

DOI: 10.12138/j.issn.1671-9638.20256672

· 论 著 ·

SARS-CoV-2 感染相关脑炎的临床特点

高 敏, 袁 慧

(山东第一医科大学第二附属医院神经内科, 山东 泰安 271000)

[摘要] **目的** 总结严重急性呼吸综合征冠状病毒 2(SARS-CoV-2)感染相关脑炎的临床特点及其发病机制,旨在为临床诊治提供新的理论依据。**方法** 分析山东第一医科大学第二附属医院收治的 25 例 SARS-CoV-2 感染相关脑炎患者的临床特点及诊治过程,并探讨其发病机制。**结果** 前驱症状主要为发热(80.0%),首发症状主要为意识障碍(56.0%)、癫痫发作(52.0%)、精神症状(36.0%),后发症状主要为自主神经功能障碍(88.0%)、癫痫发作(68.0%)、认知功能障碍(68.0%)、运动障碍(64.0%)、语言功能障碍(52.0%)。辅助检查主要为脑脊液(CSF)蛋白定量增高、C 反应蛋白(CRP)升高;脑电图(EEG)呈非特异性背景节律减慢,其次为异常放电;磁共振成像(MRI)最常表现为岛叶皮质、内侧颞叶异常高信号,其次为弥漫性或局灶性微出血。治疗上一线药物为糖皮质激素合并免疫疗法,二线药物为单抗。预后较差。**结论** 对于有 SARS-CoV-2 感染接触史、意识障碍、癫痫发作及精神症状的患者,应警惕脑炎可能,辅助 CSF、EEG、MRI 检查,一旦确诊及早干预。发病机制主要为直接侵袭、细胞因子风暴、过度免疫炎性、特异性 T 淋巴细胞反应等。

[关键词] SARS-CoV-2; 脑炎; 脑电图; 磁共振; 托珠单抗

[中图分类号] R511

Clinical characteristics of SARS-CoV-2 infection-related encephalitis

GAO Min, YUAN Hui (Department of Neurology, Second Affiliated Hospital of Shandong First Medical University, Tai'an 271000, China)

[Abstract] **Objective** To summarize the clinical characteristics and pathogenesis of severe acute respiratory syndrome coronavirus 2 (SARS-CoV-2) infection-related encephalitis, aiming to provide new theoretical basis for clinical diagnosis and treatment. **Methods** Clinical characteristics as well as diagnosis and treatment process of 25 patients with SARS-CoV-2 infection-related encephalitis in the Second Affiliated Hospital of Shandong First Medical University were analyzed, and the pathogenesis was evaluated. **Results** The main prodromal symptoms were fever (80.0%), the initial symptoms were consciousness disturbance (56.0%), epileptic seizures (52.0%), and mental symptoms (36.0%). The subsequent symptoms were mainly autonomic nerve dysfunction (88.0%), epileptic seizures (68.0%), cognitive dysfunction (68.0%), motor impairment (64.0%), and language dysfunction (52.0%). The auxiliary examination results were mainly increase of content of cerebrospinal fluid (CSF) protein and increase of C-reactive protein (CRP); electroencephalogram (EEG) showed slowing down of a non-specific background rhythm, followed by abnormal discharges; the most common manifestation of magnetic resonance imaging (MRI) was abnormal high signal in the insular cortex and medial temporal lobe, followed by diffuse or focal microbleeds. The first-line treatment agents were glucocorticoid combined with immunotherapy, and the second-line treatment agent was monoclonal antibody. The prognosis was poor. **Conclusion** Patients with a history of exposure to SARS-CoV-2 infection, consciousness disturbance, epileptic seizures and mental symptoms should be vigilant to the possibility of encephalitis. CSF, EEG, and MRI auxiliary examination should be given. Once diagnosed, early interven-

[收稿日期] 2024-06-27

[基金项目] 泰安市科技发展项目(2021NS287)

[作者简介] 高敏(1989-),女(汉族),山东省泰安市人,主治医师,主要从事癫痫、脑炎等中枢神经系统疾病的研究。

[通信作者] 袁慧 E-mail: yuanhui0314@163.com

tion is necessary. The main pathogenesis include direct invasion, cytokine storm, excessive immune inflammation, specific lymphocyte response, etc.

[Key words] SARS-CoV-2; encephalitis; electroencephalogram; magnetic resonance imaging; tocilizumab

虽然大多数严重急性呼吸综合征冠状病毒 2 (severe acute respiratory syndrome coronavirus 2, SARS-CoV-2) 专用网站已经停止收集感染病例的数据,但截至 2022 年 1 月,国家卫生医疗机构研究所估计,超过一半的世界人口至少被感染一次^[1]。此外,世界上有相当一部分人再次感染该病毒,特别是在 SARS-CoV-2 B. 1. 1. 529 亚变异期间^[2]。这与菌株的大量突变密切相关,不仅提高病毒的传播率,还增强病毒逃避免疫系统的能力,降低疫苗效力,病死率高达 1.4%。不仅如此,10%~30% 的 SARS-CoV-2 感染病例受到感染的长期影响,被称为新型冠状病毒感染后综合征^[3]。尽管对病毒的生物学疫苗开发和治疗方法已经取得了前所未有的进展,但事实上,SARS-CoV-2 疫苗所带来的不良反应不容小觑,许多悬而未决的问题有待处理。

