

SARS-CoV-2 经结膜感染与结膜炎研究述评

刘晶, 冯俊

引用: 刘晶, 冯俊. SARS-CoV-2 经结膜感染与结膜炎研究述评. 国际眼科杂志 2020;20(9):1653-1657

基金项目: 赛尔富-荣裕民基金

作者单位: (100043) 中国北京市, 中国中医科学院眼科医院眼科二科

作者简介: 刘晶, 毕业于中国中医科学院, 博士, 中国中医科学院眼科医院博士后, 研究方向: 中西医结合眼底血管病。

通讯作者: 冯俊, 毕业于中国中医科学院, 硕士, 博士研究生导师, 主任医师, 主任, 享受国务院政府特殊津贴专家, 研究方向: 中西医结合眼底血管病. junfeye@163.com

收稿日期: 2020-04-15 修回日期: 2020-08-05

摘要

当前因新型冠状病毒(severe acute respiratory syndrome coronavirus 2, SARS-CoV-2)引起的新型冠状病毒感染的肺炎(corona virus disease 2019, COVID-19)在我国传播乃至全球爆发,快速蔓延至世界各国,严重威胁世界人民的生命安全与健康。由于特效药物的缺失,积极预防仍是目前抵御 COVID-19 的有效方法。临床观察发现 COVID-19 患者可并发结膜炎,动物实验也证实结膜是 SARS-CoV-2 传播的途径之一。但已有的研究结果存在明显差异性,SARS-CoV-2 感染与结膜炎发生的关系也未阐明。所以本文结合目前最新的研究和报道,通过各项分析研究结果,进一步阐述 SARS-CoV-2 感染与结膜及结膜炎的关系,探讨结膜作为 SARS-CoV-2 传播途径之一对于该病防护的意义,为该病与眼表关系的研究和临床判读提供帮助。

关键词: 新型冠状病毒; 新型冠状病毒感染的肺炎; 经结膜感染; 结膜炎

DOI:10.3980/j.issn.1672-5123.2020.9.39

A review of research of conjunctiva transmission and conjunctivitis of SARS-CoV-2

Jing Liu, Jun Feng

Foundation item: Council of SELF-Y.M, Rong Foundation
Second Department of Ophthalmology, Eye Hospital of China Academy of Chinese Medical Sciences, Beijing 100043, China

Correspondence to: Jun Feng. Second Department of Ophthalmology, Eye Hospital of China Academy of Chinese Medical Sciences, Beijing 100043, China. junfeye@163.com

Received: 2020-04-15 Accepted: 2020-08-05

Abstract

• Corona virus disease 2019 (COVID-19) epidemic caused

by severe acute respiratory syndrome coronavirus 2 (SARS-CoV-2) has broken out with a vengeance, seriously threatening the global public health security. Due to the lack of specific effective drugs, effective and positive protective measures are still the most effective ways to prevent COVID-19. Clinical studies had shown that patients with COVID-19 might develop conjunctivitis symptoms. An animal experiment had also confirmed that the conjunctiva was one of the routes of SARS-CoV-2 transmission. However, current studies have gotten different or even contrary conclusions, and the relationship between SARS-CoV-2 infection and the occurrence of conjunctivitis has not been elucidated. Therefore, this article combines the latest clinical and animal studies to further elaborate the relationship between SARS-CoV-2 conjunctivitis transmission and conjunctivitis, and explore the significance of conjunctiva transmission of SARS-CoV-2 protection.

• **KEYWORDS:** SARS-CoV-2; COVID-19; conjunctiva transmission; conjunctivitis

Citation: Liu J, Feng J. A review of research of conjunctiva transmission and conjunctivitis of SARS-CoV-2. *Guoji Yanke Zazhi (Int Eye Sci)* 2020;20(9):1653-1657

