

DOI: 10.16781/j.CN31-2187/R.20210777

· 综 述 ·

严重急性呼吸综合征冠状病毒 2 感染致神经系统损伤的研究现状

马佩佩¹, 洪帆¹, 徐涛¹, 陈菊祥^{2*}

1. 海军军医大学(第二军医大学)第二附属医院神经外科, 上海 200003

2. 海军军医大学(第二军医大学)第一附属医院神经外科, 上海 200433

[摘要] 新型冠状病毒肺炎(COVID-19)除损伤呼吸系统外,还可累及神经系统,甚至造成严重的临床后果。本文从致病机制、临床症状及治疗预后3个方面阐述了严重急性呼吸综合征冠状病毒2(SARS-CoV-2)对神经系统损伤的研究现状,系统性归纳了COVID-19神经系统病变的病理机制,为COVID-19的诊断和治疗提供新思路。

[关键词] 严重急性呼吸综合征冠状病毒2;病理机制;神经系统损害;临床特征;诊断;治疗

[中图分类号] R 511; R 741.02 **[文献标志码]** A **[文章编号]** 2097-1338(2022)03-0294-07

Nervous system injury caused by severe acute respiratory syndrome coronavirus 2: research status

MA Pei-pei¹, HONG Fan¹, XU Tao¹, CHEN Ju-xiang^{2*}

1. Department of Neurosurgery, The Second Affiliated Hospital of Naval Medical University (Second Military Medical University), Shanghai 200003, China

2. Department of Neurosurgery, The First Affiliated Hospital of Naval Medical University (Second Military Medical University), Shanghai 200433, China

[Abstract] In addition to damaging the respiratory system, coronavirus disease 2019 (COVID-19) can also affect the nervous system, and even cause serious clinical consequences. This paper expounds the research status of severe acute respiratory syndrome coronavirus 2 (SARS-CoV-2) on nervous system injury from 3 aspects: pathogenesis, clinical symptoms and treatment prognosis, and systematically summarizes the pathological mechanism of nervous system lesions caused by COVID-19, hoping to provide new ideas for the diagnosis and treatment of COVID-19.

[Key words] severe acute respiratory syndrome coronavirus 2; pathological mechanism; nervous system damage; clinical features; diagnosis; therapy

[Acad J Naval Med Univ, 2022, 43(3): 294-300]

新型冠状病毒肺炎(coronavirus disease 2019, COVID-19)在全球范围内的大流行已对人类健康构成严重威胁。COVID-19患者的典型临床表现包括发热、咳嗽、呼吸困难、腹泻及乏力等,通常伴有神经系统相关症状^[1]。目前认为COVID-19的神经系统表现可能与严重急性呼吸综合征冠状病毒2(severe acute respiratory syndrome coronavirus 2, SARS-CoV-2)感染密切相关,但对其具体病理机制及神经系统预后情况尚不明确。本文对SARS-CoV-2感染所致神经系统损伤的研究现状进行综述。

1 SARS-CoV-2 感染的神经系统病理机制

SARS-CoV-2属 β -冠状病毒,为单链RNA病毒,与严重急性呼吸综合征冠状病毒(severe acute respiratory syndrome coronavirus, SARS-CoV)具有相似的序列,SARS-CoV-2与SARS-CoV通过血管紧张素转换酶2(angiotensin-converting enzyme 2, ACE2)入侵细胞的机制相同,亦是通过ACE2受体介导进入宿主细胞^[2]。研究表明,SARS-CoV-2的表面存在棘(spike, S)蛋白,S蛋白包括氨基末端S1亚单位和羧基末端S2亚单位,S1亚基受

[收稿日期] 2021-08-09

[接受日期] 2021-09-29

[基金项目] 国家自然科学基金(81872072)。Supported by National Natural Science Foundation of China (81872072).

[作者简介] 马佩佩,硕士生。E-mail: machaodpzc@163.com

*通信作者(Corresponding author)。Tel: 021-81873288, E-mail: juxiangchen@smmu.edu.cn

体结合域能特异性识别 ACE2 作为其受体, S2 亚基则协助其侵入细胞^[3]。S 蛋白与 ACE2 的相互作用是病毒感染的核心环节, 现已发现 SARS-CoV-2 S 蛋白与 ACE2 的亲合力高于其他冠状病毒^[3]。研究表明, 尽管 SARS-CoV-2 与 SARS-CoV 结构相似, 但前者 ACE2 受体结合域的关键氨基酸残基与后者不同, 其独特的结构使得疏水相互作用和盐桥的形成得以加强, 从而与 ACE2 受体具有更强的亲合力, 增强了病毒的致病性^[4]。在神经系统中, 由于 ACE2 在神经元、星形胶质细胞和少突胶质细胞中都有表达, 因此, SARS-CoV-2 和其他 β -冠状病毒一样具有嗜神经性^[5]。

