膜炎发生约为 2%~3%^[2,3]。以化疗为主的急性淋巴细胞白血病(ALL)并发巨细胞病毒性视网膜炎罕见。文献中的病例报道也较少, 我们在此报道一例儿童急性

淋巴细胞性白血病(ALL)并发巨细胞病毒性视网膜炎并文献复习。

2. 病例资料

患儿,女,10岁,于2010-12出现左颌下淋巴结肿大,约3 cm × 3 cm大小,2011-01行左颌下肿物切除术+扁桃体切除术,快速病理报告:淋巴结高度反应性增生。骨髓涂片示:原+幼32%,免疫分型T系(CD3CD45CD5CD7),染色体检测报告:核型分析未见明显异常,融合基因阴性。诊断淋巴母细胞性白血病(T系)。按ALL2008CCLG方案高危组进行治疗,诱导疗程33天达完全缓解,在以后的疗程中曾有败血症伴感染性休克,脑膜炎等。经抢救治疗好转,2012-04完成所有方案进入维持治疗。2012-11因“右眼不适伴视物受限二周”在某医院眼科就诊,专科检查右眼上野视物不清,眼底镜见:右颞下区分支V区广泛火焰状出血,伴棉绒斑,黄斑水肿不明显。结合病史初步诊断眼底出血。入血液专科检查:血常规(本院,2012-11):白细胞: $1.1 \times 10^9/L$ 、红细胞: $3.32 \times 10^{12}/L$ 、血红蛋白: 107 g/L、血小板计数: $122 \times 10^9/L$ 、中性粒细胞绝对值: $0.79 \times 10^9/L$ 。查外周血CMV-DNA: 7.38×10^6 copies/ml,尿液中巨细胞病毒DNA: 5.40×10^3 copies/ml, CD4绝对数为 300 uL^{-1} 。骨髓检查正常, MRI、腰椎穿刺等检查排除颅内复发,按眼底出血治疗,视野较前无明显恢复。转至某眼科专科医院就诊, OCT(见图1)。房水核酸病毒定量CMV阳性,考虑眼底部CMV病毒感染。给予1) 停止维持化疗; 2) 更昔洛韦 5 mg/kg q12 h × 14天,后改为qd × 14天; 3) 大剂量丙种球蛋白 1 g/Kg 每月一次。1个月后专科医院复诊,眼底镜检明显好转, OCT提示水肿消失,但视野仍缺失。继续口服更昔洛韦并恢复维持化疗,2个月后期开始视力逐渐好转。2013-06因粒细胞缺乏伴发热咳嗽5天再次入院,临床诊断败血症,上呼吸道感染。经抗细菌,真菌,病毒治疗,患儿体温恢复正常, CD4绝对数为 74 uL^{-1} ,但右眼又出现视物不清,眼前有漂浮物,同时左眼视物亦模糊,再经专科就诊,考虑巨细胞病毒性视网膜炎复发并进展。改用磷酸钠抗病毒并继续口服更昔洛韦。定期复查外周血及T细胞亚型, CD4+绝对数在 40 uL^{-1} 至 385 uL^{-1} 之间。目前患儿右眼有光感,不能视物,左眼视力下降。

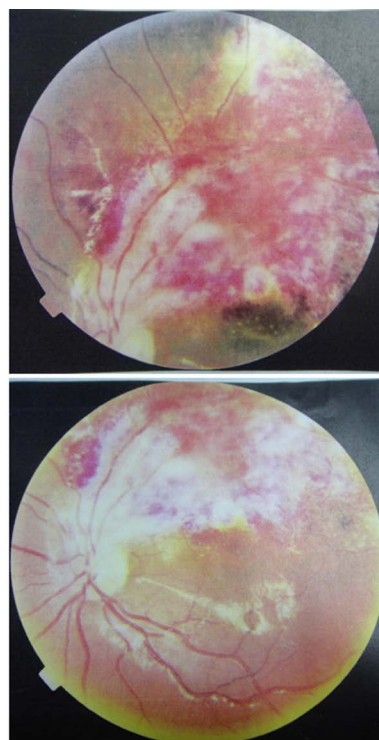


Figure 1. The right eye's OCT examination results of the child in some eye hospital
图1. 儿童在眼科医院的OCT检查结果

