

引文格式:迟凯耀,贾凯,张祝强,潘禹硕,赵磊,左韬.严重急性呼吸综合征冠状病毒2型(SARS-CoV-2)眼表感染研究进展[J].眼科新进展,2021,41(9):892-896. doi:10.13389/j.cnki.rao.2021.0187

【文献综述】

# 严重急性呼吸综合征冠状病毒2型(SARS-CoV-2)眼表感染研究进展<sup>△</sup>

迟凯耀 贾凯 张祝强 潘禹硕 赵磊 左韬

作者简介:迟凯耀(ORCID:0000-0001-8758-4915),男,1995年9月出生,山东威海人,硕士。主要研究方向:眼表疾病。E-mail:Amorbug@outlook.com

通信作者:左韬(ORCID:0000-0001-8734-7979),女,1967年10月出生,辽宁沈阳人,博士,博士研究生导师,主任医师。主要研究方向:眼表疾病、眼底疾病。E-mail:ykz208@163.com

通信作者:赵磊(ORCID:0000-0003-0443-1142),男,1988年1月出生,河北秦皇岛人,博士。主要研究方向:眼表疾病。E-mail:781208930@qq.com

收稿日期:2020-11-03

修回日期:2021-01-06

本文编辑:王燕,盛丽娜

△基金项目:财政部中医药循证能力建设项目(编号:2019XZZX-YK008);辽宁省自然科学基金项目(编号:20170540557)

作者单位:110032 辽宁省沈阳市,辽宁中医药大学(迟凯耀,潘禹硕);230000 安徽省合肥市,安徽中医药大学(贾凯);110034 辽宁省沈阳市,辽宁中医药大学附属第二医院眼科(张祝强,赵磊,左韬)

**【摘要】** 严重急性呼吸综合征冠状病毒2型(SARS-CoV-2,又称 COVID-19)经眼表传播远较经口鼻传播困难,然而现有证据认为眼表传播仍是一条可能的途径,尤其对于医护人员。本文描述了 SARS-CoV-2 相关的眼表症状,阐释了眼表 SARS-CoV-2 入胞的可能机制和与眼表相关的 SARS-CoV-2 传播机制,并对现有的和未来可能的研究方向进行了剖析,为从眼表考虑临床治疗 SARS-CoV-2 提供新的思路与方法,帮助人们研发出更多的治疗策略。

**【关键词】** 严重急性呼吸综合征冠状病毒2型;COVID-19;眼表;感染途径

**【中图分类号】** R373.9; R511; R777.31

严重急性呼吸综合征冠状病毒2型(SARS-CoV-2)全球性大流行已引起全球性危机,针对 SARS-CoV-2 防治手段的研究迫在眉睫。通常情况下,SARS-CoV-2 的眼部传播事件较少发生。然而已有证据表明,SARS-CoV-2 的眼部传播是广大医务工作者感染的原因之一,故有必要从宏观和分子层面深入了解 SARS-CoV-2 感染的机制。本文总结了截至 2020 年底国内外有关 SARS-CoV-2 的最新研究结果,但由于对其的研究在不断更新,希望在为大家提供思路的同时,也能从辩证的角度持保留态度进行研究。

冠状病毒家族成员众多,但目前只有 7 种冠状病毒感染人类,其中 OC43、229E、HKU1 和 NL63 多引起儿童和老年人的普通感冒和肺炎,相比之下,SARS-CoV-1、MERS-CoV 和 SARS-CoV-2 可导致严重的呼吸衰竭<sup>[1]</sup>。SARS-CoV-2 又称 COVID-19,为冠状病毒家族的一员,其分子水平的感染机制与其他大多数成员并不相同。SARS-CoV-2 的传播机制在多个方面与 SARS-CoV-1 相似,二者均属 β 属冠状病毒,且其 Spike 蛋白受体结合域基因序列同源性较高,据此可估计它们经由相同的受体侵入宿主细胞<sup>[2]</sup>。SARS-CoV-1 和 SARS-CoV-2 的分子相似性使诊断和治疗在很短的时间内迅速取得进展。此外,这些病毒和感染途径的惊人相似使这些推论的有效性得到了证实。

