

呼吸道病毒眼部趋向性研究进展

陶清沁 综述 李筱荣 张晓敏 审校

天津医科大学眼科医院 眼视光学院 眼科研究所 天津市视网膜功能与疾病重点实验室

天津市眼科学与视觉科学国际联合研究中心 300384

通信作者: 张晓敏, Email: xzhang08@tmu.edu.cn

【摘要】 目前已知引起人类呼吸道感染的病毒约有 200 种, 一些病毒既能通过呼吸道途径进入人体引起感染, 也可以先经眼表的接触感染, 随后导致呼吸组织感染, 还有部分病毒在呼吸道感染之后出现眼部并发症。本文介绍呼吸道病毒对眼部组织的趋向性及其可能机制, 关注呼吸道病毒引起的全身感染与眼部感染的关系, 并对临床上常见的引起眼部感染或全身感染并发眼部并发症的呼吸道病毒进行总结。

【关键词】 呼吸道病毒; 眼部感染; 趋向性; 机制

DOI: 10.3760/cma.j.issn.2095-0160.2020.03.017

Research progress in the ocular tropism of respiratory viruses

Tao Qingqin, Li Xiaorong, Zhang Xiaomin

Tianjin International Joint Research Center of Ophthalmology and Vision Science, Tianjin Key Laboratory of Retinal Functions and Diseases, Eye Institute and School of Optometry, Tianjin Medical University Eye Hospital, Tianjin 300384, China

Corresponding author: Zhang Xiaomin, Email: xzhang08@tmu.edu.cn

【Abstract】 There are about 200 kinds of respiratory viruses that can infect human. Some viruses can not only enter the human body through respiratory tract to cause infection, but also can cause eye infectious diseases first through eye surface contact, followed by respiratory tissue infection. Some infection of respiratory tract virus can also lead to eye complications. This article introduced the possible mechanism of respiratory viruses infecting respiratory tissue through the eyes, and respiratory viruses that can cause ocular infection or eye complications after infection, so as to provided a reference for preventing the transmission and infection of respiratory virus in the eyes.

【Key words】 Respiratory viruses; Infection, ocular; Tropism; Mechanism

DOI: 10.3760/cma.j.issn.2095-0160.2020.03.017

病毒是导致呼吸道感染的常见病原体, 约有 200 种病毒可引起人类呼吸道感染^[1]。呼吸道病毒可通过飞沫或气溶胶途径进行传播, 也可经接触途径传播^[2], 然而, 呼吸道黏膜的暴露仅是潜在感染途径之一, 因此关注非呼吸道感染传播途径在疾病症状和进展中的作用对于相关疾病的防控和管理十分必要, 尤其是传染性疾病。本文对关于呼吸道病毒经眼组织引起呼吸组织感染的可能机制研究进行总结, 讨论引起呼吸道感染的病毒与人类眼病之间的关系。

1 呼吸道病毒通过眼部感染呼吸组织的机制

1.1 解剖学基础

人的眼表上皮与呼吸道上皮结构相同, 均是一种黏膜组织, 容易接触污染性气溶胶或因直接、间接接触污染物而受到感染^[3-4]。一些通常认为是导致呼吸道感染的病毒可以引起感染者眼部的并发症, 也可以先感染暴露的眼表组织而引起呼吸

