

## 暴发性流行性疾病病毒传播途径与眼病

尹胜杰 综述 张铭志 审校

汕头大学·香港中文大学联合汕头国际眼科中心 515041

通信作者:张铭志, Email: zzm@jsiec.org

**【摘要】** 2019 年底,新型冠状病毒肺炎(NCP)在中国武汉快速传播,NCP 的主要传播途径和诊疗措施已成为中国和世界各级卫生组织关注和研究的热点,了解新型冠状病毒(2019-nCoV)的感染方式、传播途径和生物行为无疑是切断疫情扩散和医务人员防控的关键。2020 年 2 月 *Lancet* 曾发表了一篇通讯文章,通过 1 个个例以结膜炎首发的 NCP 患者回顾,提出不容忽视 2019-nCoV 通过眼表进行传播的问题,引起广泛关注。但由于目前尚缺乏 NCP 患者临床观察资料和实验室研究证据,因此 NCP 病原体感染与眼表感染的关系尚不明确。目前已有较多关于大型流行性疾病病毒感染与眼部疾病的研究。本文对各类暴发性流行性感染性疾病病毒感染的眼部表现进行综述,为 NCP 的防控提供参考依据。

**【关键词】** 新型冠状病毒;肺炎;流行病;病毒;感染;眼病

DOI: 10. 3760/cma. j. issn. 2095-0160. 2020. 02. 014

### New coronavirus pneumonia and outbreak epidemic virus and eye disease

Yin Shengjie, Zhang Mingzhi

Joint Shantou International Eye Center of Shantou University and the Chinese University of Hong Kong, Shantou 515041, China

Corresponding author: Zhang Mingzhi, Email: zzm@jsiec.org

**【Abstract】** Since the outbreak of the new coronavirus pneumonia (NCP) in Wuhan City, China, the main transmission mode as well as the diagnosis and treatment of NCP have become a focus of research in China and World Health Organization. Understanding the mode of infection, transmission and biological behavior of the novel coronavirus (2019-nCoV) is undoubtedly a key of cutting off the spread and prevention of the disease which doctors are fearing to be a worldwide epidemic. In February 2020, *Lancet* published a correspondence paper, which reviewed a case of NCP patient who first started with conjunctivitis, and raised the issue that the transmission of 2019-nCoV through the ocular surface must not be ignored, causing widespread concern. However, due to a lack of clinical observation data and laboratory research at present, the relationship between NCP pathogen infection and ocular surface infection is not completely clear. So far, there have been many studies and reports on the observation of large-scale epidemic virus infections and eye diseases. This article reviews the eye performance of various types of epidemic virus infections and provides a reference for NCP prevention and control.

**【Key words】** Novel coronavirus; Pneumonia; Epidemic; Virus; Infection; Eye disease

DOI: 10. 3760/cma. j. issn. 2095-0160. 2020. 02. 014

新型冠状病毒肺炎(novel coronavirus pneumonia, NCP)主要经呼吸道飞沫传播,亦可通过接触传播,如手触摸的物品被含病毒的飞沫污染,也可能通过气溶胶途径<sup>[1]</sup>。新型冠状病毒(2019-nCoV)及其他暴发性流行性病毒可导致系统性疾病并在全球范围内蔓延,严重者危及患者生命<sup>[2]</sup>。暴发性流行性疾病的病毒感染引起的眼部表现多样,而 NCP 感染与眼部疾病的关系尚不明确,目前仍缺乏 NCP 患者眼表样本的病毒分离资料和临床症状观察数据,因此了解以往引起流行性疾病的病毒在眼部的感染情况有助于对 2019-nCoV 眼部疾病防控的大致判断。本文对相关文献进行回溯和总结,为大家对 NCP 的防

控提供参考依据。

### 1 引起流行性疾病的相关病毒感染途径

流行性病毒主要包括呼吸道病毒和虫媒病毒两大类。常见的呼吸道病毒有腺病毒、流行性感病毒、呼吸道合胞病毒(respiratory syncytial virus, RSV)和冠状病毒(coronavirus, CoV),主要经呼吸道飞沫和接触途径传播,最近发现也不排除气溶胶传播途径,感染后轻者为流感样表现,重者引起肺炎,甚至导致急性呼吸衰竭<sup>[3]</sup>。虫媒病毒有登革热病毒(dengue virus, DENVs)、西尼罗河病毒(West Nile virus, WNVs)、基孔肯

雅热病毒 (chikungunya virus, CHIKV)、寨卡病毒 (Zika virus, ZIKV) 和埃博拉病毒 (Ebola virus, EboV), 这类病毒感染轻者为发热, 重者导致致命的全身性疾病<sup>[4]</sup>。

