

新型冠状病毒肺炎的眼部表现

刘 涵, 陈会振

引用: 刘涵, 陈会振. 新型冠状病毒肺炎的眼部表现. 国际眼科杂志 2022; 22(12): 2105-2110

作者单位: (402260) 中国重庆市, 重庆大学附属江津医院眼科
作者简介: 刘涵, 毕业于重庆医科大学, 硕士, 主治医师, 研究方向: 眼视光学、斜弱视及白内障。

通讯作者: 陈会振, 毕业于重庆医科大学, 硕士, 主治医师, 研究方向: 眼表疾病、视光屈光及白内障. chenchen871121@126.com
收稿日期: 2022-04-01 修回日期: 2022-11-15

摘要

新型冠状病毒肺炎 (coronavirus disease 2019, COVID-19, 新冠肺炎) 是由新型冠状病毒 (novel coronavirus, SARS-CoV-2, 新冠病毒) 引起的一种具有高度传染性的疾病, 目前在世界各地广泛流行, 并引起全球性恐慌。研究表明, 新冠病毒可以通过眼部黏膜传播, 因此眼科医务人员更容易受到感染。新冠肺炎患者眼部表现主要累及结膜、角膜、巩膜、前房、瞳孔、视网膜、视神经和视皮层、眼外肌及其颅神经支配、眼眶和泪器系统等。病毒性结膜炎是新冠肺炎患者最常见的眼部表现。新冠肺炎流行期间, 为了眼科医务人员免受感染, 安全地开展临床工作, 本文依据近年来相关文献报道总结了新冠肺炎的眼部表现, 主要包括流行病学、病理生理、临床表现等方面。

关键词: 新型冠状病毒; 新型冠状病毒肺炎; 眼部表现; 病毒性结膜炎; 视网膜炎

DOI: 10.3980/j.issn.1672-5123.2022.12.34

Ocular manifestations of coronavirus disease 2019 (COVID-19)

Han Liu, Hui-Zhen Chen

Department of Ophthalmology, Chongqing University Jiangjin Hospital, Chongqing 402260, China

Correspondence to: Hui - Zhen Chen. Department of Ophthalmology, Chongqing University Jiangjin Hospital, Chongqing 402260, China. chenchen871121@126.com

Received: 2022-04-01 Accepted: 2022-11-15

Abstract

• Coronavirus disease 2019 (COVID-19) is caused by novel coronavirus (SARS-CoV-2), which is widely prevalent around the world and caused global panic. Evidences show that eye transmission is possible, so the ophthalmic medical staff is more likely to be infected. Ocular manifestations of COVID-19 involve conjunctiva, corneal, sclera, anterior chamber, pupils, retina, optic nerve and visual cortex, extraocular muscles and theirs

cranial nerves innervation, orbit and lacrimal system. Viral conjunctivitis is the most common ocular manifestation of COVID-19. In order to protect ophthalmic medical staff from infection and to safely carry out clinical work during the epidemic period of COVID-19, this article summarizes the ocular manifestations of COVID-19, including epidemiology, pathophysiology and clinical manifestation.

• **KEYWORDS:** SARS-CoV-2; COVID-19; ocular manifestations; viral conjunctivitis; retinitis

Citation: Liu H, Chen HZ. Ocular manifestations of coronavirus disease 2019 (COVID-19). *Guoji Yanke Zazhi (Int Eye Sci)* 2022; 22(12): 2105-2110

0 引言

2019-12, 湖北省武汉市报告了以呼吸道症状为主的首批病例, 后证实该疾病为具有高度传染性的新型冠状病毒 (novel coronavirus, SARS-CoV-2, 新冠病毒) 导致的新型冠状病毒肺炎 (coronavirus disease 2019, COVID-19, 新冠肺炎)。此后, 新冠病毒在短时间内迅速在全世界范围内传播, 这是自 1918 年流感大流行以来最严重的一次全球公共卫生危机。新冠肺炎患者不仅仅只有呼吸道症状, 有的患者还会出现眼部相关病变, 故认识新冠肺炎的眼部的表现, 对于疫情控制和医护人员的自我防护具有非常重要的意义。

1 背景

2003 年, 在多伦多由重症急性呼吸综合征病毒 (SARS-CoV, SARS 病毒) 引起的疫情中, 医护人员即使穿戴防护服、手套、口罩和护目镜, 也遵守医院感染防护流程, SARS 病毒还是在医院传播, 尤其是护理人员更容易被感染, 可能是因为护理患者过程中未一直佩戴护目镜, 所以有学者认为缺乏眼部保护是医护人员感染 SARS 病毒的主要危险因素之一^[1]。SARS 病毒疫情期间, 研究发现在新加坡 SARS 病毒感染患者的泪液样本中可检测到 SARS 病毒^[2], 这是首次从泪液中检测到 SARS 病毒, 这一发现对当时的疫情控制具有重要意义。在疾病早期检测和分离病毒可能是未来重要的诊断手段, 因为泪液标本取样既简单重复性又好。2004 年, 研究报道 1 例 7 月龄幼儿感染一种新型人冠状病毒 NL63 (HCoV-NL63) 后发生毛细支气管炎和结膜炎^[3]。Vabret 等^[4]在 28 例确诊 HCoV-NL63 感染的儿童中发现 17% 的患儿存在结膜炎。同时, 有研究发现冠状病毒种属本身还可在其他动物身上引起严重的眼部疾病, 包括前葡萄膜炎、视网膜炎、血管炎和视神经炎^[5]。

目前研究表明, SARS-CoV-2 与 SARS-CoV 基因组有 79.5% 的相似性, 在用于病毒鉴别的 7 个保守域 SARS-CoV-2 与 SARS-CoV 的氨基酸相似性高达 94.6%, 两种病

