

# 新型冠状病毒疫苗相关眼部病变的研究进展

朱雨生<sup>1,2</sup>, 王彤<sup>1,2</sup>, 陈晓冬<sup>1,2</sup>

引用: 朱雨生, 王彤, 陈晓冬. 新型冠状病毒疫苗相关眼部病变的研究进展. 国际眼科杂志, 2024, 24(6): 925-929.

基金项目: 陕西省教育厅公共应急专项基金 (No.20JG033)

作者单位: <sup>1</sup>(710002) 中国陕西省西安市第一医院 西北大学附属第一医院 陕西省眼科研究所; <sup>2</sup>(710069) 中国陕西省西安市, 西北大学

作者简介: 朱雨生, 在读硕士研究生, 研究方向: 生物与医药。

通讯作者: 陈晓冬, 毕业于中山大学, 博士研究生, 副主任医师, 硕士研究生导师, 研究方向: 眼科疾病的基础与临床研究. 390203850@qq.com

收稿日期: 2023-09-14

修回日期: 2024-04-23

## 摘要

2019年以来, 新型冠状病毒 (SARS-CoV-2) 感染在世界范围内广泛流行, 造成约 7.7 亿人感染和 690 万人死亡。目前针对 SARS-CoV-2 感染的疫苗已经成为预防重症 SARS-CoV-2 发生的主要方法。SARS-CoV-2 疫苗对于预防重症 SARS-CoV-2 感染具有实质性保护作用, 但使用 SARS-CoV-2 疫苗后会出现全身多处的不良反应。越来越多的研究表明 SARS-CoV-2 疫苗可引起眼部结膜、角膜、巩膜、葡萄膜、视网膜、视神经组织的病变, 造成视觉功能的损害。文章主要回顾分析了 SARS-CoV-2 疫苗的分类和特性及其与眼部组织病变的相关研究, 期望能更加深刻地认识 SARS-CoV-2 疫苗引起的眼部不良反应, 为防治其造成的眼组织损伤和视功能损害提供一些理论性指导。

关键词: 新型冠状病毒; 疫苗; 不良反应; 眼部症状

DOI: 10.3980/j.issn.1672-5123.2024.6.17

## Research progress of SARS - CoV - 2 vaccine-related ocular adverse events

Zhu Yusheng<sup>1,2</sup>, Wang Tong<sup>1,2</sup>, Chen Xiaodong<sup>1,2</sup>

**Foundation item:** Public Emergency Special Project of Education Department of Shaanxi Provincial Government (No.20JG033)

<sup>1</sup>Xi'an No. 1 Hospital; the First Affiliated Hospital of Northwest University; Shaanxi Institute of Ophthalmology, Xi'an 710002, Shaanxi Province, China; <sup>2</sup>Northwest University, Xi'an 710069, Shaanxi Province, China

**Correspondence to:** Chen Xiaodong. Xi'an No.1 Hospital; the First Affiliated Hospital of Northwest University; Shaanxi Institute of Ophthalmology, Xi'an 710002, Shaanxi Province, China; Northwest University, Xi'an 710069, Shaanxi Province, China. 390203850@qq.com

Received: 2023-09-14

Accepted: 2024-04-23

## Abstract

• Since 2019, severe acute respiratory syndrome coronavirus 2 (SARS - CoV - 2) infection has been widespread in the world, causing about 770 million infecting and 6.9 million deaths. Vaccines against SARS - CoV - 2 infection have become the main way to prevent the severe SARS - CoV - 2. The use of SARS - CoV - 2 vaccine has substantial protection against the serious consequences of SARS - CoV - 2 infection, but multiple systemic adverse reactions can occur after the use of SARS - CoV - 2 vaccine. More and more studies have shown that SARS - CoV - 2 vaccine caused lesions of ocular conjunctiva, cornea, sclera, uvea, retina and optic nerve tissue and resulted in damage to visual function. In this paper, the classification and characteristics of SARS - CoV - 2 vaccines and related studies on ocular tissue lesions were reviewed, hoping to better understand the ocular adverse reactions of SARS - CoV - 2 vaccine and provide some theoretical guidance for the prevention and treatment of ocular tissue damage caused by SARS - CoV - 2 vaccine.

• **KEYWORDS:** severe acute respiratory syndrome coronavirus 2; vaccine; adverse events; ocular symptoms

**Citation:** Zhu YS, Wang T, Chen XD. Research progress of SARS-CoV-2 vaccine-related ocular adverse events. Guoji Yanke Zazhi (Int Eye Sci), 2024, 24(6): 925-929.

