

新型冠状病毒肺炎相关眼部疾病

刘见娜, 张春巍, 刘平

哈尔滨医科大学附属第一医院眼科医院, 黑龙江 哈尔滨 150000

摘要: 2019年12月中国武汉爆发新型冠状病毒肺炎(novel coronavirus disease 2019, COVID-19)疫情。随着病例数目的增多, COVID-19除主要表现为呼吸系统症状外,还出现了以结膜炎为首发症状的感染者,已有线索认为结膜也可能是新型冠状病毒(2019-nCoV)感染的通道之一。相比于发热门诊、重症医学科、呼吸科等重点相关科室,人们对眼科有所忽视。本文通过回顾现有的研究进展,对新冠肺炎的眼部相关疾病的发病机制、诊断及治疗进行总结,提出疫情期间需加强对眼科的相对重视的建议。

关键词: 2019新型冠状病毒肺炎; 结膜炎; 发病机制; 诊断; 治疗; 眼科医学防护

中图分类号: R512.99 **文献标识码:** A **文章编号:** 1674-8182(2022)04-0568-04

Novel coronavirus pneumonia associated with eye disease

LIU Jian-na, ZHANG Chun-wei, LIU Ping

Ophthalmic Hospital of the First Affiliated Hospital of Harbin Medical University, Harbin, Heilongjiang 150000, China

Abstract: In December 2019, novel coronavirus disease 2019 (COVID-19) broken out. With the increase of the number of cases, COVID-19 is not only characterized by respiratory symptoms, but also presented with conjunctivitis as the first symptom in some patients with COVID-19. It has been thought that conjunctiva may be one of the passages of novel coronavirus (2019-nCoV) infection. Compared with key related departments such as fever clinic, critical medicine department and respiratory medicine department, ophthalmology department is likely to be ignored by people. By reviewing the progress on research, the pathogenesis, diagnosis and treatment of the ocular diseases related to COVID-19 are summarized. At the same time, it is suggested that the relative attention should be paid to ophthalmology during the epidemic period of COVID-19.

Keywords: Novel coronavirus disease 2019; Conjunctivitis; Pathogenesis; Diagnosis; Treatment; Ophthalmic medical protection

2019年12月中国爆发了新型冠状病毒肺炎疫情,世界卫生组织将其命名为“2019新型冠状病毒肺炎(novel coronavirus disease 2019, COVID-19)”,于2020年3月12日宣布COVID-19已达到大流行状态。目前,最新报道称2019新型冠状病毒(2019-nCoV)已发生变异,更具有传染性和致病性,因此人类需要对它感染后可能出现的症状多加重视,感染2019-nCoV除出现呼吸系统、消化系统症状外,还出现了以结膜炎为首发症状的病例,因此COVID-19在眼科也应得到足够的重视。本文对新冠肺炎的眼部相关疾病的发病机制、诊断及治疗做一总结概述,同时提出疫情期间需加强对眼科相对重视的建议。

1 COVID-19的相关眼病的发病机制

1.1 2019-nCoV的病原学特点 冠状病毒是一种RNA病毒,分为 α 、 β 、 γ 、 δ 4个种属,其中 α 、 β 可感染人类并致病^[1],能引起人类及各种动物严重的呼吸系统、消化系统和神经系统疾病,其囊膜由刺突表面糖蛋白(S)、基质蛋白(M)、小包膜蛋白(E)以及核衣壳蛋白(N)构成。S蛋白的激活需要由宿

主细胞蛋白酶将其切割为S1和S2两个亚基^[2],S1包含一个与血管紧张素转化酶2(ACE2)蛋白有着高亲和性的受体结合区域(receptor binding domain, RBD)^[3],负责与宿主体内易感细胞表面的ACE2结合;S2介导病毒包膜与靶细胞质膜的融合,是病毒进入细胞进行繁殖的条件^[4]。M蛋白主要负责包膜形成。E蛋白主要参与病毒蛋白的装配和释放。N蛋白可与病毒遗传物质RNA相互缠绕形成病毒核衣壳,主要参与病毒复制时病毒RNA的合成^[5]。