3. 讨论

人类巨细胞病毒(Humancytomegalovirus, HCMV)感染非常普遍,人类是它的唯一宿主。HCMV在发达国家的感染率为30%~70%,我国人群的感染率为80%。机体免疫功能正常时, HCMV在感染细胞内复制水平低下,通常表现为无症状或轻微症状的亚临床不显性感染和潜伏感染,少数有临床症状。当机体免疫功能,尤其是细胞免疫功能受到抑制时,如器官移植、人类免疫缺陷病毒感染、恶性肿瘤、先天性免疫缺陷综合征等, HCMV可被再次激活,从而持续高水平的复制,产生有严重临床症状的HCMV感染性疾病。在接受器官或骨髓移植的患者中发生率为10%~30%^[4],视网膜是受累靶器官之一。CMV视网膜炎在白血病主要见于进行造血干细胞移植者,文献报道发病率为2%~3%^[2,3],而在非移植的白血病患者, CMV视网膜炎是罕见的并发症。此病特征为慢性进展性全层视网膜坏死,部分最终导致部分失明。

CMV视网膜炎的诊断主要依靠病史、CMV相关实验室检查及眼底镜,典型的CMV视网膜炎可表现为爆发型或颗粒型,前者表现为大片融合的灰黄色视

网膜坏死灶，伴有出血及血管炎，并常见卫星灶，多位于眼底后极部；后者多位于周边部，视网膜坏死灶表现为沿血管周围散在分布，其边缘呈黄白色颗粒状，视网膜有不同程度的水肿，很少有出血。本文报道的病例在出现视物不清后眼底镜检查发现视网膜有大片融合的灰黄色坏死灶并有出血广泛火焰状出血(图1)，加上患儿基础疾病，后在专科会诊下考虑此病，结合外周血以及房水 CMV-DNA-PCR 均阳性，CMV 视网膜炎诊断明确。因此提醒我们在免疫功能严重低下患者一旦出现视力下降或眼前浮游物，应立即散瞳检查眼底，若有 CMV 感染应想到此病的可能，尤其是在没有自发性出血的可能情况下。而白血病并发 CMV 视网膜炎多发生在维持治疗阶段，相关文献有共同的发病阶段^[5-9]，它们可能的解释：维持治疗时长春新碱与地塞米松等药物导致免疫抑制^[6]，使 T 淋巴细胞免疫功能恢复重建比 B 淋巴细胞和 NK 细胞要晚^[10]，维持治疗阶段存在细胞免疫功能低下。

T 淋巴细胞介导的免疫反应是宿主对 CMV 感染的重要防御机制，故 T 淋巴细胞的数量及功能极大地影响宿主对 CMV 的免疫作用。在艾滋病患者的相关研究中，学者们已发现 CD4+ T 淋巴细胞数量的降低与 CMV 视网膜炎的发生密切相关，当 CD4+ T 淋巴细胞数量分别均低于 100 和 50 个细胞/毫升时，巨细胞病毒性视网膜炎的累计发生率在病程 27 个月艾滋病患者中是 26.3% 和 41.9%^[11]。Callant JE 等人也得出相似结论：AIDS 患者如果 CD4+ T 淋巴细胞低于 100/ul, 25% 的患者会在一年内发生 CMV 视网膜炎^[12]。研究显示 CMV 可直接抑制 CD4+ T 淋巴细胞的增殖，使其分泌 IL-4, IFN- γ and TNF- α 等细胞因子明显减少，降低机体免疫功能^[13]。我们报道的这例患者 CD4+ T 淋巴细胞比例明显降低，多次检测 CD4+ T 淋巴细胞绝对计数均处于 40 uL⁻¹ 至 385 uL⁻¹ 之间。这是由于化疗药物导致的骨髓抑制加剧了 CD4+ T 淋巴细胞的减少。