SARS-CoV-2 感染除累及呼吸系统外,亦可侵犯中枢神经系统,按照其主要受累的部位及可能的发生机制可分为脑炎、脊髓炎、脑卒中、急性坏死性脑病、中枢神经系统脱髓鞘疾病等。据统计,某院 SARS-CoV-2 感染累及中枢的发生率高达 3%,与文献^[4]报道的 2.8% 基本一致。此外,SARS-CoV-2 感染累及中枢神经系统的临床表现复杂、并发症多,短期内易进展为重症,而发病机制尚未完全明确。因此,本研究收集 2022 年 11 月—2023 年 3 月山东第一医科大学第二附属医院收治的 SARS-CoV-2 感染相关脑炎患者临床资料,结合文献资料,探讨 SARS-CoV-2 感染相关脑炎患者的临床特点及其发病机制,为临床诊断及治疗提供参考。

1 对象与方法

1.1 研究对象 选取 2022 年 11 月—2023 年 3 月山东第一医科大学第二附属医院收治的诊断为 SARS-CoV-2 感染相关脑炎患者为研究对象。本研究通过该院伦理委员会审批(2022-009)。

1.2 研究方法 分析 SARS-CoV-2 感染相关脑炎患者的临床症状、实验室检查、影像学检查、治疗过程和预后。所有患者出院后 3 个月至少返院随访 1 次。查阅相关文献,总结该类疾病的临床特点、辅助检查、诊治以及发病机制的最新研究进展。应用

SPSS 26.0 统计软件,采用均数±标准差的方法计算患者平均年龄。

1.3 纳入与排除标准 纳入标准:(1)有完整的病史资料。(2)有 SARS-CoV-2 感染,符合《新型冠状病毒肺炎诊疗方案(试行第九版)》^[5]中相关诊断标准。(3)以下症状至少出现 2 种,①精神状态/意识水平改变,或脑电图出现慢波或癫痫样放电(局灶性或全身性);②局灶性神经损伤;③认知障碍;④急性智能发育倒退;⑤运动障碍;⑥精神症状;⑦癫痫发作。(4)脑神经炎症的亚临床证据,至少满足以下 1 条,①脑脊液(CSF)炎症改变(白细胞增多 >5 个/ μL);②磁共振成像(MRI)提示脑炎改变;③脑组织活检提示炎症浸润,且排除其他疾病。(5)鼻咽拭子 SARS-CoV-2 核酸检测阳性和/或在血清和/或 CSF 中检测到 SARS-CoV-2 特异性抗体的患者。(6)患者或家属同意病史资料进行科学研究,并阅读及签署知情同意书。患者必须同时符合纳入标准(1)~(6)即可纳入研究。

排除标准:(1)已确诊其他神经系统疾病及不符合上述诊断标准的患者。(2)由其他病毒感染诱发的自身免疫性脑炎,如单纯疱疹病毒、水痘病毒、巨细胞病毒、肠道病毒等。(3)合并其他呼吸系统疾病、血液系统疾病、感染性疾病者。(4)单纯的 SARS-CoV-2 特异性抗体阳性。(5)未完成治疗及后期失访患者。若符合排除标准(1)~(5)中任意一条即可排除。

2 结果

2.1 基本情况 根据纳入标准,共纳入 31 例患者作为研究对象,其中 1 例患者因为合并血液系统疾病而排除,1 例患者因确诊为单纯疱疹病毒诱发的自身免疫性脑炎而排除,2 例患者因未完成治疗自动出院而排除,2 例患者因后期失访而排除。最终,共纳入 25 例诊断为 SARS-CoV-2 感染相关脑炎的患者。其中男性 13 例,女性 12 例;年龄 15~87 岁,平均(48.12±22.92)岁;平均住院日 22.53 d。

2.2 临床特点 前驱症状:发热 20 例(80%),头痛 12 例(48.0%),呕吐 2 例(8.0%),无明显前驱症状 3 例(12.0%);首发症状:意识障碍 14 例(56.0%),

癫痫发作 13 例(52.0%),精神症状 9 例(36.0%);
后发症状:病程中 22 例(88.0%)出现自主神经功能
障碍,17 例(68.0%)出现癫痫发作,17 例(68.0%)出

现认知功能障碍,16 例(64.0%)出现运动障碍,13 例
(52.0%)出现语言功能障碍,12 例(48.0%)出现精
神症状。见表 1。

表 1 25 例 SARS-CoV-2 感染相关脑炎患者的临床特点

Table 1 Clinical characteristics of 25 patients with SARS-CoV-2 infection-related encephalitis

