

中国病毒性角膜内皮炎诊疗专家共识 (2023 年)

中国医师协会眼科医师分会眼感染学组
通信作者:洪晶,北京大学第三医院眼科 眼部神经损伤的重建保护与康复北京市重点实验室,北京 100191,Email:hongjing1964@sina.com

【摘要】 病毒性角膜内皮炎是一种致盲性角膜病,因临床表现多样,病情复杂,诊断标准不明确以及眼部病毒检测手段有限等原因,易误诊或漏诊,且目前尚缺乏统一和规范的治疗方案。鉴于此,中国医师协会眼科医师分会眼感染学组汇集国内眼感染和角膜病专家,以国内外相关最新研究为基础,参考国内相关专家的临床经验,经过充分讨论,针对病毒性角膜内皮炎的临床诊疗形成共识性意见,以期临床开展工作提供参考和指导。

【关键词】 角膜炎; 眼感染,病毒性; 诊疗准则(主题)

Chinese expert consensus on diagnosis and treatment of viral corneal endotheliitis (2023)
Ocular Infection Group of Chinese Ophthalmologist Association
Corresponding author: Hong Jing, Department of Ophthalmology, Peking University Third Hospital, Beijing Key Laboratory of Restoration of Damaged Ocular Nerve, Beijing 100191, China, Email: hongjing1964@sina.com

【Abstract】 Viral corneal endotheliitis, a blinding corneal disease, is often misdiagnosed due to the diverse clinical manifestations, complex conditions, unclear diagnostic criteria, and limited methods of ocular virus detection. In addition, there is still a lack of unified and standardized treatment for viral corneal endotheliitis. The consensus, basing upon the latest research progress and expert recommendations regarding the clinical care of patients with viral corneal endotheliitis, targets to offer best practice advice for the clinical management of viral corneal endotheliitis and has been fully discussed by the experts of the Ocular Infection Group of Chinese Ophthalmologist Association.

【Key words】 Keratitis; Eye infections, viral; Practice guidelines as topic

病毒性角膜炎是导致单眼角膜盲的主要病因之一。流行病学调查表明我国病毒性角膜炎发病率为0.110%~0.148%^[1-2],无论发达国家还是发展中国家,单纯疱疹病毒(herpes simplex virus, HSV)角膜炎最为常见,发病率为5.3/100万至31.5/100万,复发病例比新发病例多1.2~1.5倍^[3]。相较于HSV和水痘-带状疱疹病毒(varicella-kerpes zoster virus, VZV),巨细胞病毒(cytomegalovirus, CMV)角膜炎

在西方国家少见,在亚洲国家发生更为普遍,且发病数量逐年增加^[4-5]。病毒性角膜炎可表现为角膜上皮炎、基质炎、内皮炎、神经营养性角膜病变。

病毒性角膜内皮炎是一种严重的致盲性角膜病^[6-7],因临床表现多样,病情复杂,诊断标准不明确以及眼部病毒检测手段有限等原因,易漏诊、误诊和误治。若得到及时有效诊疗,预后则较好;若治疗不及时或不当,将导致角膜内皮细胞数量急剧

减少,甚至发生角膜内皮功能失代偿。目前病毒性角膜内皮炎尚缺乏统一和规范的治疗方案。鉴于此,中国医师协会眼科医师分会眼感染学组汇集国内眼感染和角膜病专家,以国内外相关最新研究进展为基础,参考国内相关专家的临床经验,经过充分讨论,针对病毒性角膜内皮炎的临床诊疗形成共识性意见,以期为临床开展工作提供参考和指导。

一、定义

角膜内皮炎是角膜内皮细胞的特异性炎性反应,特点是角膜水肿、角膜后沉积物(keratic precipitates, KP)、前房轻度炎性反应以及角膜内皮细胞损伤^[6, 8]。病毒感染是引起角膜内皮炎的重要因素。病毒性角膜内皮炎为病毒引起的以角膜内皮细胞损伤和局部免疫性炎性反应为特征性疾病,部分患者伴有眼压升高,严重者可发生角膜内皮功能失代偿。

二、病因、发病机制及诱发因素

(一)病因

导致病毒性角膜内皮炎的常见病毒包括 HSV^[9]、VZV^[10] 和 CMV^[11]。此外,腮腺炎病毒^[12]、Epstein-Barr(EB)病毒、人类疱疹病毒 7 型^[13]、柯萨奇病毒^[14] 以及弹状病毒属的水疱性口炎病毒^[15] 也可导致角膜内皮炎。

(二)发病机制

病毒性角膜内皮炎的发病机制尚不明确。目前研究结果提示其发病是病毒和免疫反应双重损伤的结果。

1. 病毒直接感染:在部分诱因影响下,潜伏于脊髓背根感觉神经节、三叉神经节(HSV、VZV)、分化群 4⁺骨髓祖细胞(CMV)或眼内组织的病毒(HSV、CMV)被激活并大量复制,直接感染和破坏角膜内皮细胞^[16-17]。

2. 免疫性炎性反应:病毒在角膜内皮细胞复制的过程中,改变了细胞的抗原性,免疫细胞将其作为外来抗原进行攻击,从而引发免疫性炎性反应,进而导致角膜内皮细胞损伤^[18]。

(三)危险因素

1. 全身因素:自身免疫力下降,如劳累、熬夜、感冒、精神压力大,使用糖皮质激素、免疫抑制剂,处于月经期等^[19-20]。

2. 眼局部因素:眼部手术(如角膜移植手术^[21]、角膜屈光手术^[22-23]、白内障摘除手术^[24]、眼部激光治疗^[25]等)、局部长期应用糖皮质激素和免疫抑制剂^[4]。