在不到二十年的时间里,世界经历了三次冠状病毒疫情大爆发。冷冻电镜的研究结果显示,此次的2019-nCoV也为有包膜的 β 冠状病毒属类,与SARS-CoV具有高度同源性,但2019-nCoV的S蛋白亲和力比SARS-CoV的S蛋白高10到20倍,说明COVID-19的传染性更强。

1.2 2019-nCoV的发病机制 2019-nCoV与高度同源的SARS-CoV的宿主细胞受体蛋白均为ACE2,ACE2广泛存在于黏膜细胞中,在呼吸道和消化道表达最为丰富^[6]。呼吸道相对于其他富有黏膜组织的器官更容易暴露并且容易接触到病毒,故感染2019-nCoV后出现呼吸系统的症状最为常见。

在国内,柳林等^[7]研究提示人角膜、结膜组织及细胞中也存在ACE2的表达,但表达量较心肺组织少,为2019-nCoV也可引起眼部感染并通过眼部传播提供了生物理论基础。

目前有研究发现,在COVID-19患者体内检测到高水平白细胞介素(IL)-1 β 、IL-1受体(R)_a和肿瘤坏死因子(TNF)- α ,在重症监护病房患者的体内检测到高水平IL-6和TNF- α ,这些促炎因子使患者机体炎症细胞及炎症因子处于异常活跃状态,晚期机体出现的细胞因子风暴引起炎症免疫系统极度紊乱,出现炎症瀑布式反应,最终导致各个器官、系统功能衰竭。

1.3 2019-nCoV眼部感染途径 引起眼部感染的病毒种类有很多,以流感病毒中的腺病毒最为常见。目前眼部感染2019-nCoV的途径尚不明确,大致为眼部暴露于黏附病毒的空气飞沫、粉尘中,或直接接触携带病毒的其他部位(如手-眼、口-眼)后,一方面2019-nCoV直接与结膜等黏膜组织细胞表面的ACE2受体结合,完成病毒侵入结膜黏膜细胞过程,进入人体而发生感染;另一方面病毒可以通过眼-鼻之间的鼻泪管,经鼻腔引流进入呼吸道,发生病毒入侵和感染。

2 COVID-19眼部的临床表现

COVID-19相关性结膜炎也是病毒性结膜炎的一种,其临床表现与普通的病毒性结膜炎类似。根据陈长征教授团队调查结果及病例采集分析,出现以结膜炎首发的COVID-19患者为0.8%,确诊COVID-19伴发结膜炎患者比例为5.7%,单眼或双眼发病,主要表现为眼痒(62.5%)、眼红(37.5%)、流泪(37.5%)、分泌物(25.0%)、异物感(25.0%),早期为一般的结膜充血,分泌物较少,为水样、稀薄黏液样,偶见小片状结膜出血,晚期严重者有病毒性视神经炎,出现单眼周围视力丧失。患者之间结膜炎临床表现及是否出现结膜炎差异较大^[8],较难给出统一结论。

3 COVID-19眼部相关疾病的诊断

临床症状和体征常作为疾病的诊断依据,但COVID-19眼部疾病并无特殊的临床表现及体征。多个专家团队研究显示结膜囊核酸检测与结膜炎体征并无相关性,COVID-19结膜炎阳性体征的患者结膜囊拭子核酸检测多为阴性,结膜囊拭子检测阳性的患者结膜炎体征多为阴性,一些COVID确诊患者的数据虽增强了2019-nCoV可通过结膜途径传播、可发生COVID-19眼部疾病的临床证据,但整体阳性率仍不高。总之,对COVID-19眼部疾病最为准确的诊断方式就是通过临床症状和体征,同时取样找到病原体。

3.1 对已经确诊为COVID-19的患者 已经确诊的患者,若出现结膜炎的临床表现,如患眼干涩、灼痛、异物感、畏光、眼痒、流泪、眼睑结膜充血水肿或点片状出血等症状,排除其他病原体感染或结膜囊拭子核酸检测阳性,可确诊为COVID-19相关的病毒性结膜炎。

