

· 临床研究 ·

新型冠状病毒感染相关蛋白 ACE2 和 TMPRSS2 在人结膜组织中的表达及意义

刘辉¹ 李元朋¹ 杨菁茹¹ 任雨洁¹ 王伟伟² 蔡凤梅¹ 夏益敏¹ 王佳¹ 王卉芳¹¹西安市人民医院 西安市第四医院病理科,西安 710004;²西安市人民医院 西安市第四医院眼科,西安 710004

通信作者:王卉芳,Email:1248038151@qq.com

【摘要】 目的 探讨新型冠状病毒肺炎(COVID-19)病毒感染相关蛋白血管紧张素转换酶 2(ACE2)和跨膜丝氨酸蛋白酶 2(TMPRSS2)在人眼部结膜组织中的表达及其临床意义。**方法** 收集 2019 年 6 月至 2020 年 6 月于西安市人民医院眼科手术切除的人体结膜组织标本 50 例,包括正常结膜组织 10 例、结膜乳头状瘤组织 15 例、结膜色素痣组织 15 例和结膜囊肿 10 例,并收集 10 例因外伤摘除眼球的角膜组织作为对照。采用免疫组织化学法对不同眼表组织标本中 ACE2 和 TMPRSS2 阳性表达进行定位,并对其表达强度进行比较。**结果** ACE2 和 TMPRSS2 均表达于正常结膜上皮细胞、结膜乳头状瘤上皮细胞、结膜色素痣上皮细胞和结膜囊肿囊壁细胞中,ACE2 主要表达于结膜上皮的表层细胞和中间层细胞,在基底细胞和杯状细胞不表达,TMPRSS2 表达于全层细胞,二者在结膜组织中的阳性表达率均为 100%;ACE2 和 TMPRSS2 在正常结膜组织、结膜乳头状瘤、结膜色素痣和结膜囊肿中的表达强度比较,差异均无统计学意义(均 $P>0.05$);ACE2 和 TMPRSS2 在角膜组织中均为弱阳性表达,二者在不同结膜组织中中度阳性和强阳性表达例数增多。ACE2 和 TMPRSS2 在正常结膜组织、结膜乳头状瘤、结膜色素痣和结膜囊肿中不同强度等级表达例数与角膜组织比较,差异均有统计学意义(ACE2: $Z = -3.473, -4.183, -3.970, -3.873$, 均 $P<0.01$; TMPRSS2: $Z = -4.119, -4.472, -4.443, -4.147$, 均 $P<0.001$)。**结论** COVID-19 病毒感染相关受体蛋白 ACE2 和 TMPRSS2 表达于眼表结膜组织中,为 COVID-19 经眼表的感染途径提供了组织学证据。

【关键词】 新型冠状病毒肺炎; 结膜; 血管紧张素转换酶 2; 跨膜丝氨酸蛋白酶 2**基金项目:** 西安市第四医院科研孵化基金项目(FZ-38)

DOI:10.3760/cma.j.cn115989-20210126-00065

Distribution of COVID-19 transmission-related receptors ACE2 and TMPRSS2 in human conjunctival tissue and its significance

Liu Hui¹, Li Yuanpeng¹, Yang Jingru¹, Ren Yujie¹, Wang Weiwei², Cai Fengmei¹, Xia Yimin¹, Wang Jia¹, Wang Huifang¹¹Department of Pathology, Xi'an People's Hospital, Xi'an Fourth Hospital, Xi'an 710004, China; ²Department of Ophthalmology, Xi'an People's Hospital, Xi'an Fourth Hospital, Xi'an 710004, China

