

HIV 相关视网膜神经病变发病机制及临床特点的研究进展

邹悦^{1,2,3}, 祝颖星¹, 肖丽波^{1,2,3}, 李云琴^{1,2,3}

引用: 邹悦, 祝颖星, 肖丽波, 等. HIV 相关视网膜神经病变发病机制及临床特点的研究进展. 国际眼科杂志 2022; 22(4): 597-600

基金项目: 云南省眼病临床医学中心开放课题 (No. YXZX-09, YXZX-10)

作者单位: ¹(650021) 中国云南省昆明市, 云南大学附属医院眼科; ²(650021) 中国云南省昆明市, 云南省眼科疾病临床医学中心; ³(650021) 中国云南省昆明市, 云南省眼部疾病临床医学研究中心

作者简介: 邹悦, 毕业于上海交通大学医学院, 硕士, 主治医师, 研究方向: 眼底病的诊治。

通讯作者: 李云琴, 毕业于中南大学湘雅医学院, 博士, 副主任医师, 研究方向: 眼底病及葡萄膜炎的诊治. 494941219@qq.com

收稿日期: 2021-07-09 修回日期: 2022-02-28

摘要

人类免疫缺陷病毒 (human immunodeficiency virus, HIV) 感染患者眼部病变因其对患者生存质量的影响日益引起学者关注。随着 HIV 治疗方法的不断改善, 眼部机会性感染疾病减少, 而 HIV 相关视网膜神经病变越来越受到学者关注。研究发现 HIV 相关视网膜神经病变包括神经纤维层变薄, 血管改变等一系列视网膜视神经结构改变, 导致患者视敏度下降、视野缺损、色觉障碍等。而 HIV 相关视网膜视神经病变发病机制尚未完全明确, 研究发现可能与 HIV 病毒直接破坏视网膜视神经组织, 慢性炎症, 血-视网膜屏障破坏等相关。了解 HIV 相关视网膜视神经病变的病变特点及可能的机制, 有望为疾病的治疗提供新思路与途径, 提高 HIV 感染患者的生存质量。

关键词: 人类免疫缺陷病毒 (HIV); 视网膜神经病变; 临床特点

DOI: 10.3980/j.issn.1672-5123.2022.4.14

Advances in pathogenesis and clinical features of HIV - associated neuroretinal disorder

Yue Zou^{1,2,3}, Ying - Xing Zhu¹, Li - Bo Xiao^{1,2,3}, Yun - Qin Li^{1,2,3}

Foundation items: Open Project of Yunnan Clinical Medical Center for Eye Diseases (No. YXZX-09, YXZX-10)

¹Department of Ophthalmology, Affiliated Hospital of Yunnan University, Kunming 650021, Yunnan Province, China; ²Yunnan Eye Disease Clinical Medical Center, Kunming 650021, Yunnan Province, China; ³Yunnan Eye Disease Clinical Medical Research Center, Kunming 650021, Yunnan Province, China

Correspondence to: Yun - Qin Li. Department of Ophthalmology, Affiliated Hospital of Yunnan University, Kunming 650021, Yunnan Province, China; Yunnan Eye Disease Clinical Medical Center, Kunming 650021, Yunnan Province, China; Yunnan Eye Disease Clinical Medical Research Center, Kunming 650021, Yunnan Province, China. 494941219@qq.com

Received: 2021-07-09 Accepted: 2022-02-28

Abstract

• Ocular diseases in human immunodeficiency virus (HIV) infected patients have attracted increasing attention due to their impact on quality of life. As HIV treatment continues to improve, opportunistic eye infections are decreasing, while HIV-associated retinopathy is becoming a growing concern. HIV-associated retinopathy, including a series of structural changes in the retina and optic nerves (thinning of the nerve fiber layer, changing in blood vessels), has been found to cause decreased visual sensitivity, visual field defect, color vision disorder. However, the pathogenesis of HIV - associated neuroretinal disorder has not been fully clarified, and the existing findings may be related to direct destruction of retinal optic nerve tissue by HIV virus, chronic inflammation, and destruction of the blood-retina barrier. Understanding the pathological characteristics and possible mechanisms of HIV - associated neuroretinal disorder is expected to provide new ideas and approaches for the treatment of the disease and improve the quality of life of HIV-infected patients.