上述病毒除导致系统性疾病以外, 也可引起眼部病变。从解剖学上来讲, 眼部组织与呼吸道组织邻近并有密切关联, 一些病原体引起的呼吸道感染同时出现眼部病变, 眼表组织暴露于病原体环境中也可经眼途径导致呼吸道感染<sup>[3]</sup>。然而, 目前对某些呼吸道病毒或病毒亚群的向眼特性以及眼暴露于病毒引起呼吸道感染的机制尚未完全阐明。眼既能作为病毒复制的场所, 又能作为病毒引起呼吸道感染的传播方式, 这与眼和呼吸道的解剖关联以及细胞受体的结构和分布有关<sup>[3]</sup>。鼻泪管是连接眼和呼吸组织的解剖学桥梁, 泪道从眼表收集泪液并输送至下鼻道, 使病毒从眼组织向呼吸道组织引流<sup>[5]</sup>。当眼暴露于感染源时被结膜、巩膜和/或角膜组织所吸收, 部分流入鼻咽腔, 泪道上皮可能也有吸收能力, 此外鼻泪管上皮细胞内层的微绒毛可促进泪液的分泌和再吸收。眼黏膜的免疫系统由结膜、角膜、泪腺和泪道引流系统所组成, 其与鼻腔相关的淋巴组织在鼻泪管内的相互作用进一步为眼与呼吸道组织之间的免疫相互依赖性提供了支撑<sup>[6]</sup>。尽管泪液中有抗菌肽, 但研究发现在有症状的、慢性的和无症状的病毒感染者的泪液中有病毒存在<sup>[7-8]</sup>, 说明呼吸道感染后有眼部受累的可能性。

除眼与呼吸道之间有解剖关联外, 细胞受体的结构和分布系统可能与呼吸道病毒的嗜眼性有关。人类呼吸道和眼组织中均分布有携带末端唾液酸 (sialic acids, SA) 的宿主上皮细胞糖蛋白, 是几种呼吸道病毒的结合受体<sup>[9]</sup>。在人类,  $\alpha$ 2-6-SA 在鼻黏膜和气管中占主导地位, 而在下呼吸道组织和眼组织中  $\alpha$ 2-3-SA 含量更高<sup>[10]</sup>。人泪囊和鼻泪管的上皮细胞表达多种凝集素结合位点, 包括上述 2 种类型的 SA, 在泪道的上皮细胞和杯状细胞中可检测到 2-6-SA, 而 2-3-SA 仅限于上皮细胞<sup>[11]</sup>。病毒的组织嗜性与受体分布有关, 人流感病毒更趋向于  $\alpha$ 2-6-SA, 因此仅限于在上呼吸道复制, 而禽流感病毒优先结合  $\alpha$ 2-3-SA, 并能在下呼吸道组织中有效复制, 因为下呼吸道中这些受体普遍存在<sup>[5,12]</sup>。心脏和肺组织中血管紧张素转换酶 2 (angiotensinogen 2, ACE II) (SARS-CoV 细胞受体) 的位置可能会导致与该病毒相关的严重呼吸道疾病, 该受体也在人角膜、结膜上表达<sup>[13]</sup>。总的来说, 相关受体的存在才使得病毒具有向眼性, 但不能限制病毒首先经眼向眼外组织传播。

## 2 各种暴发性流行性病毒感染的眼部表现及可能机制

### 2.1 呼吸道病毒

**2.1.1 腺病毒** 人类腺病毒 (human adenovirus, HAdVs) 是非包膜双链 DNA 病毒, 根据其血清学、生化和遗传特性分为 7 种 (A~G) 和 88 型<sup>[14]</sup>。腺病毒感染与人类呼吸系统疾病有关。有十多种类型的 HAdVs 与常见眼部疾病有关, 其中第 1~5、7、8、11、14、19、22、37、42、48、53、54、56 和 64 型与急性结膜炎有关<sup>[14]</sup>; D 种腺病毒引起的人类疾病, 特别是血清型 8、19 和 37 与流行性角膜结膜炎有关, 具有高度传染性, 可发展为出血性结膜炎<sup>[15]</sup>。

**2.1.2 流行性感冒病毒** 流行性感冒病毒属于正粘病毒科。根据该病毒的免疫和生物学特性将其分为 A、B、C 型<sup>[16]</sup>, A 型和 B 型流行性感冒病毒每年都会引起流行性呼吸道疾病, 而 C 型病毒对人的影响较小<sup>[17]</sup>, 其中常导致感染的是 A 型<sup>[18]</sup>。