Corresponding author: Wang Huifang, Email:1248038151@qq.com

[Abstract] Objective To investigate the expression of coronavirus disease 2019 (COVID-19) transmission-related receptors angiotensin-converting enzyme 2 (ACE2) and transmembrane serine protease 2 (TMPRSS2) in human conjunctival tissue and its clinical significance. **Methods** Fifty human conjunctival tissue specimens from 50 patients including 10 normal conjunctival tissues, 15 conjunctival papilloma tissues, 15 conjunctival nevus tissues and 10 conjunctival cyst tissues were collected from June 2019 to June 2020 at Xi'an People's Hospital. Ten corneal tissue samples from 10 patients with eyes removed due to trauma were collected as control. The distribution of ACE2 and TMPRSS2 in different corneal tissues was detected by the immunohistochemistry. The expression of ACE2 and TMPRSS2 was scored and compared. Reuse of the human samples and the research protocol was approved by an Ethics Committee of Xi'an People's Hospital (No. 20190022). Written informed consent was obtained from each patient. **Results** ACE2 and TMPRSS2 were both expressed in normal conjunctival epithelium, epithelial cells in conjunctiva papilloma and conjunctival nevus, and cells in conjunctiva cyst wall. ACE2 was mainly distributed in the superficial and intermediate cells of conjunctival epithelium, but not in the basal cells and goblet cells. TMPRSS2 was found in different layers of cells. The positive expression rates of ACE2 and TMPRSS2 in conjunctiva were both

100%. There was no significant difference in the expression intensity of ACE2 and TMPRSS2 among normal conjunctival tissue, conjunctival papilloma, conjunctival nevus and conjunctival cyst (all at $P > 0.05$). Weakly expressed in corneal tissues, ACE2 and TMPRSS2 were more moderately and strongly expressed in conjunctival tissues. There were significant differences in the number of differently graded ACE2 and TMPRSS2 expression between normal conjunctival tissues, conjunctival papilloma, conjunctival nevus, conjunctival cyst and corneal tissues (ACE2: $Z = -3.473, -4.183, -3.970, -3.873$, all at $P < 0.01$; TMPRSS2: $Z = -4.119, -4.472, -4.443, -4.147$, all at $P < 0.001$). **Conclusions** COVID-19 transmission-related receptors ACE2 and TMPRSS2 are expressed in human conjunctival tissue, which provides organological evidence for ocular surface transmission of COVID-19.

[Key words] COVID-19; Conjunctiva; Angiotensin-converting enzyme 2; Transmembrane serine protease 2

Fund program: Research and Incubation Fund Project of Xi'an Fourth Hospital (FZ-38)

DOI: 10.3760/cma.j.cn115989-20210126-00065

新型冠状病毒肺炎 (coronavirus disease 2019, COVID-19) 主要通过飞沫、密切接触或气溶胶等途径传播,引起人体呼吸道感染和肺部炎症,可迅速发展为急性呼吸窘迫综合征、脓毒血症休克及多器官衰竭。国际病毒分类学委员会宣布 COVID-19 病毒的英文名为 severe acute respiratory syndrome coronavirus 2 (SARS-CoV-2), 研究显示 SARS-CoV-2 与 SARS-CoV 相似,与宿主细胞上的血管紧张素转换酶 2 (angiotensin-converting enzyme 2, ACE2) 受体具有很高的亲和力,可利用包膜上刺突蛋白(S 蛋白)靶向结合宿主细胞上的 ACE2 受体,并通过宿主细胞跨膜丝氨酸蛋白酶 2 (transmembrane serine protease 2, TMPRSS2) 进一步切割激活,介导病毒进入宿主细胞,ACE2 和 TMPRSS2 在 COVID-19 感染过程中发挥重要作用^[1-3]。结膜和角膜等眼表组织直接暴露于外界, SARS-CoV-2 是否可以通过眼表感染人体需要更多实验数据支持。本研究拟探讨 ACE2 和 TMPRSS2 在人眼部结膜组织中的表达及其临床意义,以期 SARS-CoV-2 是否可以通过眼表组织感染人体提供更多病理学资料。

1 材料与方法

1.1 材料

1.1.1 组织标本来源及分组 收集 2019 年 6 月至 2020 年 6 月于西安市人民医院眼科切除的人体结膜组织标本 50 例(正常结膜组织 10 例,结膜乳头状瘤 15 例,结膜色素痣 15 例,结膜囊肿 10 例)作为试验组,年龄 23~75 岁,平均 48.3 岁,并收集 10 例人角膜组织作为对照组,年龄 28~61 岁,平均 44.7 岁。本研究正常结膜取材自结膜良性病变周边正常结膜组织,角膜组织均取材自因外伤摘除眼球组织,角膜组织保存完好。本研究方案经西安市人民医院伦理委员会审核批准(批文号:20190022),病理标本使用均得到患者知情同意,患者自愿签署知情同意书。所有切片均