三、临床表现

病毒性角膜内皮炎多为单眼发病,病情程度轻重不一。大部分患者有明确诱因或既往有病毒性角膜炎病史,因此诊断前应仔细询问病史。

1. 症状:无特异性,常见症状包括眼红、畏光、视物模糊及眼痛^[26]。

2. 体征:(1)睫状充血。(2)角膜基质水肿,形态不一,可为盘状、扇形或全角膜水肿,水肿与非水肿区域界限清楚;水肿严重者可出现角膜上皮水泡或脱落。(3)不同程度角膜后弹力层皱褶。(4)KP 多位于角膜水肿的相应区域,表现为羊脂状、色素性、钱币样(图 1)等,恢复期可表现为色素颗粒状。(5)轻度前房闪光。(6)虹膜萎缩^[10]。(7)部分患者可出现眼压升高。(8)角膜知觉减退^[27]。

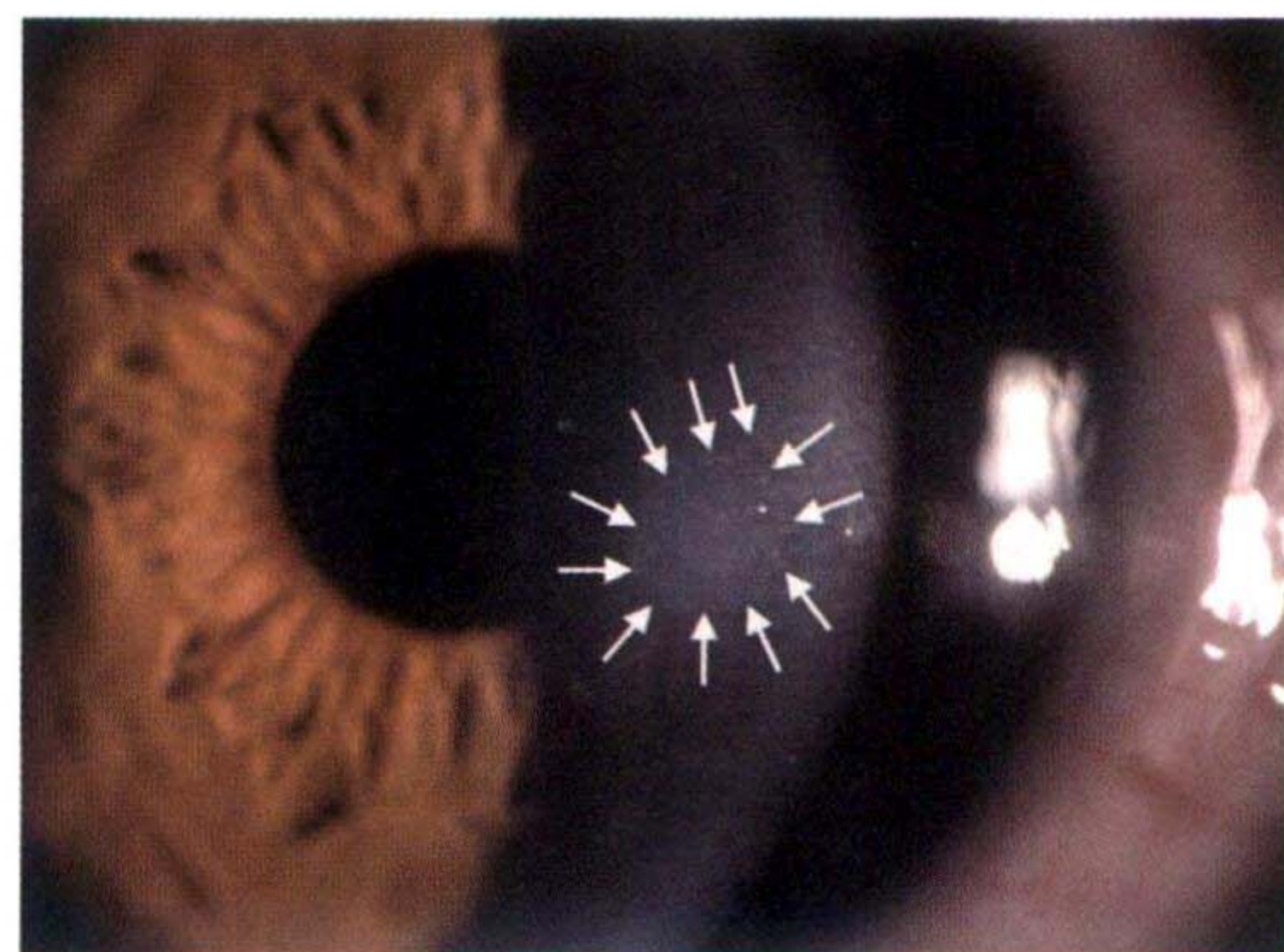


图 1 采用裂隙灯检查法观察巨细胞病毒角膜内皮炎患眼,可见钱币样角膜后沉着物(箭头)

四、辅助检查

(一)角膜活体共聚焦显微镜(in vivo confocal microscopy, IVCN)检查

作为一种非侵入性检查方法,角膜 IVCN 检查可在接近细胞水平提供辅助诊断依据。病毒性角膜内皮炎可影响角膜各层组织,主要表现包括上皮水肿、上皮神经纤维密度下降甚至消失、前弹力层朗格汉斯细胞活化、基质细胞活化、角膜内皮细胞层面多种改变^[28]。其中,角膜内皮面观察到猫头鹰样改变(图 2)是 CMV 感染的特异性表现^[28-29],其多出现在钱币样 KP 处^[30],具有辅助诊断意义。IVCN 检查可提供角膜内皮细胞计数,用于评价角膜内皮细胞密度变化,监测病情进展和评价预后。