## 0 引言

研究表明新型冠状病毒肺炎 (corona virus disease 2019, COVID - 19) 是由新型冠状病毒 (severe acute respiratory syndrome coronavirus 2, SARS-CoV-2) 引起的一种感染性疾病<sup>[1-3]</sup>, 而针对 SARS-CoV-2 的疫苗已经成为预防重症 COVID-19 发生的主要方式<sup>[4]</sup>。目前为止, 已经有超过 135 亿剂 SARS-CoV-2 疫苗被使用, 超过 55 亿人至少使用过 1 剂疫苗, 约 51 亿人完成了初级系列疫苗接种<sup>[5]</sup>。SARS-CoV-2 疫苗对于预防 SARS-CoV-2 感染的严重后果具有实质性保护, 可以避免大多数人群发生重症 COVID-19, 但研究表明接种 SARS-CoV-2 疫苗后也会出现一些全身性的不良反应, 其中就包括造成视功能损害的眼部组织不良反应<sup>[6-7]</sup>。本文就 SARS-CoV-2 疫苗的分类和特性及其副作用相关的眼部组织病变, 如眼部疱疹感染、巩膜炎、葡萄膜炎、视网膜病变、视神经病变等进行综述, 期望我们能更加全面地认识使用 SARS-CoV-2 疫苗过程中出现的不良反应, 减少 SARS-CoV-2 疫苗引起的眼部组织病变和视觉功能损害。

## 1 SARS-CoV-2 疫苗的分类和特性

从 2019 年末 SARS-CoV-2 感染爆发以来, 已经研发出的 SARS-CoV-2 疫苗超过 100 种。有学者根据这些疫

苗的来源和生物学特征将 SARS-CoV-2 疫苗分为四类:信使核糖核酸(messenger ribonucleic acid, mRNA)疫苗、病毒载体疫苗、灭活疫苗和蛋白质亚单位疫苗<sup>[8]</sup>。在这些 SARS-CoV-2 疫苗中,世界卫生组织已经批准至少 9 种被紧急使用,其中包括:辉瑞公司的 mRNA 疫苗(BNT162b2),莫德纳生物技术公司的 mRNA 疫苗(mRNA-1273),阿斯利康公司的基因重组疫苗(ChAdO-1),强生公司和杨森公司的基因重组疫苗(Ad26.COV2),中国康希诺生物公司的基因重组疫苗(Ad5-nCoV-S),中国医药集团和北京科兴生物制品有限公司的灭活疫苗,印度巴拉特生物技术公司的灭活疫苗,诺瓦瓦克斯公司的含有佐剂的基因重组蛋白质疫苗<sup>[9]</sup>。虽然接种疫苗对防止 SARS-CoV-2 重症感染具有显著保护作用,但是有报道显示接种疫苗后可能发生多种副作用<sup>[10]</sup>,因此深入地了解各类 SARS-CoV-2 疫苗的生物特性,开展更多关于疫苗增效剂量、异源疫苗接种、给药间隔、疫苗突破性感染、以及病毒变异株的免疫持续时间等方面的研究,对于防治 SARS-CoV-2 疫苗的不良反应可能具有重要意义。

**1.1 SARS-CoV-2 mRNA 疫苗** mRNA 疫苗是指在体外合成编码特定抗原蛋白的 mRNA 序列,通过纳米颗粒、脂质体等载体系统导入体内,从而使宿主细胞合成目标蛋白并表达抗原,从而引起免疫应答的一种疫苗<sup>[11-12]</sup>。目前已经有 23 种 SARS-CoV-2 mRNA 疫苗进入临床应用,占所有 SARS-CoV-2 疫苗的 17%。其中最先获得欧洲药品管理局上市许可和美国食品和药物管理局的紧急使用授权的 SARS-CoV-2 mRNA 疫苗为辉瑞公司的 BNT162b2 疫苗和莫德纳生物技术公司的 mRNA-1273 疫苗;有研究显示这两种疫苗在 III 期临床试验中对有症状的 SARS-CoV-2 感染有 90% 的保护作用<sup>[13-14]</sup>。BNT162b2 疫苗和 mRNA-1273 疫苗均是以脂质纳米颗粒包裹的核苷酸修饰 mRNA 疫苗,可诱导机体产生 SARS-CoV-2 病毒的 S 蛋白,阻断病毒 S 蛋白通过 2 型肺泡细胞上的血管紧张素转化酶 2(angiotensin converting enzyme 2, ACE 2)受体进入机体<sup>[14-18]</sup>。SARS-CoV-2 mRNA 疫苗也能诱导 CD4<sup>+</sup> T 细胞和 CD8<sup>+</sup> 细胞毒性 T 细胞的反应,从而清除病毒,在安全性、稳定性、速率和可扩展性方面都有很高的可靠性<sup>[19-20]</sup>。

