

新型冠状病毒感染相关视网膜病变的小型病例研究

杨馥宇^{1,2}, 刘胜男¹, 陈松¹, 刘媛媛¹, 郭佳茹¹, 周伟¹

引用:杨馥宇,刘胜男,陈松,等.新型冠状病毒感染相关视网膜病变的小型病例研究.国际眼科杂志,2024,24(6):994-999.

基金项目:京津冀基础研究合作专项(No.20JCZXJC00180);2022年度河北省医学科学研究课题计划(No.20220187)

作者单位:¹(300152)中国天津市,天津医科大学总医院眼科;
²(063000)中国河北省唐山市,华北理工大学附属医院眼科

作者简介:杨馥宇,主治医师,研究方向:眼底病。

通讯作者:周伟,副主任医师,硕士研究生导师,眼底病专业组长,研究方向:眼底病. zyykzw@tmu.edu.cn

收稿日期:2023-11-25 修回日期:2024-04-28

摘要

目的:观察新冠肺炎(COVID-19)相关视网膜病变患眼的多模式影像特征,探讨相关发病危险因素,并分析治疗和预后结果。

方法:选取2022-12-13/2023-01-13在天津医科大学总医院确诊的COVID-19相关视网膜病变患者7例7眼。纳入患者均行眼底彩照、红外眼底照相(IR)、频域光相干断层扫描(SD-OCT)、眼底自发荧光(FAF)等眼科检查和血清学检查。

结果:纳入患者中,视网膜中央静脉阻塞(CRVO)2例2眼表现与既往CRVO不同,患者均为青年,视网膜出血呈中心白点状类圆形、梭形出血斑,其中1例1眼半侧视网膜静脉阻塞(HRVO)患者血管性血友病因子抗原(vWF:Ag)水平升高(161.8%),另1例1眼CRVO患者狼疮抗凝物试验(+);多发性一过性白点综合征(MEWDS)2例2眼,FAF示后极部散在圆点样高自发荧光,给予激素治疗后预后良好;急性黄斑神经视网膜病变(AMN)3例3眼,IR示黄斑旁边界清楚的低反射病灶,SD-OCT示外核层(ONL)、外界膜(ELM)高信号,EZ/IZ信号断裂,预后良好。

结论:COVID-19可能引发炎症风暴,累及视网膜各层组织及血管,导致视网膜多种病变的发生,激素治疗可能有效,多预后良好,其中CRVO眼底出血可见Roth斑,狼疮抗凝物和vWF:Ag增高可能是COVID-19后易发CRVO的危险因素。

关键词:新型冠状病毒肺炎;急性黄斑神经视网膜病变;视网膜中央静脉阻塞;多发性一过性白点综合征

DOI:10.3980/j.issn.1672-5123.2024.6.30

Small case study of retinopathy associated with novel coronavirus infection

Yang Fuyu^{1,2}, Liu Shengnan¹, Chen Song¹, Liu Yuanyuan¹, Guo Jiaru¹, Zhou Wei¹

Foundation items: Beijing - Tianjin - Hebei Basic Research

Cooperation Project (No. 20JCZXJC00180); Medical Science Research Program of Hebei Province in 2022 (No.20220187)

¹Department of Ophthalmology, Tianjin Medical University General Hospital, Tianjin 300152, China; ²Department of Ophthalmology, North China University of Science and Technology Affiliated Hospital, Tangshan 063000, Hebei Province, China

Correspondence to: Zhou Wei. Department of Ophthalmology, Tianjin Medical University General Hospital, Tianjin 300152, China. zyykzw@tmu.edu.cn

Received:2023-11-25 Accepted:2024-04-28

Abstract

• **AIM:** To observe the clinical and multimodal imaging features of retinopathy associated with novel coronavirus disease 2019 (COVID-19) infection, investigate the related risk factors, and analyze the treatment and prognosis.

• **METHODS:** A total of 7 patients (7 eyes) with clinically confirmed COVID-19-associated retinopathy in Tianjin Medical University General Hospital from December 13, 2022 to January 13, 2023 were included in the study. All patients underwent color fundus photography, IR, spectral-domain optical coherence tomography (SD-OCT), fundus autofluorescein (FAF) and other ophthalmic examination and serological examination.

• **RESULTS:** Among the included patients, 2 cases (2 eyes) of central retinal vein occlusion (CRVO) appeared differently from previous CRVO. The hemorrhagic features of CRVO were round or fusiform shape hemorrhagic spots with white centers. One of them, the von Willebrand factor antigen (vWF:Ag) level was increased to 161.8%. The other case was positive in serologic test for lupus anticoagulant. In 2 cases (2 eyes) of multiple evanescent white dot syndrome (MEWDS), FAF showed that dots of high spontaneous fluorescence were scattered in the posterior pole. The prognosis of 2 MEWDS were good after the treatment of glucocorticoids. The 3 cases (3 eyes) of acute macular neuroretinopathy (AMN) showed reddened brown lesions in the macular area, hyporeflexive lesions with clear boundaries on IR, and high signal intensity in the ONL and ELM, EZ/IZ signal fracture on SD-OCT.

• **CONCLUSION:** COVID-19 may cause inflammatory storm, involving all layers of retinal tissues and blood vessels, leading to the occurrence of various retinal lesions. Hormone therapy may be effective and the prognosis is good in most cases. Roth spot can be seen in fundus hemorrhage of CRVO, lupus anticoagulant and increased vWF:Ag may be risk factors for CRVO after COVID-19.