由 2 位经验丰富的病理医师重新阅片,收集所有病例的临床资料。

1.1.2 主要试剂及仪器 兔单克隆 ACE2 抗体(ab108252)、兔单克隆 TMPRSS2 抗体(ab109131)(美国 Abcam 公司);LEICA 免疫组织化学显色试剂盒(100203040113)(德国徕卡生物系统有限公司)。LEICA BOND-MAX 全自动免疫组化仪(德国徕卡生物系统有限公司)。

1.2 方法

1.2.1 免疫组织化学法测定 ACE2 和 TMPRSS2 的表达 所有组织均经质量分数 10% 中性甲醛固定,石蜡包埋,连续 4 μm 厚切片,采用 EnVision 法染色,使用 LEICA BOND-MAX 全自动免疫组化机,具体操作步骤严格按照试剂盒说明书进行,ACE2 采用肾组织作为阳性对照, TMPRSS2 采用前列腺癌组织作为阳性对照,阴性对照均采用磷酸盐缓冲液代替一抗进行。ACE2 抗体稀释比例为 1:200, TMPRSS2 抗体稀释比例为 1:1 000。

1.2.2 免疫组织化学结果判断 ACE2 和 TMPRSS2 阳性结果判读标准为 ACE2 和 TMPRSS2 阳性染色定位于细胞浆和细胞膜,呈棕黄色颗粒,按照着色程度未着色为 0 分,黄色为 1 分,棕黄色为 2 分,棕褐色为 3 分;阳性细胞百分比 < 10% 为 0 分, 10%~25% 为 1 分, 26%~50% 为 2 分, 51%~75% 为 3 分, > 75% 为 4 分。每张切片根据其着色程度得分和阳性细胞百分比得分相乘所得分值分为 4 级:0 分为阴性(-), 1~4 分为弱阳性(+), 5~8 分为中度阳性(++), 9~12 分为强阳性(+++)^[4]。

1.3 统计学方法

采用 SPSS 22.0 统计学软件进行统计分析。计数资料数据以频数表示,2 个组间等级资料的比较采用 Mann-Whitney 秩和检验。 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 ACE2 在人结膜组织中的表达

ACE2 在试验组 50 例结膜组织中呈中-强阳性表达(++~+++), 阳性表达率为 100%, 主要定位于细胞膜和细胞质, 表达于正常结膜上皮细胞、结膜色素痣上皮细胞、结膜乳头状瘤上皮细胞和结膜囊肿囊壁细胞(图 1A~D), ACE2 在结膜上皮的表层细胞和中间层细胞呈阳性表达, 基底层细胞和杯状细胞不表达(图 1E), 在正常结膜、结膜乳头状瘤、结膜色素痣和结膜囊肿中的表达均无显著差异。对照组中 ACE2 仅表达于正常角膜表层细胞, 基底层细胞未见表达(图 1F)。

