

新型冠状病毒相关副感染性脑病三例

武进 郝小军 关鸿志 郭雅坤

【摘要】 研究背景 副感染性脑病是一种继发于系统性感染性疾病的急性炎症性脑病,包括急性坏死性脑病和伴胼胝体压部可逆性病变的轻度脑炎/脑病(MERS)等亚型。本文报告内蒙古自治区鄂尔多斯市中心医院 2022 年 12 月至 2023 年 2 月诊断与治疗的 3 例新型冠状病毒相关副感染性脑病患者,并复习相关文献,总结疾病临床特征。**方法与结果** 共 3 例新型冠状病毒相关副感染性脑病患者包括新型冠状病毒相关急性坏死性脑病 2 例和新型冠状病毒相关 MERS 1 例,均于发热后 2~4 d 出现意识障碍,以及失语、精神异常、抽搐发作等;新型冠状病毒咽拭子检测均呈阳性;头部 MRI 显示 1 例脑干和双侧丘脑对称性异常信号,1 例双侧丘脑对称性异常信号,1 例胼胝体压部异常信号;均予以激素冲击治疗和(或)静脉注射免疫球蛋白;1 例死亡,2 例痊愈。**结论** 新型冠状病毒相关副感染性脑病包括新型冠状病毒相关急性坏死性脑病和 MERS 等临床亚型,前者进展迅速,病情较严重,病残率和病死率较高,预后较差;后者症状相对较轻微,预后较好。

【关键词】 新型冠状病毒; 脑炎,病毒性; 磁共振成像

SARS-CoV-2 related to para-infectious encephalopathy: three cases report

WU Jin¹, HAO Xiao-jun¹, GUAN Hong-zhi², GUO Ya-kun³

¹Department of Neurology, The Ordos Central Hospital, Ordos 017000, Inner Mongolia, China

²Department of Neurology, Peking Union Medical College Hospital, Chinese Academy of Medical Sciences and Peking Union Medical College, Beijing 100730, China

³Grade 2020, Department of Clinical Medicine, Inner Mongolia Medical University, Hohhot 010110, Inner Mongolia, China

Corresponding author: WU Jin (Email: wujin15049457176@126.com)

【Abstract】 Background Para-infectious encephalopathy is an acute inflammatory encephalopathy secondary to a systemic infectious disease, including acute necrotizing encephalopathy (ANE) and mild encephalitis/encephalopathy with a reversible splenic lesion (MERS). This paper reports on 3 cases of SARS-CoV-2 related to para-infectious encephalopathy diagnosed and treated in The Ordos Central Hospital of Inner Mongolia Autonomous Region from December 2022 to February 2023, and reviews relevant literature to summarize the clinical characteristics of the disease. **Methods and Results** The 3 patients with SARS-CoV-2 related to para-infectious encephalopathy, including 2 cases of SARS-CoV-2 related to ANE and one case of SARS-CoV-2 related to MERS were reported. Three patients developed consciousness disorder 2-4 d after fever, and still had aphasia, mental abnormality, convulsions, etc.. SARS-CoV-2 throat swab was positive. Head MRI showed one abnormal signal of brain stem and bilateral thalamus, one abnormal signal of bilateral thalamus, and one abnormal pressure of corpus callosum. All received hormone shock therapy and (or) intravenous immunoglobulin. One died, and 2 cases were recovered. **Conclusions** SARS-CoV-2 related to para-infectious encephalopathy including SARS-CoV-2 related to ANE and MERS and other clinical subtypes, the former has rapid progress, severe disease, high disability rate and fatality rate and poor prognosis, while the latter has relatively mild symptoms and better prognosis.

【Key words】 SARS-CoV-2; Encephalitis, viral; Magnetic resonance imaging

This study was supported by National High Level Hospital Clinical Research Funding of Peking Union Medical College Hospital (No. 2022-PUMCH-B-120).

Conflicts of interest: none declared

doi:10.3969/j.issn.1672-6731.2024.04.007

基金项目:北京协和医院中央高水平医院临床科研专项(项目编号:2022-PUMCH-B-120)

作者单位:017000 内蒙古自治区鄂尔多斯市中心医院神经内科(武进,郝小军);100730 中国医学科学院北京协和医学院北京协和医院神经科(关鸿志);010110 呼和浩特,内蒙古医科大学临床医学系 2020 级(郭雅坤)

通讯作者:武进,Email:wujin15049457176@126.com

副感染性脑病(para-infectious encephalopathy)是继发于系统性感染性疾病(以呼吸道病毒感染为主)的一组急性炎症性脑病综合征,主要包括急性坏死性脑病(ANE)、伴胼胝体压部可逆性病变的轻度脑炎/脑病(MERS)、发热感染相关癫痫综合征(FIRES)等^[1]。副感染性脑病并非病毒直接侵犯中枢神经系统所致,亦非获得性免疫介导的特异性自身免疫反应,而可能与细胞因子风暴(cytokine storm)导致的炎症综合征和遗传因素等相关^[1-2]。急性坏死性脑病由 Mizuguchi 等^[3]于 1995 年首次报告,系流感病毒及其他呼吸道病毒感染继发的重症炎症性脑病,临床罕见^[4-5];MERS 系由 Tada 等^[4]于 2004 年首次描述,感染、严重代谢紊乱等是其病因,感染性病因尤以流感病毒和轮状病毒感染常见,影像学特征为 MRI 可见胼胝体压部可逆性病变,临床症状相对轻微且预后良好。随着新型冠状病毒感染全球范围大流行,新型冠状病毒相关副感染性脑病陆续见诸报道并引起临床广泛关注^[6],包括不同临床亚型如急性坏死性脑病和 MERS,但国内鲜见报道。本文回顾分析 2022 年 12 月至 2023 年 2 月内内蒙古自治区鄂尔多斯市中心医院诊断与治疗的 3 例新型冠状病毒相关副感染性脑病患者的临床资料,并复习相关文献,总结其临床特征,现报告如下。