0 引言

新型冠状病毒(severe acute respiratory syndrome coronavirus 2, SARS-CoV-2)因 2019-12 发生在中国武汉的不明原因病毒性肺炎病例而被发现^[1]。相关病原学和发病机制尚不明确,从现有武汉市不明原因肺炎患者下呼吸道分离出的 SARS-CoV-2 是一种属于 β 属的新型冠状病毒,基因特征与严重急性呼吸综合征冠状病毒(severe acute respiratory syndrome coronavirus, SARS-CoV)和中东呼吸综合征冠状病毒(middle East respiratory syndrome coronavirus, MERS-CoV)有明显区别,是现已发现的第七种可感染人类的 β 冠状病毒种属^[2]。流行病学显示 SARS-CoV-2 具有人群普遍易感的特点,临床以发热、乏力、干咳为主要症状,少数患者伴有鼻塞、流涕、咽痛、肌痛和腹泻等症状^[3]。如今我国疫情已经得到基本遏制,但由于欧美多国疫情的爆发,世界卫生组织在 2020-03-11 正式宣布新型冠状病毒感染的肺炎(corona virus disease 2019, COVID-19)成为全球大流行病,疫情进入全球大流行阶段,严重威胁到世界人民的健康与生命。由于缺乏特效药,切断传播途径仍然是控制疫情最有效的方式。有报道称结膜炎可作为 COVID-19 患者的首发症状^[4],自此结膜传播作为潜在传播途径引起广泛重视。相关专家也指出眼表传播的风险不容忽视^[5]。目前已有多项研究陆续开展,但受多种因素的影响研究结果存在明显不一致性,

我们将从现有的相关案例和报道入手探讨 SARS-CoV-2 经结膜感染与结膜炎的关系。

1 人眼结膜暴露在空气中,极易感染病毒

尽管目前诊疗意见中未明确指出结膜是 SARS-CoV-2 的传播途径^[3],但结合人眼解剖特点,结膜大部分暴露在外界,易受外界环境的刺激和微生物感染而发病,由此推测结膜极有可能是 SARS-CoV-2 感染的入口之一,病毒传播风险极高。而且结膜上皮与角膜上皮、泪道黏膜上皮及泪腺开口的上皮相延续,又通过鼻泪管与呼吸道和消化道相连,所以结膜在感染后可快速传播至其他部位。研究也证实呼吸道病毒可利用眼表作为病毒复制的场所和进入呼吸道的入口,当人眼结膜暴露在具有传染性的气溶胶或接触污染物时,不仅引起眼部感染,还可进一步引发呼吸道感染^[6]。所以人眼结膜在感染 SARS-CoV-2 后不仅激发了局部免疫机制引发结膜炎,还进一步传播至呼吸道和消化道,引发全身症状。尽管人眼结膜极易接触到 SARS-CoV-2,但结膜炎并不是 COVID-19 患者较为常见的症状,而且何种情况以及多少病毒载量可使 COVID-19 患者出现结膜炎症状还需进一步研究。

2 眼结膜存在 ACE2 受体,可与 SARS-CoV-2 相结合

目前研究已经发现冠状病毒进入人体需与特异性受体相结合,其趋向性主要取决于刺突进入蛋白与细胞表面受体结合的能力^[7]。现已证实受体-血管紧张素转化酶 2 (angiotensin-converting enzyme 2, ACE2) 是 SARS-CoV-2 的特异性受体,与 SARS-CoV 类似。Zhou 等^[8] 研究发现 SARS-CoV-2 可结合人类、蝙蝠、果子狸和猪来源的 ACE2 受体,但无法结合不含 ACE2 的细胞;同时还证实 SARS-CoV-2 不能结合冠状病毒其他常用受体 (APN 和 DPP4 等)。尽管 SARS-CoV-2 的受体作用机制及作用时间还有待进一步研究,但我们可以通过人体中 ACE2 的表达分布,推测 SARS-CoV-2 潜在的感染途径和体内传播及复制路线。研究已证实人角膜和结膜组织中存在 ACE2,但表达量较人心和肺组织少^[9]。而此前 SARS-CoV 的体外实验不仅证实了 SARS-CoV 可与人眼结膜、角膜的 ACE2 受体特异性结合,还发现人眼结膜、角膜与病毒的结合力较心肺组织的弱,这可能与角膜上 ACE2 的表达量少有关^[10]。相关研究也证实 ACE2 表达量与细胞和 SARS-CoV S 蛋白的结合能力有相关性^[11],进一步提示 SARS-CoV-2 有感染眼部引发结膜炎的风险。但人眼结膜、角膜 ACE2 的表达量少,与 SARS-CoV-2 的结合力相对较弱,可能留存于眼表的时间较短,极易被机体免疫清除,故而引起的结膜炎症状相对较轻,持续时间较短,多可自愈。