## 1 SARS-CoV-2 感染眼表细胞的机制

SARS-CoV-2 呈球形多态,直径 60 ~ 140 nm,冠状刺 9 ~ 12 nm<sup>[3]</sup>,基因组约 29.8 kb,其中 G + C 占 38%。作为典型的 β 属冠状病毒,SARS-CoV-2 具有 5' 端和 3' 端序列,分别为 265 nt 和 358 nt<sup>[4]</sup>。与 SARS-CoV-1 类似,SARS-CoV-2 由四种主要结构蛋白构成:Spike 蛋白、膜蛋白、包膜蛋白和核壳蛋白。其中,前三者都分布于病毒蛋白外壳上,而核壳蛋白则位于病毒蛋白外壳内侧面与 RNA 相互作用<sup>[5]</sup>。Spike 蛋白高度糖基化,是由 3 个 Spike 蛋白单体构成的同源三聚体,每个单体含有 S1、S2 两个结构域,分别负责结合受体、介导膜融合<sup>[6]</sup>。膜蛋白和包膜蛋白在病毒装配和成熟病毒外膜的形成过程中共同发挥关键作用,其中,膜蛋白决定病毒外壳的形状,是病毒组装的主要组织者。核壳蛋白与病毒 RNA

结合,参与病毒 RNA 的转录和复制,并在其后协助遗传信息进入新合成的蛋白外壳中<sup>[7]</sup>。膜蛋白、包膜蛋白和核壳蛋白共同控制成熟病毒的组装、释放和感染性。

SARS-CoV-2 感染呼吸道上皮和眼表上皮的已知靶点有诸多交叉,如杯状细胞的存在以及 p63、K3 和 MUC5AC 的表达等<sup>[8]</sup>。参与 SARS-CoV-2 进入眼表细胞的蛋白质已经被确定,即跨膜丝氨酸蛋白酶 2 (TMPRSS2)、血管紧张素转换酶 2 (ACE-2) 和组织蛋白酶 L (CTSL),这些蛋白在眼部组织中的表达增加提示可能的眼表感染,它们是一些正在开发的治疗方法的目标。图 1 以结膜上皮细胞为例总结了这些蛋白与病毒相互作用的已知关系。

TMPRSS2 是一种丝氨酸蛋白酶,已被证明可以通过裂解的方式激活病毒 Spike 糖蛋白,而这一过程被认为是病毒穿透宿主细胞所必需的<sup>[9]</sup>。Spike 糖

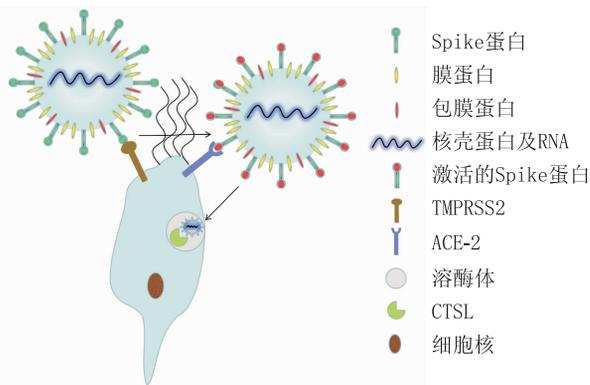


图1 SARS-CoV-2 感染结膜上皮细胞的途径

蛋白为病毒表现为“冠状”的主要原因,其被合成后定位于病毒外表面,此时其维持在前体折叠状态,没有与宿主细胞受体相互作用的位点。而在 TMPRSS2 的作用下结合位点暴露, Spike 糖蛋白就可以与细胞表面受体 ACE-2 相互作用,启动融合进程<sup>[10]</sup>。ACE-2 是一种作为 Spike 糖蛋白功能性受体的跨膜羧基二肽酶<sup>[11]</sup>。CTSL 是 C1 家族的一种酸性半胱氨酸蛋白酶,定位于溶酶体,参与蛋白质降解和某些病毒吞噬后的激活<sup>[12]</sup>。病毒进入细胞后便存在于溶酶体中,CTSL 继续裂解病毒,使其与溶酶体膜融合,从而释放病毒单链 RNA 进入细胞质<sup>[13]</sup>。尚不清楚 TMPRSS2 和 ACE-2 是否一定在同一细胞。可以设想以下的眼表蛋白表达:TMPRSS2 在一种细胞独立表达, ACE-2 在另一种细胞独立表达,理论上 Spike 糖蛋白经前者裂解后仍有可能与后者结合而感染后者。然而,有理由认为对 SARS-CoV-2 感染敏感的眼表细胞必须同时表达 CTSL 和 ACE-2<sup>[14-16]</sup>。

