

关注新型冠状病毒肺炎与眼表传播问题

张铭志

引用: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

作者单位:(515041)中国广东省汕头市,汕头大学·香港中文大学联合汕头国际眼科中心

作者简介:张铭志,主任医师,教授,博士研究生导师,常务副院长,研究方向:青光眼、白内障、视光基础及临床研究。

通讯作者:张铭志.zmz@jsiec.org

收稿日期:2020-02-14 修回日期:2020-02-24

摘要

自2019年岁末以来,新型冠状病毒感染的肺炎(COVID-19)疫情在中国武汉快速传播并引起中国和国际社会的广泛关注。目前已有尚未确认的线索认为结膜可能是新型冠状病毒(SARS-CoV-2)感染的通道之一,因此关于COVID-19感染方式以及SARS-CoV-2是否通过眼表组织进行传播的问题也成为新的关注点。由于目前尚缺乏SARS-CoV-2在眼部感染的临床观察资料和实验室研究证据,因此对引起流行性疾病的病毒引起眼部病变的部分文献进行回溯和分析则更有助于我们在COVID-19疫情防控过程中对眼部及相应的工作环境和器械采取合理的防护措施。

关键词:感染;新型冠状病毒;肺炎;眼表;传播途径

DOI:10.3980/j.issn.1672-5123.2020.3.01

New coronavirus pneumonia COVID - 19 and ocular surface transmission

Ming-Zhi Zhang

Joint Shantou International Eye Center of Shantou University and the Chinese University of Hong Kong, Shantou 515041, Guangdong Province, China

Correspondence to: Ming-Zhi Zhang. Joint Shantou International Eye Center of Shantou University and the Chinese University of Hong Kong, Shantou 515041, Guangdong Province, China. zmz@jsiec.org

Received:2020-02-14 Accepted:2020-02-24

Abstract

• Since the end of 2019, the novel coronavirus pneumonia (COVID-19) has rapidly spread in Wuhan City, Hubei Province of China. This has aroused great concern of the Chinese government and the international community. There have been unconfirmed threads of COVID-19 patients with conjunctivitis as the first symptom. Therefore, the issue that whether and how the novel coronavirus strain SARS-CoV-2 infection is transmitted

through the ocular surface has become a new concern. In the absence of clinical and experimental evidence of COVID-19 in ocular infection, we have conducted a retrospective literature analysis of viral pathogens that simultaneously trigger ocular lesions during the onset of epidemic diseases. The purpose of this paper is to provide some reference and suggestions for appropriately understanding of ocular protection in the prevention and control of the COVID-19.

• KEYWORDS: infection; SARS-CoV-2; pneumonia; ocular surface; transmission mode

Citation:Zhang MZ. New coronavirus pneumonia COVID-19 and ocular surface transmission. *Guoji Yanke Zazhi(Int Eye Sci)* 2020; 20(3):401-403

0 引言

2019年岁末中国武汉暴发新型冠状病毒感染的肺炎(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。目前流行病学观察表明,COVID-19的传播主要有飞沫和接触传播途径,也不排除气溶胶传播途径^[1]。新型冠状病毒(SARS-CoV-2)是一种新的人类感染β冠状病毒,与2003年发现的严重急性呼吸道综合征(severe acute respiratory syndrome,SARS)冠状病毒(SARS-CoV)基因组同源性高达88%^[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,一个重要的线索为最早出现的症状是结膜炎,推测可能是SARS-CoV-2引起,高度怀疑病毒首先由结膜侵入。同时Lancet刊发了通讯文章,提出SARS-CoV-2有可能先经结膜引起感染,因此不能忽视SARS-CoV-2经眼表进行传播^[3]。这些信息发布后一些地方市场上的护目镜迅速脱销。但该病例中COVID-19患者结膜是如何感染的?有何临床表现及体征?结膜炎究竟是COVID-19的首发症状还是其伴发症状?COVID-19患者中结膜炎的发生概率有多大?这些问题尚未见报道,更有待今后的病原学研究和临床观察提供有用证据。为了给目前疫情诊治的医疗人员和广大群众的防控行为提供参考,本文对一些病原菌感染引发的暴发性疫情相关文献进行回溯。