**1.2 SARS-CoV-2 病毒载体疫苗** 病毒载体疫苗也称为重组载体疫苗,通常指将体外合成的靶基因序列与病毒载体组合成的疫苗,一般可分为:复制型病毒载体疫苗和非复制型病毒载体疫苗两种。中国康希诺生物公司研发的 Ad5-nCoV-S 疫苗,牛津/阿斯利康公司研制的 ChAdOx1-S(AZD1222)疫苗和强生公司/杨森制药公司研发的 Ad26.COV2.S 疫苗都属于编码 SARS-CoV-2 的 S 蛋白的非复制型病毒载体疫苗。ChAdOx1-S(AZD1222)疫苗使用的是黑猩猩腺病毒载体,而 Ad26.COV2.S 疫苗使用的是重组人腺病毒载体。在接种这两种疫苗后,可产生 SARS-CoV-2 病毒表达的 S 蛋白,激活免疫系统抵抗 SARS-CoV-2 病毒感染。有研究显示,AZD1222 疫苗的总有效率为 74%,在年龄 65 岁以上接种者的有效率为 83.5%;在完全接种疫苗的亚组分析中,17 662 例 AZD1222 疫苗接种者中未观察到严重或危重症的 COVID-19 患者,8 550 例安慰剂组中出现 8 例 COVID-19 患者,AZD1222 疫苗有效率为 64.3%<sup>[21]</sup>。Ad26.COV2.S 疫苗总

的有效率为 66%,在预防易感患者出现重症和住院治疗的有效率达到 85%<sup>[22]</sup>。腺病毒载体的优势在于佐剂的质量、可扩展性和广泛的组织趋向性;而其劣势包括:在疫情背景下,需要至少具备 2 级生物安全实验室进行生产,从而可能导致疫苗生产速度放缓;此外病毒载体本身的免疫原性可能会降低疫苗的效力。

**1.3 SARS-CoV-2 灭活疫苗** 灭活疫苗是一种通过物理或化学方法将病原体灭活而产生的疫苗。中国医药集团/北京生物制药研制的 BBIBP-CorV 疫苗,北京科兴生物制品有限公司的 CoronaVac 疫苗和印度巴拉特生物技术公司研制的 Covaxin 疫苗属于灭活疫苗。有研究显示 BBIBP-CorV 疫苗在平均年龄为 53.7 岁和 41.7 岁两个年龄组的所有测试剂量均安全且耐受性良好,所有接种疫苗者在第 42 d 均被诱导产生针对 SARS-CoV-2 的体液应答;BBIBP-CorV 疫苗能有效降低 SARS-CoV-2 奥密克戎变异株感染患者的严重性;通过接种 BBIBP-CorV 疫苗建立的体液免疫记忆反应,在遇到 SARS-CoV-2 变异株感染时有利于快速诱导抗体回忆反应<sup>[23]</sup>。灭活疫苗的优点是安全性高,生产速度快;缺点是病毒减毒或灭活过程可能使病毒免疫原性减弱或消失,不同研发机构生产的疫苗的免疫原性、接种剂量和程序也可能有一定区别。

**1.4 SARS-CoV-2 蛋白质亚单位疫苗** 蛋白质亚单位疫苗通常指通过化学分解或蛋白质水解方法,提取细菌、病毒的特殊蛋白质结构,筛选具有免疫活性的片段结合佐剂制成的疫苗。蛋白质亚单位疫苗只包含能激活免疫反应的抗原,不涉及活性片段,并且有效性长、安全性高,具有相对简单的存储、运输和管理等优点。诺瓦瓦克斯医药公司的 NVX-CoV2373 疫苗是 FDA 批准进入临床使用的首款 SARS-CoV-2 蛋白质疫苗。NVX-CoV2373 疫苗是一种含有佐剂的重组刺突蛋白纳米颗粒疫苗,由全长、稳定的、融合前的重组新冠病毒 S 蛋白成分和含有皂基成分的 Matrix-M 佐剂组成。这两种成分可以诱导的 B 淋巴细胞和 T 淋巴细胞免疫应答和病毒中和抗体对抗 SARS-CoV-2 的 S 蛋白<sup>[24]</sup>。NVX-CoV2373 疫苗 III 期临床研究显示疫苗有效率为 89.7%。在疫苗使用组中 10 例有症状的病例未出现住院治疗或死亡病例;但是在安慰剂使用组中出现了 5 例严重的 COVID-19 患者。后置分析统计显示 NVX-CoV2373 疫苗对 B.1.1.7 (alpha) SARS-CoV-2 变体的有效率为 86.3%,对非 B.1.1.7 SARS-CoV-2 变体的有效率为 96.4%<sup>[25]</sup>。由中国智飞生物公司研制的 ZF2001 疫苗也是一种 SARS-CoV-2 蛋白质疫苗。ZF2001 疫苗包含 SARS-CoV-2 受体结合域的二聚体结构和作为佐剂的氢氧化铝。有研究证实 ZF2001 疫苗具有较好的安全性和有效性,较少的副作用,并且在成人中具有免疫原性,其有效率为 75.7%;在 ZF2001 疫苗使用组中出现 6 例严重的 COVID-19 病例,而在安慰剂组中出现 43 例严重的 COVID-19 患者<sup>[26]</sup>。这些研究显示蛋白质亚单位疫苗具有良好的安全性和耐受性。