毒氨基酸相似性极高,且均以血管紧张素转换酶2(angiotensin-converting enzyme-2, ACE2)为受体,提示两者属于同一种属,具有高度亲缘性^[6-7]。既往研究表明,SARS病毒感染者泪液样本中可检测到SARS病毒,那么新冠肺炎患者泪液中也可能会存在病毒。因此,新冠肺炎患者的眼部表现应引起医务工作者尤其是眼科一线工作者重视,这可能是新冠肺炎患者的最初症状,且已有以结膜炎为首表现的新肺炎病例报道^[8]。Lu等^[9]提出新冠病毒可能通过结膜引起感染,但当时尚缺乏其通过眼表黏膜组织感染的临床确诊病例和实验室证据。新冠病毒疫情初期,已有学者从眼部分泌物中分离出新冠病毒^[10]。后续陆续出现新冠肺炎患者中葡萄膜炎、视网膜血管和神经眼科疾病的报道,提示接触新冠肺炎患者的眼部黏膜组织也可能是该病毒的一种传播途径^[11]。现已有多项研究结果表明新冠病毒可通过结膜接触传播^[12-14]。

2 流行病学

关于新冠病毒感染后出现眼部症状的发生率不同报道各不相同,有学者认为新冠病毒感染后眼部表现与疾病的严重程度呈正相关^[15]。早期研究认为新冠肺炎患者眼部表现很少。2019-12/2020-01,中国30个省份552家医院的1099例患者中仅9例(0.8%)出现结膜充血^[16],2020-01-26/02-09在浙江大学附属第一医院诊断的21例普通型和9例重症新冠肺炎患者,仅有1例患者出现病毒性结膜炎,采集该患者泪液和结膜分泌物样本,经逆转录聚合酶链反应(RT-PCR)检测新冠病毒,结果均呈阳性^[17],另有研究发现2742例患者中仅20例(0.72%)出现眼部表现^[18]。另有研究指出,38例新冠病毒感染患者中有12例出现眼部症状,其中结膜充血3例,结膜水肿7例,流泪7例,眼部分泌物增多7例,在有眼部症状的患者中,2例(16.7%)通过结膜拭子和鼻咽拭子采样进行RT-PCR检测发现新冠病毒感染阳性,且与无眼部异常的患者相比,有眼部症状的患者白细胞和中性粒细胞计数更高,降钙素原、C反应蛋白和乳酸脱氢酶水平更高,并认为新冠病毒可能通过眼部黏膜传播^[19]。一项Meta分析显示,7300例新冠肺炎患者中所有眼部表现的发生率为11.03%,其中最常见的眼部表现是结膜炎(88.8%),其他包括干眼或异物感(16%)、眼红(13.3%)、流泪(12.8%)和眼痒(12.6%)等^[20]。

3 病理生理

研究报道,冠状病毒通过跨膜刺突蛋白(spike protein, S蛋白)感染宿主细胞,而S蛋白又以ACE2为受体感染人内皮细胞^[21],因此存在ACE2受体的组织容易受到冠状病毒的感染。ACE2广泛表达于肺、血管、心脏、肾脏和小肠等多种组织器官的内皮细胞,在肝脏、鼻也有少量表达^[22-23],故感染冠状病毒后肺、血管、心脏、肾脏、小肠、肝脏、鼻等器官容易受到损害。

在既往多项眼部标本的研究报告中,行免疫组织化学分析发现结膜、角膜和角膜缘也存在ACE2受体,尤其是在浅层结膜和角膜上皮表面更明显,手术标本也显示ACE2在结膜浅层上皮中显著表达,屈光手术获得的人角膜上皮组织中也检测到ACE2^[24],视网膜^[25]、鼻泪管和泪小管上皮^[26]、房水^[27]中也发现了ACE2受体。由于结膜和上呼吸道的黏膜通过鼻泪管连接,且均有ACE2受体,所以新冠病毒通过呼吸道黏膜感染宿主的同时也可能通过结膜感染宿主,导致结膜、角膜、视网膜及鼻泪管中出

现新冠病毒,这可能是新冠肺炎患者出现眼部感染的发病机制,这也预示着接触带有病毒的眼部黏膜也可能成为新冠病毒的传播途径之一^[28]。因此,有学者认为造成眼部感染的途径可能包括:(1)结膜直接接触感染气溶胶;(2)上呼吸道感染通过鼻泪管迁移;(3)泪腺的血性感染^[5]。

此外,另有研究报道了1例65岁女性新冠肺炎患者经过治疗后,连续5d鼻咽拭子检查未发现新冠病毒,但采集的眼拭子样本中仍然能够检测到新冠病毒的RNA,表明结膜中存在病毒持续复制,眼部可能是潜在的感染源^[29]。结膜、角膜、泪腺和泪液引流系统组成的眼黏膜免疫系统将泪液输送到鼻腔,含有病毒的泪液通过鼻腔进入呼吸系统并引起呼吸系统感染,因此,眼部也可能是病毒的入口^[30]。总之,眼部许多组织均存在ACE2,且与鼻咽、肺部相连通,这可能是患者感染新冠病毒后出现眼部表现的基础。