• **KEYWORDS:** human immunodeficiency virus (HIV); neuroretinal disorder; clinical features

Citation: Zou Y, Zhu YX, Xiao LB, et al. Advances in pathogenesis and clinical features of HIV - associated neuroretinal disorder. *Guoji Yanke Zazhi (Int Eye Sci)* 2022; 22(4): 597-600

0 引言

随着联合抗逆转录疗法 (combination antiretroviral therapy, cART) 在人类免疫缺陷病毒 (human immunodeficiency virus, HIV) 感染者中的广泛运用, 极大地改变了 HIV 感染患者的疾病谱。HIV 病毒可得到有效抑制, 患者可获得更长的寿命, 机会性感染及恶性肿瘤的发病率也相应降低。在 HIV 相关眼科疾病中, 以巨细胞病毒感染为主的机会性感染疾病也在减少^[1], HIV 患者眼部表现常常没有以往多见的机会性感染, 眼底有基本正常的表现。但是近年来越来越多的视网膜视神经功能及结构的改变被关注并报道, 诸如微视野的改变, 视觉敏感度下降^[2], 视神经纤维变薄^[3-4]。这些病变被称为 HIV 相关

视网膜神经病变(HIV-associated neuroretinal disorder, HIV-NRD)。目前引起HIV-NRD的机制尚未明确,近期的研究表明可能与长期的血管病变,HIV和(或)cART疗法直接破坏视网膜神经组织^[5],以及慢性炎症相关^[6]。有研究报道^[7],HIV-NRD具有人种及性别差异,黑色人种及女性更易患HIV-NRD,但机制尚不明确。近期的研究显示,CD4水平也是影响发病的重要因素,CD4水平较低的患者各种机会性感染及眼部病变的患病率将大幅度增加^[8]。本文就HIV-NRD的临床特点可能的机制进行综述。

1 HIV-NRD 眼底结构变化

1.1 视网膜神经纤维层厚度改变

早在2005年Kozak等^[9]的研究就发现CD4细胞低于100cell/ μ L时间长于6mo的患者及CD4细胞大于100cell/ μ L的患者同样接受cART治疗后,前者的视乳头旁视神经纤维厚度除鼻侧外均低于后者,而后者与正常人相比,视神经纤维层厚度无明显差别。Besada等^[10]发现HIV阳性的且眼底不合并巨细胞性视网膜炎及其他机会性感染患者视网膜神经纤维层厚度明显低于HIV阴性的患者,且与CD4水平,病毒载量,cART治疗时间,感染HIV时间无关,这一结果可能与样本量过小有关。近期的一项研究又发现^[11],CD4水平较低的HIV患者上方及颞侧的视神经纤维层厚度较厚,且与cART治疗时间有关。此项研究没有提及是否排除巨细胞性视网膜炎及其他眼底病变,这与国内的一项研究^[12]结果一致,该研究发现眼底有巨细胞性视网膜炎及微血管病变的患者视网膜神经纤维层厚度较眼底正常的HIV患者增厚。这提示HIV相关的不同眼底疾病可能对视神经纤维层有不同的影响。而对于排除了巨细胞性视网膜炎及其他机会性感染眼底疾病的HIV患者,Cetin等^[13]近期的研究也有不同的发现,该研究指出,HIV感染者与正常人相比视盘周围视神经纤维层厚度无明显差异,Lamirel等则发现接受充分cART治疗的患者,视神经纤维层的厚度与无HIV感染的对照组相比无明显差异^[14]。但该研究未能区分CD4不同水平的患者与正常人群的差异。

关于HIV-NRD患者视神经纤维层厚度的研究有着不太一致的结果,可能是这些研究都未能全面考虑所有可能的影响因素,例如HIV感染时间及cART治疗时间,当前CD4水平及CD4最低水平及持续时间,当前及最高病毒载量等。但总体来说,大部分的研究都提示CD4小于100cell/ μ L的HIV患者视神经纤维层变薄的风险将更高。因此,治疗中注意监测并提高CD4的水平,对于HIV感染患者视网膜功能具有保护作用,应引起更大的重视。