基于病毒表面的 2 种蛋白质不同可将 A 型流行性感冒病毒分为两类, 即血凝素 (H) 蛋白类和神经氨酸苷酶 (N) 蛋白类, H1N1 和 H3N2 被称为季节性流感 A 病毒亚型<sup>[19]</sup>。A 型引起的相关眼部感染常见, 多为轻度结膜炎<sup>[3]</sup>。2009 年 4 月墨西哥发现了一种新的源自猪的 H1N1 甲型流感病毒, 称为大流行 H1N1 (pH1N1), 人类感染后也有眼部并发症的报道<sup>[20]</sup>。在欧洲和北美, 人类感染 H7 亚型病毒后有 80% 的患者有结膜炎<sup>[21]</sup>, 当然也有仅导致呼吸道疾病而无眼病者<sup>[22]</sup>, 在感染或接触 H5N1 病毒的人群中同时出现结膜炎和呼吸道疾病者也有报道<sup>[23]</sup>。季节性流行性感冒病毒疫苗接种后也有出现眼部疾病者, 其表现多样, 包括结膜炎、前葡萄膜炎、视网膜炎、脉络膜炎、黄斑出血、黄斑水肿、视网膜血管炎、视神经视网膜炎、视神经炎、葡萄膜积液、急性眼眶炎等<sup>[3]</sup>。

最近的一项实验研究表明, 暴露于雾化的 H5N1 减毒活流感病毒疫苗个体有经眼传播至鼻咽组织的现象<sup>[24]</sup>, 一项研究采用 PCR 的方法在感染者眼结膜涂片发现了 H1N1 病毒<sup>[20]</sup>, 说明感染眼可能仅是病毒进入的部位而不是全身感染的证据。已有多项体外研究就眼细胞类型与流行性感冒病毒感染的许可性进行探讨, 发现人角膜和结膜上皮细胞允许流行性感冒病毒的复制, 视网膜色素上皮细胞和小梁网状细胞也是如此<sup>[3]</sup>。

**2.1.3 RSV** RSV 是一种无节段负链 RNA 病毒, 属副黏液病毒科。这种高度传染性病原体可感染上呼吸道和下呼吸道细胞, 是全世界儿童呼吸道感染性疾病的主要病原体, 据统计每年的相关性婴幼儿感染多达 10 万例<sup>[25]</sup>。结膜炎虽然不是该病的常规临床特征, 但与 RSV 感染同时发生结膜炎并不少见, 相关患者的眼表细胞和泪液中已分离出 RSV<sup>[26-27]</sup>。研究还表明, 采用眼保护措施后 RSV 院内传播减少, 进一步提示眼组织是 RSV 全身感染的入口<sup>[28]</sup>。RSV 可感染人角膜和结膜上皮细胞, 产生大量细胞因子和趋化因子, 特别是能激活核因子  $\kappa$ B 信号通路, 参与眼表炎症过程<sup>[29]</sup>。鼠接种眼 RSV 疫苗后发现, RSV 可通过眼感染途径引发呼吸道感染, 并可在眼组织中复制<sup>[30]</sup>。此外从牛和绵羊分离的 RSV 株可在小羊和牛中引发结膜炎和轻度呼吸道感染<sup>[31-32]</sup>, 证实 RSV 可在非人类物种中引起眼表炎症。

**2.1.4 CoV** 人 CoV (human CoV, HCoV) 为包膜单链 RNA 病毒, 可引起轻度上呼吸道感染<sup>[33]</sup>。20 世纪 60 年代曾鉴定出 2 种 HCoV, 即 HCoV-229e 和 HCoV-oc43, 近年来又鉴定出了 HCoV-HKU1 和 HCoV-nl63<sup>[3]</sup>。HCoV 具有很强的传染性, 是各年龄人群呼吸道感染的常见原因。HCoV-nl63 常引起上下呼吸道感染, 尤其是幼儿和免疫力低下的成年人, 患者中也有发生结膜炎者<sup>[34]</sup>。与其他 HCoV 相比, 2003 年引起流行的 SARS-CoV 可通过直接或间接接触的方式经眼、鼻或口腔黏膜进行传播<sup>[35]</sup>, 眼或黏膜暴露于外界环境中或缺乏眼罩的保护增加了

医护人员中的传播风险<sup>[36]</sup>。虽然 SARS-CoV 感染后的眼部症状尚未见报道,但动物实验模型可见结膜炎<sup>[37]</sup>。一项研究采用逆转录 PCR 检测法在 3 例发病 9 d 以内的患者泪液样本中检测到 SARS-CoV<sup>[38]</sup>。但是,也有报道表明确诊的 SARS 患者泪液和结膜刮取物中未检测到 SARS-CoV,眼部也无感染症状<sup>[39]</sup>。因此需要进一步探讨以确定这些研究结果间的差异究竟是假阴性结果所致还是样本采集的时间偏差所致。虽然眼样本中无 SARS-CoV 复制的证据,但这些研究仍然强调眼可能是 SARS-CoV 侵入的门户。