道感染^[4-5]。因此眼睛既可以作为呼吸道病毒复制或繁殖的场所, 也可以成为病毒侵入呼吸组织的潜在门户^[3,6]。

泪道系统是包括上、下泪小管、泪囊和鼻泪管在内的泪液分泌和排出系统。泪液均匀覆盖于眼表, 通过泪小管输送至鼻泪管, 进而到达上呼吸道器官黏膜。泪道系统作为沟通眼部与呼吸组织的桥梁, 存在引流病毒至呼吸道的潜在可能。研究证实, 通过眼局部黏膜进行疫苗接种以刺激由结膜相关淋巴组织和泪道引流淋巴组织组成的眼部黏膜免疫系统 (ocular mucosal immune system, OMIS) 能诱导眼部及全身的免疫反应^[7-8], 鼻泪管作为连接 OMIS 与鼻腔相关淋巴组织 (nasal cavity-associated lymphoid tissue, NALT) 的桥梁, 使眼表接种的疫苗流入鼻腔, 到达 NALT, 而经鼻腔给药的疫苗也有可能通过鼻泪管扩散至眼黏膜, 进入 OMIS。啮齿类动物模型研究发现, NALT 可能是诱导眼睛免疫反应的主要位点^[9]。兔眼结膜黏膜与人类相似, 同样具有典型的滤泡超微结构和丰富的结膜淋巴样滤泡, 其模型也验证了 OMIS 与 NALT 之间除了解剖学上的联系外, 还存在

免疫学上的相互依赖性^[7-10]。

1.2 呼吸道病毒细胞受体分布的器官特异性

唾液酸(sialic acid, SA)主要分布于高等动物和某些细菌的细胞表面,通过 α -2,3糖苷键、 α -2,6糖苷键及 α -2,8糖苷键分别与半乳糖和相邻的SA连接,可以作为附着分子被各种微生物(包括许多病毒)所利用。眼部和呼吸道除了解剖学和免疫学上的联系外,人的整个呼吸道及眼部上皮细胞表面的糖链末端含有的SA可以作为许多呼吸道病毒结合的细胞受体。这些SA结构和分布的器官特异性有助于某些呼吸道病毒更趋向于带来特定部位的感染。人呼吸道非纤毛上皮细胞,包括喉和气管, α -2,6糖苷键SA的表达更为丰富,而 α -2,3糖苷键SA主要分布于下呼吸道的纤毛上皮细胞及眼部组织中^[5-6]。SA作为细胞受体在眼部和呼吸道组织中的分布与许多呼吸道病毒的趋向性一致^[4-5]。例如,腺病毒37型、肠道病毒70型、禽流感病毒优先与 α -2,3糖苷键SA结合,均能导致眼部感染。有研究显示,一些病毒虽不以 α -2,3糖苷键SA作为细胞受体,但也可造成眼部的感染,如腺病毒还能与眼表的GD1a聚糖结合后侵入眼部^[11],血管紧张素转化酶2(angiotensin converting enzyme, ACE2)在人体许多组织中均有表达,包括角膜和结膜上皮细胞^[12],可以作为冠状病毒结合的细胞受体^[13],而甲型流感病毒主要结合 α -2,6糖苷键SA,引起上呼吸道感染^[5],但不乏其在眼部造成并发症的报道。这说明SA作为细胞受体结合病毒并不是导致感染的决定性因素,其他的机制还有待于进一步研究。另外在眼和呼吸道组织的分泌物中也含有SA,主要成分为黏蛋白,对宿主防御病原体的入侵具有重要作用。呼吸道分泌的黏蛋白富含 α -2,3糖苷键SA,而眼部与之相反。这种人体上皮细胞上表达的SA与分泌物中的SA结构完全相反的情况,为眼和呼吸道提供了一种独特的预防感染的保护机制^[4]。

