

·新冠肺炎专栏·

DOI:10.16605/j.cnki.1007-7847.2020.07.0208

新型冠状病毒肺炎并发神经系统疾病的研究现状及进展

刘 会, 俞 坤, 武世萍, 张亚岚, 张 薇, 王满侠*

(兰州大学 第二医院 神经内科, 中国甘肃 兰州 730030)

摘 要: 新型冠状病毒肺炎(简称“新冠肺炎”)是由严重急性呼吸综合征冠状病毒 2 (severe acute respiratory syndrome coronavirus 2, SARS-CoV-2) 感染引起的一种新的高传染性疾病, 目前已引发全球大流行。虽然由 SARS-CoV-2 引起的新冠肺炎主要作用于呼吸系统, 但对神经系统亦可造成侵犯, 表现出嗜神经性。重要的是, 神经系统的受累可能与患者预后不良和疾病恶化有关。然而, 这些 SARS-CoV-2 神经侵袭性的病理生理学机制尚不清楚, 因此探索 SARS-CoV-2 感染对神经系统的影响意义重大, 本文对 SARS-CoV-2 感染引起神经系统并发症和神经系统损伤的可能机制进行综述, 以利于新冠肺炎患者的早期识别、干预以及促进患者的康复。

关键词: 新冠肺炎; 神经系统; 作用机制; 研究进展

中图分类号: Q42, R563.1, R747.9

文献标识码: A

文章编号: 1007-7847(2021)01-0009-06

Research Status and Progress of COVID-19 Complicated by Nervous System Diseases

LIU Hui, YU Kun, WU Shi-ping, ZHANG Ya-lan, ZHANG Wei, WANG Man-xia*

(Department of Neurology, Lanzhou University Second Hospital, Lanzhou 730030, Gansu, China)

Abstract: Coronavirus disease 2019 (COVID-19) is a highly infectious disease caused by severe acute respiratory syndrome coronavirus 2 (SARS-CoV-2) infection. Although the virus mainly targets the respiratory system of humans, it also shows neurotropism and can invade the nervous system. Importantly, the involvement of the nervous system may be related to the poor prognosis and disease progression of patients. However, pathophysiological mechanisms of the neuroinvasive nature of SARS-CoV-2 are unclear. It is of great significance to explore the impact of the viral infection on the nervous system. Herein, possible mechanisms of nervous system complications and damage caused by SARS-CoV-2 infection are reviewed, so as to facilitate the early identification, treatment and rehabilitation of patients with COVID-19.

Key words: coronavirus disease 2019 (COVID-19); nervous system; mechanism of action; research progress
(*Life Science Research*, 2021, 25(1): 009-014)

2019 年 12 月, 新型冠状病毒肺炎(简称“新冠肺炎”)疫情出现, 随后新冠肺炎在局部地区扩散并迅速蔓延至全世界, 引起了全球的密切关注^[1]。2020 年 2 月, 引起新冠肺炎的病毒被国际病毒分

类委员会正式命名为“严重急性呼吸综合征冠状病毒 2 (severe acute respiratory syndrome coronavirus 2, SARS-CoV-2)”, SARS-CoV-2 引起的疾病被世界卫生组织命名为“2019 冠状病毒病

收稿日期: 2020-07-11; 修回日期: 2020-09-15

基金项目: 甘肃省自然科学基金资助项目(18JR3RA315); 甘肃省神经病学国际合作基地项目(甘科外[2017]2 号-33); 兰州大学第二医院萃英科技创新计划项目(CY2018-MS06)

作者简介: 刘会(1994—), 女, 湖北咸丰人, 硕士研究生, 主要从事神经感染与免疫方面的研究, E-mail: 1121038053@qq.com; *通信作者: 王满侠(1962—), 女, 甘肃兰州人, 兰州大学教授, 博士生导师, 主要从事神经感染与免疫方面的研究, Tel: 0931-5190514, E-mail: wmx322@aliyun.com。

(coronavirus disease 2019, COVID-19)”。COVID-19的典型表现以上呼吸道症状为主,包括发热、咳嗽、疲乏等,并常伴有肺部感染^[2]。然而,最新研究发现,除呼吸道症状以外,36.4%的COVID-19患者还出现了神经系统症状,导致相应神经系统疾病的发生,其中,与轻中度相比,重度COVID-19患者神经系统疾病的患病率更高且预后更差^[3]。随着COVID-19在全球范围的持续大流行,SARS-CoV-2感染导致的神经系统疾病越来越多,且其引发的神经系统问题很复杂,并越来越受到临床一线医师的重视^[4],因此,本文主要对COVID-19与神经系统损害的相关性及其可能作用机制进行综述。

