

# 新冠病毒感染对神经系统的影响

张守智<sup>1</sup>, 山长婷<sup>2\*</sup>

<sup>1</sup>济宁医学院临床医学院, 山东 济宁

<sup>2</sup>济宁医学院附属医院呼吸与危重症医学科, 山东 济宁

收稿日期: 2023年12月27日; 录用日期: 2024年3月4日; 发布日期: 2024年3月8日

## 摘要

新型冠状病毒肺炎是一种由新型严重急性呼吸综合征冠状病毒2型引起的传染性疾病, 该病不仅引起呼吸系统症状, 还可累及神经系统, 并且在疾病恢复后仍会对患者产生长期影响, 本文通过介绍新冠病毒感染的基本特点、临床症状以及探讨相应的发病机制, 以期为新冠病毒感染的治疗以及发病机制的研究提供帮助。

## 关键词

新冠病毒感染, 发病机制, 神经系统

# The Effect of COVID-19 Infection on Nervous System

Shouzhi Zhang<sup>1</sup>, Changting Shan<sup>2\*</sup>

<sup>1</sup>Clinic Medical College of Jining Medical University, Jining Shandong

<sup>2</sup>Department of Pulmonary and Critical Care Medicine, Affiliated Hospital of Jining Medical University, Jining Shandong

Received: Dec. 27<sup>th</sup>, 2023; accepted: Mar. 4<sup>th</sup>, 2024; published: Mar. 8<sup>th</sup>, 2024

## Abstract

Novel coronavirus pneumonia is an infectious disease caused by the new severe acute respiratory syndrome coronavirus type 2. The disease not only causes respiratory symptoms, but also affects the nervous system, and will still have a long-term impact on patients after recovery. This article introduces the basic characteristics and clinical symptoms of COVID-19 infection and discusses the corresponding pathogenesis, it is expected to provide help for the treatment of COVID-19 infection

\*通讯作者。

文章引用: 张守智, 山长婷. 新冠病毒感染对神经系统的影响[J]. 医学诊断, 2024, 14(1): 11-19.

DOI: 10.12677/md.2024.141002

and the study of its pathogenesis.

## Keywords

COVID-19 Infection, Pathogenesis, Nervous System

Copyright © 2024 by author(s) and Hans Publishers Inc.

This work is licensed under the Creative Commons Attribution International License (CC BY 4.0).

<http://creativecommons.org/licenses/by/4.0/>



Open Access

## 1. 引言

2019年12月,新型冠状病毒肺炎(简称新冠肺炎)疫情爆发,并迅速在世界范围内传播,造成了巨大的社会经济损失。该病毒为一种单正链RNA病毒,国际病毒分类委员会将其正式命名为SARS-CoV-2 [1],其与SARS和MERS有很高的同源性,分别为79%和50% [2],且SARS-CoV-2都具有相同的受体,即血管紧张素转换酶(ACE2) [3]。其主要累及呼吸系统,症状与非典和中东呼吸综合征类似,包括发热、咳嗽、呼吸急促等,但其传染性明显高于SARS和MERS [4],给新冠肺炎的防治工作带来了极大的挑战。

## 2. 新冠肺炎的基本特点

新冠肺炎的中位潜伏期为4天,中位年龄为47岁[5]。新冠肺炎感染后的症状可能非常轻微或者无症状,但也可能非常严重,主要表现为发热、咳嗽、呼吸困难、乏力、咽痛和头痛等,部分患者还可能出现鼻塞、流涕、恶心和腹泻等症状。约5.0%的患者入住ICU,2.3%的患者接受有创机械通气[5]。新冠肺炎的严重程度和发病率因年龄而异,随着年龄的增长,症状也在恶化。19岁以下人群的风险最低,死亡率为0至0.1%,而75至84岁人群的死亡率为4.3%~10.5%。85岁或以上人群的风险最高,死亡率为10.4%~27.3% [4]。意大利统计了疫情开始到2020年3月17日的总死亡率为7.2% [6],同时期中国统计的总死亡率为2.3% [7],这种差异可能与人口结构、无症状感染者是否参与检测等多种原因有关。并且SARS-CoV-2传染性比SARS和MERS强,在SARS感染高峰期报告了大约8000例病例,在MERS感染后期报告了2519例病例 [4],而截至2020年2月25日,全球就已经记录了81,109例新冠病毒感染确诊病例[5]。

## 3. SARS-CoV-2 感染后神经系统的临床症状

新冠肺炎可引起各种神经系统症状,研究[8]发现约有36.4%的患者有神经系统表现,其中有中枢神经系统表现的患者有24.8%,外周神经系统表现的占8.9%,骨骼肌损伤的患者为10.7%。有中枢神经系统表现的患者中,常见的症状有头晕(16.8%)、头痛(13.1%)、感觉改变(8%)和脑血管事件(3%),且严重感染患者的中枢神经系统表现更常见。在有外周神经系统症状的患者中,最常见的症状是味觉障碍(5.6%)和嗅觉障碍(5.1%),除脑血管疾病和意识障碍外,大多数神经系统表现出现在疾病的早期(中位时间为1~2天)。12%的住院患者(36名)发生了肌肉严重损伤的肌痛。在感染SARS-CoV-2后,焦虑和抑郁等精神症状甚至更加常见[9]。新冠肺炎病情严重时神经系统症状和体征的发生率更高[8]。

### 3.1. 嗅觉和味觉减退

嗅觉和味觉减退被认为是新冠肺炎的主要症状之一,SARS-CoV-2诱导的嗅觉缺失具有几个特征,它的发病突然,持续时间短,在多数情况下恢复很快,在很大一部分患者中,嗅觉、味觉功能障碍可能

