

# 病毒感染性眼病病原学诊断的研究进展

段润平,许叶圣,郑利斌,姚玉峰

浙江大学医学院附属邵逸夫医院眼科,浙江 杭州 310016

**[摘要]** 多种病毒可导致眼部疾病,包括腺病毒、人类疱疹病毒、人类T淋巴细胞白血病病毒1型(HTLV-1)及新发现的严重急性呼吸综合征冠状病毒2(SARS-CoV-2)等。这类疾病的鉴别诊断较困难,容易被误诊和漏诊,导致严重的组织损伤和视觉损伤。腺病毒、单纯疱疹病毒1型和水痘-带状疱疹病毒相关眼病的诊断中,病原学诊断可作为一种强有力的辅助诊断工具;而在单纯疱疹病毒2型、巨细胞病毒、EB病毒、人类疱疹病毒6型和7型、人类疱疹病毒8型、HTLV-1和SARS-CoV-2相关眼病的诊断中,病原学诊断则发挥着主导作用。病毒培养、免疫组织化学或免疫荧光法及以PCR为代表的病毒基因诊断法是三种主要的病原检测手段,其中PCR技术检测快速、操作便捷、敏感度和特异度高,成为眼科病毒学诊断中最重要的工具。



**[关键词]** 病毒性疾病;眼部疾病;流行病学;病原学诊断;聚合酶链反应;综述

**[中图分类号]** R77; R511 **[文献标志码]** A

## Research progress on etiologic diagnosis of ocular viral diseases

DUAN Runping, XU Yesheng, ZHENG Libin, YAO Yufeng (Department of Ophthalmology, Sir Run Run Shaw Hospital, Zhejiang University School of Medicine, Hangzhou 310016, China)

Corresponding author: YAO Yufeng, E-mail: yaoyf@zju.edu.cn, <https://orcid.org/0000-0003-1494-9711>

**[Abstract]** A large number of viruses have been found to be associated with ocular diseases, including human adenovirus, human herpesvirus (HHV), human T lymphotropic virus type-1 (HTLV-1), and newly emerging severe acute respiratory syndrome coronavirus 2 (SARS-CoV-2). This group of diseases is prone to be misdiagnosed or missed diagnosis, resulting in serious tissue and visual damage. Etiological diagnosis is a powerful auxiliary mean to diagnose the ocular diseases associated with human adenovirus, herpes simplex virus 1 and varicella-zoster virus,

收稿日期:2020-02-03 接受日期:2020-04-20 在线优先出版日期:2020-07-23

基金项目:浙江省重点研发计划(2018C03082)

第一作者:段润平(1995—),男,硕士,住院医师,主要从事病毒感染性眼病快速病原诊断研究;E-mail:ophthaldrp@zju.edu.cn;<https://orcid.org/0000-0003-3679-1660>

通信作者:姚玉峰(1962—),男,博士,主任医师,教授,博士生导师,主要从事眼科学研究;E-mail:yaoyf@zju.edu.cn;<https://orcid.org/0000-0003-1494-9711>

and it provides the leading diagnosis evidence of infections with herpes simplex virus 2, Epstein-Barr virus, cytomegalovirus, HHV-6/7, HHV-8, HTLV-1 and SARS-CoV-2. Virus isolation, immunoassay and genetic diagnosis are usually used for etiologic diagnosis. For genetic diagnosis, the PCR technique is the most important approach because of its advantages of rapid detection, convenient operation, high sensitivity and high specificity.

[ **Key words** ] Viral diseases; Ocular diseases; Epidemiology; Etiologic diagnosis; Polymerase chain reaction; Review

[ J Zhejiang Univ ( Med Sci ) , 2020 , 49 ( 5 ) : 644-650 . ]

病毒作为一种常见的病原体,可以感染眼部多种组织,引起结膜炎、角膜炎、葡萄膜炎和视网膜炎等眼部疾病<sup>[1-4]</sup>,造成不同程度的视觉损害,甚至失明。迄今,已发现多种与眼部损伤相关的病毒,包括腺病毒、人类疱疹病毒、人类T淋巴细胞白血病毒1型(human T lymphotropic virus type-1, HTLV-1)和严重急性呼吸综合征冠状病毒2(severe acute respiratory syndrome coronavirus 2, SARS-CoV-2)等<sup>[5-8]</sup>,其中腺病毒和人类疱疹病毒是最常见的病原体,HTLV-1感染较少,SARS-CoV-2则是最近引起2019冠状病毒病(coronavirus disease 2019, COVID-19)大流行的病原体,也可导致眼部损伤。病毒感染性眼病的临床表现容易与细菌、真菌感染性眼病混淆,不同病原的病毒感染性眼病又常具有相似的临床表现,因此其鉴别诊断较为困难。在我国,眼科医生多基于临床经验诊断,相关实验室检查开展较少,诊疗过程中缺乏有效的病原学诊断依据,使得该类疾病很容易被漏诊或误诊,造成严重的组织损伤和视觉损伤。如何提供有效的病原学依据,对病毒感染性眼病做出快速、准确的诊断,一直是研究者关注的重点。本文对腺病毒、人类疱疹病毒、HTLV-1和SARS-CoV-2导致的病毒感染性眼病的流行病学进行简述,总结并分析了病毒感染性眼病的病原学诊断研究进展,以期对疾病的诊断提供参考。