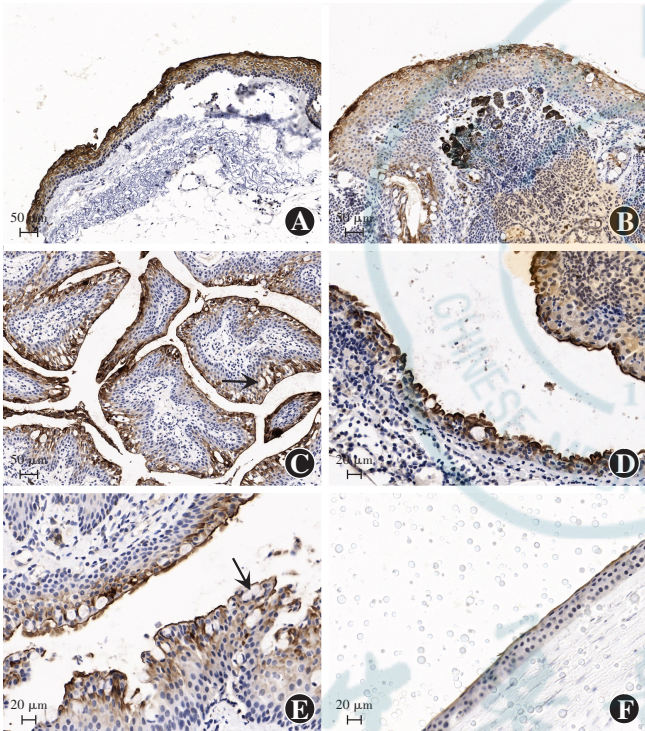


图 1 ACE2 在人结膜组织中的表达 A: ACE2 在正常结膜组织中呈阳性表达(EnVision ×200, 标尺=50 μm) B: ACE2 在结膜色素痣结膜上皮中呈阳性表达(EnVision ×200, 标尺=50 μm) C: ACE2 在结膜乳头状瘤中呈阳性表达, 在杯状细胞中不表达(箭头)(EnVision ×200, 标尺=50 μm) D: ACE2 在结膜囊肿囊壁的表层细胞中呈强阳性表达(EnVision ×400, 标尺=20 μm) E: ACE2 在正常结膜组织中的杯状细胞不表达(箭头)(EnVision ×400, 标尺=20 μm) F: ACE2 在角膜组织中的表层上皮细胞呈弱阳性表达, 中间层及基底层细胞未见表达(EnVision ×400, 标尺=20 μm)

Figure 1 ACE2 expression in human conjunctival tissue A: Positive staining for ACE2 in normal conjunctival tissue (EnVision ×200, bar=50 μm) B: Positive staining for ACE2 in the epithelium of conjunctival nevus (EnVision ×200, bar=50 μm) C: Positive staining for ACE2 in conjunctival papilloma and negative staining in goblet cell (arrow) (EnVision ×200, bar=50 μm) D: Strong positive staining for ACE2 in the superficial cells in conjunctival cyst wall (EnVision ×400, bar=20 μm) E: Negative staining for ACE2 in the goblet cell (arrow) in normal conjunctival tissue (EnVision ×400, bar=20 μm) F: Weak positive staining for ACE2 in the superficial epithelial cell and negative staining for ACE2 in the intermediate and basal cells in corneal tissue (EnVision ×400, bar=20 μm)

2.2 TMPRSS2 在人结膜组织中的表达

TMPRSS2 在试验组 50 例结膜组织中呈弱-强阳性表达(+~+++), 阳性表达率为 100%, 主要定位于细胞质, 表达于正常结膜上皮细胞、结膜色素痣上皮细胞、结膜乳头状瘤上皮细胞和结膜囊肿囊壁细胞, TMPRSS2 在结膜上皮细胞全层表达并表达于杯状细胞(图 2), 在正常结膜、结膜乳头状瘤、结膜色素痣和结膜囊肿中的表达均无明显差异。

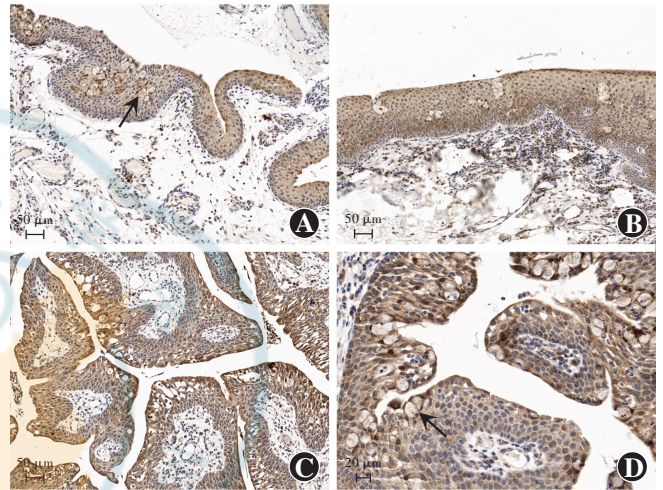


图 2 TMPRSS2 在人结膜组织中表达 A: TMPRSS2 在正常结膜组织中表面上皮及杯状细胞(箭头)均呈阳性表达(EnVision ×200, 标尺=50 μm) B: TMPRSS2 在结膜色素痣的结膜上皮细胞中呈阳性表达(EnVision ×200, 标尺=50 μm) C: TMPRSS2 在结膜乳头状瘤中呈阳性表达(EnVision ×200, 标尺=50 μm) D: TMPRSS2 在结膜乳头状瘤杯状细胞呈阳性表达(箭头)(EnVision ×400, 标尺=20 μm)