是唯一的症状,且嗅觉丧失通常不会出现鼻塞或鼻漏,持续数天至2周[10]。此次新冠肺炎嗅觉障碍的发病率与 SARS 流行时差异很大, SARS 流行时,嗅觉丧失的报告非常少,但新冠病毒感染几乎报告了数百万病例[11]。并且多项研究显示东西方国家之间的数据存在较大差别,中国的一项研究[8]中提到味觉障碍和嗅觉障碍的比率分别为 5.6%和 5.1%,但 Butowt 总结了在全球范围内新冠肺炎患者的嗅觉缺陷患病率为 44.1%,味觉缺陷发病率为 43.3% [12],这种数据的差异最开始被认为是疫情刚开始的时候嗅觉或味觉障碍在中国的重视程度不足,但之后韩国、新加坡、日本的研究也报告了比西方国家的研究低得多的患病率[11],所以似乎报告不足并不能解释人口之间的差异。Butowt 认为这种差异可能与病毒的变异或者宿主的遗传差异有关[12]。有证据表明亚洲人(尤其是东亚人)与欧洲人之间 ACE2 基因存在差异[13]。东亚人群可能具有不同的 ACE2 等位基因频率[14],因此,新冠肺炎患者的症状和结果可能会有较大差异。关于病毒导致嗅觉、味觉障碍的机制,许多学者提出了不同的意见,有人认为新冠肺炎患者的嗅觉和味觉功能受损是由于鼻和口腔粘膜上皮细胞受到了 SARS-Cov2 感染[15], SARS-Cov2 通过与鼻和口腔粘膜中的 ACE2 结合,抑制介导嗅觉和味觉的感觉受体细胞的功能[16],但是嗅觉感受器神经元死亡后的更换需要大约 8~10 天外加 5 天的纤毛成熟时间[17],而新冠肺炎的嗅觉恢复时间通常不超过一周,并且成熟的嗅神经元不在显著水平上表达病毒进入蛋白 ACE2 和 TMPRSS2 [18],这意味着嗅觉神经元不是病毒最初和主要的目标。后来有学者研究发现, SARS-CoV-2 病毒在鼻部感染后被定位于支持细胞并导致嗅觉上皮的大规模退化和支持细胞的广泛丧失[12],因为支持细胞损伤后再生的速度比嗅觉感受器神经元更快,所以新冠肺炎患者嗅觉障碍通常是短暂的。综上, SARS-CoV-2 导致支持细胞损伤和嗅觉上皮的大规模退化是最引起患者嗅觉障碍最可能的机制。

### 3.2. 脑血管病

与同等严重程度的流感相比,在校正了中风相关风险后,新冠肺炎仍与中风风险增加相关[19]。在 Li 等人的研究中,221 名新冠肺炎患者中有 13 名有影像证实的脑血管疾病证据,大多数患者都有小动脉和大动脉的缺血性脑梗塞[20]。在 MAO 等人对 214 名新冠肺炎患者的研究中,5 名患者患有缺血性中风,1 名患者患有颅内出血,且大多数脑血管疾病患者都有严重的新冠肺炎症状,但也有患者仅表现为神经系统症状,没有呼吸系统症状[8]。有时,缺血性中风可能与深静脉血栓形成同时发生在患者身上[16]。脑组织的磁共振检查显示,脑中的微血管损伤可能与新冠肺炎的神经表现有关,这与在其他器官中观察到的内皮激活和广泛的血管损伤一致[21]。正电子发射断层扫描(PET)成像的研究也显示,患有长新冠肺炎综合征的恒患者大脑代谢活动减少[22]。

### 3.3. 阿尔茨海默病

此外,由于阿尔茨海默病患者无法遵从相应专家关于预防 SARS-CoV-2 的建议,比如手卫生、戴口罩等,所以阿尔茨海默病患者感染 SARS-CoV-2 的概率更高[23],并且在感染后阿尔茨海默病患者可能因拒绝隔离或在隔离过程中因为离开家人和熟悉的环境而加重病情。所以如果阿尔茨海默病患者感染 SARS-CoV-2 后经历不良结局(甚至死亡)的可能性增加,这对照顾者、医疗卫生机构以及疗养院的提出了新的挑战。

### 3.4. 周围神经系统

面部无力、呼吸困难、无法站立或行走,或难以断开呼吸机,可能部分是由于新冠肺炎引起的格林巴利综合征(GBS) [16]。Gutierrez-Ortiz 报告了两名患者,这两名患者的诊断符合 Miller Fisher 综合征和多发性颅骨神经炎[24]。他们的症状包括嗅觉障碍、失语、反射障碍、共济失调、核间性眼肌麻痹和束性动眼神经麻痹,并且对静注免疫球蛋白的治疗反应比较好[24]。

### 3.5. 脑膜炎

脑膜中血管丰富, ACE2 含量很高[25]。日本报告了首例以脑膜炎为表现的 SARS-CoV-2 感染患者[26], 临床表现为乏力、发热、昏迷、颈项强直, 鼻咽拭子并未检测到 SARS-CoV-2 RNA, 但是在脑脊液中检测到了病毒 DNA, 似乎提示我们病毒可能直接导致脑膜炎。但 Mao 等人的研究[8]中也发现, 大部分轻度脑膜浸润由细胞毒性 T 淋巴细胞组成, 所以这很可能是非特异性脑膜反应而不是病毒性脑膜炎。新冠肺炎相关神经系统损伤很可能不是病毒引起的直接损害, 而是细胞因子风暴、免疫机制或其他方式造成的。

