

警惕冠状病毒经眼传播

宋金鑫, 邢咏新, 吴洁, 张红兵

引用: 宋金鑫, 邢咏新, 吴洁, 等. 警惕冠状病毒经眼传播. 国际眼科杂志 2020;20(4):726-728

基金项目: 西安市科技计划项目: 医学研究 [No. 2017116SF/YX010(8)]; 西北大学防治新型冠状病毒肺炎紧急科研专项引导资金

作者单位: (710002) 中国陕西省西安市第一医院眼科 陕西省眼科研究所 西北大学附属第一医院眼科

作者简介: 宋金鑫, 在读博士研究生, 副主任医师, 研究方向: 小儿眼科疾病、角膜病。

通讯作者: 张红兵, 博士, 主任医师, 硕士研究生导师, 副院长, 研究方向: 眼底病. zhanghongbing01@163.com

收稿日期: 2020-02-18 修回日期: 2020-02-27

摘要

目前新型冠状病毒肺炎(COVID-19)疫情在中国湖北武汉快速传播,并引起了国际社会的广泛关注。目前有线索认为结膜可能是新型冠状病毒(SARS-CoV-2)感染的入口之一。但目前缺乏SARS-CoV-2眼部感染的临床观察资料,因此了解冠状病毒经眼传播的机制和细胞受体,了解其他同源病毒感染眼部的传播特征,有助于眼科医生在COVID-19防控工作中采取合理防护措施并及时识别与眼部体征并存的COVID-19。

关键词: 感染; 冠状病毒; 新型冠状病毒; 眼表; 经眼传播

DOI:10.3980/j.issn.1672-5123.2020.4.34

Caution of coronavirus transmission through ocular surface

Jin-Xin Song, Yong-Xin Xing, Jie Wu, Hong-Bing Zhang

Foundation items: Science and Technology Planned Projects of Xi'an, China [No. 2017116SF/YX010(8)]; Emergent Research Fund for New Coronavirus Pneumonia Prevention and Treatment of Northwest University

Department of Ophthalmology, the First Hospital of Xi'an; Shaanxi Institute of Ophthalmology; Department of Ophthalmology, First Affiliated Hospital of Northwest University, Xi'an 710002, Shaanxi Province, China

Correspondence to: Hong-Bing Zhang. Department of Ophthalmology, the First Hospital of Xi'an; Shaanxi Institute of Ophthalmology; First Affiliated Hospital of Northwest University, Xi'an 710002, Shaanxi Province, China. zhanghongbing01@163.com

Received:2020-02-18 Accepted:2020-02-27

Abstract

• At present, the new coronavirus (COVID-19) epidemic

is spreading rapidly in Wuhan city Hubei province of China, and has aroused great attention of the international community. There have been clues that the conjunctiva may be one of the entries for the new coronavirus (SARS-CoV-2). In the absence of clinical evidence on ocular infection with SARS-CoV-2. Therefore, understanding the mechanism and cell receptors of coronavirus transmission through ocular surface and the transmission characteristics of homologous coronavirus can provide some suggestions for appropriately ocular protection and identify COVID-19 coexisting with ocular signs for ophthalmologists during this epidemic disease.

• KEYWORDS: infection; coronavirus; SARS-CoV-2; ocular surface; transmission through ocular surface

Citation: Song JX, Xing YX, Wu J, et al. Caution of coronavirus transmission through ocular surface. *Guoji Yanke Zazhi(Int Eye Sci)* 2020;20(4):726-728

0 引言

2019-12,中国湖北省武汉市暴发新型冠状病毒肺炎(COVID-19)疫情,引起了国内外各界的高度关注,也给中国的公共卫生防控和临床诊治系统带来巨大挑战。新型冠状病毒肺炎被世界卫生组织命名为COVID-19,其病原体新型冠状病毒被命名为SARS-CoV-2,这是目前发现的第七种可感染人类的 β 冠状病毒种属,与蝙蝠SARS样冠状病毒(bat-SL-CoVZC45)具有85%同源性^[1]。目前流行病学观察表明,COVID-19的传播主要有呼吸道飞沫和密切接触传播途径,在相对封闭的环境中长时间暴露于高浓度气溶胶情况下存在经气溶胶传播的可能^[2]。