1.1 SARS-CoV-2 的神经系统侵袭途径 根据现有研究, SARS-CoV-2 可能主要通过跨突触转移途径、经嗅神经传播途径及血行-血脑屏障迁移途径进入中枢神经系统^[6-7]。除以上传播途径外, SARS-CoV-2 也有可能通过淋巴传播途径、神经递质传播途径以及肠-脑轴途径入侵中枢神经系统^[8]。

1.1.1 跨突触转移途径 人类冠状病毒已被证明可侵入周围神经末梢, 沿神经突触逆行传播, 并进入中枢神经系统。Li 等^[9]在表皮(后脚掌)接种血凝性脑脊髓炎病毒(hemagglutinating encephalomyelitis virus, HEV)的大鼠中发现, HEV 可感染周围神经并逆行传播至背根神经节, 最终到达髓质神经元, 分析表明其跨突触转移逆行传播过程是由胞吞或胞吐机制完成的。DUBÉ 等^[10]研究表明, 人冠状病毒 OC43 (human coronavirus OC43, HCoV-OC43) 在神经元内的运输是通过基于轴突微管的快速轴突转运机制。目前认为 SARS-CoV-2 可能通过基于胞吞或胞吐及快速轴突运输机制的跨突触逆向转运机制由周围神经感染中枢神经系统, 但其具体机制尚需进一步研究证实。

1.1.2 经嗅神经传播途径 沿嗅神经直接入侵是 SARS-CoV-2 进入中枢神经系统的潜在机制。嗅神经入侵途径被认为是一种跨突触转移途径, 由于在 SARS-CoV-2 感染患者中, 嗅觉损伤尤为常见, 考虑到嗅上皮的病毒易感性和中枢神经系统传播关系密切, 故有学者将此途径单独归为一类。研究表明, 在鼻腔接种中东呼吸综合征冠状病毒(Middle East respiratory syndrome coronavirus, MERS-CoV)和 HCoV-OC43 的转基因小鼠中, 病毒可经嗅神经筛板直接进入中枢神经系统^[11]。

由于 SARS-CoV-2 对于嗅神经的普遍易感性, 故经嗅神经入侵可能是 SARS-CoV-2 进入中枢神经系统的主要途径。但 Chen 等^[12]的研究显示, 人类嗅上皮支持细胞和干细胞表达 ACE2 受体, 而嗅觉神经元不表达该受体, 故认为 SARS-CoV-2 可能是通过非神经元细胞侵犯中枢神经系统, 结果表明嗅神经入侵途径可能是独立于跨突触转移途径之外的一种不同途径。

1.1.3 血行-血脑屏障迁移途径 研究表明, 人类冠状病毒到达呼吸道后, 可穿过上皮细胞进入血液循环而播散至其他组织器官^[13], SARS-CoV-2 也可能通过循环系统到达中枢神经系统。Tseng 等^[14]研究报道, 在鼻内接种 SARS-CoV 的转基因小鼠可发生血运性病毒血症; 此外, Chan 等^[15]报道在感染 SARS-CoV 和 MERS-CoV 的患者血液中检测到病毒 RNA。上述研究结果表明, SARS-CoV 可通过血行传播, 而 SARS-CoV-2 很可能具有同样的传播途径。一项尸检病例研究报道, 在额叶标本的毛细血管内皮细胞和神经元中检测到 SARS-CoV-2 病毒颗粒的存在^[16]。另有证据表明, 单核细胞、粒细胞及淋巴细胞都表达 ACE2 受体, 人类冠状病毒可通过白细胞介导进入人体组织器官^[17]。结果表明, SARS-CoV-2 经血液循环系统可作用于脑室脉络丛血脑屏障的内皮细胞, 亦可作用于向神经系统传播媒介的白细胞, 从而导致中枢神经系统感染。

1.1.4 其他途径 有研究表明, 在啮齿类动物鼻腔接种鼠肝炎病毒后, 分别在颈部和肠系膜淋巴结中发现了该病毒, 认为冠状病毒所致的大脑神经系统感染可能是经淋巴传播所致^[18]。Effenberger 等^[19]发现 COVID-19 患者消化系统炎症的发生与 SARS-CoV-2 的胃肠道感染相关, 且在促炎介质的介导下胃肠道中的 SARS-CoV-2 可通过循环或淋巴系统抵达中枢神经系统致其感染, 故将其命名“肠-脑轴”途径。就目前研究现状而言, 淋巴传播途径、神经递质传播途径及肠-脑轴途径都有可能存在于 SARS-CoV-2 的中枢神经系统感染过程中, 且可能同时存在多种传播途径。