(二)分子生物学及免疫学检查

1. PCR 检查:用于检测房水病毒 DNA 或 RNA,特异性高,可明确病毒种类,但受病毒复制特性影响,在炎性反应缓解期,检查的阳性率不高。因此,病毒 DNA 或 RNA 的 PCR 检查结果阴性并不能排除

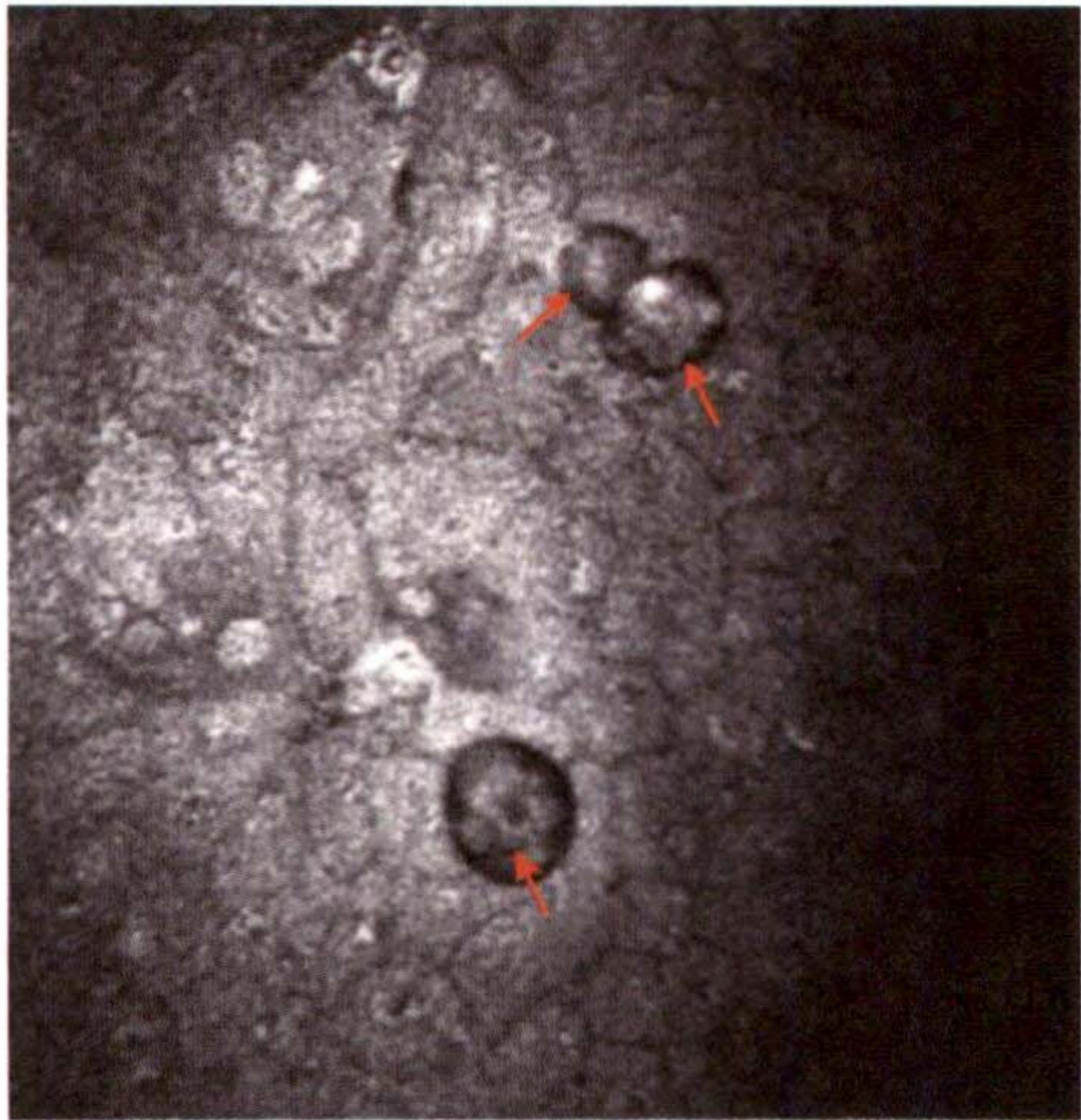


图2 采用活体共聚焦显微镜观察病毒性角膜内皮炎患眼,在角膜内皮面可见猫头鹰眼样改变(箭头)

病毒感染的可能,需要紧密结合临床表现^[31]。

2. 房水病毒特异性抗体检测:病毒抗原和核酸在机体产生免疫反应后逐渐被清除,因此其检测适用于疾病活动期,而房水病毒特异性抗体检测是PCR检查的重要补充^[32]。IgM抗体提示近期感染,IgG抗体提示远期感染。此外,由于病毒性角膜内皮炎常伴有血-房水屏障改变,必要时需要结合Goldmann-Witmer系数进行判断。

五、疾病分型

(一)临床分型(根据KP的分布和角膜水肿形态进行分型^[6])