1 引起流行性感染的病毒及传染病传播途径

引起流行性感染的病毒主要包括两类,一类是呼吸道病毒,如腺病毒、流行性感病毒、呼吸道合胞病毒和冠状病毒等,这些病毒均可导致流感样症状、肺炎,甚至急性呼吸衰竭^[4]。另一类是虫媒病毒,如登革热病毒、西尼罗河病毒、基孔肯雅热病毒、寨卡病毒和埃博拉病毒,这些病毒除导致系统性疾病以外,也有较多眼部病变的报道^[5]。传染病的常见传播途径主要有:(1)经空气传播:如飞沫、飞沫核和尘埃传播。(2)经水传播:经饮水和接触疫水传

播,主要为肠道传染病。(3)经食物传播:主要为肠道传染病、某些寄生虫病、少数呼吸系统疾病的传播方式。(4)接触传播:包括直接接触和间接接触。(5)虫媒传播:以节肢动物作为传播媒介,包括机械携带和生物性传播。(6)垂直传播:又称母婴传播,包括经胎盘传播、上行性传播和分娩引起的传播。(7)医源性传播:指医疗及预防工作中未严格执行规章制度和操作规程人为引起某种传染病传播^[6]。

2 经结膜传播的传染病

主要分为有传染性的结膜炎及全身病毒性传染病引起的结膜炎,前者为病原体直接侵犯结膜组织所致,后者多为机体对全身病毒的反应或病毒的直接作用,较为少见,且对其结膜囊或泪液中分离出的病毒是否成为传染源仍有争议。传染性结膜炎主要有:(1)病毒性结膜炎:腺病毒导致的咽结膜热和流行性角膜炎及肠道病毒引起的出血性结膜炎。(2)细菌性结膜炎:常见金黄色葡萄球菌、肺炎链球菌、流感嗜血杆菌等引起的急性卡他性结膜炎及奈瑟淋球菌性结膜炎。(3)衣原体性结膜炎:流行性沙眼、性传播衣原体导致的包涵体结膜炎、性病淋巴肉芽肿性结膜炎、鹦鹉热性结膜炎^[7-8]。引起全身病毒性传染病的结膜炎有6种:(1)甲型流感病毒:2004年,Koopmans等^[9]在 *Lancet* 报道了荷兰农场暴发性甲型H7N7禽流感,其中有感染症状的453例中,有349例有结膜炎表现,且部分患者结膜样本中可检出A/H7;Belser等^[10]在 *Lancet Infect Dis* 中报道,流感病毒H7亚型患者常表现有结膜炎症状,且证实结膜组织中含有与呼吸道中类似的病毒受体。(2)肝炎病毒:国内外均有乙型、丙型肝炎病毒由患者血液及体液溅入医护人员眼内而感染的医源性传播的报道^[11-14],其经结膜的感染主要与病毒毒力和病毒载量有关。(3)寨卡病毒:2007年太平洋西南部的雅浦岛暴发的寨卡病毒感染表现为皮疹、关节痛和结膜炎^[15]。(4)麻疹病毒:Moss^[16]在 *Lancet* 发表的综述中提到,麻疹病毒主要通过呼吸道传播,起病时表现为发热、咳嗽、鼻炎和结膜炎,随后出现典型的皮疹。(5)人类获得性免疫缺陷病毒(human immunodeficiency virus, HIV):Gaines等^[17]的临床观察发现,HIV感染患者突发高热后1~2d出现结膜炎症状。(6)布氏杆菌病:Galínska等^[18]发现对于大多数牲畜共患疾病,人与牲畜的密切接触可导致病原由结膜感染人体,人类布氏杆菌病可通过破损皮肤、结膜以及食物感染畜并传播。

3 关于流行性传染性呼吸系统疾病伴眼表感染的相关研究

目前已有严重病毒性呼吸系统或全身疾病伴有结膜炎的文献发表,有研究者采用PCR法在流行性H1N1病毒感染患者结膜涂片中检出H1N1病毒,并证实该病毒在结膜组织中具有复制能力^[19]。另一项研究发现,眼部暴露于雾化的H5N1减毒活流感病毒疫苗中者可发生呼吸道感染症状,并在患者结膜刮片中检出了H5N1病毒^[20]。新加坡研究者曾在血清学检测阳性的3例SARS确诊患者泪液中发现SARS-CoV^[21],这些研究均提示病毒可能通过眼睛的感染进行传播,而另一些引起呼吸道感染性疾病的病毒,如人副流感病毒、BK病毒及部分H1N1病毒感染患者有呼吸道感染症状,但却未发现眼病^[22]。虫媒病毒感染可导致眼部疾病,但却未见有呼吸系统疾病。因此,引