• **KEYWORDS:** COVID-19; acute macular neuroretinopathy; central retinal vein occlusion; multiple evanescent white dot syndrome

Citation: Yang FY, Liu SN, Chen S, et al. Small case study of retinopathy associated with novel coronavirus infection. Guoji Yanke Zazhi (Int Eye Sci), 2024,24(6):994-999.

0 引言

严重急性呼吸综合征冠状病毒 2 型 (SARS-CoV-2) 引发的新冠肺炎 (COVID-19) 传播途径主要为呼吸道, 严重者可致全身多器官衰竭甚至死亡^[1]。COVID-19 相关眼部疾病, 既往以结膜炎报道较多^[2-3]。随着对 COVID-19 相关眼部疾病的认识, 国内外也有 COVID-19 相关视网膜病变的报道^[4-6]。但以往多是个案报道, 关于 COVID-19 相关视网膜病变的危险因素、治疗等少有报道。本研究回顾性分析 COVID-19 相关视网膜病变患者的临床和多模式影像特征, 探讨相关危险因素, 并分析治疗和预后, 为临床诊断、预防及治疗提供参考, 现报道如下。

1 对象和方法

1.1 对象 选取 2022-12-13/2023-01-13 在天津医科大学总医院确诊的 COVID-19 相关视网膜病变患者 7 例 7 眼。纳入标准: (1) 符合 COVID-19 临床诊断标准^[7], 即发病前 14 d 接触过确诊病例或聚集性发病, 具有发热和 (或) 呼吸道症状等, SARS-CoV-2 核酸或抗原检测阳性; (2) 主诉视力下降或视物暗影遮挡感; (3) 既往无眼部疾病史、外伤史、手术史。排除既往有其他系统性疾病及家族遗传病病史者。本研究遵循《赫尔辛基宣言》, 经天津医科大学总医院伦理委员会批准。所有患者均对相关治疗方案知情同意。

1.2 方法 纳入患者均行最佳矫正视力 (BCVA)、眼压、裂隙灯显微镜、眼底彩色照相、红外眼底照相 (IR)、频域光相干断层扫描 (SD-OCT)、眼底自发荧光 (FAF)、眼底荧光素血管造影 (FFA)、吲哚菁绿血管造影 (ICGA) 等眼科检查, 同时行狼疮抗凝物试验、抗核抗体、血管性血友病因子抗原 (vWF:Ag)、蛋白 C 活性、游离蛋白 S 含量、C-反应蛋白、纤维蛋白原 (FIB)、活化部分凝血活酶时间 (APTT)、凝血酶原时间 (PT)、国际标准化比值 (INR)、血清 D-二聚体检测等血清学检查。

2 结果

2.1 基本情况 纳入患者 7 例 7 眼, 其中男 3 例, 女 4 例, 均为单眼发病; 年龄 24-45 (中位数 35) 岁; 视网膜中央静脉阻塞 (CRVO) 2 眼 [其中半侧视网膜静脉阻塞 (HRVO) 1 眼], 多发性一过性白点综合征 (MEWDS) 2 眼, 急性黄斑神经视网膜病变 (AMN) 3 眼; 确诊 COVID-19 至出现眼部症状时间为 1-6 d; 出现眼部症状至就诊的时间为 7-20 d。所有患者均诉单眼视力下降或视物暗影遮挡, 首次就诊 BCVA 为 0.02-1.0 (中位数 0.5), 见表 1。

2.2 病例分析 病例 1, 临床诊断为 HRVO, 眼底彩照示拱环区颞侧可见类圆形出血斑及颞下分支血管旁梭形出血斑, 中心呈白色, 上方静脉引流区域散在线状、点片状出血; FFA 示视盘边界欠清, 上半静脉充盈迟缓, 迂曲扩张, 管壁着染、渗漏; SD-OCT 示内核层 (INL) 至外核层 (ONL) 可见点状高反射信号, 黄斑区无水肿; 给予口服复方血栓通胶囊 (1.5g TID) 治疗, 2 wk 后中心呈白点状视网膜出血基本吸收, 黄斑区未出现囊样水肿 (图 1); vWF:Ag 测定为 161.8% (正常值 61.3%-152.6%)。

病例 2, 临床诊断为 CRVO, 眼底彩照示视网膜可见数个类圆形出血斑, 中心呈白色, 全视网膜多发散在片状出血; FFA 示动静脉充盈迟缓, 动脉可见充盈前峰, 静脉迂曲, 管壁着染、渗漏, 周边视网膜可见大片无灌注区; SD-OCT 示中心凹神经上皮下可见液性暗区, 内层可见点状高反射信号; 口服糖皮质激素醋酸泼尼松片 (0.5 mg/kg) 和复方血栓通胶囊 (1.5 g, TID) 治疗 2 wk 后, 中心白点状视网膜出血基本吸收, SD-OCT 示视网膜下液基本吸收, 黄斑区视网膜出现萎缩变薄, 4 wk 后视网膜多处出血明显吸收 (图 2); BCVA 从 0.02 提高至 0.06; 狼疮抗凝物试验 (+)。