## 1 腺病毒相关眼病

腺病毒是一种DNA病毒,感染眼部后引起的最常见的疾病为流行性角结膜炎和咽结膜热<sup>[9]</sup>。流行性角结膜炎主要发生在20~40岁人群,常表现为“红眼”、畏光流泪、异物感,严重者可见角膜上皮下浸润,视力下降;咽结膜热主要见于儿童,

表现为发热、咽炎、双眼急性滤泡性结膜炎和耳廓淋巴结肿大。腺病毒是导致感染性结膜炎最主要的病原体,具有较高的传染性。在日本,每年约有100万结膜炎患者为腺病毒感染所致<sup>[10]</sup>。

腺病毒相关结膜炎的诊断主要基于临床表现,相关病原学诊断技术可为疾病的确诊提供证据支持,避免无效抗菌药物和不必要抗病毒药物的使用<sup>[11]</sup>。腺病毒相关结膜炎的病原学诊断技术主要包括病毒分离培养、免疫荧光法和病毒基因诊断法。病毒分离培养可以直接观察腺病毒,但对于设备和技术要求高,检测结果具有滞后性,因此很少使用;免疫荧光法可以直接检测结膜细胞内的腺病毒抗原,但其敏感度低且结果受技术人员经验的影响较大<sup>[12]</sup>。相较于前两者,PCR用于检测结膜样本中的腺病毒DNA片段更具有优势,具有耗时短、操作便捷、敏感性和特异性较高等优点。El-Sayed Zaki等<sup>[13]</sup>对36例腺病毒性结膜炎患者的标本进行实验室检测,PCR检测阳性率为83.3%,高于培养法的77.8%和抗原检测的72.2%;Koidl等<sup>[14]</sup>则利用PCR技术实现了腺病毒DNA的定量检测。

## 2 人类疱疹病毒相关眼病

人类疱疹病毒是一类DNA病毒,包括8种亚型,分别为单纯疱疹病毒1型和2型(herpes simplex virus 1/2, HSV-1/2)、水痘-带状疱疹病毒(varicella-zoster virus, VZV)、EB病毒(Epstein-Barr virus, EBV)、巨细胞病毒(cytomegalovirus, CMV)、人类疱疹病毒6型和7型(human herpesvirus 6/7, HHV-6/7)及人类疱疹病毒8型(human herpesvirus 8, HHV-8)。人类疱疹病毒在人群中广泛存在,14~49岁人群中HSV-1和

HSV-2 的血清学阳性率分别为 53.9% 和 16.0% 左右,50 岁以上人群中 HSV 的血清学阳性率高达 90%<sup>[15-18]</sup>; VZV 在人群中的感染比例为 20% ~ 30%<sup>[19-20]</sup>; EBV 的感染率则超过 90%<sup>[21]</sup>; 西方国家, CMV 的血清学阳性率为 41.9% ~ 57.0%, 而在亚洲人群中为 69.1% ~ 98.6%<sup>[22]</sup>; HHV-6/7 在发展中国家的感染率已超过 90%<sup>[23-24]</sup>; HHV-8 在北美和欧洲的感染率为 1% ~ 25%, 在非洲则高达 80%<sup>[25]</sup>。HHV 长期潜伏于人体内, 通常为无症状携带状态, 再激活后可导致多种眼部疾病。基于人群中如此高的感染率, 临床上应高度警惕这类感染性眼病的发生。