2 几种常见的呼吸道病毒引起的眼部感染及眼部并发症

2.1 腺病毒

人类腺病毒(human adenovirus, HAdV)是一种无包膜的DNA病毒,常与人类呼吸道感染有关。迄今为止,已有90种HAdV被鉴定,可分为7个亚群(A-G)^[14],其中B、D、E亚群与眼部疾病有关^[15]。HAdV是引起感染性结膜炎的常见原因,占全部结膜炎病例的75%^[16]。超过半数以上的血清型属于HAdV的D亚群,其中血清37型在1976年被首次分离^[17],是导致流行性角膜结膜炎(epidemic keratoconjunctivitis, EKC)的常见病原体之一。研究者从EKC患者的眼拭子中检测出大量的HAdV-D37,很容易通过接触进行传播^[18-19]。以往认为HAdV-D8、-D37和-D64是导致EKC的主要原因,但也有报道认为近年来出现的HAdV-D53、-D54、-D56能引起EKC^[20]。在所有导致EKC的HAdV中,HAdV-D8引起的EKC临床症状最严重,可致全层角膜上皮脱离^[21]。腺病毒的其余亚群如HAdV-B3和-E4在眼部感染后表现为咽结膜热^[20]。研究表明,在6种导致EKC的HAdV-D中,有5种以角膜上皮细胞表面的SA作为细胞受体,促进角膜感染。而HAdV-B3和-E4分别以桥粒芯蛋白2和柯萨奇-腺病毒受体蛋白作为非眼源细胞的受

体,所以这两种病毒要么完全不能感染角膜结膜上皮细胞(HAdV-B3),要么导致较轻的EKC(HAdV-E4)^[20]。

2.2 肠道病毒

肠道病毒(enterovirus, EV)属于小核糖核酸病毒科,可引起多种疾病,主要包括普通感冒、肠胃炎、脑炎、脑膜炎、心肌炎及新生儿败血症。与腺病毒相同,EV也将 α -2,3糖苷酸SA作为细胞受体^[5],在眼部导致的感染主要血清型为EV70型,与急性出血性结膜炎(acute hemorrhagic conjunctivitis, AHC)有关,曾引起过全球范围的大流行^[22]。一些AHC的成年患者偶尔会伴发葡萄膜炎,之后症状可以完全恢复,而EV11、19型导致的葡萄膜炎是一种新型的婴幼儿眼部感染^[23],于1980年在俄罗斯首次发现,疾病表现为急性葡萄膜炎(快速局灶性虹膜破坏、瞳孔畸形、眼前房膜形成),其中15%~30%的患者会出现白内障、青光眼等严重的并发症。1980-1989年曾在西伯利亚的不同城镇引起5次院内暴发,1989年后此类疫情再无报道。目前尚不清楚EV感染是否是引起散在葡萄膜炎病例发生的原因。

2.3 流感病毒

流感病毒属于正黏病毒科,是一种RNA病毒,分为甲、乙、丙三型(即A、B、C三型)。甲型流感病毒根据病毒包囊中血凝素(hemagglutinin, HA)和神经氨酸酶(neuraminidase, NA)两种糖蛋白又分为不同的亚型,至今已经鉴定出18个HA(H1-H18)和11个NA(N1-N11)亚型^[24]。禽流感病毒(avian influenza virus, AIV)属于甲型流感病毒,近些年造成人类感染的主要亚型为H7N7、H5N1和H9N2,其中感染H5N1的患者病情重,死亡率高^[25]。在2003年荷兰暴发的H7N7禽流感中,患者主要表现为眼部感染,且通过PCR检测或细胞培养检测出H7N7病毒。超过80%感染H7亚群的患者表现为结膜炎,感染途径包括与受感染家禽密切接触、污染物划伤眼部、眼内溅入带有病毒的液体等。Koopmans等^[26]发现,感染H7N7病毒的患者眼拭子中病毒检出率高于咽拭子,许多患者在流感症状出现前已有结膜炎的表现。因此除了呼吸道纤毛上皮细胞可作为靶细胞直接受到AIV的攻击外,研究者对人类如何感染AIV导致呼吸道感染提出一种设想,即AIV从眼部入侵是最关键的一步,之后病毒的血凝素氨基酸序列可能点突变,使得AIV结合的细胞受体发生 α -2,3糖苷键SA至 α -2,6糖苷键SA的改变^[4]。虽然罕见,但同时出现结膜炎和呼吸道症状在感染和接触H5N1病毒的人群中也有报道^[25]。