病例 3、4, 临床诊断为 MEWDS, FAF 示后极部散在圆点样高荧光, 部分荧光融合成片; FFA 示早期病灶处可见绒球样高荧光病灶, 边界模糊, 视盘周围分布较密集、部分融合成片, 晚期强荧光病灶, 融合成片; ICGA 示早期脉络膜背景荧光正常, 晚期后极部散在斑片状低荧光病灶, 大小不等, 边界不清, 部分病灶融合; SD-OCT 示病变部位 EZ/IZ 信号紊乱、缺失; 2 例患者均口服糖皮质激素醋酸泼尼松片 (0.5 mg/kg), 约治疗 8 wk 后 SD-OCT 示 EZ/IZ 恢复正常, 10 wk 后 FAF 示高荧光基本消退 (图 3)。

病例 5, 临床诊断为 AMN, 眼底彩照示中心凹区“地图状”红褐色病灶; IR 示中心凹区形状不规则边界清楚的低反射病灶; SD-OCT 示黄斑区视网膜 ONL、ELM 高反射灶, EZ/IZ 局部信号断裂; 未予特殊治疗, 2 wk 后 IR 示中心凹低反射病灶范围略扩大, SD-OCT 示 ONL、ELM 高反射灶明显减轻, EZ/IZ 信号缺失范围略扩大 (图 4)。

病例 6, 临床诊断为 AMN, 眼底彩照示中心凹旁片状红褐色病灶; IR 示中心凹旁形状不规则边界清楚的低反射病灶; SD-OCT 示黄斑区视网膜外丛状层 (OPL)、ONL、ELM 高反射灶, EZ/IZ 局部信号断裂; 未予特殊治疗, 2 wk 后 SD-OCT 示 OPL 至 ELM 高反射灶明显减轻, EZ/IZ 信号缺失范围略扩大 (图 5)。

病例 7, 临床诊断为 AMN, 眼底彩照示中心凹旁“舌形”红褐色病灶; IR 示中心凹旁“舌形”边界清楚的低反射病灶; SD-OCT 示 EZ/IZ 局部信号断裂 (图 6)。

表 1 纳入患者的临床资料

病例	诊断	性别	年龄 (岁)	COVID-19 确诊方式	确诊 COVID-19 至出现眼部症状时间 (d)	出现眼部症状至就诊时间 (d)	患眼 BCVA		是否使用糖皮质激素治疗
							首次就诊	末次随访	
1	HRVO	男	27	SARS-CoV-2 核酸检测阳性	1	10	0.8	1.0	否
2	CRVO	男	24	SARS-CoV-2 抗原检测阳性	2	14	0.02	0.06	是
3	MEWDS	女	41	SARS-CoV-2 核酸检测阳性	1	7	0.4	1.0	是
4	MEWDS	女	45	SARS-CoV-2 抗原检测阳性	3	20	0.5	1.0	是
5	AMN	女	33	SARS-CoV-2 核酸检测阳性	3	6	0.4	1.0	否
6	AMN	男	36	SARS-CoV-2 抗原检测阳性	1	10	0.6	1.0	否
7	AMN	女	36	SARS-CoV-2 抗原检测阳性	6	14	1.0	1.0	否

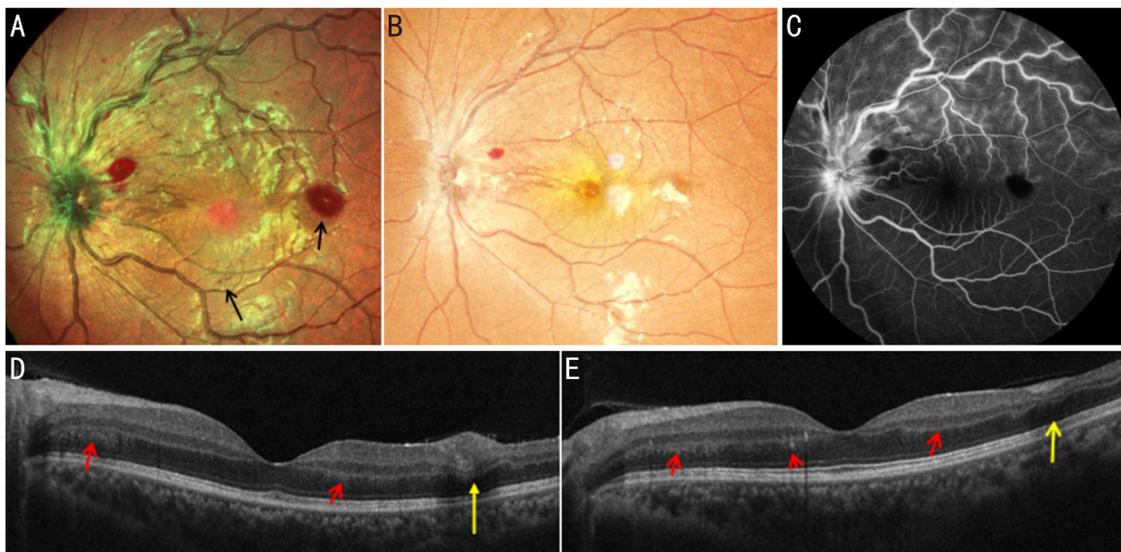


图1 病例1影像学检查 A:眼底彩照示拱环区颞侧可见类圆形出血斑及颞下分支血管旁梭形出血斑,中心呈白色(黑箭);B:眼底彩照示治疗2 wk后中心白点视网膜出血基本吸收;C:FFA示视盘边界欠清,上半静脉迂曲扩张,管壁着染、渗漏;D:首次就诊SD-OCT示INL至ONL可见点状高反射信号(红箭),中心凹颞侧视网膜内层团状高反射信号,伴有信号轻度遮蔽(黄箭),黄斑区无水肿;E:治疗2 wk后SD-OCT示INL至ONL仍可见点状高反射信号(红箭),中心凹颞侧视网膜内层团状高反射信号明显消退(黄箭)。