HSV 是引起眼部疾病最常见的病毒, 相关的眼部疾病以 HSV-1 感染为主, 所致疾病类型多样, 包括结膜炎、角膜炎、葡萄膜炎和视网膜炎等<sup>[4,26]</sup>。VZV 引起的眼部疾病具有特异性的沿三叉神经眼支走行分布的单侧皮肤水泡, 且伴明显疼痛; 疾病进展至后期可引起结膜炎、角膜炎、葡萄膜炎和急性视网膜坏死等多种眼部并发症<sup>[27]</sup>。CMV 相关眼病常发生于免疫缺陷患者中, 以视网膜炎最为常见, 还包括角膜内皮炎和前葡萄膜炎<sup>[28]</sup>。HSV-2、EBV、HHV-6/7 和 HHV-8 引起的眼部疾病虽不多见, 但可导致严重的眼部损害, 如视网膜炎、急性视网膜坏死、葡萄膜炎和结膜卡波西肉瘤<sup>[29-33]</sup>。

人类疱疹病毒相关眼病的诊断依据因病毒亚型或疾病类型而异。HSV 相关角膜炎的诊断主要基于临床表现, 病原学诊断可作为辅助工具用于疾病的诊断; HSV 相关葡萄膜炎和视网膜炎等的诊断则主要依靠病原学诊断方法。病毒分离培养是诊断的金标准, 但耗时长、敏感度低; 免疫组织化学或免疫荧光法检测病毒的抗原具有较高敏感度, 但假阳性率高; 这两者目前均很少在临床中应用。PCR 具有操作简便, 敏感度和特异度高的优点, 目前已经作为实验室中使用最广泛的 HSV 检测手段<sup>[29,34]</sup>。Pramod 等<sup>[35]</sup>研究表明, PCR 诊断 HSV 相关角膜炎的阳性率可达 66.7%, 而病毒分离培养和抗原检测的阳性率仅为 22.4% 和 39.8%。Yamamoto 等<sup>[36]</sup>利用 PCR 技术检测 12 例上皮型病毒性角膜炎患者泪液中的 HSV, 阳性率为 100.0%; 而阴性对照样本中 HSV 的 DNA 阳性率为 0。VZV 相关眼病的诊断主要基于其特异性的临床表现, 但当临床表现不典型或伴葡萄膜炎

等眼后节并发症时, 病原学诊断方法则能够提供有效的诊断依据。早在 1986 年, Culbertson 等<sup>[37]</sup>便成功地从一例急性视网膜坏死综合征患者的标本中分离培养到 VZV, 第一次证实了 VZV 可引起急性视网膜坏死综合征。至今, VZV 相关眼病的病原学诊断已发展成以 PCR 技术为主导的检测体系<sup>[29,34]</sup>。CMV 相关眼病的发病人群以免疫功能缺陷者居多, PCR 结果是诊断 CMV 相关眼病的重要诊断依据, 通过 PCR 在房水中检测到 CMV 的 DNA 是诊断 CMV 角膜内皮炎、前葡萄膜炎和视网膜炎的必要条件<sup>[6,38]</sup>; 而病毒培养、免疫法因其自身的技术局限性, 并未被推广应用于该类疾病的诊断, 相关报道也较少。EBV<sup>[31,39]</sup>、HSV-2<sup>[29,30]</sup>、HHV-6<sup>[32,40]</sup>、HHV-7<sup>[41-42]</sup> 和 HHV-8<sup>[33,43]</sup> 相关眼病的发病率较低, 其诊断主要依赖 PCR 技术在标本中检测到相应病毒核酸片段, 而未见这几种病毒从眼部标本中成功分离培养的报道。

### 3 人类 T 淋巴细胞白血病病毒 1 型相关眼病

HTLV-1 是一种 RNA 病毒, 可通过逆转录的方式将遗传物质整合至宿主的基因组中, 导致疾病的发生。HTLV-1 的血清学阳性率在我国福建东部沿海地区人群为 0.06% ~ 0.58%, 在日本为 0.08% ~ 3.00%, 全世界约有 2000 万人携带 HTLV-1, 且携带者的比例还在进一步上升<sup>[44-47]</sup>。研究表明, HTLV-1 感染可导致葡萄膜炎、角结膜炎等眼部疾病<sup>[5]</sup>, 实验室检查方法包括免疫法和基因诊断法。Mochizuki 等<sup>[48]</sup>发现, 相比于病因明确的葡萄膜炎患者, 病因未明的葡萄膜炎患者中, HTLV-1 的血清学阳性率较高。通过 PCR 技术, Ono 等<sup>[49]</sup>在 HTLV-1 血清学阳性的葡萄膜炎患者的眼部标本中检测到 HTLV-1 原病毒的 DNA; Sagawa 等<sup>[50]</sup>则在葡萄膜炎患者的克隆 T 细胞(来源于眼部浸润细胞)中检测到 HTLV-1 的 mRNA。通过血清学阳性率来诊断这一类疾病显得证据不足, 而 PCR 技术的应用则为诊断提供了更加直接并可靠的依据。目前, HTLV-1 相关眼病的报道仍较少, 除了该病的发病率低以外, 还可能与多数医疗机构缺乏有效的实验室检查手段, 导致相关眼病无法确诊有关。而 PCR 技术可提供有效的病原学依据, 帮助眼科医生确诊这类罕见的疾病, 达到精准医疗的目的。

