

新型冠状病毒相关眼部疾病的研究进展

於莹,李志坚

引用:於莹,李志坚. 新型冠状病毒相关眼部疾病的研究进展. 国际眼科杂志, 2024,24(6):921-924.

作者单位:(150001)中国黑龙江省哈尔滨市,哈尔滨医科大学附属第一医院眼科医院

作者简介:於莹,在读硕士研究生,研究方向:白内障、青光眼。

通讯作者:李志坚,博士,教授,博士研究生导师,研究方向:白内障、青光眼. lzj6515@sina.com

收稿日期:2023-10-09 修回日期:2024-04-16

摘要

2019年新型冠状病毒肺炎(COVID-19)自爆发以来已在短时间内呈现出全球大流行状态,新型冠状病毒(SARS-CoV-2)的多种变异株具有高度传染性和致病性。SARS-CoV-2可能通过血管紧张素转化酶2(ACE2)和跨膜丝氨酸蛋白酶2(TMPRSS2)的介导感染组织细胞从而引发不同疾病。呼吸道、心血管、胃肠道系统的临床疾病较为常见;也有大部分患者以眼部症状为主诉就诊。相较于严重的全身系统疾病,眼部相关症状很容易被忽视。文章通过对SARS-CoV-2相关多种眼部疾病的发病机制和相关病例进行综述,旨在增强临床医师对SARS-CoV-2相关眼病的重视,避免延误病情,造成视力的不可逆损失,并为眼部疾病的预防和治疗提供新思路。

关键词:新型冠状病毒(SARS-CoV-2);血管紧张素转化酶2(ACE2);跨膜丝氨酸蛋白酶2(TMPRSS2);眼部疾病
DOI:10.3980/j.issn.1672-5123.2024.6.16

Research progress on ocular diseases associated with SARS-CoV-2

Yu Ying, Li Zhijian

Eye Hospital, the First Affiliated Hospital of Harbin Medical University, Harbin 150001, Heilongjiang Province, China

Correspondence to: Li Zhijian. Eye Hospital, the First Affiliated Hospital of Harbin Medical University, Harbin 150001, Heilongjiang Province, China. lzj6515@sina.com

Received:2023-10-09 Accepted:2024-04-16

Abstract

• The corona virus disease 2019 (COVID-19) in 2019 has shown a global pandemic status in a short time since its outbreak, and many variants of the severe acute respiratory syndrome coronavirus 2 (SARS-CoV-2) were highly infectious and pathogenic. SARS-CoV-2 may infect tissue cells through the mediation of angiotensin-converting enzyme-2 (ACE2) and transmembrane serine

protease 2 (TMPRSS2), leading to different diseases. Clinically, respiratory, cardiovascular, and gastrointestinal systems diseases are relatively common; many patients also seek medical attention based on eye symptoms as their main complaint. Compared with severe systemic diseases, eye-related symptoms are easily overlooked. This article reviews the pathogenesis and cases of various eye diseases related to SARS-CoV-2, aiming to enhance clinicians' attention to SARS-CoV-2-related eye diseases, avoid delaying the disease and causing irreversible loss of vision, and provide new ideas for the prevention and treatment of eye diseases.

• **KEYWORDS:** severe acute respiratory syndrome coronavirus 2 (SARS-CoV-2); angiotensin-converting enzyme-2 (ACE2); transmembrane serine protease 2 (TMPRSS2); ocular diseases

Citation: Yu Y, Li ZJ. Research progress on ocular diseases associated with SARS-CoV-2. Guoji Yanke Zazhi (Int Eye Sci), 2024,24(6):921-924.

0 引言

2019-12中国爆发了不明原因的肺炎疫情,随后,2020-01,导致该肺炎的病原体被鉴定为新型冠状病毒,国际病毒分类委员会冠状病毒研究组将此病毒命名为(severe acute respiratory syndrome coronavirus 2, SARS-CoV-2)。同年03-12,世界卫生组织(WHO)宣布2019新型冠状病毒肺炎(corona virus disease 2019, COVID-19)达到大流行阶段。目前,新冠病毒已出现多种变异株,并具有更高度的传染性和致病性。COVID-19患者不仅出现呼吸系统症状、消化系统症状,有许多患者以眼部症状为首发前往医院就诊。本文对COVID-19期间相关的眼部疾病做一总结概述,旨在增强COVID-19散发期间对相关眼部疾病的重视,协助临床诊疗工作的有效开展。