2020-01-22,1例全国肺炎专家小组成员因感染COVID-19隔离治疗,回顾感染过程时他提到,全程配戴N95口罩,但未配戴眼部防护装置,之后出现左眼下睑红、疼等结膜感染症状。推测可能的传播途径为早于发热前1d的结膜炎,高度怀疑SARS-CoV-2首先由结膜侵入^[3]。但该病例中患者结膜是如何感染的?有何临床表现及体征?其结膜炎的体征与其他类型病毒导致的结膜炎有何异同?结膜炎究竟是COVID-19的首发症状还是其伴发症状?该患者是否经结膜感染SARS-CoV-2?COVID-19患者中发生结膜炎的概率有多大?迄止为止并未见到COVID-19患者眼表组织中分离出SARS-CoV-2的报道,也缺少COVID-19患者眼表感染的临床表现的详细描述。本文就引起眼部疾病的常见病毒的可能入侵机制、细胞受体和眼部表现进行文献回顾和综述,为眼科医生了解和认识冠状病毒感染,及时识别以眼部症状首发的COVID-19提供依据。

1 病毒侵入人眼的解剖学基础

人眼的结膜上皮也是一种黏膜,同样暴露在具有传染性的气溶胶和被污染的污染物中,也可能被通常认为是呼吸道病原体的病毒所侵犯,在被感染的个体中可能引起眼部并发症,并在眼部暴露后导致呼吸道感染^[4]。眼睛既可作为病毒复制的潜在场所,又可作为病毒转移到眼外部位而导致呼吸道感染的门户,主要是通过鼻泪管系统(眼和呼吸道之间的解剖学桥梁)来实现的。眼黏膜免疫系统与鼻泪管内鼻腔相关淋巴组织的联系也进一步支持了眼和呼吸道组织之间的免疫相互依赖^[5]。

除了解剖学联系外,细胞受体的结构和分布也有助于分析病毒的眼趋向性。人类宿主上皮细胞含有不同末端唾液酸(SA)受体,可以结合不同的呼吸道病毒,SA受体分布在整个人类呼吸道和眼部组织^[6]。人流感病毒优先结合 $\alpha 2-6$ -linked SA,禽流感病毒优先结合 $\alpha 2-3$ -linked SA,腺病毒倾向于结合柯萨奇病毒和腺病毒受体(CAR)的CD46、desmoglein-2(DSG-2)作为细胞受体。MARS-CoV的细胞受体是二肽基肽酶4,即CD26^[7]。与SARS-CoV类似^[8],SARS-CoV-2的传播途径^[9]需要与含有血管紧张素转化酶2(angiotensin-converting enzyme 2,ACE-2)的细胞完成受体结合。暴露在外部环境中的黏膜细胞,如呼吸道、消化道、眼表均是潜在的感染途径,大量黏膜细胞一旦直接或间接接触到病毒,会很快进行病毒与受体结合,进入到人体内复制,发生感染,而肺泡血管内皮细胞的ACE活性最高,是病毒经眼部侵入继而感染呼吸道的另一个基础。

2 可引发结膜炎的人呼吸道病毒种属及眼部感染特征

2.1 腺病毒 人类腺病毒是腺病毒科的成员,是一种无包膜双链DNA病毒,已知的血清型超过50种,血清型8、19和37常与流行性角膜结膜炎有关,这是一种高度传染性和严重的眼部疾病,可发展为出血性结膜炎,或可表现为咽结合膜热。通常表现为急性滤泡性结膜炎,炎症通常是温和而有限。

2.2 正粘病毒 甲型流感病毒属于正粘病毒科,有8个节段,编码13个已知蛋白。文献报道,超过80%感染H7亚型病毒以结膜炎为主要症状,以不同亚型病毒感染人角膜和结膜上皮细胞,高致病性H7N7和H5N1病毒滴度最高,且人角膜和结膜上皮、视网膜色素上皮、小梁网细胞可进行某些流感病毒的复制,季节性和2009年H1N1流感病毒也偶尔在人感染后引起眼部并发症^[10]。流感疫苗接种后也发生过眼呼吸道症状和角膜移植排斥反应^[11]。以上报道也都说明了流感病毒可以眼部作为入口的能力。

2.3 副粘病毒 呼吸道合胞病毒(RSV)是副粘病毒科的一种无节段负链RNA病毒。虽然结膜炎是非该病毒感染常规的临床特征,但RSV可从过敏性结膜炎的临床样本(表浅细胞和泪液)中分离出来,眼部保护后RSV院内传播的减少进一步表明眼部组织是RSV的入口^[12-13]。人类角膜和结膜上皮细胞对RSV感染呈开放性,其他副粘病毒如麻疹病毒、风疹病毒感染人体后也呈现出结膜炎。在营养不良儿童患麻疹后常出现角膜溃疡,在眼组织中也能检测到。

2.4 鼻病毒(小核糖核酸病毒) 鼻病毒是微病毒科的一

种高度传染性呼吸道疾病,约有100种已确认的血清型。病毒沉积在鼻部或眼部后感染开始,经过黏膜纤毛传送至咽后壁,腺样体的淋巴上皮细胞包含的细胞黏附分子1(ICAM-1)是90%以上鼻病毒血清型的细胞受体。有研究表明该病毒接种到结膜可导致人感染鼻病毒,但鼻黏膜暴露于雾化鼻病毒并未导致感染,表明眼组织直接接种及直接接触病毒是感染鼻病毒的方式^[14]。