## 2 SARS-CoV-2 疫苗相关眼部病变

使用 SARS-CoV-2 疫苗是预防 COVID-19 的重要有效方法,但是大量研究显示使用 SARS-CoV-2 疫苗可能引起一些眼部的不良反应。有研究报道 BNT162b2, mRNA-1273, AZD-1222, Ad26.COV2.S 等常用疫苗均与眼部的不良反应有关<sup>[27]</sup>。虽然使用 SARS-CoV-2 疫苗的

总体获益远超其相关的眼部不良作用,但是越来越多的研究显示这些眼部的副作用与 SARS-CoV-2 疫苗之间可能存在一些时间关联,因此我们有必要进一步明确 SARS-CoV-2 疫苗和眼部并发症之间的因果关系和潜在的病理机制,探讨其有效的防治方法。

**2.1 SARS-CoV-2 疫苗与眼部疱疹** Cohen 等<sup>[28]</sup> 研究者报道,使用 BNT162b2 mRNA 疫苗后有 5 例患者出现眼部疱疹感染,其中 2 例带状疱疹在使用第 2 剂疫苗后发生,2 例单纯疱疹和 1 例带状疱疹在使用第 3 剂疫苗后发生。研究者认为在使用 SARS-CoV-2 疫苗后不久可能发生疱疹性眼部感染,但是总体的预后结果比较好。也有报道显示 BNT162b2 mRNA 疫苗能激活单纯疱疹性角膜炎,而且可使单纯疱疹性角膜炎复发; mRNA-1273 疫苗也可以引起严重的带状疱疹性角膜炎<sup>[29-30]</sup>。有学者通过美国疾病预防控制中心和疫苗不良事件报告系统(Vaccine Adverse Event Reporting System)的数据对 2020-11/2022-07 使用 BNT162b2, mRNA-1273 和 Ad26.COV2.S 疫苗后出现单纯疱疹眼病和带状疱疹眼病的病例进行了回顾性分析,结果显示:使用这些疫苗后总共出现了 1 180 眼部疱疹感染,其中眼部带状疱疹 983 例(83.30%),眼部单纯疱疹 180 例(15.25%);使用 BNT162b2 疫苗后出现 795 例(80.87%)眼部带状疱疹和 131 例(72.78%)眼部单纯疱疹患者;队列研究结果显示 63.28% 的眼部带状疱疹患者和 65.56% 眼部单纯疱疹患者是女性;眼部带状疱疹和眼部单纯疱疹中的 1/3 病例是在注射第 1 剂疫苗后发生,超过 1/2 的眼部带状疱疹和眼部单纯疱疹病例是在接种疫苗后的最初 2 wk 内发生。在美国使用 BNT162b2, mRNA-1273 和 Ad26.COV2.S 疫苗后,估算的眼部疱疹发生率分别为 0.25%、0.22% 和 0.47%<sup>[31]</sup>。这些研究显示使用 SARS-CoV-2 疫苗后发生眼部疱疹比较罕见,但是眼部疱疹与使用 SARS-CoV-2 疫苗可能有一定的时间相关性,因此有必要深入探讨两者之间可能存在的免疫机制,从而防控 SARS-CoV-2 疫苗引起的眼部疱疹感染。

**2.2 SARS-CoV-2 疫苗与巩膜炎** Savino 等<sup>[32]</sup> 报道 2 例女性患者使用 BNT162b2 疫苗后出现巩膜炎,其中 1 例患者还伴有眼肌炎,在给予口服泼尼松龙或局部使用地塞米松滴眼液后巩膜炎症状消失。也有研究显示在使用 SARS-CoV-2 灭活疫苗(中国医药集团)后出现 1 例表层巩膜炎和 2 例前部巩膜炎,在局部使用皮质类固醇眼液后,巩膜炎的症状和体征消退<sup>[33]</sup>。最近的 1 项研究显示 1 例 16 岁的女性患者在首次使用 BNT162b2 疫苗后 1 d 出现了双眼前部和后部巩膜炎的症状和体征,B 超检查显示有典型后巩膜增厚的“T”型征,在使用强的松[1 mg/(kg·d)]治疗 2 wk 后,前部巩膜炎的体征消退,在之后随访中给予强的松(5 mg/d),第 9 mo 随访时 B 超检查提示后巩膜增厚消退<sup>[34]</sup>。目前虽然不能直接确定 SARS-CoV-2 疫苗和巩膜炎的因果关系,但时间关系表明两者之间可能存在联系,有学者推测巩膜炎和眼肌炎可能和 SARS-CoV-2 疫苗中的病毒抗原引发的自身免疫反应相关<sup>[32]</sup>。

