

- maturity linked to cortical circuit assembly [J]. Biol Psychiatry, 2015, 77(9) : 805–815. DOI: 10.1016/j.biopsych.2014.08.001.
- [30] Vazquez LE, Chen HJ, Sokolova I, et al. SynGAP regulates spine formation [J]. J Neurosci, 2004, 24(40) : 8862–8872. DOI: 10.1523/JNEUROSCI.3213-04.2004.
- [31] Clement JP, Aceti M, Creson TK, et al. Pathogenic SYNGAP1 mutations impair cognitive development by disrupting maturation of dendritic spine synapses [J]. Cell, 2012, 151(4) : 709–723. DOI: 10.1016/j.cell.2012.08.045.

(收稿日期:2025-07-20 修回日期:2025-11-04)

(本文编辑:刘艳 施晓萌)

· 病例报告 ·

新型冠状病毒感染相关急性黄斑神经视网膜病变 4 例

吴红云¹ 唐薇¹ 丁小燕² 孙立梅²¹赣州市人民医院眼科,赣州 341000; ²中山大学中山眼科中心 眼科学国家重点实验室 广东省眼科视觉科学重点实验室 广东省眼部疾病临床医学研究中心,广州 510060

通信作者:孙立梅,Email:sunlimei@gzzoc.com

基金项目:国家自然科学基金(82401282)

Acute macular neuroretinopathy associated with COVID-19 infection: four case reports

Wu Hongyun¹, Tang Wei¹, Ding Xiaoyan², Sun Limei²¹Department of Ophthalmology, Ganzhou People's Hospital, Ganzhou 341000, China; ²State Key Laboratory of Ophthalmology, Zhongshan Ophthalmic Center, Sun Yat-sen University, Guangdong Provincial Key Laboratory of Ophthalmology and Visual Science, Guangdong Provincial Clinical Research Center for Ocular Diseases, Guangzhou 510060, China

Corresponding author: Sun Limei, Email: sunlimei@gzzoc.com

Fund program: National Natural Science Foundation of China (82401282)

DOI: 10.3760/cma.j.cn115989-20230105-00007

例 1,患者女,37岁,2022年12月27日因双眼视物模糊1周于赣州市人民医院眼科就诊。患者1周前患新型冠状病毒感染(coronavirus disease 2019, COVID-19),严重急性呼吸综合征冠状病毒2型(severe acute respiratory syndrome coronavirus-2, SARS-CoV-2)核酸检测呈阳性,患者高热2 d(体温最高39℃)后出现2 d低热(体温最高37.6℃),继而出现双眼视物模糊。患者既往体健,无家族史、外伤史。眼部检查:右眼、左眼最佳矫正视力(best corrected visual acuity, BCVA)分别为1.0(-4.00 DS/-0.75 DC×66°)、1.0(-5.25 DS);双眼眼压均为17 mmHg(1 mmHg=0.133 kPa);双眼前节检查均未见明显异常;眼底检查可见双眼视盘边界清晰,颜色淡红。近红外反射成像(irradiated reflectance, IR)检查可见双眼黄斑中心凹旁及中心凹边界清晰的楔形或片状低反射病灶(图1A,B)。光学相干断层扫描(optical coherence tomography, OCT)检查显示右眼黄斑区外丛状层-外核层交界处不均匀中高反射伴小囊腔,相应区域的椭圆体带反射减弱,嵌合体带中断(图1C);左眼黄斑

区外丛状层-外核层交界破坏,相应区域的椭圆体带反射减弱,嵌合体带中断(图1D)。OCT血管成像(OCT angiography, OCTA)检查显示双眼视网膜浅层血管分布及密度均未见明显异常(图1E,F);双眼深层毛细血管丛及脉络膜毛细血管层可见与IR影像上低反射区域相对应的局部血流信号减弱(图1G~J)。临床诊断:双眼SARS-CoV-2感染相关急性黄斑神经视网膜病变(acute macular neuroretinopathy, AMN);双眼屈光不正。

例2,患者女,12岁7个月,2022年12月27日因双眼视力下降3 d于赣州市人民医院眼科就诊。患儿3 d前患COVID-19后出现高热(体温最高39.6℃),1 d后出现双眼视力急剧下降并持续加重。患儿既往体健,否认其他眼病史及外伤史。眼部检查:视力右眼0.04,左眼0.02,均矫正无助;眼压右眼16 mmHg,左眼17 mmHg;双眼前节检查均未见明显异常。IR检查可见双眼黄斑区累及中心凹的边界清晰的不规则片状低反射病灶(图2A,B)。OCT检查显示,右眼外丛状层-外核层