甲型流感病毒中的H1N1型与Ad37、EV70、AIV等病毒不同,甲型H1N1病毒优先结合 α -2,6糖苷键SA,主要引起上呼吸道感染^[4-5],但在眼部引起并发症也有报道,主要与流感病毒感染或流感病毒疫苗接种有关^[27],表现为眼痛、眼红、视力下降,眼科检查可发现严重的前房闪辉、玻璃体炎、视网膜周边坏死、视网膜脉络膜炎、黄斑水肿、黄斑下出血、渗出性视网膜脱离或视神经炎,其他的眼部并发症还包括葡萄膜渗漏综合征和急性眶部炎症^[6,28]。甲型H1N1病毒出现眼部并发症的患者经糖皮质激素冲击治疗后症状好转^[27]。因此应当注意感染流感病毒患者的视物模糊症状和眼部炎症反应。

2.4 呼吸道合胞病毒

呼吸道合胞病毒(respiratory syncytial virus, RSV)是副黏病毒属的一种无节段负链 RNA 病毒,是导致新生儿和婴儿严重呼吸道感染的主要病原体。感染一般发生在呼吸道或眼部接触传染性分泌物或疫苗接种后,主要表现为发热和上呼吸道症状^[29],虽然结膜炎并不是常见体征,但与 RSV 感染同时发生的病例并不少见^[30]。Bitko 等^[31]通过实验动物模型证实了 RSV 可通过眼-肺途径造成感染。关于 RSV 由眼部进入呼吸道的实验研究表明,RSV 可能以一种不依赖复制的方式进行传播,由呼吸道上的纤毛不断推动以达到眼部至肺部的短程扩散,研究发现,采取眼部保护措施后医院内 RSV 的感染率明显下降,进一步说明眼部可作为 RSV 侵入机体的入口^[32]。

2.5 麻疹病毒

麻疹病毒是引起麻疹的病原体,属于副黏病毒科麻疹病毒属。麻疹是一种高度传染病,主要引起儿童发病,但缺乏免疫接种的成人也可罹患^[33]。除了发热、皮疹伴咳嗽、鼻炎、口腔黏膜斑等症状外^[34],麻疹在眼部常表现为病毒性结膜炎,可进展为角膜炎,并可并发细菌感染,引起角膜溃疡^[35]。如果儿童时期出现感染可引起后葡萄膜炎,患者呈无痛性视力丧失,眼底表现为视盘水肿、小动脉缩窄、弥漫性视网膜水肿出血和渗出性星状黄斑病变。与麻疹感染伴发的脑炎称为亚急性硬化性全脑炎,患者具有原发的麻疹感染史,可发病前持续多年无症状,眼底损害主要表现为局灶性坏死性视网膜炎或脉络膜视网膜炎,起始于黄斑并向外周视网膜进展^[28]。麻疹疫苗接种以来,儿童的麻疹发病率显著下降^[36],但麻疹病毒感染导致的失明仍是某些低收入国家儿童致盲眼病的主要原因^[37]。

2.6 风疹病毒

风疹病毒(rubella virus, RV)是引起风疹的病原体,属于披膜病毒科的 RNA 病毒,可通过吸入空气飞沫或气溶胶传播,主要表现为发热、鼻炎、淋巴结肿大以及斑丘疹。妊娠期早期感染 RV 可通过垂直传播造成胎儿死亡或先天性风疹综合征^[38],患儿出生后眼部常表现为白内障、小眼球及色素性视网膜炎^[28]。成人获得性 RV 感染较为罕见,可表现为风疹病毒性视网膜炎,后极部可见灰白色萎缩性病变和弥漫性视网膜脱离。近些年还发现 Fuchs 综合征与 RV 感染密切相关,该疾病主要表现为轻度前房炎症、虹膜萎缩、角膜内表面弥散分布的星状沉着物及白内障、青光眼等^[39]。因此麻疹-风疹病毒疫苗全球范围的接种也是防盲的重要措施^[36]。