**2.3 SARS-CoV-2 疫苗与葡萄膜炎** 葡萄膜炎是一种眼部虹膜、睫状体、脉络膜的炎症。如果不及时治疗,葡萄膜炎会导致严重的后果,包括失明。目前可供普通人群使用的所有 SARS-CoV-2 疫苗都经过严格的筛选和试验,以确保最大限度的安全性,并在此之后才获得批准使用。然

而,SARS-CoV-2 疫苗在市场上推出并广泛用于人群,仍然会出现了一些不良反应,其中就包括葡萄膜炎。有研究显示使用 SARS-CoV-2 疫苗与前部葡萄膜炎、多灶性葡萄膜炎、全葡萄膜炎、多发性一过性白点综合征(multiple evanescent white dot syndrome, MEWDS)、中心性浆液性脉络视网膜病变、小柳原田综合征(Vogt-Koyanagi-Harada, VKH)等密切相关<sup>[35]</sup>。Rabinovitch 等<sup>[36]</sup> 研究者报道,在使用 BNT162b2 mRNA SARS-CoV-2 疫苗后 21 例患者出现前部葡萄膜炎,其中 8 例是在第 1 次注射疫苗后发生,13 例是在第 2 次使用疫苗后发生;2 例患者在注射第 2 针疫苗后出现 MEWDS。1 例患者在注射第 2 针疫苗后出现严重的前部葡萄膜炎并且发生玻璃体炎症和黄斑水肿,在玻璃体腔注射地塞米松后症状完全缓解。也有研究显示使用 BNT162b2 mRNA 疫苗后出现 MEWDS 复发<sup>[37]</sup>。有研究报道 1 例早期、持续治疗的 VKH 患者,已经 6 a 未出现炎症反应,但在使用第 2 剂辉瑞公司的 SARS-CoV-2 疫苗后出现 VKH 炎症复发并伴有渗出性视网膜脱离,在使用口服泼尼松(1 mg/kg)和英夫利昔单抗负荷给药治疗方案后,VKH 炎症被迅速控制<sup>[38]</sup>。最近的一项研究显示有 11 例患者在使用 mRNA 疫苗(mRNA-1273)或病毒载体疫苗(ChAdOX1 和 Ad26.COV2.S)后出现急性前部葡萄膜炎,虽然初始症状很严重,但是使用类固醇激素治疗效果良好,未出现视力损害<sup>[39]</sup>。尽管 SARS-CoV-2 疫苗接种后葡萄膜炎的发生率很低,但它可能导致对疫苗的担忧和疑虑,因此,明确 SARS-CoV-2 疫苗和葡萄膜炎之间的病理生理关系,制定出适当的防治方案至关重要。

**2.4 SARS-CoV-2 疫苗与视网膜病变** 视网膜血管闭塞与 SARS-CoV-2 疫苗之间可能存在一些时间关联,使用 BNT162b2, mRNA-1273 和 Ad26.COV2.S 疫苗后出现视网膜血管闭塞的报道率分别为百万分之 0.36、0.41 和 0.69<sup>[40]</sup>。有研究显示在使用 SARS-CoV-2 疫苗后的 6 wk 内,患者 14 例 15 眼出现视网膜血管阻塞与使用 SARS-CoV-2 疫苗有时间上的相关性,但是没有明确的因果关系;其中出现视网膜中央静脉阻塞 3 眼,半侧视网膜静脉阻塞 2 眼,视网膜分支静脉阻塞 7 眼,视网膜中央动脉阻塞 1 眼。患者的最佳矫正视力(mean best-corrected visual acuity, BCVA)范围在 20/20-20/200,平均 BCVA 为 20/55。15 眼中的 4 眼没有视网膜血管阻塞全身危险因素,其平均 BCVA 在发病时 >20/32,在最终评估时 >20/25<sup>[41]</sup>。在使用 SARS-CoV-2 疫苗后可出现急性黄斑神经视网膜病变(acute macular neuroretinopathy, AMN)。有研究显示在使用 ChAdOx1 疫苗和 AZD1222 疫苗后出现双侧 AMN 的病例<sup>[42-43]</sup>。也有研究显示 1 例 27 岁的女性患者在使用第 1 剂 ChAdOx1 疫苗后出现 AMN,其主要临床表现为颞上方出现旁中心暗点,眼底可见黄斑中心凹鼻侧可见一个“泪滴样”损害,扫平源光相干断层扫描(swept source optical coherence tomography, SS-OCT)显示外核层和外丛状层有轻微的高反射率,椭圆体带有破坏,SS-OCT 血管成像显示病变处有细微的深层毛细血管丛消失<sup>[44]</sup>。此外有报道显示 1 例 49 岁男性患者在接种 SARS-CoV-2 疫苗 1 wk 后出现急性特发性黄斑病变,主要表现为:单眼视物模糊、浆液性黄斑脱离、视网膜内出血、玻璃体炎症、前房细胞增多;然而感染和炎症相关因子的诊断性检测是阴性的<sup>[45]</sup>。目前虽然没有直接证据证实