1 SARS-CoV-2 病原学

冠状病毒是有包膜的单股正链RNA病毒,其中,2003年的SARS冠状病毒(SARS-CoV)和SARS-CoV-2均属于套式病毒目、冠状病毒科、冠状病毒属,为β属冠状病毒,会引起严重的急性呼吸道综合征,并具有高度传染性。病毒有四种主要结构蛋白,包括刺突糖蛋白(spike glycoprotein, S蛋白)、膜糖蛋白(envelope protein, E蛋白)、小包膜糖蛋白(matrix glycoprotein, M蛋白)及病毒内核的螺旋核衣壳蛋白(helical nucleocapsid protein, N蛋白)^[1]。其中, S蛋白介导病毒与宿主细胞表面受体结合,在病毒进入细胞的过程中起关键性作用。M蛋白主要负责产生冠状病毒包膜并与核衣壳结合。E蛋白主要促进病毒的组装和释放。N蛋白与病毒基因组RNA相互螺旋缠绕形

成病毒颗粒,并协助病毒基因组与复制酶-转录酶复合物的结合^[2-3]。

2 病理生理

目前研究发现,SARS-CoV-2与SARS-CoV的基因组序列有79.6%的同一性,而用于冠状病毒分类的7个保守复制酶结构域氨基酸序列在两者间的一致性高达94.4%,并且SARS-CoV-2和SARS-CoV均以血管紧张素转化酶2(angiotensin-converting enzyme-2,ACE2)为受体,提示两种病毒的高度亲源性^[4]。刺突S蛋白由S1和S2两个亚基构成,S1通过受体结合蛋白(receptor binding protein,RBD)与易感细胞ACE2的结合具有高度亲和力,跨膜丝氨酸蛋白酶2(transmembrane serine protease 2,TMPRSS2)水解切割S蛋白后释放的S1与ACE2结合^[5],使病毒进入易感细胞,S2促进病毒包膜与宿主细胞膜融合^[3,6]。ACE2广泛表达于肺、气管、心血管、肾脏、肠道等多种组织器官的上皮细胞,因此当感染SARS-CoV-2后,更容易出现呼吸、循环、消化、泌尿系统等方面的疾病表现^[7]。研究显示,眼表组织如角膜、角膜缘、结膜上皮细胞中也含ACE2受体,尤其在浅表上皮中表达更多^[3],甚至在房水^[8]、葡萄膜^[9]、视网膜^[10]中也发现了ACE2受体的表达。

3 眼部症状

3.1 结膜炎

结膜组织含丰富的血管和神经末梢,有研究显示,结膜上皮细胞含有ACE2受体,是SARS-CoV-2入侵眼表的重要部位。Collin等^[3]通过实验分析胚胎、胎儿和成人眼表组织发现ACE2和TMPRSS2在结膜上皮细胞中显著共表达,并且SARS-CoV-2可能通过调节炎症因子,驱动上调ACE2和TMPRSS2的表达增加眼表感染。SARS-CoV-2导致的结膜炎属于病毒性结膜炎,通常出现眼睑水肿、结膜充血水肿、水样分泌物、眼红、畏光、异物感等表现,Scalinci等^[11]报道了5例鼻咽拭子RT-PCR阳性的患者,病程期间从未出现过发热、身体不适和呼吸系统症状,结膜炎是新冠病毒阳性患者唯一的临床症状。我国湖北省的一项研究报告显示,在所收集的SARS-CoV-2阳性患者中约有31.6%患者出现结膜炎相关眼部症状^[12]。多篇文献报道患者以结膜炎为首发症状就诊,而在眼部症状出现数天后开始表现出呼吸系统相关症状,同时也有很多病例在出现呼吸系统表现后伴发眼部症状,Colavita等^[13]报告了1例因持续呼吸系统症状和双侧结膜炎入院的SARS-CoV-2阳性患者,在第3-21d连续采集的结膜囊拭子中均能检测到病毒RNA,且病毒浓度随眼部症状缓解逐渐减低,通过实时RT-PCR检测培养眼部分泌物接种的细胞培养基,证实了病毒复制,说明COVID-19患者的眼部分泌物可能存在具有传染性的病毒。