临床资料

例 1 女性,15 岁,因发热 4 天、意识不清 5 小时,于 2022 年 12 月 19 日入院。患儿 12 月 15 日晚无明显诱因出现发热,体温最高 38.9℃,伴恶心呕吐,呈非喷射状,自行服药(具体不详)后体温降至 37℃;12 月 19 日清晨出现意识障碍,呼之不应,双眼上翻,体温 39℃,至我院急诊科就诊,头部 CT 显示脑干、双侧丘脑低密度影,急诊以“意识障碍”收入神经内科。患儿 8 岁时曾患病毒性脑膜炎,后治愈(具体诊疗过程不详)。入院后体格检查:体温 39℃,嗜睡,言语不能,可自主睁闭眼,双侧瞳孔等大、等圆,直径约 3 mm,双侧对光反射灵敏;四肢肌力 4 级、肌张力正常,共济运动和感觉系统检查不配合,双侧肱二头肌腱反射可引出、双侧膝跳反射可引出,双侧 Babinski 征阳性,颈项强直。实验室检查:新型冠状病毒咽拭子检测呈阳性;血常规白细胞计数 $14.45 \times 10^9/L$ [$(3.50 \sim 9.50) \times 10^9/L$],中性粒细胞比例 78% (40% ~ 75%),淋巴细胞比例为 24.50% (20% ~ 50%),血浆 D-二聚体水平 0.54 $\mu g/ml$

(0 ~ 0.256 $\mu g/ml$),血清 C-反应蛋白 14.44 mg/L (1 ~ 10 mg/L),肌酸激酶 668 U/L (38 ~ 174 U/L),乳酸脱氢酶 449 U/L (109 ~ 245 U/L),免疫学指标白细胞介素-6(IL-6) 1465 pg/ml (0 ~ 7 pg/ml),肝肾功能试验、甲状腺功能均于正常值范围;腰椎穿刺脑脊液检查压力 260 mm H₂O (1 mm H₂O = 9.81×10^{-3} kPa, 80 ~ 180 mm H₂O),白细胞计数为 $18 \times 10^6/L$ [(0 ~ 10) $\times 10^6/L$],蛋白定量 3640 mg/L (125 ~ 450 mg/L),葡萄糖 6.51 mmol/L (2.50 ~ 4.50 mmol/L),氯化物于正常值范围,墨汁染色和抗酸染色阴性。影像学检查:头部 MRI 显示脑干、双侧丘脑对称性 T₂WI 混杂高信号影(图 1);头部 MRA 和 MRV 未见明显异常。临床考虑新型冠状病毒相关急性坏死性脑病,遂于 12 月 20 日静脉注射免疫球蛋白(IVIg) 25 g 和静脉滴注甲泼尼龙 1000 mg 冲击治疗。12 月 20 日 6:50 出现呼吸困难,动脉血氧饱和度(SaO₂)降至 72% (95% ~ 100%),予以气管插管呼吸机辅助通气,维持动脉血氧饱和度于 93%;19:00 心跳骤停,心肺复苏成功。12 月 21 日 17:00 呼吸、心跳骤停,抢救无效死亡。

例 2 男性,56 岁,主因间断发热 3 天、意识障碍 1 天,于 2022 年 12 月 27 日入院。患者 12 月 24 日无明显诱因出现发热,体温最高 38.5℃,伴咽痛,无头痛、抽搐及肢体运动障碍;12 月 26 日 19:00 出现反应迟钝,言语含糊甚至言语不能,无肢体偏瘫、抽搐、大小便失禁;12 月 27 日 14:00 至我院急诊科就诊,头部 CT 显示双侧颞叶深部扩大的血管周围间隙,急诊以“意识障碍”收入神经内科。患者既往有高血压病史 10 年,间断口服降压药(具体方案不详),血压控制欠佳,最高 160/90 mm Hg (1 mm Hg = 0.133 kPa)。入院后体格检查:体温 38.9℃,反应迟钝,言语不清,双侧瞳孔等大、等圆,直径约 3 mm,双侧对光反射灵敏,四肢肌力 5 级、肌张力正常,共济运动和感觉系统检查不配合,病理征阴性,脑膜刺激征阴性。改良 Rankin 量表(mRS)评分 4 分。实验室检查:新型冠状病毒咽拭子检测呈阳性;血常规白细胞计数 $8.76 \times 10^9/L$,中性粒细胞比例 76%、淋巴细胞比例 13%,血小板计数 $94 \times 10^9/L$ [(125 ~ 135) $\times 10^9/L$],血浆 D-二聚体 0.88 $\mu g/ml$,血清 C-反应蛋白 28.50 mg/L,肝肾功能试验、心肌酶谱于正常值范围;腰椎穿刺脑脊液检查压力 40 mm H₂O,白细胞计数 $15 \times 10^6/L$,蛋白定量 920 mg/L,葡萄糖和氯化物于正常值范围,墨汁染色和抗酸染色阴性。影像学检查:胸部 CT 显示双肺高密度影;头部 MRI 显示双