## 2.2 虫媒病毒

### 2.2.1 DENVs

登革热是热带和亚热带地区重要的蚊媒传染性疾 病之一。根据世界卫生组织的统计,每年有 5 000 万~1 亿人患登革热<sup>[40]</sup>。DENVs 是黄病毒科黄病毒属的单链 RNA 病毒,主要通过埃及伊蚊传播。DENVs 有 4 种血清型,包括 DEN-1、DEN-2、DEN-3、DEN-4<sup>[40]</sup>。登革热的表现多样,从无症状、自限性发热到更严重的疾病以及登革出血热和登革休克综合征,可导致多器官功能衰竭。登革热的发病率越来越高,有关其眼部并发症的报道也越来越多,尤其在东南亚国家。眼部表现可出现在发病各阶段,包括全身疾病消退后<sup>[40]</sup>。病毒直接入侵后在出现全身性症状(血小板减少症)的同时出现视觉异常症状,大约在发热发生后 7 d。也有研究表明,视网膜色素上皮(retinal pigment epithelium, RPE)是 DENVs 的攻击目标<sup>[41]</sup>,此外葡萄膜炎、视网膜血管炎、前葡萄膜炎和黄斑水肿等常在发热后 7 d 出现,符合免疫介导的疾病过程特征<sup>[40]</sup>,而登革热患者血清补体水平降低与登革热黄斑病之间的关联也证实了免疫介导机制<sup>[4]</sup>。登革热相关眼病的表现多种多样,可发生于任何年龄,但以 30 岁以下青少年中多见,无性别差异<sup>[40]</sup>。登革热相关眼病可单侧或双侧发生,患者发热和视觉症状出现间隔时间为 2 d~5 个月<sup>[40]</sup>,眼部症状包括结膜下出血、视神经病变和葡萄膜炎等,以结膜下出血更为常见,也有眼底出血者<sup>[40]</sup>。在 2004—2005 年新加坡登革热流行期间,大多数患者主诉视物模糊,1/3 的患者主诉视野缺损,其中又有 3/4 的患者出现黄斑水肿,2/3 的患者发生黄斑出血,1/4 的患者出现视网膜血管炎<sup>[42]</sup>。根据 OCT 影像表现,登革热相关黄斑病变表现为 3 种特征:1 型为弥漫性视网膜增厚,2 型为黄斑囊样水肿,3 型为眼睑炎伴视网膜外层增厚和高反射。所有患眼均出现暗点,随访 2 年,60% 的患眼仍存在暗点<sup>[43]</sup>。登革热相关眼部症状较复杂,确切机制仍不清楚,可能涉及多种因素。

### 2.2.2 WNVs

WNVs 是一种包膜单链 RNA 黄病毒,是日本脑炎病毒血清复合体中的一种,广泛分布于非洲、欧洲、澳大利亚和亚洲,1999 年已经在西半球广泛扩散,包括美国、加拿大、墨西哥、加勒比海以及南美洲部分地区<sup>[44]</sup>。该病毒通过库蚊传播给人类,野生鸟类是其宿主。人类的感染多表现为亚临床症状或发热<sup>[44-45]</sup>,眼部症状以双侧或单侧多灶性脉络膜视网膜炎常见,约 80% 的急性 WNVs 感染患者伴有神经系统疾病<sup>[46]</sup>。与 WNVs 感染相关的眼部疾病病程呈自限性,大多数患者的视力可恢复到基线水平。部分患者的视力丧失可能是由中央凹区脉络膜瘢痕、玻璃体出血、孔源性视网膜脱离、严重的缺血性

黄斑病变、视神经萎缩和后扣带皮层损伤所致<sup>[4]</sup>。

### 2.2.3 CHIKV

CHIKV 是托加病毒科甲病毒属的单链 RNA 病毒,经伊蚊传播,是以发热、皮疹及关节疼痛为主要特征的急性传染病<sup>[47]</sup>。1952 年首次在坦桑尼亚证实了基孔肯雅热的流行,主要在非洲和东南亚地区传播,近年来在印度洋地区造成大规模流行。该病导致的眼病可为单侧或双侧,可发生于全身疾病时或之后<sup>[47]</sup>。急性前葡萄膜炎和视网膜炎是基孔肯雅热的常见眼部表现,前、中、后和全葡萄膜炎均与 CHIKV 感染有关,但以前葡萄膜炎常见,既有肉芽肿性,也有非肉芽肿性,虹膜后粘连不常见<sup>[48]</sup>。基孔肯雅热视网膜炎常伴有轻度玻璃体炎,表现为视网膜后极区视网膜色泽变白以及视网膜周围及黄斑水肿<sup>[47]</sup>,其他眼部表现为视神经炎、角膜炎、巩膜炎、神经视网膜炎、视网膜中央动脉阻塞、渗出性视网膜脱离、睑裂闭合不全、第六对颅神经麻痹等<sup>[49]</sup>。

