

常见急性呼吸道病毒与眼的相关性研究进展

曹晓禄, 贾佩佩, 毛爱玲, 王伟

引用: 曹晓禄, 贾佩佩, 毛爱玲, 等. 常见急性呼吸道病毒与眼的相关性研究进展. 国际眼科杂志 2021;21(1):89-91

作者单位: (054000) 中国河北省邢台市, 河北省眼科医院
作者简介: 曹晓禄, 毕业于首都医科大学, 硕士, 主治医师, 研究方向: 眼底病。

通讯作者: 王伟, 毕业于天津医科大学, 硕士, 主任医师, 糖尿病眼科主任, 研究方向: 眼底病. wwhgm1995@126.com

收稿日期: 2020-02-12 修回日期: 2020-11-26

摘要

呼吸道疾病患者的发病与死亡主要是由呼吸道病毒感染引起的, 呼吸道病毒的传播途径主要是通过空气或飞沫经暴露在体外的呼吸道黏膜传播到体内, 而人眼同样具有暴露于空气的黏膜组织, 所以呼吸道病毒与人眼部疾病的相关性研究越来越受到重视, 本文将从常见的呼吸道病毒与人眼相关性的研究进展方面做一综述。

关键词: 呼吸道; 病毒; 眼相关性; 传播; 感染

DOI: 10.3980/j.issn.1672-5123.2021.1.18

Progress on the relationship between acute respiratory viruses and eyes

Xiao-Lu Cao, Pei-Pei Jia, Ai-Ling Mao, Wei Wang

Hebei Eye Hospital, Xingtai 054000, Hebei Province, China

Correspondence to: Wei Wang. Hebei Eye Hospital, Xingtai 054000, Hebei Province, China. wwhgm1995@126.com

Received: 2020-02-12 Accepted: 2020-11-26

Abstract

• Respiratory virus infection remains a major cause of morbidity and mortality in patients with respiratory diseases. The respiratory virus is predominantly spread by air or droplet through the exposed mucosa. Meanwhile the ocular mucosa is also exposed to air, so more and more attention has been paid to the correlation between respiratory virus and human ocular diseases. In this paper, we will summarize the research progress of the relationship between some familiar respiratory viruses and human eyes.

• KEYWORDS: respiratory tract; viruses; eye correlation; spread; infect

Citation: Cao XL, Jia PP, Mao AL, et al. Progress on the relationship between acute respiratory viruses and eyes. *Guoji Yanke Zazhi (Int Eye Sci)* 2021;21(1):89-91

0 引言

众所周知, 呼吸道病毒在人类的疾病谱中扮演着重要角色, 它引起的临床症状可以从普通的流行性感感到呼吸衰竭, 尤其一些急性呼吸道传染病, 如重症急性呼吸综合征 (severe acute respiratory syndromes, SARS)、禽流感、新型冠状病毒感染等, 具有流行范围广, 易感性高的特点, 不仅威胁着人们的生命健康, 也会导致社会恐慌。据报道, 一些呼吸道病毒在引起各种呼吸系统疾病的同时, 也表现出了眼部的相关并发症。近年来, 呼吸道病毒与眼病的相关性研究也越来越多, 本文将从常见的呼吸道病毒及其与眼的相关性研究方面做一综述。