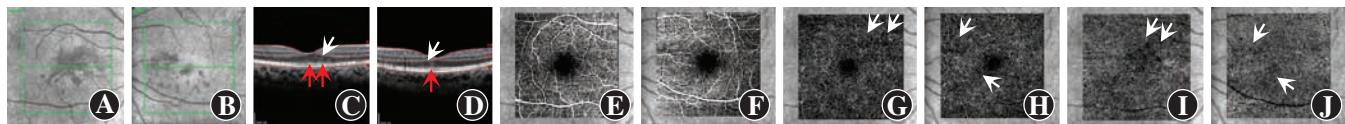


图1 例1患者眼科影像学检查 A、B:IR显示双眼黄斑区围绕中心凹及累及中心凹的边界清晰的楔形或片状低反射病灶 C、D:OCT显示黄斑区外丛状层-外核层交界处不均匀中高反射伴小囊腔(白色箭头),相应区域椭圆体带反射减弱,嵌合体带中断不连续(红色箭头);左眼黄斑区外丛状层-外核层交界破坏(白色箭头),相应区域椭圆体带反射减弱,嵌合体带中断(红色箭头) E、F:OCTA显示双眼视网膜浅层血管分布及血管密度均未见明显异常 G、H:双眼深层毛细血管丛可见与IR影像上低反射区域相对应的局部血流信号减弱(白色箭头) I、J:双眼脉络膜毛细血管层可见与IR影像上低反射区域相对应的局部血流信号减弱(白色箭头) A、C、E、G、I为右眼,B、D、F、H、J为左眼



交界处呈中高反射,可见空腔样结构,对应区域的外界膜欠连续,椭圆体带和嵌合体带反射减弱、中断(图 2C);左眼黄斑区外丛状层-外核层交界处呈高反射,对应区域椭圆体带和嵌合体带中断,中心凹颞侧可见局部中高反射增殖灶(图 2D)。OCTA 检查可见双眼黄斑中心凹周围深层毛细血管丛、脉络膜毛细血管层片状血流信号减弱区域(图 2E~H)。临床诊断:双眼 SARS-CoV-2 感染相关 AMN。

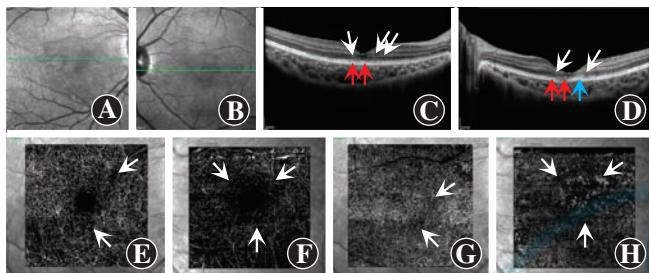


图 2 患者眼科影像学检查 A、B:IR 显示黄斑区累及中心凹的边界清晰的不规则片状低反射病灶 C、D:OCT 显示右眼中心凹内界膜下空腔样结构,外丛状层-外核层交界呈中高反射(白色箭头),对应区域的外界膜欠连续,椭圆体带和嵌合体带反射减弱、中断(红色箭头);左眼黄斑区外丛状层-外核层交界处高反射(白色箭头),外核层变薄,对应区域椭圆体带和嵌合体带缺失(红色箭头),黄斑中心凹颞侧可见局部中高反射增殖灶(蓝色箭头) E、F:OCTA 显示双眼黄斑中心凹周围深层毛细血管丛局部片状血流信号减弱区域(白色箭头) G、H:OCTA 显示双眼脉络膜毛细血管层局部片状血流信号减弱区域(白色箭头) A、C、E、G 为右眼,B、D、F、H 为左眼

例 3,患者女,32岁,2022年12月28日因患 COVID-19 后 1 周出现双眼视物模糊于赣州市人民医院眼科就诊。患者既往体健,否认全身系统性疾病史及特殊家族史,否认其他眼病史。眼部检查:BCVA 右眼 1.0 (-3.00 DS), 左眼 0.15 (-3.00 DS, 纠正无助);双眼眼压均为 14 mmHg;双眼前节检查均未见明显异常。IR 检查显示双眼黄斑中心凹处边界清晰不规则片状低反射病灶(图 3A,B)。OCT 检查显示右眼黄斑中心凹偏下外丛状层-外核层交界区破坏,对应区域的椭圆体带和嵌合体带反射减弱(图 3C);左眼中心凹处外丛状层-外核层交界区反射增高,对应区域外界膜欠连续,椭圆体带和嵌合体带反射明显减弱、中断(图 3D)。OCTA 检查显示双眼脉络膜毛细血管层可见片状血流信号减弱区域(图 3E,F)。临床诊断:双眼 SARS-CoV-2 感染相关 AMN;双眼屈光不正。