有研究显示,发生SARS-CoV-2相关结膜炎的患者,血液检测中白细胞、中性粒细胞、C反应蛋白会较高。SARS-CoV-2相关性结膜炎通常具有自限性,眼部症状随呼吸系统症状的缓解逐渐好转,不会引起明显的视力改变,严重的结膜炎患者通过局部使用抗病毒、抗生素治疗后症状会快速消失,同时COVID-19患者眼部分泌物可能是潜在的传染源。

3.2 角膜炎

角膜是眼球壁最外层纤维膜的前1/6透明组

织,Zhou等^[14]通过实验研究证实,在角膜上皮细胞、角膜内皮细胞、角膜缘浅层细胞中ACE2和TMPRSS2均有不同程度的表达。Guo等^[15]报道的1例53岁男性患者,在确诊COVID-19后10d出现左眼结膜充血水肿、大量水样及少量稀薄黏稠分泌物,诊断为左眼病毒性结膜炎,通过结膜囊拭子检测到SARS-CoV-2的PCR呈阳性,给予治疗后症状好转,在出院5d后患者出现双眼结膜充血水肿,角膜荧光染色示双眼角膜着染,诊断为双眼病毒性角膜炎,通过使用抗病毒、激素滴眼液后症状完全消失,通过检测发现患者左眼IL-6远高于右眼,提示在病情复发时,细胞因子激增起到主要致病作用。Majtanova等^[16]总结了5例患有单纯疱疹病毒性角膜炎的SARS-CoV-2阳性病例,患者均表现出患眼红、疼痛、视力下降、角膜知觉减退及不同程度的树枝状角膜荧光素着染,其中有2例患者存在疱疹病毒性角膜炎病史。

NK细胞和CD8⁺T淋巴细胞数量的显著减少和功能减退,以及炎症因子的表达增加,可能是SARS-CoV-2感染患者发生单纯疱疹病毒性角膜炎、其他类型病毒性角膜炎潜在的激活因素,探究免疫反应在SARS-CoV-2相关角膜炎中的具体作用机制或许能够成为疾病预防的新方向。

3.3 葡萄膜炎

葡萄膜又称为色素膜、血管膜,富含大量色素且血流丰富而缓慢,因此易发生炎症反应。Martin等^[9]通过实验检测到虹膜、睫状体、脉络膜色素上皮可被S蛋白染色、被ACE2抗体及TMPRSS2抗体结合。从而证实以上组织中均有ACE2和TMPRSS2的表达。19岁健康男性患者,在SARS-CoV-2 PCR阳性5wk后出现双眼红、眼痛、视物模糊,经裂隙灯检查示右眼结膜充血、角膜水肿、KP、房水闪辉,左眼除以上症状外还出现了前房积脓、晶状体前囊虹膜色素沉积等,双眼眼底检查均未见异常,诊断为双眼前葡萄膜炎,给予局部糖皮质激素、睫状肌麻痹剂治疗后眼部症状消失。在另一例病例中,29岁男性患者在发热后2mo出现双眼疼痛伴视物模糊且症状持续6wk未见缓解后就医,双眼前节检查未见明显异常,眼底周边可见视网膜血管鞘,玻璃体雪球状混浊,诊断为COVID-19继发的双眼中后部葡萄膜炎,口服激素减量过程中眼部病情反复,加用免疫抑制剂并维持使用低剂量激素一段时间后眼部症状好转^[17]。

葡萄膜炎患者通常伴有风湿免疫系统疾病,目前关于SARS-CoV-2相关葡萄膜炎的研究多集中在COVID-19疫苗接种后导致的眼部症状,而对于SARS-CoV-2感染继发的葡萄膜炎知之甚少,未来可以适当加大对此疾病的研究力度并进行多学科交叉联合治疗。

3.4 青光眼

急性闭角型青光眼(acute angle-closure glaucoma,AACG)是由房角突然大范围关闭,导致眼压(intraocular pressure,IOP)急剧升高并伴有相应症状和眼前部组织病理改变的眼科急症之一,AACG的发生与患者眼球解剖结构有关,包括短眼轴、浅前房、厚晶状体等在亚洲人群中更常见^[18]。通过实验检测到人眼房水^[8]、虹膜和睫状体^[9]中均存在ACE2,且Zhou等^[19]在感染SARS-CoV-2的青光眼患者房水中检测到了SARS-CoV-2的RNA,同时在房水细胞中发现了SARS-CoV-2的N蛋白和S蛋白。一项回顾性研究显示,自2022年末疫情放开

