

7293-7302. DOI:10.1167/iovs.15-16616.

[41] Trosan P, Svobodova E, Chudickova M, et al. The key role of insulin-like growth factor I in limbal stem cell differentiation and the corneal wound-healing process [J]. *Stem Cells Dev*, 2012, 21 (18) : 3341-3350. DOI:10.1089/scd.2012.0180.

[42] Takano K, Watanabe-Takano H, Suetsugu S, et al. Nebulin and N-WASP cooperate to cause IGF-1-induced sarcomeric actin filament formation[J]. *Science*, 2010, 330(6010) : 1536-1540. DOI:10.1126/science.1197767.

[43] Parvaiz F, Manzoor S, Iqbal J, et al. Hepatitis C virus NS5A promotes insulin resistance through IRS-1 serine phosphorylation and increased gluconeogenesis [J]. *World J Gastroenterol*, 2015, 21 (43) : 12361-12369. DOI:10.3748/wjg.v21.i43.12361.

[44] Le L, Jiang B, Wan W, et al. Metabolomics reveals the protective of Dihydromyricetin on glucose homeostasis by enhancing insulin sensitivity[J/OL]. *Sci Rep*, 2016, 6 : 36184 [2018-02-23]. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/27796348>. DOI: 10.1038/srep36184.

[45] Sun K, Wang W, Wang C, et al. AGEs trigger autophagy in diabetic skin tissues and fibroblasts [J]. *Biochem Biophys Res Commun*, 2016, 471(3) : 355-360. DOI:10.1016/j.bbrc.2016.02.020.

[46] Grkovic S, O'Reilly VC, Han S, et al. IGFBP-3 binds GRP78, stimulates autophagy and promotes the survival of breast cancer cells exposed to adverse microenvironments [J]. *Oncogene*, 2013, 32 (19) : 2412-2420. DOI:10.1038/onc.2012.264.

[47] Ding M, Bruick RK, Yu Y. Secreted IGFBP5 mediates mTORC1-dependent feedback inhibition of IGF-1 signalling [J]. *Nat Cell Biol*, 2016, 18(3) : 319-327. DOI:10.1038/ncb3311.

[48] Stuard WL, Titone R, Robertson DM. Tear levels of insulin-like growth factor binding protein 3 correlate with subbasal nerve plexus changes in patients with type 2 diabetes mellitus [J]. *Invest Ophthalmol Vis Sci*, 2017, 58(14) : 6105-6112. DOI:10.1167/iovs.17-22425.

[49] Fodor M, Kolozsvári BL, Petrovski G, et al. Effect of contact lens wear on the release of tear mediators in keratoconus [J]. *Eye Contact Lens*, 2013, 39(2) : 147-152. DOI:10.1097/ICL.0b013e318273b35f.

[50] Ha NT, Nakayasu K, Murakami A, et al. Microarray analysis identified differentially expressed genes in keratocytes from keratoconus patients [J]. *Curr Eye Res*, 2004, 28 (6) : 373 - 379. DOI: 10.1080/02713680490502201.

[51] Tripathy S, Asaithambi K, Jayaram P, et al. Analysis of 17β-estradiol (E2) role in the regulation of corpus luteum function in pregnant rats: Involvement of IGFBP5 in the E2-mediated actions [J/OL]. *Reprod Biol Endocrinol*, 2016, 14 : 19 [2018-02-23]. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/27072650>. DOI:10.1186/s12958-016-0153-1.

[52] Peng L, Malloy PJ, Wang J, et al. Growth inhibitory concentrations of androgens up-regulate insulin-like growth factor binding protein-3 expression via an androgen response element in LNCaP human prostate cancer cells [J]. *Endocrinology*, 2006, 147(10) : 4599-4607. DOI:10.1210/en.2006-0560.

[53] Feldman ST, Gately D, Seely BL, et al. Stimulation of DNA synthesis and c-fos expression in corneal endothelium by insulin or insulin-like growth factor-I [J]. *Invest Ophthalmol Vis Sci*, 1993, 34(6) : 2105-2111.

[54] Huang SS, Ling TY, Tseng WF, et al. Cellular growth inhibition by IGFBP-3 and TGF-beta1 requires LRP-1 [J]. *FASEB J*, 2003, 17(14) : 2068-2081. DOI:10.1096/fj.03-0256com.