1.2 SARS-CoV-2 的免疫炎症反应与神经系统病变机制 研究表明, SARS-CoV-2 入侵引起免疫细胞过度激活而释放大量炎症细胞因子, 即引发细胞因子风暴综合征, 主要表现为以暴发性高细胞因子血症为特征的免疫炎症反应, 从而导致包括神经系统

在内的多器官功能损害^[20]。SARS-CoV-2 引发的细胞因子风暴还可损伤血脑屏障,破坏其完整性,使得炎性介质更易于穿过此屏障,从而加剧神经系统的炎性损害^[21]。此外,肾素-血管紧张素系统(renin-angiotensin system, RAS)失衡及 ACE2 受体缺失可能是导致全身性炎症反应进一步加剧的重要因素。Gheblawi 等^[4]的研究表明, SARS-CoV-2 与 ACE2 结合后激活 RAS 轴,促使炎性相关蛋白水解作用加强,从而驱动全身炎症反应。有 2 项 II 期临床试验证实, ACE2 可以纠正 RAS 失衡并减轻全身性炎症反应^[22-23],而 SARS-CoV-2 与 ACE2 结合导致 ACE2 受体缺失是 RAS 失衡的重要原因。上述结果表明, SARS-CoV-2 所致的免疫炎症反应是造成神经系统损伤的病理基础。基于免疫炎症反应为基础的病理损害,结合神经系统病变最常见的临床表现, SARS-CoV-2 对神经系统的损害主要体现在嗅上皮的损伤、脑血管的损伤、呼吸中枢损伤及神经退行性变损伤。

1.2.1 嗅上皮病变机制 研究表明, COVID-19 患者的嗅觉障碍与 SARS-CoV-2 所致的嗅上皮的炎性损伤有关。Eliezer 等^[24]报道在无呼吸系统相关症状的情况下出现嗅觉障碍的 COVID-19 患者中,其 MRI 明确提示双侧嗅裂炎症,但嗅球、嗅道无明显影像学异常。该研究表明嗅上皮的炎性损伤是导致患者嗅觉障碍的病理基础。此外, Baxter 等^[25]采用流式细胞术对嗅上皮细胞进行了深度转录谱分析,发现在微绒毛细胞和嗅觉神经元中存在大量与免疫炎性介质相关的转录本,该转录本编码的丝氨酸蛋白酶可直接参与介导 SARS-CoV-2 所致的免疫炎症反应。该研究为嗅上皮在病毒感染过程中的炎症反应的潜在作用提供了新理论。

1.2.2 脑血管病变机制 脑血管病变是 SARS-CoV-2 所致的另一神经系统常见损害,主要表现为缺血及出血性卒中的发生。SARS-CoV-2 引发的细胞因子风暴可损害血脑屏障致其通透性增加,引发全身或局部凝血功能障碍,加重脑血管痉挛及微循环障碍,从而导致脑卒中的发生^[26]。有关 COVID-19 患者并发急性坏死性出血性脑病变的报道表明, SARS-CoV-2 在没有直接入侵中枢神经系统的情况下,可能通过激活免疫系统引发颅内细胞因子风暴从而导致脑血管病变发生^[27-28]。此外,有研究认为 SARS-CoV-2 感染所致的 ACE2 下调可增

加血管紧张素 II (angiotensin II, Ang II) 的表达,导致血压升高,从而增加出血性卒中的风险^[29]。

1.2.3 呼吸中枢损伤机制 目前认为, SARS-CoV-2 感染周围神经末梢后,通过跨突触途径传播至大脑的各个部位,包括脑干呼吸中枢系统,导致呼吸中枢神经元的损害,从而引发呼吸衰竭^[30]。有研究报道在脑干中发现了 SARS-CoV-2 抗原,其感染区域主要位于孤束核和迷离核,导致其神经核团的损害^[31]。Gandhi 等^[32]研究表明, SARS-CoV-2 可作用于延髓呼吸中产生呼吸节律的前包氏复合体,从而影响呼吸节律甚至导致呼吸停止。上述结果表明, SARS-CoV-2 主要通过跨突触途径抵达呼吸中枢系统,导致呼吸中枢的损害,从而引发呼吸衰竭的发生。