#### 4 严重急性呼吸综合征冠状病毒 2 相关眼病

SARS-CoV-2 是一种 RNA 病毒,感染人体后主要引起发热、乏力和干咳,重症患者表现为呼吸困难、低氧血症、急性呼吸窘迫综合征和脓毒症休克等,部分 COVID-19 患者则会出现结膜炎的临床表现,甚至以结膜炎为首发症状<sup>[8]</sup>。李雪杰等<sup>[51]</sup>通过对 92 例 COVID-19 患者进行观察,发现以结膜炎为首发症状者 1 例,COVID-19 并发结膜炎 4 例;Xia 等<sup>[52]</sup>对 30 例 COVID-19 患者的结膜拭子样本进行病毒核酸检测,发现伴有结膜炎症状的患者 1 例,其标本检测结果为阳性,而其他无结膜炎表现的患者检测结果全部为阴性。病毒核酸检测(荧光定量 PCR 技术)仍然是 COVID-19 患者确诊的主要依据,SARS-CoV-2 相关眼病的诊断也高度依赖于 PCR 检测结果;而外周血特异性 IgM/IgG 抗体检测和胸部影像学(首选胸部高分辨率 CT)两种方法在 COVID-19 患者的诊断和检测上虽然具有重要价值,但只能为眼部疾病提供间接的诊断依据<sup>[53]</sup>。有研究表明,SARS-CoV-2 可以通过与血管紧张素转换酶 2 (angiotensin-converting enzyme-2, ACE-2)受体结合,感染进入靶细胞<sup>[54]</sup>,而人结膜组织中也有 ACE-2 受体的表达<sup>[55-56]</sup>,这为 SARS-CoV-2 感染眼部组织中的细胞提供了生理基础。目前,患者眼部标本中的 SARS-CoV-2 检测阳性率较低,SARS-CoV-2 是否可以通过结膜途径传播仍不明确,但所有

眼科医务人员在接诊期间仍应做好防护,仔细鉴别结膜炎患者,不能忽视患者 SARS-CoV-2 感染的可能。

#### 5 结 语

病毒是感染性眼病的常见病原体之一。腺病毒、HSV-1 和 VZV 相关眼病的诊断中,病原学诊断可作为一种强有力的辅助诊断工具;而在 HSV-2、CMV、EBV、HHV-6/7、HHV-8、HTLV-1 和 SARS-CoV-2 相关眼病的诊断中,病原学诊断则发挥着主导作用(表 1)。病毒培养、免疫组织化学或免疫荧光法及以 PCR 为代表的病毒基因诊断法是三种主要的病原检测手段,其中 PCR 技术作为一种快速、操作便捷、高敏感度和高特异度的病原学诊断方法,已经成为眼科病毒学诊断中最重要的工具。

为了促进 PCR 技术在感染性眼病诊断中的临床应用,未来的工作可考虑从以下几个方面开展:第一,通过会议或学习班的形式,对眼科医生进行相关知识培训,促进今后诊疗中运用这一技术辅助疾病诊断;第二,目前多数 PCR 技术只能检测一种或少数几种病毒,开发一种能够同时检测上述 11 种甚至更多类型病毒的 PCR 技术,将其制作成试剂盒,有利于该技术的推广使用,提高病毒感染性眼病的诊断准确率;第三,规范化、标准化 PCR 技术操作流程,逐步从定性检测向定量检测发展,通过病毒拷贝量的变化来指导个体诊疗方案的制订,达到个体化的精准治疗。

表 1 11 种病毒的相关眼部疾病及其病原学诊断方法

Table 1 Ocular diseases associated with 11 kinds of viruses and their etiologic diagnoses