1 COVID-19 导致中枢神经系统疾病

1.1 COVID-19 与脑炎

脑炎是指由病原体引起的脑实质炎性病变,包括神经元损伤和神经组织损伤。脑炎常急性发作,临床常见症状有头痛、高热、呕吐、抽搐及意识障碍。目前,相关临床资料显示,部分新冠肺炎患者出现头痛、癫痫、意识障碍等类似颅内感染的症状^[5-10]。Moriguchi等^[5]报道了第1例与SARS-CoV-2相关的脑炎病例,该患者表现为发热、惊厥及意识障碍,期间甚至多次癫痫发作;相应的影像学检测结果显示,在患者右侧颞中叶、海马及侧脑室旁有高信号改变;脑脊液检测提示SARS-CoV-2阳性,明确了SARS-CoV-2感染后脑膜炎的可能性。Huang等^[6]报道了1例局限于中枢神经系统的SARS-CoV-2感染病例,该病例临床表现与SARS-CoV-2脑炎一致,并且脑脊液检测显示SARS-CoV-2阳性。此外,Ye等^[7]报道,1例自发病到两次咽拭子转阴的新冠肺炎患者出现了脑炎相关临床表现;Duong等^[8]报道,1例诊断为COVID-19的患者发生了无呼吸衰竭的脑膜脑炎。除了上述典型脑炎以外,一些特殊类型的脑炎也相继被报道。例如:Efe等^[9]报告了1例与COVID-19相关的脑炎罕见病例,其影像学提示为高级别神经胶质瘤,而组织学检测结果却提示为脑炎,同时SARS-CoV-2测试结果呈阳性。最近,Domingues等^[10]通过基因组测序确认新冠肺炎患者的脑脊液中存在SARS-CoV-2,在临床上证实了病毒性脑炎存在的可能性。以上研究的报道为冠状病毒引起脑炎提供了一定的理论基础。

1.2 COVID-19 与脑卒中

2020年2月,Mao等^[3]通过对214例住院的

COVID-19患者进行回顾性分析,发现5.7%的严重患者伴有急性脑卒中。Goldberg等^[11]报告了首例COVID-19相关性脑梗死病例,其临床表现与COVID-19引起的急性呼吸窘迫综合征一致,影像学提示急性脑梗死,实验室指标显示白细胞计数升高和高凝状态。Oxley等^[12]报告了5例年龄在50岁以下的脑血管卒中患者,所有患者均诊断出SARS-CoV-2感染。另外,有研究发现急性脑血管事件使COVID-19死亡风险增加了3倍^[13]。现有的研究表明,呼吸道相关的感染是急性脑血管病的独立危险因素,流感病毒可通过触发细胞因子级联反应来加剧缺血性脑损伤,并在使用组织型纤溶酶原激活剂治疗后增加脑出血的风险^[14-15]。冠状病毒可引起细胞因子风暴综合征,这可能是冠状病毒引起急性脑血管疾病的因素之一^[16-17]。此外,感染SARS-CoV-2的危重患者通常表现出D-二聚体水平升高和血小板严重减少,这使得患者更容易发生急性脑血管事件^[18]。因此,COVID-19患者应该警惕急性脑血管事件的发生,以提高患者的预后及生活质量。

1.3 COVID-19 与脑病

1.3.1 中毒性脑病

中毒性脑病又称急性中毒性脑炎,是指在急性感染过程中由全身毒血症、代谢紊乱和缺氧等因素引起的一种可逆性脑功能障碍综合征。该病临床症状复杂多样,病程轻者可出现头痛、烦躁不安和精神障碍,严重者甚至会出现意识丧失、昏迷以及瘫痪^[19]。急性病毒感染是该病的重要原因,如冠状病毒引起的呼吸道感染^[20],新冠肺炎患者经常患有严重缺氧和病毒血症,这可能导致中毒性脑病。此外,近40%的新冠肺炎患者出现头痛、意识障碍和其他脑功能障碍症状^[3];新冠肺炎患者的尸检报告显示脑组织水肿^[21]。可以说,以上报道提供了新冠肺炎可能导致中毒性脑病的证据。

1.3.2 急性坏死性脑病

急性坏死性脑病(acute necrotizing encephalopathy, ANE)是流行性感和其他病毒感染的一种罕见并发症,其发生与颅内细胞因子风暴有关,病毒感染可导致血脑屏障破坏,进而引起神经系统疾病^[22]。尽管ANE主要发病于小儿群体,但在成人中同样会发生,其特征性影像学特点为对称的多灶性病变,并伴有恒定的丘脑损害,其他位置包括脑干、脑白质和小脑。首次报道的COVID-19相关ANE是1例SARS-CoV-2检测阳性患