起流行性感染性疾病的病毒与肺炎和眼病之间的关联性及其机制有待进一步研究。

4 SARS-CoV与眼传播的研究

人冠状病毒(HCoV)为包膜单链RNA病毒,通常导致轻度上呼吸道感染,在人类传播的冠状病毒目前已鉴定出7种,分别是HCoV-229e、HCoV-oc43、HCoV-HKU1、HCoV-NL63,这4种HCoV具有高度传染性,是所有年龄组呼吸道感染的常见原因。与前4种人类冠状病毒相比,2003年首次发现的SARS冠状病毒(SARS-CoV)和2012年的中东呼吸综合征病毒(MERS-CoV)以及2019年底的SARS-CoV-2,可迅速发展为严重疾病甚至死亡^[4]。国际病毒分类委员会的冠状病毒研究小组认为SARS-CoV与SARS-CoV-2为同一类冠状病毒,研究SARS-CoV对人类的侵入和传播的方式在COVID-19的防控中具有重要借鉴意义。SARS-CoV侵入细胞可能是病毒可与组织中的人类血管紧张素转换酶2(angiotensinogen 2, ACEII)受体结合。ACEII广泛分布于人体各种组织中,其中肺毛细血管内皮细胞的ACE活性最高^[23-24],暴露于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。目前引起COVID-19的SARS-CoV-2是否经眼表途径传播尚缺少研究报道,但SARS-CoV是否可经眼途径传播目前仍有争议。Loon等^[21]对新加坡的36例SARS疑似患者的泪液行PCR检测,其中3例确诊患者泪液中可检出SARS-CoV;Chan等^[25]对17例SARS确诊患者泪液、结膜刮片进行病毒核酸检测及病毒培养,均未发现阳性结果。两项研究虽然均采用逆转录PCR检测进行检测,但测定结果不完全相同,主要有3个原因。(1)PCR引物不同:Loon等^[21]用了两组PCR引物,阳性结果的判定标准为两组引物均为阳性,或者其中一组引物的结果阳性时重新提取RNA,二轮检测两组引物均为阳性或一组引物阳性且该患者的另一种体液样本(粪便、鼻呼气产物)PCR结果阳性;而Chan等^[25]的研究中只用一组PCR引物。(2)泪液采集的时间不同:Loon等^[21]的研究中3例阳性患者检测样本均于发病9d内采集,而Chan等^[25]的研究中泪液采集时间分别为第1wk 6例、第2wk 8例、第3wk 3例。(3)逆转录PCR方法特异性强但灵敏度不够高,可能存在假阴性结果。此外崔巍等^[26]采用ELISA法测定18例SARS确诊患者泪液中SARS-CoV特异性抗体IgM、IgG,检测结果均为阴性。马淮健等^[27]采用病例对照研究回顾了5所医院47例医务人员感染SARS的相关危险因素,发现戴眼镜、受分泌物喷溅污染、穿防护服与否、从事现职时间、与患者接触的方式和所戴口罩类型等在院内感染中起到重要作用,该研究还认为眼结膜感染也是一条非常重要的感染途径,在SARS流行早期临床防护手段尚未完善的情况下,戴或不戴眼镜者中眼结膜感染存在明显差异,因此在呼吸道防护的前提下,防护眼罩的使用不容忽视。

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,但也有些病毒感染者很少或没有眼部疾病,因此有多种线索可用于病毒引起的传染性眼病早期眼表炎症与各种急性结膜炎(3wk内)的鉴别诊断^[22]。

5 关注 SARS-CoV-2 的眼部感染问题

诸多报道及实验研究证实,引起流行性感染疫情的病毒可导致眼表组织的感染,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,或者成为病毒复制的宿主组织。因此在 COVID-19 重大疫情面前应引起高度重视,在疫情一线进行诊疗工作的医务工作者应避免眼部暴露于危险环境,做好眼睛的防护。然而,回答 SARS-CoV-2 是否能够首先经眼表进行传播,以及传播途径,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,因为迄今为止并未见到 COVID-19 患者眼表组织中分离出 SARS-CoV-2 的报道,COVID-19 中结膜炎的发生占比多少,发生结膜炎的时间段,结膜炎的表现以及普通的结膜炎有何不同尚未见详细描述。呼吁医务工作者将 COVID-19 患者的眼部病史、临床表现及体征纳入记录项目并快速共享科学信息,整合来自临床医生诊疗的、流行病学疫情防控的及病毒研究人员的各种有用信息,为患者管理和疫情控制提供实时指导,为医疗大数据分析及今后相关疾病的防控提供科学依据,同时也有助于减少疫情带来的恐慌等社会负面影响。