2.7 冠状病毒

人类冠状病毒(human coronavirus, HCoV)是一种含包膜的 RNA 病毒,属于冠状病毒科。蝙蝠被认为是各种 CoV 的天然宿主和载体,病毒可跨越物种屏障感染人类和其他动物^[40]。目前已知可引起人类感染的冠状病毒有 7 种,其中严重急性呼吸道综合征病毒(severe acute respiratory syndrome coronavirus, SARS-CoV)、中东呼吸综合征冠状病毒(Middle East respiratory syndrome coronavirus, MERS-CoV)和新型冠状病毒(2019 novel coronavirus, 2019-nCoV)能引起较为严重的急性呼吸道感染及全身症状,甚至导致患者死亡。其他 4 种冠状病毒(HCoV-229E、HCoV-OC43、HCoV-NL63、HCoV-HKU1)致病性较

低,仅造成轻微的上呼吸道感染症状^[41]。关于 HCoVs 导致眼部感染的病例鲜有报道,研究发现感染 HCoV-NL63 的患者曾有过结膜炎表现^[42]。2003 年在全球范围暴发的 SARS 是一种极具传染性的病毒性肺炎,重症患者会出现急性呼吸窘迫综合征。有报道显示感染 SARS-CoV 的患者未出现眼部症状,却在发病早期采取的泪液中检测到了 SARS-CoV^[43],而其他相关研究均未能从眼拭子中检测出病毒核酸^[6]。尽管尚不能确定眼部接触是否为 SRAS-CoV 传播的主要方式,但研究者指出 SRAS-CoV 会对与患者的面部,特别是眼睛密切接触的医护人员构成潜在的传播风险^[43]。2019 年在中国湖北武汉暴发的新型冠状病毒肺炎(corona virus disease-19, COVID-19)出现了肺炎并发感染眼表感染的患者^[44],也有研究者采用 RT-PCR 法对 67 例疑似或确诊的 COVID-19 患者进行鼻咽和结膜拭子检测,发现有患者眼结膜中可检测到 2019-nCoV 核酸,但实验数据不支持病毒通过结膜传播。由于纳入患者数量较少,对于 2019-nCoV 能否通过眼结膜传播还需要扩大样本量加以证实。SARS-CoV 和 2019-nCoV 核酸均以 ACE2 作为细胞受体^[13,46],所以病毒是否可能通过与眼表上皮细胞上表达的 ACE2 结合进入眼部有待进一步研究^[12]。上述研究均表明,眼表组织暴露于污染环境或接触病毒污染的物表存在病毒感染的可能性^[13,43]。

3 总结

呼吸道病毒种类多样,常通过飞沫或气溶胶传播而感染人类呼吸道^[2]。眼表上皮与呼吸道上皮均是一种黏膜组织且通过鼻泪管相通,容易暴露于含有污染物的环境中而印尼器感染^[3,6]。眼表分布的 SA 可作为许多呼吸道病毒的细胞受体,导致病毒在眼部的感染并借助泪道系统侵入呼吸道,如果眼部在无保护状态下与患者近距离接触增加感染风险。此外在进行近距离眼部检查时,反复使用的仪器设备也会不可避免地与其他患者的眼睛发生接触造成病毒的传播^[43]。由于一些患者的眼部症状并不突出且缺乏眼部病毒感染的实验室诊断依据,所以没有足够的证据表明眼部传播是 COVID-19 的主要传播途径之一^[44]。尽管目前尚不清楚这些呼吸道病毒是否能通过眼部接触进行传播,但临床上也须密切注意眼部的防护,切断可能的传播渠道。关注并加强对非呼吸道组织感染途径的管理,防止交叉感染,对公共卫生安全至关重要。