1. 盘状病毒性角膜内皮炎:为最常见类型。界限清晰的盘状角膜基质水肿,水肿区角膜内皮面大量灰白色羊脂状KP,可伴有轻度或中度虹膜炎,偶见眼压升高。

2. 弥漫性病毒性角膜内皮炎:较为少见,表现为角膜弥漫性水肿,整个角膜内皮面弥散分布KP,水肿严重时KP于裂隙灯显微镜下无法看清。

3. 线状病毒性角膜内皮炎:较为罕见,表现为周边角膜水肿,角膜内皮面线状KP类似角膜移植手术后的免疫反应排斥线。内皮细胞丢失最为迅速,易发生角膜内皮功能失代偿,因此是最为严重的类型。

4. 扇形病毒性角膜内皮炎:表现为扇形角膜基质水肿,相应区域角膜内皮面散在KP。虽然角膜基质水肿范围与线状病毒性角膜内皮炎相似,但病灶界限清晰,无进展性线状KP。

(二)根据感染的病毒种类分型

1. CMV角膜内皮炎:临床分型多为线状或扇形

病毒性角膜内皮炎,KP多呈钱币样,伴有或不伴有角膜基质水肿,KP很少呈弥散分布,常伴眼压升高。IVCM检查角膜可见猫头鹰眼样改变。

2. HSV角膜内皮炎:临床分型多为盘状病毒性角膜内皮炎,也可呈弥漫性病毒性角膜内皮炎,常伴有角膜基质水肿和虹膜炎,可伴有眼压升高,可有HSV感染病史^[33]。

3. VZV角膜内皮炎:4种临床分型均可出现,可伴有或不伴有皮肤损伤,虹膜常出现节段性或弥漫性萎缩,瞳孔变形。可伴有眼压升高^[10]。IVCM检查可见角膜神经明显减少甚至消失。

六、诊断和鉴别诊断

(一)诊断依据

1. 病史和诱因:急性起病,可存在病毒感染(如带状疱疹病毒)或有疱疹病毒感染病史,近期可能存在免疫力下降(如劳累、精神压力大或全身使用免疫抑制)等诱发因素。

2. 症状:眼红、眼痛及视力下降。

3. 临床体征:角膜基质水肿、水肿区域KP、后弹力层皱褶最为常见,部分患者可伴有眼压升高和虹膜改变。

4. 辅助检查:IVCM检查可见角膜内皮细胞形态改变、数量下降,炎症细胞沉积和浸润,若发现猫头鹰眼样改变,可明确诊断CMV角膜内皮炎。

5. 实验室检查:PCR检查病毒阳性。

(二)诊断标准

1. 临床诊断标准:符合诊断依据1和3,可进行临床诊断。

2. 病因诊断标准:符合诊断依据1、3和4或5,可以进行病因诊断。

(三)鉴别诊断

1. 病毒性前葡萄膜炎:炎性反应集中在前房和虹膜。HSV和VZV引发的病毒性前葡萄膜炎KP多为大颗粒色素性,常呈三角形分布于角膜中下方,并伴有大量前房细胞,甚至前房渗出,多伴有虹膜后粘连、虹膜萎缩、瞳孔固定等改变;CMV引起的病毒性前葡萄膜炎症状和体征相对较轻,长期发病可出现虹膜弥散脱色素。

2. 角膜基质炎:存在畏光、流泪、眼痛、异物感、视力减退等症状,角膜基质水肿、浸润、混浊,新生血管侵入角膜基质深层,常从角膜周边部开始,逐渐向角膜中央扩展。

3. 角膜内皮功能失代偿:多种原因导致的角膜水肿,常慢性起病,表现为角膜上皮水泡,基质水肿

增厚。

4. Fuchs 角膜内皮营养不良: 角膜后表面类似 KP 的滴状疣(guttata)形成, 角膜内皮镜检查表现为黑区, IVCN 检查可观察到 guttata。

5. Chandler 综合征: 单眼发病, 表现为角膜水肿、虹膜轻微萎缩、瞳孔移位、无虹膜孔洞、虹膜周边前粘连、继发性青光眼。

6. 角膜移植手术后免疫排斥反应: 发生于角膜移植手术后, 与线状病毒性角膜内皮炎易混淆。角膜移植手术后免疫反应排斥线多出现在角膜植片内, 而病毒性角膜内皮炎 KP 则跨越角膜植片与植床交界处, 必要时行房水 PCR 检查或试验性治疗以明确诊断。

7. 急性闭角型青光眼急性发作: 常表现为剧烈眼胀、眼痛、眼红、视力下降, 同时伴有同侧眼眶、头部疼痛以及恶心、呕吐等症状。体征包括视力下降、结膜充血、角膜雾状水肿、周边前房浅、瞳孔中等大小并固定。指测眼压高, 眼压值可达 50~60 mmHg (1 mmHg=0.133 kPa) 甚至测量不出。易与弥漫性病毒性角膜内皮炎混淆, 可根据眼压和瞳孔状态进行鉴别诊断。

七、治疗

治疗目的为控制病毒的复制, 减轻和抑制眼部炎性反应, 减轻组织损伤, 保护视功能。治疗方法以眼部和全身使用抗病毒药物联合眼部使用糖皮质激素抗炎治疗为主, 并根据眼部出现的伴随情况予以对症治疗。

(一) 抗病毒药物治疗

1. 眼部用药: 常用更昔洛韦和阿昔洛韦。0.15% 更昔洛韦眼用凝胶或 0.1% 更昔洛韦滴眼液, 治疗时 4~6 次/d^[34], 病变痊愈后巩固时 2 次/d, 持续 2~4 周^[35]。2% 更昔洛韦滴眼液可明显增加房水内的有效药物浓度, 主要用于治疗 CMV 角膜内皮炎, 但目前国内尚无高浓度药物成品^[36]。阿昔洛韦滴眼液对 CMV 无效。