1.2.4 神经系统退行性病变机制 神经退行性病变的病理机制主要表现为神经炎症反应、突触修剪和神经元丢失等,这些病理改变是导致感觉、运动及认知能力等随年龄增长而下降的基础,而 SARS-CoV-2 感染可能导致并加快该进程。研究表明, SARS-CoV-2 诱导的炎症细胞因子可增强氧化应激反应,破坏细胞膜而下调兴奋性氨基酸转运体的表达^[33]。由于兴奋性氨基酸转运体是终止谷氨酸信号转导所必需的载体,由此引起的谷氨酸水平升高所形成的兴奋性毒性环境可导致并加快神经元的丢失,这些病理改变可能是导致阿尔茨海默病和帕金森病等神经退行性疾病发生的原因之一^[33]。另有研究表明,神经退行性变与脑血流量下降及边缘系统和相关皮质的神经-血管偶联功能障碍有关。SARS-CoV-2 感染引起的免疫炎症反应可导致神经-血管偶联结构的破坏,可能是引发神经退行性病变的另一原因^[34]。有学者认为神经系统退行性变还可能和 SARS-CoV-2 介导的脱髓鞘病变有关。已有动物实验表明,鼠冠状病毒可在少突胶质细胞中介导免疫持续性脱髓鞘病变^[35]。故 SARS-CoV-2 感染可能对少突胶质细胞分化产生影响,从而导致脱髓鞘病变发生持久恶化。上述结果表明, SARS-CoV-2 感染与神经性退行性变关系密切,但目前多停留在推测及理论假说阶段,尚需进一步基础研究证实。

2 COVID-19 患者神经系统损伤的症状及并发症

COVID-19 患者常伴有神经系统症状,有研究表明,在 COVID-19 患者中约有 40% 的患者可并发

神经系统症状^[36]。COVID-19 患者的神经系统表现主要包括头痛、头晕, 意识障碍, 共济失调, 癫痫发作等中枢神经系统症状及嗅觉障碍和周围神经痛等外周神经系统症状, 其并发症主要包括脑卒中、急性脑脊髓炎、格林-巴利综合征、神经退行性疾病等^[37]。

2.1 神经系统症状 COVID-19 患者多表现为头痛、头晕症状, 但此症状无特异性。嗅觉障碍为其特有表现, 大量病案报道表明, 嗅觉障碍可早于呼吸系统症状出现, 甚至独立出现在 COVID-19 患者中而不伴有呼吸系统症状。一项回顾性研究显示, 在纳入的 214 例 COVID-19 患者中, 53 例 (24.8%) 有中枢神经系统症状, 其中头晕 36 例 (16.8%)、头痛 28 例 (13.1%); 19 例 (8.9%) 有外周神经系统症状, 其中味觉障碍 12 例 (5.6%)、嗅觉障碍 11 例 (5.1%)^[38]。而 Spinato 等^[39]的研究显示, 在 202 例 COVID-19 患者中, 130 例 (64.4%, 95% CI 57.3%~71.0%) 表现为嗅觉障碍, 其中 24 例 (11.9%) 嗅觉或味觉改变发生在呼吸系统症状出现之前、46 例 (22.8%) 嗅觉障碍与呼吸系统症状同时出现、54 例 (26.7%) 在呼吸系统症状之后出现、6 例 (3.0%) 仅表现为嗅觉或味觉的改变而不伴有呼吸系统症状。

2.2 神经系统并发症 脑卒中是 COVID-19 最常见的中枢神经系统并发症, 特别在老年重症 COVID-19 患者中, 其发病率显著增高^[36]。一项回顾性研究显示, 在 221 例 COVID-19 患者中, 发生缺血性脑卒中 11 例 (5.0%)、脑静脉窦血栓 1 例 (0.5%)、脑出血 1 例 (0.5%)^[40]。而另一项纳入 113 例 COVID-19 死亡病例的回顾性研究显示, 23 例 (20.4%) 有缺血性脑损害的表现^[41]。格林-巴利综合征是 COVID-19 另一常见的神经系统并发症, 主要以四肢乏力及腱反射减弱为主要临床特征。Toscano 等^[42]报道了 5 例 COVID-19 并发格林-巴利综合征的患者, 除呼吸系统相关症状外, 均表现为四肢乏力症状。Gutiérrez-Ortiz 等^[43]报道了系列以共济失调、复视及腱反射减弱为主要表现的格林-巴利综合征相关病例。此外, 急性脑脊髓炎也在 COVID-19 病例中报道, 其主要表现为发热伴意识障碍及全身强直性痉挛发作, 病情进一步恶化可导致急性坏死性脑病和急性播散性脑脊髓炎

形成^[44]。神经退行性变可能是 COVID-19 中远期并发症, Helms 等^[45]的研究显示, 在出院的 45 例 COVID-19 患者中, 15 例 (33.3%) 患者遗留有执行障碍综合征, 如注意力不能集中、定向力障碍或不能完成指令动作等。由于缺乏长期追踪报道, 尚需进一步的临床随访明确 COVID-19 的长期影响。

