

冠状病毒与眼部疾病的关系

杨蓓¹, 霍俊峰^{2*}

1. 包头市中心医院眼科, 包头 014040

2. 包头市中心医院口腔颌面外科, 包头 014040

摘要 20世纪60年代, 科学家首次分离出可感染人类的冠状病毒, HCoV-OC43和HCoV-229E早在1966年和1967年已被发现, 但直到2003年SARS在全球爆发后冠状病毒才被广泛关注。综述了目前已发现的人感染冠状病毒特点及其与眼部的关系, 以期在新型冠状病毒肆虐之际, 为眼科一线临床医师筛查、确诊病例提供参考。

关键词 冠状病毒; 人类感染; 严重急性呼吸综合征

2019年12月, 在首次发现感染人的新型冠状病毒后, 有感染者提及首发症状为结膜感染, 引起眼部不适。通过检索国内外相关文献发现, 已有研究报道冠状病毒(Coronavirus, CoV)感染后发生结膜炎及病毒经泪液传播的可能性。本文综述目前的相关研究进展, 以对眼科一线临床医师防护、筛查疑似病例起到借鉴作用。

1 冠状病毒

20世纪60年代, 科学家首次分离出可感染人类的冠状病毒, 因其在电子显微镜下包膜表面有棘刺状蛋白伸出, 形似王冠, 故而得名“冠状病毒”。此次暴发的新型冠状病毒是之前从未在人体中发现过的冠状病毒, 在分类上属于冠状病毒科冠状病

毒属。

冠状病毒是有包膜的单股负链RNA病毒, 感染的宿主范围非常广泛, 它在宿主细胞的胞浆中装配成熟, 导致人与动物普遍易感并引发呼吸道和胃肠道疾病^[1]。感染人的冠状病毒(Human Coronavirus, HCoV) HCoV-OC43和HCoV-229E早在1966年和1967年被发现, 但直到2003年严重急性呼吸综合征(Severe Acute Respiratory Syndrome, SARS)在全球爆发, CoV才被广泛关注^[2]。2004年, 两种新的感染人的冠状病毒HCoV-NL63和HCoV-HKU1被发现^[3-4], 它们可导致人类不同程度的呼吸道感染症状, 且这两种新的HCoV均与蝙蝠冠状病毒有共同的祖先^[5-6], 提示CoV的跨物种传播的进化特性。根据基因组特点, CoV被分成4个属 α 、 β 、 γ 、 δ , 目前感染人的CoV属于 α 属(HCoV-229E, HCoV-

收稿日期: 2020-02-17; 修回日期: 2020-02-25

作者简介: 杨蓓, 副主任医师, 主要研究方向为眼科, 电子信箱: yangbei316@163.com; 霍俊峰(通信作者), 副主任医师, 研究方向为口腔颌面外科, 电子信箱: huo_junfeng@163.com

引用格式: 杨蓓, 霍俊峰. 冠状病毒与眼部疾病的关系[J]. 科技导报, 2020, 38(4): 50-54; doi: 10.3981/j.issn.1000-7857.2020.04.006

NL63)和 β 属(HCoV-OC43, HKU1, SARS-CoV 和 MERS-CoV)。引起人类感染的冠状病毒主要有 HCoV-229E、HCoV-OC43 和 SARS-CoV。HCoV 感染者后常见体征有呼吸道症状、发热、咳嗽、气促和呼吸困难等。在较严重病例中,感染可出现肺炎、严重急性呼吸综合征、肾衰竭,甚至死亡。部分病例可出现眼部症状,主要为结膜炎。Loon 等^[7]发现能够从感染者泪液中检测到冠状病毒的 RNA,这提示眼科一线医护需要严格防护,CoV 有可能通过眼结膜传播。

2 与眼科相关的 HCoV

2.1 SARS-CoV

由 SARS-CoV 冠状病毒引起的 SARS 是一种全新的、人类尚未完全认识的烈性呼吸道传染病。潜伏期 1~16 d。起病急、传染性强、以发热为首发症状,伴有头痛、肌肉酸痛、全身乏力和腹泻。起病 3~7 d 后出现干咳、少痰,偶有血丝痰,严重者气促和呼吸困难,甚至死亡。