者,其头颅磁共振提示双侧丘脑、颞中叶和岛下区域出血边缘信号增强,与 ANE 表现一致^[23]。此外, Dixon 等^[24]也报道了 1 例与 COVID-19 相关的 ANE 再生障碍性贫血患者,其影像学表现以脑干受累为主。

1.4 COVID-19 与中枢神经系统脱髓鞘病变

Zanin 等^[25]报道了 1 例因间质性肺炎和癫痫入院的 COVID-19 患者,其磁共振结果显示多发的脑和脊髓脱髓鞘病变,推测上述病变可能是 SARS-CoV-2 诱导的一种延迟免疫反应。Parsons 等^[26]报告了 1 例临床表现为单侧视力、听力下降,左侧偏瘫以及昏迷的 COVID-19 患者,其脑部磁共振、脑脊液检测结果及临床病程与急性播散性脑脊髓炎(acute disseminated encephalomyelitis, ADEM)一致。同样地, Novi 等^[27]也报道了 1 例 SARS-CoV-2 感染后出现与 ADEM 症状相符的患者,怀疑其患有 ADEM 疾病,给予激素和免疫球蛋白治疗后症状好转并出院。此外, Reichard 等^[28]报道了 1 例死于新冠肺炎并发症患者的尸检结果,揭示了一系列神经病理改变,其中,出血性白质损害遍布整个大脑半球,周围有轴突损伤和巨噬细胞;皮下白质具有分散的巨噬细胞簇,呈现出一系列相关的轴突损伤和血管周围 ADEM 样外观。上述研究表明, COVID-19 有可能导致患者中枢神经系统脱髓鞘病变。

2 COVID-19 与周围神经系统疾病

2.1 COVID-19 与吉兰-巴雷综合征

2020 年 4 月, Zhao 等^[29]报道了首例与 COVID-19 相关的急性炎性脱髓鞘性多发性神经病(acute inflammatory demyelinating polyneuropathy, AIDP)/吉兰-巴雷综合征(Guillain-Barré syndrome, GBS)病例,该报告认为 SARS-CoV-2 感染可能与 AIDP 的发展有关。随后,有研究报道了 COVID-19 相关的 GBS 病例,该报告中的患者具有典型的 AIDP 临床和电生理表现^[30-31]。此外, Guijarro-Castro 等^[32]报道了来自意大利的 5 名 COVID-19 相关的 GBS 患者,其中 3 名表现为轴索损伤,两名表现为脱髓鞘损害。Ottaviani 等^[33]报告, 1 例 COVID-19 患者在出现轻度呼吸道症状几天后出现快速进行性弛缓性麻痹并伴有单侧面部神经病变。Gutiérrez-Ortiz 等^[34]报道了两例诊断为 COVID-19 的患者,这些患者出现了米勒-费希尔综合征(Miller-Fisher syndrome, MFS)和颅内多发性神经炎。Webb 等^[35]

报告了 1 名继发于 COVID-19 的 GBS 病例,该患者在咳嗽和全身不适 1 周后出现进行性对称性运动障碍和感觉神经病,肌电图提示周围神经脱髓鞘合并轴突损伤。以上研究表明, GBS 患者相对于普通人群而言更易感染 COVID-19。

2.2 COVID-19 导致味觉和嗅觉障碍

Mao 等^[3]通过回顾性分析发现在患有周围神经系统症状的患者中,最常见的症状是嗅觉和味觉障碍。Giacomelli 等^[36-37]报告了类似的情况,指出 SARS-CoV-2 感染与嗅觉和味觉功能障碍可能存在一定的联系。Lechien 等^[38]观察到在 SARS-CoV-2 感染患者中, 85.6% 的患者出现了嗅觉异常, 88.8% 的患者出现了味觉异常。此外,相关研究表明,嗅觉障碍在新冠肺炎中很常见,并且可能是唯一的症状; SARS-CoV-2 病毒抗原的 CD68⁺巨噬细胞的黏膜浸润可能参与了 COVID-19 相关嗅觉功能障碍的发生^[39-40]。Moein 等^[41]对 60 例确诊的 COVID-19 住院患者和 60 例年龄与性别相符的对照组进行了气味识别测试,发现实验组中有 59 例(98%)表现出某种嗅觉障碍。测试结果表明,嗅觉功能下降是 SARS-CoV-2 感染的主要标志,并且在某些情况下有助于 COVID-19 患者的识别。