病例	性别	年龄 (岁)	既往史	前驱症状			首发症状			后发症状							
				发热	头痛	呕吐	意识 障碍	癫痫 发作	精神 症状	癫痫 发作	精神 症状	运动 障碍	语言 障碍	自主神 经症状	认知 障碍		
1	男	24	-	+	+	-	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	
2	女	49	甲状腺癌术后	-	-	-	-	-	+	+	+	+	+	-	+	+	
3	女	22	-	+	-	-	-	+	-	+	-	-	-	+	-	-	
4	男	24	-	-	+	-	-	+	-	+	-	-	-	+	-	-	
5	男	34	-	+	-	-	-	+	-	+	-	-	-	+	-	-	
6	女	56	冠心病	-	-	-	+	+	+	+	+	-	-	+	+	+	
7	女	22	抑郁症	+	-	-	+	+	-	+	-	+	+	+	+	-	
8	女	47	颈椎病、高血压、糖尿 病、高血脂、右肾结石	+	-	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	
9	女	60	-	+	+	-	+	+	-	+	+	+	+	+	-	+	
10	男	15	癫痫	+	-	-	-	+	-	+	-	-	-	-	-	-	
11	女	48	脑梗死、高血压、子宫切 除术后	+	+	-	+	-	-	-	+	+	+	+	+	+	
12	男	16	热惊厥	+	+	-	-	+	-	+	-	+	+	+	+	+	
13	男	74	脑出血	-	-	-	-	-	+	+	+	-	-	+	+	+	
14	男	61	糖尿病	+	+	-	-	-	-	-	-	+	-	+	-	-	
15	男	65	糖尿病	+	+	-	+	-	+	-	+	+	+	+	+	+	
16	男	87	冠心病	+	+	-	+	-	-	-	+	+	+	+	+	+	
17	女	60	系统性红斑狼疮、干燥 综合征、高血压、高血脂	+	+	-	+	-	-	+	-	-	-	+	-	-	
18	女	12	-	+	-	-	-	-	-	-	-	+	-	+	-	-	
19	男	69	慢性阻塞性肺疾病、肺 栓塞、消化道出血、贲门 腺癌	+	+	-	-	+	-	+	-	-	-	+	+	+	
20	男	72	-	-	+	-	+	-	+	-	+	+	+	+	+	+	
21	女	60	-	+	-	-	+	+	-	+	-	+	+	+	+	+	
22	女	39	强直性脊柱炎、乙型病 毒性肝炎	+	-	-	+	+	-	+	-	+	+	+	+	+	
23	女	78	-	+	-	-	+	-	+	-	+	+	+	+	+	+	
24	男	80	高血压、类风湿、胃穿 孔、左侧股骨颈骨折术后	+	-	-	+	-	+	+	+	+	+	+	+	+	
25	男	18	-	+	+	+	-	-	-	-	-	-	-	-	-	+	
合计(例)				20	12	2	14	13	9	17	12	16	13	22	17		

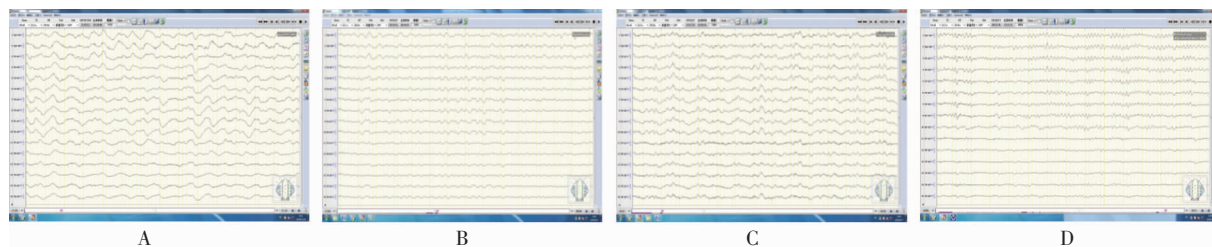
注: - 表示无, + 表示有。

2.3 辅助检查 符合纳入标准的 25 例患者均接受
血常规、C 反应蛋白(CRP)、无机离子、胸部电子计

算机体层摄影(CT)、颅脑 MRI、视频脑电图
(VEEG)及腰椎穿刺检查,其中 22 例(88.0%)血象

升高,25 例(100%)CRP 升高,18 例(72.0%)呈低渗状态,23 例(92.0%)CSF 蛋白定量升高,22 例(88.0%)胸部 CT 呈肺炎表现,24 例(96.0%)VEEG 异常,以非特异性背景节律减慢为主,其次为异常放电。19 例(76.0%)颅脑 MRI 异常,主要