1.2 黄斑区视网膜厚度改变

HIV患者黄斑区视网膜厚度改变于2010年被Faria E Arantes等^[14]首次报道,该研究发现CD4<100cell/ μ L的患者不但有视神经纤维层的变薄,而且黄斑区视网膜厚度也变薄。但CD4>100cell/ μ L的患者与对照组相比视神经纤维层及黄斑区视网膜厚度无明显差异。随后,Moschos等^[15]在一项对未感染巨细胞病毒性视网膜炎的AIDS儿童的研究中发现,黄斑中心凹的视网膜厚度比正常儿童增厚,这提示可能存在黄斑部光感受器和内层视网膜的亚临床的功能紊乱。这一结果可能是受到儿童的视网膜的内、外屏障对HIV病毒较弱的耐受力,以及cART治疗时间及病毒载量,CD4水平等因素的影响。然而,近期的国内外研究有一些不同的结果,

李上等^[16]及Cetin等^[13]均发现在不合并巨细胞性视网膜炎的HIV患者无论CD4细胞计数如何,与正常人相比黄斑区视网膜厚度均无明显差异。但Cetin进一步阐述了光感受器、视网膜色素上皮细胞(retinal pigment epithelium, RPE)等细微的差异,提示HIV病毒可能造成一些黄斑区视网膜亚临床的功能紊乱。此外有一些研究发现,黄斑区的改变可能与年龄及感染HIV的方式有关,35岁左右的患者以及女性并且因性接触感染HIV的患者更易有黄斑改变^[17]。

1.3 视网膜血管变化

近年来,随着眼底照相系统及分析技术的进步,OCTA等更为先进的检测技术的飞速发展,我们可以更直观并精确地分析视网膜血管的改变,例如视网膜血管口径、血液流变学改变、视网膜血管的密度、灌注情况等。流行病学的研究普遍认为视网膜血管变细与年龄关系密切,有趣的是,在HIV患者中,也发现有类似的视网膜血管口径的变化。Gangaputra等^[18]的研究发现,HIV不合并眼部机会性感染的患者中,cART治疗可使患者视网膜中央动脉变细而视网膜中央静脉变粗,CD4水平非常低的患者视网膜中央相对更粗,并且和HIV感染时间、病毒载量等无关。Pathai等^[19]在南非以及Tan等^[20]的研究则发现cART治疗时间越长,病毒载量越高,则视网膜中央动脉口径越小。有学者就认为,HIV可能加速视网膜老化的过程。此外一项应用OCTA的研究发现^[21],HIV-NRD患者血流密度及灌注密度有显著的降低,特别是视乳头周围尤其明显。这种类似视网膜老化改变与HIV感染的时间没有明显的关联。

近年来的研究结果也进一步证实了这一理论,一项研究发现^[22],年龄相关性黄斑变性(age-related macular degeneration, ARMD)患者中合并HIV感染的患者视网膜中央动脉及视网膜中央静脉口径均变大。提示HIV病毒感染及ARMD等与年龄相关的疾病中可能存在相同的发病机制,比如持续存在的慢性炎症等。此外,部分HIV-NRD患者还发现有毛细血管扩张,黄斑无血管区扩大,毛细血管间隙扩大等改变,而浅层脉络膜血管尚未发现明显改变,发生这些改变的机制尚不明确^[23]。虽然视网膜血管口径和视功能之间的联系尚未明确,但这些研究提示HIV患者视网膜可能存在一些与视网膜老化相似的发病机制,抗视网膜老化的治疗方法也许可以在HIV-NRD患者中也发挥一定的作用。

2 HIV-NRD 视功能改变

患者视功能改变主要表现为视野缺损,对比敏感度下降,以及色觉改变。这些改变往往会影响患者阅读、驾驶等,降低患者生活质量。在AIDS已经逐渐变为慢性疾病的现在,这些对患者生活质量的影响逐步引起了更广泛的关注。有研究表明^[24],HIV-NRD患者即使具有相对较好的最佳矫正视力,但是视功能还是有显著下降,并影响了生活质量,此外,也有学者认为^[25],对比敏感度下降提示眼等终末器官的病变,这样的改变还预示着威胁生命的预后不良。据报道^[7],患有HIV-NRD的AIDS患者死亡率明显增加,充分的cART治疗可以降低但不能完全消除HIV患者NRD的发生,也就是说CD4水平较高对视功能有保护作用,但不能完全阻止HIV-NRD的发生。