### 2.2.4 ZIKV

ZIKV 是一种单链 RNA 黄病毒。1947 年在乌干达首次发现,为 14 例人类感染病例,2007 年曾在密克罗尼西亚的雅普岛引起大流行,主要表现为皮疹、关节痛和结膜炎<sup>[50]</sup>。成人 ZIKV 感染的眼部并发症症状较轻微且具有自限性,常见症状为眼窝后疼痛和结膜炎,约有 40% 的 ZIKV 感染患者眼部受累<sup>[51]</sup>。ZIKV 感染者中葡萄膜炎罕见<sup>[42]</sup>。

### 2.2.5 EBoV

EBoV 是一种能引起人类和其他灵长类动物产生埃博拉出血热的烈性传染病病毒,其引起的埃博拉出血热(Ebola haemorrhagic fever, EBHF)是当今世界上最致命的病毒性出血热,2014—2016 年西非暴发的埃博拉病毒病(Ebola virus disease, EVD)疫情死亡者超过 11 000 人,感染者超过 28 000 人<sup>[52]</sup>。EBoV 属丝状病毒科,单股负链 RNA 病毒。结膜出血是 EVD 的早期征兆,刚果民主共和国的流行病中有 48%~58% 感染者有此症状<sup>[53]</sup>。据估计,EVD 幸存者中有 10%~34% 者会出现眼部炎症和导致视力丧失的眼部疾病<sup>[52]</sup>,约 40% 的 EBoV 感染幸存者在眼、睾丸、滑膜或脑膜等某些组织或器官出现炎症的复发,出现葡萄膜炎、滑膜炎、关节炎等症状,尽管一些患者血清病毒学检测结果呈阴性,但在疾病复发时细胞中通常检测到 EBoV RNA,复发组织样本中容易培养出 EBoV<sup>[54]</sup>,提示持续性或潜伏性感染是炎症复发的原因。EBoV 感染所致的眼部病变可能与免疫反应有关,采用免疫抑制药物可有效控制炎症证实了这一观点,此外抗病毒药物对葡萄膜炎有一定效果,表明病毒的细胞毒性或可能存在的病毒持续复制也是导致组织损伤的因素<sup>[55]</sup>。也有一些研究表明,EVD 眼部受累的发病机制是由于 EBoV 能够克服血-视网膜屏障,并持续存在于 RPE 细胞中所致<sup>[55]</sup>。西非 EDV 疫情流行之前,人们曾认为葡萄膜炎的发病机制可能是对 RNA 病毒抗原的迟发性变态反应,他们描述了病毒从血液中清除后 10 d 在体液中发现的 EBoV RNA,因此认为葡萄膜炎是病毒溶解作用的直接结果<sup>[55]</sup>。

## 3 关于 NCP 疫情中眼表感染问题

目前的临床观察表明,NCP 疫情中 2019-nCoV 主要是经过呼吸道飞沫传播、接触传播、手触摸被含病毒的飞沫污染的物品等,也不排除气溶胶传播途径。NCP 被认为是一种新的人类

感染  $\beta$  冠状病毒,与 SARS-CoV 基因组同源性高达 88%,病原体的结构分析表明,2019-nCoV 可能能够与人类的 ACE II 受体结合<sup>[56]</sup>。ACE II 广泛分布于人体各组织中,以肺毛细血管内皮细胞的 ACE 活性最高<sup>[57]</sup>,人体口、鼻、眼等器官中含 ACE II 受体的细胞暴露于外部环境,病毒可能通过这些途径造成感染并进一步在人群中传播。控制传染源、切断传染途径及保护易感人群是是当前抗 NCP 疫情的关键。

综述近年来关于各次大的病毒所致的流行病疫情发表的文献,可见暴发性的病毒感染有可能通过不同的机制导致眼部疾病或造成眼部感染,眼表是人体长期暴露于外界环境的主要组织,可能是病毒入侵的一道门户,甚至可能进一步产生呼吸道或其他器官的感染,或者作为宿主进行病毒复制。因此,对于在特定流行病疫区居住或从相关地区迁移者,发生眼部疾病,如结膜炎、葡萄膜炎、视网膜炎、脉络膜视网膜炎、视网膜血管炎、视神经病变或任何其他眼部炎症情况时应考虑存在病毒性传染病的可能。相反,对于不明原因的眼部结膜炎及眼病推荐采用眼液采样和分析特定病原体的方法确定感染病原。引起广泛传播的流行病的病毒一般具有较强的毒力和感染能力,由于目前尚缺少 NCP 患者眼部临床观察资料和相关的实验室研究证据,因此了解这些病毒感染的侵入途径、复制方式和持续存在的环境,认识各类病毒感染引起的眼部表现可为理性分析 NCP 与结膜炎的关系提供参考依据。