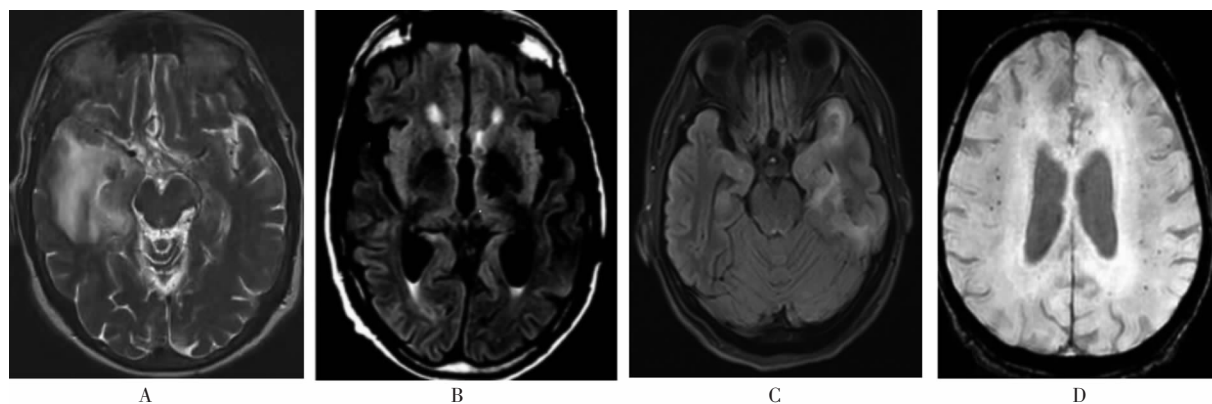
表现为岛叶皮质异常高信号、弥漫性或局灶性微出血、内侧颞叶、脑干以及皮质、丘脑和基底神经节异常高信号等。其中,列举了具有特征性表现的 VEEG 及颅脑 MRI,见图 1、2。



注:A 为病例 1,严重弥漫性慢波;B 为病例 2,广泛慢波持续发放;C 为病例 9,各导联短阵出现 3~5Hz 中波幅 δ 波和 θ 波;D 为病例 16,4~6Hz 中波幅 θ 波夹杂少量 δ 波。

图 1 4 例 SARS-CoV-2 感染相关脑炎患者的 VEEG 结果

Figure 1 Video EEG results of 4 patients with SARS-CoV-2 infection-related encephalitis



注:A 为病例 6,右侧内侧颞叶、岛叶皮质和基底神经节高信号;B 为病例 19,双侧岛叶皮质高信号;C 为病例 21,左侧颞叶和海马体异常信号;D 为病例 24,弥漫性微出血。

图 2 4 例 SARS-CoV-2 感染相关脑炎患者的脑部 MRI 结果

Figure 2 Brain MRI results of 4 patients with SARS-CoV-2 infection-related encephalitis

2.4 治疗及预后 一线治疗为患者接受的首轮治疗,通常是效果最好、不良反应最少、费用相对较低,一般为糖皮质激素冲击联合免疫球蛋白治疗,通常应用甲泼尼龙每日 500~1 000 mg,静脉滴注,时间不少于 1 h,连续冲击 3~5 d 后改为泼尼松口服并逐渐减量。联合静脉滴注丙种球蛋白,每日 200~300 mg/kg,连续 3~5 d。或单纯应用糖皮质激素/免疫球蛋白治疗。二线治疗为当患者对一线治疗产生耐药,或者治疗后再次出现疾病进展时,需要更换的另一种治疗方案,通常应用托珠单抗、安巴韦单

抗、罗米司韦单抗来中和病毒抗体,减轻炎症。其中,托珠单抗的推荐剂量为 400 mg,安巴韦单抗和罗米司韦单抗的推荐剂量均为 1 000 mg。纳入的 25 例患者均接受一线治疗,其中 15 例(60.0%)使用甲泼尼龙冲击联合免疫球蛋白治疗,6 例(24.0%)仅使用甲泼尼龙冲击治疗,4 例(16.0%)仅使用免疫球蛋白治疗。14 例(56.0%)使用二线药物治疗。其他治疗包括对症支持、抗癫痫、高压氧、中医治疗。关于预后,治愈 6 例(24.0%),好转 5 例(20.0%),欠佳 12 例(48.0%),死亡 2 例(8.0%)。见表 2。

表 2 25 例 SARS-CoV-2 感染相关脑炎患者的治疗及预后

Table 2 Treatment and prognosis of 25 patients with SARS-CoV-2 infection-related encephalitis