[55] Hwang JR, Huh JH, Lee Y, et al. Insulin-like growth factor-binding protein-5 (IGFBP-5) inhibits TNF-α-induced NF-κB activity by binding to TNFR1 [J]. *Biochem Biophys Res Commun*, 2011, 405(4) : 545-551. DOI:10.1016/j.bbrc.2011.01.064.

[56] Wang J, Zhou J, Powell-Braxton L, et al. Effects of *Igf1* gene deletion on postnatal growth patterns [J]. *Endocrinology*, 1999, 140 (7) : 3391-3394. DOI:10.1210/endo.140.7.7045.

[57] Bhattacharya A. Protein structures: Structures of desire [J]. *Nature*, 2009, 459(7243) : 24-27. DOI:10.1038/459024a.

(收稿日期:2019-04-20 修回日期:2020-02-09)

(本文编辑:张宇)

· 病例报告 ·

新型冠状病毒肺炎合并结膜炎三例

叶娅¹ 宋艳萍¹ 闫明¹ 胡城¹ 陈晓¹ 喻娟¹ 任星峰²

¹解放军中部战区总医院眼科 全军眼科中心,武汉 430070; ²解放军中部战区总医院肾病内科,武汉 430070

通信作者:宋艳萍,Email:songyanping@medmail.com.cn;任星峰,Email:renxf63@163.com

【摘要】 作为中国武汉新型冠状病毒肺炎(COVID-19)扩散以来工作在疫情暴发中心的第一线的眼科医务人员,我们于2020年1月10日至今在解放军中部战区总医院临床观察的30例COVID-19患者中发现3例COVID-19合并结膜炎者,其中1例以双眼结膜炎为首发症状,3d后发生呼吸道症状并确诊为COVID-19,另2例确诊为COVID-19,隔离治疗期间发生双眼结膜炎。3例患者结膜炎均表现为病毒性结膜炎体征,病情为轻度到中度,其中2例患者经抗病毒滴眼液治疗后7~10d症状消失,另1例患者因COVID-19重症离世而失访。另外27例确诊的轻中度COVID-19中有2例结膜囊拭子病毒核酸检测阳性,但并未发生结膜炎。

【关键词】 冠状病毒; 感染; 新型冠状病毒肺炎; 结膜炎

DOI:10.3760/cma.j.issn.2095-0160.2020.0006.

Novel coronavirus pneumonia combined with conjunctivitis; three cases report

Ye Ya¹, Song Yanping¹, Yan Ming¹, Hu Cheng¹, Chen Xiao¹, Yu Juan¹, Ren Xingfeng²

¹Department of Ophthalmology, Ophthalmology Center of PLA, Central Theater General Hospital of PLA,

Wuhan 430070, China; ²Department of Nephrology, Central Theater General Hospital of PLA, Wuhan 430070, China

Corresponding authors: Song Yanping, Email:songyanping@medmail.com.cn; Ren Xingfeng, Email:renxf63@163.com

[Abstract] Since January 2020, as ophthalmologists working at the center of the novel coronavirus pneumonia (COVID-19) outbreak in Wuhan, China, we found 3 cases in 30 COVID-19 patients with binocular conjunctivitis. Of them, one case visited for conjunctivitis as a first symptom and then diagnosed as COVID-19 three days later, and two cases visited for binocular conjunctivitis during the COVID-19 onset. In 3 patients, conjunctivitis was manifested as signs of viral conjunctivitis from mild to moderate. The symptoms of two patients disappeared after treatment of antiviral eyedrops for 7 to 10 days and another patient died of COVID-19. Interestingly, although we detected positive viral nucleic acid in the conjunctiva sacs of 2 of other 27 COVID-19 patients by using swabs and RT-PCR technology, no conjunctivitis occurred in these two patients.

[Key words] Coronavirus; Infection; Novel coronavirus pneumonia; Conjunctivitis

DOI:10.3760/cma.j.issn.2095-0160.2020.0006.