2.1 视野缺损

Kozak等^[26]研究发现,患者视野缺损与患者CD4水平有关,CD4水平较低患者视野缺损较明显,且表现为生理盲点下方特征性的视野缺损。而CD4水平较

高患者则无明显的特征性改变,一些 CD4 较高的患者甚至没有表现出明显的视野缺损。同时,Freeman 等^[27]的研究进一步发现,患者视野缺损与人种^[17](黑色人种相对于白色人种更容易有视野的改变)、贫血、玻璃体内药物的使用、医保、经济状况、AIDS 病严重程度有关。这些研究结果进一步提示,充分的 cART 治疗,较高的 CD4 水平,不但可以降低患者死亡率,而且可以保护视功能,提高患者的生存质量。

2.2 色觉及对比敏感度改变 研究发现 HIV-NRD 患者约 12% 存在对比敏感度下降,约 10% 存在色觉障碍^[2,27]。这些改变与较低的 CD4 水平、教育程度、玻璃体腔内药物的使用有关。

3 HIV 病毒导致 NRD 的相关机制

血-视网膜屏障(blood-retina barrier, BRB)由内层的视网膜毛细血管内皮细胞及外层 RPE 细胞构成,细胞间诸多细胞外基质及紧密连接蛋白,例如 JAMs、ZO 蛋白等^[28],可以阻止细胞和大分子自由出入视网膜。BRB 在视网膜下间隙和脉络膜毛细血管之间建立生理屏障,以保护眼球免受不同微生物和病毒的入侵。尽管 HIV-NRD 具有各种各样的视网膜结构改变及临床症状,但都具有共同的特征即 BRB 的破坏,已有明确证据表明,BRB 破坏是 HIV 病毒侵犯眼内组织的主要原因^[29]。

HIV 病毒破坏 BRB 主要依赖于其包膜糖蛋白 gp120,及其受体 CD4、辅助受体 CCD5、CXCR4^[30]。RPE 细胞可以通过受体介导融合并摄取 HIV-1 的包膜糖蛋白。并且有研究表明,HIV-gp120 在捕获 HIV 病毒样颗粒(VLP)过程中与特异性受体 DC-SIGN 结合,导致 RPE 细胞紧密连接蛋白表达下调^[31]。据报道,HIV-gp120 可以通过不同的信号通路在中枢神经系统(CNS)和眼组织中下调紧密连接蛋白,增加血管内皮细胞和上皮细胞的通透性,破坏 BRB 及血脑屏障^[31-32]。因此,它最终会导致 HIV 相关的眼内组织并发症和神经系统紊乱。gp120 介导破坏的机制 BRB 主要包括以下几个方面。

3.1 炎症因子 近年来很多研究表明炎症与血管渗漏及屏障完整性破坏密切相关。HIV-1 糖蛋白 gp120 可以通过 NF- κ B 通路上调 CCL5 的生成。HIV-1 可能利用 gp120 和 Tat 蛋白在 BRB 细胞中诱导炎症状态,从而破坏 BRB 的完整性,使病毒和细菌得以穿过上皮细胞并穿透 BRB^[33]。有研究发现,RPE 细胞受到 gp120 的刺激后,前炎症因子如细胞黏附因子 ICAM-1、IL-6、IL-8 等释放增加,而这些因子又可以下调紧密连接蛋白 ZO-1 的表达,破坏 BRB 的完整性^[33]。

3.2 高水平的氧化应激 在体内的稳态维持过程中,包括过氧化物歧化酶(SOD)、谷胱甘肽过氧化物酶(GP)、谷胱甘肽(GSH)和过氧化氢酶(CAT)在内的抗氧化酶对过氧化物、过氧化氢和过氧化氢自由基等活性分子起到紧密的调节和中和作用。在 HIV 患者病程中,氧化应激水平增加伴随着这些抗氧化酶的缺乏。在 BRB 中,gp120 通过刺激丙二醛(MDA)和一氧化氮(NO)的产生,诱导氧化损伤 RPE 细胞,进而破坏 BRB^[34]。同时,高水平的氧化应激可能也是导致 HIV-NRD 的患者视网膜老化的原因之一,可以为探索新的治疗靶点提供思路。