4 临床表现

4.1 角膜结膜表现 新冠肺炎眼部表现最常见的是急性结膜炎,包括眼红、眼表刺激、眼睛酸痛、异物感、流泪、黏液样分泌物、眼睑充血、水肿等,这些症状更常见于新冠肺炎重症患者^[18]。也有研究认为结膜不是冠状病毒长期繁殖的区域,其损伤可能是由炎症细胞因子(尤其是IL-6)的过度产生引起的^[31]。Scalinci等^[32]报道5例新冠肺炎患者经鼻咽部拭子RT-PCR检测新冠病毒均呈阳性,但整个病程中未出现发热、不适或呼吸道症状,只有急性结膜炎是其唯一的表现。Navel等^[33]报道1例患者全身症状开始后的第19d和进入重症监护病房后的第11d出现了严重的结膜出血和结膜假膜形成。Alnajjar等^[34]报道了1例卡塔尔籍43岁患者,最初表现为孤立性角膜结膜炎,4d后出现呼吸道症状。Hutama等^[35]报道了1例27岁男性患者,反复发作的右眼畏光、流泪、异物感、结膜充血,荧光染色显示角膜病变,随后RT-PCR检测新冠病毒阳性。Cheema等^[36]报道了1例加拿大籍29岁女性,出现右眼眼红、畏光、水样分泌物增多,伴鼻塞、流涕、咳嗽等轻度呼吸道症状,但由于患者可能服用了非处方解热药,始终没有发热,眼科检查发现右眼结膜充血、滤泡形成,颞下方角膜有树枝样溃疡及上皮下浸润,颞上方存在角膜上皮缺损,后病情加重,角膜上皮弥漫性缺损,出现右侧耳前淋巴结肿大、压痛,结膜拭子检查新冠病毒呈弱阳性,诊断为流行性角膜结膜炎,随后鼻咽拭子RT-PCR检查提示新冠病毒阳性,诊断为新冠肺炎。Guo等^[37]报道了1例中国籍53岁男性患者,确诊为新冠肺炎,10d后出现左眼球结膜充血水肿,伴大量水样分泌物和少量稀薄黏稠分泌物,角膜透明无浸润,诊断为左眼病毒性结膜炎,左眼结膜分泌物RT-PCR检查提示新冠病毒阳性,而右眼阴性,经治疗6d后缓解,但缓解5d后患者双眼突然感到不适,伴有结膜充血和水肿,检查发现双眼角膜上皮荧光素染色着色,随后被诊断为双眼病毒性角结膜炎,且眼部疾病进展迅速,泪液和双眼结膜分泌物中均检测到新冠病毒。

4.2 巩膜表现 巩膜为致密的结缔组织,临床工作中感染导致的病毒性巩膜炎较为少见,目前研究中新冠病毒感染导致巩膜炎的报道相对较少。Otaif等^[38]报道了1例沙特阿拉伯籍29岁男性新冠病毒感染的患者,最初出现左眼眼红、异物感,诊断为上巩膜炎,3d后出现头痛、气短、咳嗽和发热等症状,RT-PCR检测新冠病毒阳性。Méndez Mangana等^[39]报道了1例美国籍31岁女性出现咳嗽和肌

肉疼痛, RT-PCR 检测新冠病毒阳性, 发病 7d 后出现眼红、异物感、溢泪和畏光、巩膜充血, 诊断为结节性巩膜炎。

4.3 前房表现 单纯疱疹病毒、水痘带状疱疹病毒、巨细胞病毒和风疹病毒等感染眼部后可以导致前葡萄膜炎的发生^[40], 推测新冠病毒感染眼部后也可能出现类似的表现。Mazzotta 等^[41]报道了 1 例意大利籍 30 岁女性新冠病毒感染患者出现急性前部非肉芽肿性葡萄膜炎, 其特征是晶状体前囊上弥漫性色素沉着和白色免疫沉淀物, 以及最初的前部晶状体混浊, 瞳孔轻度缩小, 伴有轻度前房闪辉, 无角膜后沉着物。Bettach 等^[42]也报道了 1 例以色列籍新冠病毒感染相关的双眼急性前葡萄膜炎患者, 该患者为 54 岁女性, 新冠病毒感染后出现双眼眼红、视力下降, 伴有多个角膜后沉着物、前房闪辉等现象。

4.4 瞳孔表现 部分患者感染新冠病毒后瞳孔出现了不同表现, 分析可能是由于感染新冠病毒后前房出现大量炎症因子, 也可能是由于虹膜上存在 ACE2 受体导致。Ortiz-Seller 等^[43]报道了 1 例西班牙籍 51 岁女性新冠病毒感染患者, 双侧瞳孔强直, 毛果芸香碱显示超敏反应。Kaya Tutar 等^[44]报道了 1 例土耳其籍 36 岁女性新冠病毒感染患者, 该患者出现进行性畏光和视力下降, 瞳孔镜检查显示左眼瞳孔增大, 对光反射消失, 近反射也受损, 使用稀释的 0.1% 毛果芸香碱进行药理学试验, 发现患眼瞳孔收缩, 但健眼瞳孔无变化, 表明存在胆碱能超敏反应, 诊断为 Holmes-Adie 综合征。Ordás 等^[45]报道了 1 例西班牙籍 62 岁男性新冠病毒感染患者, 该患者左眼瞳孔直接对光反射消失, 集合反应缓慢, 同时右眼滑车神经麻痹。

4.5 视网膜表现 视网膜损害的机制可能是 ACE2 是视网膜中肾素-血管紧张素系统血管保护轴的主要转换酶, 其水平下调可能导致视网膜缺血^[24]; 也有学者通过动物实验分析是与病毒感染引起的微血管病、视网膜炎^[46]、视网膜变性^[47]及血-视网膜屏障破坏^[48]等有关。Senanayake 等^[25]研究发现视网膜存在较多的 ACE2 受体, 因此新冠病毒感染后视网膜同样会受到损害。Marinho 等^[49]报道了 12 例巴西籍有视网膜改变的新冠病毒感染患者, 该部分患者的双眼视乳头至黄斑区神经节细胞层和内丛状层经光学相干断层成像扫描均显示高反射性病变, 其中 4 例患者散瞳检查时发现棉绒斑和微小出血。Invernizzi 等^[50]报道了 54 例意大利新冠肺炎患者出现的视网膜病变主要有视网膜出血 (9.25%)、棉绒斑 (7.4%)、静脉扩张 (27.7%)、血管扭曲 (12.9%)。Lecler 等^[51]通过核磁共振 (MRI) 发现法国 129 例新冠肺炎患者中有 9 例 (7%) 眼球后极部有 1 个或多个高信号结节, 且所有患者均有黄斑区结节, 其中 8 例 (89%) 为双侧结节, 2 例 (22%) 为黄斑区外结节, 经荧光素钠眼底血管造影发现有 1 例出现了视网膜分支动脉阻塞, 认为视网膜血管直径与疾病严重程度相关, 提示这可能是监测新冠病毒感染患者炎症反应和/或内皮损伤的重要参数。