病例	主要治疗	预后
1	甲泼尼龙 + 丙种球蛋白 + 托珠单抗, 左乙拉西坦抗癫痫, 高压氧, 中医, 对症支持	欠佳
2	甲泼尼龙 + 安巴韦单抗, 丙戊酸钠抗癫痫, 高压氧, 对症支持	欠佳
3	甲泼尼龙 + 丙种球蛋白, 阿兹夫定、奈玛特韦抗病毒, 左乙拉西坦抗癫痫, 对症支持	治愈
4	丙种球蛋白, 左乙拉西坦抗癫痫, 对症支持	治愈
5	丙种球蛋白, 奈玛特韦、利托那韦抗病毒, 奥卡西平抗癫痫, 中医, 对症支持	治愈
6	甲泼尼龙 + 丙种球蛋白 + 托珠单抗, 丙戊酸钠抗癫痫, 高压氧, 中医, 对症支持	好转
7	甲泼尼龙 + 丙种球蛋白, 阿兹夫定、奈玛特韦抗病毒, 左乙拉西坦抗癫痫, 对症支持	治愈
8	甲泼尼龙 + 丙种球蛋白, 阿兹夫定抗病毒, 丙戊酸钠抗癫痫, 高压氧, 中医, 对症支持	欠佳
9	地塞米松 + 托珠单抗, 左乙拉西坦抗癫痫, 高压氧, 中医, 对症支持	欠佳
10	丙种球蛋白, 奥卡西平、左乙拉西坦抗癫痫, 对症支持	治愈
11	甲泼尼龙 + 丙种球蛋白 + 托珠单抗, 高压氧, 中医, 对症支持	欠佳
12	甲泼尼龙 + 托珠单抗, 奈玛特韦、利托那韦抗病毒, 左乙拉西坦抗癫痫对症支持	好转
13	地塞米松 + 丙种球蛋白 + 托珠单抗, 丙戊酸钠抗癫痫, 高压氧, 中医, 对症支持	好转
14	甲泼尼龙 + 托珠单抗, 高压氧, 中医, 改善循环、改善认知、降血糖	欠佳
15	甲泼尼龙 + 丙种球蛋白、人血白蛋白 + 托珠单抗, 奈玛特韦、利托那韦抗病毒, 高压氧, 中医, 对症支持	欠佳
16	甲泼尼龙 + 丙种球蛋白 + 托珠单抗, 奈玛特韦、利托那韦抗病毒, 高压氧, 中医, 对症支持	死亡
17	甲泼尼龙 + 托珠单抗, 丙戊酸钠抗癫痫, 高压氧, 中医, 对症支持	欠佳
18	泼尼松片 + 丙种球蛋白, 对症支持	好转
19	甲泼尼龙 + 丙种球蛋白 + 罗米司韦单抗, 奈玛特韦、利托那韦抗病毒, 丙戊酸钠抗癫痫, 高压氧, 中医, 对症支持	欠佳
20	甲泼尼龙 + 托珠单抗, 高压氧, 中医, 对症支持	死亡
21	甲泼尼龙 + 丙种球蛋白 + 奈玛特韦、利托那韦, 托吡酯抗癫痫, 对症支持	好转
22	甲泼尼龙 + 丙种球蛋白 + 托珠单抗, 阿兹夫定、奈玛特韦抗病毒, 奥卡西平抗癫痫, 对症支持	欠佳
23	甲泼尼龙 + 免疫球蛋白, 阿兹夫定、奈玛特韦抗病毒, 中医, 对症支持	欠佳
24	甲泼尼龙 + 人血白蛋白, 高压氧, 中医, 对症支持	欠佳
25	免疫球蛋白, 抗病毒, 对症支持	治愈

3 讨论

由 SARS-CoV-2 引起的严重急性呼吸系统综合征,可以说是本世纪最大的公共卫生紧急事件。由于其不同的表现和相关的并发症,因此对其管理具有一定挑战性。自 2020 年 10 月 8 日以来,全球新型冠状病毒感染(COVID-19)病例数量呈指数级增长,达 7.6 亿,其中 680 万人死亡,共接种 130 亿剂疫苗,造成了严重的公共卫生危机^[6]。SARS-CoV-2 感染严重时可引起免疫介导的神经系统疾病,如急性脑炎、急性播散性脑脊髓炎、吉兰-巴雷综合征和抗 N-甲基-D-天冬氨酸(NMDA)受体脑炎等,以脑炎最为常见。然而,SARS-CoV-2 感染相关脑炎的诊断是非常具有挑战性的,因为病毒在

CSF 中短暂传播,滴度非常低,达不到能检测的水平,且该病毒侵袭神经系统的发病机制目前仍不明确。因此,需要对患者的临床症状、辅助检查、治疗预后及发病机制进行综合分析,为临床医生诊断提供强有力的依据。

本研究通过对 25 例确诊为 SARS-CoV-2 感染相关脑炎的患者进行回顾性分析,发现前驱症状主要为发热、头痛,首发症状主要为意识障碍、癫痫发作、精神症状,后发症状主要为精神症状、癫痫发作、运动障碍、语言障碍、认知障碍、自主神经功能障碍等。与系统综述^[7]研究结果一致,SARS-CoV-2 感染患者最常见的神经系统表现是癫痫发作(29.5%)、精神错乱(23.2%)、头痛(20.5%)、定向障碍(15.2%)和精神状态改变(11.6%)。一般来说,中枢神经系统症状发生在 SARS-CoV-2 感染后 0 d~4 周,病情

由轻微无症状到严重者可致死亡。临床症状及血液学指标对于 SARS-CoV-2 感染相关脑炎的诊断缺乏一定的特异性。首先, COVID-19 重症患者中电解质紊乱非常常见, 表现为低钾、低钠或低钙, 主要是由肾素-血管紧张素系统的改变、胃肠道的感染、促炎细胞因子的影响和 SARS-CoV-2 侵袭导致的肾小管功能障碍引起。其次, CRP 作为 COVID-19 的治疗靶点, 常规、频繁、连续的监测才能反映疾病的活动度和严重程度, 单纯一个时间点的数值不能反映具体病情。此外, SARS-CoV-2 的 CSF 标本聚合酶链式反应(PCR)检测大多数情况下为阴性, 而 CSF 中存在 SARS-CoV-2 抗体证实的脑炎病例报告则更少之又少。