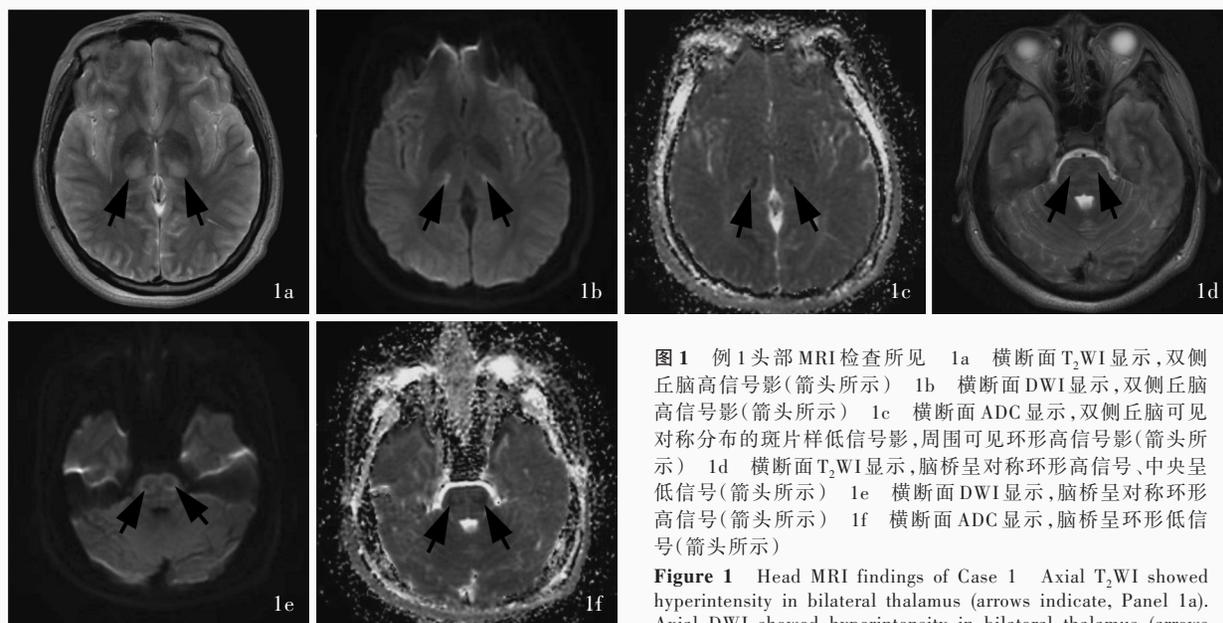


图1 例1头部MRI检查所见 1a 横断面T₂WI显示,双侧丘脑高信号影(箭头所示) 1b 横断面DWI显示,双侧丘脑高信号影(箭头所示) 1c 横断面ADC显示,双侧丘脑可见对称分布的斑片样低信号影,周围可见环形高信号影(箭头所示) 1d 横断面T₂WI显示,脑桥呈对称环形高信号、中央呈低信号(箭头所示) 1e 横断面DWI显示,脑桥呈对称环形高信号(箭头所示) 1f 横断面ADC显示,脑桥呈环形低信号(箭头所示)

Figure 1 Head MRI findings of Case 1 Axial T₂WI showed hyperintensity in bilateral thalamus (arrows indicate, Panel 1a). Axial DWI showed hyperintensity in bilateral thalamus (arrows indicate, Panel 1b). Axial ADC showed patchy-like hypointensity with symmetric distribution in bilateral thalamus and annular hyperintensity around it (arrows indicate, Panel 1c). Axial T₂WI showed the pons showed a symmetric ring of hyperintensity and central hypointensity (arrows indicate, Panel 1d). Axial DWI showed symmetrically annular hyperintensity in pons (arrows indicate, Panel 1e). Axial ADC showed annular hypointensity in pons (arrows indicate, Panel 1f).

例丘脑T₂WI对称性中央低信号、周围环绕高信号,双侧额颞顶枕及脑膜呈广泛强化,考虑急性坏死性脑病,双侧丘脑病灶内出血可能(图2);头部MRA+MRV显示,双侧颈内动脉、大脑后动脉粗细不均,左侧横窦、乙状窦较对侧细。临床考虑新型冠状病毒相关急性坏死性脑病。12月28日病情加重,呈浅昏迷,双上肢肌张力增高,颈项强直。遂予以静脉注射免疫球蛋白25 g/d(×5 d),静脉滴注甲泼尼龙1000 mg/d冲击治疗3天后序贯减量(500 mg/d连续3天后减至250 mg/d,3天后减至125 mg/d,再3天后改为口服醋酸泼尼松60 mg/d,每日减少5 mg直至停药),以及口服阿兹夫定5 mg/d(×5 d)抗病毒治疗。2023年1月3日患者意识转清,言语稍欠流利,四肢肌力5级。共住院17天,出院时mRS评分1分。出院后1个月随访,恢复工作,mRS评分为零。

例3 女性,26岁,主因发热2天,言语不能、大小便失禁4小时,于2022年12月22日17:00入院。患者12月20日18:00无明显诱因出现发热,体温最高达39.2℃,伴头晕、头痛,病程中反复发热;12月22日出现表情淡漠,言语不能,大小便失禁,至我院急诊科就诊,头部CT检查未见异常,急诊以“病毒性脑炎”收入神经内科。入院后体格检查:体温38.2℃,意识模糊,言语不能,双侧瞳孔等大、等圆,