4.6 视神经和视皮层表现 新冠病毒可能诱发或加重炎症或脱髓鞘疾病, 目前这些表现的发生机制尚不清楚, 可能为直接入侵神经元、引起血管内皮细胞功能障碍从而导致缺血, 也可能为病毒诱导的广泛炎症“细胞因子风暴”等^[52]。有学者认为病毒感染诱导机体启动了感染后介导的免疫反应机制, 最终导致自身免疫性疾病^[53]; 也有学者认为新冠病毒感染导致脑血管事件的机制是: (1) 病毒与 ACE2 受体结合引起血管内皮炎, 使血管收缩引起机械性

阻塞; (2) 炎症和细胞因子风暴现象, 激活凝血因子; (3) 微循环缺氧和停滞, 激活凝血机制^[54]。新冠病毒感染患者视神经损伤主要表现为亚急性视力丧失、视野缺损、相对性传入瞳孔阻滞、眼球运动疼痛及视盘水肿和视神经增粗的影像学表现。此外, 新冠病毒感染可导致广泛的炎症和硬脑膜静脉窦血栓形成, 使颅内压升高, 导致患者视力下降及视乳头水肿的发生^[55]。

Palao 等^[56]报道了 1 例西班牙籍 29 岁女性新冠病毒感染患者, 右眼急性视力下降、视野缺损, 右眼存在相对性传入性瞳孔阻滞, 眼底镜检查显示视乳头水肿, MRI 显示右侧视神经强 T1 信号。Verkuli 等^[57]报道了 1 例美国籍 14 岁女性新冠病毒感染患者, 诊断为新冠病毒感染引起的儿童多系统炎症综合征, 表现为右眼外展神经麻痹、视乳头水肿、盘状出血, 腰穿测得颅内压达 36cmH₂O。Sawalha 等^[58]报道了 1 例美国籍 44 岁男性新冠病毒感染患者, 感染 2wk 后出现双眼急性视神经炎, 抗髓鞘少突胶质细胞糖蛋白 (抗 MOG) 抗体阳性。另有 1 例 26 岁男性新冠病毒感染患者的报道, 患者仅有干咳而没有新型冠状病毒肺炎的其他症状, 先出现左眼亚急性视力下降, 3d 后出现右眼类似症状, MRI 提示 2 条视神经增粗并 T1 信号均匀增强, 抗 MOG 抗体和新冠病毒检测阳性, 被认为是新冠病毒感染引起的独特的神经眼科表现^[59]。Wilkinson 等^[60]报道了 1 例美国籍 12 岁女性新冠病毒感染患者出现双眼视野同向性缺损, 提示颅内视皮层损害, 认为新冠病毒感染引起的严重的视路疾病即视皮层的急性卒中。Merkler 等^[61]发现在美国 1916 例新冠肺炎患者中, 约 1.6% 的成人患者发生了缺血性脑卒中, 与普通流感患者相比, 新冠病毒感染患者脑卒中的发生率更高。

4.7 眼外肌及其支配神经的表现 新冠病毒感染后不仅会引起结膜、角膜及眼内组织结构的损害, 还可引起眼外肌及其支配神经的损伤。Dinkin 等^[62]报道了 1 例美国籍 36 岁男性新冠病毒感染后出现双眼复视, 左侧上睑下垂、瞳孔散大, 同时外转受限, MRI 显示左侧动眼神经 T2 高信号, 考虑左眼动眼神经不全麻痹和展神经麻痹, 患者还出现共济失调、双侧下肢感觉障碍等症状, 类似脱髓鞘类疾病, 最终诊断为 Miller-Fisher 综合征。Restivo 等^[63]报道了 3 例意大利籍新冠病毒感染患者在发热后 5~7d 内出现重症肌无力及复视症状, 认为新冠病毒可能会破坏免疫耐受, 其抗体可能与神经肌肉接头处的乙酰胆碱受体发生交叉反应。Huber 等^[64]报道了 1 例德国籍 21 岁女性新冠肺炎患者, 出现右眼上睑下垂、双眼复视的症状, 检查发现乙酰胆碱受体抗体增加, 寡克隆带阳性, 认为新冠病毒感染会引起重症肌无力, 且患者最初会出现非特异性视觉症状 (如眼疲劳), 进而发展成进行性复视。Belghmaidi 等^[65]报道了 1 例摩洛哥籍 24 岁女性新冠肺炎患者, 在感染 3d 后出现动眼神经麻痹症状, 左眼复视、斜视, 但未累及瞳孔。Oliveira 等^[66]报道了 1 例巴西籍 69 岁男性新冠病毒感染后导致双侧滑车神经麻痹, 患者出现复视, 头颅影像学检查提示椎基底动脉系统血管炎及滑车神经核周围区域的炎症征象。另一项研究报道了 6 例美国籍新冠肺炎患者出现孤立的展神经麻痹症状, 该研究认为与 SARS 和中东呼吸综合征相比, 新冠病毒感染患者出现中枢神经系统并发症的发生率更高^[67]。有研究报道了 1 例英国籍 40 岁男性新冠肺炎患者入院后 3d 出现急性脑干