3 SARS-CoV-2 感染所致神经系统损伤的治疗及预后

目前尚无 SARS-CoV-2 的抗病毒特效药物, 氯喹类药物可能具有抗 RNA 病毒的作用。在关于 COVID-19 治疗的病例报道中, 氯喹类药物取得了良好的临床效果^[46]。当中枢神经系统损伤时, 在积极抗病毒治疗的同时应予稳定内环境, 维持生命体征等对症支持治疗, 并注重甘露醇、呋塞米等脱水剂的使用以降低颅内高压。COVID-19 的病理进展有赖于 RAS 系统介导的过度炎症反应, RAS 抑制剂可能阻止细胞因子风暴形成, 而作为 COVID-19 的一种治疗方式。目前所提出的主要药物是 AT1R 拮抗剂, 如氯沙坦及其衍生物。有研究表明, 褪黑素可通过激活细胞内信号通路及转录因子等途径调节细胞功能, 从而抑制免疫炎症活动^[47]。因此, 褪黑素在病毒性脑炎的治疗中前景广阔, 尚需进一步临床试验研究。此外, 精神科医师应减轻 SARS-CoV-2 对患者造成的心理压力, 以防止精神心理因素对病情的不良影响。

研究表明, 泛连接蛋白 1 (pannexin 1, PANX1) 是一种广泛表达于神经元细胞的通道蛋白, 在免疫反应中起重要调节作用^[48]。尽管目前没有证据表明 SARS-CoV-2 和 PANX1 之间存在直接关系, 但由于治疗策略的迫切需要, 尤其是针对细胞因子风暴引起的免疫炎症性损害的重症 COVID-19 患者, PANX1 的临床效应亟须进一步明确。另一项研究表明, SARS-CoV-2 的 T 细胞免疫反应亦存在于普通人群, 认为该特异性免疫反应可能是由于部分人群在免疫普通感冒冠状病毒中获得^[49], 该研究可能有助于 COVID-19 患者的群体免疫和疫苗研发改进, 但有待于进一步的纵向研究。

有学者认为, 中枢神经系统的免疫反应不同于其他系统, 为了避免病毒感染中细胞溶解反应对脑组织造成潜在性破坏作用, 中枢神经系统诱导了一种不同类型的免疫反应, 该反应有利于病毒在中枢神经系

统中长期潜伏并在有利条件下可重新激活^[50]。目前康复的 COVID-19 患者复测可呈病毒阳性,且在部分重症 COVID-19 患者的脑脊液中检测到 SARS-CoV-2 的 RNA^[51]。因此,中枢神经系统可能作为 SARS-CoV-2 的免疫豁免部位,病毒可短期内储存于此,而通过再次增殖传播对组织器官产生长期影响。

4 小结与展望

SARS-CoV-2 与 ACE2 的相互作用是病毒感染的重要机制。SARS-CoV-2 入侵神经系统主要通过跨突触转移途径、经嗅神经传播途径及血行-血脑屏障迁移途径等方式,其引发的免疫炎症反应是造成神经系统损伤的重要原因。COVID-19 患者的神经系统表现主要包括头痛、头晕,意识障碍,共济失调,癫痫发作等中枢神经系统症状及嗅觉障碍和周围神经痛等外周神经系统症状,其并发症主要包括脑卒中、急性脑脊髓炎、格林-巴利综合征、神经退行性疾病等。就目前治疗现状而言,尚无其抗病毒特效药物,对于神经系统症状多予对症支持治疗为主。

据目前报道,COVID-19 多为老年患者且具有神经系统病变易感性,因此老年患者的防护及治疗应尤为重视。此外,远程医疗在疫情期间优势显著,迫切需要开发医疗平台以追踪评估神经系统病变的患者。COVID-19 的流行给医疗工作带来了巨大的挑战。医务工作者应注意谨慎预防和控制此类疾病。对于神经外科而言,神经系统急症通常病情危重,该科医务工作者需有效整合分配现有资源以适应急症手术患者的管理要求。COVID-19 对患者的长期影响不容忽视,结合当前疫苗的开发现状,迫切需要提高疫苗接种比例和研发能够跨越血脑屏障的有效抗病毒药物。

[参考文献]