结膜离体培养实验证明其可被 SARS-CoV-2 感染<sup>[17]</sup>,但尚不清楚结膜中哪些细胞更易受感染。鼻黏膜杯状细胞中 ACE-2 和 TMPRSS2 的表达及其对病毒感染的敏感性提示同样存在于结膜的杯状细胞也可能对感染敏感<sup>[8]</sup>。不过有研究认为,ACE-2 和 TMPRSS2 在结膜杯状细胞中表达极少,而在结膜上皮中可检测到其表达<sup>[14]</sup>。此外,亦有多项研究证实 SARS-CoV-2 可通过整合膜蛋白 CD147 感染细胞。在眼表细胞(结膜、角膜、角巩膜缘)中,协助 SARS-CoV-2 入胞的 ACE-2 表达较高,沿着鼻泪管下行至肺部,其表达逐渐下降,取而代之,CD147 表达显著提升<sup>[18]</sup>。眼表组织与呼吸道组织 SARS-CoV-2 受体的差异性表达可能是眼部症状不明显的原因之一。CD147 广泛表达于多种器官,而肺是主要感染器官。目前尚不清楚为什么是肺而不是 CD147 高表达的其他组织在 SARS-CoV-2 的影响下临床表现最严重。

## 2 SARS-CoV-2 的眼部临床表现

已报道的 99 例<sup>[19]</sup>、140 例<sup>[20]</sup>、32 例<sup>[21]</sup> 感染

SARS-CoV-2 的患者中,并没有证据证明结膜炎是该疾病的特征性症状或体征。叶娅等<sup>[22]</sup>报道的 SARS-CoV-2 感染的 30 例患者中有 3 例被诊断为结膜炎(10.0%),其中 1 例患者在被诊断为 SARS-CoV-2 感染的 3 d 前出现了眼红、眼痒和视力模糊,另 1 例患者在 SARS-CoV-2 发病前 5 d 发生了葡萄膜炎,在发现双眼充血并有异物感的 2 d 前出现轻度干咳和疲劳,并经裂隙灯检查证实为结膜炎,第 3 例患者因感染 SARS-CoV-2 入院 3 d 后发现结膜炎。在上海同济医院确诊的 72 例 SARS-CoV-2 感染的患者中,2 例(2.8%)患者诊断为结膜炎<sup>[23]</sup>。宜昌中心人民医院对收治的 38 例 SARS-CoV-2 感染患者进行了眼部检查,其中 12 例(31.6%)患者有包括溢泪、结膜充血或球结膜水肿眼部体征,且其中 1 例患者的溢泪表现可能是出现 SARS-CoV-2 感染的第一体征<sup>[24]</sup>。此外,1 例未佩戴护目镜的医护人员在感染 SARS-CoV-2 导致肺炎的几天前患有结膜炎<sup>[25]</sup>。最年轻的病例是一例约 3 岁的男童,其只有结膜充血和眼睑皮炎的症状<sup>[26]</sup>。世界卫生组织-中国联合特派团总结了 55 924 例 SARS-CoV-2 感染患者,其中仅 0.8% 的患者被描述有结膜“充血”的迹象<sup>[27]</sup>。

国外有研究报道显示,一名感染了 SARS-CoV-2 的女性患者最初出现流涕、咳嗽、鼻塞、单侧结膜炎,但没有发烧(服用了解热药物)<sup>[28]</sup>。另有病例报道显示,一名 65 岁女性患者表现为无痰干咳、咽喉痛、鼻炎和双侧结膜炎,结膜炎持续到症状出现后第 16 天,眼部拭子病毒 RNA 阳性直到入院后第 21 天<sup>[29]</sup>。在伊朗,一名 65 岁男性患者表现为眼睛灼烧及有分泌物,无发热、咳嗽等症状,被初步诊断为病毒性结膜炎,初始症状出现 2 d 后,患者突然发热,通过 PCR 对其鼻咽部拭子进行 SARS-CoV-2 检测确诊阳性<sup>[30]</sup>。而一项新加坡的前瞻性研究中招募了 17 例 SARS-CoV-2 患者,在首次纳入研究时,没有人表现出眼部症状或结膜炎,但 1 例患者在住院期间发生结膜感染和化脓性疾病<sup>[31]</sup>。