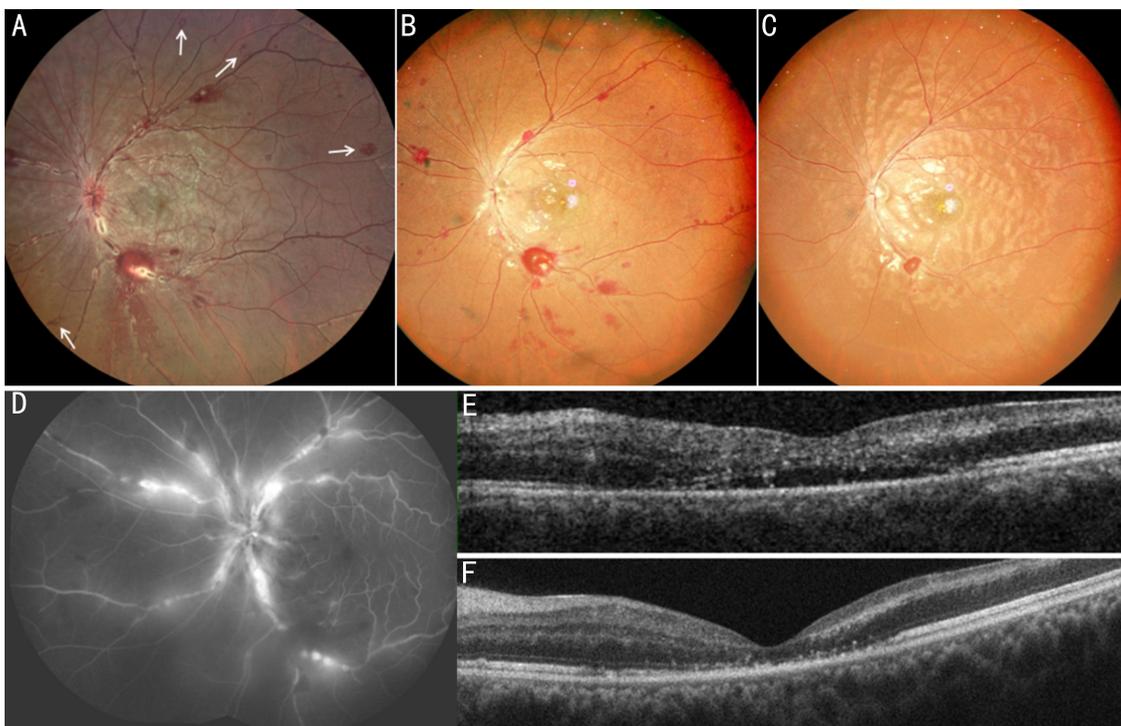


图2 病例2影像学检查 A:首次就诊眼底彩照示视网膜数个类圆形出血斑,中心呈白色(白箭);B:治疗2 wk后眼底彩照示中心白点视网膜出血基本吸收;C:治疗4 wk后眼底彩照示视网膜多处出血明显吸收;D:FFA示视盘高荧光渗漏,静脉迂曲扩张,管壁着染、渗漏;E:首次就诊SD-OCT示中心凹神经上皮下可见液性暗区,内层可见点状高反射信号;F:治疗2 wk后SD-OCT示视网膜下液基本吸收,黄斑区外界膜(ELM)、EZ/IZ反射信号中断,可见点状高反射信号,视网膜萎缩变薄。

3 讨论

本研究纳入患者均为单眼发病,中位年龄35岁,既往无眼部疾病史,均有COVID-19及发热病史,SARS-CoV-2核酸或抗原检测阳性,其他全身病史均为阴性,因此COVID-19可能为其诱因。COVID-19后可能出现多种眼底疾病,包括AMN、CRVO、MEWDS。

本研究纳入患者中,CRVO患者2例2眼,眼底检查发现视网膜散在类圆形、梭形出血斑,中心呈白色,这种中心白点出血斑称为“Roth斑”,既往文献报道这种出血多出现在感染性心内膜炎、血液性疾病、系统性红斑狼疮等

全身疾病合并的视网膜出血中^[8-10]。COVID-19爆发流行期间,Ashkenazy等^[4]对COVID-19后发生CRVO的患者12例进行了回顾性研究,可见眼底图像沿静脉引流区多发散在点片状出血,部分出血为中心白点出血斑。由此推测COVID-19相关CRVO出现Roth斑可能为病毒感染介导的视网膜毛细血管内皮细胞功能障碍,发生毛细血管破裂,并使纤维蛋白血小板异常聚集,提示视网膜检查发现Roth斑后,需排除病毒感染,以预防可能的眼部和全身并发症。COVID-19相关视网膜静脉阻塞(RVO)可能致病机制为凝血异常及血栓事件,而其高凝状态与纤溶途