Figure 2 TMPRSS2 expression in human conjunctival tissue A: Positive staining for TMPRSS2 in the superficial epithelial cell and goblet cell (arrow) in normal conjunctival tissue (EnVision ×200, bar=50 μm) B: Positive staining for TMPRSS2 in conjunctival nevus (EnVision ×200, bar=50 μm) C: Positive staining for TMPRSS2 in conjunctival papilloma (EnVision ×200, bar=50 μm) D: Positive staining for TMPRSS2 in goblet cells (arrow) in conjunctival papilloma (EnVision ×400, bar=20 μm)

2.3 ACE2 和 TMPRSS2 在不同患者结膜组织与角膜组织中表达比较

所检测的 60 例患者均无感染 SARS-CoV-2 的病史, ACE2 和 TMPRSS2 在不同结膜组织中表达强度比较, 差异均无统计学意义(均 $P>0.05$)。ACE2 和 TMPRSS2 在角膜组织中均为弱阳性表达, 二者在正常结膜组织、结膜乳头状瘤、结膜色素痣和结膜囊肿中中度阳性和强阳性表达例数增多, 二者在正常结膜、结膜乳头状瘤、结膜色素痣、结膜囊肿中不同强度等级表达例数与角膜组织比较, 差异均有统计学意义(ACE2: $Z = -3.473$ 、 -4.183 、 -3.970 、 -3.873 , 均 $P < 0.01$; TMPRSS2: $Z = -4.119$ 、 -4.472 、 -4.443 、 -4.147 , 均 $P < 0.001$)(表 1, 2)。

表 1 ACE2 在不同结膜组织与角膜组织中的表达
Table 1 ACE2 expression in corneal and different conjunctival tissues

组织	例数	不同强度等级的表达例数		
		+	++	+++
角膜	10	10	0	0
正常结膜	10	2	6	2
结膜乳头状瘤	15	1	9	5
结膜色素痣	15	2	10	3
结膜囊肿	10	1	8	1

注:ACE:血管紧张素转换酶

Note:ACE:angiotensin-converting enzyme

表 2 TMPRSS2 在不同结膜组织与角膜组织中的表达
Table 2 TMPRSS2 expression in corneal and different conjunctival tissues

组织	例数	不同强度等级的表达例数		
		+	++	+++
角膜	10	10	0	0
正常结膜	10	0	6	4
结膜乳头状瘤	15	0	10	5
结膜色素痣	15	0	9	6
结膜囊肿	10	0	7	3

注:TMPRSS:跨膜丝氨酸蛋白酶

Note:TMPRSS:transmembrane serine protease

3 讨论

SARS-CoV-2 主要通过飞沫、密切接触或气溶胶等途径传播,眼表直接接触外界空气,是否可以作为 COVID-19 感染途径目前存在争议。Deng 等^[5]在恒河猴结膜接种 SARS-CoV-2 后 1 d,其结膜拭子即呈阳性,1~7 d 内其鼻拭子和咽拭子均呈阳性,说明恒河猴可以通过结膜途径感染 SARS-CoV-2,并可以从结膜转移到鼻腔和呼吸道等组织,感染后 7 d 尸检结果发现病毒主要分布于泪腺、视神经和结膜组织。Xia 等^[6]从 COVID-19 患者泪液和结膜分泌物中检测到 SARS-CoV-2。COVID-19 患者可伴有或以结膜症状作为首发表现^[7-8]。Chen 等^[9]在对 535 例 COVID-19 患者的研究中发现 27 例患者出现结膜充血,4 例以结膜充血为首发症状,332 例患者曾有过手-眼接触史且接触史与结膜充血独立相关,一些 COVID-19 患者患有结膜炎、干眼和角膜炎等慢性眼病。Wu 等^[10]研究发现,38 例 COVID-19 患者中有 12 例患者伴有结膜炎,2 例结膜组织中检测到 SARS-CoV-2 提示 SARS-CoV-2 通过眼表传染人体存在可能性。