已有多人证实 SARS-CoV-2 病毒可以在体外感染结膜,但 Sun 等<sup>[32]</sup>认为,尽管冠状病毒在动物中有广泛的眼部表现,但人冠状病毒很少感染眼表导致结膜炎。另有研究发现,即使结膜炎是 SARS-CoV-2 感染的唯一的症状和体征,也很少在眼泪和结膜拭子中检出该病毒<sup>[33]</sup>。一项研究显示,从 1 例患者的眼泪中提取的 SARS-CoV-2 RT-PCR 结果呈阳性,但病毒的分离并不成功<sup>[34]</sup>。在上述新加坡的前瞻性研究中,采集了多名患者的泪液样本,其均经过 2 周的安装,鼻咽拭子样本显示阳性结果,而结膜呈阴性<sup>[31]</sup>。然而,所有角结膜炎病例,特别是伴有任何相关上呼吸道症状(无论多么轻微)的病例,都应被视为潜在的 SARS-CoV-2 感染病例,因为目前大多数报道与冠状病毒感染相关的结膜炎患者,多出现了严重的 SARS-CoV-2 感染临床表现。

### 3 SARS-CoV-2 在眼表的传播与预防

发表在柳叶刀的一项荟萃分析表明,缺乏眼部保护会增加 SARS-CoV-2 的感染风险<sup>[35]</sup>。尽管有报道认为,结膜既不是 SARS-CoV-2 感染的首选组织,又不是 SARS-CoV-2 感染呼吸道的首选入口<sup>[36]</sup>。但由于眼科检查的性质要求眼科医护人员和患者之间保持相当近的距离,且鉴于病毒的主要传播方式被认为是通过飞沫的形式在人与人之间传播,不难理解眼科临床受到 SARS-CoV-2 大流行的影响较严重。眼科医生要了解结膜炎作为 SARS-CoV-2 感染首发症状的可能性,尽管可能性较低。所有的眼科医生在接诊患者时都应牢记这一点,并考虑如何以最恰当的方式对患者进行检查并推荐治疗方案。值得注意的是,无论是 SARS-CoV-2 在我国的首次发现地华南海鲜市场,还是 SARS-CoV-2 在我国基本控制住后大连、青岛的水产品企业员工的感染,都有一定理由使我们暂时得出 SARS-CoV-2 可能更易于在水生动物中存活并经冷链传播的结论,因此,对于水产品及其冷链相关从业者进行有效的面部防护也同样必要。

有两种途径可通过眼表导致全身 SARS-CoV-2 病毒感染:(1)空气中的病毒直接感染眼表组织;(2)患者接触了其他人含病毒的分泌物(鼻分泌物、粪便等)后,经不良习惯种植于眼表。其后,泪液中的病毒经鼻泪管下行感染呼吸道或胃肠道上皮。鉴于此,已有的做法是佩戴防护面罩,JAMA 发表的一篇文章显示,佩戴面罩后社区卫生工作者的血清转化从 19% 降到了 0,除保护眼表外,面罩还可减少呼吸道或胃肠道暴露<sup>[37]</sup>。世界卫生组织建议医护人员应佩戴护目镜或防护面罩,不要接触面部黏膜(眼、鼻或口腔)<sup>[38]</sup>。针对易于暴露于病毒的医护人员,我们提出如下控制经眼表感染 SARS-CoV-2 可能性的可选建议:在就诊前后及时清洁医患双手,并在检查后及时消毒相关设备,如裂隙灯、眼压计。亦可在没有其他眼部防护设备的情况下应用临时性泪点/泪道塞。

有 3 种途径使已感染 SARS-CoV-2 的患者出现眼表症状:(1)患者自身含病毒的分泌物(鼻分泌物、粪便等)经不良习惯种植于眼表;(2)上呼吸道病毒经由鼻泪管迁移至眼表;(3)病毒通过结膜血管壁抵达眼表。尽管 SARS-CoV-2 导致的眼表症状并不严重,如结膜炎、干眼、眼痒、溢泪等,但其对眼表微环境的远期影响暂无报道,因此在已感染的情况下,尽量控制 SARS-CoV-2 的眼表种植是需要的。因此,我们建议感染者养成良好的卫生习惯,接触口、鼻及如厕后均应及时清洁双手,防止眼部感染。而对于疑似感染者可考虑应用临时性泪点/泪道塞。

### 4 SARS-CoV-2 眼表感染的可选治疗

SARS-CoV-2 眼表症状不甚明显,除了已经提到

的物理防护措施外,眼表应用药物防治感染亦是一个值得考虑的方向。众所周知,滴眼液在眼表略作停留后便经泪道、鼻泪管等部位流入鼻腔咽喉。故药物的眼表应用理论上还可以作用于鼻咽部黏膜,或许对感染的预防与控制有一定意义。