利益冲突 本文所有作者均不存在认可利益冲突

参考文献

- [1] Esposito S, Daleno C, Prunotto G, et al. Impact of viral infections in children with community-acquired pneumonia: results of a study of 17 respiratory viruses [J]. *Influenza Other Respir Viruses*, 2013, 7(1): 18-26. DOI: 10.1111/j.1750-2659.2012.00340.x.
- [2] Jartti T, Jartti L, Ruuskanen O, et al. New respiratory viral infections [J]. *Curr Opin Pulm Med*, 2012, 18(3): 271-278. DOI: 10.1097/MCP.0b013e328351f8d4.
- [3] Paulsen F. Functional anatomy and immunological interactions of ocular surface and adnexa [J]. *Dev Ophthalmol*, 2008, 41: 21-35. DOI: 10.1159/000131068.
- [4] Olofsson S, Kumlin U, Dimock K, et al. Avian influenza and sialic acid receptors: more than meets the eye? [J]. *Lancet Infect Dis*, 2005,

- 5(3): 184-188. DOI:10.1016/S1473-3099(05)01311-3.
- [5] Kumlin U, Olofsson S, Dimock K, et al. Sialic acid tissue distribution and influenza virus tropism [J]. *Influenza Other Respir Viruses*, 2008, 2(5): 147-154. DOI:10.1111/j.1750-2659.2008.00051.x.
- [6] Belsler JA, Rota PA, Tumpey TM. Ocular tropism of respiratory viruses [J]. *Microbiol Mol Biol Rev*, 2013, 77(1): 144-156. DOI:10.1128/MMBR.00058-12.
- [7] Knop E, Knop N. Anatomy and immunology of the ocular surface [J]. *Chem Immunol Allergy*, 2007, 92: 36-49. DOI:10.1159/000099252.
- [8] Mott KR, Chentoufi AA, Carpenter D, et al. The role of a glycoprotein K (gK) CD8+ T-cell epitope of herpes simplex virus on virus replication and pathogenicity [J]. *Invest Ophthalmol Vis Sci*, 2009, 50(6): 2903-2912. DOI:10.1167/iovs.08-2957.
- [9] Kuper CF, Koornstra PJ, Hameleers DM, et al. The role of nasopharyngeal lymphoid tissue [J]. *Immunol Today*, 1992, 13(6): 219-224. DOI:10.1016/0167-5699(92)90158-4.
- [10] Chentoufi AA, Dasgupta G, Nesburn AB, et al. Nasolacrimal duct closure modulates ocular mucosal and systemic CD4(+) T-cell responses induced following topical ocular or intranasal immunization [J]. *Clin Vaccine Immunol*, 2010, 17(3): 342-353. DOI:10.1128/ CVI.00347-09.
- [11] Nilsson EC, Storm RJ, Bauer J, et al. The GD1a glycan is a cellular receptor for adenoviruses causing epidemic keratoconjunctivitis [J]. *Nat Med*, 2011, 17(1): 105-109. DOI:10.1038/nm.2267.
- [12] 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 [J]. *中华实验眼科杂志*, 2004, 22(6): 561-564. Liu L, Sun Y, Pan X, et al. Expression of SARS coronavirus S protein functional receptor—Angiotensin-converting enzyme 2 in human cornea and conjunctiva [J]. *Chin J Exp Ophthalmol*, 2004, 22(6): 561-564.
- [13] Wan Y, Shang J, Graham R, et al. Receptor recognition by novel coronavirus from Wuhan: An analysis based on decade-long structural studies of SARS [J/OL]. *J Virol*, 2020, pii: JVI.00127-20 [2020-02-19]. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/31996437>. DOI: 10.1128/JVI.00127-20.
- [14] Ismail AM, Lee JS, Lee JY, et al. Corrigendum: Adenoviromics: Mining the Human Adenovirus Species D Genome [J]. *Front Microbiol*, 2018, 9: 3005. DOI:10.3389/fmicb.2018.03005.