3.2 对未确诊为COVID-19的患者

3.2.1 对未确诊患者需先排查COVID-19 按照《新型冠状病毒肺炎诊疗方案(试行第七版)》,(1)需详细询问是否有疫

情地区停留史、是否有确诊患者或密切接触者的接触史。

(2)对患者进行2019-nCoV核酸采集,2019-nCoV核酸检测阳性是确诊的主要标准。(3)通过检测患者体内2019-nCoV的特异性抗体也可证明病毒感染。(4)进行血常规及肺CT检查,炎症细胞增多、肺CT毛玻璃影都可作为确证证据之一。

3.2.2 眼部需进行2019-nCoV的采集与核酸检测 (1)目前临床主要采用荧光定量PCR技术,取泪液和(或)结膜囊拭子进行眼表病毒核酸检测。(2)采用胶体试纸的病毒抗原检测技术,若敏感度够高,对首诊结膜炎的COVID-19患者,15 min可得出结果,能更好地快速筛选患者^[9]。

4 COVID-19相关性结膜炎的鉴别诊断

结膜炎的病因分为内源性和外源性,病原体检测是确定结膜炎种类最好的诊断方式,发生结膜炎时,需取结膜囊拭子及分泌物进行检测,以便更准确地确定结膜炎的致病原因。

需要与细菌、病毒、衣原体、寄生虫等感染,物理及化学因素、药物反应等引起的结膜炎进行鉴别。主要从起病诱因、病程快慢、分泌物的性状和颜色等方面进行鉴别。细菌性结膜炎由细菌感染引起,起病急,多表现为眼红伴有黄白色黏稠分泌物;过敏性结膜炎多表现为眼红流泪伴有明显的眼部瘙痒;衣原体结膜炎多表现为起病缓慢,轻度表现为少量的黏液性分泌物,重度表现为眼睑附着的脓性分泌物和假膜;物理及化学药物性结膜炎需要有明确的致病因素。

5 COVID-19相关性结膜炎的治疗

COVID-19结膜炎属于病毒性结膜炎。在西医治疗方面,临床上尚未出现确切的抗2019-nCoV的药物;在中医治疗方面,主要是根据临床辨证论治的理论对症施药。

5.1 积极治疗原发病 目前针对COVID-19的治疗方法包括药物治疗和支持疗法。在药物治疗方面,西药治疗主要是抗病毒的老药新用;中药治疗主要是清热解毒的汤药,如舒风解毒胶囊和连花清瘟胶囊都可作为2019-nCoV的药物选择^[10]。对症治疗主要包括维持电解质平衡,采取吸氧、抗生素预防和治疗继发感染以及抗败血性休克,保护重要器官的功能,防止并发症的发生。

5.1.1 抗病毒药物 许多药物可以抑制病毒进入、内吞、基因组组装、翻译和复制。(1)在美国的COVID-19患者中,静脉给予核苷酸类似物瑞德西韦(Remdesivir, GS-5734)似有一定疗效;(2)羟氯喹可在体外限制2019-nCoV的复制^[11];(3)在体研究中,磷酸氯喹(Chloroquine diphosphate)也展示出非常好的抗2019-nCoV活性;(4)在COVID-19的患者中使用锌和氯喹协同治疗,可大大降低病毒对患者的影响并改善临床试验结果^[12];(5)羟氯喹加阿奇霉素在中国COVID-19患者的治疗中表现出优异的临床疗效;(6)人类免疫缺陷病毒1型(HIV-1)蛋白酶抑制剂洛匹那韦/利托那韦和干扰素 β (LPV/RTV-IFN- β)的组合显示对感染SARS-CoV的患者有效^[13];(7)Remdesivir(GS-5734)被认为是最有希望、最有前途的抗病毒化合物,一种目前用于治疗埃博拉病毒感染的核苷

酸类似物前药(目前处于临床试验阶段),它通过抑制 RNA 依赖性 RNA 聚合酶(RdRp)的活性起作用^[14],干扰病毒的 RNA 合成达到阻止病毒复制繁殖的目的;(8)最新研究发现,2019-nCoV 主要是通过细胞表面的 ACE2 受体来感染人体,以干扰病毒与 ACE2 受体结合作为治疗靶点的药物可能对 COVID-19 治疗产生疗效,目前尚未研究出此类新型药物。

