

· 专题二:双清论坛“全维度数据与智能诊疗的前沿与挑战”·

重视新型冠状病毒感染患者的神经系统受累症状

丁晶 汪昕*

复旦大学附属中山医院,上海 200032

[摘要] 已有多项研究报道 COVID-19 患者出现多样的神经系统症状及疾病,本文介绍了已报道的神经系统疾病及可能机制,为疾病诊疗提供方向。

[关键词] 2019 冠状病毒病;神经系统疾病;血管紧张素转化酶 2

人冠状病毒(HCoV)是常见的呼吸道病原体。由严重急性呼吸系统综合症冠状病毒 2(SARS-CoV-2)引起的 2019 冠状病毒病(Coronavirus Disease 2019, COVID-19)主要表现为严重程度不一的呼吸系统疾病。然而,多项研究报道了 COVID-19 患者出现多样的神经系统症状及疾病^[1-3,6-9]。武汉华中科技大学医院研究者分析了 3 个指定的 COVID-19 特殊护理中心(主城区、西分院、肿瘤中心)214 例患者数据,发现 78 例(36.4%)患者有神经系统受累临床表现^[1]。这些患者神经系统症状包括中枢神经系统受累表现(如头晕、头痛、意识障碍、急性脑血管病、共济失调和癫痫),周围神经系统受累表现(味觉障碍、嗅觉障碍、视力障碍和神经痛)以及骨骼肌损伤表现。严重感染患者出现神经系统症状的比例较高^[1]。

既往报道多种人冠状病毒可导致急性脑炎相关的病理改变,随着对疾病认识的加深,研究者也报道了 COVID-19 相关急性脑病^[2,3]。意大利医生报道了首例以癫痫持续状态为初始症状的 SARS-CoV-2 感染患者,该患者肺部无严重受累,以局灶性癫痫发作为主要症状^[2]。值得注意的是,2004 年癫痫发作的 SARS 患者脑脊液中分离出了 SARS-CoV 的 RNA^[4],提示 SARS-CoV 感染可能与急性神经系统综合征相关。美国医生 Poyiadji 报道了第一例 COVID-19 相关的急性坏死性出血性脑病(Acute Hemorrhagic Necrotizing Encephalopathy, ANE)^[3]。ANE 是一种罕见的感染后急性脑病,多继发于病毒感染,发病机制可能与宿主感染病毒后产生过度免疫反应有关。



丁晶 复旦大学附属中山医院神经内科主任医师,博士生导师,上海市卫生计生系统优秀学科带头人,上海杰出青年医学人才。



汪昕 复旦大学附属中山医院神经内科教授,复旦大学上海医学院神经病学系主任,博士生导师,国务院特殊津贴专家,上海市领军人才,上海工匠。

在自然感染情况下,HCoV 可通过神经逆行性播散和血行播散侵犯 CNS。神经逆行性途径是指病毒侵入分布在呼吸道粘膜的神经末梢,而后利用神经细胞内和细胞间的主动转运过程等逆行进入中枢。中枢神经系统的神经胶质细胞和神经元表达 ACE 2 受体,成为病毒的潜在靶标。血源性播散途径则是血液中的病毒通过血脑屏障进入中枢神经系统的过程。本次 COVID-19 重症患者中,血清 TNF- α 、IL-2 等细胞因子水平高于非重症患者^[5]。鉴于重症患者血脑屏障完整性更易遭到破坏,外周高水平细胞因子可进入中枢神经系统,引起或加重神经系统症状。

2020 年 4 月起,研究者相继报道了 6 例 COVID-19 相关的格林—巴利综合征(Guillain-Barré Syndrome, GBS)病例,提示 COVID-19 可引起包括 GBS 在内的周围神经系统并发症^[6,7]。GBS

收稿日期:2020-05-11;修回日期:2021-01-10

* 通信作者,Email: wang.xin@zs-hospital.sh.cn

是自身免疫相关性疾病,临床特征包括前驱感染病史、单相病程以及对称性的肢体或颅神经无力。以前有多种传染源,如空肠弯曲菌,爱泼斯坦—巴尔病毒,巨细胞病毒和寨卡病毒与 GBS 相关的报道^[8]。从病毒性疾病发作到 GBS 的最初症状一般存在 5 到 10 天的间隔。临床如果发现胸部影像学检查结果与呼吸功能不全的严重程度不相符,则可以考虑 COVID-19 与 GBS 相关的可能。