### 3.6. SARS-CoV-2 感染患者恢复后的影响

新冠肺炎患者恢复后有没有后遗症是许多人关注的问题, 长期新冠肺炎综合征是一种复杂的慢性临床综合征, 患者经历了 SARS-CoV-2 感染, 但没有完全从 COVID-19 中康复[27]。在这些持久的神经系统后遗症中, 最突出的是被称为新冠肺炎的持续性认知障碍综合征, 其特征是注意力、记忆力、信息处理速度和执行功能受损。在一项研究[28]中发现, 总共有 1680 人(62.3%)报告了长期新冠肺炎综合征的慢性症状, 常见的症状为: 疲劳、运动耐力减低、呼吸困难、肌肉疼痛、睡眠障碍、咳嗽、认知障碍、胸痛和嗅觉丧失。并且女性、感染开始时有呼吸道症状、入住 ICU 等因素与认知障碍显著相关, 这可能提示女性或者更严重的新冠肺炎是长期新冠肺炎综合组的风险因素[28] [29]。越来越多的新冠肺炎患者会出现这种疾病的持续影响, 包括认知障碍、记忆力减低、心动过速、疲劳[30]和认知障碍[31]等。在一项对 384 名患者的研究[32]中, 53%的患者报告持续呼吸困难, 69%的患者报告疲劳。另一项针对 478 名患者的研究[33]中, 244 名患者表示至少有一种症状在 COVID-19 之前不存在, 31%的患者报告疲劳, 21%的患者报告认知症状。有研究[34]显示, 在确诊为新冠肺炎后的 6 个月, 神经或精神疾病的诊断率为 33.62%, 与其他呼吸道感染患者相比, 除帕金森综合征和格林-巴利综合征外, 新冠肺炎患者的所有神经和精神疾病的诊断风险均显著提高, 在需住院治疗的患者中, 神经与精神疾病的风险会更高。在另一项为期两年纳入了 1,284,437 名患者的回顾性队列研究分析[35]中显示, 两年的随访结束时, 认知障碍、痴呆症、精神障碍以及癫痫或癫痫发作的风险仍然增加。在儿童中, 情绪或焦虑症的风险没有增加, 但患癫痫、脑炎、神经、神经根、神经根疾病的风险更高。认知缺陷和痴呆症的发病率在老年人中比成人或儿童更明显。该研究中还发现, 在奥密克戎变体出现之后, 被诊断为新冠肺炎的患者患痴呆症、情绪障碍以及神经、神经根和神经丛疾病的风险增加, 其他风险大致相同, 不过, 因为奥密克戎的死亡风险大大降低, 远远抵消了后遗症的风险, 所以综合风险较其他毒株要低[35]。

感染 SARS-CoV-2 的患者有些表现为急性神经系统疾病, 而有些发展为持续的感染后并发症, 这可能是病毒引起的神经退行性改变或急性期后病毒未完全清除导致的[27], 在一项基于 MRI 的 3 个月的随访研究[36]中发现, 新冠肺炎康复者主要在中央嗅皮层、部分右侧大脑半球白质检测到体积和微结构的异常, 这些脑区的异常可能会给康复的新冠肺炎患者带来长期的负担。新冠肺炎中的细胞因子风暴可以导致一系列细小的点状中风, 而不会导致明显的神经功能障碍[37]。但是这些患者出院后可能会出现记忆力差、注意力不集中的情况, 所以, 如果感染 SARS-CoV-2 后出现这些问题, 可能需要去神经科进行相应的检查, 进行相应的康复训练以恢复认知能力。

## 4. 病毒影响神经系统的机制

关于新冠病毒影响神经系统的机制目前尚未完全阐明, 可能的机制包括以下几种: (1) SARS-CoV-2 直接感染神经系统; (2) SARS-CoV-2 引发神经系统的自身免疫反应; (3) 机体对病毒的免疫反应产生的细胞因子、趋化因子、免疫细胞等诱发了神经系统的反应; (4) 因病毒感染呼吸系统, 导致低氧血症, 从而对神经系统产生负面影响; (5) 新冠病毒感染时内皮炎症和血液高凝状态导致脑血管疾病发生率增加。

上述机制可能单独发生, 但也可出现上述多种机制的组合。

#### 4.1. SARS-CoV-2 直接感染神经系统

现在已经确定 ACE2 为 SARS-CoV-2 的受体[3], ACE2 存在于人体多个器官, 包括神经系统和骨骼肌[38]。这有可能提示我们 SARS-CoV-2 可以通过直接或间接的机制引起神经系统症状。在德国的一项尸检报告[39]中发现, 在 40 名接受调查的患者中, 有 21 名(53%)患者的脑组织中检测到 SARS-CoV-2RNA 或蛋白质, 似乎提示我们病毒可能直接入侵神经系统, 但该研究还发现, SARS-CoV-2 的存在与神经病理改变的严重程度无关。一份关于嗅觉障碍的新冠肺炎患者大脑磁共振成像嗅球改变的报告[40]也提出了病毒可能直接侵犯某些患者大脑的可能性, 但在对其他嗅觉障碍患者的磁共振成像的观察中发现, 患者并不总是出现异常的成像, 或者可能只局限于病情的早期阶段。在另一项对 18 名新冠肺炎患者死亡患者的脑标本组织病理学检查[41]中, 发现只有缺氧改变, 没有脑炎或与病毒有关的其他特异性脑改变, 免疫组化分析无胞质病毒染色, 且只在 5 名患者的脑切片中检测到低水平的病毒。在一项模拟新冠肺炎患者的动物实验[42]中也只是在血管中找到少量的病毒。所以病毒似乎并不是直接入侵脑实质引起神经系统症状的。相反的, 对脑脊液和脑组织的优势证据表明, 中枢神经系统内的免疫激活和炎症是急性新冠肺炎神经系统症状的主要驱动因素[43]。然而, 当即使被检测到少量病毒时, 人大脑中的感染细胞缺乏周围的炎性细胞簇, 这表明 SARS-CoV-2 在中枢神经系统的存在并不会引发典型的病毒性脑炎[43]。