在诸多被证明有效的药物中, $\alpha$ -干扰素、洛匹那韦/利托那韦、利巴韦林、磷酸氯喹、阿比多尔等在疫情爆发之初应用最为常见<sup>[39]</sup>。而目前针对新药的研究思路有两类,一类是直接抑制病毒入胞过程中发挥作用的蛋白质,此类为 SARS-CoV-2 治疗的基础用药,如甲磺酸卡莫司他,是一种丝氨酸蛋白酶抑制剂,可干扰 TMPRSS2 的正常生物进程而抑制 Spike 蛋白激活<sup>[40]</sup>;再如可溶性重组人 ACE-2,可通过干扰 Spike 蛋白与 ACE-2 的结合而抑制病毒入胞<sup>[41]</sup>。已被证实严重病例存在免疫抑制,CD4 + T 细胞等免疫指标的下降与严重病例的发生有高度关联性<sup>[42]</sup>,故另一类为针对存在免疫缺陷的人群,特别是老年人而应用的免疫调节剂,近年来的免疫治疗包括针对炎性介质和炎症通路的靶向药物治疗、免疫球蛋白静脉滴注、感染恢复者血浆注射和免疫细胞靶向治疗(Treg 细胞和 NK 细胞)等<sup>[43]</sup>。上文已述伴有眼部表现的 SARS-CoV-2 患者多为严重病例,故我们认为此类药物或许对于免疫力低下者的预防和治疗前景比较明朗。干细胞衍生组织亦在此次 SARS-CoV-2 大流行中得到应用,研究人员培养了如血管、肺、肾和角膜的三维人体组织,选择性地体外感染,以探索细胞类型特异性病毒易感性。在干细胞衍生血管和肾脏中,一种新型可溶性人重组 ACE-2 被证明可以显著阻断早期的 SARS-CoV-2<sup>[41,44-45]</sup>。不过,药物对于眼的副作用值得考虑,如氯喹可通过病毒入胞后提高人体内的 pH 而抑制感染,但 Leung 等<sup>[46]</sup>认为,极端剂量口服会对视网膜产生远期毒性作用。

综上,上述药物或生物制剂改良剂型后作为滴眼液局部给药是一个值得考虑的方向,且眼部药物应用的合理剂量的研究及多种药物联合制剂的开发可能对 SARS-CoV-2 的治疗有所裨益。

### 5 展望

未来关于眼表 SARS-CoV-2 的研究可考虑验证各种眼表细胞的病毒易感性,以阐明哪些细胞是 SARS-CoV-2 的真正靶点。目前的很多实验方法为此提供了便利,如可通过组织环切刀,使用免疫组织化学双重标记法标记眼细胞(例如杯状细胞)和 ACES2、TMPRSS2 和 CD147 受体,全面评估各种眼表细胞的受体水平;结膜细胞的 RNA 高通量测序也可以提供以前未观察到的分辨率水平;印迹细胞学可为结膜细胞的收集提供便捷。设计更复杂的眼部干细胞衍生组织也是可选的研究方向,亦可能有助于测试类似的抗病毒方法。不过要留意的是,虽然类器官研究是一种有价值的方法,但体外模型可能不

能完全再现体内生物过程,先天免疫很可能在病毒感染过程中起作用。

人类对于 SARS-CoV-2 的接触尚短,认识也略有不足。现今 SARS-CoV-2 大流行期间,尽管目前的证据表明 SARS-CoV-2 经眼部感染的可能性不大,但在进行医疗活动过程中预防措施的采取仍是必要的,良好的卫生习惯同样有助于控制 SARS-CoV-2 及其他病原体侵入人体。需要注意的是,SARS-CoV-2 是 RNA 病毒,遗传信息不稳定,这可能会对未来的研究工作造成一定的障碍。但与 2020 年早些时候相比,我们现在对 SARS-CoV-2 及其造成的大流行的各个方面都有更多的了解,这使得医患双方对其风险有了更广泛的认识,也使得他们可以制定将这些风险目前降到最低的治疗策略。随着全球科研工作者的共同努力,SARS-CoV-2 的发病机制以及相应的治疗靶点必会被更多地揭示。

## 参考文献

[1] VAN DER HOEK L. Human coronaviruses: what do they cause? [J]. *Antivir Ther*, 2007, 12(4): 651-658.

[2] LU R, ZHAO X, LI J, NIU P, YANG B, WU H, et al. Genomic characterisation and epidemiology of 2019 novel coronavirus; implications for virus origins and receptor binding [J]. *Lancet*, 2020, 395(1224): 565-574.