但目前也有研究者对于 SARS-CoV-2 是否可以通

过眼表感染人体存在质疑,Liang 等^[11]分析了 37 例 COVID-19 患者的结膜拭子样本,3 例患者伴结膜炎症状,仅在 1 例不伴结膜炎的患者结膜拭子样本中检测到 SARS-CoV-2。Peng 等^[12]也将结膜炎归属为“巧合事件”,认为 SARS-CoV-2 感染与结膜炎间不存在因果关系。Aiello 等^[13]回顾性分析 SARS-CoV-2 与眼部组织及分泌物相关性文献,发现有 3 例伴有结膜炎的患者泪液中 SARS-CoV-2 检测阳性、14 例伴有结膜炎患者泪液 SARS-CoV-2 检测阴性和 8 例泪液 SARS-CoV-2 检测阳性而未合并结膜炎,认为虽然大部分研究存在争议,但基于患者的结膜分泌物和泪液 SARS-CoV-2 检测阳性,仍不能排除 COVID-19 可能通过眼部作为辅助传播途径。

既往部分研究显示在动物结膜、角膜和泪腺腺泡均存在 ACE2 和 TMPRSS2 的表达,Zhou 等^[14]采用免疫组织化学和 Western blot 法检测了人体组织中 ACE2 和 TMPRSS2 的表达,发现二者在结膜和角膜上皮细胞中恒定表达,但在杯状细胞中不表达,认为 SARS-CoV-2 可能通过结膜上皮细胞感染人体。Collin 等^[15]研究也发现在成人结膜、角膜和角膜缘中存在 ACE2 和 TMPRSS2 阳性表达,认为眼表上皮组织为 SARS-CoV-2 进入人体可能提供了新的途径。本研究采用免疫组织化学法检测发现 ACE2 和 TMPRSS2 在人结膜和正常角膜组织中均有不同程度表达,与上述各研究结果一致;本研究还发现 ACE2 和 TMPRSS2 在正常结膜、结膜色素痣、结膜乳头状瘤和结膜囊肿中的表达无明显差异,提示存在被 SARS-CoV-2 感染的可能性。但 Lange 等^[16]采用 RNA 测序和免疫组织化学方法检测 38 份结膜组织中 ACE2 和 TMPRSS2 的表达情况,未发现在正常或异常结膜组织中存在 ACE2 的表达,与 Xiang 等^[17]的实验结果一致。Ma 等^[18]采用逆转录 PCR 技术检测人结膜、翼状胬肉细胞系和鼠角膜组织中 ACE2 和 TMPRSS2 的表达,结果显示结膜细胞被 SARS-CoV-2 感染的概率较低,而翼状胬肉则更可能被 SARS-CoV-2 感染,鼠的角膜组织中发现较高且恒定的 ACE2 和 TMPRSS2 表达,提示 SARS-CoV-2 可能更容易通过角膜组织感染人体。目前大部分研究支持人结膜组织中存在 ACE2 和 TMPRSS2 表达的结论,个别实验结果的差异性可能与所用实验方法、组织来源及抗体质量等有关,需要进一步研究进行验证。

综合本研究结果及相关文献信息,大部分研究者认为眼部防护对预防冠状病毒的感染至关重要,特别是医疗人员在近距离诊疗 COVID-19 患者时仍不能排除通过患者泪液和眼部分泌物中存在的 SARS-CoV-2



发生交叉感染,有必要配戴护目镜以防通过眼部接触感染^[19-22]。本研究的局限性在于未获取 COVID-19 患者的眼表组织,尚不能得到相关患者眼表组织中 ACE2 及 TMPRSS2 的表达结果。虽然目前各研究结果之间存在争议,但大部分实验结果显示人结膜组织中存在 ACE2 和 TMPRSS2 的表达, SARS-CoV-2 是否能够通过结膜感染人体有待进一步研究,有可能该感染途径会增加患者罹患冠状病毒全身感染的风险。