3 目前关于 SARS-CoV-2 与结膜炎的临床研究结果存在不一致性

2020-01-22,全国肺炎专家小组成员王广发主任确诊 COVID-19,回顾病史发现其感染可能与未行眼部防护有关。在发热前 1d 出现左眼下睑红、疼等结膜感染症状,并首次提出结膜可能是 SARS-CoV-2 的传播途径,需重视眼部防护及观察 COVID-19 患者的眼部症状^[5]。眼科专家随后也提出警惕 SARS-CoV-2 经眼传播的风险^[12]。为证实这一风险,临床逐步开展了对结膜分泌物及泪液的 SARS-CoV-2 核酸检测。目前已有多个临床研究探讨结膜炎与 SARS-CoV-2 的关系,但结论存在不一致。叶娅

等^[13]在临床观察的 30 例 COVID-19 患者,发现有 3 例合并结膜炎,1 例以结膜炎为首发症状,但未行病毒检测。临床表现以轻中度为主,有眼红、眼痛、异物感、黏性或水样分泌物增多等症状,予局部抗病毒液治疗 7~10d 后症状消失。在无结膜炎的患者中,有 2 例结膜拭子 SARS-CoV-2 核酸检测结果为阳性。由于该研究报道较早,未行全面的 SARS-CoV-2 核酸检测,结论仅指出少数 COVID-19 患者可伴有眼表感染症状,未能说明 SARS-CoV-2 与结膜炎的关系。而李雪杰等^[14]观察的 92 例 COVID-19 患者中,仅对 5 例有轻型结膜炎症状患者的结膜分泌物行病毒核酸检测,发现 1 例阳性结果。该研究也发现 1 例以结膜炎为首发症状的 COVID-19 患者,但双眼结膜拭子病毒核酸检测为阴性,该患者在结膜炎症状基本消失后出现发热、咳嗽等全身症状。结果指出眼表可能存在 SARS-CoV-2,且与结膜炎有关,但仍需进一步验证。也有研究并不支持结膜为 SARS-CoV-2 的传播途径。Zhou 等^[15]对纳入的 67 例 COVID-19 患者进行了鼻咽和结膜拭子的逆转录聚合酶链反应 (reverse-transcriptase-polymerase-chain-reaction, RT-PCR) 检测。检测结果仅有 1 例阳性,2 例可疑阳性,均无眼部症状。其中 1 例以结膜炎为首发症状的患者,但 RT-PCR 检测结果为阴性。故该研究并不支持结膜是 SARS-CoV-2 的传播途径。为确保研究结果的准确性,Xia 等^[16]对 30 例已确诊的 COVID-19 患者的泪液和结膜分泌物进行 2 次检测,取样间隔 2~3d。仅发现 1 例有结膜炎症状的患者,检测结果均为阳性。由于并未在 COVID-19 非结膜炎患者的泪液和结膜分泌物中检测出病毒 RNA,该研究提出非结膜炎患者的泪液和结膜分泌物可能不存在病毒,故不具有传染性。而合并结膜炎的 COVID-19 患者,泪液及结膜分泌物中存在病毒,具有传染性。但 Sun 等^[17]观察的 72 例 COVID-19 确诊患者,有 2 例患者被诊断并发结膜炎,其中 1 例并发结膜炎患者的眼表分泌物的 SARS-CoV-2 RT-PCR 检测结果为阳性,由此推测在合并结膜炎的患者中,其结膜中可能并不一定存在 SARS-CoV-2。而该研究也指出眼部感染 SARS-CoV-2 的风险极低,但职业性暴露后通过眼部的院内感染是一种潜在的感染途径,建议所有医护人员以配戴防护眼镜来降低 SARS-CoV-2 的院内感染。新加坡一项最新的研究观察了 17 例确诊患者,仅有 1 例出现眼部症状。与其他研究不同的是该研究采用了 Schirmer 试纸法采集泪液,未得出阳性结果,而且该研究也未分离和培养获得 SARS-CoV-2 病毒株。所以该研究也指出泪液传播 SARS-CoV-2 的风险极低^[18]。