1 禽流感病毒

禽流感病毒 (avian influenza virus, AIV) 是负链 RNA 病毒, 在病毒分类学上属于正黏病毒科 (orthomyxoviridae) 中的 A 型流感病毒属 (influenza A virus genus), A 型流感病毒根据血细胞凝集素 (hemagglutinin, HA) 和神经氨酸酶 (neuraminidase, NA) 的不同可分为多种亚型^[1]。高致病性禽流感是由高致病性禽流感病毒所引起的禽类烈性传染病, 发病急, 传播快, 致死率高, 对养殖业可造成致命性的打击。在 1997 年香港禽流感事件中, H5 亚型高致病性禽流感病毒首次突破了种间障碍, 并且致人死亡, 因此该病毒是一种人畜共患病毒^[2]。在 2003 年荷兰爆发大规模禽流感时, 发现了一种奇怪的器官特异性现象, 感染禽流感的患者多表现为眼部结膜炎, 而并不是呼吸系统症状, 且禽流感病毒多附着在结膜上。进一步研究发现, 禽流感病毒的感染开始于病毒表面 HA 与细胞表面唾液酸 a-2, 3 受体糖蛋白进行结合^[3], 并通过内吞作用使病毒进入受体细胞, 而在人类眼部发现的病原体血清型腺病毒 37 和血清型肠道病毒 70 等也以 a-2, 3 糖苷键与半乳糖连接的唾液酸作为细胞受体, 由此, 一些科学家认为禽流感 A 型病毒对眼睛的攻击也与该细胞受体有关。虽然禽流感病毒引起的人类眼部症状相对较轻, 但令人担忧的是, 因为眼部表面很可能成为病毒进入体内的入口, 进而导致呼吸道感染, 甚至危及生命, 所以禽流感病毒亲眼性方面的研究需要得到持续关注。同时令人欣慰的是, 目前已有禽用疫苗在我国部分地区开展免费接种, 如重组禽流感病毒 (H5+H7) 二价灭活疫苗 (H5N1Re-8 株+H7N9H7-Re1 株) 已在我国南方地区推广, 并取得了不错的效果^[4], 同时多种人用疫苗和靶向抗禽流感的治疗药物也都已经进入临床试验阶段, 所以我们相信人类攻克禽流感病毒指日可待。

2 SARS 病毒

SARS 是一种严重的突发呼吸道传染性疾病, 曾于 2002/2003 年于我国广东地区大暴发, 其传染性广、致病性强, 且病死率高, SARS 病毒 (severe acute respiratory syndromes coronavirus, SARS-CoV) 主要通过直接或间接接

触眼睛、鼻或口腔黏膜传播^[5],虽然目前尚没有明确的临床资料发现 SARS 患者与角膜、结膜感染的眼部并发症出现有直接关系,但是 Loon 等^[6]首先从 SARS 患者的泪液中检测到 SARS 冠状病毒。同时,有研究称在 2003 年多伦多 SARS 爆发期间,眼睛的暴露在一定程度上增加了医护人员感染 SARS 的风险^[7]。而且孙琰等^[8]研究发现,角膜、结膜中存在 SARS 冠状病毒的功能性受体 SARS-CoV S240 蛋白,SARS-CoV S240 蛋白与结膜、角膜细胞能够特异性结合,并且推断 SARS-CoV 有可能通过眼部侵入人体,从而为临床进一步研究 SARS 的防护和致病机制提供了线索。与此同时,目前国际上已经建立了许多 SARS 病毒感染后动物研究模型,虽然在这些模型中大多存在轻微的呼吸道疾病,但在感染 SARS 的雪貂中发现多数都患有结膜炎^[9]。所以这一系列的研究表明,虽然眼部并发症不是人类冠状病毒感染的常见表现,但眼部暴露可能是该病毒除呼吸道外又一种进入人体并导致感染的有效途径。关于 SARS 的治疗,我们都知道抗病毒药物如利巴韦林、膦甲酸钠等单用或联用,以及联合糖皮质激素是治疗 SARS 的常规有效方法,但是这些药物都存在或多或少的副作用,所以抗冠状病毒新药一直是我们研究的重点。有报道称,腺苷类似物、霉酚酸、蔡莫司他等都能有效地阻断冠状病毒的 RNA 合成^[10],同时 Carbajo-Lozoya 等^[11]研究发现,低浓度、非细胞毒性的他克莫司(tacrolimus, FK506)能够强烈抑制 SARS-CoV 在培养细胞中的生长,从而为临床治疗 SARS-CoV 感染提供了重要的实验依据。