- [1] KORALNIK I J, TYLER K L. COVID-19: a global threat to the nervous system[J]. *Ann Neurol*, 2020, 88: 1-11.
- [2] WRAPP D, WANG N S, CORBETT K S, GOLDSMITH J A, HSIEH C L, ABIONA O, et al. Cryo-EM structure of the 2019-nCoV spike in the prefusion conformation[J]. *Science*, 2020, 367: 1260-1263.
- [3] SHANG J, YE G, SHI K, WAN Y S, LUO C M, AIHARA H, et al. Structural basis of receptor recognition by SARS-CoV-2[J]. *Nature*, 2020, 581: 221-224.
- [4] GHEBLAWI M, WANG K M, VIVEIROS A, NGUYEN Q, ZHONG J C, TURNER A J, et al. Angiotensin-converting enzyme 2: SARS-CoV-2 receptor and regulator of the renin-angiotensin system: celebrating the 20th anniversary of the discovery of ACE2[J]. *Circ Res*, 2020, 126: 1456-1474.
- [5] HAMMING I, TIMENS W, BULTHUIS M L C, LELY A T, NAVIS G J, VAN GOOR H. Tissue distribution of ACE2 protein, the functional receptor for SARS coronavirus. A first step in understanding SARS pathogenesis[J]. *J Pathol*, 2004, 203: 631-637.
- [6] ZUBAIR A S, MCALPINE L S, GARDIN T, FARHADIAN S, KURUVILLA D E, SPUDICH S. Neuropathogenesis and neurologic manifestations of the coronaviruses in the age of coronavirus disease 2019: a review[J]. *JAMA Neurol*, 2020, 77: 1018-1027.
- [7] BOHMWALD K, GÁLVEZ N M S, RÍOS M, KALERGIS A M. Neurologic alterations due to respiratory virus infections[J/OL]. *Front Cell Neurosci*, 2018, 12: 386. DOI: 10.3389/fncel.2018.00386.
- [8] BOSTANCI KLIOĞLU M. Temporal correlation between neurological and gastrointestinal symptoms of SARS-CoV-2[J/OL]. *Inflamm Bowel Dis*, 2020, 26: e89-e91. DOI: 10.1093/ibd/izaa131.
- [9] LI Y C, BAI W Z, HIRANO N, HAYASHIDA T, HASHIKAWA T. Coronavirus infection of rat dorsal root ganglia: ultrastructural characterization of viral replication, transfer, and the early response of satellite cells[J]. *Virus Res*, 2012, 163: 628-635.
- [10] DUBÉ M, LE COUPANEC A, WONG A H M, RINI J M, DESFORGES M, TALBOT P J. Axonal transport enables neuron-to-neuron propagation of human coronavirus OC43[J/OL]. *J Virol*, 2018, 92: e00404-e00418. DOI: 10.1128/JVI.00404-18.
- [11] LI K, WOHLFORD-LENANE C, PERLMAN S, ZHAO J C, JEWELL A K, REZNIKOV L R, et al. Middle East respiratory syndrome coronavirus causes multiple organ damage and lethal disease in mice transgenic for human dipeptidyl peptidase 4[J]. *J Infect Dis*, 2016, 213: 712-722.
- [12] CHEN M F, SHEN W J, ROWAN N R, KULAGA H, HILLEL A, RAMANATHAN M Jr, et al. Elevated ACE-2 expression in the olfactory neuroepithelium: implications for anosmia and upper respiratory SARS-CoV-2 entry and replication[J/OL]. *Eur Respir J*, 2020, 56: 2001948. DOI: 10.1183/13993003.01948-2020.
- [13] DESFORGES M, MILETTI T C, GAGNON M, TALBOT P J. Activation of human monocytes after infection by human coronavirus 229E[J]. *Virus Res*,