**利益冲突** 所有作者均声明不存在利益冲突

## 参考文献

- Li Q, Guan X, Wu P, et al. Early transmission dynamics in wuhan, china, of novel coronavirus-infected pneumonia [J/OL]. *New Eng J Med*, 2020 [2020-02-05]. [https://www.nejm.org/doi/full/10.1056/NEJMoa2001316?query=featured\\_home](https://www.nejm.org/doi/full/10.1056/NEJMoa2001316?query=featured_home). DOI: 10.1056/NEJMoa2001316.
- Huang C, Wang Y, Li X, et al. Clinical features of patients infected with 2019 novel coronavirus in Wuhan, China [J/OL]. *Lancet*, 2020 [2020-02-05]. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(20\)30183-5](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(20)30183-5). DOI: [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(20\)30183-5](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(20)30183-5).
- Belser 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.
- Khairallah M, Kahloun R. Ocular manifestations of emerging infectious diseases [J]. *Curr Opin Ophthalmol*, 2013, 24(6): 574-580. DOI: 10.1097/ICU.0b013e3283654e09.
- 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.
- Chentoufi AA, Dasgupta G, Nesburn AB, et al. Nasolacrimal duct closure modulates ocular mucosal and systemic CD4<sup>+</sup> 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.
- Kalkan A, Ozden M, Yilmaz T, et al. A case of mumps conjunctivitis: detection of the virus RNA by nested PCR in tear sample [J]. *Scand J Infect Dis*, 2004, 36(9): 697-700. DOI: 10.1080/00365540410022648.
- Feucht HH, Zöllner B, Schröter M, et al. Tear fluid of hepatitis C virus carriers could be infectious [J]. *J Clin Microbiol*, 1995, 33(8): 2202-2203.
- 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.
- Nicholls JM, Chan MC, Chan WY, et al. Tropism of avian influenza A (H5N1) in the upper and lower respiratory tract [J]. *Nat Med*, 2007, 13(2): 147-149. DOI: 10.1038/nm1529.
- Paulsen F, Thale A, Kohla G, et al. Functional anatomy of human lacrimal duct epithelium [J]. *Anat Embryol (Berl)*, 1998, 198(1): 1-12. DOI: 10.1007/s004290050160.
- Munster VJ, de Wit E, van Riel D, et al. The molecular basis of the pathogenicity of the Dutch highly pathogenic human influenza A H7N7 viruses [J]. *J Infect Dis*, 2007, 196(2): 258-265. DOI: 10.1086/518792.
- 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.
- Li D, Zhou JN, Li H, et al. An outbreak of epidemic keratoconjunctivitis caused by human adenovirus type 8 in primary school, southwest China [J/OL]. *BMC Infect Dis*, 2019, 19(1): 624 [2020-02-06]. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/31307413>. DOI: 10.1186/s12879-019-4232-8.
- Lenaerts L, De Clercq E, Naesens L. Clinical features and treatment of adenovirus infections [J]. *Rev Med Virol*, 2008, 18(6): 357-374. DOI: 10.1002/rmv.589.
- Mozhgan SH, Zarei GM, Moeini S, et al. Prevalence of human influenza virus in Iran; Evidence from a systematic review and meta-analysis [J]. *Microb Pathog*, 2018, 115: 168-174. DOI: 10.1016/j.micpath.2017.12.064.
- Webster RG, Govorkova EA. Continuing challenges in influenza [J]. *Ann N Y Acad Sci*, 2014, 1323: 115-139. DOI: 10.1111/nyas.12462.
- Lin YP, Gregory V, Bennett M, et al. Recent changes among human influenza viruses [J]. *Virus Res*, 2004, 103(1-2): 47-52. DOI: 10.1016/j.virusres.2004.02.011.
- Kloth C, Forler S, Gatidis S, et al. Comparison of chest-CT findings of Influenza virus-associated pneumonia in immunocompetent vs. immunocompromised patients [J]. *Eur J Radiol*, 2015, 84(6): 1177-1183. DOI: 10.1016/j.ejrad.2015.02.014.
- Mansour DE, El-Shazly AA, Elawamry AI, et al. Comparison of ocular findings in patients with H1N1 influenza infection versus patients receiving influenza vaccine during a pandemic [J]. *Ophthalmic Res*, 2012, 48(3): 134-138. DOI: 10.1159/000337138.
- Koopmans M, Wilbrink B, Conyn M, et al. Transmission of H7N7 avian influenza A virus to human beings during a large outbreak in commercial poultry farms in the Netherlands [J]. *Lancet*, 2004, 363(9409): 587-593. DOI: 10.1016/S0140-6736(04)15589-X.
- Ostrowsky B, Huang A, Terry W, et al. Low pathogenic avian influenza A (H7N2) virus infection in immunocompromised adult, New York, USA, 2003 [J]. *Emerg Infect Dis*, 2012, 18(7): 1128-1131. DOI: 10.3201/eid1807.111913.
- Abdel-Ghaffar AN, Chotpitayasunondh T, Gao Z, 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/NEJMr0707279.
- Belser JA, Gustin KM, Katz JM, et al. Influenza virus infectivity and virulence following ocular-only aerosol inoculation of ferrets [J]. *J Virol*, 2014, 88(17): 9647-9654. DOI: 10.1128/JVI.01067-14.
- Thompson WW, Shay DK, Weintraub E, et al. Mortality associated with influenza and respiratory syncytial virus in the United States [J]. *JAMA*, 2003, 289(2): 179-186. DOI: 10.1001/jama.289.2.179.
- Agius G, Dindinaud G, Biggar RJ, et al. An epidemic of respiratory syncytial virus in elderly people: clinical and serological findings [J]. *J Med Virol*, 1990, 30(2): 117-127. DOI: 10.1002/jmv.1890300208.
- 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.
- 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.
- Bitko V, Garmon NE, Cao T, et al. Activation of cytokines and NF-kappa B in corneal epithelial cells infected by respiratory syncytial virus: potential relevance in ocular inflammation and respiratory infection [J/OL]. *BMC Microbiol*, 2004, 4: 28 [2020-02-04].