2003 年,在中国 SARS 暴发时期,金明等^[8]对 118 例 SARS 确诊患者进行眼部首发症状问卷调查及续发眼病观察,首发症状问卷调查包括干涩、畏光、流泪、涩痛,结果发现患者中存在 77 例有首发症状,187 例有续发症状。表明眼干涩等首发症状仅仅是刺激症状,早期出现并非 SARS 原发症状。续发症状中有 55 例以慢性结膜炎和电光性眼炎居多,可能与消毒剂、紫外线灯使用不当有关。专家提示 CoV 有可能通过眼结膜传播,主张配戴防护眼镜。中日友好医院亦有 2 例 SARS 患者以结膜炎为首发症状,几天后开始发热;但其是否由 CoV 引起或由其他病毒引起结膜炎,需借助结膜囊病毒培养、分泌物涂片、泪液试纸的病毒检测等手段明确,因当时不具备这些检测条件,故无从得知。与此同时,中国香港的学者也在研究 SARS 与眼部的关系。Chan 等^[9]采集了 2003 年 4—5 月香港威尔斯亲王医院 17 例确诊 SARS 患者的样本,随机抽取患者一只眼的泪拭子(泪拭子取法:眼结膜表面麻醉后,

用无菌棉签取下泪拭子)和结膜刮片(结膜刮片取法:眼结膜表面麻醉,用 23 号无菌针头弯曲的尖端在下睑结膜刮除结膜)。样本经病毒培养和 RT-PCR(逆转录-聚合酶链反应)分析。所有的泪液和结膜刮片标本中,RT-PCR 和病毒培养均未检测到 SARS-CoV 病毒。原因有 3 点:1) RT-PCR 检测或病毒培养缺乏敏感性;2) 病毒及其遗传物质可能只存在于疾病的短暂时期,而样本采集的时机不对;3) 病毒可能根本不会出现在眼泪里。崔巍等^[10]收集 2003 年 4—5 月呼和浩特市各医院送检的确诊 18 例 SARS 患者的泪液和血清,应用间接 ELISA 定性检测泪液和血清中的 SARS 病毒特异性抗体 IgG、IgM,结果 18 例 SARS 患者泪液中的特异性 IgM 类和 IgG 类抗体均为阴性,而同组患者有 13 例其血液中的特异性 IgM 类和 IgG 类抗体呈阳性,结论是 SARS 病毒可能不通过泪液或结膜传播。然而,Loon 等^[7]却已发现 SARS 患者泪液标本中病毒检测结果为阳性。2003 年 4 月 7—18 日,Loon 等对 36 名疑似 SARS 患者身上连续 12 d 采集泪液样本,并进行 PCR 分析,结果 3 例疑似 SARS 患者泪液标本(37.5%)PCR 结果均为阳性,而他们的咽拭子 PCR 结果为阴性。这 3 例患者均是在发病早期采集的泪液标本。在疾病早期检测和分离病毒是很重要的,这是全世界首次在泪液中检测到 SARS 病毒,也许因为病毒的自限性,需要在发病早期采样才能够增加结果阳性的几率。

2003 年,美国学者 Tommy 等^[11]设计了一种针对 SARS 患者自获取鼻咽标本的方法,称为 CURTI 技术。在解剖学上,结膜囊通过鼻泪管与鼻腔相连,鼻泪管的粘膜皱褶保证了鼻腔的单向通畅。作者通过 CURTI 技术,在患者结膜囊内数次滴入生理盐水,多次瞬目,液体流入鼻咽,收集流入喉咙的液体,然后对 4 名确诊 SARS 的患者用 CURTI 技术收集标本后测试病毒 RNA,4 名患者中有 2 名 CURTI 标本呈阳性。

各国学者对于 SARS-CoV 感染的患者眼泪中是否可以检测到病毒的 RNA,各家方法不同,结果也有所差异。但是,眼科一线医护人员工作中接触

患者眼睛是不可避免的,以及眼科各种可重复使用的设备,如 Goldmann 压平眼压计、试验隐形眼镜、三面镜房角镜等眼内接触镜,都有可能将细菌、病毒传播给其他患者。所以眼科医护工作中采取一级防护措施是很有必要的,而且眼科接触式设备需严格消毒,避免造成医源性交叉感染。

2.2 HCoV-229E 与 HCoV-OC43

HCoV-229E 与 HCoV-OC43 被认为是引起普通感冒最常见的冠状病毒,约占 10%~30%。常在春夏秋冬多见,冬季散发^[12],病毒感染后潜伏期为 2~5 d^[13-15],在各年龄组人群中持续流行,HCoV 感染可引起如发烧、流鼻涕、咳嗽等轻微临床症状,严重的可导致肺炎,婴儿、老人和免疫缺陷的病人产生支气管炎和肺炎等较严重的呼吸道疾病^[16-17],但至今未发现文献报道 HCoV-229E 与 HCoV-OC43 感染可引发眼部相关症状及疾病。此外,有研究认为 HCoV-OC43 的感染可能与多发性硬化症有一定的相关性,而多发性硬化可引起视神经病变,因此 HCoV-OC43 感染是否会导致眼底病变需要进一步研究。血清流行病学研究提示,大部分人在儿童期即感染过 HCoV-OC43,虽然成人血清 HCoV-OC43 抗体阳转率为 100%,但由于抗体滴度的下降和病毒变异等原因,人的一生中可反复感染 HCoV-OC43^[18-19]。