直径约为3 mm,双侧对光反射灵敏,四肢肌力5级、肌张力正常,共济运动及感觉系统检查不配合,双侧肱二头肌腱反射和双侧膝跳反射活跃,双侧Babinski征阳性,脑膜刺激征阴性。mRS评分4分。实验室检查:新型冠状病毒咽拭子检测呈阳性;血常规白细胞计数 $12.45 \times 10^9/L$,中性粒细胞比例68%、淋巴细胞比例24.80%,血浆D-二聚体水平0.54 μg/ml,血清C-反应蛋白15.32 mg/L,甲状腺功能、肝肾功试验、心肌酶谱和免疫学指标均于正常值范围;腰椎穿刺脑脊液检查压力180 mm H₂O,白细胞计数 $5 \times 10^6/L$,蛋白定量840 mg/L,葡萄糖5.51 mmol/L,氯化物正常,墨汁染色和抗酸染色阴性。影像学检查:胸部X线和心脏超声未见异常;头部MRI显示胼胝体压部T₂WI高信号(图3)。临床考虑新型冠状病毒相关MERS。12月24日出现全面性强直-阵挛发作,遂静脉注射免疫球蛋白25 g/d(×5 d),以及静脉滴注甲泼尼龙500 mg/d冲击治疗3天后序贯减量(250 mg/d连续3天后减至125 mg/d,再3天后改为口服醋酸泼尼松60 mg/d,每日减少5 mg直至停药)。2023年1月3日患者意识转清,言语流利,高级智能检查正常,无抽搐发作。共住院7天,出院时mRS评分1分;出院后1个月随访,恢复上学,mRS评分为零。

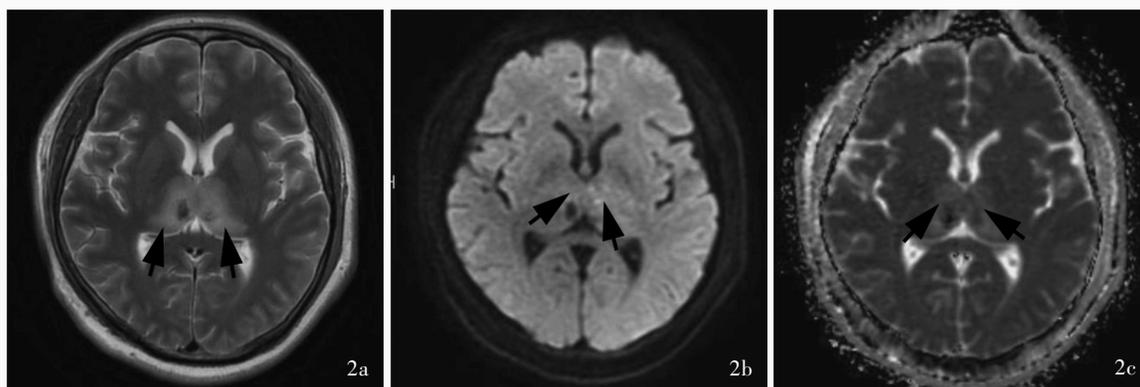


图2 例2头部MRI检查所见 2a 横断面T₂WI显示,双侧丘脑呈高信号影,病变内可见斑片样低信号影(箭头所示) 2b 横断面DWI显示,双侧丘脑低信号影(箭头所示) 2c 横断面ADC显示,双侧丘脑高信号影,其内可见斑片样低信号影(箭头所示)

Figure 2 Head MRI findings of Case 2 Axial T₂WI showed hyperintensity in bilateral thalamus, and patchy-like hypointensity within the lesion (arrows indicate, Panel 2a). Axial DWI showed hypointensity in bilateral thalamus (arrows indicate, Panel 2b). Axial ADC showed hyperintensity in bilateral thalamus, and patchy-like hypointensity within the lesion (arrows indicate, Panel 2c).

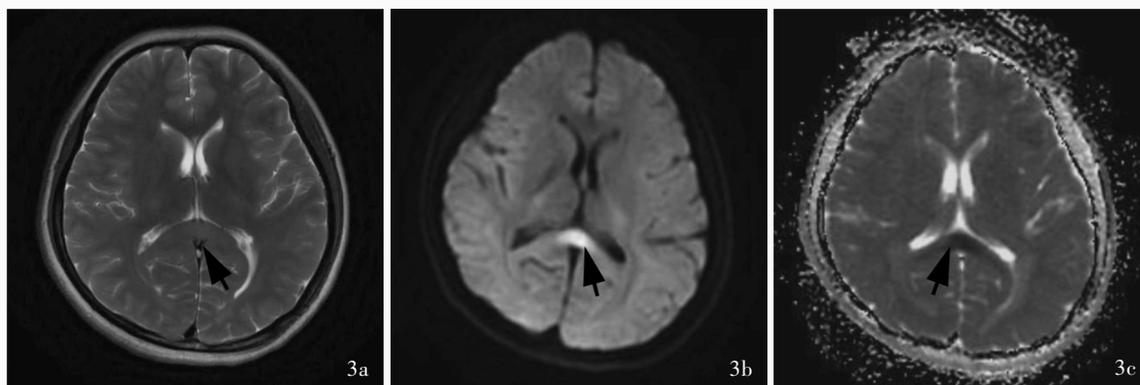


图3 例3头部MRI检查所见 3a 横断面T₂WI显示胼胝体压部稍高信号影(箭头所示) 3b 横断面DWI显示,胼胝体压部高信号影(箭头所示) 3c 横断面ADC显示,胼胝体压部低信号影(箭头所示)

Figure 3 Head MRI findings of Case 3 Axial T₂WI showed slightly hyperintensity in corpus callosum (arrow indicates, Panel 3a). Axial DWI showed hyperintensity in corpus callosum (arrow indicates, Panel 3b). Axial ADC showed hypointensity in corpus callosum (arrow indicates, Panel 3c).