3 COVID-19 与肌肉疾病

最近, Beydon 等^[42]报告了 1 例继发于 COVID-19 的肌炎病例,该病人在患病前没有接受药物治疗,发病后突然出现弥漫性肌痛和下肢近端肌肉无力。实验室指标提示,血肌酸激酶 25 384 IU/L, C 反应蛋白 54 mg/L, 淋巴细胞减少,符合肌炎临床的诊断。此外, Tong 等^[43]报道了 1 例 SARS-CoV-2 检测阳性的病例,该患者在住院的第 9 天出现了下肢疼痛和无力,被诊断为横纹肌溶解症。而另一例病例报告了一个 88 岁的男性患者,其最初表现为横纹肌溶解伴双侧大腿无力和疼痛,后被确诊患有 COVID-19^[44]。更重要的是, Mergemis 等^[45]研究表明,自身免疫性皮肌炎患者具有与 SARS-CoV-2 高度序列同一性的针对免疫原性表位的抗体,这潜在暴露了冠状病毒科可能会导致肌肉骨骼自身免疫性疾病的发展。

4 可能的致病机制

SARS-CoV-2 属于巢病毒目,冠状病毒科,为单链 RNA 病毒。有研究表明 SARS-CoV-2 与

SARS-CoV 的 RNA 序列相似性高达 79.6%, SARS-CoV-2 感染机制可能与 SARS-CoV 感染机制相似^[46]。

4.1 直接感染

在神经系统组织样本(如脑脊液或脑)中人们经常可以检测到各种病毒的遗传物质和蛋白质,并且之前的一项研究证实 SARS 患者的下丘脑和大脑皮层神经元中存在 SARS 冠状病毒,表明病毒可以直接入侵神经系统并造成神经损伤^[47]。SARS-CoV-2 可能通过以下两种途径直接感染神经系统。

第一种是血液循环途径。血脑屏障的破坏可促进 SARS-CoV-2 在脑组织和神经元的入侵,这种中枢神经系统的入侵模式在其他冠状病毒中也得到了证实^[48]。同时,鉴于 SARS-CoV-2 刺突(S)蛋白可以与毛细血管内皮细胞表达的血管紧张素转化酶 II (angiotensin-converting enzyme 2, ACE2) 相互作用,病毒可能通过攻击血管系统破坏血脑屏障并进入中枢神经系统^[49], SARS-CoV-2 可通过感染血管内皮细胞进行转运。相关的尸检报告显示,毛细血管内皮细胞和额叶标本的神经元中存在 SARS-CoV-2 病毒颗粒^[50]。电子显微镜成像技术发现,跨内皮细胞的病毒颗粒有内吞作用或胞吐作用,虫媒病毒使用类似的无复制的主动转运机制进入内皮细胞,并穿过血脑屏障进入中枢神经系统^[51]。一旦病毒进入血管和神经元组织,它可能会开始病毒萌芽的循环,并随着其与神经元、胶质细胞和 ACE2 的接触,进一步损害血管和神经元组织^[49]。新冠肺炎特有的全身性炎症可能会增加血脑屏障的通透性,从而允许受感染的免疫细胞、细胞因子和可能的病毒进入中枢神经系统。

其次是神经元途径。神经元通路是嗜神经性病毒进入中枢神经系统的重要载体,病毒可以通过感染感觉神经末梢或运动神经末梢进行迁移,并通过运动蛋白、动力蛋白和驱动蛋白实现神经元的逆行或顺行运输。有研究发现,在感染的早期,冠状病毒可以通过嗅觉通道进入大脑^[52]。冠状病毒感染鼻细胞后,可在 7 d 内通过嗅神经和嗅球到达整个大脑和脑脊液,引起炎症和脱髓鞘反应。然而,移除小鼠的嗅球后,冠状病毒侵入中枢神经系统的能力明显减弱^[53]。此外,有研究表明在脑神经元中检测到了 SARS 病毒颗粒和基因组序列,而在受感染脑区的非神经细胞中几乎没有检测到病毒颗粒^[54]。上述结果表明,冠状病毒可通过神经