例 4,患者女,49岁,2023年1月3日因患 COVID-19 后 3 d 出现双眼急性视力下降,右眼严重,就诊于中山大学中山眼科中心。否认全身系统性疾病史及特殊家族史。眼部检查:BCVA 右眼 0.15 (-23.00 DS), 左眼 0.2⁻¹ (-17.00 DS/-1.75 DC×145°);双眼眼压均为 14 mmHg;双眼前节检查均未见明显异常;眼底检查可见右眼黄斑区大片脉络膜萎缩透见巩膜,视盘颞侧萎缩弧,左眼豹纹状眼底,视盘颞侧可见明显萎缩弧。IR 检查显示右眼后极部大片状脉络膜萎缩灶,未见明显低反射灶(图 4A);左眼黄斑区边界清晰、散在不规则片状低反射病灶(图 4B)。OCT 检查显示右眼后巩膜葡萄肿,椭圆体带和

嵌合体带反射减弱、中断(图 4C);左眼后巩膜葡萄肿,中心凹上方和下方外丛状层-外核层高反射,对应区域椭圆体带和嵌合体带缺失(图 4D)。临床诊断:双眼 SARS-CoV-2 感染相关 AMN;双眼病理性高度近视。

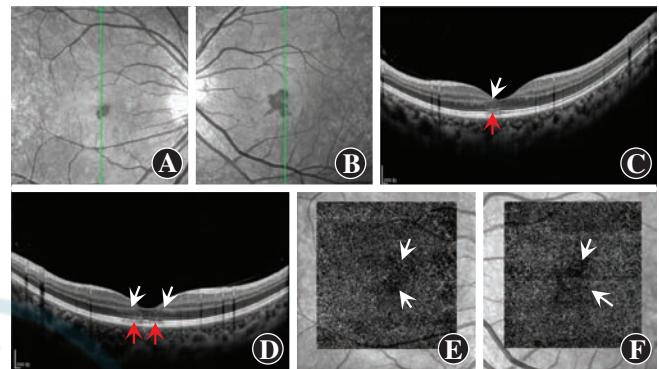


图 3 例 3 患者眼科影像学检查 A、B:IR 显示黄斑中心凹处边界清晰的不规则片状低反射病灶 C、D:OCT 显示右眼黄斑中心凹偏下外丛状层-外核层交界区破坏(白色箭头),对应区域椭圆体带和嵌合体带反射减弱(红色箭头);左眼中心凹处外丛状层-外核层交界区反射增强(白色箭头),对应区域外界膜欠连续,椭圆体带和嵌合体带反射明显减弱、中断(红色箭头) E、F:OCTA 显示双眼脉络膜毛细血管层局部片状血流信号减弱区域(白色箭头) A、C、E 为右眼,B、D、F 为左眼

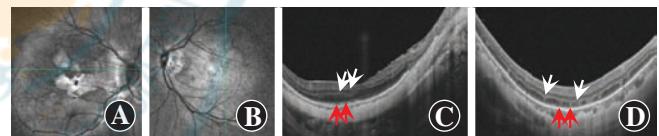


图 4 例 4 患者眼科影像学检查 A、B:IR 显示右眼后极部大片状脉络膜萎缩灶裸露巩膜,未见明显低反射灶;左眼黄斑区围绕中心凹边界清晰、散在不规则片状低反射病灶 C、D:OCT 显示双眼后巩膜葡萄肿,右眼黄斑区椭圆体带和嵌合体带反射减弱、中断(红色箭头);左眼中心凹颞侧视网膜外丛状层-外核层反射增高(白色箭头),对应区域椭圆体带和嵌合体带缺失 A、C 为右眼,B、D 为左眼

讨论:AMN 患者典型表现为黄斑区棕红色、楔形、花瓣状或泪滴状病灶,围绕于黄斑中心凹或尖端指向中心凹,患者典型主观感觉为旁中心暗点^[1]。IR 和 OCT 表现具有特征性,IR 典型表现为黄斑区边界清晰的楔形、轮状、花瓣状或椭圆形低反射灶;OCT 表现为外丛状层和外核层交界高反射灶,外核层变薄,对应区域的椭圆体带、嵌合体带反射减弱或中断^[1]。AMN 可单眼或双眼发病,80.8% 患者视力高于 20/40。多发生于青年女性,平均发病年龄为 29.5 岁^[2]。本报道中 4 例患者均为女性,平均年龄 32.7 岁,4 例患者均为感染 SARS-CoV-2 后出现视力下降,IR 和 OCT 检查均可见 AMN 典型表现。