自 2019 年末新型冠状病毒肺炎 [2019 新型冠状病毒疾病 (corona virus disease-19, COVID-19)] 在我国武汉暴发以来, 作为在 COVID-19 诊疗一线的眼科医生, 我们于 2020 年 1 月 10 日至今在解放军中部战区总医院确诊的 30 例 COVID-19 患者中共发现 3 例 COVID-19 合并结膜炎者及 2 例结膜囊样本病毒核酸检测阳性但未发生结膜炎者, 现将 COVID-19 合并结膜炎者诊疗过程报道如下。

例 1 患者, 女, 67 岁, 武汉居民。患者于 2020 年 1 月 15 日无明显诱因出现双眼眼红、异物感 2 d, 就诊于解放军中部战区总医院眼科。患者就诊时诉轻度干咳、乏力 4 d, 无其他不适。患者既往有高血压病史 10 年, 长期口服降压药 (不详), 血压稳定。5 年前曾于解放军中部战区总医院眼科诊断为双眼葡萄膜炎, 经治疗后病情稳定, 病变无复发。眼部检查: 视力右眼 0.5, 左眼 0.4; 眼压右眼 13 mmHg (1 mmHg = 0.133 kPa), 左眼 15 mmHg。裂隙灯显微镜检查示双眼球结膜充血, 结膜囊内可见稀薄黏性分泌物, 角膜透明, 角膜后 KP(-), 房水清, 晶状体轻度混浊, 玻璃体絮状混浊。眼底检查见双眼视盘边界清, 色泽正常, 视网膜血管走行正常, 黄斑区未见出血、渗出及水肿。初步诊断: 双眼病毒性结膜炎。给予更昔洛韦滴眼液双眼点眼, 4 次/日; 左氧氟沙星滴眼液双眼点眼, 6 次/日; 更昔洛韦眼用凝胶涂双眼, 1 次/晚, 并建议患者到发热门诊进一步诊疗, 经临床检查和胸部 CT 检查确诊为 COVID-19 并进行相关治疗。2 月 16 日追踪患者病情, 患者家属告知患者因 COVID-19 于 2020 年 2 月 13 日离世。

例 2 患者, 男, 32 岁, 武汉居民。于 2020 年 1 月 20 日无明显诱因出现双眼眼红、痒、视物模糊 1 d 就诊于解放军中部战区总医院眼科。患者否认其他病史, 身体无明显不适。眼部专科检查: 视力右眼 0.8, 左眼 0.8; 眼压右眼 17 mmHg, 左眼 18 mmHg。双眼球结膜充血, 轻度水肿, 结膜囊内可见黏白色分泌物, 角膜透明, 角膜后 KP(-), 晶状体透明。眼底检查可见双眼视盘色泽正常, 边界清, 视网膜血管走行正常, 黄斑中心凹反光可见。初步诊断: 双眼病毒性结膜炎, 治疗方法同例 1。3 d 后患者电话告知因发热、咳嗽、乏力而疑似新型冠状病毒 (2019 novel coronavirus, 2019-nCoV) 感染, 在武汉市中心医院经临床检查、胸部 CT 检查确诊为 COVID-19 并入院进行隔离治疗。患者告知眼红情况较前好转, 嘱患者继续同前方法眼部治疗。经电话随访目前该患者临床治愈出院, 双眼无不适症状。

例 3 患者, 男, 16 岁, 武汉居民。患者于 2020 年 1 月 30 日在解放军中部战区总医院经临床检查和胸部 CT 检查确诊为 COVID-19 并入住隔离病房治疗。患者于 2020 年 2 月 2 日出现双眼眼红、痒、异物感症状, 结膜囊分泌物多, 视力无下降。眼科检查: 双眼球结膜充血, 结膜囊内稀薄水样分泌物, 角膜透明, 其他眼科检查因患者特殊原因无法完成。初步诊断: 双眼病毒性结膜炎。治疗方法同例 1。点眼后 3 d 患者双眼症状明显好转, 继续用药, 1 周后眼部不适症状完全消失。

我们隔离病区确诊的另 27 例轻中度 COVID-19 患者中, 2 例患者一次性结膜囊拭子病毒核酸检测结果阳性, 但未并出现结膜炎。

讨论: 2019-nCoV 属 β 冠状病毒属, 为有包膜的 RNA 病毒, 与 2003 年流行的严重急性呼吸综合征 (severe acute respiratory syndrome, SARS) 样冠状病毒 (bat-SL-CoVZC45) 基因组同源性高达 85% 以上^[1], 中间宿主尚未明确。文献报道 2019-nCoV 通过呼吸道分泌物排出, 呼吸道飞沫和接触传播是主要的传播途径^[2], 目前有文献报道在血液、唾液和粪便中分离到活病毒^[3], 同时在相对封闭的环境中长时间暴露于高浓度气溶胶情况下存在经气溶胶传播的可能^[4]。COVID-19 临床主要表现为呼吸道感染, 包括发热、咳嗽、乏力, 少数患者伴有腹泻等症状; 重症患者多在发病后 1 周出现呼吸困难和/或低氧血症; 极重症患者迅速进展为急性呼吸窘迫综合征、脓毒性休克、难以纠正的代谢性酸中毒以及凝血功能障碍等^[5]。