[3] ZHU N, ZHANG D Y, WANG W L, LI X W, YANG B, SONG J D, et al. A novel coronavirus from patients with pneumonia in China, 2019 [J]. *N Engl J Med*, 2020, 382(8): 727-733.

[4] JASPER F C, KIN-HANG K, ZHENG Z, HIN C, KELVIN K T, YUAN S F, et al. Genomic characterization of the 2019 novel human-pathogenic coronavirus isolated from a patient with atypical pneumonia after visiting Wuhan [J]. *Emerg Microbes Infect*, 2020, 9(1): 221-236.

[5] FEHR A R, PERLMAN S. Coronaviruses: an overview of their replication and pathogenesis [J]. *Methods Mol Biol*, 2015, 1282: 1-23.

[6] XIA S, LIU M, WANG C, XU W, LAN Q, FENG S L, et al. Inhibition of SARS-CoV-2 (previously 2019-nCoV) infection by a highly potent pan-coronavirus fusion inhibitor targeting its spike protein that harbors a high capacity to mediate membrane fusion [J]. *Cell Res*, 2020, 30(4): 343-355.

[7] ASHOUR H M, ELKHATIB W F, RAHMAN M M, ELSHABRAWY H A. Insights into the recent 2019 novel coronavirus (SARS-CoV-2) in light of past human coronavirus outbreaks [J]. *Pathogens*, 2020, 9(3): 186.

[8] SUNGNAK W, HUANG N, BÉCAVIN C, BERG M, QUEEN R, LITVINUKOVA M, et al. SARS-CoV-2 entry factors are highly expressed in nasal epithelial cells together with innate immune genes [J]. *Nat Med*, 2020, 26(5): 681-687.

[9] YAN R, ZHANG Y, LI Y, XIA L, GUO Y Y, ZHOU Q. Structural basis for the recognition of SARS-CoV-2 by full-length human ACE2 [J]. *Science*, 2020, 367(6485): 1444-1448.

[10] MARKUS H, KLEINE-WEBER H, SCHROEDER S, KRÜGER N, TANJA H, ERICHSEN 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.

[11] ULRICH H, PILLAT M M. CD147 as a target for COVID-19 treatment: suggested effects of azithromycin and stem cell engagement [J]. *Stem Cell Rev Rep*, 2020, 16(3): 434-440.

[12] OU X, LIU Y, LEI X, LI P, MI D, REN L, et al. Characterization of spike glycoprotein of SARS-CoV-2 on virus entry and its immune cross-reactivity with SARS-CoV [J]. *Nat Commun*, 2020, 11(1): 1620.

[13] SIMMONS G, GOSALIA D N, RENNEKAMP A J, REEVES J D, DIAMOND S L, BATES P. Inhibitors of cathepsin L prevent severe acute respiratory syndrome coronavirus entry [J]. *Proc Natl Acad Sci U S A*, 2005, 102(33): 11876-11881.

[14] ZHOU L L, XU Z H, CASTIGLIONE G M, SOIBERMAN U S, EBERHART C G, DUH E J. 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.

[15] 张碧凝, 王群, 刘廷, 窦圣乾, 祁霞, 姜慧, 等. 新型冠状病毒相关蛋白 ACE2 和 TMPRSS2 在眼部组织的表达分析 [J]. *中华眼科杂志*, 2020, 56(6): 438-446.

[15] ZHANG B N, WANG Q, LIU T, DOU S Q, QI X, JIANG H, et al. Expression analysis of 2019-nCoV related ACE2 and TMPRSS2 in eye tissues [J]. *Chin J Ophthalmol*, 2020, 56(6): 438-446.

[16] HEURICH A, HOFMANN-WINKLER H, GIERER S, LIEPOLD T, JAHN O, PÖHLMANN S. TMPRSS2 and Adam17 cleave ACE2 differentially and only proteolysis by TMPRSS2 augments entry driven by the severe acute respiratory syndrome coronavirus spike protein [J]. *J Virol*, 2014, 88(2): 1293-1307.

[17] DAI H, ZHANG X, XIA J, ZHANG T, SHANG Y, HUANG R, et al. High-resolution chest CT features and clinical characteristics of patients infected with COVID-19 in Jiangsu, China [J]. *Int J Infect Dis*, 2020, 95: 106-112.

[18] BARNETT B P, WAHLIN K, KRAWCZYK M, SPENCER D, WELSBIE D, AFSHARI N, et al. Potential of ocular transmission of SARS-CoV-2; a review [J]. *Vision (Basel)*, 2020, 4(3): 40.