CMV 视网膜炎的治疗：

1) 药物治疗：

a) 更昔洛韦。更昔洛韦(ganciclovir, GCV)是第 1 个对人类 CMV 有效的药物，它抑制病毒的方式，一是其三磷酸盐(GTP)竞争性抑制三磷酸脱氧鸟苷与 DNA 聚合酶结合，二是直接掺入病毒 DNA 抑制其合

成，阻止病毒 DNA 链延长并通过 GTP 在 CMV 感染细胞中的积累而得以放大。口服 GCV 的生物利用度很低，只有 6%~9%。食物可显著增加口服 GCV 的体内吸收率，建议服用 GCV 的同时补充食物，提高药物的生物利用度^[14]。缙更昔洛韦是 GCV 的前体药物，口服吸收的生物利用度达 60%，是口服 GCV 的 10 倍^[15,16]。GCV 主要副作用是骨髓抑制，中性粒细胞绝对计数在 500 uL⁻¹ 以下、血小板计数在 25,000 uL⁻¹ 以下、血红蛋白浓度在 8 g·L⁻¹ 以下者禁用。其他不良反应包括消化系统症状、肝损伤、神经毒性损伤、肾损伤。若患者不能耐受全身用药，可局部给药，如玻璃体内注射或眼内植入药物缓释系统。

b) 磷甲酸。磷甲酸是病毒 DNA 多聚酶和逆转录酶抑制剂，通过阻断多聚酶的磷酸接受位点而抑制病毒复制。磷甲酸的副作用主要有粒细胞和血小板减少，可用粒细胞集落刺激因子并输注血小板，停药后可逐渐恢复。其他不良反应包括乏力、恶心、皮疹。磷甲酸对 GCV 耐药的 CMV 性视网膜炎也有效^[17]，可在 GCV 发生耐药时使用。

c) 西多福韦。西多福韦是一种广谱抗 DNA 的病毒药物，1996 年美国食品与药品管理局批准其治疗 AIDS 患者 CMV 性视网膜炎。其作为 DNA 聚合酶的竞争性抑制剂，可阻止病毒 DNA 的进一步延长。另外掺入 DNA 链的二磷酸西多福韦不能被病毒 DNA 聚合酶的 3,5-端核酸外切酶活性所切除，故能产生持久的抗病毒效应。西多福韦并不依赖 UL97 磷酸化的病毒编码，故可对抗 GCV 耐药^[18]，对 GCV 无效的患者可考虑应用西多福韦。西多福韦最主要的不良反应是肾毒性，故静脉用药必须静脉补充足够的生理盐水并口服丙磺舒，丙磺舒可减少西多福韦经肾排出。同时要避免和其他肾毒性及经肾小管分泌或代谢的药物合用，肾功能不全者慎用或减量。其他不良反应包括中性粒细胞减少、低眼压、代谢性酸中毒，还可能有潜在的致癌性。口服西多福韦的生物利用度低(<5%)^[19]。而玻璃体内注射会引起严重的低眼压和葡萄膜炎、玻璃体积血、视网膜脱离。

d) 福米韦生。福米韦生系反义药物，是高选择性和低毒性的基因治疗药物。反义核苷酸结合于 CMV 的 mRNA，延迟 CMV 基因转录，减缓病毒复制。福米韦生作为二线药物适用于对其他治疗措施不能耐受、无效或有禁忌的 CMV 性视网膜炎患者^[20]，主要

采用玻璃体内注射。玻璃体内注射福米韦生最常见的副作用是前房炎症反应和眼压升高^[21]。这些不良反应通常是暂时的，局部使用皮质激素治疗可逆转^[20]。其他不良反应包括视网膜脱落、白内障、视野损伤、视网膜色素上皮病变等。

e) 中医中药治疗。中药/金叶败毒制剂主要由金银花、鱼腥草、大青叶、蒲公英等组成。其机制可能通过提高 CMV 感染细胞周期蛋白 D1 的表达、诱导宿主细胞通过 G1/S 调控点，促进细胞由 G1 期向 S 期分化和细胞增生而达到抗病毒的作用^[22]。金叶败毒制剂在体内外对 CMV 均有显著的抑制作用，是治疗 CMV 活动性感染尤其是孕期感染的有效药物^[23]。中药/解毒胶囊主要由败酱草、苦参、大青叶、土茯苓、马齿苋、红花、丹参、皂刺、山慈菇、蟾蜍皮、穿山甲组成。用/解毒胶囊治疗 CMV 活动性感染患者与使用 GCV 者对比观察，发现/解毒胶囊治疗组 CMVIgM 阴转率是 77.78%，GCV 对照组为 80.56%，提示/解毒胶囊具有与 GCV 相似的抗 CMV 作用，是治疗 CMV 感染安全有效的药物^[24]。