功能障碍,在各个运动方向均有眼球震颤,伴共济失调,眼球运动范围正常,MRI提示脑干脑炎、脊髓炎^[68]。Ayuso等^[69]报道了1例西班牙籍72岁女性新冠肺炎患者,所有注视眼位均出现眼球震颤,追随运动受损,并存在严重的躯干共济失调。Malayala等^[70]报道了1例美国籍20岁女性新冠肺炎患者,出现顽固性恶心和眩晕,但该患者无眼球震颤,推测可能是新冠病毒继发急性前庭神经炎。

4.8 眼眶和泪器系统 既往已有研究发现鼻泪管和泪小管上皮内存在ACE2受体^[26],因此泪器系统也可能会感染新冠病毒,并出现相应的临床表现。Turbin等^[71]报道了2例埃及籍新冠病毒感染患者不典型的眼眶急性炎症表现,其中1例患者为12岁男性,右眼严重的上、下眼睑水肿,眼睑红斑,3~4mm眼球突出,轻度传入性瞳孔阻滞,眼球转动受限,视力正常,计算机断层扫描(CT)显示眼眶蜂窝织炎伴同侧额窦、上颌窦和前组筛窦炎,鼻窦内高密度物质;另1例患者为15岁男性,右眼上、下眼睑严重水肿,眼眶周围水肿,右眼较左眼突出3~4mm,无分泌物,轻度结膜充血,视力正常,无瞳孔相对传入缺陷,CT检查发现右眼眶眶周、鼻泪管区明显强化,广泛的眶内外脂肪浸润和强化,无组织脓肿,右眼上静脉有血栓性静脉炎并向面静脉逆行延伸。Shires等^[72]报道了1例美国籍76岁男性新冠肺炎患者,左眼眼球突出,可触及眼眶内侧脓肿,CT显示鼻窦炎、左眼眶蜂窝织炎伴眶周下缘脓肿形成,这位患者接受了手术治疗,术后鼻窦和眼眶脓肿分泌物培养发现耐甲氧西林金黄色葡萄球菌、星座链球菌、吡喹酮腺菌,认为新冠病毒感染可增加继发细菌感染的风险。Sen等^[73]指出,没有控制的糖尿病和使用皮质类固醇激素(如治疗新冠肺炎)增加了鼻-眶毛霉菌病的风险,且毛霉菌可在病程中或可作为后遗症发展。据报道,新冠病毒合并鼻毛霉菌感染的患者,由于CD4⁺和CD8⁺淋巴细胞减少,肺功能受损,即使接受治疗,死亡率也可达50%^[74]。Werthman-Ehrenreich^[75]报道了1例美国籍33岁女性新冠肺炎患者,既往有高血压、糖尿病史,左眼上睑下垂伴1cm眼球突出,瞳孔固定散大,伴完全性眼肌麻痹,鼻窦病原学培养提示金黄色葡萄球菌及毛霉菌阳性,诊断为眼眶间隔综合征。Armstrong等^[76]报道了1例澳大利亚籍44岁男性新冠肺炎患者左眼完全性上睑下垂,提上睑肌功能缺失,眼睑肿胀、眼球轻度突出和眼周红肿,眼眶CT和MRI检查均显示左眼上直肌和提上肌复合体孤立性混浊。Martínez Díaz等^[77]报道了1例西班牙籍22岁男性新冠肺炎患者,右上眼睑水肿和上睑下垂,中度眼睑和结膜水肿,轻度眼球突出和外展受限,伴复视,泪腺区不适和疼痛,CT扫描显示右侧泪腺和外直肌增大,伴眼睑肿胀,诊断为右侧急性泪腺炎伴眼眶炎性疾病,认为新冠病毒可以引起眶炎综合征和部分眼肌麻痹。泪腺炎通常由病毒引起,且新冠病毒可以在患者泪腺和泪液中存在,这也是新冠病毒可能通过眼部传播的依据之一。

4.9 新冠病毒感染在儿童的眼部表现 新冠病毒感染不仅会在成人中发病,而且会引起儿童眼部症状。一项针对216例新冠病毒感染儿童的研究发现,49例(22.7%)患儿有眼部表现,最常见的眼部表现为结膜分泌物增多27例(55.1%),包括白色黏液分泌物9例(18.4%)、稀水状分泌物7例(14.3%)和黄绿色脓性分泌物11例(22.4%),其次为眼部异物感19例(38.8%),结膜充血5例(10.2%),其中9例为感染后首发表现。有全身症状的儿童更容易

出现眼部症状,儿童新冠病毒感染后眼部症状轻微,最终可自行恢复或改善^[78]。另一项针对美国570例新冠病毒感染后发生多系统炎症综合征的儿童大样本调查显示,最常见的症状是结膜充血(48.4%)^[79]。Parvez等^[80]报道了1例美国籍无肺部感染症状的10岁女性患者,存在左眼视力下降,眼眶MRI显示左侧视神经管内段和眶内段轻度增粗和T2轻度高信号,诊断为左眼视神经炎。

新冠肺炎在新生儿中的表现少有报道。一项针对15例新冠病毒检测阳性的新生儿和婴儿的研究发现,所被感染者均有眼部表现,最常见的是眶周水肿(100%),其次是结膜水肿和出血性结膜炎(73%)及睫状充血(53%),6例(40%)出现角膜水肿,1例(6.7%)出现虹膜发红和后黏连,3例(20%)出现眼后段表现,包括1例足月儿出现玻璃体积血,2例新生儿出现细小的视网膜棉绒斑^[81]。