目前对 COVID-19 患者结膜炎的发病率也存在明显差异。Guan 等^[19]观察了 1099 例 COVID-19 患者的临床特征,仅发现 9 例 (0.8%) 患者出现结膜充血症状。为提高结果的准确性,Chen 等^[20]通过调查问卷等方式询问了 534 例 COVID-19 患者,发现 25 例 (4.68%) 有结膜充血症状,3 例为首发症状,平均充血时间为 4.9 ± 6 d。但该研究发现 COVID-19 患者的 3 大眼部症状是干眼 (112 例, 20.97%)、视力模糊 (68 例, 12.73%) 和异物感 (63 例, 11.80%),并不包含结膜炎症状。该研究中有 322 例 COVID-19 患者有手眼接触史,但并未都出现眼部感染症状。此外该研究指出其观察的结膜炎发病率较高,可能与

表 1 各项临床研究结果

研究者	患者类型	观察例数 (例)	结膜炎例数 (首发症状)	检测手段	采样方式	阳性结果	
						有结膜眼症状者	无结膜眼症状者
叶娅等 ¹³	确诊患者	30	3(1)	病毒核酸检测	结膜拭子	-	2
李雪杰等 ¹⁴	确诊患者	92	5(1)	病毒核酸检测	结膜拭子	1	-
Zhou 等 ¹⁵	确诊患者	67	1(1)	RT-PCR	结膜拭子	0	3
Xia 等 ¹⁶	确诊患者	30	1(1)	RT-PCR	结膜拭子	1	0
Sun 等 ¹⁷	确诊患者	72	2(未记录)	RT-PCR	结膜拭子	1	-
Yu 等 ¹⁸	确诊患者	17	1(0)	RT-PCR	Schirmer 试纸法	0	0
Guan 等 ¹⁹	确诊患者	1099	9(未记录)	-	-	-	-
Chen 等 ²⁰	确诊患者	534	25(3)	-	-	-	-
Huang 等 ²¹	确诊患者	41	-	-	-	-	-
Wang 等 ²²	确诊患者	138	-	-	-	-	-

注:-,研究中无相关描述。

研究中心在武汉爆发中心有关。但其他两项研究中心也在武汉的却并未提及 COVID-19 患者有结膜炎及其他眼部感染症状,一项观察了 41 例患者^[21],另一项观察了 138 例患者^[22],均未指出有眼部感染症状。各项研究结果见表 1。

当前临床研究结果并未对结膜是 SARS-CoV-2 的传播途径提供有力证据。但最新发表在预印本平台 bioRxiv 的动物研究结果显示,恒河猴结膜在接种 SARS-CoV-2 1d 后,即可转至呼吸道等组织,但未描述该恒河猴是否出现结膜炎症状。该研究证实了 SARS-CoV-2 可通过结膜传播至呼吸道,而且可能在未引发结膜炎的前提下即可传播至其他部位。在感染第 7d 的解剖结果显示 SARS-CoV-2 病毒载量的分布,主要集中在鼻泪管系统和眼内,包括泪腺、视神经和结膜,但肺中相对较少且局限^[23]。这是否提示由结膜感染的 COVID-19 患者症状相对较轻,研究还需进一步完善。

4 临床研究结果不一致的原因分析

SARS-CoV-2 作为新型的冠状病毒,相关研究还在初始阶段。对 COVID-19 的发病机制以及临床表现的认识还存在诸多不足,缺乏相对统一的研究标准,是导致临床研究结果差异的根本原因。而部分 COVID-19 患者早期临床症状不明显,也无放射学异常,加之感染 SARS-CoV-2 后核酸检测存在“窗口期”^[24],使得临床诊断复杂化。患者病情病程缺乏统一也导致了观察结果的不一致。除此之外,现有的研究中还存在其它因素可影响研究的结果。排除这些因素的干扰,不仅有利于我们正确解读各项研究的结果,以及正确分析 SARS-CoV-2 与结膜炎之间的关系,也可为未来研究方案的设定提供参考。

4.1 采样时间的滞后 SARS-CoV-2 检测手段主要是分子生物学方法,采用 RT-PCR 检测患者分泌物中 SARS-CoV-2 的遗传物质。但病毒及其遗传物质可能只存在于疾病的某个阶段,并不是整个 SARS-CoV-2 感染过程中都有 SARS-CoV-2 遗传物质存在^[25]。所以正确的采样时间是获取 RT-PCR 正确结果的关键。在恒河猴实验中结膜拭子仅在其结膜感染后第 1d 得到阳性结果,此后检测均为阴性^[23]。该研究结果提示我们眼表感染 SARS-CoV-2 后,其核酸物质可被检出的时间可能极为短暂。现有的研究中很难在疾病早期,尤其是未出现症状的时期采