2.5 冠状病毒 人类冠状病毒是一种有包膜的单链RNA病毒,目前发现7种,分别是HCoV-229E、HCoV-OC43、HCoV-NL63、HCoV-HKU1、SARS-CoV、MARS-CoV以及刚刚2019年发现的SARS-CoV-2。荷兰于2003年首先从7月龄的患有细支气管炎和结膜炎的儿童身上分离出HCoV-NL63^[15-16]。HCoV-NL63感染与川崎病(一种儿童系统性血管炎)有关,且双侧结膜炎表现作为诊断标准之一。文献报道,226例川崎病患儿16例检测出冠状病毒,其中12例检出HCoV-NL63,3例检出HCoV-229E,1例检出HCoV-OC43,219例患儿患球结膜炎。一项法国的研究显示18例感染HCoV-NL63的患者3例患结膜炎^[17]。SARS-CoV感染的肺炎主要通过直接或间接接触眼睛、鼻子或口腔黏膜传播^[18-19]。据世界卫生组织报告,泪液是传播SARS-CoV的体液之一,直接与患者结膜表面接触的不同仪器的使用可能是疾病传播的途径和来源。Loon等^[20]对新加坡36例SARS疑似患者的泪液行PCR检测,其中3例疑似患者泪液中可检出SARS-CoV。也有一些研究不能从SARS确诊患者的泪液和结膜样本中检测到病毒^[21]。据最新报道,92例SARS-CoV-2感染的患者中,1例以结膜炎为首发症状,4例并发结膜炎^[22]。以上研究表明,眼部也是冠状病毒的感染入口之一。

3 讨论

许多新的人类传染病是由动物传播的,也主要感染动物和鸟类,但有些病毒感染人类后具有高度传染性和致命性。新病毒一经发现,疫苗可能暂时无法接种,抗病毒药物也不够有效。所以控制感染在临床医学中和眼科都占有重要地位。眼科医生可能因检查患者特别容易受到感染,也是患有眼部症状的感染患者首先接触的人群,所以更需要进行严密防护。

然而,回答SARS-CoV-2是否能够首先经眼表进行传播,或眼表炎症是否由SARS-CoV-2所致等问题,还需要大量的临床数据分析以提供循证证据。尽管大量报道提示引起流行性传染病的病毒可引起结膜炎,但也有一些病毒感染者很少或没有眼部疾病,也有医护人员暴露于SARS患者飞沫而未被传播的报道,可能归因于没有超级传播者^[23-24]。迄今为止,SARS-CoV-2导致的结膜炎为散发病例,没有现成的数据显示SARS-CoV-2导致的眼部症状,也没有可参考的预防措施,只能借助SARS-CoV的预防经验(因基因同源性高)。建议眼科医生在疾病流行期间,除患者体温外,要密切关注病毒性结膜炎常见的体征如滤泡形成、假膜形成、结膜下出血、浅层点状角膜炎、耳前淋巴结肿大等体征。对于可能存在的病毒性结膜炎的治疗,因缺少针对SARS-CoV-2的相关表现和局部用药资料,可参照美国结膜炎诊疗指南^[25]对于病毒性结膜炎的相关治疗方法,进行局部用药,包括0.15%更昔洛

韦凝胶治疗单纯疱疹病毒性结膜炎;0.4%聚维酮碘治疗腺病毒性结膜炎;局部糖皮质激素有助于减轻症状及上皮下混浊,但应密切随访。因眼部表现仅可能为COVID-19的表现之一,COVID-19的全身治疗应按照新型冠状病毒肺炎诊疗方案(试行第六版)中的抗病毒方案实施,试用 α -干扰素、洛匹那韦、利巴韦林、磷酸氯喹等^[2]。

SARS-CoV-2的眼趋向性及特异性细胞受体的进一步研究将有助于了解SARS-CoV-2的眼部传播,只有在更大的背景下研究这些病原体,我们才能更好地理解这些病毒所构成的公共卫生威胁以及如何最好地预防和治疗并发症。基于目前疫情防控的关键性以及我国最新诊疗方案,眼科医生可能处于高危暴露人群,门诊接诊人员应做好防护,必须开展的急诊手术建议进行严格预防,对于接触患者的眼科器械也需进行严格消毒,防止交叉感染^[3,26]。