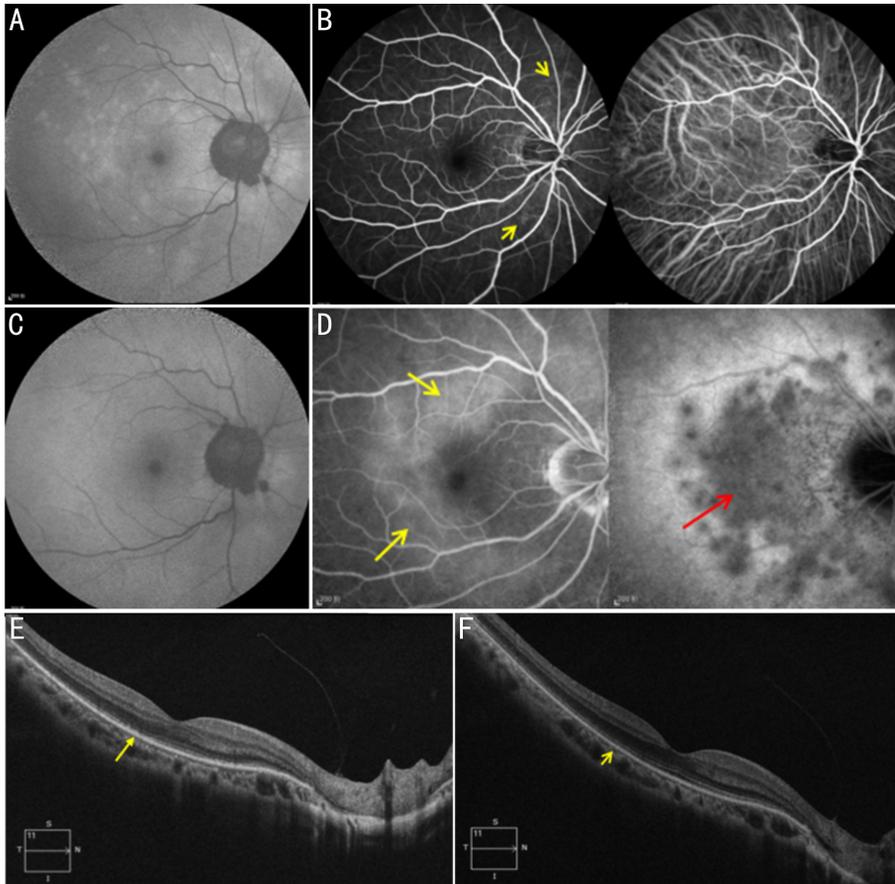


图3 病例3和4影像学检查 A, C, E, F: 病例4影像学检查结果, 首次就诊 FAF 示后极部散在圆点样高荧光, 部分融合成片(图 A), 治疗 10 wk 后 FAF 示高自发荧光基本消退(图 C), 首次就诊 SD-OCT 示 EZ/IZ 局部信号紊乱, 缺失(黄箭)(图 E), 治疗 8 wk 后 SD-OCT 示 EZ/IZ 基本恢复正常(黄箭)(图 F); B, D: 病例3影像学检查结果, FFA 示早期病灶处可见绒球样高荧光病灶, 边界模糊(黄箭), ICGA 示早期背景荧光正常(图 B), FFA 示晚期高荧光染色, 融合成片(黄箭), ICGA 示晚期后极部散在斑片状低荧光病灶, 边界不清, 部分病灶融合(红箭)(图 D)。

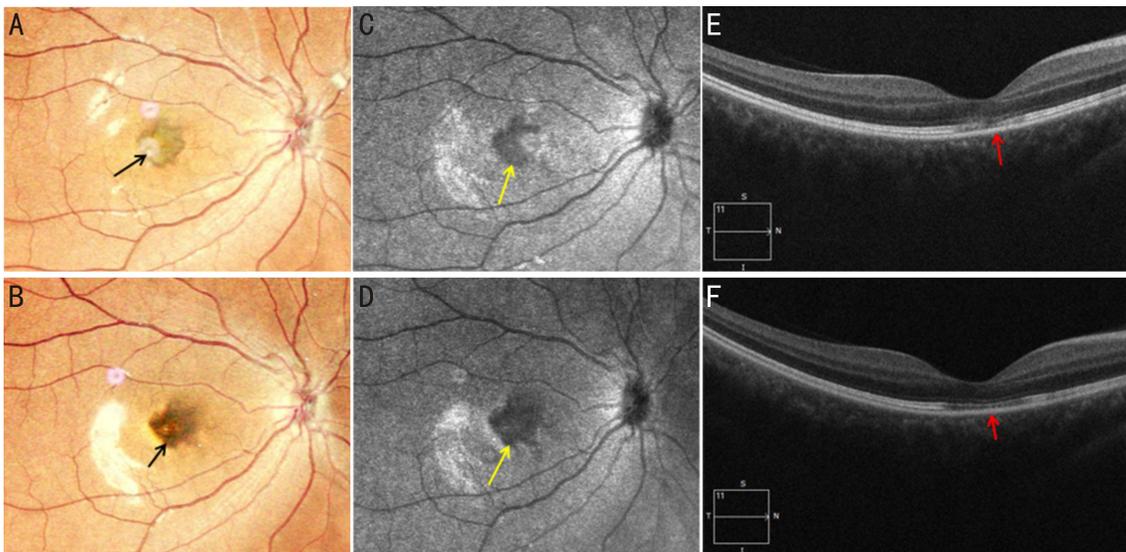


图4 病例5影像学检查 A: 眼底彩照示中心凹区“地图状”红褐色病灶(黑箭); B: 2 wk 后眼底彩照示中心凹区“地图状”红褐色病灶(黑箭); C: IR 示中心凹区形状不规则边界清楚的低反射病灶(黄箭); D: 2 wk 后 IR 示中心凹区低反射病灶范围较前略扩大(黄箭); E: 首次就诊 SD-OCT 示 ONL、ELM 高反射灶, EZ/IZ 局部信号断裂(红箭); F: 2 wk 后 SD-OCT 示 ONL、ELM 高反射灶明显减轻, EZ/IZ 信号缺失范围略扩大(红箭)。