利益冲突 所有作者均声明不存在利益冲突

作者贡献声明 刘辉:直接参与选题、酝酿和设计试验、实施研究、采集及解释数据、起草及修改文章;李元朋、任雨洁:试验操作及数据分析;杨菁茹、王伟伟、夏益敏、王佳:设计试验、采集数据;蔡凤梅、王卉芳:参与选题,对文章知识性内容的审阅和智力性内容的修改

参考文献

- Zhou P, Yang XL, Wang XG, et al. A pneumonia outbreak associated with a new coronavirus of probable bat origin [J]. *Nature*, 2020, 579(7798): 270-273. DOI: 10.1038/s41586-020-2012-7.
- Hoffmann M, Kleine-Weber H, Schroeder S, et al. SARS-CoV-2 cell entry depends on ACE2 and TMPRSS2 and is blocked by a clinically proven protease inhibitor [J]. *Cell*, 2020, 181(2): 271-280. DOI: 10.1016/j.cell.2020.02.052.
- Wrapp D, Wang N, Corbett KS, et al. Cryo-EM structure of the 2019-nCoV spike in the prefusion conformation [J]. *Science*, 2020, 367(6483): 1260-1263. DOI: 10.1126/science.abb2507.
- 霍真, 曾瑄, 武莎斐, 等. MYB 蛋白表达在腺样囊性癌诊断中的意义及 MYB 基因拷贝数状况 [J]. *中华病理学杂志*, 2015, 44(8): 582-586. DOI: 10.3760/cma.j.issn.0529-5807.2015.08.008. Huo Z, Zeng X, Wu SF, et al. Diagnostic value of MYB protein expression in adenoid cystic carcinoma and status of MYB gene copy number [J]. *Chin J Pathol*, 2015, 44(8): 582-586. DOI: 10.3760/cma.j.issn.0529-5807.2015.08.008.
- Deng W, Bao L, Gao H, et al. Rhesus macaques can be effectively infected with SARS-CoV-2 via ocular conjunctival route [J/OL]. *bioRxiv*, 2020 [2021-12-05]. <http://www.biorxiv.org/content/10.1101/2020.03.13.990036v1>.
- Xia J, Tong J, Liu M, et al. Evaluation of coronavirus in tears and conjunctival secretions of patients with SARS-CoV-2 infection [J]. *J Med Virol*, 2020, 92(6): 589-594. DOI: 10.1002/jmv.25725.
- 叶娅, 宋艳萍, 闫明, 等. 新型冠状病毒肺炎合并结膜炎三例 [J]. *中华实验眼科杂志*, 2020, 38(3): 242-244. DOI: 10.3760/cma.j.issn.2095-0160.2020.0006. Ye Y, Song YP, Yan M, et al. Novel coronavirus pneumonia combined with conjunctivitis: three cases report [J]. *Chin J Exp Ophthalmol*, 2020, 38(3): 242-244. DOI: 10.3760/cma.j.issn.2095-0160.2020.0006.
- 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肺炎感染下眼科医师的防控策略 [J]. *中华实验眼科杂志*, 2020, 38(3): 276-280. DOI: 10.3760/cma.j.issn.2095-0160.2020.0002. Li XJ, Wang M, Chen CZ, et al. Ophthalmologists' strategy for the prevention and control of coronavirus pneumonia with conjunctivitis or with conjunctivitis as the first symptom [J]. *Chin J Exp Ophthalmol*, 2020, 38(3): 276-280. DOI: 10.3760/cma.j.issn.2095-0160.2020.0002.
- Chen L, Deng C, Chen X, et al. Ocular manifestations and clinical characteristics of 535 cases of COVID-19 in Wuhan, China: a cross-sectional study [J/OL]. *Acta Ophthalmol*, 2020, 98(8): e951-e959 [2021-12-05]. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32421258/>. DOI: 10.1111/aos.14472.
- Wu P, Duan F, Luo C, et al. Characteristics of ocular findings of patients with coronavirus disease 2019 (COVID-19) in Hubei province, China [J]. *JAMA Ophthalmol*, 2020, 138(5): 575-578. DOI: 10.1001/jamaophthalmol.2020.1291.
- Liang L, Wu P. There may be virus in conjunctival secretion of patients with COVID-19 [J/OL]. *Acta Ophthalmol*, 2020, 98(3): 223 [2021-12-07]. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32189460/>. DOI: 10.1111/aos.14413.