讨 论

副感染性脑病是感染导致的机体固有免疫系统激活,可迅速大量产生多种细胞因子,如肿瘤坏死因子- α (TNF- α)、IL-1、IL-6、IL-12、干扰素- α 和 β (IFN- α 和IFN- β)等。新型冠状病毒感染的大流行导致大量感染、重症和死亡病例,并出现新型冠状病毒感染相关神经系统并发症,其中新型冠状病毒相关副感染性脑病陆续见诸报道,此类患者IL-6、IFN- α 等促炎因子水平显著升高,具有细胞因子风暴特征,导致血脑屏障完整性破坏,主要累及能量代谢旺盛结构,如丘脑、侧脑室旁、脑干、胼胝体、双侧顶枕叶等,且病变呈对称分布^[5]。研究显示,新型冠状病毒感染中枢神经系统是细胞因子风暴介导

的IgG产生、血脑屏障完整性破坏和病毒诱导的血管内皮损伤的共同结果^[1]。新型冠状病毒相关副感染性脑病大体标本观察可见丘脑、脑干点状出血,显微镜观察可见神经元和神经胶质细胞坏死,代谢障碍,线粒体功能障碍^[7-8]。笔者以COVID-19、acute neurotizing encephalopathy、mild encephalopathy with a reversible splenic lesion syndrome等英文词汇为检索词,计算机检索2020年2月至2023年2月美国国立医学图书馆生物医学信息检索系统(PubMed)关于新型冠状病毒相关副感染性脑病(急性坏死性脑病和MERS)的文献,共获得英文文献9篇(均为病例报告)^[5,8-15]计11例患者,加之本组3例患者,最终共14例新型冠状病毒相关副感染性脑病患者,包括急性坏死性脑病7例,男性

表 1 14 例新型冠状病毒相关副感染性脑病患者的临床资料

Table 1. Clinical data of 14 patients with SARS-CoV-2 related to para-infectious encephalopathy

病例	文献来源	国家	临床表型	性别	年龄(岁)	既往史	新型冠状病毒病毒感染	临床表现	头部 MRI	治疗	转归 (mRS 评分)
1	Poyiadji 等 ^[5] (2020)	美国	ANE	女性	50	无	阳性	发热, 精神症状	T ₂ WI 双侧内侧颞叶和丘脑高信号、中央低信号	IVIg	轻残 (1分)
2	Dixon 等 ^[8] (2020)	英国	ANE	女性	59	输血依赖性再生障碍性贫血	阳性	发热, 抽搐发作	T ₂ WI 脑干、双侧丘脑高信号, 其内混杂低信号, 提示微出血	对症支持治疗	死亡 (6分)
3	Hayashi 等 ^[12] (2020)	日本	MERS	男性	75	轻度 AD, 支气管炎	阳性	行走不稳, 小便失禁	DWI 双侧枕叶高信号	IVIg	死亡 (6分)
4	Donaldson 和 Margolin ^[13] (2022)	英国	MERS	女性	66	哮喘, 高血压	阳性	头痛, 失明	DWI 双侧枕叶白质高信号	IVIg	痊愈 (0分)
5	Kobaidze 等 ^[14] (2021)	美国	MERS	女性	90	糖尿病, 高血压	阳性	精神差, 抽搐发作	DWI 双侧顶枕叶白质高信号	对症支持治疗	重残 (4分)
6	Rettenmaier 等 ^[10] (2022)	美国	ANE	女性	48	无	阳性	失语, 部分凝视	T ₂ WI 双侧内侧颞叶和丘脑高信号、中央低信号	激素冲击治疗	轻残 (1分)
7	Agha 等 ^[11] (2022)	美国	ANE	女性	58	高血压, 甲状腺功能减退症	阳性	发热, 昏迷	T ₂ WI 双侧内侧颞叶和丘脑高信号、中央低信号	血浆置换	轻残 (2分)
8	Jomaa 等 ^[9] (2022)	黎巴嫩	ANE	男性	60	无	阳性	发热, 干咳	T ₂ WI 双侧内侧颞叶和丘脑高信号, 右侧丘脑中央低信号	对症支持治疗	轻残 (1分)
9	Hixon 等 ^[15] (2021)	美国	MERS	女性	69	高血压, 高脂血症	阳性	腹泻, 抽搐发作	DWI 双侧枕叶白质高信号	氢化可的松	痊愈 (0分)
10	Hixon 等 ^[15] (2021)	美国	MERS	女性	55	高血压, 糖尿病	阳性	视力障碍, 抽搐发作	DWI 枕叶、顶叶、后额叶白质高信号	IVIg	痊愈 (0分)
11	Hixon 等 ^[15] (2021)	美国	MERS	男性	66	高血压, 糖尿病	阳性	发热, 抽搐发作	DWI 双侧顶枕叶白质高信号	地塞米松	痊愈 (0分)
12	本文例 1	中国	ANE	女性	15	病毒性脑膜炎	阳性	发热, 意识障碍	T ₂ WI 双侧丘脑高信号, 脑桥呈对称环形高信号、中央呈低信号	激素冲击治疗, IVIg	死亡 (6分)
13	本文例 2	中国	ANE	男性	56	高血压	阳性	发热, 意识障碍	T ₂ WI 双侧丘脑呈高信号、中央呈低信号	激素冲击治疗, IVIg	痊愈 (0分)
14	本文例 3	中国	MERS	女性	26	无	阳性	发热, 言语不能	DWI 胼胝体压部高信号	激素冲击治疗, IVIg	痊愈 (0分)

ANE, acute neurotizing encephalopathy, 急性坏死性脑病; MERS, mild encephalitis/encephalopathy with a reversible splenial lesion, 伴胼胝体压部可逆性病变的轻度脑炎/脑病; AD, Alzheimer's disease, 阿尔茨海默病; IVIg, intravenous immunoglobulin, 静脉注射免疫球蛋白; mRS, modified Rankin Scale, 改良 Rankin 量表