Wenzel [44]通过实验发现了新冠肺炎患者的脑中有许多线状血管, 即内皮细胞死亡后的毛细血管残留物, 并通过动物实验验证了这一点。并且他还发现, SARS-CoV-2 基因组编码的一种蛋白酶能裂解宿主蛋白核因子(NF)- $\kappa$ B 必需调节物(NEMO), NEMO 参与调节众多基因转录的信号级联反应, 包括抗病毒 I 型干扰素和其他免疫基因[45]、调节细胞存活、防止细胞凋亡和坏死[46]。他认为观察结果表明 SARS-CoV-2 可能触发大脑变化的一个重要途径是 SARS-CoV-2 通过对内皮细胞的攻击, 导致微血管损伤, 进而影响血脑屏障完整性和微血管灌注。但在一项纳入了 18 名患者的尸检研究[21]中发现, 9 例患者的磁共振检查发现点状高信号, 表现为微血管损伤和纤维蛋白原渗漏, 在 8 例患者的血管周围间隙和邻近内皮细胞的管腔中有 CD3+和 CD8 + T 细胞, 13 例患者可见血管周围激活的小胶质细胞、巨噬细胞浸润和肥大的星形胶质细胞, 这也可能是导致血管损伤的原因。

综上, 现有证据表明, SARS-CoV-2 直接感染神经系统并不是导致新冠肺炎症状的主要机制。

#### 4.2. SARS-CoV-2 引发神经系统的自身免疫反应

新冠肺炎可能损伤神经系统的另一种机制是通过自身免疫。病毒感染后产生可能产生导致组织损伤的自身抗体[47]或针对病毒的激活 T 细胞通过直接攻击细胞来破坏自身组织。有研究显示重症患者 IL-2R、IL-6、IL-8、IL-10 和肿瘤坏死因子- $\alpha$  水平高于非重症患者[48]。B 细胞、自然杀伤细胞和 T 细胞总数显著下降, 尤其是在重症患者, 且观察到 T 细胞受到的影响比其他细胞更明显。此外, 负责阻止过度炎症和自身免疫反应的幼稚 T 细胞和诱导 T 调节(ITreg)细胞在重症 COVID-19 感染患者中表现为更显著的下降[48]。在一项涉及 172 名新冠肺炎住院患者的研究中, 发现了针对凝血因子、血小板、结缔组织、细胞外基质成分和包括中枢神经系统在内的各种器官系统的多种自身抗体[49]。另一项研究中发现, 在新冠肺炎患者中检测到了不同的自身抗体。例如, 抗核抗体、狼疮抗凝物、抗  $\beta$ 2 糖蛋白 1 和抗心磷脂抗体[50], 这也可能是新冠肺炎患者血栓栓塞事件的原因。

#### 4.3. 机体对病毒的免疫反应产生的细胞因子、趋化因子、免疫细胞等诱发了神经系统炎症

呼吸系统炎症可产生许多炎症因子、细胞因子从而导致持久的神经系统炎症, 影响大脑功能。早期肿瘤坏死因子、IL-6 和 IL-1 的过度产生引起细胞因子风暴, 导致血管通透性过高、多器官衰竭的风险增加[51]。

有学者建立了 SARS-CoV-2 感染的小鼠模型, 1 周内小鼠就从呼吸系统中清除了病毒, SARS-CoV-2 感染呼吸道后诱导了一种免疫反应, 导致脑脊液细胞因子、趋化因子以及皮质下和海马区白质小胶质细胞活性持续升高[52], 海马神经发生受损。在升高的细胞因子和趋化因子中包括 CCL11 (嗜酸性分类蛋白-1), 这是一种与认知障碍相关的趋化因子, CCL11 可通过诱导小胶质细胞中活性氧(ROS)的产生来诱导神经元细胞毒性作用[53]。小鼠轻度呼吸道感染新冠肺炎后, CCL11 在感染后 7 天至 7 周内 CSF 中的水平增加[52], 且感染后有长新冠肺炎综合征的患者若有持续的认知症状则体内 CCL11 的水平相比没有认知症状的患者高[52]。德国一项尸检报告[39]显示, 巨噬细胞、CD8 + T 淋巴细胞在血管周围区域浸润, 小胶质细胞广泛激活整个大脑, 有 53% 的患者表现出轻度至中度脑水肿的症状, 在所有患者中都可以看到不同程度的星形胶质细胞增生症, 提示可能存在脑损伤, 嗅觉障碍可能也与嗅球的星形胶质细胞增多症有关。

#### 4.4. 新冠病毒感染时内皮炎症和血液高凝状态导致脑血管疾病发生率增加

新冠肺炎和中风患者的血管炎症以及血栓形成和梗死的血液标志物增加, 表明内皮炎症和血液高凝状态是导致这些事件的原因[54]。有证据表明新冠肺炎患者血液高凝状态的风险增加[55]。在一项荟萃分析中显示, 在 108,571 名新冠肺炎患者中, 急性心血管疾病的发生率为 1.4%, 最常见的临床表现为急性缺血性卒中(87.4%), 其次为脑出血(11.6%) [56]。但有些患者即使没有明显的脑血管病症状和体征, 其脑血管也可能发生了病变, 一项研究对 13 例没有中风体征但不明原因的脑病特征的患者进行了 MRI 检查, 发现 8 例患者软脑膜间隙增强, 所有 11 例接受灌注成像的患者双侧额颞叶低灌注区, 2 例无症状患者各有 1 例急性小卒中和亚急性缺血性卒中[37]。所以, 新冠肺炎患者可出现细小的点状中风, 而没有明显的神经功能表现, 这些患者新冠肺炎恢复后可能会发生认知障碍等后遗症。在对感染的免疫反应中, 凝血通路的激活, 凝血酶通过激活血小板和将纤维蛋白原转化为纤维蛋白来促进血栓形成, 由于促凝 - 抗凝平衡失调, 导致机体易于发生微血栓形成、弥散性血管内凝血和多器官衰竭[51], 且 D-二聚体的升高在新冠肺炎高凝状态中起重要作用[51]。且严重感染患者的 D-二聚体水平高于非严重感染患者[8], 这可能是感染严重的患者更容易患脑血管疾病的原因。