2. 全身用药

(1) 阿昔洛韦: 最常用的高效低不良反应抗病毒药物, 但是口服吸收的生物利用度只有 10%~30%^[37], 半衰期短, 因此需要提高给药剂量和服药频率。伐昔洛韦是阿昔洛韦的前体药物, 口服吸收迅速, 生物利用度是阿昔洛韦的 3 倍^[38]。

阿昔洛韦成人推荐治疗剂量为 200 mg/次, 5 次/d, 共 7 d; 病情缓解后可减少至诱导剂量, 400 mg/d, 共 4~6 个月。儿童推荐诱导剂量为每千

克体重 10~15 mg/d, 共 7 d, 分 3~5 次给药。伐昔洛韦成人推荐治疗剂量为 500 mg/次, 2 次/d, 共 7 d。

注意: CMV 缺少胸苷激酶, 因此阿昔洛韦对 CMV 感染无治疗作用; 阿昔洛韦可引起急性肾功能衰竭, 静脉滴注速度过快可增加肾功能损伤的概率, 因此应减慢静脉滴注速度, 同时肾功能损伤患者应避免使用阿昔洛韦。

(2) 更昔洛韦: 无环鸟苷类似物, 对 CMV、HSV、VZV 和 EB 病毒均有效, 抗 CMV、EBV 活性约为阿昔洛韦的 20 倍, 口服吸收生物利用度有限, 可静脉给药提高生物利用度^[38]。

更昔洛韦推荐诱导治疗剂量, 成人为口服 1g/次, 3 次/d, 共 14 d; 慢速静脉滴注 250 mg/次, 1 次/12 h, 共 14 d。儿童为每千克体重 5 mg/次, 2 次/d, 共 14 d。推荐维持治疗剂量, 成人为口服 0.5 g/次, 3 次/d, 共 2 个月; 儿童为每千克体重 5 mg/次, 1 次/d, 共 2 个月。

注意: 长期用药可能出现白细胞、红细胞、血小板数量减少(即存在骨髓抑制风险)以及肝肾不良反应。治疗开始前应检查血液常规项目和肝肾功能。诱导治疗期间应每隔 3 d 复查血液常规项目, 每周复查肝肾功能; 维持治疗阶段应每周复查血液常规项目, 每 2~4 周复查肝肾功能。停药指征: 肝肾功能恶化; 血小板数量 $\leq 25 \times 10^9/L$; 粒细胞数量 $\leq 0.5 \times 10^9/L$, 或降至用药前的 50%。粒细胞减少可逆, 一般在停药后 5~7 d 内恢复, 重者可给予粒细胞集落刺激因子; 再次用药时可使用原剂量或减量药物, 或联合使用集落刺激因子, 以减轻骨髓不良反应。骨髓移植患者慎用。治疗 3 周无效, 考虑为耐药毒株感染或继发耐药, 改用膦甲酸钠治疗。

(3) 泛昔洛韦: 抗病毒作用优于阿昔洛韦, 生物利用度为 77%, 主要用于治疗 VZV 感染, 也可用于复发性 HSV-1 和 HSV-2 感染^[37]。

成人推荐治疗剂量为口服 0.25 g/次, 3 次/d, 共 7 d。肾功能不全者应根据肾功能情况调整药物用法和用量。

(4) 膦甲酸钠: 不需要病毒激酶磷酸化, 直接作用于病毒 DNA 聚合酶的焦磷酸结合位点, 从而防止病毒 DNA 链延伸。需要静脉给药, 有可能引起严重的肾脏不良反应, 充分水化可有效降低其肾毒性, 因此仅用于耐药性疱疹病毒感染的二线治疗^[37]。

3. 小结: HSV 角膜内皮炎以全身和眼部使用阿昔洛韦或更昔洛韦治疗为主, 治疗及时预后较好。

治疗 CMV 角膜内皮炎全身和眼部首选更昔洛韦, 治疗及时可有效控制病情, 但极易复发, 对于易复发者应注意适当延长治疗时间。治疗 VZV 角膜内皮炎可全身使用更昔洛韦或泛昔洛韦, 或更高剂量阿昔洛韦, 局部使用更昔洛韦, 治疗及时预后较好, 但也应注意复发倾向。

(二)糖皮质激素药物治疗

在有效抗病毒的基础上, 联合眼部使用糖皮质激素可有效提高好转率, 降低治疗失败率。选用高浓度糖皮质激素眼用制剂, 如 1% 醋酸泼尼松龙滴眼液或妥布霉素地塞米松滴眼液, 4 次/d, 必要时晚间使用妥布霉素地塞米松眼膏, 待羊脂状或尘状 KP 消退后逐渐减量, 每周减少 1 次, 减到 1 次/d 后根据眼部炎性反应情况, 决定是否使用低浓度糖皮质激素眼用制剂(如氯替泼诺滴眼液、0.1% 氟米龙滴眼液)。用药过程中需要关注眼压。

(三)降眼压药物的使用

若患者伴有眼压升高, 须使用降眼压药物控制眼压, 待眼压恢复正常后减量和停药。慎用前列腺素类药物, 以免加剧前房炎性反应和增加复发风险^[4]。用药时须关注患者是否有相关药物的禁忌证。

(四)手术治疗

病毒性角膜内皮炎严重者可导致角膜内皮功能失代偿, 需要行角膜移植手术或角膜内皮移植术。因术后病毒复发的风险较高, 故手术前后需要充分给予抗病毒药物治疗。通常术后全身使用抗病毒药物 3~6 个月^[39], 须注意定期复查血液常规项目和肝肾功能。