参考文献

- 1 Zhu N, Zhang D, Wang W, et al. A Novel Coronavirus from Patients with Pneumonia in China, 2019. *N Engl J Med* 2020; 382(8):727-733
- 2 中华人民共和国国家卫生健康委员会. 新型冠状病毒肺炎诊疗方案(试行第六版)
- 3 陈博,张宪,孙旭芳. 2019新型冠状病毒肺炎防控中眼科医务人员的预防措施. *国际眼科杂志* 2020;20(3):580-582
- 4 Belser JA, Rota PA, Tumpey TM. Ocular tropism of respiratory viruses. *Microbiol Mol Biol Rev* 2013;77(1):144-156
- 5 Chentoufi AA, Dasgupta G, Nesburn AB, et al. Nasolacrimal duct closure modulates ocular mucosal and systemic CD4(+) T-cell responses induced following topical ocular or intranasal immunization. *Clin Vaccine Immunol* 2010;17(3):342-353
- 6 Paulsen F, Thale A, Kohla G, et al. Functional anatomy of human lacrimal duct epithelium. *Anat Embryol(Berl)* 1998;198(1):1-12
- 7 Raj VS, Mou H, Smits SL, et al. Dipeptidyl peptidase 4 is a functional receptor for the emerging human coronavirus-EMC. *Nature* 2013;495(7440):251-254
- 8 Li W, Moore MJ, Vasilieva N, et al. Angiotensin-converting enzyme 2 is a functional receptor for the SARS coronavirus. *Nature* 2003;426(6965):450-454
- 9 Zhou P, Yang XL, Wang XG, et al. Discovery of a novel coronavirus associated with the recent pneumonia outbreak in humans and its potential bat origin. *bioRxiv* 2020.01.22.914952
- 10 Dubnov - Raz G, Somech R, Warschawski Y, et al. Clinical

- characteristics of children with 2009 pandemic H1N1 influenza virus infections. *Pediatr Int* 2011;53(4):426-430
- 11 Solomon A, Frucht - Pery J. Bilateral simultaneous corneal graft rejection after influenza vaccination. *Am J Ophthalmol* 1996;121(6):708-709
- 12 Agius G, Dindinaud G, Biggar RJ, et al. An epidemic of respiratory syncytial virus in elderly people: clinical and serological findings. *J Med Virol* 1990;30(2):117-127
- 13 Gala CL, Hall CB, Schnabel KC, et al. The use of eye-nose goggles to control nosocomial respiratory syncytial virus infection. *JAMA* 1986;256(19):2706-2708
- 14 Bischoff WE. Transmission route of rhinovirus type 39 in a monodispersed airborne aerosol. *Infect. Control Hosp. Epidemiol* 2010;31(8):857-859
- 15 Ahmad K. New human coronavirus isolated. *Lancet Infect Dis* 2004;10(4):255
- 16 Van der Hoek L, Pyrc K, Jebbink MF, et al. Identification of a new human coronavirus. *Nat Med* 2004;10(4):368-373
- 17 Vabret A, Mourez T, Dina J, et al. Human coronavirus NL63, France. *Emerg Infect Dis* 2005;11(8):1225-1229
- 18 Peiris JS, Yuen KY, Osterhaus AD, et al. The severe acute respiratory syndrome. *N Engl J Med* 2003;349(25):2431-2441
- 19 Chan WM, Liu DTL, Chan PKS, et al. Precautions in ophthalmic practice in a hospital with a major acute SARS outbreak: an experience from Hong Kong. *Eye (Lond)* 2006;20(3):283-289
- 20 Loon SC, Teoh SC, Oon LL, et al. The severe acute respiratory syndrome coronavirus in tears. *Br J Ophthalmol* 2004;88(7):861-863
- 21 Chan WM, Yuen KS, Fan DS, et al. Tears and conjunctival scrapings for coronavirus in patients with SARS. *Br J Ophthalmol* 2004;88(7):968-969
- 22 李雪杰,汪明,陈长征,等.伴发或首发病毒性结膜炎的新型冠状病毒肺炎感染下眼科医师的防控策略. *中华实验眼科杂志* 2020;38:E002
- 23 Park BJ, Peck AJ, Kuehnert MJ, et al. Lack of SARS transmission among healthcare workers, United States. *Emerg Infect Dis* 2004;10(2):244-248
- 24 Le DH, Bloom SA, Nguyen QH, et al. Lack of SARS transmission among public hospital workers, Vietnam. *Emerg Infect Dis* 2004;10(2):265-268
- 25 Varu DM, Rhee MK, Akpek EK, et al. Conjunctivitis Preferred Practice Pattern? *Ophthalmology* 2019;126(1):94-169
- 26 张明昌,谢华桃,许康康,等.新型冠状病毒疫情期间眼科检查器具的消毒及医务人员的防护. *中华眼科杂志* 2020;56:E001-E001