#### 4.5. 因病毒感染呼吸系统, 导致低氧血症, 从而对神经系统产生负面影响

缺氧引起的代谢障碍会导致持久的认知症状。死于重度新冠肺炎的患者的大脑中有明显的缺氧变化[57]。美国杜兰大学的研究团队[42]使用感染 SARS-CoV-2 的非人类灵长类动物模型, 模拟了人类感染新冠的过程, 结果显示, 感染了新冠病毒的实验组脑部存在明显的炎症反应以及广泛的小胶质细胞、星形胶质细胞的激活, 且神经元发生了不同程度的损伤和凋亡, 尤其是脑干和小脑。研究还发现实验组动物出现了微出血, 特别是在最早死亡的非洲绿猴的脑部发现了大量的微出血点, 这有可能是其早期死亡的原因。值得注意的是, 所有感染动物在研究过程中的血氧饱和度大部分时间保持在 95% 以下, 由于大脑是一个代谢旺盛的器官, 长期慢性低氧血症可能是神经元损伤和凋亡的原因。同样, 该研究团队仅在血管内找到少量的病毒, 所以他们认为脑缺氧在新冠肺炎的神经系统损伤中起着关键作用。更关键的是, 这些实验动物均没有明显的呼吸系统症状, 这提示脑缺氧可能是新冠肺炎患者普遍存在的情况。

引起新冠肺炎的机制可能还包括病毒引起的神经退行性改变、急性期后病毒未完全清除[27]、潜伏的疱疹病毒重新激活[58]等, 目前尚未完全阐明。患有急性和长期 COVID 的人经历的神经认知和神经精神障碍导致生活质量下降, 无法恢复到正常水平, 影响数千万人。需要对新冠肺炎的病理生理学进行更深入的了解, 才能开发出更加有效的治疗及预防手段, 减轻全球新冠肺炎患者的痛苦。

## 5. 总结

新冠病毒传染性极强, 其不仅累及呼吸系统, 还会累及神经系统, 引起急性脑血管病、意识障碍、

嗅觉味觉障碍、骨骼肌损伤、心理障碍等症状, 尤其是严重感染的患者。即使新冠病毒感染恢复后, 也可能出现持续性认知障碍综合征。目前新冠病毒引起神经系统症状的机制不明, 可能是通过直接感染、病毒引起的自身免疫反应、细胞因子引起的神经系统炎症、血液高凝状态、低氧血症等机制引起神经系统的损害。部分患者没有典型的新冠肺炎症状, 只有神经系统症状, 提示我们需要对有神经系统症状的患者提高警惕。本文通过讨论新冠肺炎的临床表现和发病机制, 以期能帮助临床医生更好的诊治患者。