(五)预防复发

避免劳累、感冒, 加强锻炼。

形成共识意见的专家组成员:

- 洪晶 北京大学第三医院眼科(中国医师协会眼科医师分会眼感染学组组长)
- 孙旭光 首都医科大学附属北京同仁医院北京同仁眼科中心北京市眼科研究所(现在爱尔医疗集团角膜病研究所, 中国医师协会眼科医师分会眼感染学组名誉组长)
- 陈蔚 温州医科大学附属眼视光医院(中国医师协会眼科医师分会眼感染学组副组长)
- 潘英姿 北京大学第一医院眼科(中国医师协会眼科医师分会眼感染学组副组长)
- 张美芬 中国医学科学院 北京协和医学院 北京协和医院眼科(中国医师协会眼科医师分会眼感染学组副

组长)
(以下中国医师协会眼科医师分会眼感染学组委员按姓氏拼音排序)

- 程燕 西安市第一医院(西北大学附属第一医院)眼科
- 邓世靖 首都医科大学附属北京同仁医院北京同仁眼科中心
- 黎黎 西安交通大学附属第一医院眼科
- 刘华 锦州医科大学眼科中心
- 刘艳秋 鞍山市中心医院眼科分院立山院区
- 苗恒 北京大学人民医院眼科
- 彭荣梅 北京大学第三医院眼科(执笔)
- 亓晓琳 山东第一医科大学附属眼科研究所 山东第一医科大学附属眼科医院
- 渠继芳 上海交通大学医学院附属上海儿童医学中心眼科
- 孙松 江南大学附属中心医院眼科
- 孙声桃 河南省人民医院 河南省立眼科医院
- 孙昱昭 中国医科大学附属第一医院眼科
- 王常观 北京大学第三医院眼科
- 王晓瑛 复旦大学附属眼耳鼻喉科医院眼科
- 吴元 北京大学第一医院眼科
- 谢华桃 华中科技大学同济医学院附属协和医院眼科
- 谢培英 北京远程视觉眼科门诊
- 谢松梅 国家药品监督管理局药品审评中心
- 许海涛 吉林大学第二医院眼科
- 余曼 四川省人民医院眼科
- 张琛 天津医科大学眼科医院
- 张晓峰 苏州大学附属独墅湖医院(苏州大学医学中心)眼科
- 张阳 首都医科大学附属北京同仁医院北京同仁眼科中心
- 郑鹏飞 首都医科大学附属北京同仁医院北京同仁眼科中心
- 周奇志 重庆眼视光眼科医院

(参与讨论的其他专家按姓氏拼音排序)

- 黄一飞 解放军总医院眼科医学部
- 李炜 厦门大学眼科研究所
- 徐建江 复旦大学附属眼耳鼻喉科医院眼科
- 晏晓明 北京大学第一医院眼科
- 袁进 中山大学中山眼科中心

声明 本文为专家意见, 为临床医疗服务提供指导, 不是在各种情况下都必须遵循的医疗标准, 也不是为个别特殊个人提供的保健措施; 本文内容与相关产品的生产和销售厂商无经济利益关系

参 考 文 献

[1] Song X, Xie L, Tan X, et al. A multi-center, cross-sectional study on the burden of infectious keratitis in China[J]. PLoS One, 2014, 9(12): e113843. DOI: 10.1371/journal.