病毒名称	眼部疾病	病原学诊断方法	参考文献序号
腺病毒	角结膜炎、咽结膜热	病毒分离培养、免疫荧光、PCR	12
人类疱疹病毒			
单纯疱疹病毒 1 型	角膜炎、葡萄膜炎、视网膜炎	病毒分离培养、免疫荧光、PCR	4,26
单纯疱疹病毒 2 型	急性视网膜坏死、葡萄膜炎	PCR	29-30
水痘-带状疱疹病毒	角膜炎、葡萄膜炎、急性视网膜坏死	病毒分离培养、PCR	20
EB 病毒	结膜良性肿瘤、葡萄膜炎、视网膜炎	PCR	31,39
巨细胞病毒	视网膜炎、角膜内皮炎、葡萄膜炎	PCR	6,22,28
人类疱疹病毒 6 型	角膜炎、葡萄膜炎	PCR	32,40
人类疱疹病毒 7 型	角膜内皮炎、眼部附属器淋巴瘤	PCR	41-42
人类疱疹病毒 8 型	结膜卡波西肉瘤、葡萄膜炎	PCR	33,43
人类 T 淋巴细胞白血病病毒 1 型	葡萄膜炎、角结膜干燥征、角膜炎	PCR	5
严重急性呼吸综合征冠状病毒 2	结膜炎	PCR	8

## 参考文献

- [1] TULLO A B, HIGGINS P G. Epidemic adenovirus keratoconjunctivitis [J]. **Lancet (London, England)**, 1978, 1: 442-443. DOI: 10.1016/S0140-6736(78)91229-1.
- [2] ROWE A M, ST LEGER A J, JEON S, et al. Herpes keratitis[J]. **Prog Retin Eye Res**, 2013, 32: 88-101. DOI: 10.1016/j.preteyeres.2012.08.002.
- [3] PATHANAPITTOON K, TESAVIBUL N, CHOOPONG P, et al. Clinical manifestations of cytomegalovirus-associated posterior uveitis and panuveitis in patients without human immunodeficiency virus infection[J]. **JAMA Ophthalmol**, 2013, 131(5): 638-645. DOI: 10.1001/jamaophthalmol.2013.2860.
- [4] WALTERS G, JAMES T E. Viral causes of the acute retinal necrosis syndrome[J]. **Curr Opin Ophthalmol**, 2001, 12(3): 191-195. DOI: 10.1097/00055735-200106000-00008.
- [5] TERADA Y, KAMOI K, KOMIZO T, et al. Human T cell leukemia virus type 1 and eye diseases [J]. **J Ocul Pharmacol Ther**, 2017, 33(4): 216-223. DOI: 10.1089/jop.2016.0124.
- [6] KOIZUMI N, INATOMI T, SUZUKI T, et al. Clinical features and management of cytomegalovirus corneal endotheliitis: analysis of 106 cases from the Japan corneal endotheliitis study [J]. **Br J Ophthalmol**, 2015, 99(1): 54-58. DOI: 10.1136/bjophthalmol-2013-304625.
- [7] SUGITA S, OGAWA M, SHIMIZU N, et al. Use of a comprehensive polymerase chain reaction system for diagnosis of ocular infectious diseases [J]. **Ophthalmology**, 2013, 120(9): 1761-1768. DOI: 10.1016/j.ophtha.2013.02.020.
- [8] 周翔天, 瞿佳. 新型冠状病毒与眼, 我们所知道的与我们应该做的[J]. **中华眼视光学与视觉科学杂志**, 2020, 22(4): 241-246. DOI: 10.3760/cma.j.cn115909-20200213-00035.  
ZHOU Xiangtian, QU Jia. 2019-nCoV and eye, what we know and what we should do[J]. **Chinese Journal of Optometry Ophthalmology and Visual Science**, 2020, 22(4): 241-246. DOI: 10.3760/cma.j.cn115909-20200213-00035. (in Chinese)
- [9] RADKE J R, COOK J L. Human adenovirus infections: update and consideration of mechanisms of viral persistence[J]. **Curr Opin Infect Dis**, 2018, 31(3): 251-256. DOI: 10.1097/QCO.0000000000000451.