2 例, 女性 5 例; 年龄 15 ~ 60 岁, 平均 49.42 岁; 临床主要表现为发热 (6/7 例), 意识障碍 (3/7 例); MRI 显示双侧丘脑 T₂WI 高信号、中央低信号, DWI 高信号; 激素冲击治疗 1 例, 静脉注射免疫球蛋白 1 例, 激素冲击治疗 + 静脉注射免疫球蛋白 2 例, 血浆置换治疗 1 例, 对症支持治疗 2 例; 1 例痊愈 (mRS 评分为零), 4 例轻残 (mRS 评分 2 分 1 例、1 分 3 例), 2 例死亡, 其中 1 例为本文例 1 患儿, 既往存在病毒性脑膜炎病史, 此次入院 MRI 显示合并脑干损害, 另 1 例为 59 岁女性, 既往有输血依赖性再生障碍性贫血病史 (表 1)。新型冠状病毒相关 MERS 7 例, 男性 2 例, 女性 5 例; 年龄 26 ~ 90 岁, 平均 63.85 岁, 临床主要表现为抽搐发作 (4/7 例), 视力障碍 (2/7 例); 头部 MRI 显示双侧顶枕叶、胼胝体压部 DWI 高信号; 激素治疗 2 例, 静脉注射免疫球蛋白 3 例, 激素冲击治疗 + 静脉注射免疫球蛋白 1 例, 对症支持治疗 1 例; 5 例痊愈 (mRS 评分为零), 1 例重残 (mRS 评分 4 分), 余 1 例死亡 (表 1)。总结其临床特征, 上述患者均有明

确的新型冠状病毒感染史, 女性稍多, 急性坏死性脑病发热数天后出现不同程度的神经系统损害, 以头痛、意识障碍、失语、精神异常、抽搐发作多见, 治疗主要采取激素冲击治疗和 (或) 静脉注射免疫球蛋白; MERS 以抽搐发作、视力障碍为主, 病情较轻, 预后较好; 急性坏死性脑病较 MERS 严重, 病残率和病死率较高, 预后差。脑干受累、合并其他并发症是急性坏死性脑病和 MERS 患者死亡的危险因素, 早期诊断、早期予以激素冲击治疗和静脉注射免疫球蛋白可以改善预后。

新型冠状病毒相关急性坏死性脑病是新型冠状病毒相关副感染性脑病的临床亚型, 起病急骤, 大多数患者于发热后 1 天至数天出现意识障碍、抽搐发作、精神异常、失语、凝视等神经系统损害表现, 病情进展迅速, 数天即达峰值, 急危重症者甚至死亡, 血清和脑脊液 IL-6 水平明显升高, MRI 显示双侧丘脑对称性损害, 双侧丘脑对称性坏死是特征性影像学改变^[16-18], 还可见双侧丘脑、侧脑室旁、基底

节区、脑干等病变内出血, T_2WI 呈高信号, 其内混杂低信号, DWI 和 $T_2-FLAIR$ 呈高信号, ADC 呈环状高信号, 为特征性同心圆结构^[5,8], 这是由于丘脑病变中央血管周围出血, 神经元坏死和神经胶质细胞增生, 信号略高; 丘脑中央病变周围动静脉和毛细血管淤血及少突胶质细胞水肿, 信号极低; 丘脑病变外部渗出, 血管源性水肿, 信号较高^[9]。新型冠状病毒相关急性坏死性脑病的诊断是排除性诊断, 其诊断标准为^[10]: 新型冠状病毒感染, 发热后 1 天至数天出现头痛、意识障碍、抽搐发作等, MRI 显示多灶性、对称性双侧丘脑损害, 脑脊液白细胞计数增加不明显、蛋白定量升高, 血清和脑脊液 $IL-6$ 水平显著升高, 排除其他中毒性、代谢性、免疫性疾病, 其中影像学特征尤为重要。本组有 2 例新型冠状病毒相关急性坏死性脑病患者, 1 例死亡, 1 例治愈。

新型冠状病毒相关 MERS 是新型冠状病毒相关副感染性脑病的另一临床亚型。急性病程, 发热后 1 天至数天出现头痛、精神行为异常、认知功能障碍等, 少数出现视力障碍、行走不稳, 儿童多合并皮疹, MRI 显示主要累及胼胝体压部的 T_2WI 稍高信号、 DWI 高信号、 ADC 低信号。其诊断标准为^[4]: 新型冠状病毒感染, 发热后 1 天至数天出现头痛、精神行为异常、认知功能障碍等, 头部 MRI 显示双侧顶枕叶白质、胼胝体压部 T_2WI 呈稍高信号、 DWI 呈高信号、 ADC 呈低信号, 脑脊液白细胞计数增加不明显、蛋白定量可升高, 排除其他中毒性、代谢性、免疫性疾病。本组 MERS 患者临床症状相对较重, 治疗后预后良好。

治疗方面, 新型冠状病毒相关副感染性脑病不同临床亚型对糖皮质激素和免疫球蛋白均有良好反应, 支持免疫炎症介导副感染性脑病的理论^[19]。早期启动激素冲击治疗, 联合静脉注射免疫球蛋白可改善预后^[11]。研究显示, 抗 $IL-6$ 受体 ($IL-6R$) 单克隆抗体对糖皮质激素和免疫球蛋白治疗无反应的重症新型冠状病毒相关副感染性脑病有效^[20-21]。因此, 对于糖皮质激素和免疫球蛋白治疗效果欠佳的成年新型冠状病毒相关急性坏死性脑病患者, 可予以抗 $IL-6R$ 单克隆抗体托珠单抗治疗^[22-23]。

综上所述, 对于新型冠状病毒感染后出现精神行为异常、癫痫发作、意识障碍的患者, 应考虑新型冠状病毒相关副感染性脑病的可能^[24], 急性坏死性脑病和 MERS 是其主要临床亚型, 早期识别具有挑战性^[25]。头部 MRI 是最敏感的诊断方法之一, 新型