冠状病毒也可能会通过影响凝血机制,导致卒中发生风险增高。COVID-19 重症患者伴发明显的凝血功能障碍和多发性脑梗死,且发现抗磷脂抗体增高^[9]。Thomas Oxley 团队报告了美国纽约 50 岁以下 COVID-19 患者发生大血管卒中的病例相比正常情况下增加了 7 倍^[10]。COVID-19 患者与病毒相关的凝血风险明显增加,这在其他病毒感染中并不常见。推测 SARS-CoV-2 病毒通过血管紧张素转化酶 2(ACE2)受体进入肺泡上皮细胞、内皮细胞,可能会损害血管,特别是小血管的微循环,从而刺激血小板聚集。

总之,目前认为 COVID-19 不仅仅是呼吸道疾病,而是全身性疾病。病毒可以通过多种途径影响神经系统。即使在没有发热或呼吸系统症状的情况下,出现神经事件复发或恶化的病例,也应该考虑 SARS-CoV-2 感染的可能。需要重视的是,既往认为属于巢病毒目的冠状病毒可以慢性感染的形式持续存在于人中枢神经系统中,如多发性硬化^[11],它诱发的某些未折叠蛋白反应(Unfolded Protein Response, UPR)可能与多种神经退行性疾病相关,如帕金森病、阿尔兹海默病^[12]等。后续的临床及基础研究需要对可能具有神经侵袭性、嗜神经性和潜在神经毒性的 SARS-CoV-2 进行更深入的机制及临床随访研究,了解和评

估 COVID-19 中神经症状的实际疾病负担。

参 考 文 献

- [1] Mao L, Jin HJ, Wang MD, et al. Neurologic manifestations of hospitalized patients with Coronavirus Disease 2019 in Wuhan, China. *JAMA Neurology*, 2020, 77(6): 683—690.
- [2] Vollono C, Rollo E, Romozzi M, et al. Focal status epilepticus as unique clinical feature of COVID-19: a case report. *Seizure-European Journal of Epilepsy*, 78: 109—112.
- [3] Poyiadji N, Shahin G, Noujaim D, et al. COVID-19-associated acute hemorrhagic necrotizing encephalopathy: CT and MRI features. *Radiology*, 2020, 296(2): E119—E120.
- [4] Lau KK, Yu WC, Chu CM, et al. Possible central nervous system infection by SARS coronavirus. *Emerging Infectious Diseases*, 10(2): 342—344.
- [5] Huang C, Wang Y, Li X, et al. Clinical features of patients infected with 2019 novel coronavirus in Wuhan, China. *The Lancet*, 2020, 395(10223): 497—506.
- [6] Zhao H, Shen D, Zhou H, et al. Guillain-Barré syndrome associated with SARS-CoV-2 infection: causality or coincidence?. *The Lancet Neurology*, 2020, 19(5): 383—384.
- [7] Toscano G, Palmerini F, Ravaglia S, et al. Guillain-Barré syndrome associated with SARS-CoV-2. *New England Journal of Medicine*, 2020, 382(26): 2574—2576.
- [8] Willison HJ, Jacobs BC, van Doorn PA. Guillain-Barré syndrome. *The Lancet*, 2016, 388(10045): 717—727.
- [9] Zhang Y, Xiao M, Zhang S, et al. Coagulopathy and antiphospholipid antibodies in patients with Covid-19. *New England Journal of Medicine*, 2020, 382(17): e38.
- [10] Oxley TJ, Mocco J, Majidi S, et al. Large-Vessel stroke as a presenting feature of Covid-19 in the young. *New England Journal of Medicine*, 2020, 382(20): e60.
- [11] Murray RS, Brown B, Brian D, et al. Detection of coronavirus RNA and antigen in multiple sclerosis brain. *Annals Neurology*, 1992, 31: 525—533.
- [12] Favreau DJ, Desforgues M, Ssjean JR, et al. A human coronavirus OC43 variant harboring persistence-associated mutations in the S glycoprotein differentially induces the unfolded protein response in human neurons as compared to wild-type virus. *Virology*, 2009, 395: 255—267.

Recognize Neurological Symptoms in Patients with Coronavirus Disease 2019

Ding Jing Wang Xin*

Zhongshan Hospital, Fudan University, Shanghai 200032

Abstract Recent studies have reported that COVID-19 patients exhibit various neurological symptoms and diseases, we introduces the reported nervous system diseases and the possible underlying mechanisms to provide possible therapeutic potential.

Keywords Coronavirus Disease 2019; neurological diseases; angiotensin converting enzyme 2

(责任编辑 姜钧译 仲斌演)

* Corresponding Author, Email: wang.xin@zs-hospital.sh.cn