3.3 基质金属蛋白酶的表达及活化 基质金属蛋白酶(MMPs)是一种需要钙、含锌的内肽酶,负责降解细胞外基质蛋白和紧密连接^[35]。HIV 感染者的血清和脑脊液中

MMPs 的表达和活性均较高,与艾滋病的严重程度呈正相关。有研究发现 HIV-1 反式转录激活因子(trans-activator of transcription, Tat)或 gp120 糖蛋白刺激,还可以使 MMP-2、MMP-9、组织金属蛋白酶抑制剂(TIMP)在 BRB 中表达增加^[36]。而研究已经证实,MMPs 表达水平升高与 RPE 及内皮细胞功能障碍密切相关,并因此导致 BRB 完整性破坏^[37]。

3.4 紧密连接蛋白表达的下调 视网膜屏障功能障碍通常与紧密连接蛋白的下调有关,包括 ZO-1、Occludin 和 Claudin 蛋白家族的一些成员。这些蛋白构成 RPE 细胞的连接复合体,参与 BRB 的屏障功能^[38]。Tan 等^[33]报道 HIV-1 可损伤 RPE 细胞的紧密连接,包括 ZO-1、Occludin、Claudin-1、Claudin-2、Claudin-3、Claudin-4 和 Claudin-5,导致 HIV 相关视网膜病变的发生。还有研究报道^[39]HIV-1 Tat 可诱导 RPE 细胞凋亡,下调紧密连接蛋白的表达。研究认为 HIV 病毒下调紧密连接蛋白是通过 gp120 作用于包括 PI3K、NF- κ B、MAPK、MMPs 等多条信号通路共同作用完成的^[35,38,40]。

4 小结

总而言之,对于 HIV 感染患者,虽然 CD4 水平较低,特别是小于 200cells/ μ L 的患者,显著增加了眼部病变的几率^[41],但是,CD4 水平达到何种程度具有完全的保护作用尚无明确的报道。进一步认识 HIV 相关免疫反应对于疾病的认识及治疗非常重要。而 HIV-NRD 因为可提示终末器官的血管损伤,进而提示疾病的严重程度,可以一定程度上判断并且预测患者的死亡率。早期发现并干预 HIV-NRD,对于患者生存率及生活质量提高都有重要的意义。近年来 OCT、OCTA、多焦电生理等检查设备的研究进展,使我们更准确地阐明了眼球解剖亚结构改变与视网膜神经病变之间的关系,利于疾病的早期诊断及干预。HIV-NRD 的发病机制尚未完全明确,但很多证据认为与 BRB 受损有关。gp120 可通过多种信号通路,通过介导炎症反应,直接下调紧密连接蛋白或者通过介导氧化应激反应损伤 RPE 等损伤 BRB,有多种蛋白及细胞因子参与了这一过程。这也为 HIV-NRD 的治疗提供了新思路。

参考文献

- 1 Miller C, Short WR, Perez-Povis L, et al. The spectrum of eye disease in hospitalized adults living with HIV, 1995-2010. *AIDS Patient Care STDS* 2014;28(2):47-55
- 2 Shah KH, Holland GN, Yu F, et al. Contrast sensitivity and color vision in HIV-infected individuals without infectious retinopathy. *Am J Ophthalmol* 2006;142(2):284-292
- 3 Pathai S, Lawn SD, Weiss HA, et al. Retinal nerve fibre layer thickness and contrast sensitivity in HIV-infected individuals in South Africa: a case-control study. *PLoS One* 2013;8(9):e73694
- 4 Lamirel C, Valin N, Savatovsky J, et al. Absence of peripapillary retinal nerve-fiber-layer thinning in combined antiretroviral therapy-treated, well-sustained aviremic persons living with HIV. *PLoS One* 2020;15(3):e0229977
- 5 Fields JA, Ellis RJ. HIV in the cART era and the mitochondrial: immune interface in the CNS. *Int Rev Neurobiol* 2019;145:29-65
- 6 Nooka S, Ghorpade A. HIV-1-associated inflammation and antiretroviral therapy regulate astrocyte endoplasmic Reticulum stress responses. *Cell Death Discov* 2017;3:17061
- 7 Jabs DA, Drye L, van Natta ML, et al. Incidence and long-term outcomes of the human immunodeficiency virus neuroretinal disorder in patients with AIDS. *Ophthalmology* 2015;122(4):760-768