径、细胞因子风暴、病毒介导的血管内皮损伤有关^[11-15], Roth 斑的发病机制可能是内皮细胞功能障碍发生视网膜毛细血管破裂和视网膜内出血, 组织学检查显示, Roth 斑的白色中心为纤维蛋白血小板聚集形成的栓塞^[16]。本研究中, 1 例 HRVO 患者 vWF:Ag 高于正常值, 也有报道重

症监护室的 COVID-19 患者血中 vWF 水平比非重症监护室的 COVID-19 患者明显增高^[17], 表明 COVID-19 可能导致人体内 vWF 水平增高。vWF 主要由血管内皮细胞分泌, 在内皮细胞受刺激或损伤时, 机体处于应激状态, 血浆 vWF 水平升高, 促进血小板凝集和黏附在胶原纤维上, 促

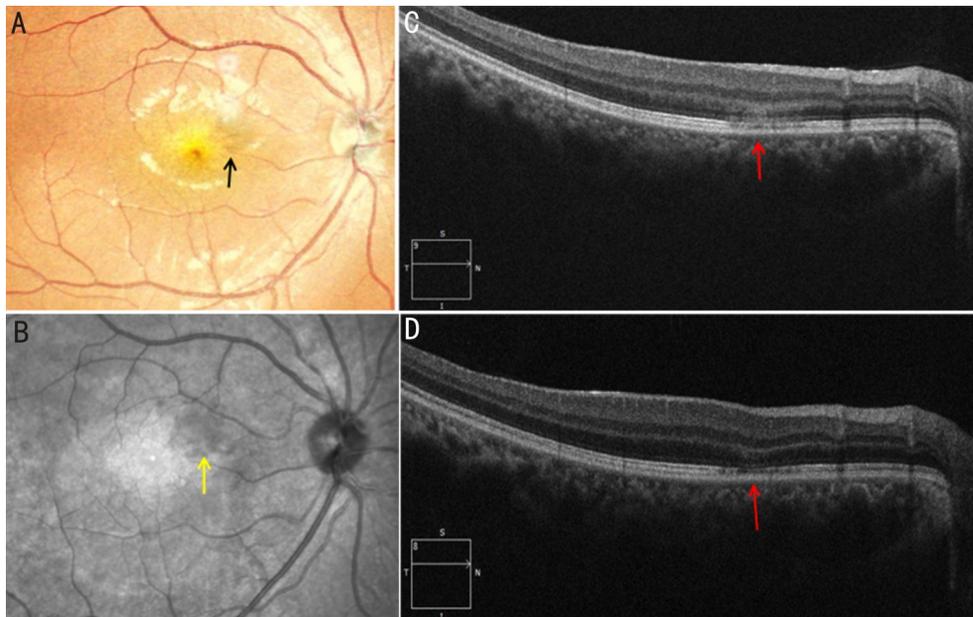


图5 病例6影像学检查 A:眼底彩照示中心凹旁片状红褐色病灶(黑箭);B:IR示中心凹旁形状不规则边界清楚的低反射病灶(黄箭);C:首次就诊SD-OCT示黄斑区视网膜OPL、ONL、ELM高反射灶,EZ/IZ局部信号断裂(红箭);D:2 wk后SD-OCT示OPL、ONL、ELM高反射灶明显减轻,EZ/IZ信号缺失范围略扩大(红箭)。

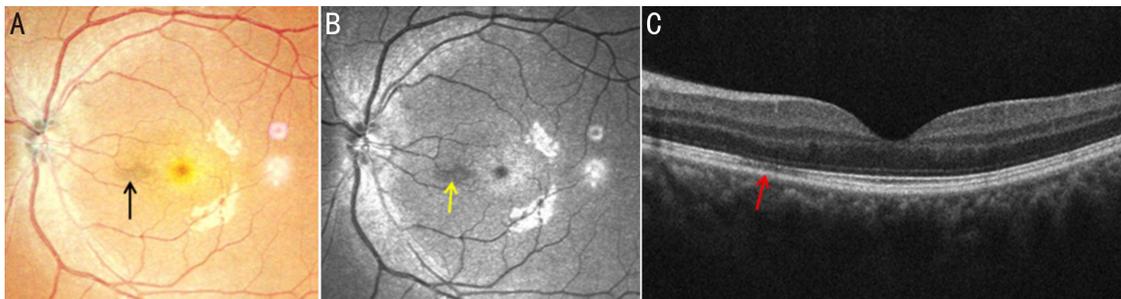


图6 病例7影像学检查 A:眼底彩照示中心凹旁“舌形”红褐色病灶(黑箭);B:IR示中心凹旁“舌形”边界清楚的低反射病灶(黄箭);C:首次就诊SD-OCT示EZ/IZ局部信号断裂(红箭)。