f) 辅助治疗和联合用药。活动性 CMV 感染时可用大剂量丙种球蛋白，诱导治疗丙种球蛋白用量每天 500 mg/kg，持续 1~2 周，若病情好转则转为维持治疗，丙种球蛋白逐渐减量，每周减 2.5~5.0 g/d^[25]。IL-2 是 T 淋巴细胞被激活后所产生的一种蛋白质，对 T 淋巴细胞亚群的影响主要为 CD4+ T 淋巴细胞升高、自然杀伤细胞活性升高及淋巴因子激活的杀伤细胞活性显著升高。小剂量白介素-2 可导致毛细血管渗漏综合征，从而出现低血压，使用时应谨慎。300~500 万单位 IL-2 加入葡萄糖注射液中静脉滴注，每天 1 次，连用 5d，每个月重复 1 次，共 3 个月，IL-2 对 AIDS 免疫功能的重建有明显疗效^[26]。干扰素每天 300~500 万单位，连用 10~14d，也可增强机体的抗病毒能力。

g) 细胞毒 T 淋巴细胞。细胞毒 T 淋巴细胞 (cytotoxic T lymphocyte, CTL) 是 CMV 感染后细胞免疫的效应细胞。Hanley 等^[27]将特异性 CTL 用于脐血移植受者 CMV 感染的治疗，疗效显著。有学者构想采用逆转录病毒基因转移技术，构建 CMV 抗原递呈细胞，并将其注入供者骨髓，以产生 HCMV 特异性 CTL。这一构想尚存在若干问题有待解决，如免疫所用的抗原量，所产生的 CMV 特异性 CTL 是否作用于 CMV 感染的靶细胞等。

h) 新药进展：洛布卡韦。洛布卡韦系鸟嘌呤的衍生物，对多种 DNA 病毒有较强的抑制作用。洛布卡韦进入细胞内形成三磷酸洛布卡韦，竞争性抑制病毒 DNA 聚合酶或 DNA 逆转录酶，阻止病毒 DNA 合成，抑制病毒的复制过程。三期临床试验治疗 CMV 性视网膜炎正在进行中。CytoGam 系单克隆抗体，是 CMV 免疫球蛋白注射剂，可用来预防 CMV 感染。基因治疗和疫苗治疗是 CMV 疾病治疗的新方法，正处于实验阶段，DNA 疫苗可以激发机体全面免疫应答，既有预防作用，又有治疗作用，现在 CMV 的 DNA 疫苗已进行小鼠体内实验，有待进一步观察疗效。

i) 长期维持治疗易引起耐药，并加重患者经济负担。Wohl 等^[28]报道在抗逆转录病毒治疗下，CD4+ T 淋巴细胞计数升高，中断抗 CMV 治疗，则 CMV 性视网膜炎的复发少见。所以，如满足以下条件可考虑中断维持治疗：1) 视网膜炎必须完全静止(视网膜和脉络膜的瘢痕静止无发展、无边界混浊、视网膜色素上皮萎缩区扩展不超过 750 Lm)；2) 升高的 CD4+ T 淋巴细胞计数超过 75~150 LL⁻¹ 至少 3 个月；3) 再发间隔延长和至少 18 个月的高效抗逆转录病毒治疗 HAART 治疗^[29]。

2) 手术治疗

视网膜脱离是 CMV 性视网膜炎的常见并发症，其治疗方法包括激光凝术、巩膜加压术、玻璃体切割术合并注入硅油等。建议抗病毒治疗直到 CD4+ T 淋巴细胞数量达到 100/uI 以上^[30]。化疗是否需要暂停或停止或减少某些药物，仍需要进一步观察。