通路从外周侵入中枢神经系统,当然 SARS-CoV-2 的感染机制是否类似,还需要进一步的研究。

4.2 ACE2 受体的调控

ACE2 在许多人体器官的细胞表面均大量表达^[55]。最新研究报道,ACE2 被认为是 SARS-CoV-2 入侵的功能性受体,SARS-CoV-2 与宿主细胞的 ACE2 结合并感染细胞;与流感病毒相似,SARS-CoV-2 从宿主脱落核酸进行传播,但其脱落模式似乎与 SARS-CoV 不同;此外,由于 SARS-CoV-2 和 ACE2 具有更强的结合能力,因此 SARS-CoV-2 比 SARS-CoV 具有更强的致病性和传播性^[56]。之前的研究表明,生理条件下 ACE2 在中枢神经系统中表达^[55],但目前尚不清楚 ACE2 是否可在 SARS-CoV-2 感染等病理条件下被诱导表达。由于 ACE2 在中枢神经系统中的存在,因此机体可能通过神经细胞膜上的 ACE2 诱导 SARS-CoV-2 的侵袭,引起脑损伤和神经症状。根据先前对冠状病毒的研究,冠状病毒表面的刺突(S)蛋白可与神经元 ACE2 受体结合并附着在靶细胞的表面;然后,丝氨酸蛋白酶 TMPRSS2 激活刺突(S)蛋白,使病毒进入神经元^[57]。此外,血管内皮细胞高表达 ACE2, SARS-CoV-2 感染也可通过 ACE2 受体攻击脑血管内皮细胞,破坏血脑屏障,导致血脑屏障通透性增加、脑水肿及颅内高压。

4.3 缺氧及免疫反应致神经系统损害

病毒在肺组织细胞中增殖时,会引起弥漫性肺泡和间质炎症渗出、水肿以及透明膜的形成;这反过来会导致肺泡气体交换障碍,导致中枢神经系统缺氧,增加脑细胞线粒体的无氧代谢。酸的积累可引起脑血管扩张、脑细胞肿胀、间质水肿、脑血流受阻,甚至会使机体因缺血和充血而出现头痛;如果持续性缺氧,脑水肿和脑循环障碍可能会急剧恶化^[58]。此外,对于特别易患脑血管病的患者,缺氧还可能诱发急性脑血管病。由于新冠肺炎患者常处于严重缺氧状态^[20],所以缺氧损伤可能导致随后的神经系统损害。SARS-CoV-2 在肺细胞中复制和增殖时,引起弥漫性间质和肺泡炎性渗出,导致透明膜的形成,严重影响肺泡内的气体交换,从而使机体处于缺氧状态;缺氧导致中枢神经系统细胞无氧代谢,细胞和间质水肿,脑循环缺血和血管扩张。在这种情况下,机体可能会发生缺氧危象和脑卒中^[59]。

同时,也有研究表明一些新冠肺炎患者死于高炎症综合征(细胞因子风暴)和多器官功能衰竭,

故病毒感染引起的神经系统损害也可能由免疫系统介导^[16-17]。Klironomos 等^[60]通过回顾性研究发现,新冠肺炎患者的中枢和外周神经系统均有广泛的血管和炎症受累。冠状病毒具有感染巨噬细胞、星形胶质细胞和小胶质细胞的能力。Bohm-wald 等^[53]研究发现,体外培养的原代胶质细胞在感染冠状病毒后会分泌大量的炎症因子,如白细胞介素-6、白细胞介素-12、白细胞介素-15 和肿瘤坏死因子- α 。此外, Wan 等^[61]还证明白细胞介素-6 与 COVID-19 症状的严重程度呈正相关。

5 总结及展望

迄今为止, SARS-CoV-2 仍在全球范围内蔓延,人们对于 COVID-19 相关的神经系统疾病的认识正在进一步加深,神经系统症状是 COVID-19 患者预后不良的潜在指标,临床医生应继续密切观测患者的神经系统疾病。此外,进一步的神经病理学研究对于了解 COVID-19 在中枢神经系统的发病机制至关重要,可为后续临床治疗新冠肺炎及其所致的神经系统疾病提供更充分的理论依据。本文总结了 SARS-CoV-2 感染后可引起的神经系统疾病并介绍了其可能的发病机制,但目前对 SARS-CoV-2 神经系统侵蚀性的认识还很有限,其致病机制研究仍是当前工作的重点,且未来需要寻求多中心、多领域的合作以便更深入更全面地了解其致病机制。

参考文献(References):