- [10] KANEKO H, SUZUTANI T, AOKI K, et al. Epidemiological and virological features of epidemic keratoconjunctivitis due to new human adenovirus type 54 in Japan [J]. **Br J Ophthalmol**, 2011, 95(1): 32-36. DOI: 10.1136/bjo.2009.178772.
- [11] UDEH B L, SCHNEIDER J E, OHSFELDT R L. Cost effectiveness of a point-of-care test for adenoviral conjunctivitis [J]. **Am J Med Sci**, 2008, 336(3): 254-264. DOI: 10.1097/MAJ.0b013e3181637417.
- [12] JHANJI V, CHAN T C, LI E Y, et al. Adenoviral keratoconjunctivitis [J]. **Surv Ophthalmol**, 2015, 60(5): 435-443. DOI: 10.1016/j.survophthal.2015.04.001.
- [13] EL-SAYED ZAKI M, ABD-EL FATAH G A. Rapid detection of oculo-pathogenic adenovirus in conjunctivitis [J]. **Curr Microbiol**, 2008, 56(2): 105-109. DOI: 10.1007/s00284-007-9054-z.
- [14] KOIDL C, BOZIC M, MOSSBÖCK G, et al. Rapid diagnosis of adenoviral keratoconjunctivitis by a fully automated molecular assay [J]. **Ophthalmology**, 2005, 112(9): 1521-1528. DOI: 10.1016/j.ophtha.2005.04.011.
- [15] BRADLEY H, MARKOWITZ L E, GIBSON T, et al. Seroprevalence of herpes simplex virus types 1 and 2--United States, 1999-2010 [J]. **J Infect Dis**, 2014, 209(3): 325-333. DOI: 10.1093/infdis/jit458.
- [16] TSATSOS M, MACGREGOR C, ATHANASIADIS I, et al. Herpes simplex virus keratitis: an update of the pathogenesis and current treatment with oral and topical antiviral agents [J]. **Clin Exp Ophthalmol**, 2016, 44(9): 824-837. DOI: 10.1111/ceo.12785.
- [17] YOUNG R C, HODGE D O, LIESEGANG T J, et al. Incidence, recurrence, and outcomes of herpes simplex virus eye disease in Olmsted County, Minnesota, 1976-2007: the effect of oral antiviral prophylaxis [J]. **Arch Ophthalmol**, 2010, 128(9): 1178-1183. DOI: 10.1001/archophthalmol.2010.187.
- [18] LOOKER K J, GARNETT G P, SCHMID G P. An estimate of the global prevalence and incidence of herpes simplex virus type 2 infection [J]. **Bull World Health Organ**, 2008, 86(10): 805-812, A. DOI: 10.2471/blt.07.046128.
- [19] OXMAN M N, LEVIN M J, JOHNSON G R, et al. A vaccine to prevent herpes zoster and postherpetic neuralgia in older adults [J]. **N Engl J Med**, 2005, 352(22): 2271-2284. DOI: 10.1056/NEJMoa051016.
- [20] LIESEGANG T J. Herpes zoster ophthalmicus natural history, risk factors, clinical presentation, and morbidity [J]. **Ophthalmology**, 2008, 115(2 Suppl): S3-S12. DOI: 10.1016/j.ophtha.2007.10.009.
- [21] COHEN J I. Epstein-Barr virus infection [J]. **N Engl J Med**, 2000, 343(7): 481-492. DOI: 10.1056/NEJM200008173430707.
- [22] CHAN N S, CHEE S P, CASPERS L, et al. Clinical features of CMV-associated anterior uveitis [J]. **Ocul**