VEEG 可以客观地反映 COVID-19 并发中枢神经系统的功能障碍, 识别持续低意识状态的原因。这不仅有助于病情急性管理、衡量神经系统的恢复, 对理解这种新疾病的病理生理学也具有重要意义。例如, 局部脑功能障碍的表现暗示 SARS-CoV-2 的噬神经性; 弥漫性模式提示脑组织广泛的炎症。患者的 VEEG 主要表现为非特异性背景节律减慢。对接受脑电图(EEG)检查的 COVID-19 患者进行首次系统分析^[8]显示, 36 例患者进行 40 次 EEG 检查, 57.5% 的 EEG 为轻度异常, 10.0% 的 EEG 为中度异常, 32.5% 的 EEG 为重度异常。其中, 32.5% 患者的 EEG 中发现节律性 δ 活动、广泛周期性放电或多发周期性放电。Miqdad 等^[9]发现患者 VEEG 最初表现为无背景活动或持续 δ 活动, 治疗后逐渐转变为规律背景活动中夹杂间歇性慢波。Roberto 等^[10]通过查阅大量文献, 提出 VEEG 最常见的表现为背景活动障碍, 如全身性或局灶性节律减慢、癫痫样异常放电、节律性或周期性放电等。总体来说, SARS-CoV-2 感染相关脑炎患者的 VEEG 没有特定的刻板波形, 其主要表现为非特异性背景节律减慢, 其次为异常放电。

无创影像在中枢神经系统疾病的诊断中起着至关重要的作用, 特别是颅脑 MRI。它能提供高对比度图像, 有助于早期检测 COVID-19 患者的中枢神经系统变化。患者的颅脑 MRI 主要表现为岛叶皮质异常高信号、弥漫性或局灶性微出血、内侧颞叶、脑干以及皮质、丘脑和基底神经节异常高信号等。Afsahi 等^[11]通过评估 25 项队列研究 3 118 例有神经系统症状 COVID-19 患者的颅脑 MRI 检查结果, 发现最常见的表现为急性/亚急性梗死、嗅球异常、白质异常和脑微出血。Tanwar 等^[7]纳入 39 例

临床诊断为脑炎且 MRI 异常的患者, 发现最常见的 MRI 表现为岛叶皮质异常高信号, 占 38%。其次为 SWI 序列上的微出血, 30% 的患者存在内侧颞叶异常高信号, 后颅窝、基底神经节和丘脑的异常高信号分别占 20%、15%, 弥漫性白质脑病、胼胝体压部和第三脑室周围的异常高信号较为少见, 考虑可能与免疫副感染过程相关。

关于 SARS-CoV-2 感染相关脑炎的发病机制, 目前主要包括下述几种假说。(1)病毒直接侵袭脑组织: 一方面, SARS-CoV-2 首先侵犯鼻上皮, 然后通过逆向轴突运行机制沿着嗅觉通路迁移到嗅球, 并继续传播到脑内其他区域。另一方面, SARS-CoV-2 的刺突蛋白 S1 与毛细血管内皮上的血管紧张素转换酶 2(ACE-2)受体结合, 使病毒通过血脑屏障进入脑组织, 大量 T 淋巴细胞浸润、小胶质细胞或巨噬细胞活化, 释放多种炎症因子引起炎症。随后, 炎症导致脱髓鞘, 产生头痛和呕吐等神经症状。促炎状态引起脑血管扩张, 出现血管源性水肿, 水肿进一步加重, 诱发全身性癫痫发作。血液学检测示 CRP、白细胞和中性粒细胞增加, 颅脑 CT 示脑水肿, 在 CSF 和大脑标本中可通过检测病毒抗原来明确诊断。(2)细胞因子风暴及过度免疫炎症反应: SARS-CoV-2 在不入侵中枢神经系统的情况下也能引起中枢神经系统反应。一项横断面研究^[12]显示, 与健康对照组相比, SARS-CoV-2 感染患者 CSF 中的 B2-微球蛋白、白细胞介素(IL)-2、IL-10 和肿瘤坏死因子- α (TNF- α)均升高, 但未检测到病毒的 RNA。患者感染 SARS-CoV-2 后免疫系统会过度激活, 导致促炎细胞因子和趋化因子过度分泌, 进而发生多器官功能衰竭甚至死亡, 这一事件被称为细胞因子风暴。SARS-CoV-2 感染患者 CSF 促炎细胞因子显著升高的原因主要为: 血脑屏障破坏, 血液中的免疫细胞和促炎细胞因子进入中枢神经系统; 反应性星形胶质细胞将免疫细胞吸引到病变部位, 进一步加重局部的免疫炎症反应; 星形细胞和小胶质细胞作为中枢神经系统的天然免疫细胞, 细胞因子风暴会诱发两者释放更多的细胞因子。(3)SARS-CoV-2 特异性 T 淋巴细胞: 大多数 SARS-CoV-2 感染相关脑炎患者在 CSF 中无法达到可以检测出该病毒的水平, 表明这是一种导致神经系统症状的间接机制。研究^[13]表明, 几乎所有病情较重 COVID-19 患者的脑区都发现了与 SARS-CoV-2 相关的 T 淋巴细胞, 其中嗅球、髓质和小脑表现出最具体的模式, 这些 T 淋巴细胞主要由 CD8⁺ T 淋