CMV 性视网膜炎复发的治疗：抗 CMV 药物对 CMV 的抑制作用通常是可逆的，持续免疫抑制的患者一旦去除药物，病毒重新复制，病情可能复发。在维持治疗阶段出现复发，首先考虑病毒对药物产生耐药。当炎症复发时应先以同种药物的诱导量治疗 2 周，如果患者对 2 周的诱导治疗无反应则应持续到 6 周，在 6 周的诱导治疗后 CMV 性视网膜炎仍未缓解，应考虑更换其他药物或与其他药物联合应用。资料表明联合应用 GCV 和磷甲酸对于复发患者是有益的，缺点是需分 2 次静脉注射，费用高，且毒性增加，副作用难以耐受^[31]。

CMV 性视网膜炎会降低患者的生存质量，但是否也预示着白血病病情进展，目前尚不知晓，需要密切观察。早期治疗可以缩短病程延缓视力下降，提示

我们在白血病的治疗中对有 CMV 感染的患儿注意此病的发生。本文报道的该患儿病程中出现病情反复, 结合 CD4+ T 细胞数量变化, 一方面认为患儿出现耐药现象, 另一方面不能排除与患儿抵抗力下降而引起的 CMV 的再次感染有密切关系。通过该病例的认识, 增加了我们临床早发现的经验, 在治疗上, 目前没有统一的规范, 仍需要进一步探索。

参考文献 (References)