SARS-CoV-2 疫苗与视网膜病变有关,但疫苗复杂的免疫机制造成的一些不可避免的免疫相关不良反应可能是诱导视网膜病变的一个重要因素。

**2.5 SARS-CoV-2 疫苗与视神经病变** 目前已有大量研究显示 SARS-CoV-2 疫苗与前部缺血性视神经病变 (anterior ischemic optic neuropathy, AION)、视神经炎、自身免疫性视神经病变和 Leber 遗传性视神经病变等密切相关<sup>[46]</sup>。Elnahry 等<sup>[47]</sup>报道 2 例患者在使用 BNT162b2 mRNA 疫苗和 Chadox1-nCoV-19 基因重组疫苗后出现视神经病变。其中 1 例 69 岁的女性患者是在使用 BNT162b2 mRNA 疫苗的 16 d 后出现了双侧的视神经乳头水肿,在静脉注射甲基强的松龙 5 d 后,视乳头水肿减轻;另 1 例 32 岁的女性患者在使用 Chadox1-nCoV-19 基因重组疫苗后 6 d 出现左眼进行性视力下降和视乳头水肿,被诊断为单眼使用疫苗后视神经炎,在静脉注射甲基强的松龙 3 d 后口服泼尼松,视力乳头水肿减轻,视野改善,视力恢复到 6/6。也有研究报道 2 例患者在使用 BNT162b2 疫苗的 2 wk 内出现了非动脉炎性 AION,其中 1 例患者给予乙酰唑胺治疗 3 mo 后仍出现视盘苍白和视神经纤维层萎缩;1 例患者未行治疗,1 mo 后出现视盘苍白和颞侧视神经纤维层萎缩及广泛神经节细胞减少<sup>[48]</sup>。最近的一项回顾性研究也报道 7 例患者在使用第 2 剂 BNT162b2 疫苗后出现了视神经炎,在通过静脉注射甲基强的松龙和后续口服泼尼松片等常规治疗后取得较好的疗效<sup>[49]</sup>。以上研究表明 SARS-CoV-2 疫苗的好处是巨大的,超过了相关的风险,然而 SARS-CoV-2 疫苗和视神经病变两者之间可能存在关联,甚至可能存在因果关系。将来应该在更广泛的人群中进一步研究 SARS-CoV-2 疫苗与视神经病变的眼部和全身危险因素,评估视神经病变作为 SARS-CoV-2 疫苗接种后不良事件的因果关系,优化其防治和随访方案。

### 3 展望

综上所述, SARS-CoV-2 疫苗可引起机体产生的一些过度免疫反应,导致眼部组织不同部位产生损害,也有报道显示预防其它感染性疾病的疫苗如乙型肝炎病毒疫苗、疱疹疫苗、流感疫苗等可能引起眼部组织出现损害<sup>[50]</sup>,然而在人群水平上,针对感染性疾病的疫苗的益处远远超过并发症的风险。随着对 SARS-CoV-2 的深入研究,以及不断出现的 SARS-CoV-2 变异株,关于疫苗的许多问题仍需深入探索。因此我们应该高度重视包括 SARS-CoV-2 疫苗在内的各种疫苗引起的眼部不良事件的发生率、危险因素、预后和管理,防止其引起的各种眼部病变和视功能损害。

#### 参考文献

[1] 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.  
[2] Kevadiya BD, Machhi J, Herskovitz J, et al. Diagnostics for SARS-CoV-2 infections. *Nat Mater*, 2021,20(5):593-605.  
[3] Drain PK. Rapid diagnostic testing for SARS-CoV-2. *N Engl J Med*, 2022,386(3):264-272.  
[4] Barouch DH. Covid-19 vaccines—immunity, variants, boosters. *N Engl J Med*, 2022,387(11):1011-1020.  
[5] WHO Coronavirus (COVID-19) Dashboard. <https://covid19.who.int>.  
[6] Brüßow H. COVID-19: vaccination problems. *Environ Microbiol*,

2021,23(6):2878-2890.