- 8 Wons J, Kempen J, Garweg JG. HIV-induced Retinitis. *Ocul Immunol Inflamm* 2020;28(8):1259-1268
- 9 Kozak I, Bartsch DU, Cheng LY, et al. Objective analysis of retinal damage in HIV-positive patients in the HAART era using OCT. *Am J Ophthalmol* 2005;139(2):295-301
- 10 Besada E, Shechtman D, Black G, et al. Laser scanning confocal ophthalmoscopy and polarimetry of human immunodeficiency virus patients without retinopathy, under antiretroviral therapy. *Optom Vis Sci* 2007;84(3):189-196
- 11 van Tassel SH, Petrakos P, Marlow E, et al. Retinal nerve fiber layer changes based on historic CD4 nadir among HIV positive patients undergoing glaucoma evaluation. *Int J Ophthalmol* 2019;12(5):789-794
- 12 陈超, 谢连永, 孔文君, 等. AIDS 伴不同眼底病变患者的视网膜神经纤维层厚度对比研究. *中华眼科杂志* 2020;56(4):258-265
- 13 Cetin EN, Sayin Kutlu S, Parca O, et al. The thicknesses of choroid, macular segments, peripapillary retinal nerve fiber layer, and retinal vascular caliber in hiv-1-infected patients without infectious retinitis. *Retina* 2019;39(7):1416-1423
- 14 Faria E Arantes TE, Garcia CR, de Arruda Mello PA, et al. Structural and functional assessment in HIV-infected patients using optical coherence tomography and frequency-doubling technology perimetry. *Am J Ophthalmol* 2010;149(4):571-576.e2
- 15 Moschos MM, Margetis I, Markopoulos I, et al. Optical coherence tomography and multifocal electroretinogram study in human immunodeficiency virus-positive children without infectious retinitis. *Clin Exp Optom* 2011;94(3):291-295
- 16 李上, 于晶, 谢连永, 等. 应用 OCT 观察 HIV 阳性患者黄斑厚度的变化. *国际眼科杂志* 2014;14(10):1879-1881
- 17 Gómez-Gualdrón SA, Sánchez-Uzcátegui MA, Camacho-López PA. Sociodemographic predictors associated with the spectrum of non-opportunistic neuroretinal disease of non-infectious etiology in patients with HIV/AIDS; a scoping review. *Arch Soc Esp Oftalmol (Engl Ed)* 2021 [Online ahead of print]
- 18 Gangaputra S, Kalyani PS, Fawzi AA, et al. Retinal vessel caliber among people with acquired immunodeficiency syndrome: relationships with disease-associated factors and mortality. *Am J Ophthalmol* 2012;153(3):434-444
- 19 Pathai S, Weiss HA, Lawn SD, et al. Retinal arterioles narrow with increasing duration of anti-retroviral therapy in HIV infection: a novel estimator of vascular risk in HIV? *PLoS One* 2012;7(12):e51405
- 20 Tan PB, Hee OK, Cheung C, et al. Retinal vascular parameter variations in patients with human immunodeficiency virus. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 2013;54(13):7962
- 21 Akmaz B, Akay F, Güven YZ, et al. The long-term effect of human immunodeficiency virus infection on retinal microvasculature and the ganglion cell-inner plexiform layer: an OCT angiography study. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol* 2020;258(8):1671-1676
- 22 Jabs DA, van Natta ML, Pak JW, et al. Association of retinal vascular caliber and age-related macular degeneration in patients with the acquired immunodeficiency syndrome. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 2018;59(2):904-908
- 23 Agarwal A, Invernizzi A, Acquistapace A, et al. Analysis of retinochoroidal vasculature in human immunodeficiency virus infection using spectral-domain OCT angiography. *Ophthalmol Retina* 2017;1(6):545-554