- [1] 李凤鸣 (1996) 眼科全书. 卫生出版社, 北京, 3552-3568.
- [2] Egbert, P.R., Pollard, R.B., Gallagher, J.G., et al. (1980) Cytomegalovirus retinitis in immunosuppressed hosts: Ocular manifestation. *Annals of Internal Medicine*, **93**, 664.
- [3] Xhaard, A., et al. (2007) Increased incidence of cytomegalovirus retinitis after allogeneic hematopoietic stem cell transplantation. *Transplantation*, **83**, 80-83.
- [4] 董永绥, 方峰, 张明 (1995) 巨细胞病毒感染诊断试行标准. *中华儿科杂志*, **1**, 8.
- [5] Kobayashi, R. (2012) Retinitis from cytomegalovirus during maintenance treatment for acute lymphoblastic leukemia. *Pediatrics International*, **54**, 288-290.
- [6] Moritake, H. (2013) Cytomegalovirus retinitis as an adverse immunological effect of pulses of vincristine and dexamethasone in maintenance therapy for childhood acute, lymphoblastic leukemia. *Pediatric Blood & Cancer*, **60**, 329-331.
- [7] Wakai, K., et al. (2013) Cytomegalovirus retinitis during maintenance therapy for T-cell acute lymphoblastic leukemia. *Journal of Pediatric Hematology/Oncology*, **35**, 162-163.
- [8] Singh, R. (2013) Cytomegalovirus retinitis in an ALL child on exclusive chemotherapy treated successfully with intravitreal ganciclovir alone. *Journal of Pediatric Hematology/Oncology*, **35**, e118-e119.
- [9] Urakami, T., et al. (2002) Successful treatment of cytomegalovirus retinitis in a child with acute lymphoblastic leukemia during maintenance chemotherapy. *The Japanese Journal of Pediatric Hematology*, **16**, 312-316.
- [10] El-Chennawi, F.A., et al. (2008) Immune reconstitution during maintenance therapy in children with acute lymphoblastic leukemia. *Hematology*, **13**, 203-209.
- [11] Pertel, P., et al. (1992) Risk of developing cytomegalovirus retinitis in persons infected with the human immunodeficiency virus. *Journal of Acquired Immune Deficiency Syndromes*, **5**, 1069-1074.
- [12] Gallant, J.E., et al. (1992) Incidence and natural history of cytomegalovirus disease in patients with zidovudine. The Zidovudine Study Group. *The Journal of Infectious Diseases*, **166**, 1223-1227.
- [13] Fornara, O. (2013) Human cytomegalovirus particles directly suppress CD4 T-lymphocyte activation and proliferation. *Immunobiology*, **218**, 1034-1040.
- [14] 徐戎, 等 (2005) 食物对口服更昔洛韦人体内吸收的影响. *中国药理学杂志*, **17**, 1327-1330.
- [15] Emery, V.C. and Hassan-Walker, A.F. (2002) Focus on new drugs in development against human cytomegalovirus. *Drugs*, **62**, 1853-1858.
- [16] Henkin, C.C., Griener, J.C. and Ten Eick, A.P. (2003) Stability of valganciclovir in extemporaneously compound liquid formulations. *American Journal of Health-System Pharmacy*, **60**, 687-690.
- [17] Ohta, H., Matsuda, Y., Tokimasa, S., Sawada, A., Kim, J.Y., Sashihara, J., et al. (2001) Foscarnet therapy for ganciclovir-resistant cytomegalovirus retinitis after stem cell transplantation: Effective monitoring of CMV infection by quantitative analysis of CMV mRNA. *Bone Marrow Transplant*, **27**, 1141-1145.
- [18] 易红, 李卓荣 (2005) 抗病毒药物西多福韦. *食品与药品*, **10**, 15-18.
- [19] 陶佩珍 (2003) 抗疱疹病毒药物研究进展. *中国新药杂志*, **4**, 253-257.
- [20] Perry, C.M. and Barman Balfour, J.A. (1999) Fomivirsen. *Drug*, **57**, 375-381.
- [21] Vitravene Study Group (2002) Safty of intravitreas fomivirsen for treatment of cytomegalovirus retinitis in patients with AIDS. *American Journal of Ophthalmology*, **133**, 484-498.
- [22] 袁慧, 闻良珍, 刘世新, 李丹 (2005) 中药金叶败毒制剂抗人巨细胞病毒感染的作用机制研究. *中国优生与遗传杂志*, **4**, 27-28, 55.
- [23] 姜宏, 闻良珍, 凌霞珍 (2005) 中药热毒清对人巨细胞病毒抑制作用的实验与临床研究. *中国新药与临床杂志*, **10**, 769-773.
- [24] 袁少英, 唐文志, 周件贵, 黄志洪, 廖春盛 (2004) 解毒胶囊 0 治疗人巨细胞病毒活动性感染 36 例临床观察. *江苏中医药*, **3**, 27-28.
- [25] 吴祥元, 董敏, 张平, 肖若之, 林曲, 林东军, 等 (2002) 更昔洛韦联合大剂量丙种球蛋白白治疗巨细胞病毒感染. *中华医院感染学杂志*, **6**, 469-470.
- [26] 胡毅文, 袁静, 杨桂林, 王辉, 刘艳, 周伯平, 等 (2005) HAART 联合白介素-2 促进 AIDS 免疫重建的研究. *中国艾滋病性病*, **11**, 406-408, 414.
- [27] Davis, J.L., Hummer, J. and Feuer, W.J. (1998) Laser photocoagulation for retinal detachments and retinal tears in cytomegalovirus retinitis. *Ophthalmology*, **105**, 1353-1355.
- [28] Wohl, D.A., Kendall, M.A., Owens, S., Holland, G., Nokta, M., Spector, S.A., et al. (2005) The safty of discontinuation of maintenance therapy for cytomegalovirus retinitis and incidence of immune recovery uveitis following potent antiretroviral therapy. *HIV Clinical Trials*, **6**, 136-146.
- [29] Gerna, G., Piccinini, G., Genini, E., Percivalle, E., Zavattoni, M., Lillieri, D., et al. (2001) Declining levels of rescued lympho proliferative response to human cytomegalovirus (HCMV) in AIDS patients with or without HCMV disease following long-term HAART. *Journal of Acquired Immune Deficiency Syndromes*, **28**, 320-321.
- [30] Libby, E. (2010) Cytomegalovirus retinitis during chemotherapy with rituximab plus hyperfractionated cyclophosphamide, vincristine, doxorubicin, and dexamethasone. *Journal of Clinical Oncology*, **28**, e661-e662.
- [31] 何太雯, 等 (2008) 巨细胞病毒性视网膜炎的治疗进展. *眼科新进展*, **3**, 234-237.