以来 2 mo 内青光眼急诊就诊率较之前增加了近 5 倍^[20], 其中处于白内障膨胀期的老年患者占有一定比例。除 SARS-CoV-2 直接作用导致的 AACG 外, 疫情期间患者精神紧张焦虑、服用含镇静成分的感冒药和抗组胺药物^[21-22]、COVID-19 患者采取俯卧位通气^[23]、低钠血症^[24]等都会诱发 AACG 的发生。同时单眼发病的患者需警惕对侧眼睛发病, 必要时可进行预防性治疗^[25]。

AACG 的治疗包括心理治疗和病情治疗两方面, 就诊时给予患者有效的心理疏导, 缓解紧张焦虑情绪, 并且能够及时通过局部和全身降眼压药物治疗, 多数患者 IOP 可得到良好控制, 后续给予虹膜激光术即可取得较好疗效, 对于眼压控制良好的膨胀期白内障患者, 可以仅进行白内障联合房角分离手术, 而眼压控制不良或未经及时有效治疗的患者通常需要抗青光眼手术治疗挽救残存视功能, 同时应该为患者对侧眼进行详细地检查和评估, 最大程度地降低青光眼对患者视力的损伤。

3.5 视网膜疾病 视网膜是高度血管化的组织, 结构精细功能复杂极易受局部及全身血管疾病影响导致视网膜病变及视力改变。Schnichels 等^[26]发现人视网膜中存在 ACE2 的表达, 同时 Zhou 等^[27]通过实验检测到 ACE2 在视网膜神经节细胞层、内丛状层、内核层、光感受器外节及血管内皮细胞、周细胞中均有表达, TMPRSS2 也被检测到在视网膜的神经节细胞层、内核层、外核层等结构中表达。SARS-CoV-2 可能通过作用于 ACE2 受体, 影响血管内皮, 促使视网膜血管收缩、血栓形成。也有研究提示, 检测到一些严重 COVID-19 患者的血液呈高凝状态, D-二聚体、纤维蛋白原、CRP、IL-6 等炎症因子显著升高^[28-29]。已有多篇文献报道, SARS-CoV-2 可导致视网膜疾病如视网膜动脉阻塞 (RAO)、视网膜静脉阻塞 (RVO)、急性黄斑神经视网膜病变 (AMN)、急性旁中心中层黄斑病变 (PAMM) 等^[28-32], 最常见的眼底改变为视网膜散在点片状出血、棉绒斑, 而相关视网膜疾病可发生于感染病毒后数日至数月不等。导致黄斑水肿的 RVO 患者, 在进行及时玻璃体腔内注射抗 VEGF 或激素治疗后, 多数患者的黄斑水肿能够减轻、视力得到很大程度提高, 尤其在无相关高危因素的年轻患者, 视力甚至可完全恢复^[29]。

使用炎症因子抑制剂、血管舒张药物也许可以降低 SARS-CoV-2 相关的视网膜血管性疾病的发病率, 从疾病的病理机制角度出发, 保护患者视功能, 而 AMN、PAMM 出现的旁中心暗点, 通常不引起明显的视力下降, 大部分患者的症状可在未经干预下自行缓解。

3.6 视神经疾病 视神经由视网膜神经节细胞的轴索组成, 是中枢神经系统的组成部分, 损伤后不可再生。一些文献^[27,33]提示在视网膜的部分神经元、视神经均有 ACE2、TMPRSS2 的相关蛋白表达。感染 SARS-CoV-2 后出现的相关视神经病变可能是 SARS-CoV-2 直接作用于视神经导致的, 也有文献报道称可能由病毒作用于眼底血管, 通过引起相应供血血管内皮炎性改变、血栓形成, 从而导致视神经缺血、水肿甚至萎缩^[34]。Sawalha 等^[35]报道了 1 例健康男性患者在感染 SARS-CoV-2 2wk 后双眼相继出现眼痛、视力下降等症状, 诊断为双眼视神经炎, 脑脊液检测到相应的脱髓鞘改变, 在给予静点及口服激素后, 患者视力逐渐提高。而另一篇文献报道^[34]称视神经炎患者