3 人腺病毒

人腺病毒(human adenovirus, HAdV)于 1953 年首次分离自呼吸道感染的婴儿扁桃体,是一种无包膜双链 DNA 病毒,已知的血清型超过 50 种,至少分为 6 个亚群^[12-13]。腺病毒与人类的呼吸系统疾病密切相关,范围从轻微到急性呼吸系统疾病均有表现。除呼吸系统外,腺病毒还可以感染多种黏膜组织,如胃肠道、泌尿生殖道及眼角结膜等,导致自限性的黏膜感染甚至严重的致死性感染^[14-15]。人腺病毒主要通过空气飞沫传播,多数型别的腺病毒可通过消化道途径传播。此外,密切接触也是很重要的传播方式,包括与患者共同生活或探视患者。直接接触患者或感染者的排泄物、分泌物及其他被污染的物品,病毒由手经口、鼻、眼黏膜侵入机体实现传播。通常认为 B1、C、E 组腺病毒主要引起呼吸道疾病,而 B2 组主要引起泌尿系统感染。全球多次报道由腺病毒引发的呼吸道疾病在新兵中暴发流行^[16-17]。人腺病毒中的 D 型腺病毒,特别是血清型 8、19 和 37 常与流行性角膜结膜炎有关^[18]。有研究表明,人类在感染 50% 以上的腺病毒引起的相关疾病后,都表现出了结膜炎等眼部相关症状^[19],所以在治疗和预防腺病毒引起的全身疾病时,眼部情况同样需要及时得到关注。目前对腺病毒感染的治疗仍无有效抗病毒药物,虽然美国研制出了 HAdV-4 和 HAdV-4 型腺病毒疫苗,且研究显示该疫苗能有效降低腺病毒引起的急性呼吸道传染病的风险,但可能是出于安全方面的考虑,此种疫苗只推荐用于部分特殊人员,而一般易感普通人群未能获得批准使用^[20]。但是值得一提的是,关于使用人二倍体细胞培养的减毒活疫苗来预防腺病毒感染方面的研究得到了越来越多的关注。

4 呼吸道合胞病毒

呼吸道合胞病毒(respiratory syncytial virus, RSV)是 5 岁以下儿童下呼吸道感染(lower respiratory tract infection, LRTI)最常见的病原体,也是婴幼儿肺炎死亡的重要原因。2015 年,全球 5 岁以下 RSV-LRTI 患儿约有 3310 万例,其中约 320 万例需住院治疗,约 59 600 例死亡^[21]。它引起的感染可在呼吸道或眼部接触后发生,也可能在直接接触传染性分泌物或自我接种后发生,临床症状可从鼻炎到毛细支气管炎、肺炎,重症者可引起呼吸衰竭,甚至死亡^[22]。结膜炎虽然不是一种常规的临床特征,但与 RSV 感染同时发生的报道也并不少见,并且 RSV 已从过敏性结膜炎患者的泪液和结膜浅表细胞中检测了出来^[23]。有国外学者研究发现,人角膜和结膜上皮细胞对 RSV 感染是敏感的,并且感染的同时有大量细胞因子和趋化因子参与眼部炎症的产生^[24]。同时通过建立鼠源性 RSV 感染模型的实验进一步证明该病毒既可以利用眼睛作为呼吸道感染的传播通道,也可以在眼组织中进行特异性复制和增殖^[25-26]。目前尚无针对 RSV 引起的肺炎的特效治疗方法。临床治疗主要包括手卫生、支持治疗、抗感染治疗、抗炎平喘治疗及中医中药治疗,虽然目前有许多抗 RSV 的减毒活疫苗处于临床试验阶段,但是研发免疫保护性强、安全经济性高的有效疫苗仍具挑战。

5 人鼻病毒

人鼻病毒(human rhinovirus, HRV)是小核糖核酸病毒科中的一种 RNA 病毒,因其特别适应在鼻腔中生长,故被称为“鼻病毒”。它有 100 多种血清型^[27-28],是一种极具传染性的呼吸道病毒,HRV 不仅能引起普通感冒,还能导致急、慢性支气管炎等其他呼吸系统感染性疾病。HRV 主要经人体呼吸道和飞沫途径进行传播,且因 HRV 感染而导致呼吸系统相关疾病的患儿多是小于 2 岁的幼儿^[29]。HRV 多侵犯患儿呼吸道的上皮细胞,其中,HRV-B 型和大部分 HRV-A 型多是经细胞间的黏附分子-1 和患儿呼吸道的上皮细胞进行结合,进而致使患儿呼吸道的上皮细胞发生一系列炎症反应而致病^[30-31]。除呼吸系统症状外,研究表明,该病毒还可以导致结膜感染,这可能是由于病毒通过鼻泪管从鼻腔逆行传播到了结膜^[32],虽然 HRV 是否可通过眼睛传播呼吸系统疾病的研究报道尚未明确,但值得一提的是在体内研究鼻病毒致病性的小型哺乳动物模型已经培育成功,故对未来研究鼻病毒如何利用眼睛作为呼吸道疾病的入口提供了坚实的基础。目前抗鼻病毒的研究仍处于实验室阶段,由于鼻病毒具有多种血清型,所以疫苗研发比较困难,但已经有研究人员提出通过对鼻病毒进行全基因测序,从而设计出新一代具有很好效用的抗病毒活性疫苗的可能性,相信随着研究的深入,终将能够开发出可大范围应用于临床抗 HRV 的预防及治疗的药物,从而阻断其传播。