5.1.2 使用抗风湿药物和单克隆抗体 最新国外研究发现,病毒的入侵需要细胞的溶酶体蛋白酶的介导,而抗风湿药和抗疟药可改变这种酶的活性,在改善感染方面有效。在病毒感染严重的情况下,机体的 IL-1 和 IL-6 处于高水平状态,抗 IL-1 和抗 IL-6 可干扰细胞因子风暴,降低或阻断机体炎症性的瀑布式反应,在临床中使用 IL-6 受体单克隆抗体注射剂(Tocilizumab)在小群体中显示出良好的结果,巴瑞替尼(Baricitinib)也表现出良好的抗病毒和抗炎特性^[15]。

5.1.3 COVID-19 康复患者的血清 在我国也有恢复期患者血清治疗的方法,此方法是根据恢复期患者血液中含有抗 2019-nCoV 的抗体,分离提取已康复且无其他传染性疾病的血清,再输入到症状较为严重的患者体内,但此种治疗方法的疗效和安全性需要通过进一步的临床试验进行评估。

5.1.4 中医在 COVID-19 的治疗 中医在 COVID 的治疗方面尚有争议,但北京地坛医院救治新冠肺炎临床数据显示:单用中药对症治疗有效率 87.5%,中西医结合有效率 92.3%,这体现了中西医结合比单一一种治疗方法更为有效。中药在抑制病毒在体内复制、调理机体免疫系统、提高机体抵抗力方面起到了重要的作用^[16],中医认为 COVID-19 的治法以益气固表、健脾祛湿、清透肺热为主,据此机理对症下药,辅以汤药、理疗,可获得理想的治疗效果。

5.2 COVID-19 相关性结膜炎的治疗 COVID-19 相关性结膜炎的治疗可单用西药或中药,必要时采用中西医结合的方式可得到较为理想的效果。

5.2.1 西药在 COVID-19 眼部疾病的治疗 针对病毒性眼部疾病,因缺少针对 2019-nCoV 的相关眼部特效药,可参照美国结膜炎诊疗指南,可用 0.15% 更昔洛韦凝胶、0.4% 聚维酮碘治疗;对于炎症反应较重的患者,局部糖皮质激素有助于减轻炎症症状及上皮下混浊。有研究表明糖皮质激素可控制炎症反应过程,结膜炎患者眼部局部使用后可减轻症状并缩短病程^[17],但应密切随访,调整用药。

5.2.2 中医药在 COVID-19 眼部疾病的治疗 鱼腥草滴眼液及复方熊胆滴眼液常用于 COVID-19 结膜炎的治疗^[18]。若患者局部症状较重,除使用滴眼液外,局部冷敷及蒲公英煎水局部熏洗也有助于缓解患者的症状;依据临床辨证论治,随证加减,并可给以汤剂服用,以达健脾和胃、清热解毒、祛风明目的功效。

6 COVID-19 眼部感染的防护

疾病最好的应对方法是做好预防工作,眼睛可能是病毒入侵而产生呼吸道或其他器官感染的门户,因此临床一线工作者必须做好严密的眼部防护。

6.1 常见眼部传染方式 在医院诊室、病房、手术室等局限的封闭空间内,极可能有气溶胶传播的风险,气溶胶是医院和生物安全实验室等封闭环境的常见感染形式。进行眼科检查、操作、手术时常直接接触到患者的眼部结膜、泪液及眼部分泌物,且有部分证据显示:只戴口罩而未戴护目镜的医务人员,结膜囊可检测出 2019-nCoV,表明眼部极有可能是 2019-nCoV 的感染入口,需将眼部防护与口鼻防护给予同等的重视。

6.2 COVID-19 眼科相关防护 有文章报告了在中国武汉疫情期间有症状性的 COVID-19 眼科医务人员感染调查结果,只接触患者眼部的眼科医务人员同其他科室一样,存在发生 COVID-19 的风险^[19],故眼部的传染风险同样不可忽视。