[19] CHEN N, ZHOU M, DONG X, QU J, GONG F, HAN Y, et al. Epidemiological and clinical characteristics of 99 cases of 2019 novel coronavirus pneumonia in Wuhan, China; a descriptive study [J]. *Lancet*, 2020, 395(1223): 507-513.

[20] ZHANG J J, DONG X, CAO Y Y, YUAN Y D, YANG Y B, YAN Y Q, et al. Clinical characteristics of 140 patients infected with SARS-CoV-2 in Wuhan, China [J]. *Allergy*, 2020, 75(7): 1730-1741.

[21] ZHU W, XIE K, LU H, XU L, ZHOU S, FANG S. Initial clinical features of suspected coronavirus disease 2019 in two emergency departments outside of Hubei, China [J]. *J Med Virol*, 2020, 92(9): 1525-1532.

[22] 叶妮, 宋艳萍, 闫明, 胡城, 陈晓, 喻娟, 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.

[22] YE Y, SONG Y P, YAN M, HU C, CHEN X, YU J, et al. Novel coronavirus pneumonia combined with conjunctivitis; three cases report [J]. *Chin J Exp Ophthalmol*, 2020, 38(3): 242-244.

[23] ZHANG X, CHEN X, CHEN L, DENG C, ZOU X, LIU W, et al. The evidence of SARS-CoV-2 infection on ocular surface [J]. *Ocul Surf*, 2020, 18(3): 360-362.

[24] WU P, DUAN F, LUO C, LIU Q, QU X, LIANG L, 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.

[25] LU C W, LIU X F, JIA Z F. 2019-nCoV transmission through the ocular surface must not be ignored [J]. *Lancet*, 2020, 395(10223): 497-506.

[26] PING W, LIANG L, CHEN C B, NIE S Q. A child confirmed COVID-19 with only symptoms of conjunctivitis and eyelid dermatitis [J]. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol*, 2020, 258(7): 1565-1566.

[27] WHO-China Joint Mission. Report of the WHO-China joint mission on coronavirus disease 2019 (COVID-19) [R]. Geneva: World Health Organization, 2020.

[28] CHEEMA M, AGHAZADEH H, NAZARALI S, TING A, HODGES J, MCFARLANE A, et al. Keratoconjunctivitis as the initial medical presentation of the novel coronavirus disease 2019 (COVID-19) [J]. *Can J Ophthalmol*, 2020, 55(4): e125-e129.

[29] COLAVITA F, LAPA D, CARLETTI F, LALLE E, BORDI L, MARSELLA P, et al. SARS-CoV-2 isolation from ocular secretions of a patient with COVID-19 in Italy with prolonged viral RNA detection [J]. *Ann Intern Med*, 2020, 173(3): 242-243.

[30] KHAVANDI S, TABIBZADEH E, NADERAN M, SHOAR S. Corona virus disease-19 (COVID-19) presenting as conjunctivitis; atypically high-risk during a pandemic [J]. *Cont Lens Anterior Eye*, 2020, 43(3): 211-212.