2020 年 COVID-19 在全球播散,SARS-CoV-2 感染引起眼病的报道也随之增多。国外已有 AMN 与 SARS-CoV-2 感染或疫苗接种有关的病例报道^[3-6]。Azar 等^[7]发现在 2020 年 COVID-19 大流行期间,AMN 发病率由 2019 年的 0.66/10 万,明显升至 2020 年的 8.97/10 万。截至目前,我国尚未见 SARS-CoV-2 相关 AMN 多个集中的病例报道。中华预防医学会公共卫生眼科学分会发布的中国新型冠状病毒眼病防控专家共识(2022

年)明确提出,COVID-19 相关眼病是指 SARS-CoV-2 感染引起的一系列眼部疾病,可为首发病变、伴发病变或唯一病变,其中包括眼部血管性疾病^[8]。本报道中 4 例患者平均年龄较既往报道年龄偏大。据文献报道,SARS-CoV-2 感染相关性 AMN 的患者年龄更大者视力损害更严重,主要与深层毛细血管和脉络膜毛细血管缺血区域更大、融合,进而导致椭圆体带受损范围更大有关^[9]。本研究中 4 例患者视力差异较大,例 1 的双眼 BCVA 均为 20/20;例 2 为儿童患者,双眼 BCVA 均低于 10/100;例 3 右眼 BCVA 为 20/20,左眼 BCVA 低于 20/125,分析主要与患者黄斑区椭圆体带、交叉区受损范围和程度有关,病变越靠近黄斑中心凹,椭圆体带、交叉区缺损范围越大,视力损害越重;例 4 由于双眼存在病理性高度近视,双眼豹纹状眼底改变,右眼后极部可见大片视网膜脉络膜萎缩灶,双眼 BCVA 均低于 20/100,与病理性近视有关,且 IR、OCT 典型 AMN 表现较隐匿,尤其是 IR 表现。因此,对于该类存在既往眼病史、原本视力较差的患者应特别关注其自觉症状和主诉,对眼底各层次进行细致对比观察,以免遗漏重要体征,导致漏诊或误诊。

AMN 的眼底病理改变主要表现为视网膜深层毛细血管丛和脉络膜毛细血管层局部缺血、无灌注,进而导致视网膜外丛状层、外核层及椭圆体带损害,患者出现暂时性或永久性视功能障碍^[9]。本报道中例 1~3 可见视网膜深层毛细血管层和脉络膜毛细血管层存在片状低血流信号区域,与 IR 影像暗区范围一致,提示均存在局部缺血灶。AMN 具体病理机制不明,主要诱因或刺激因素包括流感病毒感染、口服避孕药、肾上腺素或伪麻黄碱等血管收缩剂和拟交感神经药物使用,以及非眼外伤和全身休克等^[2~3]。血管紧张素转化酶 2 (angiotensin-converting enzyme 2, ACE2) 和 CD147 广泛表达于包括视网膜在内的多个眼部组织的细胞中,已被证明是 SARS-CoV-2 受体^[10~11],是 SARS-CoV-2 进入视网膜组织的可能机制。另外,ACE2 也是肾素-血管紧张素-醛固酮系统 (renin-angiotensin system, RAS) 的关键酶^[12],RAS 在调节心血管系统与水电解质平衡中具有关键作用,肾素、血管紧张素、血管紧张素转换酶及其受体是其主要成分。目前,相对公认的 SARS-CoV-2 感染及损伤机制被认为与 RAS 密切相关,SARS-CoV-2 感染后通过自身免疫抗病毒反应,引发剧烈炎症反应后造成 RAS 系统各个成分在视网膜、脉络膜等眼部组织中循环表达及局部激活,增强了各种炎症和血管生成信号分子在组织中的作用^[13],共同引起全身血管病变以及广泛血栓形成。Reinhold 等^[14]在因 COVID-19 死亡患者的尸检中观察到了充血的脉络膜血管及肿胀的内皮细胞、纤维蛋白微血栓以及明显的眼部炎性细胞浸润。COVID-19 患者的视网膜因发生血栓和炎症反应而出现深层毛细血管丛血管密度降低,中心凹无血管区面积增大。因此,有理由认为 SARS-CoV-2 感染相关 AMN 与上述凝血异常和炎症反应密切相关,但其具体病理机制仍有待进一步研究。