6 总结与展望

总之,引起眼部并发症,或有眼部趋向性的呼吸道病毒还很多,如巨细胞病毒、呼吸道疱疹病毒及甲乙型流感病毒等,虽然不同病毒的亚群表现出对眼的敏感性不同,但是呼吸道病毒在眼部组织的传播和眼部细胞感染后表现出的应激反应方面有许多共性。所以在研发抗呼吸道病毒疫苗和药物时,除了考虑呼吸系统症状外,患者的

眼部表现也应得到足够的关注,同时在治疗合并呼吸道疾病的眼部疾病患者时,即使引起这些呼吸系统疾病的病毒不具有明显的趋眼性,但眼科医生提前准备足够的眼部防护装置也是很有必要的^[33]。相信随着对呼吸道病毒趋眼性研究的深入,对如何预防和治疗这些病原微生物引起的眼部疾病,以及帮助我们更好地理解这些病毒所构成的公共卫生威胁及预防和治疗相关的并发症方面都会大有裨益,期待能够从眼部疾病中更早地发现和预防急性呼吸系统疾病,从而造福人类。

参考文献

- 1 Ma W, Brenner D, Wang Z, et al. The NS segment of an H5N1 highly pathogenic avian influenza virus (HPAIV) is sufficient to alter replication efficiency, cell tropism, and host range of an H7N1 HPAIV. *J Virol* 2010; 84(4): 2122-2133
- 2 Venkatesh D, Poen MJ, Bestebroer TM, et al. Avian Influenza Viruses in Wild Birds: Virus Evolution in a Multihost Ecosystem. *J Virol* 2018; 92(15): e00433-18
- 3 Wen X, Huang X, Mok WY, et al. NF90 Exerts Antiviral Activity through Regulation of PKR Phosphorylation and Stress Granules in Infected Cells. *J Immunol* 2014; 192(8): 3753-3764
- 4 王瑞深, 陈艺强, 陈杰, 等. 重组禽流感病毒(H5-H7)二价灭活疫苗(H5N1Re-8株+H7N9H7-Re1株)在种鸽中免疫的试验效果观察. 中国畜牧兽医文摘 2018; 34(2): 165-166
- 5 Peiris JS, Yuen KY, Osterhaus AD, et al. The severe acute respiratory syndrome. *N Engl J Med* 2003; 349(25): 2431-2441
- 6 Loon SC, Teoh SC, Oon LL, et al. The severe acute respiratory syndrome coronavirus in tears. *Br J Ophthalmol* 2004; 88: 861-863
- 7 Raboud J, Shigayeva A, McGeer A, et al. Risk factors for SARS transmission from patients requiring intubation: a multicentre investigation in Toronto, Canada. *PLoS One* 2010; 5(5): e10717
- 8 孙琰, 柳林, 潘欣, 等. SARS-CoV S240蛋白与眼部ACE2受体作用机制的研究. 国际眼科杂志 2006; 6(4): 783-786
- 9 Martina BE, Haagmans BL, Kuiken T, et al. Virology: SARS virus infection of cats and ferrets. *Nature* 2003; 425(6961): 915
- 10 马亦林. 冠状病毒的特性及其致病性研究进展. 中华临床感染病杂志 2018; 11(4): 305-315
- 11 Carbajo-Lozoya J, Müller MA, Kallies S, et al. Replication of human coronaviruses SARS-CoV, HCoV-NL63 and HCoV-229E is inhibited by the drug FK506. *Virus Res* 2012; 165(1): 112-117
- 12 Lynch J, Kajon A. Adenovirus: Epidemiology, Global Spread of Novel Serotypes, and Advances in Treatment and Prevention. *Semin Respir Crit Care Med* 2016; 37(4): 586-602
- 13 Binder AM, Biggs HM, Haynes AK, et al. Human Adenovirus Surveillance—United States, 2003–2016. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep* 2017; 66(39): 1039-1042
- 14 朱颖, 林琦, 游丽斌, 等. 一起腺病毒引起的聚集性呼吸道感染的实验室调查. 中国人兽共患病学报 2017; 33(8): 685-689
- 15 Robinson CM, Singh G, Lee JY, et al. Molecular evolution of human adenoviruses. *Sci Rep* 2013; 3: 1812
- 16 Chmielewicz B, Benzler J, Pauli G, et al. Respiratory disease caused by a species B2 adenovirus in a military camp in Turkey. *J Med Virol* 2005; 77(2): 232-237