5 结语

新冠病毒感染不仅可以引起新冠肺炎,还可能出现各种各样的眼部表现,目前已对其有了一些初步认识。在关注新冠肺炎患者的同时,更应警惕那些只有眼部症状的患者是否存在新冠病毒感染,对于新冠肺炎患者也应该留意其眼部的临床表现。希望本文能够有助于医护人员更加深入地了解新冠病毒感染后患者出现的各种眼部表现,减少医务人员在抗疫过程中暴露和感染的机会,也希望新冠疫情能够尽快得到控制。

参考文献

- 1 Raboud J, Shigayeva A, McGeer A, et al. Risk factors for SARS transmission from patients requiring intubation: a multicentre investigation in Toronto, Canada. *PLoS One* 2010; 5(5): e10717
- 2 Loon SC, Teoh SCB, Oon LLE, et al. The severe acute respiratory syndrome coronavirus in tears. *Br J Ophthalmol* 2004; 88(7): 861-863
- 3 van der Hoek L, Pyrc K, Jebbink MF, et al. Identification of a new human coronavirus. *Nat Med* 2004; 10(4): 368-373
- 4 Vabret A, Mourez T, Dina JL, et al. Human coronavirus NL63, France. *Emerg Infect Dis* 2005; 11(8): 1225-1229
- 5 Seah I, Agrawal R. Can the coronavirus disease 2019 (COVID-19) affect the eyes? A review of coronaviruses and ocular implications in humans and animals. *Ocul Immunol Inflamm* 2020; 28(3): 391-395
- 6 Zhou P, Yang XL, Wang XG, et al. A pneumonia outbreak associated with a new coronavirus of probable bat origin. *Nature* 2020; 579(7798): 270-273
- 7 Zhu N, Zhang DY, Wang WL, et al. A novel coronavirus from patients with pneumonia in China, 2019. *N Engl J Med* 2020; 382(8): 727-733
- 8 叶妮, 宋艳萍, 闫明, 等. 新型冠状病毒肺炎合并结膜炎三例. *中华实验眼科杂志* 2020; 38(3): 242-244
- 9 Lu RJ, Zhao X, Li J, et al. Genomic characterisation and epidemiology of 2019 novel coronavirus; implications for virus origins and receptor binding. *Lancet* 2020; 395(10224): 565-574
- 10 Li JPO, Lam DSC, Chen YX, et al. Novel Coronavirus disease 2019 (COVID-19): the importance of recognising possible early ocular manifestation and using protective eyewear. *Br J Ophthalmol* 2020; 104(3): 297-298
- 11 Cascella M, Rajnik M, Aleem A, et al. Features, evaluation, and treatment of coronavirus (COVID-19). Treasure Island (FL): StatPearls Publishing 2022
- 12 Gharebaghi R, Desuatsels J, Moshirfar M, et al. COVID-19: preliminary clinical guidelines for ophthalmology practices. *Med Hypothesis Discov Innov Ophthalmol* 2020; 9(2): 149-158