- [31] SEAH I, ANDERSON D E, KANG A, WANG L, RAO P, YOUNG B E, *et al.* Assessing viral shedding and infectivity of tears in coronavirus disease 2019 (COVID-19) patients [J]. *Ophthalmology*, 2020, 127(7):977-979.
- [32] SUN C B, WANG Y Y, LIU G H, LIU Z. Role of the eye in transmitting human coronavirus; what we know and what we do not know? [J]. *Front Public Health*, 2020, 8:155.
- [33] SCALINCI S Z, TROVATO B E. Conjunctivitis can be the only presenting sign and symptom of COVID-19 [J]. *IDCases*, 2020, 20:e00774.
- [34] XIA J, TONG J P, LIU M Y, SHEN Y, GUO D. Evaluation of coronavirus in tears and conjunctival secretions of patients with SARS-CoV-2 infection [J]. *J Med Virol*, 2020, 92(6):589-594.
- [35] CHU D K, AKL E A, DUDA S, SOLO K, YAACOUB S, SCHÜNEMANN H J, *et al.* Physical distancing, face masks, and eye protection to prevent person-to-person transmission of SARS-CoV-2 and COVID-19: a systematic review and meta-analysis [J]. *Lancet*, 2020, 395(1242):1973-1987.
- [36] LIU Z, SUN C B. Conjunctiva is not a preferred gateway of entry for SARS-CoV-2 to infect respiratory tract [J]. *J Med Virol*, 2020, 92(9):1410-1412.
- [37] BHASKAR M E, ARUN S. SARS-CoV-2 infection among community health workers in India before and after use of face shields [J]. *JAMA*, 2020, 324(13):1348-1349.
- [38] LI J O, LAM D, CHEN Y, TING D. 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.
- [39] 国家卫生健康委办公厅, 国家中医药管理局办公室. 新型冠状病毒肺炎诊疗方案(试行第七版) [EB/OL]. [2020-03-03]. <http://www.nhc.gov.cn/xcs/zhengcwj/202003/46c9294a7dfe4cef80dc7f5912eb1989.shtml>.
- National Health Commission of the People's Republic of China, National Administration of Traditional Chinese Medicine. Diagnosis and treatment plan of pneumonia with new coronavirus infection (trial version 7) [EB/OL]. [2020-03-03]. <http://www.nhc.gov.cn/xcs/zhengcwj/202003/46c9294a7dfe4cef80dc7f5912eb1989.shtml>.
- [40] KAWASE M, SHIRATO K, VAN DER HOEK L, TAGUCHI F, MATSUYAMA S. Simultaneous treatment of human bronchial epithelial cells with serine and cysteine protease inhibitors prevents severe acute respiratory syndrome coronavirus entry [J]. *J Virol*, 2012, 86(12):6537-6545.
- [41] MONTEIL V, KWON H, PRADO P, HAGELKRÜYS A, WIMMER R A, STAHL M, *et al.* Inhibition of SARS-CoV-2 infections in engineered human tissues using clinical-grade soluble human ACE2 [J]. *Cell*, 2020, 181(4):905-913.
- [42] SONG C Y, XU J, HE J Q, LU Y Q. Immune dysfunction following COVID-19, especially in severe patients [J]. *Sci Rep*, 2020, 10(1):15838.
- [43] BONAM S R, KAVERI S V, SAKUNTABHAI A, GILARDIN L, BAYRY J. Adjunct immunotherapies for the management of severely ill COVID-19 patients [J]. *Cell Rep Med*, 2020, 1(2):100016.
- [44] DYE B R, HILL D R, FERGUSON M, TSAI Y H, NAGY M S, DYAL R, *et al.* In vitro generation of human pluripotent stem cell derived lung organoids [J]. *Elife*, 2015, 4:e05098.
- [45] FOSTER J W, WAHLIN K, ADAMS S M, BIRK D, ZACK D J, CHAKRAVARTI S. Cornea organoids from human induced pluripotent stem cells [J]. *Sci Rep*, 2017, 7:41286.
- [46] LEUNG L S, NEAL J W, HA W E, SEQUIST L, MARMOR M F. Rapid onset of retinal toxicity from high-dose hydroxychloroquine given for cancer therapy [J]. *Am J Ophthalmol*, 2015, 160(4):799-805.

## Research progress of severe acute respiratory syndrome coronavirus 2 in ocular surface infection

CHI Kaiyao<sup>1</sup>, JIA Kai<sup>2</sup>, ZHANG Zhuqiang<sup>3</sup>, PAN Yushuo<sup>1</sup>, ZHAO Lei<sup>3</sup>, ZUO Tao<sup>3</sup>

1. Liaoning University of Traditional Chinese Medicine, Shenyang 110032, Liaoning Province, China

2. Anhui University of Chinese Medicine, Hefei 230000, Anhui Province, China

3. The Second Affiliated Hospital of Liaoning University of Traditional Chinese Medicine, Shenyang 110034, Liaoning Province, China

**Corresponding author:** ZOU Tao, E-mail: ykz208@163.com; ZHAO Lei, E-mail: 781208930@qq.com

**[Abstract]** Severe acute respiratory syndrome coronavirus 2 (SARS-CoV-2), also known as COVID-19, is much more difficult to transmit through the ocular surface than that through the mouth and nose. However, the available evidence has suggested the possibility of ocular surface transmission, especially in medical staff. In this paper, we describe the existing SARS-CoV-2 ocular surface symptoms, the possible mechanism of SARS-CoV-2 entering ocular surface cells and SARS-CoV-2 transmission through ocular surface. In addition, the existing and future possible research directions of SARS-CoV-2 transmission through ocular surface were analyzed, so as to provide new ideas and methods for clinical treatment of SARS-CoV-2 from the perspective of ocular surface.

**[Key words]** SARS-CoV-2; COVID-19; ocular surface; route of infection