2.3 HCoV-NL63

人类冠状病毒 NL63 (HCoV-NL63) 是 2004 年在荷兰首次发现的,研究人员从一名患有细支气管炎和结膜炎的 7 个月大的荷兰儿童身上分离出这种新的人类冠状病毒^[20]。阿姆斯特丹学术医学中心的研究人员解释:“我们发现了一种新病毒,称为人类冠状病毒 NL63,2003 年 1 月,中心 7% 的此类患者发现感染该病毒。”法国学者 Vabret 等^[21]研究了从 2002 年 11 月到 2003 年 4 月被诊断为呼吸道感染的住院儿童的 HCoV-NL63 感染,评估了 300 份 HCoV-NL63 呼吸道标本。在 300 份样本中,28 份 (9.3%) HCoV-NL63 呈阳性,2 月份发病率最高 (18%)。主要症状为发热 (61%)、鼻炎 (39%)、细支气管炎 (39%)、消化道问题 (33%)、中耳炎 (28%)、咽炎 (22%) 和结膜炎 (17%)。该文献中分析的 300

份样本结膜炎占 17%,但没有详细描述结膜炎的眼部体征。而 HCoV-NL63 是否会经结膜分泌物或泪液传播目前没有相关文献报道。

2.4 新型冠状病毒

2019 年底,出现了由新型冠状病毒引发的新型冠状病毒肺炎病例,新型冠状病毒与 SARS-CoV 染色体存在 82% 相似度^[22],发病人和临床特征上亦有诸多相似,大多数新型冠状病毒感染病人会出现高热现象,严重者出现呼吸困难,胸片显示患者双肺有浸润性病变^[23]。

北京大学王广发怀疑病毒是先进入眼结膜,而后再到全身,为探明新型冠状病毒是否能通过结膜传播,武汉大学人民医院陈长征团队对该院 2020 年 1 月 17—28 日收治的 63 例确诊病例和 4 例疑似新冠肺炎病例进行了回顾性分析,收集了患者的鼻咽和结膜拭子做 RT-PCR 分析,结果仅有 1 份结膜拭子样本 PCR 结果阳性,2 份样本结果可能是阳性。但是,这 3 名患者均无眼部症状。相反,有 1 例患者以结膜炎为首发症状,但其结膜拭子样本新型冠状病毒测试却为阴性。浙江大学附属第一医院眼科沈晔团队^[24]对该院 2020 年 1 月 26 日—2 月 9 日收治的 30 例 (21 例普通型和 9 例重症) 新型冠状病毒肺炎患者进行前瞻性研究。每隔 2~3 d,用一次性取样拭子收集两次泪液和结膜分泌物进行 RT-PCR 分析。结果显示:1 例有结膜炎症状的患者的 2 份泪液和结膜分泌物的 RT-PCR 结果呈阳性,其他病例的 58 个样本均为阴性,无结膜炎的重症或普通型患者泪液及结膜分泌物中均未检测到病毒 RNA,取泪液标本检测时取患者痰标本作为对照,60 份痰标本中 55 份呈阳性。基于有结膜炎症状的新型冠状病毒感染者,其泪液及结膜分泌物可以检测到病毒 RNA 的结果,建议眼科医生戴护目镜仍是必要的防护措施。

目前新冠肺炎患者结膜炎的发生率不高,且这种结膜炎没有特异性表现,可能有结膜充血,分泌物为水状,偶尔会出现结膜下出血。患者的眼部症状较轻,基本可以自愈。关于新型冠状病毒是否经结膜传播仍需大样本数据进一步研究。

3 经结膜传播途径

目前可以确定新型冠状病毒感染的肺炎传播途径主要为飞沫传播、气溶胶传播和接触传播^[25],但是结膜途径传播尚不确定。

结膜是眼球附属器之一,是一层薄而光滑透明且富含血管的粘膜组织,由于它是一个开放性组织,直接暴露在外界环境中,各种外来刺激、微生物、致敏原等都可导致其发生病变^[26]。粘膜免疫系统的特异和天然免疫机制阻止了绝大部分粘膜感染的发生^[27],但是,病毒仍可由此入侵并借粘膜提供的场所进一步繁殖。