- Immunol Inflamm**, 2018, 26 ( 1 ) : 107-115. DOI: 10.1080/09273948.2017.1394471.
- [23] AGUT H, BONNAFOUS P, GAUTHERET-DEJEAN A. Update on infections with human herpesviruses 6A, 6B, and 7[J]. **Med Mal Infect**, 2017, 47(2) : 83-91. DOI:10.1016/j.medmal.2016.09.004.
- [24] AGUT H, BONNAFOUS P, GAUTHERET-DEJEAN A. Human herpesviruses 6A, 6B, and 7 [ J ]. **Microbiol Spectr**, 2016, 4 ( 3 ). DOI: 10.1128/microbiolspec.DMIH2-0007-2015.
- [25] AUTEN M, KIM A S, BRADLEY K T, et al. Human herpesvirus 8-related diseases: histopathologic diagnosis and disease mechanisms[J]. **Semin Diagn Pathol**, 2017, 34 ( 4 ) : 371-376. DOI: 10.1053/j.semdp.2017.04.004.
- [26] LIESEGANG T J. Herpes simplex virus epidemiology and ocular importance[J]. **Cornea**, 2001, 20(1) : 1-13. DOI:10.1097/00003226-200101000-00001.
- [27] SZETO S K, CHAN T C, WONG R L, et al. Prevalence of ocular manifestations and visual outcomes in patients with herpes zoster ophthalmicus [ J ]. **Cornea**, 2017, 36 ( 3 ) : 338-342. DOI: 10.1097/ICO.0000000000001046.
- [28] PORT A D, ORLIN A, KISS S, et al. Cytomegalovirus retinitis: a review [ J ]. **J Ocul Pharmacol Ther**, 2017, 33 ( 4 ) : 224-234. DOI: 10.1089/jop.2016.0140.
- [29] SUGITA S, SHIMIZU N, WATANABE K, et al. Use of multiplex PCR and real-time PCR to detect human herpes virus genome in ocular fluids of patients with uveitis[J]. **Br J Ophthalmol**, 2008, 92 ( 7 ) : 928-932. DOI:10.1136/bjo.2007.133967.
- [30] GROSE C. Acute retinal necrosis caused by herpes simplex virus type 2 in children: reactivation of an undiagnosed latent neonatal herpes infection [ J ]. **Semin Pediatr Neurol**, 2012, 19 ( 3 ) : 115-118. DOI:10.1016/j.spen.2012.02.005.
- [31] SATO T, KITAMURA R, KABURAKI T, et al. Retinitis associated with double infection of Epstein-Barr virus and varicella-zoster virus: A case report [ J/OL ]. **Medicine ( Baltimore )**, 2018, 97 ( 31 ) : e11663. DOI:10.1097/MD.00000000000011663.
- [32] OGATA N, KOIKE N, YOSHIKAWA T, et al. Human herpesvirus 6-associated uveitis with optic neuritis diagnosed by multiplex PCR [ J ]. **Jpn J Ophthalmol**, 2011, 55(5) : 502-505. DOI:10.1007/s10384-011-0069-4.
- [33] MINODA H, USUI N, SATA T, et al. Human herpesvirus-8 in Kaposi's sarcoma of the conjunctiva in a patient with AIDS [ J ]. **Jpn J Ophthalmol**, 2006, 50(1) : 7-11. DOI:10.1007/s10384-005-0268-y.
- [34] BISPO P, DAVOUDI S, SAHM M L, et al. Rapid detection and identification of uveitis pathogens by qualitative multiplex real-time PCR [ J ]. **Invest Ophthalmol Vis Sci**, 2018, 59 ( 1 ) : 582-589. DOI: 10.1167/iov.17-22597.
- [35] PRAMOD N P, THYAGARAJAN S P, MOHAN K V, et al. Polymerase chain reaction in the diagnosis of herpetic keratitis: experience in a developing country [ J ]. **Can J Ophthalmol**, 2000, 35 ( 3 ) : 134-140. DOI:10.1016/s0008-4182(00)80006-x.
- [36] YAMAMOTO S, SHIMOMURA Y, KINOSHITA S, et al. Detection of herpes simplex virus DNA in human tear film by the polymerase chain reaction [ J ]. **Am J Ophthalmol**, 1994, 117 ( 2 ) : 160-163. DOI:10.1016/s0002-9394(14)73071-5.
- [37] CULBERTSON W W, BLUMENKRANZ M S, J S PEPOSE J S, et al. Varicella zoster virus is a cause of the acute retinal necrosis syndrome [ J ]. **Ophthalmology**, 1986, 93 ( 5 ) : 559-569. DOI: 10.1016/s0161-6420(86)33701-1.
- [38] MIYAZAKI D, SHIMIZU D, SHIMIZU Y, et al. Diagnostic efficacy of real-time PCR for ocular cytomegalovirus infections [ J ]. **Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol**, 2018, 256(12) : 2413-2420. DOI: 10.1007/s00417-018-4111-9.
- [39] DAIBATA M, KOMATSU T, TAGUCHI H. Human herpesviruses in primary ocular lymphoma [ J ]. **Leuk Lymphoma**, 2000, 37 ( 3-4 ) : 361-365. DOI: 10.3109/10428190009089436.
- [40] BOTO-DE-LOS-BUEIS A, ROMERO GÓMEZ M P, DEL HIERRO ZARZUELO A, et al. Recurrent ocular surface inflammation associated with human herpesvirus 6 infection [ J/OL ]. **Eye Contact Lens**, 2015, 41(3) : e11-e13. DOI:10.1097/ICL.0b013e3182a70a1b.
- [41] INOUE T, KANDORI M, TAKAMATSU F, et al. Corneal endotheliitis with quantitative polymerase chain reaction positive for human herpesvirus 7 [ J ]. **Arch Ophthalmol**, 2010, 128 ( 4 ) : 502-503. DOI: 10.1001/archophthalmol.2010.35.
- [42] USUI Y, RAO N A, TAKASE H, et al. Comprehensive polymerase chain reaction assay for detection of pathogenic DNA in lymphoproliferative disorders of the ocular adnexa [ J ]. **Sci Rep**, 2016, 6 : 36621. DOI:10.1038/srep36621.
- [43] BRASNU E, WECHSLER B, BRON A, et al. Efficacy of interferon-alpha for the treatment of Kaposi's sarcoma herpesvirus-associated uveitis [ J ]. **Am J Ophthalmol**, 2005, 140 ( 4 ) : 746-748. DOI: 10.1016/j.ajo.2005.04.025.
- [44] UCHIMARU K, NAKAMURA Y, TOJO A, et al. Factors predisposing to HTLV-1 infection in residents of the greater Tokyo area [ J ]. **Int J Hematol**, 2008,