- <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC481065/>. DOI: 10.1186/1471-2180-4-28.
- [30] 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.
- [31] Evermann JF, Liggitt HD, Parish SM, et al. Properties of a respiratory syncytial virus isolated from a sheep with rhinitis[J]. *Am J Vet Res*, 1985, 46(4): 947-951.
- [32] Khristozova S, Tsvetkov P, KhE K. Experimental infection of lambs with strains of the bovine respiratory syncytial virus[J]. *Vet Med Nauki*, 1985, 22(1): 31-35.
- [33] van der Hoek L. Human coronaviruses; what do they cause? [J]. *Antivir Ther*, 2007, 12(4 Pt B): 651-658.
- [34] 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.
- [35] Peiris JS, Yuen KY, Osterhaus AD, et al. The severe acute respiratory syndrome[J]. *N Engl J Med*, 2003, 349(25): 2431-2441.
- [36] Raboud J, Shigayeva A, McGeer A, et al. Risk factors for SARS transmission from patients requiring intubation: a multicentre investigation in Toronto, Canada [J/OL]. *PLoS One*, 2010, 5(5): e10717 [2020-02-05]. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC2873403/>. DOI: 10.1371/journal.pone.0010717.
- [37] Martina BE, Haagmans BL, Kuiken T, et al. Virology: SARS virus infection of cats and ferrets [J/OL]. *Nature*, 2003, 425(6961): 915 [2020-02-01]. <https://www.nature.com/articles/425915a>.
- [38] Chan WM, Yuen KS, Fan DS, et al. Tears and conjunctival scrapings for coronavirus in patients with SARS[J]. *Br J Ophthalmol*, 2004, 88(7): 968-969. DOI: 10.1136/bjo.2003.039461.
- [39] Yuen KS, Chan WM, Fan DS, et al. Ocular screening in severe acute respiratory syndrome[J]. *Am J Ophthalmol*, 2004, 137(4): 773-774. DOI: 10.1016/j.ajo.2003.09.060.
- [40] Somkijrungrong T, Kongwattananon W. Ocular manifestations of dengue [J]. *Curr Opin Ophthalmol*, 2019, 30(6): 500-505. DOI: 10.1097/ICU.0000000000000613.
- [41] da Silva PAN, Ito CRM, Barbosa MS, et al. Arboviruses (chikungunya, dengue, and Zika) associated with ophthalmic changes: a focus on aqueous fluid and vitreous humor [J/OL]. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis*, 2019, 1-7 [2020-02-05]. <https://link.springer.com/article/10.1007/s10096-019-03792-9>. DOI: 10.1007/s10096-019-03792-9.
- [42] Oliver GF, Carr JM, Smith JR. Emerging infectious uveitis: Chikungunya, dengue, Zika and Ebola: A review [J]. *Clin Exp Ophthalmol*, 2019, 47(3): 372-380. DOI: 10.1111/ceo.13450.
- [43] Teoh SC, Chee CK, Laude A, et al. Optical coherence tomography patterns as predictors of visual outcome in dengue-related maculopathy [J]. *Retina*, 2010, 30(3): 390-398. DOI: 10.1097/IAE.0b013e3181bd2fc6.
- [44] Murray KO, Walker C, Gould E. The virology, epidemiology, and clinical impact of West Nile virus: a decade of advancements in research since its introduction into the Western Hemisphere [J]. *Epidemiol Infect*, 2011, 139(6): 807-817. DOI: 10.1017/S0950268811000185.