## 参考文献

- [1] (2020) The Species Severe Acute Respiratory Syndrome-Related Coronavirus: Classifying 2019-NCoV and Naming It SARS-CoV-2. *Nature Microbiology*, **5**, 536-544. <https://doi.org/10.1038/s41564-020-0695-z>
- [2] Niu, P.H., Yang, B., Wu, H.L., *et al.* (2020) Genomic characterisation and Epidemiology of 2019 Novel Coronavirus: Implications for Virus Origins and Receptor Binding. *The Lancet (London, England)*, **395**, 565-574. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(20\)30251-8](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(20)30251-8)
- [3] Peng, Z., Lou, X.Y., Guang, X.W., *et al.* (2020) A Pneumonia Outbreak Associated with a New Coronavirus of Probable Bat Origin. *Nature*, **579**, 270-273. <https://doi.org/10.1038/s41586-020-2012-7>
- [4] Atzrodt, C.L., Maknojia, I., McCarthy, R.D.P., *et al.* (2020) A Guide to COVID-19: A Global Pandemic Caused by the Novel Coronavirus SARS-CoV-2. *The FEBS Journal*, **287**, 3633-3650. <https://doi.org/10.1111/febs.15375>
- [5] Guan, W.J., Ni, Z.Y., Hu, Y., *et al.* (2020) Clinical Characteristics of Coronavirus Disease 2019 in China. *The New England Journal of Medicine*, **382**, 1708-1720.
- [6] Onder, G., Rezza, G. and Brusaferro, S. (2020) Case-Fatality Rate and Characteristics of Patients Dying in Relation to COVID-19 in Italy. *JAMA*, **323**, 1775-1776. <https://doi.org/10.1001/jama.2020.4683>
- [7] Epidemiology Working Group for NCIP Epidemic Response (2020) The Epidemiological Characteristics of an Outbreak of 2019 Novel Coronavirus Diseases (COVID-19) in China. *Chinese Journal of Epidemiology*, **41**, 145-151. <https://doi.org/10.46234/ccdcw2020.032>
- [8] Mao, L., Jin, H., Wang, M., *et al.* (2020) Neurologic Manifestations of Hospitalized Patients with Coronavirus Disease 2019 in Wuhan, China. *JAMA Neurology*, **77**, 683-690. <https://doi.org/10.1001/jamaneurol.2020.1127>
- [9] (2021) Global Prevalence and Burden of Depressive and Anxiety Disorders in 204 Countries and Territories in 2020 Due to the COVID-19 Pandemic. *The Lancet (London, England)*, **398**, 1700-1712.
- [10] Lechien, J.R., Chiesa-Estomba, C.M., Hans, S., Barillari, M.R., Joffe, L. and Saussez, S. (2020) Loss of Smell and Taste in 2013 European Patients with Mild to Moderate COVID-19. *Annals of Internal Medicine*, **173**, 672-675. <https://doi.org/10.7326/M20-2428>
- [11] (2020) Prevalence of Chemosensory Dysfunction in COVID-19 Patients: A Systematic Review and Meta-Analysis Reveals Significant Ethnic Differences. *ACS Chemical Neuroscience*, **11**, 2944-2961.
- [12] Butowt, R. and Von Bartheld, C.S. (2020) Anosmia in COVID-19: Underlying Mechanisms and Assessment of an Olfactory Route to Brain Infection. *The Neuroscientist: A Review Journal Bringing Neurobiology, Neurology and Psychiatry*, **27**, 582-603. <https://doi.org/10.1177/1073858420956905>
- [13] Benetti, E., Tita, R., Spiga, O., Ciolfi, A., Birolo, G., Bruselles, A., *et al.* (2020) ACE2 Gene Variants May Underlie Interindividual Variability and Susceptibility to COVID-19 in the Italian Population. *European Journal of Human Genetics: EJHG*, **28**, 1602-1614. <https://doi.org/10.1038/s41431-020-0691-z>
- [14] Cao, Y.N., Li, L., Feng, Z.M., Wan, S.Q., Huang, P.D., Sun, X.H., *et al.* (2020) Comparative Genetic Analysis of the Novel Coronavirus (2019-NCoV/SARS-CoV-2) Receptor ACE2 in Different Populations. *Cell Discovery*, **6**, Article No. 11. <https://doi.org/10.1038/s41421-020-0147-1>
- [15] Lechien, J.R., Chiesa-Estomba, C.M., De Siati, D.R., Horoi, M., Le Bon, S.D., Rodriguez, A., *et al.* (2020) Olfactory and Gustatory Dysfunctions as a Clinical Presentation of Mild-to-Moderate Forms of the Coronavirus Disease (COVID-19): A Multicenter European Study. *European Archives of Oto-Rhino-Laryngology*, **277**, 2251-2261.
- [16] Fotuhi, M., Mian, A., Meysami, S. and Raji, C.A. (2020) Neurobiology of COVID-19. *Journal of Alzheimer's Disease: JAD*, **76**, 3-19. <https://doi.org/10.3233/JAD-200581>
- [17] Brann, J.H. and Firestein, S.J. (2014) A Lifetime of Neurogenesis in the Olfactory System. *Frontiers in Neuroscience*, **8**, Article No. 182. <https://doi.org/10.3389/fnins.2014.00182>
- [18] Bilinska, K., Jakubowska, P., Von Bartheld, C.S. and Butowt, R. (2020) Expression of the SARS-CoV-2 Entry Proteins, ACE2 and TMPRSS2, in Cells of the Olfactory Epithelium: Identification of Cell Types and Trends with Age. *ACS Chemical Neuroscience*, **11**, 1555-1562. <https://doi.org/10.1021/acchemneuro.0c00210>
- [19] Merkler, A.E., Parikh, N.S., Mir, S., Gupta, A., Kamel, H., Lin, E., *et al.* (2020) Risk of Ischemic Stroke in Patients