- [1] THOMPSON R. Pandemic potential of 2019-nCoV[J]. *The Lancet Infectious Diseases*, 2020, 20(3): 280.
- [2] ZHENG Y, XU H, YANG M. Epidemiological characteristics and clinical features of 32 critical and 67 noncritical cases of COVID-19 in Chengdu[J]. *Journal of Clinical Virology*, 2020, 127: 104366.
- [3] MAO L, JIN H, WANG M, *et al.* Neurologic manifestations of hospitalized patients with coronavirus disease 2019 in Wuhan, China[J]. *JAMA Neurology*, 2020, 77(6): 683-690.
- [4] GARG R K. Spectrum of neurological manifestations in COVID-19: a review[J]. *Neurology India*, 2020, 68(3): 560-572.
- [5] MORIGUCHI T, HARI N, GOTO J, *et al.* A first case of meningitis/encephalitis associated with SARS-coronavirus-2[J]. *International Journal of Infectious Diseases*, 2020, 94: 55-58.
- [6] HUANG Y H, JIANG D, HUANG J T. SARS-CoV-2 detected in cerebrospinal fluid by PCR in a case of COVID-19 encephalitis[J]. *Brain, Behavior, and Immunity*, 2020, 87: 149.
- [7] YE M, REN Y, LV T. Encephalitis as a clinical manifestation of COVID-19[J]. *Brain, Behavior, and Immunity*, 2020, 88: 945-946.
- [8] DUONG L, XU P, LIU A. Meningoencephalitis without respiratory failure in a young female patient with COVID-19 infection in Downtown Los Angeles, early April 2020[J]. *Brain, Behavior, and Immunity*, 2020, 87: 33.
- [9] EFE I E, AYDIN O U, ALABULUT A, *et al.* COVID-19-associated encephalitis mimicking glial tumor[J]. *World Neurosurgery*, 2020, 140: 46-48.
- [10] DOMINGUES R B, MENDES-CORREA M C, DE MOURA LEITE F B V, *et al.* First case of SARS-CoV-2 sequencing in cerebrospinal fluid of a patient with suspected demyelinating disease[J]. *Journal of Neurology*, 2020, 267(11): 3154-3156.
- [11] GOLDBERG M F, GOLDBERG M F, CERREJO R, *et al.* Cerebrovascular disease in COVID-19[J]. *American Journal of Neuroradiology*, 2020, 41(7): 1170-1172.
- [12] OXLEY T J, MOCCO J, MAJIDI S, *et al.* Large-vessel stroke as a presenting feature of COVID-19 in the young[J]. *The New England Journal of Medicine*, 2020, 382(20): e60.
- [13] TREJO-GABRIEL-GALAN J M. Stroke as a complication and prognostic factor of COVID-19[J]. *Neurologia*, 2020, 35(5): 318-322.
- [14] MUHAMMAD S, HAASBACH E, KOTCHOURKO M, *et al.* Influenza virus infection aggravates stroke outcome[J]. *Stroke*, 2011, 42(3): 783-791.
- [15] WARREN-GASH C, BLACKURN R, WHITAKER H, *et al.* Laboratory-confirmed respiratory infections as triggers for acute myocardial infarction and stroke: a self-controlled case series analysis of national linked datasets from Scotland[J]. *The European Respiratory Journal*, 2018, 51(3): 1701794.
- [16] MEHTA P, MCAULEY D F, BROWN M, *et al.* COVID-19: consider cytokine storm syndromes and immunosuppression[J]. *The Lancet*, 2020, 395(10229): 1033-1034.
- [17] 陈成, 张小容, 鞠振宇, 等. 新型冠状病毒肺炎引发细胞因子风暴的机制及相关免疫治疗研究进展[J]. *中华烧伤杂志* (CHEN Cheng, ZHANG Xiao-rong, JÜ Zhen-yu, *et al.* Advances in the research of mechanism and related immunotherapy on the cytokine storm induced by coronavirus disease 2019[J]. *Chinese Journal of Burns*, 2020, 36(6): 471-475.
- [18] WANG Y, WANG Y, CHEN Y, *et al.* Unique epidemiological and clinical features of the emerging 2019 novel coronavirus pneumonia (COVID-19) implicate special control measures[J]. *Journal of Medical Virology*, 2020, 92(6): 568-576.
- [19] DOBBS M R. Toxic encephalopathy[J]. *Seminars in Neurology*, 2011, 31(2): 184-193.
- [20] GUO Y R, CAO Q D, HONG Z S, *et al.* The origin, transmission and clinical therapies on coronavirus disease 2019 (COVID-19) outbreak - an update on the status[J]. *Military Medical Research*, 2020, 7: 11.
- [21] XU Z, SHI L, WANG Y, *et al.* Pathological findings of COVID-19 associated with acute respiratory distress syndrome[J]. *The Lancet Respiratory Medicine*, 2020, 8(4): 420-422.
- [22] WONG A M, SIMON E M, ZIMMERMAN R A, *et al.* Acute necrotizing encephalopathy of childhood: correlation of MR findings and clinical outcome[J]. *American Journal Neuroradiology*, 2006, 27(9): 1919-1923.
- [23] POYIADJI N, SHAHIN G, NOUJAIM D, *et al.* COVID-19-associated acute hemorrhagic necrotizing encephalopathy: imaging features[J]. *Radiology*, 2020, 296(2): E119-E120.
- [24] DIXON L, VARLEY J, GONTSAROVA A, *et al.* COVID-19-related acute necrotizing encephalopathy with brain stem involvement in a patient with aplastic anemia[J]. *Neurology (R) Neuroimmunology & Neuroinflammation*, 2020, 7(5): e789.
- [25] ZANIN L, SARACENO G, PANCIANI P P, *et al.* SARS-CoV-2 can induce brain and spine demyelinating lesions[J]. *Acta Neurochirurgica*, 2020, 162(7): 1491-1494.
- [26] PARSONS T, BANKS S, BAE C, *et al.* COVID-19-associated acute disseminated encephalomyelitis (ADEM)[J]. *Journal of Neurology*, 2020, 267(10): 2799-2802.