[7] 王璐璇, 逢作祥, 高荣玉, 等. 新型冠状病毒感染及其疫苗接种相关的眼科疾病. *国际眼科杂志*, 2023,23(9):1512-1516.  
[8] Fiolet T, Kherabi Y, MacDonald CJ, et al. Comparing COVID-19 vaccines for their characteristics, efficacy and effectiveness against SARS-CoV-2 and variants of concern: a narrative review. *Clin Microbiol Infect*, 2022,28(2):202-221.  
[9] WHO. COVID-19 Vaccines with WHO Emergency Use Listing. WHO—Prequalification of Medical Products (IVDs, Medicines, Vaccines and Immunization Devices, Vector Control); WHO: Geneva, Switzerland, 2021.  
[10] Lamprinou M, Sachinidis A, Stamoula E, et al. COVID-19 vaccines adverse events: potential molecular mechanisms. *Immunol Res*, 2023,71(3):356-372.  
[11] 王斌, 白岳丘, 田易晓, 等. mRNA 疫苗在疾病预防与治疗中的研究进展与展望. *中国生物工程杂志*, 2022,42(10):51-59.  
[12] Fang EY, Liu XH, Li M, et al. Advances in COVID-19 mRNA vaccine development. *Signal Transduct Target Ther*, 2022,7(1):94.  
[13] Polack FP, Thomas SJ, Kitchin N, et al. Safety and efficacy of the BNT162b2 mRNA covid-19 vaccine. *N Engl J Med*, 2020,383(27):2603-2615.  
[14] Baden LR, ElSahly HM, Essink B, et al. Efficacy and safety of the mRNA-1273 SARS-CoV-2 vaccine. *N Engl J Med*, 2021,384(5):403-416.  
[15] Lamb YN. BNT162b2 mRNA COVID-19 vaccine: first approval. *Drugs*, 2021,81(4):495-501.  
[16] Schoenmaker L, Witzigmann D, Kulkarni JA, et al. mRNA-lipid nanoparticle COVID-19 vaccines: structure and stability. *Int J Pharm*, 2021,601:120586.  
[17] Jackson LA, Anderson EJ, Roupheal NG, et al. An mRNA vaccine against SARS-CoV-2 - preliminary report. *N Engl J Med*, 2020,383(20):1920-1931.  
[18] Shabu A, Nishtala PS. Safety outcomes associated with the moderna COVID-19 vaccine (mRNA-1273): a literature review. *Expert Rev Vaccines*, 2023,22(1):393-409.  
[19] Umakanthan S, Chattu VK, Ranade AV, et al. A rapid review of recent advances in diagnosis, treatment and vaccination for COVID-19. *AIMS Public Health*, 2021,8(1):137-153.  
[20] Szabó GT, Mahiny AJ, Vlatkovic I. COVID-19 mRNA vaccines: platforms and current developments. *Mol Ther*, 2022,30(5):1850-1868.  
[21] Falsey AR, Sobieszczyk ME, Hirsch I, et al. Phase 3 safety and efficacy of AZD1222 (ChAdOx1 nCoV-19) covid-19 vaccine. *N Engl J Med*, 2021,385(25):2348-2360.  
[22] García-Montero C, Fraile-Martínez O, Bravo C, et al. An updated review of SARS-CoV-2 vaccines and the importance of effective vaccination programs in pandemic times. *Vaccines*, 2021,9(5):433.  
[23] Xia SL, Zhang YT, Wang YX, et al. Safety and immunogenicity of an inactivated SARS-CoV-2 vaccine, BBIBP-CorV: a randomised, double-blind, placebo-controlled, phase 1/2 trial. *Lancet Infect Dis*, 2021,21(1):39-51.  
[24] Parums DV. Editorial: first approval of the protein-based adjuvanted nuvaxovid (NVX-CoV2373) novavax vaccine for SARS-CoV-2 could increase vaccine uptake and provide immune protection from viral variants. *Med Sci Monit*, 2022,28:e936523.  
[25] Heath PT, Galiza EP, Baxter DN, et al. Safety and efficacy of NVX-CoV2373 covid-19 vaccine. *N Engl J Med*, 2021,385(13):1172-1183.  
[26] Dai LP, Gao LD, Tao LF, et al. Efficacy and safety of the RBD-dimer-based covid-19 vaccine ZF2001 in adults. *N Engl J Med*, 2022,386(22):2097-2111.