近期有报道提示, 2019-nCoV 可能引起结膜炎。眼表不仅是眼部与外界直接接触的组织, 同时也通过鼻泪管、鼻腔与呼吸道相通。文献报道, 采用 RT-PCR 法在个别 SARS 确诊患者泪液中可检测到 SARS-CoV 核酸阳性^[6], 提示冠状病毒有可能在泪液中存在。最近有报道显示在少数确诊的 COVID-19 合并结膜炎患者的结膜囊拭子样本中也发现病毒核酸检测结果阳性^[7-8], 为 2019-nCoV 眼表感染提供了客观证据。本文报道的例 2 患者出现结膜炎时全身无任何症状, 结膜炎为 COVID-19 的首发症状, 例 1 和例 3 患者结膜炎症状出现于 COVID-19 感染期间, 为 COVID-19 的伴随症状。

此外在我们负责的 2 个 COVID-19 隔离病区中, 我们选择了其中 1 个病区对已确诊的 27 例轻中度 COVID-19 患者行双眼结膜囊拭子病毒核酸检测, 发现了 2 例阳性者但未发生结膜炎, 患者目前仍处于 COVID-19 治疗过程中, 眼部表现有待进一步

步观察,另有 13 例重症 COVID-19 患者由专科医生给予插管和呼吸机治疗,因病情严重未进行结膜炎病史的询问和结膜囊拭子病毒核酸检测。因此,就我们的临床观察而言,COVID-19 患者眼表感染与 COVID-19 的关系以及 2019-nCoV 是否可通过眼表传播仍需要进一步研究。

本文报道的 3 例患者具有相似的临床表现,即眼红、眼痛、异物感、黏性或水样分泌物增多等,治疗后 1 周左右均可好转。研究表明,血管紧张素转化酶 2 (angiotensin converting enzyme 2, ACE2) 是可吸附并使 2019-nCoV 侵入组织的受体,ACE2 除在人 II 型肺泡上皮细胞表达量较高外,角膜和结膜组织也有表达^[9-10],谢立信教授团队的研究结果显示,人结膜上皮 ACE2 表达丰度高于角膜上皮,提示眼表组织也可能是新型冠状病毒眼部感染的潜在靶组织^[11]。

文献报道,SARS-CoV 疫情期间冠状病毒的眼部感染比较少见^[11],而 2019-nCoV 眼部感染的临床和流行病学特征还不明晰,目前对于 COVID-19 尚没有特异性的抗病毒药物,对于 COVID-19 期间结膜炎的治疗更是缺少循证依据。本文报道的 3 例患者中有 1 例患者因病亡失访,另 2 例患者经过局部抗炎、抗病毒治疗后双眼结膜炎症状消失,但症状的消失究竟是因为疾病的自限性还是药物的作用尚不完全明了。遵照赫尔辛基宣言条例,我们尊重患者的个人意愿,未得到患者影像学资料,这是本报道的局限性所在。此外,因为本文报道的患者是武汉 COVID-19 暴发早期来诊者,故未行结膜囊拭子病毒核酸检测。

目前 2019-nCoV 眼部感染率尚不明确,但通过近来的研究报告和我们在临床中的观察发现了少数 COVID-19 患者的眼表感染。本文报道的例 1 和例 2 患者均首先到眼科就诊,接诊的 3 个眼科医生和 1 个护士均采取佩戴口罩、体积分数 75% 乙醇喷雾、洗手等防护措施,3 个医生至今均无任何不适。该护士血常规检查发现淋巴细胞计数和比例下降,经隔离对症联合中药服用(用药不详),目前恢复正常。因此眼科医务工作者在医疗工作中既要做好个人防护工作,同时也要总结 2019-nCoV 眼部感染的早期表现和临床特征,研究并确定快速检测方法,重点筛查首诊结膜炎患者,探讨 2019-nCoV 眼部感染率和传染的可能性及其防治措施。