- [27] NOVI G, ROSSI T, PEDEMONTE E, *et al.* Acute disseminated encephalomyelitis after SARS-CoV-2 infection[J]. *Neurology(R) Neuroimmunology & Neuroinflammation*, 2020, 7(5): e797.
- [28] REICHARD R R, KASHANI K B, BOIRE N A, *et al.* Neuro-pathology of COVID-19: a spectrum of vascular and acute disseminated encephalomyelitis (ADEM)-like pathology[J]. *Acta Neuropathologica*, 2020, 140(1): 1-6.
- [29] ZHAO H, SHEN D, ZHOU H, *et al.* Guillain-Barré syndrome associated with SARS-CoV-2 infection: causality or coincidence[J]. *The Lancet Neurology*, 2020, 19(5): 383-384.
- [30] CAMDESSANCHE J P, MOREL J, POZZETTO B, *et al.* COVID-19 may induce Guillain-Barré syndrome[J]. *Revue Neurologique*, 2020, 176(6): 516-518.
- [31] SCHEIDL E, CANSECO D D, HADJI-NAUMOV A, *et al.* Guillain-Barré syndrome during SARS-CoV-2 pandemic: a case report and review of recent literature[J]. *Journal of the Peripheral Nervous System*, 2020, 25(2): 204-207.
- [32] GUIJARRO-CASTRO C, ROSÓN-GONZÁLEZ M, ABRIE A, *et al.* Guillain-Barré syndrome associated with SARS-CoV-2 infection. Comments after 16 published cases[J]. *Neurologia*, 2020, 35(6): 412-415.
- [33] OTTAVIANI D, BOSO F, TRANGUILLINI E, *et al.* Early Guillain-Barré syndrome in coronavirus disease 2019 (COVID-19): a case report from an Italian COVID-hospital[J]. *Neurological Sciences*, 2020, 41(6): 1351-1354.
- [34] GUTIÉRREZ-ORTIZ C, MÉNDEZ-GUERRERO A, RODRIGO-Rey S, *et al.* Miller Fisher syndrome and polyneuritis cranialis in COVID-19[J]. *Neurology*, 2020, 95(5): e601-e605.
- [35] WEBB S, WALLACE V C, MARTIN-LOPEZ D, *et al.* Guillain-Barré syndrome following COVID-19: a newly emerging post-infectious complication[J]. *BMJ Case Reports*, 2020, 13(6): e236182.
- [36] GIACOMELLI A, PEZZATI L, CONTI F, *et al.* Self-reported olfactory and taste disorders in SARS-CoV-2 patients: a cross-sectional study[J]. *Clinical Infectious Diseases*, 2020, 71(15): 889-890.
- [37] GAUTIER J F, RAVUSSIN Y. A new symptom of COVID-19: loss of taste and smell[J]. *Obesity*, 2020, 28(5): 848.
- [38] LECHIEN J R, CHIESA-ESTOMBA C M, DE SIATI D R, *et al.* Olfactory and gustatory dysfunctions as a clinical presentation of mild-to-moderate forms of the coronavirus disease (COVID-19): a multicenter European study[J]. *European Archives of Oto-Rhino-Laryngology*, 2020, 277(8): 2251-2261.
- [39] CHUNG T W, SRIDHAR S, ZHANG A J, *et al.* Olfactory dysfunction in coronavirus disease 2019 patients: observational cohort study and systematic review[J]. *Open Forum Infectious Diseases*, 2020, 7(6): ofaa199.
- [40] HJELMESAETH J, SKAARE D. Loss of smell or taste as the only symptom of COVID-19[J]. *Tidsskrift for den Norske Lægeforening*, 2020, 140(7). DOI: 10.4045/tidsskr.20.0287.
- [41] MOEIN S T, HASHEMIAN S M, MANSOURAFSHAR B, *et al.* Smell dysfunction: a biomarker for COVID-19[J]. *International Forum of Allergy & Rhinology*, 2020, 10(8): 944-950.
- [42] BEYDON M, CHEVALIER K, AL TABAA O, *et al.* Myositis as a manifestation of SARS-CoV-2[J]. *Annals of the Rheumatic Diseases*, 2020. DOI: 10.1136/annrheumdis-2020-217573.
- [43] JIN M, TONG Q. Rhabdomyolysis as potential late complication associated with COVID-19[J]. *Emerging Infectious Diseases*, 2020, 26(7): 1618-1620.
- [44] SUWANWONGSE K, SHABAREK N. Rhabdomyolysis as a presentation of 2019 novel coronavirus disease[J]. *Cureus*, 2020, 12(4): e7561.