6.2.1 眼科诊室及检查室的防护 眼科医生及检查医生在院内做眼科相关检查时,建议做到以下防护:(1)佩戴医用外科口罩或上一级别的口罩,全身穿一次性防护服、头套;(2)在裂隙灯显微镜前可以加一层具有防护作用的透明塑料防护挡板,尽量阻断医生与患者之间的空气、飞沫、飞溅物等病毒载体传播;(3)适当的消毒防护用品使用、勤洗手、及时的个人手部卫生,对阻止疾病的传播非常重要,在接触不同的患者前后,进行手部消毒,避免患者之间的交叉感染;(4)对于疫情较为严重的地区,医生还需佩戴护目镜、防护面罩等。

6.2.2 眼科处置及手术的防护 对于眼科手术和特殊处置治疗,理论上尽量减少或延期手术,若确需手术治疗,需在门诊进行详细的 COVID-19 流行病学调查及筛查;术前行胸部 CT、病毒核酸检测、血清免疫及血常规检查。对于疫情相对较轻的地区,在完成相关 COVID-19 检查后,排除 COVID-19 患者或者病毒携带者后,方可进行手术;对疫情严重的地区,医生做相关处置治疗和手术时,需要佩戴防护镜、面罩,做好充分的防护隔离措施,警惕各种检查阴性的病毒携带者。

若确诊为 COVID-19 的患者必须施行手术治疗,需在院内指定的负压/感染手术室内进行,并在手术室建立三级防护机制,禁止无关人员进入,术中加强各种防护,如穿戴医用防护口罩、医用帽、防护面罩、防护镜、防护服、乳胶手套等。

7 总结与讨论

本次 COVID-19 疫情的突发让人类措手不及,虽然我国的疫情获得有效控制,但全球的疫情仍在肆虐,面对严峻的国际卫生健康形势,容不得丝毫的松懈。COVID-19 是一个全身系统疾病,虽然目前尚无充分的证据证明 2019-nCoV 可以通过眼部传播,但根据现有的研究也不能排除眼部传染和首诊确诊的可能,在尚未感染病毒之前,尽量做好防控工作;在注重警惕呼吸系统、消化系统相关病症的同时,同样不可忽略结膜充血、畏光、流泪等眼部症状的出现。在全新的、未知的事物面前,人类要对它们保持敬畏,对它们的猝然到访,做到不慌乱、不懈怠、不沮丧,人类终将控制这场疫情,生物医学及医疗科学技术的发展,定会为人类的生命健康保驾护航。