- with Coronavirus Disease 2019 (COVID-19) vs Patients with Influenza. *JAMA Neurology*, **77**, 1366-1372. <https://doi.org/10.1001/jamaneurol.2020.2730>
- [20] Li, Y.N., Li, M., Wang, M.D., Zhou, Y.F., Chang, J., Xian, Y., *et al.* (2020) Acute Cerebrovascular Disease Following COVID-19: A Single Center, Retrospective, Observational Study. *Stroke and Vascular Neurology*, **5**, 279-284.
- [21] Lee, M.-H., Perl, D.P., Nair, G., Li, W.X., Maric, D., Murray, H., *et al.* (2020) Microvascular Injury in the Brains of Patients with Covid-19. *The New England Journal of Medicine*, **384**, 481-483.
- [22] Hosp, J.A., Dressing, A., Blazhenets, G., Bormann, T., Rau, A., Schwabenland, M., *et al.* (2021) Cognitive Impairment and Altered Cerebral Glucose Metabolism in the Subacute Stage of COVID-19. *Brain: A Journal of Neurology*, **144**, 1263-1276. <https://doi.org/10.1093/brain/awab009>
- [23] Brown, E.E., Kumar, S., Rajji, K.T., *et al.* (2020) Anticipating and Mitigating the Impact of the COVID-19 Pandemic on Alzheimer's Disease and Related Dementias. *The American Journal of Geriatric Psychiatry*, **28**, 712-721. <https://doi.org/10.1016/j.jagp.2020.04.010>
- [24] Gutiérrez-Ortiz, C., Méndez-Guerrero, A., Rodrigo-Rey, S., San Pedro-Murillo, E., Bermejo-Guerrero, L., Gordo-Mañas, R., *et al.* (2020) Miller Fisher Syndrome and Polyneuritis Cranialis in COVID-19. *Neurology*, **95**, e601-e605. <https://doi.org/10.1212/WNL.00000000000009619>
- [25] Li, M.-Y., Li, L., Zhang, Y. and Wang, X.-S. (2020) Expression of the SARS-CoV-2 Cell Receptor Gene ACE2 in a Wide Variety of Human Tissues. *Infectious Diseases of Poverty*, **9**, Article No. 45. <https://doi.org/10.1186/s40249-020-00662-x>
- [26] Moriguchi, T., Harii, N., Goto, J., *et al.* (2020) A First Case of Meningitis/Encephalitis Associated with SARS-Coronavirus-2. *International Journal of Infectious Diseases*, **94**, 55-58. <https://doi.org/10.1016/j.ijid.2020.03.062>
- [27] Mannan, A.B. (2021) Chronic Long-COVID Syndrome: A Protracted COVID-19 Illness with Neurological Dysfunctions. *CNS Neuroscience & Therapeutics*, **27**, 1433-1436. <https://doi.org/10.1111/cns.13737>
- [28] Asadi-Pooya, A.A., Akbari, A., Emami, A., *et al.* (2022) Long COVID Syndrome-Associated Brain Fog. *Journal of Medical Virology*, **94**, 979-984. <https://doi.org/10.1002/jmv.27404>
- [29] Peghin, M., Palese, A., Venturini, M., *et al.* (2021) Post-COVID-19 Symptoms 6 Months after Acute Infection among Hospitalized and Non-Hospitalized Patients. *Clinical Microbiology and Infection*, **27**, 1507-1513. <https://doi.org/10.1016/j.cmi.2021.05.033>
- [30] Baig, M.A. (2020) Chronic COVID Syndrome: Need for an Appropriate Medical Terminology for Long-COVID and COVID Long-Haulers. *Journal of Medical Virology*, **93**, 2555-2556. <https://doi.org/10.1002/jmv.26624>
- [31] Hampshire, A., Chatfield, D.A., MPhil, A.M., Jolly, A., Trender, W., Hellyer, P.J., *et al.* (2022) Multivariate Profile and Acute-Phase Correlates of Cognitive Deficits in a COVID-19 Hospitalised Cohort. *EClinicalMedicine*, **47**, Article ID: 101417. <https://doi.org/10.1016/j.eclinm.2022.101417>
- [32] Mandal, S., Barnett, J., Brill, S.E., *et al.* (2021) "Long-COVID": A Cross-Sectional Study of Persisting Symptoms, Biomarker and Imaging Abnormalities Following Hospitalisation for COVID-19. *Thorax*, **76**, 396-398. <https://doi.org/10.1136/thoraxjnl-2020-215818>
- [33] Morin, L., Savale, L., *et al.* (2021) Four-Month Clinical Status of a Cohort of Patients after Hospitalization for COVID-19. *JAMA: The Journal of the American Medical Association*, **325**, 1525-1534. <https://doi.org/10.1001/jama.2021.3331>
- [34] Taquet, M., Geddes, J.R., Husain, M., Luciano, S. and Harrison, P.J. (2021) 6-Month Neurological and Psychiatric Outcomes in 236 379 Survivors of COVID-19: A Retrospective Cohort Study Using Electronic Health Records. *The Lancet Psychiatry*, **8**, 416-427. [https://doi.org/10.1016/S2215-0366\(21\)00084-5](https://doi.org/10.1016/S2215-0366(21)00084-5)
- [35] Taquet, M., Sillett, R., Zhu, L., *et al.* (2022) Neurological and Psychiatric Risk Trajectories after SARS-CoV-2 Infection: An Analysis of 2-Year Retrospective Cohort Studies Including 1284437 Patients. *The Lancet Psychiatry*, **9**, 815-827. [https://doi.org/10.1016/S2215-0366\(22\)00260-7](https://doi.org/10.1016/S2215-0366(22)00260-7)
- [36] Lu, Y., Li, X., Geng, D., *et al.* (2020) Cerebral Micro-Structural Changes in COVID-19 Patients—An MRI-Based 3-Month Follow-Up Study. *EClinicalMedicine*, **25**, Article ID: 100484. <https://doi.org/10.1016/j.eclinm.2020.100484>
- [37] Helms, J., Kremer, S., Merdji, H., Clere-Jehl, R., Schenck, M., Kummerlen, C., *et al.* (2020) Neurologic Features in Severe SARS-CoV-2 Infection. *The New England Journal of Medicine*, **382**, 2268-2270. <https://doi.org/10.1056/NEJMc2008597>
- [38] Hamming, I., Timens, W., Bulthuis, M.L.C., Lely, A.T., Navis, G.J. and Van Goor, H. (2004) Tissue Distribution of ACE2 Protein, the Functional Receptor for SARS Coronavirus. A First Step in Understanding SARS Pathogenesis. *The Journal of Pathology*, **203**, 631-637. <https://doi.org/10.1002/path.1570>
- [39] Matschke, J., Lütgehetmann, M., Hagel, C., Sperhake, J.P., Schröder, A.S., Edler, C., *et al.* (2020) Neuropathology of Patients with COVID-19 in Germany: A Post-Mortem Case Series. *The Lancet Neurology*, **19**, 919-929.