进血栓形成。Li等^[18]研究也发现,SARS-CoV-2感染后可促进vWF分泌,并通过与细胞骨架相关蛋白4(cytoskeleton-associated protein 4,CKAP4)结合,促进血栓形成。本研究中,另1例CRVO患者狼疮抗凝物试验阳性,以往也有类似个案报道^[19]。狼疮抗凝物是一组不同种类的免疫球蛋白,作为抗磷脂抗体家族成员之一,在体内可干扰凝血酶原活性,促进血栓形成^[20-21]。因此推测COVID-19诱发机体vWF水平升高,狼疮抗凝物形成,可能是发生CRVO的危险因素,由于本研究病例数有限还有待进一步研究证实。

普遍认为MEWDS属于自限性疾病,一般无需特殊治疗^[22]。COVID-19流行期间,国内外先后出现COVID-19后发生MEWDS的报道^[23-24],本研究2例MEWDS患者FAF示后极部散在圆点样高自发荧光,ICGA示晚期低荧光病灶,SD-OCT示病变部位EZ/IZ信号紊乱、缺失,与既往报道表现一致。MEWDS的发病机制截止目前仍未明确,有学者认为MEWDS是一种免疫性反应^[25],也有研究支持炎症相关学说^[26]。既往有COVID-19并发MEWDS致视力丧失的病例报道^[27],给予糖皮质激素治疗后视力部分恢复。本研究中2例MEWDS患者给予糖皮质激素治疗8 wk后SD-OCT示EZ/IZ恢复正常,10 wk后FAF示高荧光基本消退,BCVA均显著提高。这也提示,对于COVID-19并发MEWDS发生严重视力下降的患者,尽早

给予糖皮质激素治疗可能对视力改善有益。本研究为回顾性分析,样本量小,对于COVID-19后发生MEWDS的治疗及预后,期待以后的研究中比较糖皮质激素使用与否的预后差异。

AMN是一种罕见的视网膜外层结构受损的眼底病变,COVID-19流行期间AMN发生率增加,Azar等^[28]认为,这一现象提示COVID-19可能是AMN的病因之一。本研究中3例AMN患者,眼底表现基本相似,可见黄斑区红褐色病灶,首次就诊SD-OCT示OPL、ONL、ELM高反射灶,EZ/IZ可见局部信号断裂,2 wk后复查SD-OCT示OPL、ONL、ELM高反射灶明显减轻,EZ/IZ信号缺失范围略扩大,与Fawzi等^[29]描述的病理过程基本相似。同时IR显示的低反射病灶范围与SD-OCT显示的EZ/IZ缺失范围相对应,可见IR主要反映光感受器细胞外节损伤的范围,这与既往报道^[6]相一致。目前COVID-19相关AMN发病机制尚不明确,有学者发现,COVID-19可引发炎症以及高凝状态,导致免疫反应过度、细胞因子风暴、内皮损伤及血栓发生,从而导致全身血管损伤及视网膜毛细血管缺血,从而表现出AMN的临床改变^[30-31]。目前COVID-19相关AMN尚无明确治疗方法。既往曾有COVID-19致AMN的报道^[32],并予以口服糖皮质激素治疗后病情好转。本研究中3例AMN患者病灶位于中心凹旁,BCVA下降不明显均未予特殊治疗,2 wk后SD-OCT

示 OPL 至 ELM 高反射灶明显减轻。本研究随访时间较短,关于 COVID-19 相关 AMN 的治疗和预后还需更大样本量、更长时间进一步研究和探讨。

本研究提示,COVID-19 可能引发炎症风暴,并可能累及视网膜各层组织及血管,导致视网膜多种病变发生,包括 AMN、CRVO、MEWDS。AMN、MEWDS 影像特征与以往报道^[6,23-24,29]基本一致,但 2 例 CRVO 眼底彩照均可见 Roth 斑,与典型 CRVO 出血特点不同;同时 7 例患者均进行了凝血相关指标检测,其中 2 例 CRVO 患者检测出狼疮抗凝物阳性、vWF 增高,余患者均未见异常,所以狼疮抗凝物阳性、vWF 增高可能会增加发生 CRVO 的风险。此外,部分患者给予口服糖皮质激素治疗,提示有效,多预后良好,因此推测糖皮质激素治疗 COVID-19 相关视网膜病变可能改善患者的预后。本研究不足之处是样本量小,后续研究需扩大样本量,或结合基础研究评估该结论。

参考文献

[1] Jin YF, Yang HY, Ji WQ, et al. Virology, epidemiology, pathogenesis, and control of COVID-19. *Viruses*, 2020,12(4):372.

[2] Lu CW, Liu XF, Jia ZF. 2019-nCoV transmission through the ocular surface must not be ignored. *Lancet*, 2020,395(10224):e39.

[3] 蓝倩倩,曾思明,廖欣,等. 疫情防控专题:新型冠状病毒肺炎患者中新型冠状病毒相关性结膜炎的筛查. *中华眼科杂志*, 2020,56(6):433-437.

[4] 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.

[5] Ucar D, Kilicarslan O, Cebi A. Central retinal vein occlusion and occlusive vasculopathy at macula in a patient with recent COVID-19 infection. *Taiwan J Ophthalmol*, 2022,12(4):477.

[6] Liu YC, Wu B, Wang Y, et al. Clinical and multimodal imaging features of acute macular neuroretinopathy lesions following recent SARS-CoV-2 infection. *Int J Ophthalmol*, 2023,16(5):755-761.