- 88(5):565-570. DOI:10.1007/s12185-008-0209-x.
- [45] WATANABE T. Current status of HTLV-1 infection [J]. **Int J Hematol**, 2011, 94(5):430-434. DOI: 10.1007/s12185-011-0934-4.
- [46] 王惠榕,严延生,张秋文,等. 福建东部沿海地区人类嗜 T 淋巴细胞白血病病毒 I/II 感染的血清流行病学研究[J]. **中华流行病学杂志**, 2004, 25(5): 428-430.  
WANG Huirong, YAN Yansheng, ZHANG Qiuwen, et al. Sero-epidemiological study on the human T-cell leukaemia virus type I/II infection in the east coastal areas of Fujian province [J]. **Chinese Journal of Epidemiology**, 2004, 25(5): 428-430. (in Chinese)
- [47] The T- and B-cell malignancy Study Group; The 4th nation-wide study of adult T-cell leukemia/lymphoma (ATL) in Japan--estimates of risk of ATL and its geographical and clinical features [J]. **Gan No Rinsho**, 1990, Spec No:431-441.
- [48] MOCHIZUKI M, WATANABE T, YAMAGUCHI K, et al. Uveitis associated with human T lymphotropic virus type I: seroepidemiologic, clinical, and virologic studies [J]. **J Infect Dis**, 1992, 166(4): 943-944. DOI:10.1093/infdis/166.4.943.
- [49] ONO A, MOCHIZUKI M, YAMAGUCHI K, et al. Immunologic and virologic characterization of the primary infiltrating cells in the aqueous humor of human T-cell leukemia virus type-1 uveitis. Accumulation of the human T-cell leukemia virus type-1-infected cells and constitutive expression of viral and interleukin-6 messenger ribonucleic acids [J]. **Invest Ophthalmol Vis Sci**, 1997, 38(3):676-689.
- [50] SAGAWA K, MOCHIZUKI M, MASUOKA K, et al. Immunopathological mechanisms of human T cell lymphotropic virus type 1 (HTLV-I) uveitis. Detection of HTLV-I-infected T cells in the eye and their constitutive cytokine production [J]. **J Clin Invest**, 1995, 95(2): 852-858. DOI: 10.1172/JCI117735.
- [51] 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 Xuejie, WANG Ming, CHEN Changzheng, et al. Ophthalmologists' strategy for the prevention and control of coronavirus pneumonia with conjunctivitis or with conjunctivitis as the first symptom [J]. **Chinese Journal of Experimental Ophthalmology**, 2020, 38(3): 276-280. DOI: 10.3760/cma.j.issn.2095-0160.2020.0002. (in Chinese)
- [52] 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.
- [53] 徐凯进,蔡洪流,沈毅弘,等. 2019 冠状病毒病 (COVID-19) 诊疗浙江经验 [J]. **浙江大学学报(医学版)**, 2020, 49(2): 147-157. DOI: 10.3785/j.issn.1008-9292.2020.02.02.  
XU Kaijin, CAI Hongliu, SHEN Yihong, et al. Management of COVID-19: the Zhejiang experience [J]. **Journal of Zhejiang University (Medical Sciences)**, 2020, 49(2): 147-157. DOI: 10.3785/j.issn.1008-9292.2020.02.02. (in Chinese)
- [54] LU R, ZHAO X, LI J, et al. Genomic characterisation and epidemiology of 2019 novel coronavirus: implications for virus origins and receptor binding [J]. **Lancet**, 2020, 395(10224): 565-574. DOI:10.1016/S0140-6736(20)30251-8.
- [55] 孙琰,潘欣,柳林,等. SARS-CoV-2 蛋白功能性受体 ACE2 在人、兔角膜、结膜中的表达 [J]. **眼科新进展**, 2020, 40(5): 332-336. DOI:10.3969/j.issn.1003-5141.2020.05.002.  
SUN Yan, PAN Xin, LIU Lin, et al. Expression of SARS coronavirus S protein functional receptor ACE2 in human and rabbit cornea and conjunctiva [J]. **Recent Advances in Ophthalmology**, 2020, 40(5): 332-336. DOI: 10.3969/j.issn.1003-5141.2020.05.002. (in Chinese)
- [56] HAMMING I, TIMENS W, BULTHUIS M L, et al. Tissue distribution of ACE2 protein, the functional receptor for SARS coronavirus. A first step in understanding SARS pathogenesis [J]. **J Pathol**, 2004, 203(2): 631-637. DOI:10.1002/path.1570.

[本文编辑 余方沈敏]