- 13 Guan WJ, Zhong NS. Clinical characteristics of COVID-19 in China. reply. *N Engl J Med* 2020; 382(19): 1861-1862
- 14 Seah IYJ, Anderson DE, Kang AEZ, et al. Assessing viral shedding and infectivity of tears in coronavirus disease 2019 (COVID-19) patients. *Ophthalmology* 2020; 127(7): 977-979
- 15 Jevnikar K, Jaki Mekjavic P, Vidovic Valentincic N, et al. An update on COVID-19 related ophthalmic manifestations. *Ocul Immunol Inflamm* 2021; 29(4): 684-689
- 16 Guan WJ, Ni ZY, Hu Y, et al. Clinical characteristics of coronavirus disease 2019 in China. *N Engl J Med* 2020; 382(18): 1708-1720
- 17 Xia JH, Tong JP, Liu MY, et al. Evaluation of coronavirus in tears and conjunctival secretions of patients with SARS-CoV-2 infection. *J Med Virol* 2020; 92(6): 589-594
- 18 Kumar KK, Sampritha UC, Prakash AA, et al. Ophthalmic manifestations in the COVID-19 clinical spectrum. *Indian J Ophthalmol* 2021; 69(3): 691-694
- 19 Wu P, Duan F, Luo CH, et al. Characteristics of ocular findings of patients with coronavirus disease 2019 (COVID-19) in Hubei Province, China. *JAMA Ophthalmol* 2020; 138(5): 575-578
- 20 Nasiri N, Sharifi H, Bazrafshan A, et al. Ocular manifestations of COVID-19: a systematic review and meta-analysis. *J Ophthalmic Vis Res* 2021; 16(1): 103-112
- 21 Walls AC, Park YJ, Tortorici MA, et al. Structure, function, and antigenicity of the SARS-CoV-2 spike glycoprotein. *Cell* 2020; 181(2): 281-292. e6
- 22 王莉兰, 濮文渊, 徐中驰, 等. 新型冠状病毒受体 ACE2 在多种疾病中的作用. *中国病理生理杂志* 2021; 37(1): 181-186
- 23 Zamorano Cuervo N, Grandvaux N. ACE2: Evidence of role as entry receptor for SARS-CoV-2 and implications in comorbidities. *Elife* 2020; 9: e61390
- 24 Zhou LL, Xu ZH, Castiglione GM, et al. ACE2 and TMPRSS2 are expressed on the human ocular surface, suggesting susceptibility to SARS-CoV-2 infection. *Ocul Surf* 2020; 18(4): 537-544
- 25 Senanayake PD, Drazba J, Shadrach K, et al. Angiotensin II and its receptor subtypes in the human retina. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 2007; 48(7): 3301-3311
- 26 牛福来, 库娜娜, 孙熠. 从 SARS 冠状病毒探讨新型冠状病毒眼途途径传播的可能机制. *国际眼科杂志* 2020; 20(4): 729-732
- 27 Holappa M, Vapaatalo H, Vaajanen A. Many faces of renin-angiotensin system - focus on eye. *Open Ophthalmol J* 2017; 11: 122-142
- 28 Liu Z, Sun CB. Conjunctiva is not a preferred gateway of entry for SARS-CoV-2 to infect respiratory tract. *J Med Virol* 2020; 92(9): 1410-1412
- 29 Colavita F, Lapa D, Carletti F, et al. SARS-CoV-2 isolation from ocular secretions of a patient with COVID-19 in Italy with prolonged viral RNA detection. *Ann Intern Med* 2020; 173(3): 242-243
- 30 张铭志. 关注新型冠状病毒肺炎与眼表传播问题. *国际眼科杂志* 2020; 20(3): 401-403
- 31 Marchenko NR, Kasparova EA, Budnikova EA, et al. Anterior eye segment damage in coronavirus infection (COVID-19). *Vestn Ofthalmol* 2021; 137(6): 142-148
- 32 Scalinci SZ, Trovato Battagliola E. Conjunctivitis can be the only presenting sign and symptom of COVID-19. *IDCases* 2020; 20: e00774
- 33 Navel V, Chiambaretta F, Duthel F. Haemorrhagic conjunctivitis with pseudomembranous related to SARS-CoV-2. *Am J Ophthalmol Case Rep* 2020; 19: 100735
- 34 Alnajjar M, Al-Mashdali A, Nefatti N. COVID-19 case presented initially with keratoconjunctivitis: a case report. *Ann Med Surg (Lond)* 2021; 71: 102957
- 35 Hutama SA, Alkaff FF, Intan RE, et al. Recurrent keratoconjunctivitis as the sole manifestation of COVID-19 infection: a case report. *Eur J Ophthalmol* 2022; 32(4): NP17-NP21
- 36 Cheema M, Aghazadeh H, Nazarali S, et al. Keratoconjunctivitis as the initial medical presentation of the novel coronavirus disease 2019 (COVID-19). *Can J Ophthalmol* 2020; 55(4): e125-e129
- 37 Guo DY, Xia JH, Wang Y, et al. Relapsing viral keratoconjunctivitis in COVID-19: a case report. *Virol J* 2020; 17(1): 97
- 38 Otaif W, Al Somali AI, Al Habash A. Episcleritis as a possible presenting sign of the novel coronavirus disease: a case report. *Am J Ophthalmol Case Rep* 2020; 20: 100917
- 39 Méndez Mangana C, Barraquer Kargacin A, Barraquer RI. Episcleritis as an ocular manifestation in a patient with COVID-19. *Acta Ophthalmol* 2020; 98(8): e1056-e1057
- 40 Babu K, Konana VK, Ganesh SK, et al. Viral anterior uveitis. *Indian J Ophthalmol* 2020; 68(9): 1764-1773
- 41 Mazzotta C, Giancipoli E. Anterior acute uveitis report in a SARS-CoV-2 patient managed with adjunctive topical antiseptic prophylaxis preventing 2019-nCoV spread through the ocular surface route. *Int Med Case Rep J* 2020; 13: 513-520
- 42 Bettach E, Zadok D, Weill Y, et al. Bilateral anterior uveitis as a part of a multisystem inflammatory syndrome secondary to COVID-19 infection. *J Med Virol* 2021; 93(1): 139-140
- 43 Ortiz-Seller A, Martínez Costa L, Hernández-Pons A, et al. Ophthalmic and neuro-ophthalmic manifestations of coronavirus disease 2019 (COVID-19). *Ocul Immunol Inflamm* 2020; 28(8): 1285-1289
- 44 Kaya Tutar N, Kale N, Tugcu B. Adie-Holmes syndrome associated with COVID-19 infection: a case report. *Indian J Ophthalmol* 2021; 69(3): 773-774
- 45 Ordás CM, Villacieros-Álvarez J, Pastor-Vivas AI, et al. Concurrent tonic pupil and trochlear nerve palsy in COVID-19. *J Neurovirol* 2020; 26(6): 970-972
- 46 Chin MS, Hooper LC, Hooks JJ, et al. Identification of α -fodrin as an autoantigen in experimental coronavirus retinopathy (ECOR). *J Neuroimmunol* 2014; 272(1-2): 42-50
- 47 Wang Y, Detrick B, Yu ZX, et al. The role of apoptosis within the retina of coronavirus-infected mice. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 2000; 41(10): 3011-3018
- 48 Vinos SA, Wang Y, Vinos MA, et al. Blood-retinal barrier breakdown in experimental coronavirus retinopathy: association with viral antigen, inflammation, and VEGF in sensitive and resistant strains. *J Neuroimmunol* 2001; 119(2): 175-182
- 49 Marinho PM, Marcos AAA, Romano AC, et al. Retinal findings in patients with COVID-19. *Lancet* 2020; 395(10237): 1610
- 50 Invernizzi A, Torre A, Parrulli S, et al. Retinal findings in patients with COVID-19: results from the SERPICO-19 study. *EClinicalMedicine* 2020; 27: 100550
- 51 Lecler A, Cotton F, Lersy F, et al. Ocular MRI findings in patients with severe COVID-19: a retrospective multicenter observational study. *Radiology* 2021; 299(2): E226-E229
- 52 Luís ME, Hipólito-Fernandes D, Mota C, et al. A review of neuro-ophthalmological manifestations of human coronavirus infection. *Eye Brain* 2020; 12: 129-137
- 53 Paterson RW, Brown RL, Benjamin L, et al. The emerging spectrum of COVID-19 neurology: clinical, radiological and laboratory findings.