冠状病毒感染后出现意识改变的患者进行神经系统评估 (包括神经影像学和脑脊液检查) 具有重要意义^[26]。早期诊断并予以激素冲击治疗和静脉注射免疫球蛋白可一定程度上改善患者预后, 对于上述治疗效果欠佳的成年新型冠状病毒相关急性坏死性脑病患者, 抗 $IL-6R$ 单克隆抗体治疗有效。新型冠状病毒相关急性坏死性脑病是新型冠状病毒感染中枢神经系统的少见急危重症, 病残率和病死率较高, 预后较差; 新型冠状病毒相关 MERS 则症状相对较轻微, 大部分患者预后较好, 极少数因合并症预后不良。临床医师应提高对新型冠状病毒相关副感染性脑病的认识, 早期诊断、积极治疗, 改善患者预后。

利益冲突 无

参 考 文 献

- [1] Cui YQ, Liu W. COVID-19 infection-associated multisystem inflammatory syndrome and cytokine storms in children [J]. *Tianjin Yi Yao*, 2022, 50:1340-1344. [崔亚琼, 刘薇. 新型冠状病毒感染相关儿童多系统炎症综合征与细胞因子风暴 [J]. *天津医药*, 2022, 50:1340-1344.]
- [2] Guan HZ. Diagnosis and treatment of viral encephalitis [J]. *Zhonghua Shen Jing Ke Za Zhi*, 2022, 55:747-754. [关鸿志. 病毒性脑炎的诊治 [J]. *中华神经科杂志*, 2022, 55:747-754.]
- [3] Mizuguchi M, Abe J, Mikkaichi K, Noma S, Yoshida K, Yamanaka T, Kamoshita S. Acute necrotising encephalopathy of childhood: a new syndrome presenting with multifocal, symmetric brain lesions [J]. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*, 1995, 58:555-561.
- [4] Tada H, Takashi J, Barkovich AJ, Oba H, Maeda M, Tsukahara H, Suzuki M, Yamamoto T, Shimono T, Ichiyama T, Taoka T, Sohma O, Yoshikawa H, Kohno Y. Clinically mild encephalitis/encephalopathy with a reversible splenic lesion [J]. *Neurology*, 2004, 63:1854-1858.
- [5] Poyiadji N, Shahin G, Noujaim D, Stone M, Patel S, Griffith B. COVID-19-associated acute hemorrhagic necrotizing encephalopathy: imaging features [J]. *Radiology*, 2020, 296: E119-E120.
- [6] Parauda SC, Gao V, Gewirtz AN, Parikh NS, Merkler AE, Lantos J, White H, Leifer D, Navi BB, Segal AZ. Posterior reversible encephalopathy syndrome in patients with COVID-19 [J]. *J Neurol Sci*, 2020, 416:117019.
- [7] Maury A, Lyoubi A, Peiffer-Smadja N, de Broucker T, Meppiel E. Neurological manifestations associated with SARS-CoV-2 and other coronaviruses: a narrative review for clinicians [J]. *Rev Neurol (Paris)*, 2021, 177(1/2):51-64.
- [8] Dixon L, Varley J, Gontsarova A, Mallon D, Tona F, Muir D, Luqmani A, Jenkins IH, Nicholas R, Jones B, Everitt A. COVID-19-related acute necrotizing encephalopathy with brain stem involvement in a patient with aplastic anemia [J]. *Neurol Neuroimmunol Neuroinflamm*, 2020, 7:e789.
- [9] Jomaa N, El Halabi T, Melhem J, Dib G, Ghosn Y, Hourani M, Nasreddine W, Beydoun A. COVID-19-associated acute asymmetric hemorrhagic necrotizing encephalopathy: a case report [J]. *Neurohospitalist*, 2022, 12:371-376.
- [10] Rettenmaier LA, Abdel-Wahed L, Abdelmotilib H, Conway KS,