已有研究表明,约有90%以上的HIV-1感染都是通过粘膜发生的^[28]。1993年1篇文章报道了1名护士由于患者的血溅入结膜而传染上丙型肝炎^[29]。前文提及2003年SARS爆发期间,新加坡和美国的学者均在SARS患者的眼泪中检测到病毒RNA。今年中国学者又在有结膜炎的新型冠状病毒肺炎患者泪液及结膜分泌物中找到病毒RNA,所以新型冠状病毒经结膜途径传播可能性仍存在。

许多学者认为新型冠状病毒可通过气溶胶传播。眼科检查中最常用的非接触式眼压计在检查时会喷射气体,在局部地区产生大量气溶胶。而且气溶胶可能会在局部空气中长期聚集^[30],这增加了眼科医护感染的几率。鉴于结膜解剖结构的开放性,当眼科医生在检查过程中与病人近距离接触时,飞沫或呼吸道分泌物溅入结膜,以及污染的手或纸巾、毛巾等物品直接接触结膜都可能传播病毒。所以严格的防护措施对于一线眼科医护人员还是必要的。

4 结论

冠状病毒可以感染许多哺乳类动物及人类,它们拥有所有RNA病毒中最大的基因组(约30 kb),并且它们具有很高的重组频率,是人类潜在的主要传染源。目前,国内外科研工作者正在积极开展研究,包括新型冠状病毒在内的病毒基因序列及种系进化分析,希望能够深入了解其变异变迁特征。但

在此疫情控制的攻坚时刻,有很多无症状病例或轻症病例,眼科一线医护人员必须加强自身防护,尤其需注意病毒性结膜炎患者,做好预检分诊,及时筛查疑似病例。相信通过全民努力,联防联控,一定能够打赢这场疫情阻击战!

参考文献(reference)

- [1] Masters P S, Coronaviridae P S. In: Fields virology(Sixth Edition)[M]. Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins, 2013.
- [2] Woo P C, Lau S K, Tsoi H W, et al. Relative rates of non-pneumonic SARS coronavirus infection and SARS coronavirus pneumonia[J]. Lancet, 2004, 363(9412): 841-845.
- [3] Arden K E, Nissen M D, Sloots T P, et al. New human coronavirus, HCoV-NL63, associated with severe lower respiratory tract disease in Australia[J]. Journal of Medical Virology, 2005, 75(3): 455-462.
- [4] Woo P C Y, Lau S K P, Chu C, et al. Characterization and complete genome sequence of a novel coronavirus, coronavirus HKU1, from patients with pneumonia[J]. Journal of Virology, 2005, 79(2): 884-895.
- [5] Huynh J, Li S, Yount B, et al. Evidence supporting a zoonotic origin of human coronavirus strain NL63[J]. Journal of Virology, 2012, 86(23): 12816-12825.
- [6] To K K W, Hung I F N, Chan J F W, et al. From SARS coronavirus to novel animal and human coronaviruses[J]. Journal of Thoracic Disease, 2013, 5(Suppl 2): S103.
- [7] Loon S C, Teoh S C B, Oon L L E, et al. The severe acute respiratory syndrome coronavirus in tears[J]. British Journal of Ophthalmology, 2004, 88(7): 861-863.
- [8] 金明, 仝小林, 赵世萍, 等. SARS患者的眼部症状观察[J]. 中日友好医院学报, 2004, 18(1): 28-30.
- [9] Chan W M, Yuen K S C, Fan D S P, et al. Tears and conjunctival scrapings for coronavirus in patients with SARS[J]. British Journal of Ophthalmology, 2004, 88(7): 968-969.
- [10] 崔巍, 格日勒图, 高伟, 等. 传染性非典型肺炎患者泪液和血液中特异性抗体检测的对比研究[J]. 内蒙古医学杂志, 2004, 36(8): 577-578.
- [11] Tong T R, Lam B H, Ng T, et al. Conjunctiva-upper respiratory tract irrigation for early diagnosis of severe acute respiratory syndrome[J]. Journal of Clinical Microbiology, 2003, 41(11): 5352-5352.
- [12] Ren L, Gonzalez R, Xu J, et al. Prevalence of human coronaviruses in adults with acute respiratory tract infec-