Brain 2020; 143(10): 3104-3120

54 Insausti - García A, Reche - Sainz JA, Ruiz - Arranz C, *et al.* Papillophlebitis in a COVID - 19 patient; inflammation and hypercoagulable state. *Eur J Ophthalmol* 2022; 32(1): NP168-NP172

55 Cavalcanti DD, Raz E, Shapiro M, *et al.* Cerebral venous thrombosis associated with COVID - 19. *AJNR Am J Neuroradiol* 2020; 41(8): 1370-1376

56 Palao M, Fernández-Díaz E, Gracia-Gil J, *et al.* Multiple sclerosis following SARS-CoV-2 infection. *Mult Scler Relat Disord* 2020; 45: 102377

57 Verkuil LD, Liu GT, Brahma VL, *et al.* Pseudotumor cerebri syndrome associated with MIS - C: a case report. *Lancet* 2020; 396(10250): 532

58 Sawalha K, Adeodokun S, Kamoga GR. COVID-19-induced acute bilateral optic neuritis. *J Investig Med High Impact Case Rep* 2020; 8: 2324709620976018

59 Zhou SW, Jones-Lopez EC, Soneji DJ, *et al.* Myelin oligodendrocyte glycoprotein antibody-associated optic neuritis and myelitis in COVID-19. *J Neuroophthalmol* 2020; 40(3): 398-402

60 Wilkinson SW, Etheridge T, Swiston CJ, *et al.* Bilateral posterior cerebral artery stroke from COVID - related multisystem inflammatory syndrome in a child. *J Neuroophthalmol* 2022; 42(3): e548-e550

61 Merkler AE, Parikh NS, Mir S, *et al.* Risk of ischemic stroke in patients with coronavirus disease 2019 (COVID - 19) vs patients with influenza. *JAMA Neurol* 2020; 77(11): 1-7

62 Dinkin M, Gao V, Kahan J, *et al.* COVID - 19 presenting with ophthalmoparesis from cranial nerve palsy. *Neurology* 2020; 95(5): 221-223

63 Restivo DA, Centonze D, Alesina A, *et al.* Myasthenia gravis associated with SARS-CoV-2 infection. *Ann Intern Med* 2020; 173(12): 1027-1028

64 Huber M, Rogozinski S, Puppe W, *et al.* Postinfectious onset of myasthenia gravis in a COVID - 19 patient. *Front Neurol* 2020; 11: 576153

65 Belghmaidi S, Nassih H, Boutgayout S, *et al.* Third cranial nerve palsy presenting with unilateral diplopia and strabismus in a 24-year-old woman with COVID-19. *Am J Case Rep* 2020; 21: e925897

66 Oliveira R, Santos DH, Olivetti BC, *et al.* Bilateral trochlear nerve palsy due to cerebral vasculitis related to COVID - 19 infection. *Arq Neuropsiquiatr* 2020; 78(6): 385-386

67 Greer CE, Bhatt JM, Oliveira CA, *et al.* Isolated cranial nerve 6 palsy in 6 patients with COVID-19 infection. *J Neuroophthalmol* 2020; 40(4): 520-522

68 Wong PF, Craik S, Newman P, *et al.* Lessons of the month 1: a case of rhombencephalitis as a rare complication of acute COVID-19 infection. *Clin Med (Lond)* 2020; 20(3): 293-294

69 Ayuso LL, Rubio PT, Rosário RFBD, *et al.* Bickerstaff encephalitis after COVID-19. *J Neurol* 2021; 268(6): 2035-2037

70 Malayala SV, Raza A. A case of COVID - 19 - induced vestibular neuritis. *Cureus* 2020; 12(6): e8918

71 Turbin RE, Wawrzusin PJ, Sakla NM, *et al.* Orbital cellulitis, sinusitis and intracranial abnormalities in two adolescents with COVID-19. *Orbit* 2020; 39(4): 305-310

72 Shires CB, Klug T, Dryden S, *et al.* Unusual cause of acute sinusitis and orbital abscess in COVID-19 positive patient: case report. *Int J Surg Case Rep* 2021; 79: 164-168

73 Sen M, Lahane S, Lahane TP, *et al.* Mucor in a Viral Land; A Tale of Two Pathogens. *Indian J Ophthalmol* 2021; 69(2): 244-252

74 Sen M, Honavar SG, Sharma N, *et al.* COVID-19 and eye: a review of ophthalmic manifestations of COVID-19. *Indian J Ophthalmol* 2021; 69(3): 488-509

75 Werthman - Ehrenreich A. Mucormycosis with orbital compartment syndrome in a patient with COVID-19. *Am J Emerg Med* 2021; 42: 264. e5-264. e8

76 Armstrong BK, Murchison AP, Bilyk JR. Suspected orbital myositis associated with COVID-19. *Orbit* 2021; 40(6): 532-535

77 Martínez Díaz M, Copete Piqueras S, Blanco Marchite C, *et al.* Acute dacryoadenitis in a patient with SARS-CoV-2 infection. *Orbit* 2022; 41(3): 374-377

78 Ma N, Li P, Wang X, *et al.* Ocular manifestations and clinical characteristics of children with laboratory - confirmed COVID - 19 in Wuhan, China. *JAMA Ophthalmol* 2020; 138(10): 1079-1086

79 Godfred-Cato S, Bryant B, Leung J, *et al.* COVID-19-associated multisystem inflammatory syndrome in children - United States, March-July 2020. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep* 2020; 69(32): 1074-1080

80 Parvez Y, AlZarooni F, Khan F. Optic neuritis in a child with COVID-19; a rare association. *Cureus* 2021; 13(3): e14094

81 Pérez-Chimal LG, Cuevas GG, Di-Luciano A, *et al.* Ophthalmic manifestations associated with SARS - CoV - 2 in newborn infants: a preliminary report. *J AAPOS* 2021; 25(2): 102-104