- Narayanan N, Groth CL. COVID - 19 - associated necrotizing encephalopathy presenting without active respiratory symptoms: a case report with histopathology[J]. *J Neurovirol*, 2022, 28:172-176.
- [11] Agha T, Moon JY, Iyer N. Acute necrotizing encephalopathy secondary to COVID-19[J]. *Proc (Bayl Univ Med Cent)*, 2022, 35:512-513.
- [12] Hayashi M, Sahashi Y, Baba Y, Okura H, Shimohata T. COVID-19 - associated mild encephalitis/encephalopathy with a reversible splenic lesion[J]. *J Neurol Sci*, 2020, 415:116941.
- [13] Donaldson L, Margolin E. Posterior reversible encephalopathy syndrome in acute COVID-19 pneumonia[J]. *Can J Neurol Sci*, 2022, 49:791-792.
- [14] Kobaidze K, Shin YM, Japaridze M, Karakis I, Wu X. Posterior reversible leukoencephalopathy syndrome in a patient after acute COVID - 19 infection [J]. *Case Rep Neurol Med*, 2021: ID5564802.
- [15] Hixon AM, Thaker AA, Pelak VS. Persistent visual dysfunction following posterior reversible encephalopathy syndrome due to COVID-19: case series and literature review[J]. *Eur J Neurol*, 2021, 28:3289-3302.
- [16] Mehta P, McAuley DF, Brown M, Sanchez E, Tattersall RS, Manson JJ; HLH Across Speciality Collaboration, UK. COVID-19: consider cytokine storm syndromes and immunosuppression [J]. *Lancet*, 2020, 395:1033-1034.
- [17] Yang B, Tian L, Zang J, Shi LL, Yue H, Kong FB, Zheng JP. Acute necrotizing encephalopathy with onset of youth: a case report [J]. *Zhonghua Shen Jing Ke Za Zhi*, 2019, 52:123-126. [杨波, 田莉, 臧静, 时丽丽, 岳红, 孔凡斌, 郑加平. 青年起病的急性坏死性脑病一例[J]. *中华神经科杂志*, 2019, 52:123-126.]
- [18] Mao L, Jin H, Wang M, Hu Y, Chen S, He Q, Chang J, Hong C, Zhou Y, Wang D, Miao X, Li Y, Hu B. Neurologic manifestations of hospitalized patients with coronavirus disease 2019 in Wuhan, China[J]. *JAMA Neurol*, 2020, 77:683-690.
- [19] Cao A, Rohaut B, Le Guennec L, Saheb S, Marois C, Altmayer V, Carpentier VT, Nemlaghi S, Soulie M, Morlon Q, Berthet-Delteil B, Bleibtreu A, Raux M, Weiss N, Demeret S; CoCo-Neurosciences Study Group. Severe COVID - 19 - related encephalitis can respond to immunotherapy [J]. *Brain*, 2020, 143:e102.
- [20] Kizilkilic EK, Unkun R, Uygunoglu U, Delil S, Ozkara C. Treatment of COVID-19-induced refractory status epilepticus by tocilizumab[J]. *Eur J Neurol*, 2022, 29:2861-2863.
- [21] Muccioli L, Pensato U, Cani I, Guerra L, Provini F, Bordin G, Riccioli LA, Lodi R, Tinuper P, Bisulli F. COVID - 19 - related encephalopathy presenting with aphasia resolving following tocilizumab treatment[J]. *J Neuroimmunol*, 2020, 349:577400.
- [22] National Health Commission of the People's Republic of China. Diagnosis and treatment plan for COVID - 19 (trial version 10) [J]. *Zhonghua Lin Chuang Gan Ran Bing Za Zhi*, 2023, 16:1-9. [中华人民共和国国家卫生健康委员会. 新型冠状病毒感染诊疗方案(试行第十版)[J]. *中华临床感染病杂志*, 2023, 16:1-9.]
- [23] Zhu J, Huang F. Fighting the 2019 novel coronavirus focus on cytokine storm [J]. *Zhonghua Feng Shi Bing Xue Za Zhi*, 2020, 24:425-429. [朱剑, 黄烽. 抗击 2019 新型冠状病毒 关注细胞因子风暴[J]. *中华风湿病学杂志*, 2020, 24:425-429.]
- [24] Ziemele D, Kaucke G, Skrejane K, Jaunozoliņa L, Karelis G. A fatal case of COVID - 19 - associated acute necrotizing encephalopathy[J]. *Eur J Neurol*, 2021, 28:3870-3872.
- [25] Paterson RW, Brown RL, Benjamin L, Nortley R, Wiethoff S, Bharucha T, Jayaseelan DL, Kumar G, Raftopoulos RE, Zambreaun L, Vivekanandam V, Khoo A, Geraldine R, Chinthapalli K, Boyd E, Tuzlali H, Price G, Christofi G, Morrow J, McNamara P, McLoughlin B, Lim ST, Mehta PR, Levee V, Keddie S, Yong W, Trip SA, Foulkes AJM, Hottot G, Miller TD, Everitt AD, Carswell C, Davies NWS, Yoong M, Attwell D, Sreedharan J, Silber E, Schott JM, Chandratheva A, Perry RJ, Simister R, Checkley A, Longley N, Farmer SF, Carletti F, Houlihan C, Thom M, Lunn MP, Spillane J, Howard R, Vincent A, Werring DJ, Hoskote C, Jäger HR, Manji H, Zandi MS. The emerging spectrum of COVID - 19 neurology: clinical, radiological and laboratory findings[J]. *Brain*, 2020, 143:3104-3120.
- [26] Zamani R, Pouremamali R, Rezaei N. Central neuroinflammation in COVID - 19: a systematic review of 182 cases with encephalitis, acute disseminated encephalomyelitis, and necrotizing encephalopathies [J]. *Rev Neurosci*, 2021, 33: 397-412.

(收稿日期:2024-03-26)

(本文编辑:彭一帆)

欢迎订阅 2024 年《中国现代神经疾病杂志》

《中国现代神经疾病杂志》为国家卫生健康委员会主管、中国医师协会主办的神经病学类专业期刊。办刊宗旨为:理论与实践相结合、普及与提高相结合,充分反映我国神经内外科临床科研工作重大进展,促进国内外学术交流。所设栏目包括述评、专论、论著、临床病理报告、应用神经解剖学、神经影像学、循证神经病学、流行病学调查研究、基础研究、临床研究、综述、临床医学图像、病例报告、临床病理(例)讨论、新技术新方法等。

《中国现代神经疾病杂志》为北京大学图书馆《中文核心期刊要目总览》2017 年版(即第 8 版)、2020 年版(即第 9 版)和 2023 年版(即第 10 版)核心期刊以及国家科技部中国科技论文统计源期刊,国内外公开发行人。中国标准连续出版物号:ISSN 1672-6731, CN 12-1363/R。国际大 16 开型,彩色插图,48 页,月刊,每月 25 日出版。每期定价 15 元,全年 12 册共计 180 元。2024 年仍由邮政局发行,邮发代号:6-182。请向全国各地邮政局订阅,亦可直接向编辑部订阅(免邮寄费)。

编辑部地址:天津市津南区吉兆路 6 号天津市环湖医院 C 座二楼,邮政编码:300350。

联系电话:(022)59065611,59065612;传真:(022)59065631。网址:www.xdjb.org(中文),www.cjcn.org(英文)。