- tions in Beijing, China[J]. *Journal of Medical Virology*, 2011, 83(2): 291–297.
- [13] Gaunt E R, Hardie A, Claas E C J, et al. Epidemiology and clinical presentations of the four human coronaviruses 229E, HKU1, NL63, and OC43 detected over 3 years using a novel multiplex real-time PCR method[J]. *Journal of Clinical Microbiology*, 2010, 48(8): 2940–2947.
- [14] Ahmad S R, Bhutta Z A. A survey of paediatric prescribing and dispensing in Karachi[J]. *Journal of the Pakistan Medical Association*, 1990, 40(6): 126–30.
- [15] Cui L J, Zhang C, Zhang T, et al. Human coronaviruses HCoV-NL63 and HCoV-HKU1 in hospitalized children with acute respiratory infections in Beijing, China[J]. *Advances in Virology*, 2011, doi: 10.1155/2022/129134.
- [16] Cabeça T K, Bellei N. Human coronavirus NL-63 infection in a Brazilian patient suspected of H1N1 2009 influenza infection: description of a fatal case[J]. *Journal of Clinical Virology*, 2012, 53(1): 82–84.
- [17] Oosterhof L, Christensen C B, Sengelov H. Fatal lower respiratory tract disease with human coronavirus NL63 in an adult haematopoietic cell transplant recipient[J]. *Bone Marrow Transplant*, 2010, 45(6): 1115–1116.
- [18] Zhou W, Wang W, Wang H, et al. First infection by all four non-severe acute respiratory syndrome human coronaviruses takes place during childhood[J]. *BMC Infectious Diseases*, 2013, 13(1): 433.
- [19] Gorse G J, Patel G B, Vitale J N, et al. Prevalence of antibodies to four human coronaviruses is lower in nasal secretions than in serum[J]. *Clin Vaccine Immunol*, 2010, 17(12): 1875–1880.
- [20] Ahmad K. New human coronavirus isolated[J]. *The Lancet Infectious Diseases*, 2004, 4(5): 255.
- [21] Vabret A, Mourez T, Dina J, et al. Human coronavirus NL63, France[J]. *Emerging Infectious Diseases*, 2005, 11(8): 1225.
- [22] Chan J F W, Kok K H, Zhu Z, et al. Genomic characterization of the 2019 novel human-pathogenic coronavirus isolated from a patient with atypical pneumonia after visiting Wuhan[J]. *Emerging Microbes & Infections*, 2020, 9(1): 221–236.
- [23] 靳英辉, 蔡林, 程真顺, 等. 新型冠状病毒(2019-nCoV)感染的肺炎诊疗快速建议指南(标准版)[J]. *解放军医学杂志*, 2020; 45(1): 1–21.
- [24] Xia J, Tong J, Liu M, et al. Evaluation of coronavirus in tears and conjunctival secretions of patients with SARS-CoV-2 infection[J]. *Journal of Medical Virology*, 2020, doi: 10.1002/jmv.25725.
- [25] Schwartz D A, Graham A L. Potential maternal and infant outcomes from (Wuhan) coronavirus 2019-nCoV infecting pregnant women: Lessons from SARS, MERS, and other human coronavirus infections[J]. *Viruses*, 2020, 12(2): 194.
- [26] 刘家琦, 李凤鸣. 实用眼科学(第二版)[M]. 北京: 人民卫生出版社, 2010: 286.
- [27] 杨贵波, 邵一鸣. 粘膜免疫与艾滋病的预防和控制[J]. *中国艾滋病性病*, 2006, 12(5): 472–476.
- [28] 杨贵波, 邵一鸣. 人类免疫缺陷病毒与粘膜免疫[J]. *世界华人消化杂志*, 2005, 13(14): 1750–1759.
- [29] 程秋兰. 血溅入结膜传播丙型肝炎病毒[J]. *国外医学: 流行病学传染病学分册*, 1994: 21(1): 38.
- [30] Lian K Y, Napper G, Stapleton F J, et al. Infection control guidelines for optometrists 2016[J]. *Clinical and Experimental Optometry*, 2017, 100(4): 341–356.

The relationship between coronavirus and eye diseases

YANG Bei¹, HUO Junfeng^{2*}

1. Baotou Central Hospital, Department of Ophthalmology, Baotou 014040, China

2. Baotou Central Hospital, Department of Oral and Maxillofacial Surgery, Baotou 014040, China

Abstract The human coronaviruses were isolated for the first time in the 1960s. The human coronaviruses OC43 and 229E were found as early as in 1966 and in 1967, but it was not until the SARS broke out in the world in 2003 that the coronaviruses came to a wide concern. This paper reviews the characteristics of the human coronavirus infection and the relationship with ocular diseases. It is hoped that ophthalmologists may help to screen the cases.

Keywords coronavirus; human infection; severe acute respiratory syndrome ●



(责任编辑 徐丽娇)