- 17 Robinson CM, Rajaiya J, Walsh MP, et al. Computational analysis of human adenovirus type 22 provides evidence for recombination among species D human adenoviruses in the penton base gene. *J Virol* 2009; 83(17): 8980-8985
- 18 Lenaerts L, De Clercq E, Naesens L. Clinical features and treatment of adenovirus infections. *Rev Med Virol* 2008; 18(6): 357-374
- 19 Kinchington PR, Romanowski EG, Jerold Gordon Y. Prospects for adenovirus antivirals. *J Antimicrob Chemother* 2005; 55(4): 424-429
- 20 Gray GC, Goswami PR, Malasig MD, et al. Adult adenovirus infections: loss of orphaned vaccines precipitates military respiratory disease epidemics. For the Adenovirus Surveillance Group. *Clin Infect Dis* 2000; 31(3): 663-670
- 21 Shi T, McAllister DA, O'Brien KL, et al. Global, regional, and national disease burden estimates of acute lower respiratory infections due to respiratory syncytial virus in young children in 2015: a systematic review and modelling study. *Lancet* 2017; 390(10098): 946-958
- 22 Piedimonte G. RSV infections: State of the art. *Cleve Clin J Med* 2015; 82(11 Suppl 1): S13-S18
- 23 Fujishima H, Okamoto Y, Saito I, et al. Respiratory syncytial virus and allergic conjunctivitis. *J Allergy Clin Immunol* 1995; 95(3): 663-666
- 24 Fujishima H. Respiratory syncytial virus may be a pathogen in allergic conjunctivitis. *Cornea* 2002; 21(1): S39-45
- 25 Bitko V, Musiyenko A, Barik S. Viral infection of the lungs through the eye. *J Virol* 2007; 81(2): 783-790
- 26 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. *BMC Microbiol* 2004; 4: 28
- 27 Schibler M, Gerlach D, Martinez Y, et al. Experimental human rhinovirus and enterovirus interspecies recombination. *J Gen Virol* 2012; 93(Pt 1): 93-101
- 28 Palmenberg AC, Gern JE. Classification and evolution of human rhinoviruses. *Methods Mol Biol* 2015; 1221: 1-10
- 29 Rosas-Salazar C, Shilts MH, Tovchigrechko A, et al. Differences in the Nasopharyngeal Microbiome During Acute Respiratory Tract Infection With Human Rhinovirus and Respiratory Syncytial Virus in Infancy. *J Infect Dis* 2016; 214(12): 1924-1928
- 30 Finney L, Belchamber K, Mallia P, et al. T3 Human rhinovirus impairs the innate immune response to bacteria in monocyte derived macrophages from patients with chronic obstructive pulmonary disease. *Thorax* 2016; 71(Suppl 3): A2. 1-A2
- 31 Baillie VL, Olwage CP, Madhi SA. Review on Clinical and Molecular Epidemiology of Human Rhinovirus - Associated Lower Respiratory Tract Infections in African and Southeast Asian Children. *Pediatr Infect Dis J* 2018; 37(7): e185-e194
- 32 Rosas-Salazar C, Shilts MH, Tovchigrechko A, et al. Differences in the Nasopharyngeal Microbiome During Acute Respiratory Tract Infection With Human Rhinovirus and Respiratory Syncytial Virus in Infancy. *J Infect Dis* 2016; 214(12): 1924-1928
- 33 陈博, 张宪, 孙旭芳. 新型冠状病毒防控中眼科医务人员的预防措施. 国际眼科杂志 2020; 20(3): 580-582