- pone.0113843.
- [2] Cao J, Yang Y, Yang W, et al. Prevalence of infectious keratitis in central China[J]. *BMC Ophthalmol*, 2014, 14: 43. DOI: 10.1186/1471-2415-14-43.
 - [3] Stapleton F. The epidemiology of infectious keratitis[J]. *Ocul Surf*, 2021. DOI: 10.1016/j.jtos.2021.08.007.
 - [4] Labetoulle M, Boutolleau D, Burrel S, et al. Herpes simplex virus, varicella-zoster virus and cytomegalovirus keratitis: facts for the clinician[J]. *Ocul Surf*, 2021. DOI: 10.1016/j.jtos.2021.07.002.
 - [5] Kandori M, Inoue T, Takamatsu F, et al. Prevalence and features of keratitis with quantitative polymerase chain reaction positive for cytomegalovirus[J]. *Ophthalmology*, 2010, 117(2): 216-222. DOI: 10.1016/j.ophtha.2009.06.059.
 - [6] Suzuki T, Ohashi Y. Corneal endotheliitis[J]. *Semin Ophthalmol*, 2008, 23(4): 235-240. DOI: 10.1080/08820530802111010.
 - [7] Ang M, Sng CC, Chee SP, et al. Outcomes of corneal transplantation for irreversible corneal decompensation secondary to corneal endotheliitis in Asian eyes[J]. *Am J Ophthalmol*, 2013, 156(2): 260-266. e2. DOI: 10.1016/j.ajo.2013.03.020.
 - [8] Khodadoust AA, Attarzadeh A. Presumed autoimmune corneal endotheliopathy[J]. *Am J Ophthalmol*, 1982, 93(6): 718-722. DOI: 10.1016/0002-9394(82)90466-4.
 - [9] Basak SK, Basak S. Descemet membrane endothelial keratoplasty in irreversible corneal edema due to herpes simplex virus endotheliitis[J]. *Cornea*, 2020, 39(1): 8-12. DOI: 10.1097/ICO.0000000000002135.
 - [10] Peng RM, Guo YX, Xiao GG, et al. Clinical manifestations and characteristics of in vivo confocal microscopy in varicella zoster virus-related corneal endotheliitis[J]. *Ocul Immunol Inflamm*, 2019, 27(8): 1270-1279. DOI: 10.1080/09273948.2018.1521435.
 - [11] Koizumi N, Inatomi T, Suzuki T, et al. Clinical features and management of cytomegalovirus corneal endotheliitis: analysis of 106 cases from the Japan corneal endotheliitis study[J]. *Br J Ophthalmol*, 2015, 99(1): 54-58. DOI: 10.1136/bjophthalmol-2013-304625.
 - [12] Singh K, Sodhi PK. Mumps-induced corneal endotheliitis [J]. *Cornea*, 2004, 23(4): 400-402. DOI: 10.1097/00003226-200405000-00017.
 - [13] Inoue T, Kandori M, Takamatsu F, et al. Corneal endotheliitis with quantitative polymerase chain reaction positive for human herpesvirus 7[J]. *Arch Ophthalmol*, 2010, 128(4): 502-503. DOI: 10.1001/archophthalmol.2010.35.
 - [14] Lim DH, Kim J, Lee JH, et al. A case of corneal endothelial dysfunction due to coxsackievirus A24 corneal endotheliitis after cataract surgery[J]. *Cornea*, 2014, 33(5): 533-535. DOI: 10.1097/ICO.0000000000000096.
 - [15] Madhavan HN, Goldsmith CS, Rao SK, et al. Isolation of a vesicular virus belonging to the family rhabdoviridae from the aqueous humor of a patient with bilateral corneal endotheliitis[J]. *Cornea*, 2002, 21(3): 333-335. DOI: 10.1097/00003226-200204000-00021.
 - [16] Farooq AV, Shukla D. Corneal latency and transmission of herpes simplex virus-1[J]. *Future Virol*, 2011, 6(1): 101-108. DOI: 10.2217/fvl.10.74.
 - [17] Qu JH, Peng RM, Xiao GG, et al. Loss of endothelial cells in viral DNA-positive grafts after keratoplasty: a 2-year follow-up study[J]. *Br J Ophthalmol*, 2022, 106(1): 26-31. DOI: 10.1136/bjophthalmol-2020-317629.
 - [18] Voigt V, Andoniu CE, Schuster IS, et al. Cytomegalovirus establishes a latent reservoir and triggers long-lasting inflammation in the eye[J]. *PLoS Pathog*, 2018, 14(5): e1007040. DOI: 10.1371/journal.ppat.1007040.
 - [19] Kao TE, Chang YC, Lee PY. An Uncommon concurrence of cytomegalovirus retinitis and corneal endotheliitis in an immunocompromised HIV-negative patient[J]. *Ocul Immunol Inflamm*, 2021, 29(3): 555-557. DOI: 10.1080/09273948.2019.1695859.
 - [20] Al Somali AI, Otaif W. Concomitant varicella zoster virus and cytomegalovirus corneal endotheliitis in an immunocompetent patient[J]. *Ocul Immunol Inflamm*, 2022, 30(3): 638-640. DOI: 10.1080/09273948.2020.1821900.
 - [21] Rezende RA, Uchoa UB, Raber IM, et al. New onset of herpes simplex virus epithelial keratitis after penetrating keratoplasty[J]. *Am J Ophthalmol*, 2004, 137(3): 415-419. DOI: 10.1016/j.ajo.2003.09.057.
 - [22] Tan TE, Cheung CM, Mehta JS. Activation of cytomegalovirus corneal endotheliitis following laser in situ keratomileusis[J]. *BMJ Case Rep*, 2016. DOI: 10.1136/bcr-2016-216774.
 - [23] Levy J, Lapid-Gortzak R, Klemperer I, et al. Herpes simplex virus keratitis after laser in situ keratomileusis [J]. *J Refract Surg*, 2005, 21(4): 400-402. DOI: 10.3928/1081-597X-20050701-17.
 - [24] Wang H, Zheng J, Zheng Q, et al. Incidence and risk factors of new onset endotheliitis after cataract surgery[J]. *Invest Ophthalmol Vis Sci*, 2018, 59(12): 5210-5216. DOI: 10.1167/iovs.18-24750.
 - [25] Hou YC, Chen CC, Wang IJ, et al. Recurrent herpetic keratouveitis following YAG laser peripheral iridotomy[J]. *Cornea*, 2004, 23(6): 641-642. DOI: 10.1097/01.ico.0000114123.63670.13.
 - [26] Moshirfar M, Murri MS, Shah TJ, et al. A review of corneal endotheliitis and endotheliopathy: differential diagnosis, evaluation, and treatment[J]. *Ophthalmol Ther*, 2019, 8(2): 195-213. DOI: 10.1007/s40123-019-0169-7.
 - [27] Gallar J, Tervo TM, Neira W, et al. Selective changes in human corneal sensation associated with herpes simplex virus keratitis[J]. *Invest Ophthalmol Vis Sci*, 2010, 51(9): 4516-4522. DOI: 10.1167/iovs.10-5225.
 - [28] Peng RM, Guo YX, Xiao GG, et al. Characteristics of corneal endotheliitis among different viruses by in vivo confocal microscopy[J]. *Ocul Immunol Inflamm*, 2021, 29(2): 324-332. DOI: 10.1080/09273948.2019.1678648.
 - [29] Kobayashi A, Yokogawa H, Higashide T, et al. Clinical significance of owl eye morphologic features by in vivo laser confocal microscopy in patients with cytomegalovirus corneal endotheliitis[J]. *Am J Ophthalmol*, 2012, 153(3): 445-453. DOI: 10.1016/j.ajo.2011.07.026.
 - [30] Yokogawa H, Kobayashi A, Sugiyama K. Mapping owl's eye cells of patients with cytomegalovirus corneal endotheliitis using in vivo laser confocal microscopy[J]. *Jpn J Ophthalmol*, 2013, 57(1): 80-84. DOI: 10.1007/s10384-012-0189-5.
 - [31] Kobayashi R, Hashida N, Soma T, et al. Clinical findings of

anterior segment spectral domain optical coherence tomography images in cytomegalovirus corneal endotheliitis[J]. Cornea, 2017, 36(4): 411-414. DOI: 10.1097/ICO.0000000000001103.