巴细胞组成,并定位于血管周围。Heming 等^[14]创建了一个针对患有神经系统症状的 SARS-CoV-2 感染患者的 CSF 白细胞图谱,结果显示,脑炎患者的 CSF T 淋巴细胞显著增加。特异性 T 淋巴细胞反应可以启动和维持慢性炎症。Malte 等^[13]在严重感染患者的大脑中检测到 SARS-CoV-2 相关的 T 淋巴细胞克隆型,这表明 SARS-CoV-2 抗原持续呈递,以前激活的病毒特异性 T 淋巴细胞持续浸润,或在罕见情况下识别潜在的分子拟态抗原。鉴于世界范围内大量的 SARS-CoV-2 感染者伴有神经炎症的长期后遗症,中枢神经系统浸润和真正的病毒特异性 T 淋巴细胞的作用是未来研究的一个重要领域。(4)抗 NMDA 脑炎:部分 SARS-CoV-2 感染相关脑炎患者的 CSF 中抗 NMDA IgG 检测呈阳性,而 NMDA 受体作为兴奋性神经递质谷氨酸的受体,NMDA 抗体将阻止谷氨酸与其受体结合。因此,产生一系列的神经系统症状,如意识改变、全身强直阵挛性发作、舞蹈样动作、躁动等。究其发病机制,一方面来自外周的炎症介质损伤血脑屏障,例如通过促炎细胞因子的作用或激活鸟嘌呤途径通路。另外,SARS-CoV-2 直接影响血脑屏障,使血脑屏障分解引发神经炎症,包括巨噬细胞和淋巴细胞的募集,以及星形胶质细胞和小胶质细胞的激活。另一方面,SARS-CoV-2 诱导中枢神经系统产生自身免疫反应。病毒感染患者时释放蛋白,导致 NMDA 受体的亚基相互作用,进一步导致 T 细胞激活,从而引发自身免疫反应。血管内皮中的免疫反应导致血脑屏障破坏,允许这些抗体进入中枢神经系统,导致血脑屏障的进一步破坏和炎症以及大脑中的细胞免疫反应。最后,来自外周或中枢神经系统产生的自身抗体可以与 NMDA 受体亚基发生交叉反应,导致该神经元回路的下调。

目前,病例研究的系统综述显示,大剂量糖皮质激素冲击治疗与不联合或联合静脉注射免疫球蛋白、血浆置换治疗能改善相关的严重全身炎症反应或中枢神经系统免疫机制介导的脑病、脑/脊髓炎 COVID-19 患者功能预后^[15]。托珠单抗是免疫球蛋白 IgG1 亚型的重组人源化抗人 IL-6 受体单克隆抗体,通过竞争性抑制 IL-6 与受体结合来阻断 IL-6 信号通路,该药已经被列为升级的免疫治疗方案,在中枢神经系统免疫性疾病尤其是难治性自身免疫性疾病中的地位日益提升。2021 年 6 月,托珠单抗通过紧急使用授权,成为首个用于治疗 COVID-19 的单克隆抗体药物。2022 年 12 月,美国食品药品监

督管理局批准托珠单抗静脉给药。正常情况下托珠单抗不能透过血脑屏障,但暴发性炎症反应可导致血脑屏障破坏,因此托珠单抗可进入脑内发挥作用。推荐对严重的全身炎症反应或中枢神经系统免疫机制介导脑炎的 COVID-19 患者,在兼顾全身疾病的基础上采用大剂量糖皮质激素冲击治疗(甲泼尼龙:儿童 20~30 mg/kg·d,成人 1 000 mg/d,疗程 3~5 d,后续根据病情调整),对大剂量糖皮质激素、免疫球蛋白治疗无反应的患者,推荐使用单抗。参考中国《新型冠状病毒感染诊疗方案(试行第十版)》^[16]相关建议。

通过对 25 例 SARS-CoV-2 感染相关脑炎患者的临床特点、实验室检查、影像学及治疗等方面的讨论和相关报道、研究进展的总结,对这种脑炎的认识也越来越全面。对于患者的管理,主要为早期维持生命体征平稳,尽快对患者进行影像学评估、VEEG 检测、细胞及体液免疫功能以及 CSF SARS-CoV-2 PCR 检测,有条件可对 CSF 进行炎症指标评估以及自身免疫性脑炎相关抗体评估。同时尽早给予抗病毒治疗,综合评估患者病情后,可给予糖皮质激素、免疫球蛋白、单抗等治疗,并密切随访,观察患者的远期预后。

利益冲突:所有作者均声明不存在利益冲突。

[参 考 文 献]