集样本,而采样时间的滞后性与结膜拭子阳性率较低有关。其中一项采样时间较早的研究,在患者发病第 3d 进行结膜拭子检测,结果为阳性^[16]。SARS-CoV-2 在呼吸道可被检测出的时间为 96h 左右^[3],而以上的研究结果提示我们人眼表可被检测出的时间可能明显早于 96h。所以眼表采样的有效时机不仅出现较早且短暂,大多数患者在就诊时极有可能已经错过。特别是有结膜炎症状的患者,症状的出现滞后于感染的发生,此时患者眼表的病毒可能已经被自身免疫清除,样本中病毒载量已经不在检测范围内^[26]。而迄今为止,研究中观察的均为确诊患者,取样时间基本在 7d 以上,结膜拭子检测的及时性难以保障,最终导致结果的差异。

4.2 样本质量的不确定 样本质量是决定病毒核酸检测的重要前提,而采集方法是保障样品质量的关键。SARS-CoV-2 传染性极强,其检测样本采集和保存的要求极为严格。目前用于传染性泪液样本的采集方法有反射性或精神性泪液采集法,毛细管虹吸法,Schirmer 试纸法及冲洗泪液法^[27]。但现有研究的采样方式基本以结膜拭子来收集结膜分泌物和泪液。正常情况下结膜囊仅容纳 3~7 μ L 泪液,结膜分泌物也相对较少^[28]。可见留存于结膜囊的样品含量小,采样过程中又极易蒸发,正常情况下难以达到泪液取样要求。而且采样时不能使用麻醉药物,患者配合度差,样品污染的风险较高。所以尽管有研究在无结膜炎患者的结膜拭子中检测出阳性结果^[13,22],但也难排除假阳性结果。加之 RT-PCR 检测敏感性较差,对样品质量要求较高,检测过程中遗传物质极易受到破坏而造成假阴性,需要多次测试以提高灵敏度,排除假阴性。目前临床研究多数仅进行 1 次检测,病例数较少,难以达到多个样本重复测试。Xia 等^[16]为提高准确性进行了两次结膜拭子检测,结果并未在不伴有结膜炎的 COVID-19 患者中得到阳性结果。但未在患者的结膜分泌物和泪液中分离和培养出活的 SARS-CoV-2,所以该研究也不能排除假阳性和假阴性的干扰,样品也存在被气溶胶污染的可能。此外也未能明确合并结膜炎患者的阳性率高,是否与炎症刺激后结膜分泌物和泪液增多,使样本量采集足够有关。所以国外研究试图采用 Schirmer 试纸法增加泪液样本量以获取更为准确的结果^[18],但 Schirmer 试纸离心后获取的泪液量同样有限,也存在假阴性的可能。所以未来

还需寻找更为安全有效的采样方法以确保研究结果的准确性。

4.3 泪液中可能不存在病毒 已知的人冠状病毒研究发现其不耐酸不耐碱,而且病毒复制的最适宜 pH 值为 7.2^[29]。人泪液略碱性 (pH7.6),对于冠状病毒来说可能并不是一个良好的培养基,病毒不能迅速自身繁殖^[28]。SARS-CoV-2 作为一种新型冠状病毒,泪液可能也并不适宜其生存,目前研究也并未在泪液中分离出活的 SARS-CoV-2 病毒株,所以泪液中可能并不存在具有生物学活性的 SARS-CoV-2。加之结膜囊是一个开放的环境,它暴露在空气中,眼泪蒸发及其并不丰富的血液供应使其温度偏低,存留在结膜囊中的病毒通常可通过瞬目、泪液排泄等机械作用排出^[28]。所以正常情况下病毒在结膜囊中停留的时间极为短暂,留存的病毒也可被机体快速清除。尽管环境 PH 值对 SARS-CoV-2 的蛋白酶活性的影响尚不明确,但研究已经发现 ACE2 需在酸性环境下催化活性最强^[30]。加之人结膜上皮仅表达少量的 ACE2, SARS-CoV-2 与结膜的结合力较弱,相较于其他组织结膜上的 SARS-CoV-2 可能极易被清除,且在短时间内迅速传播至其他部位。所以在泪液样本中获取活的 SARS-CoV-2 病毒株可能较为困难。而目前研究也并未从确诊患者的泪液中分离出活的 SARS-CoV-2 病毒株。此外,研究中多数患者在取样前已经接受了抗病毒治疗,而采集眼部标本的最佳时机是在发病初期或使用抗病毒药物治疗前,抗病毒药物的使用或许加速了结膜组织中病毒的清除。新加坡的最新研究也使用了局部注射来改善眼部症状^[18],由于研究中未提及泪液取样时间和治疗时间,并不能明确其对结果的影响。所以目前的研究结果显示大多数患者结膜囊分泌物及泪液样本中均未检出 SARS-CoV-2,尽管极少数患者检为阳性结果,但也不能说明泪液中有 SARS-CoV-2,因为 RT-PCR 阳性结果并不提示有活的 SARS-CoV-2,也可能是泪液中免疫球蛋白、溶菌酶等使 SARS-CoV-2 失活后裂解释放出的遗传物质。