- [15] Lion T. Adenovirus infections in immunocompetent and immunocompromised patients [J]. *Clin Microbiol Rev*, 2014, 27(3): 441-462. DOI:10.1128/CMR.00116-13.
- [16] Chigbu DI, Labib BA. Pathogenesis and management of adenoviral keratoconjunctivitis [J]. *Infect Drug Resist*, 2018, 11: 981-993. DOI: 10.2147/IDR.S162669.
- [17] de Jong JC, Wigand R, Wadell G, et al. Adenovirus 37: identification and characterization of a medically important new adenovirus type of subgroup D [J]. *J Med Virol*, 1981, 7(2): 105-118. DOI:10.1002/jmv.1890070204.
- [18] Heim A, Ebnet C, Harste G, et al. Rapid and quantitative detection of human adenovirus DNA by real-time PCR [J]. *J Med Virol*, 2003, 70(2): 228-239. DOI:10.1002/jmv.10382.
- [19] Kaneko H, Maruko I, Iida T, et al. The possibility of human adenovirus detection from the conjunctiva in asymptomatic cases during nosocomial infection [J]. *Cornea*, 2008, 27(5): 527-530. DOI:10.1097/ICO.0b013e31816060bb.
- [20] Chandra N, Frängsmyr L, Imhof S, et al. Sialic acid-containing glycans as cellular receptors for ocular human adenoviruses: implications for tropism and treatment [J/OL]. *Viruses*, 2019, 11(5): pii: E395 [2020-02-19]. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/31035532>. DOI: 10.3390/v11050395.
- [21] Lee YC, Chen N, Huang IT, et al. Human adenovirus type 8 epidemic keratoconjunctivitis with large corneal epithelial full-layer detachment: an endemic outbreak with uncommon manifestations [J]. *Clin Ophthalmol*, 2015, 9: 953-957. DOI:10.2147/OPHT.S79697.
- [22] Yin-Murphy M, Goh KT, Phoon MC, et al. A recent epidemic of acute hemorrhagic conjunctivitis [J]. *Am J Ophthalmol*, 1993, 116(2): 212-217. DOI:10.1016/S0002-9394(14)71288-7.
- [23] Lukashov AN, Lashkevich VA, Koroleva GA, et al. Phylogenetic and serological characterization of echovirus 11 and echovirus 19 strains causing uveitis [J]. *Arch Virol*, 2002, 147(1): 131-142. DOI:10.1007/s705-002-8307-2.
- [24] Zhang N, Wang L, Deng X, et al. Recent advances in the detection of respiratory virus infection in humans [J]. *J Med Virol*, 2020, 92(4): 408-417. DOI:10.1002/jmv.25674.
- [25] Writing Committee of the Second World Health Organization Consultation on Clinical Aspects of Human Infection with Avian Influenza A (H5N1) Virus, Abdel-Ghaffar AN, Chotpitayasunondh T, et al. Update on avian influenza A (H5N1) virus infection in humans [J]. *N Engl J Med*, 2008, 358(3): 261-273. DOI:10.1056/NEJMra0707279.
- [26] Fouchier RA, Schneeberger PM, Rozendaal FW, et al. Avian influenza A virus (H7N7) associated with human conjunctivitis and a fatal case of acute respiratory distress syndrome [J]. *Proc Natl Acad Sci U S A*, 2004, 101(5): 1356-1361. DOI:10.1073/pnas.0308352100.
- [27] Tao Y, Chang LB, Zhao M, et al. Two cases of exudative retina detachment and uveitis following H1N1 influenza vaccination [J]. *Chin Med J (Engl)*, 2011, 124(22): 3838-3840.
- [28] Steptoe PJ, Scott JT, Semple MG. Reply to Lee and colleagues—Viral posterior uveitis [J]. *Surv Ophthalmol*, 2017, 62(6): 886-887. DOI:10.1016/j.survophthal.2017.06.002.