- [https://doi.org/10.1016/S1474-4422\(20\)30308-2](https://doi.org/10.1016/S1474-4422(20)30308-2)
- [40] Politi, S.L., Salsano, E. and Grimaldi, M. (2020) Magnetic Resonance Imaging Alteration of the Brain in a Patient with Coronavirus Disease 2019 (COVID-19) and Anosmia. *JAMA Neurology*, **77**, 1028-1029. <https://doi.org/10.1001/jamaneurol.2020.2125>
- [41] Solomon, I.H., Normandin, E., Bhattacharyya, S., Mukerji, S.S., Keller, K., Ali, A.S., *et al.* (2020) Neuropathological Features of Covid-19. *The New England Journal of Medicine*, **383**, 989-992. <https://doi.org/10.1056/NEJMc2019373>
- [42] Rutkai, I., Mayer, M.G., Hellmers, L.M., Ning, B., Huang, Z., Monjure, C.J., *et al.* (2022) Neuropathology and Virus in Brain of SARS-CoV-2 Infected Non-Human Primates. *Nature Communications*, **13**, Article No. 1745. <https://doi.org/10.1038/s41467-022-29440-z>
- [43] Spudich, S. and Nath, A. (2022) Nervous System Consequences of COVID-19. *Science (New York, N.Y.)*, **375**, 267-269. <https://doi.org/10.1126/science.abm2052>
- [44] Wenzel, J., Lampe, J., Müller-Fielitz, H., Schuster, R., Zille, M., Müller, K., *et al.* (2021) The SARS-CoV-2 Main Protease Mpro Causes Microvascular Brain Pathology by Cleaving NEMO in Brain Endothelial Cells. *Nature Neuroscience*, **24**, 1522-1533. <https://doi.org/10.1038/s41593-021-00926-1>
- [45] Wu, J. and Chen, J.Z. (2014) Innate Immune Sensing and Signaling of Cytosolic Nucleic Acids. *Annual Review of Immunology*, **32**, 461-488. <https://doi.org/10.1146/annurev-immunol-032713-120156>
- [46] Kondylis, V., Kumari, S., Vlantis, K. and Pasparakis, M. (2017) The Interplay of IKK, NF- $\kappa$ B and RIPK1 Signaling in the Regulation of Cell Death, Tissue Homeostasis and Inflammation. *Immunological Reviews*, **277**, 113-127. <https://doi.org/10.1111/imr.12550>
- [47] Zhao, Z. (1999) Molecular Mimicry by Herpes Simplex Virus-Type 1: Autoimmune Disease after Viral Infection. *Science*, **279**, 1344-1347. <https://doi.org/10.1126/science.279.5355.1344>
- [48] Qin, C., Zhou, L.Q., Hu, Z.W., Zhang, S.Q., Yang, S., Tao, Y., *et al.* (2020) Dysregulation of Immune Response in Patients with Coronavirus 2019 (COVID-19) in Wuhan, China. *Clinical Infectious Diseases*, **71**, 762-768. <https://doi.org/10.1093/cid/ciaa248>
- [49] Wang, E.Y., Mao, T.Y., Klein, J., *et al.* (2021) Diverse Functional Autoantibodies in Patients with COVID-19. *Nature*, **595**, 283-288.
- [50] Vlachoyiannopoulos, P.G., Magira, E., Alexopoulos, H., Jahaj, E., Theophilopoulou, K., Kotanidou, A., *et al.* (2020) Autoantibodies Related to Systemic Autoimmune Rheumatic Diseases in Severely Ill Patients with COVID-19. *Annals of the Rheumatic Diseases*, **79**, 1661-1663. <https://doi.org/10.1136/annrheumdis-2020-218009>
- [51] Jose, R.J. (2020) COVID-19 Cytokine Storm: The Interplay between Inflammation and Coagulation. *The Lancet Respiratory Medicine*, **8**, E46-E47. [https://doi.org/10.1016/S2213-2600\(20\)30216-2](https://doi.org/10.1016/S2213-2600(20)30216-2)
- [52] Fernández-Castañeda, A., Lu, P.W., Geraghty, A.C., Song, E., Lee, M.-H., Wood, J., *et al.* (2022) Mild Respiratory COVID Can Cause Multi-Lineage Neural Cell and Myelin Dysregulation. *Cell*, **185**, 2452-2468. <https://doi.org/10.1016/j.cell.2022.06.008>
- [53] Nazarinia, D., Behzadifard, M., Gholampour, J., Karimi, R. and Gholampour, M. (2022) Eotaxin-1 (CCL11) in Neuroinflammatory Disorders and Possible Role in COVID-19 Neurologic Complications. *Actaneurologica Belgica*, **122**, 865-869. <https://doi.org/10.1007/s13760-022-01984-3>
- [54] McAlpine, L.S., Zubair, A.S., Maran, I., Chojecka, P., Lleva, P., Jasne, A.S., *et al.* (2021) Ischemic Stroke, Inflammation, and Endotheliopathy in COVID-19 Patients. *Stroke*, **52**, e233-e238. <https://doi.org/10.1161/STROKEAHA.120.031971>
- [55] Spiezia, L., Boscolo, A., Poletto, F., Cerruti, L., Tiberio, I., Campello, E., *et al.* (2020) COVID-19-Related Severe Hypercoagulability in Patients Admitted to Intensive Care Unit for Acute Respiratory Failure. *Thrombosis and Haemostasis*, **120**, 998-1000. <https://doi.org/10.1055/s-0040-1710018>
- [56] Nannoni, S., de Groot, R., Bell, S., *et al.* (2021) Stroke in COVID-19: A Systematic Review and Meta-Analysis. *International Journal of Stroke: Official Journal of the International Stroke Society*, **16**, 137-149. <https://doi.org/10.1177/1747493020972922>
- [57] Thakur, K.T., Miller, E.H., Glendinning, M.D., Al-Dalahmah, O., Banu, M.A., Boehme, A.K., *et al.* (2021) COVID-19 Neuropathology at Columbia University Irving Medical Center/New York Presbyterian Hospital. *Brain: A Journal of Neurology*, **144**, 2696-2708. <https://doi.org/10.1093/brain/awab148>
- [58] Monje, M. and Iwasaki, A. (2022) The Neurobiology of Long COVID. *Neuron*, **110**, 3484-3496. <https://doi.org/10.1016/j.neuron.2022.10.006>