5 启示与展望

阻断感染的发生,是目前最积极有效的抗疫方式。已有的文章显示,结膜是 SARS-CoV-2 的可能感染途径之一,但研究并未在泪液中获取活的 SARS-CoV-2 病毒株。岂止目前,关于 SARS-CoV-2 通过结膜进一步感染呼吸道的机制尚不清楚。而且结膜炎对于 COVID-19 病情预后评估有何意义也未明确。此外,各项研究中对结膜炎的发生率描述差异较大为 0~31.6%,但多数发生率较低,尤其是作为首发症状。根据已有研究,多数伴发结膜炎的患者,其结膜极有可能接触到含有高浓度 SARS-CoV-2 的气溶胶。而以结膜炎为首发症状的多数为医务人员在行高危操作时未行眼部防护,3d 左右即出现结膜炎症状。由此也进一步提醒我们,当处于密闭环境且长期暴露在含有气溶胶的空气中,一定要严格进行眼部防护。而日常生活产生气溶胶的可能性较小,所以主要以勤洗手,避免揉眼等触摸眼部的动作等来切断结膜感染途径。值得注意的是,人眼结膜在接触 SARS-CoV-2 后,或许并不引发结膜炎,却已经快速传播至其它部位,这一推测还需要进一步研究来证实。

关于结膜感染与结膜炎的关系目前尚未清楚,关于

SARS-CoV-2 引发结膜炎的病毒量以及机制还需进一步研究。现有研究所涉及的检测手段是 RT-PCR。但 RT-PCR 结果仅提示样品中有病毒的遗传物质存在,并不意味着一定存在具有感染性的活性病毒颗粒,更不能说明样本中病毒载量可造成人群间的传播。而且用于检测的样本,其采集、保存、转运,以及检测过程中核酸的提取、结果的判读要求极高,需由专业人员严格操作才能保障检测结果的正确性。还强调多次、多种标本和错综检测试剂盒进行检测和验证以提高检测阳性率^[1]。受条件限制,现有的临床研究大部分仅检测一次,很难确保研究结果的准确性。加之患者在感染 SARS-CoV-2 到结膜炎症状的出现,存在明显“窗口期”,出现眼部症状后再进行检测可能已经错过有效检测时机。所以目前的研究结果均难排除假阴性和假阳性的干扰。未来研究应考虑更为稳定的研究手段,通过检测泪液和结膜囊分泌物中 SARS-CoV-2 的 IgM 与 IgG 抗体,或许能帮助我们更准确地认识结膜和泪液的传染风险。

综上,关于 SARS-CoV-2 的来源、感染后排毒时间、COVID-19 发病机制等尚未明确。SARS-CoV-2 已经引发全球疫情蔓延,严重威胁世界人民的生命健康。未来研究还需要进一步明确 SARS-CoV-2 经结膜感染随病程变化的改变,以便对结膜炎的发生、发展、转归有更全面的认识。全球疫情仍然严重,我国仍有许多境外输入和无症状感染者,2020-03-06 的疫情防护救治进展情况指出,在此次疫情发生的早期,湖北省有超过 3000 名医护人员被感染,主要与医生的防护不到位有关。在发现医务人员感染的情况后,立即加强了医务人员的防护工作,制定了预防感染的技术指南和防护规范,采取严格的管理措施,有效地控制了医院的院内感染,从统计情况看,到目前没有感染的报告^[31]。这与意识到结膜是可能的感染途径后,重视眼部防护有一定的关系。所以尽管对于 SARS-CoV-2 仍存在诸多未知,但准确适当的防护仍是阻断 SARS-CoV-2 感染发生的有效措施。而经结膜感染与结膜炎发生的机制还需进一步研究,这样才能尽早为科学防控提供有力证据。