- 2007, 130: 228-240.
- [14] TSENG C T K, HUANG C, NEWMAN P, WANG N, NARAYANAN K, WATTS D M, et al. Severe acute respiratory syndrome coronavirus infection of mice transgenic for the human angiotensin-converting enzyme 2 virus receptor[J]. *J Virol*, 2007, 81: 1162-1173.
 - [15] CHAN J F W, LAU S K P, TO K K W, CHENG V C C, WOO P C Y, YUEN K Y. Middle East respiratory syndrome coronavirus: another zoonotic betacoronavirus causing SARS-like disease[J]. *Clin Microbiol Rev*, 2015, 28: 465-522.
 - [16] PANIZ-MONDOLFI A, BRYCE C, GRIMES Z, GORDON R E, REIDY J, LEDNICKY J, et al. Central nervous system involvement by severe acute respiratory syndrome coronavirus-2 (SARS-CoV-2)[J]. *J Med Virol*, 2020, 92: 699-702.
 - [17] TROJANOWICZ B, ULRICH C, KOHLER F, BODE V, SEIBERT E, FIEDLER R, et al. Monocytic angiotensin-converting enzyme 2 relates to atherosclerosis in patients with chronic kidney disease[J]. *Nephrol Dial Transplant*, 2017, 32: 287-298.
 - [18] BARTHOLD S W, SMITH A L. Viremic dissemination of mouse hepatitis virus-JHM following intranasal inoculation of mice[J]. *Arch Virol*, 1992, 122: 35-44.
 - [19] EFFENBERGER M, GRABHERR F, MAYR L, SCHWAERZLER J, NAIRZ M, SEIFERT M, et al. Faecal calprotectin indicates intestinal inflammation in COVID-19[J]. *Gut*, 2020, 69: 1543-1544.
 - [20] WAN Y S, SHANG J, GRAHAM R, BARIC R S, LI F. Receptor recognition by the novel coronavirus from Wuhan: an analysis based on decade-long structural studies of SARS coronavirus[J/OL]. *J Virol*, 2020, 94: e00127-20. DOI: 10.1128/JVI.00127-20.
 - [21] PERRIN P, COLLONGUES N, BALOGLU S, BEDO D, BASSAND X, LAVAUX T, et al. Cytokine release syndrome-associated encephalopathy in patients with COVID-19[J]. *Eur J Neurol*, 2021, 28: 248-258.
 - [22] KHAN A, BENTHIN C, ZENO B, ALBERTSON T E, BOYD J, CHRISTIE J D, et al. A pilot clinical trial of recombinant human angiotensin-converting enzyme 2 in acute respiratory distress syndrome[J/OL]. *Crit Care*, 2017, 21: 234. DOI: 10.1186/s13054-017-1823-x.
 - [23] HEMNES A R, RATHINASABAPATHY A, AUSTIN E A, BRITTAINE E L, CARRIER E J, CHEN X P, et al. A potential therapeutic role for angiotensin-converting enzyme 2 in human pulmonary arterial hypertension[J/OL]. *Eur Respir J*, 2018, 51: 1702638. DOI: 10.1183/13993003.02638-2017.
 - [24] ELIEZER M, HAUTEFORT C, HAMEL A L, VERILLAUD B, HERMAN P, HOUDART E, et al. Sudden and complete olfactory loss of function as a possible symptom of COVID-19[J]. *JAMA Otolaryngol Head Neck Surg*, 2020, 146: 674-675.
 - [25] BAXTER B D, LARSON E D, MERLE L, FEINSTEIN P, POLESE A G, BUBAK A N, et al. Transcriptional profiling reveals potential involvement of microvillous TRPM5-expressing cells in viral infection of the olfactory epithelium[J/OL]. *BMC Genomics*, 2021, 22: 224. DOI: 10.1186/s12864-021-07528-y.
 - [26] WANG H L, TANG X J, FAN H Y, LUO Y H, SONG Y X, XU Y, et al. Potential mechanisms of hemorrhagic stroke in elderly COVID-19 patients[J]. *Aging*, 2020, 12: 10022-10034.
 - [27] HANDA R, NANDA S, PRASAD A, ANAND R, ZUTSHI D, DASS S K, et al. Covid-19-associated acute haemorrhagic leukoencephalomyelitis[J]. *Neurol Sci*, 2020, 41: 3023-3026.
 - [28] VOGRIG A, GIGLI G L, BNÀ C, MORASSI M. Stroke in patients with COVID-19: clinical and neuroimaging characteristics[J/OL]. *Neurosci Lett*, 2021, 743: 135564. DOI: 10.1016/j.neulet.2020.135564.
 - [29] SHARIFI-RAZAVI A, KARIMI N, ROUHANI N. COVID-19 and intracerebral haemorrhage: causative or coincidental? [J/OL]. *New Microbes New Infect*, 2020, 35: 100669. DOI: 10.1016/j.nmni.2020.100669.
 - [30] TAN B H, ZHANG Y, GUI Y, WU S, LI Y C. The possible impairment of respiratory-related neural loops may be associated with the silent pneumonia induced by SARS-CoV-2[J]. *J Med Virol*, 2020, 92: 2269-2271.
 - [31] LI Y C, BAI W Z, HASHIKAWA T. The neuroinvasive potential of SARS-CoV2 may play a role in the respiratory failure of COVID-19 patients[J]. *J Med Virol*, 2020, 92: 552-555.
 - [32] GANDHI S, SRIVASTAVA A K, RAY U, TRIPATHI P P. Is the collapse of the respiratory center in the brain responsible for respiratory breakdown in COVID-19 patients? [J]. *ACS Chem Neurosci*, 2020, 11: 1379-1381.
 - [33] LIPECZ A, CSIPO T, TARANTINI S, HAND R A, NGO B N, CONLEY S, et al. Age-related impairment of neurovascular coupling responses: a dynamic vessel analysis (DVA)-based approach to measure decreased flicker light stimulus-induced retinal arteriolar dilation in healthy older adults[J]. *Geroscience*, 2019, 41: 341-349.
 - [34] SERRANO-CASTRO P J, ESTIVILL-TORRÚS G, CABEZUDO-GARCÍA P, REYES-BUENO J A, CIANO PETERSEN N, AGUILAR-CASTILLO M J, et al. Impact of SARS-CoV-2 infection on neurodegenerative and neuropsychiatric diseases: a delayed pandemic? [J]. *Neurologia (Engl Ed)*, 2020, 35: 245-251.
 - [35] LANE T E, HOSKING M P. The pathogenesis of murine coronavirus infection of the central nervous system[J]. *Crit Rev Immunol*, 2010, 30: 119-130.