- [27] Ichhpujani P, Parmar UPS, Duggal S, et al. COVID-19 vaccine-associated ocular adverse effects: an overview. *Vaccines*, 2022, 10(11):1879.
- [28] Cohen S, Olshaker H, Fischer N, et al. Herpetic eye disease following the SARS-CoV-2 vaccinations. *Ocul Immunol Inflamm*, 2023, 31(6):1151-1162.
- [29] Alkhalifah MI, Alsobki HE, Alwael HM, et al. Herpes simplex virus keratitis reactivation after SARS-CoV-2 BNT162b2 mRNA vaccination: a report of two cases. *Ocul Immunol Inflamm*, 2021, 29(6):1238-1240.
- [30] Fard AM, Desilets J, Patel S. Recurrence of herpetic keratitis after COVID-19 vaccination: a report of two cases. *Case Rep Ophthalmol Med*, 2022, 2022:7094893.
- [31] Singh RB, Parmar UPS, Ichhpujani P, et al. Herpetic eye disease after SARS-CoV-2 vaccination: a CDC-VAERS database analysis. *Cornea*, 2023, 42(6):731-738.
- [32] Savino G, Gambini G, Scordia G, et al. Orbital myositis and scleritis after anti-SARS-CoV-2 mRNA vaccines: a report of three cases. *Eur J Ophthalmol*, 2023, 33(5):NP29-NP34.
- [33] Yasmin F, Najeeb H, Naeem U, et al. Adverse events following COVID-19 mRNA vaccines: a systematic review of cardiovascular complication, thrombosis, and thrombocytopenia. *Immun Inflamm Dis*, 2023, 11(3):e807.
- [34] Pillar S, Weinberg T, Amer R. Posterior ocular manifestations following BNT162b2 mRNA COVID-19 vaccine: a case series. *Int Ophthalmol*, 2023, 43(5):1677-1686.
- [35] Bolletta E, Iannetta D, Mastrofilippo V, et al. Uveitis and other ocular complications following COVID-19 vaccination. *J Clin Med*, 2021, 10(24):5960.
- [36] Rabinovitch T, Ben-Arie-Weintrob Y, Hareuveni-Blum T, et al. Uveitis after the bnt162b2 mRNA vaccination against sars-cov-2 infection: a possible association. *Retina*, 2021, 41(12):2462-2471.
- [37] Sejournet L, Kodjikian L, Rezkallah A, et al. Multiple evanescent white dot syndrome relapse following BNT162b2 mRNA COVID-19 vaccination. *Int J Ophthalmol*, 2023, 16(10):1724-1726.
- [38] Papisavvas I, Jr Herbolt CP. Reactivation of Vogt-Koyanagi-Harada disease under control for more than 6 years, following anti-SARS-CoV-2 vaccination. *J Ophthalmic Inflamm Infect*, 2021, 11(1):21.
- [39] Sim HE, Hwang JH. New onset of acute uveitis following COVID-19 vaccination. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol*, 2023, 261(2):555-560.
- [40] Singh RB, Parmar UPS, Gupta R, et al. Retinal vascular occlusion following SARS-CoV-2 vaccination: a VAERS database analysis. *Ophthalmol Sci*, 2023, 4(1):100354.
- [41] Vujosevic S, Limoli C, Romano S, et al. Retinal vascular occlusion and SARS-CoV-2 vaccination. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol*, 2022, 260(11):3455-3464.
- [42] Michel T, Stolowy N, Gascon P, et al. Acute macular neuroretinopathy after COVID-19 vaccine. *J Fr Ophtalmol*, 2022, 45(7):e299-e302.
- [43] Gabrielle PH, Baudin F, Ben Ghezala I, et al. Bilateral acute macular neuroretinopathy in a young woman after the first dose of Oxford-AstraZeneca COVID-19 vaccine. *Am J Ophthalmol Case Rep*, 2022, 25:101281.
- [44] Bøhler AD, Strøm ME, Sandvig KU, et al. Acute macular neuroretinopathy following COVID-19 vaccination. *Eye*, 2022, 36(3):644-645.
- [45] Bleicher ID, Brill D, Wu F, et al. Acute idiopathic maculopathy following SARS-CoV-2 vaccination. *Ocul Immunol Inflamm*, 2023, 31(6):1232-1235.
- [46] Elnahry AG, Al-Nawafih MY, Gamal Eldin AA, et al. COVID-19 vaccine-associated optic neuropathy: a systematic review of 45 patients. *Vaccines*, 2022, 10(10):1758.
- [47] Elnahry AG, Asal ZB, Shaikh N, et al. Optic neuropathy after COVID-19 vaccination: a report of two cases. *Int J Neurosci*, 2023, 133(8):901-907.
- [48] Valsero Franco S, Fonollosa A. Ischemic optic neuropathy after administration of a SARS-CoV-2 vaccine: a report of 2 cases. *Am J Case Rep*, 2022, 23:e935095.
- [49] Shemer A, Greenbaum A, Toledano A, et al. Optic neuritis after SARS-CoV-2 vaccination. *J Neuroophthalmol*, 2023, 43(1):29-33.
- [50] Zou YR, Kamoi K, Zong Y, et al. Ocular inflammation post-vaccination. *Vaccines*, 2023, 11(10):1626.