参考文献

[1] de Wilde AH, Snijder EJ, Kikkert M, et al. Host factors in corona-

- virus replication [J]. *Curr Top Microbiol Immunol*, 2018, 419: 1-42.
- [2] Hoffmann M, Kleine-Weber H, Schroeder S, et al. SARS-CoV-2 cell entry depends on ACE2 and TMPRSS2 and is blocked by a clinically proven protease inhibitor [J]. *Cell*, 2020, 181(2): 271-280.e8.
- [3] Zhou P, Yang XL, Wang XG, et al. A pneumonia outbreak associated with a new coronavirus of probable bat origin [J]. *Nature*, 2020, 579(7798): 270-273.
- [4] Walls AC, Tortorici MA, Snijder J, et al. Tectonic conformational changes of a coronavirus spike glycoprotein promote membrane fusion [J]. *PNAS*, 2017, 114(42): 11157-11162.
- [5] Fehr AR, Perlman S. Coronaviruses: an overview of their replication and pathogenesis [J]. *Methods Mol Biol*, 2015, 1282: 1-23.
- [6] 叶子葳,金冬雁.2019 新型冠状病毒及其诊疗与防控:回顾与展望[J].*生物工程学报*,2020,36(4):571-592.
Ye ZW, Jin DY. Diagnosis, treatment, control and prevention of SARS-CoV-2 and coronavirus disease 2019: back to the future [J]. *Chinese Journal of Biotechnology*, 2020,36(4): 571-592.
- [7] 柳林,孙琰,潘欣,等.SARS-CoV S 蛋白功能性受体 ACE2 在人角膜、结膜中的表达[J].*眼科研究*,2004,22(6):561-564.
Liu L, Sun Y, Pan X, et al. Expression of SARS coronavirus S protein functional receptor-Angiotensin-converting enzyme 2 in human cornea and conjunctiva [J]. *Chin Ophthalmic Res*, 2004, 22(6): 561-564.
- [8] 亢泽峰,侯昕玥,宋剑涛,等.2019 新型冠状病毒所致结膜炎的病因病机与辨证论治探讨[J].*中国中医眼科杂志*, 2020, 30(2): 80-84.
Kang ZF, Hou XY, Song JT, et al. The etiology and pathogenesis and differential diagnosis and treatment of Coronavirus Disease 2019 caused eye diseases [J]. *China J Chin Ophthalmol*, 2020, 30(2): 80-84.
- [9] 季樱红,孙杨,卢奕.新型冠状病毒的眼睛侵入途径与眼科防护重点[J].*中国眼耳鼻喉科杂志*,2020,20(3):156-161.
Ji YH, Sun Y, Lu Y. Eye invasion route of 2019 novel Corona virus and the emphasis of ophthalmic protection [J]. *Chin J Ophthalmol Otorhinolaryngol*, 2020, 20(3): 156-161.
- [10] Lu HZ. Drug treatment options for the 2019-new coronavirus (2019-nCoV) [J]. *Biosci Trends*, 2020, 14(1): 69-71.
- [11] Meo SA, Klonoff DC, Akram J. Efficacy of chloroquine and hydroxychloroquine in the treatment of COVID-19 [J]. *Eur Rev Med Pharmacol Sci*, 2020, 24(8): 4539-4547.
- [12] Shittu MO, Afolami OI. Improving the efficacy of Chloroquine and Hydroxychloroquine against SARS-CoV-2 may require Zinc additives-A better synergy for future COVID-19 clinical trials [J]. *Infez Med*, 2020, 28(2): 192-197.
- [13] Martinez MA. Compounds with therapeutic potential against novel respiratory 2019 coronavirus [J]. *Antimicrob Agents Chemother*, 2020, 64(5): e00399-20.
- [14] Jean SS, Lee PI, Hsueh PR. Treatment options for COVID-19: the reality and challenges [J]. *J Microbiol Immunol Infect*, 2020, 53(3): 436-443.
- [15] Ceribelli A, Motta F, de Santis M, et al. Recommendations for coronavirus infection in rheumatic diseases treated with biologic therapy [J]. *J Autoimmun*, 2020, 109: 102442.
- [16] 亢泽峰,周雅琪,张丽霞,等.新型冠状病毒感染眼科防护与中西医结合临床防控建议 [J]. *中国中医眼科杂志*, 2020, 30(2): 75-79.
Kang ZF, Zhou YQ, Zhang LX, et al. Ophthalmic protection of novel coronavirus infection and clinical prevention and control suggestions of integrated Traditional Chinese and Western Medicine [J]. *China J Chin Ophthalmol*, 2020, 30(2): 75-79.
- [17] Holland EJ, Fingeret M, Mah FS. Use of topical steroids in conjunctivitis: a review of the evidence [J]. *Cornea*, 2019, 38(8): 1062-1067.
- [18] 李静,张媛,张楠,等.复方熊胆滴眼液对流行性结膜炎患者的中医证候改善及预后分析 [J]. *湖南师范大学学报(医学版)*, 2019,16(3):76-79.
Li J, Zhang Y, Zhang N, et al. Improvement of TCM syndromes and prognosis of epidemic conjunctivitis patients with compound bear bile drops [J]. *J Hunan Norm Univ Med Sci*, 2019, 16(3): 76-79.
- [19] 张慧,乔春艳,陈长征,等.武汉市确诊 COVID-19 眼科医务人员的眼部症状调查研究 [J].*眼科*,2020,29(5):332-338.
Zhang H, Qiao CY, Chen CZ, et al. Investigation and study on ocular symptoms of ophthalmologists diagnosed with COVID-19 in Wuhan [J]. *Ophthalmology*, 2020,29(5): 332-338.

收稿日期: 2021-08-28 编辑:王海琴