[7] 中华人民共和国国家卫生健康委员会. 新型冠状病毒感染诊疗方案(试行第十版). *中华临床感染病杂志*, 2023,16(1):1-9.

[8] Arora N, Dhibar DP, Bashyal B, et al. Roth's Spots, a clinical diagnostic clue for Infective Endocarditis. *Perm J*, 2020,24:20.038.

[9] Sabrane I, Belkhadir K, Saoudi S, et al. Roth spots suggestive of myeloid leukemia: Case report. *J Fr Ophtalmol*, 2018, 41(9):e423-e424.

[10] Zhang J, Chen YB, Yu ZK, et al. Bilateral hemorrhagic retinopathy with Roth spots in pediatric-onset systemic lupus erythematosus and associated thrombocytopenia: a case report and review of literature. *Ocul Immunol Inflamm*, 2018,26(8):1150-1153.

[11] 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.

[12] von Meijdenfeldt FA, Havervall S, Adelmeijer J, et al. Prothrombotic changes in patients with COVID-19 are associated with disease severity and mortality. *Res Pract Thromb Haemost*, 2021,5(1):132-141.

[13] von Meijdenfeldt FA, Havervall S, Adelmeijer J, et al. Sustained prothrombotic changes in COVID-19 patients 4 months after hospital

discharge. *Blood Adv*, 2021,5(3):756-759.

[14] Karimi S, Arabi A, Shahraiki T, et al. Detection of severe acute respiratory syndrome Coronavirus - 2 in the tears of patients with Coronavirus disease 2019. *Eye*, 2020,34(7):1220-1223.

[15] Casagrande M, Fitzek A, Püschel K, et al. Detection of SARS-CoV-2 in human retinal biopsies of deceased COVID-19 patients. *Ocul Immunol Inflamm*, 2020,28(5):721-725.

[16] Ling R, James B. White-centred retinal haemorrhages (Roth spots). *Postgrad Med J*, 1998,74(876):581-582.

[17] Goshua G, Pine AB, Meizlish ML, et al. Endotheliopathy in COVID-19-associated coagulopathy: evidence from a single-centre, cross-sectional study. *Lancet Haematol*, 2020,7(8):e575-e582.

[18] Li K, Yao L, Wang J, et al. SARS-CoV-2 Spike protein promotes vWF secretion and thrombosis via endothelial cytoskeleton-associated protein 4 (CKAP4). *Signal Transduct Target Ther*, 2022,7(1):332.

[19] Cuadros Sánchez C, Egüen CS, Gutierrez-Ezquerro R, et al. Central retinal vein occlusion presumably associated with lupus anticoagulant induced by SARSCoV-2. *Ocul Immunol Inflamm*, 2022,30(7-8):2010-2013.

[20] Hoxha A, Banzato A, Ruffatti A, et al. Detection of lupus anticoagulant in the era of direct oral anticoagulants. *Autoimmun Rev*, 2017,16(2):173-178.

[21] 邵钊钰,冯娟,王宪. 抗磷脂抗体引起血管内皮细胞功能紊乱的机制及其病理生理意义. *生理科学进展*, 2018,49(3):172-176.

[22] Cozubas R, Ungureanu E, Instrate SL, et al. Similarities and differences between three different types of white dot syndrome and the therapeutic possibilities. *Rom J Ophthalmol*, 2018,62(3):183-187.

[23] Jain A, Shilpa IN, Biswas J. Multiple evanescent white dot syndrome following SARS-CoV-2 infection - A case report. *Indian J Ophthalmol*, 2022,70(4):1418-1420.

[24] 刘扶摇,帅娜,闫华婧,等. 新型冠状病毒感染伴多发性一过性白点综合征 1 例. *中华眼底病杂志*, 2023,39(3):249-250.

[25] Jampol LM, Becker KG. White spot syndromes of the retina: a hypothesis based on the common genetic hypothesis of autoimmune/inflammatory disease. *Am J Ophthalmol*, 2003,135(3):376-379.

[26] Marsiglia M, Gallego-Pinazo R, Cunha de Souza E, et al. Expanded clinical spectrum of multiple evanescent white dot syndrome with multimodal imaging. *Retina*, 2016,36(1):64-74.

[27] Conrady CD, Faia LJ, Gregg KS, et al. Coronavirus-19-associated retinopathy. *Ocul Immunol Inflamm*, 2021,29(4):675-676.

[28] Azar G, Bonnin S, Vasseur V, et al. Did the COVID-19 pandemic increase the incidence of acute macular neuroretinopathy? *J Clin Med*, 2021,10(21):5038.

[29] Fawzi AA, Pappuru RR, Sarraf D, et al. Acute macular neuroretinopathy: long-term insights revealed by multimodal imaging. *Retina*, 2012,32(8):1500-1513.

[30] Capuano V, Forte P, Sacconi R, et al. Acute macular neuroretinopathy as the first stage of SARS-CoV-2 infection. *Eur J Ophthalmol*, 2023,33(3):NP105-NP111.

[31] Hanff TC, Mohareb AM, Giri J, et al. Thrombosis in COVID-19. *Am J Hematol*, 2020,95(12):1578-1589.

[32] 张嘉琦,夏一豪,夏枫霖,等. 新型冠状病毒奥密克戎变异株感染致急性黄斑神经视网膜病变的临床特征. *国际眼科杂志*, 2023; 23(9):1598-1602.