综上所述,对于存在 SARS-CoV-2 感染的患者要定期进行眼底照相及 OCT/OCTA 检查,关注患者视力变化,早期干预,避免造成严重的、不可逆的视功能损害。

利益冲突 所有作者均声明不存在利益冲突

参考文献

- Botsford BW, Kukkar P, Bonhomme G. Multimodal imaging in acute macular neuroretinopathy [J/OL]. J Neuroophthalmol, 2021, 41(3): e357~e359 [2025-03-20]. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33136676/>. DOI: 10.1097/WNO.0000000000001128.
- Bhavsar KV, Lin S, Rahimy E, et al. Acute macular neuroretinopathy: a comprehensive review of the literature [J]. Surv Ophthalmol, 2016, 61(5): 538~565. DOI: 10.1016/j.survophthal.2016.03.003.
- Virgo J, Mohamed M. Paracentral acute middle maculopathy and acute macular neuroretinopathy following SARS-CoV-2 infection [J]. Eye (Lond), 2020, 34(12): 2352~2353. DOI: 10.1038/s41433-020-1069-8.
- Aidar MN, Gomes TM, de Almeida M, et al. Low visual acuity due to acute macular neuroretinopathy associated with COVID-19: a case report [J/OL]. Am J Case Rep, 2021, 22:e931169 [2025-03-20]. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33930011/>. DOI: 10.12659/AJCR.931169.
- Jalink MB, Bronkhorst I. A sudden rise of patients with acute macular neuroretinopathy during the COVID-19 pandemic [J]. Case Rep Ophthalmol, 2022, 13(1): 96~103. DOI: 10.1159/000522080.
- Pretil RC, Zacharias LC, Cunha LP, et al. Acute macular neuroretinopathy as the presenting manifestation of COVID-19 infection [J]. Retin Cases Brief Rep, 2022, 16(1): 12~15. DOI: 10.1097/ICB.0000000000001050.
- Azar G, Bonnin S, Vasseur V, et al. Did the COVID-19 pandemic increase the incidence of acute macular neuroretinopathy? [J]. J Clin Med, 2021, 10(21): 5038. DOI: 10.3390/jcm10215038.
- 中华预防医学学会公共卫生眼科学分会.中国新型冠状病毒眼病防控专家共识(2022年)[J].中华眼科杂志,2022,58(3):176~181. DOI: 10.3760/cma.j.cn112142-20211124-00561.
- Public Health Ophthalmology Branch of Chinese Preventive Medicine Association. Chinese expert consensus on prevention and control of COVID-19 eye disease (2022)[J]. Chin J Ophthalmol, 2022, 58(3): 176~181. DOI: 10.3760/cma.j.cn112142-20211124-00561.
- Bellur S, Zeleny A, Patronas M, et al. Bilateral acute macular neuroretinopathy after COVID-19 vaccination and infection [J]. Ocul Immunol Inflamm, 2023, 31(6): 1222~1225. DOI: 10.1080/09273948.2022.2093753.
- Wang K, Chen W, Zhang Z, et al. CD147-spike protein is a novel route for SARS-CoV-2 infection to host cells [J]. Signal Transduct Target Ther, 2020, 5(1): 283. DOI: 10.1038/s41392-020-00426-x.
- Yan R, Zhang Y, Li Y, et al. Structural basis for the recognition of SARS-CoV-2 by full-length human ACE2 [J]. Science, 2020, 367(6485): 1444~1448. DOI: 10.1126/science.abb2762.
- 张璐佳,靳秀秀,雷博.新型冠状病毒关键受体 ACE2 在眼部的分布及其临床意义[J].中华实验眼科杂志,2020,38(5):463~467. DOI: 10.3760/cma.j.cn115989-20200316-00173.
- Zhang LJ, Jin XX, Lei B. Distribution and clinical significance of ACE2, a key receptor of 2019-nCoV, in ocular tissues[J]. Chin J Exp Ophthalmol, 2020, 38(5): 463~467. DOI: 10.3760/cma.j.cn115989-20200316-00173.
- Sim SS, Cheung C. Does COVID-19 infection leave a mark on the retinal vasculature? [J]. Can J Ophthalmol, 2021, 56(1): 4~5. DOI: 10.1016/j.jco.2020.12.013.
- Reinhold A, Tzankov A, Matter MS, et al. Ocular pathology and occasionally detectable intraocular severe acute respiratory syndrome coronavirus-2 RNA in five fatal coronavirus disease-19 cases [J]. Ophthalmic Res, 2021, 64(5): 785~792. DOI: 10.1159/000514573.

(收稿日期:2025-04-20 修回日期:2025-11-11)

(本文编辑:刘艳 施晓萌)