- [45] MEGREMIS S, WALKER T D J, HE X, *et al.* Antibodies against immunogenic epitopes with high sequence identity to SARS-CoV-2 in patients with autoimmune dermatomyositis[J]. *Annals of the Rheumatic Diseases*, 2020, 79(10): 1383-1386.
- [46] ZHOU P, YANG X L, WANG X G, *et al.* A pneumonia outbreak associated with a new coronavirus of probable bat origin[J]. *Nature*, 2020, 579(7798): 270-273.
- [47] DING Y, HE L, ZHANG Q, *et al.* Organ distribution of severe acute respiratory syndrome (SARS) associated coronavirus (SARS-CoV) in SARS patients: implications for pathogenesis and virus transmission pathways[J]. *The Journal of Pathology*, 2004, 203(2): 622-630.
- [48] BLEAU C, FILLIOL A, SAMSON M, *et al.* Brain invasion by mouse hepatitis virus depends on impairment of tight junctions and beta interferon production in brain microvascular endothelial cells[J]. *Journal of Virology*, 2015, 89(19): 9896-9908.
- [49] BAIG A M, KHALEEQ A, ALI U, *et al.* Evidence of the COVID-19 virus targeting the CNS: tissue distribution, host-virus interaction, and proposed neurotropic mechanisms[J]. *ACS Chemical Neuroscience*, 2020, 11(7): 995-998.
- [50] PANIZ-MONDOLFI A, BRYCE C, GRIMES Z, *et al.* Central nervous system involvement by severe acute respiratory syndrome coronavirus-2 (SARS-CoV-2)[J]. *Journal of Medical Virology*, 2020, 92(7): 699-702.
- [51] DROPULIC B, MASTERS C L. Entry of neurotropic arboviruses into the central nervous system: an *in vitro* study using mouse brain endothelium[J]. *The Journal of Infectious Diseases*, 1990, 161(4): 685-691.
- [52] DESFORGES M, LE COUPANEC A, DUBEAU P, *et al.* Human coronaviruses and other respiratory viruses: underestimated opportunistic pathogens of the central nervous system[J]. *Viruses*, 2019, 12(1): 14.
- [53] BOHMWALD K, GÁLVEZ N M S, RIOS M, *et al.* Neurologic alterations due to respiratory virus infections[J]. *Frontiers in Cellular Neuroscience*, 2018, 12: 386.
- [54] GU J, GONG E, ZHANG B, *et al.* Multiple organ infection and the pathogenesis of SARS[J]. *The Journal of Experimental Medicine*, 2005, 202(3): 415-424.
- [55] 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]. *The Journal of Pathology*, 2004, 203(2): 631-637.
- [56] ZOU L, RUAN F, HUANG M, *et al.* SARS-CoV-2 viral load in upper respiratory specimens of infected patients[J]. *The New England Journal of Medicine*, 2020, 382(12): 1177-1179.
- [57] HOFFMANN M, KLEINE-WEBER H, SCHROEDER S, *et al.* SARS-CoV-2 cell entry depends on ACE2 and TMPRSS2 and is blocked by a clinically proven protease inhibitor[J]. *Cell*, 2020, 181(2): 271-280.e8.
- [58] ABDENNOUR L, ZEGHAL C, DÈME M, *et al.* Interaction cerveau-poumon [Interaction brain-lungs][J]. *Annales Françaises d'Anesthésie et de Réanimation*, 2012, 31(6): e101-e107.
- [59] WU Y, XU X, CHEN Z, *et al.* Nervous system involvement after infection with COVID-19 and other coronaviruses[J]. *Brain, Behavior, and Immunity*, 2020, 87: 18-22.
- [60] KLIRONOMOS S, TZORTZAKAKIS A, KITS A, *et al.* Nervous system involvement in COVID-19: results from a retrospective consecutive neuroimaging cohort[J]. *Radiology*, 2020, 297(3): E324-E334.
- [61] WAN S, YI Q, FAN S, *et al.* Relationships among lymphocyte subsets, cytokines, and the pulmonary inflammation index in coronavirus (COVID-19) infected patients[J]. *British Journal of Haematology*, 2020, 189(3): 428-437.