- [1] Ellingson KD, Hollister J, Porter CJ, et al. Risk factors for reinfection with SARS-CoV-2 Omicron variant among previously infected frontline workers[J]. *Emerg Infect Dis*, 2023, 29(3): 599-604.
- [2] Ma KC, Dorabawila V, León TM, et al. Trends in laboratory-confirmed SARS-CoV-2 reinfections and associated hospitalizations and deaths among adults aged ≥ 18 years-18 U. S. Jurisdictions, September 2021-December 2022 [J]. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep*, 2023, 72(25): 683-689.
- [3] 张允旭,鞠萍,刘琪,等. 新型冠状病毒感染后综合征的研究进展[J]. *中国感染控制杂志*, 2023, 22(9): 1114-1120. Zhang YX, Ju P, Liu Q, et al. Research progress in post-COVID-19 syndrome[J]. *Chinese Journal of Infection Control*, 2023, 22(9): 1114-1120.
- [4] Manuel SL, Sapone J, Lin F, et al. Post-COVID-19 neurological sequelae of polyneuropathy and encephalitis: a comprehensive case report[J]. *Cureus*, 2024, 16(3): e56645.
- [5] 中华人民共和国国家卫生健康委员会办公厅, 中华人民共和国国家中医药管理局办公室. 新型冠状病毒肺炎诊疗方案(试行第九版)[J]. *中国医药*, 2022, 17(4): 481-487.

General Office of National Health Commission of the People's Republic of China, Office of National Administration of Traditional Chinese Medicine of the People's Republic of China. Corona virus disease-19 prevention and control • consensus diagnosis and treatment of corona virus disease-19 (9th Trial edition)[J]. China Medicine, 2022, 17(4): 481 - 487.

- [6] Brown RL, Benjamin L, Lunn MP, et al. Pathophysiology, diagnosis, and management of neuroinflammation in COVID-19[J]. BMJ, 2023, 382: e073923.
- [7] Tanwar M, Singhal A, Alizadeh M, et al. Magnetic resonance imaging (MRI) findings in COVID-19 associated encephalitis [J]. Neurol Int, 2023, 15(1): 55 - 68.
- [8] Petrescu AM, Taussig D, Bouillere V. Electroencephalogram (EEG) in COVID-19: a systematic retrospective study[J]. Neurophysiol Clin, 2020, 50(3): 155 - 165.
- [9] Miqdad MA, Enabi S, Alshurem M, et al. COVID-19-induced encephalitis: a case report of a rare presentation with a prolonged electroencephalogram [J]. Cureus, 2021, 13(4): e14476.
- [10] Roberto KT, Espiritu AI, Fernandez MLL, et al. Electroencephalographic findings in COVID-19 patients: a systematic review[J]. Seizure, 2020, 82: 17 - 22.
- [11] Afsahi AM, Norbash AM, Syed SF, et al. Brain MRI findings in neurologically symptomatic COVID-19 patients: a systematic review and Meta-analysis[J]. J Neurol, 2023, 270(11): 5131 - 5154.
- [12] Edén A, Grahn A, Bremell D, et al. Viral antigen and inflammatory biomarkers in cerebrospinal fluid in patients with COVID-19 infection and neurologic symptoms compared with control participants without infection or neurologic symptoms[J]. JAMA Netw Open, 2022, 5(5): e2213253.
- [13] Mohme M, Schultheiß C, Piffko A, et al. SARS-CoV-2-associated T-cell infiltration in the central nervous system[J]. Clin

Transl Immunology, 2024, 13(2): e1487.

- [14] Heming M, Li XL, Räuber S, et al. Neurological manifestations of COVID-19 feature T cell exhaustion and dedifferentiated monocytes in cerebrospinal fluid[J]. Immunity, 2021, 54(1): 164 - 175. e6.
- [15] 国家传染病医学中心, 国家神经疾病医学中心. 新型冠状病毒感染相关神经系统并发症的评估与管理中国专家共识(2023)[J]. 中华传染病杂志, 2023, 41(11): 687 - 694. National Center for Infectious Diseases, National Center for Neurological Disorders. Assessment and management of neurological complications associated with coronavirus disease 2019: consensus of Chinese experts (2023)[J]. Chinese Journal of Infectious Diseases, 2023, 41(11): 687 - 694.
- [16] 国家卫生健康委员会, 国家中医药局综合司. 新型冠状病毒感染诊疗方案(试行第十版)[J]. 全科医学临床与教育, 2023, 21(1): 5 - 9. National Health Commission, Comprehensive Department of the State Administration of Traditional Chinese Medicine. Diagnosis and treatment protocol for COVID-19 (Tenth trial edition)[J]. Clinical Education of General Practice, 2023, 21(1): 5 - 9.

(本文编辑:陈玉华)

本文引用格式:高敏,袁慧. SARS-CoV-2 感染相关脑炎的临床特点[J]. 中国感染控制杂志, 2025, 24(3): 388 - 395. DOI: 10.12138/j. issn. 1671 - 9638. 20256672.

Cite this article as: GAO Min, YUAN Hui. Clinical characteristics of SARS-CoV-2 infection-related encephalitis[J]. Chin J Infect Control, 2025, 24(3): 388 - 395. DOI: 10.12138/j. issn. 1671 - 9638. 20256672.