利益冲突 本文作者对报道资料的真实性负责,所有作者均声明不存在任何利益冲突

参考文献

- [1] Zhu N, Zhang D, Wang W, et al. A novel coronavirus from patients with pneumonia in China, 2019 [J]. *N Engl J Med*, 2020, 382 (8): 727-733. DOI: 10.1056/NEJMoa2001017.
- [2] Li Q, Guan X, Wu P, et al. Early transmission dynamics in Wuhan, China, of novel coronavirus-infected pneumonia [J/OL]. *N Engl J Med*, 2020 [2020-02-20]. <https://www.nejm.org/doi/full/10.1056/NEJMoa2001316>. DOI: 10.1056/NEJMoa2001316.
- [3] Holshue ML, De Bolt C, Lindquist S, et al. First case of 2019 novel coronavirus in the United States [J/OL]. *N Engl J Med*, 2020 [2020-02-20]. <https://www.nejm.org/doi/full/10.1056/NEJMoa2001017>. DOI: 10.1056/NEJMoa2001017.
- [4] 国家卫生健康委员会. 新型冠状病毒肺炎诊疗方案(试行第六版) [S/OL]. 2020-02-19 [2020-02-20]. http://www.gov.cn/zhengce/2020-02/19/content_5480958.htm.
- [5] Huang C, Wang Y, Li X, et al. Clinical features of patients infected with 2019 novel coronavirus in Wuhan, China [J]. *Lancet*, 2020, 395 (10223): 497-506. DOI: 10.1016/S0140-6736(20)30183-5.
- [6] 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.
- [7] Zhou Y, Zeng Y, Tong Y, et al. Ophthalmologic evidence against the interpersonal transmission of 2019 novel coronavirus through conjunctiva [J/OL]. *New York: medRxiv*, 2020-02-12 [2020-02-20]. <https://doi.org/10.1101/2020.02.11.20021956>.
- [8] 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 [J/OL]. *中华实验眼科杂志*, 2020, 38 (2020-02-16) [2020-02-20]. <http://rs.yiigle.com/m/yufabiao/1181982.htm?from=singlemessage>. DOI: 10.3760/cma.j.issn.2095-0160.2020.0002. [网络预发表].
- [9] Zhao Y, Zhao Z, Wang Y, et al. Single-cell RNA expression profiling of ACE2, the putative receptor of Wuhan 2019-nCoV [J/OL]. *New York: bioRxiv*, 2020-01-26 [2020-02-20]. <https://www.biorxiv.org/content/10.1101/2020.01.26.919985v1>.
- [10] Zou X, Chen K, Zou JW, et al. The single-cell RNA-seq data analysis on the receptor ACE2 expression reveals the potential risk of different human organs vulnerable to Wuhan 2019-nCoV infection [J/OL]. *Front Med*, 2020-02-08 [2020-02-20]. <https://Front Med, 2020, 14>. DOI: 10.1007/s11684-020-0754-0.
- [11] 谢立信, 周庆军, 高华, 等. 加强新型冠状病毒眼部感染的基础和临床研究 [J/OL]. *中华眼科杂志*, 2020, 56 (00): E003-E003 [2020-02-20]. <http://rs.yiigle.com/yufabiao/1182287.htm>. DOI: 10.3760/cma.j.cn112142-20200219-00087.

(收稿日期: 2020-02-21 修回日期: 2020-02-24)

(本文编辑: 尹卫靖)

读者 · 作者 · 编者

本刊对论文中关键词的著录要求

本刊投稿的论文请分别在中英文摘要下方标引 3~5 个关键词以便于编制文献索引。关键词应选取能反映文章主题概念的词或词组,中英文关键词应一致。投稿作者可登陆 <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/mesh> 或 <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/query.fcgi?db=mesh> 网站从美国国立医学图书馆的 MeSH 数据库中选取关键词,其中文译名可参照中国医学科学院信息研究所编译的《医学主题词注释序贯表》。未被词表收录的新的专业术语(自由词)可直接作为关键词使用,但应排序在最后。中医药关键词应从中国中医科学院中医药信息研究所编写的《中医药主题词表》中选取。关键词中的缩写词应按《医学主题词注释序贯表》还原为全称,各关键词之间用“;”分隔。

(本刊编辑部)