参考文献

- 1 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). 解放军医学杂志 2020;45(1):1-20
- 2 Zhu N, Ph D, Zhang D, et al. A Novel Coronavirus from Patients with Pneumonia in China, 2019. *N Engl J Med* 2020;382:727-733
- 3 国家卫生健康委员会办公厅. 新型冠状病毒肺炎诊疗方案(试行第七版). 2020-03-03
- 4 徐梓铭,张青,陶黎明. 新型冠状病毒肺炎疫情下的眼表病毒感染与防治. *生物学杂志* 2020;37(2):92-95
- 5 Lu CW, Liu XF, Jia ZF. 2019-nCoV transmission through the ocular surface must not be ignored. *Lancet* 2020;395(10224):e39
- 6 Belser JA, Rota PA, Tumpey TM. Ocular Tropism of Respiratory Viruses. *Microbiol Mol Biol Rev* 2013;77(1):144-156
- 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 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
- 9 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. *眼科研究* 2004;22(6):561-564

- 10 孙琰, 柳林, 潘欣, 等. SARS-CoV S240 蛋白与眼部 ACE2 受体作用机制的研究. 国际眼科杂志 2006;6(4):783-786
- 11 Hattermann K, Müller MA, Nitsche A, et al. Susceptibility of different eukaryotic cell lines to SARS-coronavirus. *Arch Virol* 2005;150(5):1023-1031
- 12 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
- 13 叶娅, 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
- 14 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感染下眼科医师的防控策略. 中华实验眼科杂志 2020;38(3):276-280
- 15 Zhou Y, Zeng Y, Tong Y, et al. Ophthalmologic evidence against the interpersonal transmission of 2019 novel coronavirus through conjunctiva. *medRxiv* 2020
- 16 Xia J, Tong J, Liu M, 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
- 17 Sun XF, Zhang X, Chen XH, et al. The infection evidence of SARS-CoV-2 in ocular surface; a single-center cross-sectional study. *medRxiv* 2020
- 18 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
- 19 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
- 20 Chen LW, Deng CH, Chen XH, et al. Ocular manifestations and clinical characteristics of 534 cases of COVID-19 in China: A cross-sectional study. *MedRxiv* 2020
- 21 Huang C, Wang Y, Li X, et al. Clinical features of patients infected with 2019 novel coronavirus in Wuhan, China. *Lancet* 2020;395:497-506
- 22 Wang D, Hu B, Hu C, et al. Clinical Characteristics of 138 Hospitalized Patients with 2019 Novel Coronavirus-Infected Pneumonia in Wuhan, China. *JAMA* 2020;323(11):1061-1069
- 23 Deng W, Bao LL, Gao H, et al. Rhesus macaques can be effectively infected with SARS-CoV-2 via ocular conjunctival route. *bioRxiv* 2020
- 24 李锦成, 徐勤, 王艳, 等. 江苏省扬州市新型冠状病毒肺炎无症状感染者特征分析. 实用临床医药杂志 2020;24(5):10-13
- 25 杨瑞锋, 徐国宾, 闫存玲, 等. SARS 冠状病毒的生物学性状及实验室检测方法研究进展. 北京大学学报:医学版 2003;35(S1):121-123
- 26 莫茜, 秦炜, 傅启华, 等. 正确认识新冠病毒核酸检测的影响因素. 中华检验医学杂志 2020;43(3):213-216
- 27 钱宇婧, 魏文斌. HIV/AIDS 泪液采集及泪液中病毒学和细胞因子的研究现状. 国际眼科纵览 2018;42(2):125-128
- 28 刘家琦, 李凤鸣. 实用眼科学. 第 3 版. 北京:人民卫生出版社 2006
- 29 刘克洲. 人类病毒性疾病. 第 2 版. 北京:人民卫生出版社 2010
- 30 Vickers C. Hydrolysis of Biological Peptides by Human Angiotensin-converting Enzyme-related Carboxypeptidase. *J Biol Chem* 2002;277(17):14838-14843
- 31 董鑫, 张夕. 全国援鄂医务人员零感染. 北京青年报 2020-03-06 (A03)