在进行激素治疗后视力无明显改善, 出院 1 mo 的复诊 OCT 提示颞侧视神经薄变, 在后来的随访中, 视力仍未见提高。多数情况下早期使用激素治疗, 视力损伤可有提高, 但仍有很大一部分患者, 在进行治疗后, 视神经萎缩不可避免^[36]。除视神经炎外, 缺血性视神经病变 (AION) 也是多发的 COVID-19 相关视神经疾病^[37-39], 且预后较神经炎差。

出现 COVID-19 相关视神经疾病的患者通常伴随多发性硬化 (MS)、家族遗传性视神经疾病、自身免疫疾病等相关疾病, 临床诊疗中需增强相关神经系统检查的意识, 以进行及时有效的治疗。

4 总结

自疫情爆发以来, SARS-CoV-2 已出现多种变异株, COVID-19 疫情一直维持散发状态, COVID-19 是全身系统疾病, 在重症患者中, 通常会因病情危急而忽视眼部相关症状。文章通过对 SARS-CoV-2 感染眼部可能的作用机制进行分析及 COVID-19 疫情期间相关眼部疾病进行总结概述, 目的在于提高临床医生对 SARS-CoV-2 相关眼部疾病的重视, 在相关患者就诊时, 对其进行全面详细的眼科检查, 以避免延误病情治疗, 导致不可逆的视力丧失。但 SARS-CoV-2 导致眼部病变的具体机制仍然不清, 需要进一步研究探索, 制定针对性的防治策略。同时也希望医务人员在日常工作中不要降低防护警惕性, 减少在临床工作中的暴露感染机会。

参考文献

- [1] Kirtipal N, Bharadwaj S, Kang SG. From SARS to SARS-CoV-2, insights on structure, pathogenicity and immunity aspects of pandemic human coronaviruses. *Infect Genet Evol*, 2020, 85: 104502.
- [2] Fehr AR, Perlman S. Coronaviruses: an overview of their replication and pathogenesis. *Methods Mol Biol*, 2015, 1282: 1-23.
- [3] Collin J, Queen R, Zerti D, et al. Co-expression of SARS-CoV-2 entry genes in the superficial adult human conjunctival, limbal and corneal epithelium suggests an additional route of entry via the ocular surface. *Ocul Surf*, 2021, 19: 190-200.
- [4] 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.
- [5] Bal S, Chodosh J, Venkateswaran N. Impact of SARS-CoV-2 on ocular surface pathology and treatment practices: a review. *Curr Ophthalmol Rep*, 2021, 9(3): 77-82.
- [6] Wrapp D, Wang NS, Corbett KS, et al. Cryo-EM structure of the 2019-nCoV spike in the prefusion conformation. *Science*, 2020, 367(6483): 1260-1263.
- [7] 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.
- [8] Holappa M, Vapaatalo H, Vaajanen A. Many faces of renin-angiotensin system - focus on eye. *Open Ophthalmol J*, 2017, 11: 122-142.
- [9] Martin G, Wolf J, Lapp T, et al. Viral S protein histochemistry reveals few potential SARS-CoV-2 entry sites in human ocular tissues. *Sci Rep*, 2021, 11(1): 19140.
- [10] Yuan J, Fan DD, Xue ZB, et al. Co-expression of mitochondrial genes and ACE2 in Cornea involved in COVID-19. *Invest Ophthalmol Vis Sci*, 2020, 61(12): 13.
- [11] Scalinci SZ, Trovato Battagliola E. Conjunctivitis can be the only presenting sign and symptom of COVID-19. *IDCases*, 2020, 20: e00774.
- [12] 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.

[13] 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.

[14] 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.

[15] Guo D, Xia J, Wang Y, et al. Relapsing viral keratoconjunctivitis in COVID-19: a case report. *Viol J*, 2020,17(1):97.

[16] Majtanova N, Kriskova P, Keri P, et al. Herpes simplex keratitis in patients with SARS-CoV-2 infection; a series of five cases. *Medicina*, 2021,57(5):412.

[17] Iriqat S, Yousef Q, Ereqat S. Clinical profile of COVID-19 patients presenting with uveitis - A short case series. *Int Med Case Rep J*, 2021,14:421-427.