[32] De Groot-Mijnes JD, Rothova A, Van Loon AM, et al. Polymerase chain reaction and Goldmann-Witmer coefficient analysis are complimentary for the diagnosis of infectious uveitis[J]. Am J Ophthalmol, 2006, 141(2): 313-318. DOI: 10.1016/j.ajo.2005.09.017.

[33] Carrillo-Arroyo I, Gutiérrez-Díaz E, Mencía-Gutiérrez E, et al. Herpetic endotheliitis and trabeculitis with delayed corneal involvement[J]. Arch Soc Esp Oftalmol, 2012, 87(2): 47-49. DOI: 10.1016/j.oftal.2011.06.018.

[34] Koizumi N, Miyazaki D, Inoue T, et al. The effect of topical application of 0.15% ganciclovir gel on cytomegalovirus corneal endotheliitis[J]. Br J Ophthalmol, 2017, 101(2): 114-119. DOI: 10.1136/bjophthalmol-2015-308238.

[35] Cohen EJ. Management and prevention of herpes zoster ocular disease[J]. Cornea, 2015, 34 Suppl 10: S3-S8. DOI: 10.1097/ICO.0000000000000503.

[36] Keorochana N, Choontanom R. Efficacy and safety of an extemporaneous preparation of 2% ganciclovir eye drops in CMV anterior uveitis[J]. BMJ Open Ophthalmol, 2017, 2(1): e000061. DOI: 10.1136/bmjophth-2016-000061.

[37] 吉宁, 赵行, 曾昕, 等. 核苷类抗疱疹病毒药物的研究进展[J]. 国际口腔医学杂志, 2018, 45(3): 351-357. DOI: 10.7518/gjkq.2018.03.020.

[38] Perry CM, Faulds D. Valaciclovir. A review of its antiviral activity, pharmacokinetic properties and therapeutic efficacy in herpesvirus infections[J]. Drugs, 1996, 52(5): 754-772. DOI: 10.2165/00003495-199652050-00009.

[39] Kanclerz P, Alio JL. Ocular surgery after herpes simplex and herpes zoster keratitis[J]. Int Ophthalmol, 2020, 40(12): 3599-3612. DOI: 10.1007/s10792-020-01539-6.

·读者·作者·编者·

本刊对来稿中统计学处理的有关要求

1. 统计学符号:按 GB/T 3358.1—2009《统计学词汇及符号》的有关规定,统计学符号一律采用斜体排印。常用:(1)样本的算术平均数用英文小写 $\bar{x}$ (中位数用 M);(2)标准差用英文小写 s ;(3)标准误用英文小写 $s_{\bar{x}}$;(4) t 检验用英文小写 t ;(5) F 检验用英文大写 F ;(6)卡方检验用希文小写 χ^2 ;(7)相关系数用英文小写 r ;(8)自由度用希文小写 ν ;(9)概率用英文大写 P (P 值前应给出具体检验值,如 t 值、 χ^2 值、 q 值等)。
2. 资料的表达与描述:用 $\bar{x} \pm s$ 表达近似服从正态分布的定量资料,用 $M(Q_1, Q_3)$ 或 $M(IQR)$ 表达呈偏态分布的定量资料;用统计表时,应合理安排纵横标目,数据的含义应表达清楚;用统计图时,所用统计图的类型应与资料性质相匹配,数轴上刻度值的标法应符合数学原则;用相对数时,分母不宜小于 20,要注意区分百分率与百分比。
3. 统计学分析方法的选择:对于定量资料,应根据所采用的设计类型、资料所具备的条件和分析目的,选用合适的统计学分析方法,不应盲目套用 t 检验和单因素方差分析;对于定性资料,应根据所采用的设计类型、定性变量的性质和频数所具备的条件及分析目的,选用合适的统计学分析方法,不应盲目套用 χ^2 检验。对于回归分析,应结合专业知识和散布图,选用合适的回归类型,不应盲目套用直线回归分析;对具有重复实验数据检验回归分析资料,不应简单化处理;对于多因素、多指标资料,要在一元分析的基础上,尽可能运用多元统计分析方法,以便对因素之间的交互作用和多指标之间的内在联系作出全面、合理的解释和评价。
4. 统计结果的解释和表达:当 $P < 0.05$ (或 $P < 0.01$) 时,应说对比组之间的差异具有统计学意义,而不应说对比组之间具有显著性(或非常显著性)差异;应写明所用统计分析方法的具体名称(如:成组设计资料的 t 检验、两因素析因设计资料的方差分析、多个均数之间两两比较的 q 检验等)以及统计量和 P 的具体值(如: $t=3.45, P=0.061$ 等); P 值为 0.000 时应写为 $P < 0.001$ 而不写 $P=0.000$ 。当涉及总体参数估计(如总体均数、总体率、RR 值、OR 值、HR 值等)时,在给出显著性检验结果(统计量、 P 值)的同时,给出 95% 置信区间。

本刊编辑部