- [45] Colpitts TM, Conway MJ, Montgomery RR, et al. West Nile Virus: biology, transmission, and human infection [J]. *Clin Microbiol Rev*, 2012, 25(4): 635-648. DOI: 10.1128/CMR.00045-12.
- [46] Khairallah M, Ben YS, Ladjimi A, et al. Chorioretinal involvement in patients with West Nile virus infection [J]. *Ophthalmology*, 2004, 111(11): 2065-2070. DOI: 10.1016/j.ophtha.2004.03.032.
- [47] Oliver GF, Carr JM, Smith JR. Emerging infectious uveitis: Chikungunya, dengue, Zika and Ebola: A review [J]. *Clin Exp Ophthalmol*, 2019, 47(3): 372-380. DOI: 10.1111/ceo.13450.
- [48] Agahan AL, Torres J, Fuentes-Páez G, et al. Intraocular inflammation as the main manifestation of Rickettsia conorii infection [J]. *Clin Ophthalmol*, 2011, 5: 1401-1407. DOI: 10.2147/OPHT.S21257.
- [49] Mahendradas P, Avadhani K, Shetty R. Chikungunya and the eye: a review [J/OL]. *J Ophthalmic Inflamm Infect*, 2013, 3(1): 35 [2020-02-08]. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23514031>. DOI: 10.1186/1869-5760-3-35.
- [50] Duffy MR, Chen TH, Hancock WT, et al. Zika virus outbreak on Yap Island, Federated States of Micronesia [J]. *N Engl J Med*, 2009, 360(24): 2536-2543. DOI: 10.1056/NEJMoa0805715.
- [51] Cerbino-Neto J, Mesquita EC, Souza TM, et al. Clinical manifestations of Zika virus infection, Rio de Janeiro, Brazil, 2015 [J]. *Emerg Infect Dis*, 2016, 22(7): 1318-1320. DOI: 10.3201/eid2207.160375.
- [52] Sneller MC, Reilly C, Badio M, et al. A longitudinal study of Ebola sequelae in Liberia [J]. *N Engl J Med*, 2019, 380(10): 924-934. DOI: 10.1056/NEJMoa1805435.
- [53] Bwaka MA, Bonnet MJ, Calain P, et al. Ebola hemorrhagic fever in Kikwit, Democratic Republic of the Congo: clinical observations in 103 patients [J]. *J Infect Dis*, 1999, 179 Suppl 1: S1-7. DOI: 10.1086/514308.
- [54] Forrester JV. Ebola virus and persistent chronic infection: when does replication cease? [J]. *Ann Transl Med*, 2018, 6(Suppl 1): S39. DOI: 10.21037/atm.2018.09.60.
- [55] Varkey JB, Shantha JG, Crozier I, et al. Persistence of Ebola virus in ocular fluid during convalescence [J]. *N Engl J Med*, 2015, 372(25): 2423-2427. DOI: 10.1056/NEJMoa1500306.
- [56] Lu R, Zhao X, Li J, et al. Genomic characterisation and epidemiology of 2019 novel coronavirus: implications for virus origins and receptor binding [J/OL]. *Lancet*, 2020, pii: S0140-6736(20)30251-8 [2020-02-04]. [https://www.thelancet.com/journals/lancet/article/PIIS0140-6736\(20\)30251-8/fulltext](https://www.thelancet.com/journals/lancet/article/PIIS0140-6736(20)30251-8/fulltext). DOI: 10.1016/S0140-6736(20)30251-8.
- [57] Imai Y, Kuba K, Ohto-Nakanishi T, et al. Angiotensin-converting enzyme 2 (ACE2) in disease pathogenesis [J]. *Circ J*, 2010, 74(3): 405-410. DOI: 10.1253/circj.ej-10-0045.

(收稿日期:2020-02-10)

(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《医学主题词注释表》还原为全称,各关键词之间用“;”分隔。

(本刊编辑部)