- 24 Ashraf DC, May KP, Holland GN, et al. Relationship between human immunodeficiency virus neuroretinal disorder and vision-specific quality of life among people with AIDS. *Ophthalmology* 2015;122(12):2560-2567
- 25 Butler NJ, Thorne JE. Current status of HIV infection and ocular disease. *Curr Opin Ophthalmol* 2012;23(6):517-522
- 26 Kozak I, Sample PA, Hao JC, et al. Machine learning classifiers detect subtle field defects in eyes of HIV individuals. *Trans Am Ophthalmol Soc* 2007;105:111-120
- 27 Freeman WR, van Natta ML, Jabs D, et al. Vision function in HIV-infected individuals without retinitis: report of the Studies of Ocular Complications of AIDS Research Group. *Am J Ophthalmol* 2008;145(3):453-462
- 28 Kuznik BI, Linkova NS, Kolchina NV, et al. The JAM family of molecules and their role in the regulation of physiological and pathological processes. *Usp Fiziol Nauk* 2016;47(4):76-97
- 29 Hsu WM, Chiou SH, Chen SSL, et al. The HIV RNA levels of plasma and ocular fluids in AIDS patients with ophthalmic infections. *Ophthalmologica* 2004;218(5):328-332
- 30 Lu L, Yu F, Cai LF, et al. Development of small-molecule HIV entry inhibitors specifically targeting gp120 or gp41. *Curr Top Med Chem* 2016;16(10):1074-1090
- 31 Qian YW, Che X, Jiang J, et al. Mechanisms of blood-retinal barrier disruption by HIV-1. *Curr HIV Res* 2019;17(1):26-32
- 32 Leibbrand CR, Paris JJ, Jones AM, et al. HIV-1 Tat and opioids act independently to limit antiretroviral brain concentrations and reduce blood-brain barrier integrity. *J Neurovirol* 2019;25(4):560-577
- 33 Tan SY, Duan H, Xun TR, et al. HIV-1 impairs human retinal pigment epithelial barrier function: possible association with the pathogenesis of HIV-associated retinopathy. *Lab Invest* 2014;94(7):777-787
- 34 Samikkannu T, Ranjith D, Rao KV, et al. HIV-1 gp120 and morphine induced oxidative stress: role in cell cycle regulation. *Front Microbiol* 2015;6:614
- 35 Behl T, Kaur G, Sehgal A, et al. Multifaceted role of matrix metalloproteinases in neurodegenerative diseases: pathophysiological and therapeutic perspectives. *Int J Mol Sci* 2021;22(3):1413
- 36 Xing YY, Shepherd N, Lan J, et al. MMPs/TIMPs imbalances in the peripheral blood and cerebrospinal fluid are associated with the pathogenesis of HIV-1-associated neurocognitive disorders. *Brain Behav Immun* 2017;65:161-172
- 37 Zhang W, Zhou SM, Liu GP, et al. Multiple steps determine CD73 shedding from RPE: lipid raft localization, ARA1 interaction, and MMP-9 up-regulation. *Purinergic Signal* 2018;14(4):443-457
- 38 Bhat AA, Uppada S, Achkar IW, et al. Tight junction proteins and signaling pathways in cancer and inflammation: a functional crosstalk. *Front Physiol* 2019;9:1942
- 39 Che X, He FL, Deng Y, et al. HIV-1 Tat-mediated apoptosis in human blood-retinal barrier-associated cells. *PLoS One* 2014;9(4):e95420
- 40 Hyun J, McMahon RS, Lang AL, et al. HIV and HCV augments inflammatory responses through increased TREM-1 expression and signaling in Kupffer and Myeloid cells. *PLoS Pathog* 2019;15(7):e1007883
- 41 Tsen CL, Chen YS, Wu KS, et al. Ocular manifestations of human immunodeficiency virus infection at a tertiary referral center in Taiwan. *Ocul Immunol Inflamm* 2019;27(7):1071-1076