- [29] Shay DK, Holman RC, Roosevelt GE, et al. Bronchiolitis-associated mortality and estimates of respiratory syncytial virus-associated deaths among US children, 1979-1997 [J]. *J Infect Dis*, 2001, 183(1): 16-22. DOI:10.1086/317655.
- [30] Fujishima H, Okamoto Y, Saito I, et al. Respiratory syncytial virus and allergic conjunctivitis [J]. *J Allergy Clin Immunol*, 1995, 95(3): 663-667. DOI:10.1016/S0091-6749(95)70169-9.
- [31] Bitko V, Musiyenko A, Barik S. Viral infection of the lungs through the eye [J]. *J Virol*, 2007, 81(2): 783-790. DOI:10.1128/JVI.01437-06.
- [32] Gala CL, Hall CB, Schnabel KC, et al. The use of eye-nose goggles to control nosocomial respiratory syncytial virus infection [J]. *JAMA*, 1986, 256(19): 2706-2708.
- [33] Végő M, Hári-Kovács A, Roth HW, et al. Ophthalmological symptoms of measles and their treatment [J]. *Orv Hetil*, 2017, 158(39): 1523-1527. DOI:10.1556/650.2017.30852.
- [34] Perry RT, Halsey NA. The clinical significance of measles: a review [J]. *J Infect Dis*, 2004, 189 Suppl 1: S4-S16. DOI:10.1086/377712.
- [35] Kayıkçıoğlu O, Kir E, Söyler M, et al. Ocular findings in a measles epidemic among young adults [J]. *Ocul Immunol Inflamm*, 2000, 8(1): 59-62. DOI:10.1076/0927-3948(200003)8:11-sft059.
- [36] Best JM, Castillo-Solorzano C, Spika JS, et al. Reducing the global burden of congenital rubella syndrome: report of the World Health Organization Steering Committee On Research Related To Measles and Rubella Vaccines and Vaccination, June 2004 [J]. *J Infect Dis*, 2005, 192(11): 1890-1897. DOI:10.1086/497607.
- [37] Semba RD, Bloem MW. Measles blindness [J]. *Surv Ophthalmol*, 2004, 49(2): 243-255. DOI:10.1016/j.survophthal.2003.12.005.
- [38] Banatvala J E, Brown DWG. Rubella [J]. *Lancet*, 2004, 363(9415): 1127-1137.
- [39] Quentin CD, Reiber H. Fuchs heterochromic cyclitis: rubella virus antibodies and genome in aqueous humor [J]. *Am J Ophthalmol*, 2004, 138(1): 46-54. DOI:10.1016/j.ajo.2004.02.055.
- [40] Wang N, Luo C, Liu H, et al. Characterization of a New member of alphacoronavirus with unique genomic features in rhinolophus bats [J/OL]. *Viruses*, 2019, 11(4): pii: E379 [2020-02-19]. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/31022925>. DOI:10.3390/v11040379.
- [41] van der Hoek L. Human coronaviruses: what do they cause? [J]. *Antivir Ther*, 2007, 12(4 Pt B): 651-658.
- [42] Vabret A, Mourez T, Dina J, et al. Human coronavirus NL63, France [J]. *Emerg Infect Dis*, 2005, 11(8): 1225-1229. DOI:10.3201/eid1108.050110.
- [43] Loon SC, Teoh SC, Oon LL, et al. The severe acute respiratory syndrome coronavirus in tears [J]. *Br J Ophthalmol*, 2004, 88(7): 861-863. DOI:10.1136/bjo.2003.035931.
- [44] 尹胜杰, 张铭志. 暴发性流行性眼病病毒传播途径与眼病 [J]. *中华实验眼科杂志*, 2020, 38(2): 156-160. DOI:10.3760/cma.j.issn.2095-0160.2020.02.014.
- Yin SJ, Zhang MZ. New coronavirus pneumonia and outbreak epidemic virus and eye disease [J]. *Chin J Exp Ophthalmol*, 2020, 38(2): 156-160. DOI:10.3760/cma.j.issn.2095-0160.2020.02.014.

(收稿日期:2020-02-19)

(本文编辑:尹卫靖)