- Peng Y, Zhou YH. Is novel coronavirus disease (COVID-19) transmitted through conjunctiva? [J]. *J Med Virol*, 2020, 92(9): 1408-1409. DOI: 10.1002/jmv.25753.
- Aiello F, Gallo Afflito G, Mancino R, et al. Coronavirus disease 2019 (SARS-CoV-2) and colonization of ocular tissues and secretions: a systematic review [J]. *Eye (Lond)*, 2020, 34(7): 1206-1211. DOI: 10.1038/s41433-020-0926-9.
- Zhou L, Xu Z, Castiglione GM, et al. ACE2 and TMPRSS2 are expressed on the human ocular surface, suggesting susceptibility to SARS-CoV-2 infection [J]. *Ocul Surf*, 2020, 18(4): 537-544. DOI: 10.1016/j.jtos.2020.06.007.
- Collin J, Queen R, Zerti D, et al. Co-expression of SARS-CoV-2 entry genes in the superficial adult human conjunctival, limbal and corneal epithelium suggests an additional route of entry via the ocular surface [J]. *Ocul Surf*, 2021, 19: 190-200. DOI: 10.1016/j.jtos.2020.05.013.
- Lange C, Wolf J, Auw-Haedrich C, et al. Expression of the COVID-19 receptor ACE2 in the human conjunctiva [J]. *J Med Virol*, 2020, 92(10): 2081-2086. DOI: 10.1002/jmv.25981.
- Xiang M, Zhang W, Wen H, et al. Comparative transcriptome analysis of human conjunctiva between normal and conjunctivochalasis persons by RNA sequencing [J]. *Exp Eye Res*, 2019, 184: 38-47. DOI: 10.1016/j.exer.2019.04.005.
- Ma D, Chen CB, Jhanji V, et al. Expression of SARS-CoV-2 receptor ACE2 and TMPRSS2 in human primary conjunctival and pterygium cell lines and in mouse cornea [J]. *Eye (Lond)*, 2020, 34(7): 1212-1219. DOI: 10.1038/s41433-020-0939-4.
- Li JO, Lam D, Chen Y, et al. Novel coronavirus disease 2019 (COVID-19): the importance of recognising possible early ocular manifestation and using protective eyewear [J]. *Br J Ophthalmol*, 2020, 104(3): 297-298. DOI: 10.1136/bjophthalmol-2020-315994.
- Lai T, Tang E, Chau S, et al. Stepping up infection control measures in ophthalmology during the novel coronavirus outbreak: an experience from Hong Kong [J]. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol*, 2020, 258(5): 1049-1055. DOI: 10.1007/s00417-020-04641-8.
- Qing H, Li Z, Yang Z, et al. The possibility of COVID-19 transmission from eye to nose [J/OL]. *Acta Ophthalmol*, 2020, 98(3): e388 [2021-12-08]. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32189463/>. DOI: 10.1111/aos.14412.
- Lu CW, Liu XF, Jia ZF. 2019-nCoV transmission through the ocular surface must not be ignored [J/OL]. *Lancet*, 2020, 395(10224): e39 [2021-12-08]. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32035510/>. DOI: 10.1016/S0140-6736(20)30313-5.

(收稿日期:2021-12-26 修回日期:2022-07-05)

(本文编辑:刘艳 施晓萌)

更正

关于《关注低强度红光重复照射对近视进展防控的新方法》一文利益冲突的更正

本刊 2022 年第 40 卷第 6 期第 487-490 页刊登的《关注低强度红光重复照射对近视进展防控的新方法》一文经作者及相关单位核实,应将“利益冲突 所有作者均声明不存在任何利益冲突”更正为“利益冲突 何明光教授为相关红光技术专利(CN110237432A)的发明人,是苏州宣嘉光电科技有限公司和 Eyerising International Pty Ltd. 的董事和股权持有人,朱卓婷声明无利益冲突”,特此更正。

(本刊编辑部)