- [36] CHEN N S, ZHOU M, DONG X, QU J M, GONG F Y, 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: 507-513.
- [37] PAYUS A O, LIEW SAT LIN C, MOHD NOH M, JEFFREE M S, ALI R A. SARS-CoV-2 infection of the nervous system: a review of the literature on neurological involvement in novel coronavirus disease-(COVID-19)[J]. *Bosn J Basic Med Sci*, 2020, 20: 283-292.
- [38] MAO L, JIN H J, WANG M D, HU Y, CHEN S C, HE Q W, et al. Neurologic manifestations of hospitalized patients with coronavirus disease 2019 in Wuhan, China[J]. *JAMA Neurol*, 2020, 77: 683-690.
- [39] SPINATO G, FABBRIS C, POLESEL J, CAZZADOR D, BORSETTO D, HOPKINS C, et al. Alterations in smell or taste in mildly symptomatic outpatients with SARS-CoV-2 infection[J]. *JAMA*, 2020, 323: 2089-2090.
- [40] LI Y N, LI M, WANG M D, ZHOU Y F, CHANG J, XIAN Y, et al. Acute cerebrovascular disease following COVID-19: a single center, retrospective, observational study[J]. *Stroke Vasc Neurol*, 2020, 5: 279-284.
- [41] CHEN T, WU D, CHEN H L, YAN W M, YANG D L, CHEN G, et al. Clinical characteristics of 113 deceased patients with coronavirus disease 2019: retrospective study[J/OL]. *BMJ Clin Res Ed*, 2020, 368: m1091. DOI: 10.1136/bmj.m1091.
- [42] TOSCANO G, PALMERINI F, RAVAGLIA S, RUIZ L, INVERNIZZI P, CUZZONI M G, et al. Guillain-Barré syndrome associated with SARS-CoV-2 [J]. *N Engl J Med*, 2020, 382: 2574-2576.
- [43] GUTIÉRREZ-ORTIZ C, MÉNDEZ-GUERRERO A, RODRIGO-REY S, SAN PEDRO-MURILLO E, BERMEJO-GUERRERO L, GORDO-MAÑAS R, et al. Miller fisher syndrome and polyneuritis cranialis in COVID-19 [J/OL]. *Neurology*, 2020, 95: e601-e605. DOI: 10.1212/WNL.0000000000009619.
- [44] PARSONS T, BANKS S, BAE C, GELBER J, ALAHMADI H, TICHAUER M. COVID-19-associated acute disseminated encephalomyelitis (ADEM)[J]. *J Neurol*, 2020, 267: 2799-2802.
- [45] HELMS J, KREMER S, MERDJI H, CLERE-JEHL R, SCHENCK M, KUMMERLEN C, et al. Neurologic features in severe SARS-CoV-2 infection[J]. *N Engl J Med*, 2020, 382: 2268-2270.
- [46] SAVARINO A, BOELAERT J R, CASSONE A, MAJORI G, CAUDA R. Effects of chloroquine on viral infections: an old drug against today's diseases? [J]. *Lancet Infect Dis*, 2003, 3: 722-727.
- [47] ANDERSON G. Linking the biological underpinnings of depression: role of mitochondria interactions with melatonin, inflammation, sirtuins, tryptophan catabolites, DNA repair and oxidative and nitrosative stress, with consequences for classification and cognition[J]. *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry*, 2018, 80: 255-266.
- [48] ZHOU L Q, LIU C L, WANG Z, SHEN H T, WEN Z J, CHEN D D, et al. Pannexin-1 is involved in neuronal apoptosis and degeneration in experimental intracerebral hemorrhage in rats[J]. *Mol Med Rep*, 2018, 17: 5684-5691.
- [49] SETTE A, CROTTY S. Pre-existing immunity to SARS-CoV-2: the knowns and unknowns[J]. *Nat Rev Immunol*, 2020, 20: 457-458.
- [50] MILLER K D, SCHNELL M J, RALL G F. Keeping it in check: chronic viral infection and antiviral immunity in the brain[J]. *Nat Rev Neurosci*, 2016, 17: 766-776.
- [51] SALMAN M A, MALLAH S I, KHALID W, RYAN MORAN L, ABOUSEDU Y A I, JASSIM G A. Characteristics of patients with SARS-CoV-2 positive cerebrospinal fluid: a systematic review[J]. *Int J Gen Med*, 2021, 14: 10385-10395.

[本文编辑] 魏学丽