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 [Epub ahead of print]
- 2 Lu R, Zhao X, Li J, *et al.* Genomic characterisation and epidemiology of 2019 novel coronavirus; implications for virus origins and receptor binding. *Lancet* 2020 [Epub ahead of print]
- 3 Lu CW, Liu XF, Jia ZF. 2019-nCoV transmission through the ocular surface must not be ignored. *Lancet* 2020 [Epub ahead of print]
- 4 Belser JA, Rota PA, Tumpey TM. Ocular tropism of respiratory viruses. *Microbiol Mol Biol Rev* 2013;77(1):144-156
- 5 Khairallah M, Kahloun R. Ocular manifestations of emerging infectious diseases. *Curr Opin Ophthalmol* 2013;24(6):574-580
- 6 李立明. 流行病学.第6版;北京:人民卫生出版社 2007: 243-245
- 7 West S. The red eye. *N Engl J Med* 2000;343(21):1577
- 8 Azari AA, Barney NP. Conjunctivitis: a systematic review of diagnosis and treatment. *JAMA* 2013;310(16):1721-1729
- 9 Koopmans M, Wilbrink B, Conyn M, *et al.* Transmission of H7N7 avian influenza A virus to human beings during a large outbreak in commercial poultry farms in the Netherlands. *Lancet* 2004;363(9409):587-593
- 10 Belser JA, Lash RR, Garg S, *et al.* The eyes have it: influenza virus infection beyond the respiratory tract. *Lancet Infect Dis* 2018;18(7):e220-e227

- 11 Sartori M, La Terra G, Aglietta M, *et al.* Transmission of hepatitis C via blood splash into conjunctiva. *Scand J Infect Dis* 1993;25(2):270-271
- 12 程秋兰. 血溅入结膜传播丙型肝炎病毒. 国外医学流行病学传染病学分册 1994;1:38
- 13 李建梅, 李翠平, 陈丽婷, 等. 医护人员眼部职业暴露原因分析. 国际医药卫生导报 2014;20(1):104-106
- 14 Hosoglu S, Celen MK, Akalin S, *et al.* Transmission of hepatitis C by blood splash into conjunctiva in a nurse. *Am J Infect Control* 2003;31(8):502-504
- 15 Hayes EB. Zika virus outside Africa. *Emerg Infect Dis* 2009;15(9):1347-1350
- 16 Moss WJ. Measles. *Lancet* 2017;390(10111):2490-2502
- 17 Gaines H, von Sydow M, Pehrson PO, *et al.* Clinical picture of primary HIV infection presenting as a glandular-fever-like illness. *BMJ* 1988;297(6660):1363-1368
- 18 Galińska EM, Zagórski J. Brucellosis in humans -- etiology, diagnostics, clinical forms. *Ann Agric Environ Med* 2013;20(2):233-238
- 19 Mansour DE, El-Shazly AA, Elawamry AI, *et al.* Comparison of ocular findings in patients with H1N1 influenza infection versus patients receiving influenza vaccine during a pandemic. *Ophthalmic Res* 2012;48(3):134-138
- 20 Belser JA, Gustin KM, Katz JM, *et al.* Influenza virus infectivity and virulence following ocular-only aerosol inoculation of ferrets. *J Virol* 2014;88(17):9647-9654
- 21 Loon SC, Teoh SC, Oon LL, *et al.* The severe acute respiratory syndrome coronavirus in tears. *Br J Ophthalmol* 2004;88(7):861-863
- 22 Jack J, Kanski BB, 赵译. Kanski 临床眼科学(第7版).北京:北京大学医学出版社 2015:132-147
- 23 Imai Y, Kuba K, Ohto-Nakanishi T, *et al.* Angiotensin-converting enzyme 2 (ACE2) in disease pathogenesis. *Circ J* 2010;74(3):405-410
- 24 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
- 25 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
- 26 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. 内蒙古医学杂志 2004;36(8):577-578
- 27 马淮健, 王宏伟, 方立群, 等. 医务人员 SARS 感染的危险因素病例对照研究. 中华流行病学杂志 2004;25(9):741-744