[18] Poyser A, Deol SS, Osman L, et al. Impact of COVID-19 pandemic and lockdown on eye emergencies. *Eur J Ophthalmol*, 2021,31(6):2894-2900.

[19] Zhou XL, Zhou YN, Ali A, et al. Case report: a re-positive case of SARS-CoV-2 associated with glaucoma. *Front Immunol*, 2021,12:701295.

[20] Zhu MJ, Yan Y. The surge of acute angle-closure glaucoma during the outbreak of Omicron in a tertiary hospital in Shanghai. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol*, 2023,261(9):2709-2711.

[21] Wu AN, Khawaja AP, Pasquale LR, et al. A review of systemic medications that may modulate the risk of glaucoma. *Eye*, 2020,34(1):12-28.

[22] Au SCL. From acute angle-closure to COVID-19 during Omicron outbreak. *Vis J Emerg Med*, 2022,29:101514.

[23] Nerlikar RR, Palsule AC, Vadke S. Bilateral acute angle closure glaucoma after prone position ventilation for COVID-19 pneumonia. *J Glaucoma*, 2021,30(8):e364-e366.

[24] Krawitz BD, Sirinek P, Doobin D, et al. The challenge of managing bilateral acute angle-closure glaucoma in the presence of active SARS-CoV-2 infection. *J Glaucoma*, 2021,30(3):e50-e53.

[25] Lam WY, Au SCL. Glaukomflecken: The classic and uncommon ocular sign after acute primary angle closure attack. *Vis J Emerg Med*, 2023,31:101702.

[26] Schnichels S, Rohrbach JM, Bayyoud T, et al. Can SARS-CoV-2 infect the eye? An overview of the receptor status in ocular tissue.

Ophthalmologe, 2021,118(Suppl 1):81-84.

[27] Zhou LL, Xu ZH, Guerra J, et al. Expression of the SARS-CoV-2 receptor ACE2 in human retina and diabetes-implications for retinopathy. *Invest Ophthalmol Vis Sci*, 2021,62(7):6.

[28] Yeo S, Kim H, Lee J, et al. Retinal vascular occlusions in COVID-19 infection and vaccination: a literature review. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol*, 2023,261(7):1793-1808.

[29] Ashkenazy N, Patel NA, Sridhar J, et al. Hemi- and central retinal vein occlusion associated with COVID-19 infection in young patients without known risk factors. *Ophthalmol Retina*, 2022,6(6):520-530.

[30] Ullah I, Sohail A, Shah MUFA, et al. Central Retinal Vein Occlusion in patients with COVID-19 infection; a systematic review. *Ann Med Surg*, 2021,71:102898.

[31] Gascon P, Briantais A, Bertrand E, et al. COVID-19-associated retinopathy: a case report. *Ocul Immunol Inflamm*, 2020,28(8):1293-1297.

[32] Sen S, Kannan NB, Kumar J, et al. Retinal manifestations in patients with SARS-CoV-2 infection and pathogenetic implications: a systematic review. *Int Ophthalmol*, 2022,42(1):323-336.

[33] Hill JM, Clement C, Arceneaux L, et al. Angiotensin converting enzyme 2 (ACE2) expression in the aged brain and visual system. *J Aging Sci*, 2021,9(Suppl 7):001.

[34] Rodríguez-Rodríguez MS, Romero-Castro RM, Alvarado-de la Barrera C, et al. Optic neuritis following SARS-CoV-2 infection. *J Neurovirol*, 2021,27(2):359-363.

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

[36] Abdul-Salam State SE, Sfredel V, Mocanu CL, et al. Optic neuropathies post-Covid 19 - review. *Rom J Ophthalmol*, 2022,66(4):289-298.

[37] Kowsalya A, Chaudhary S, Sen S, et al. Neuro-ophthalmological manifestations of diabetes mellitus during COVID-19-related lockdown in India. *Indian J Ophthalmol*, 2022,70(9):3398-3402.

[38] Golabchi K, Rezaee A, Aghadoost D, et al. Anterior ischemic optic neuropathy as a rare manifestation of COVID-19: a case report. *Future Virol*, 2021,17(2).

[39] Clarke KM, Riga V, Shirodkar AL, et al. Prone related bilateral anterior ischaemic optic neuropathy in a patient with COVID-19 related acute respiratory distress syndrome. *BMC Ophthalmol*, 2021,21(1):276.