

後新冠肺炎時期： 腦神經系統後遺症的挑戰

¹汐止國泰綜合醫院神經外科 ²天主教輔仁大學醫學院醫學系
³戴德森醫療財團法人嘉義基督教醫院神經外科 ⁴亞洲大學 生物科技學系
謝政達^{1,2} 孫瑞明^{3,4}

前言

「新冠肺炎」從2019年末，由中國湖北省武漢市開始蔓延，因為高感染力及傳染力，世界衛生組織在2020年3月11日，正式宣佈這個由新型冠狀病毒(SARS-CoV-2)所造成嚴重特殊傳染性肺炎疾病全球大流行化(pandemic)。至今(2021年7月截止)，全球已有超過1.8億人口感染新冠肺炎，也造成超過4百萬人死亡¹。針對新冠病毒的特性，目前已有多款疫苗問市，在全球各地大規模的接種下，有效地降低感染人數及重症比率²。但新冠病毒棘蛋白突變所形成的高關注變異株(variant of concern)，例如Alpha(英國變種病毒)、Beta(南非變種病毒)、Gamma(巴西變種病毒)和Delta(印度變種病毒)，會降低抗體中和能力並增加病毒傳播力，令目前使用的疫苗效力降低，造成一波又一波的大流行，仍是目前醫療體系最大的挑戰³。

當流行的初期，因個體免疫力的問題，年輕人常為新冠肺炎無症狀確診者，但年紀較大的病患，確診後常產生嚴重的併發症及較高的死亡率，醫療人員面對此時的新冠肺炎，討論方向，皆為「如何及早確診、隔離及有效治療」，但隨著對此疾病的認識及疫苗的注射，我們開始必須學習與新冠肺炎共存，而感染者後期的症狀，除了肺纖維化外，對腦神經系統的影響，慢慢成為世界各地須面臨的一大挑戰⁴。本文將回顧文獻，討論有關「後新冠肺炎時期症候群(Post-acute COVID-19 syndrome)」中腦神經系統的後遺症，提供醫界參考。

流行病學

在新型冠狀病毒被確診前，共有六種的冠狀病毒造成人類感染，其中的四種病毒，會季節性地造成病患輕微上呼吸道不適症狀，佔上呼吸道感染的15-30%。但2002年至2003年由SARS-CoV病毒造成的嚴重急性呼吸道症候群(Severe Acute Respiratory Syndrome; SARS)，或在2012年由MERS-CoV病毒引發的中東呼吸症候群冠狀病毒感染症(Middle East respiratory syndrome; MERS)，都造成明顯的疫情流行(epidemic)⁵。據統計，預估中樞神經系統併發症的最低盛行率，約佔SARS病患的0.04%，MERS病患的0.2%；而周邊神經系統併發症的最低盛行率，約佔SARS病患的0.05%，MERS病患的0.16%⁵。但隨著新冠肺炎確診數的增加，越來越多COVID-19相關神經學症狀的臨床表現，被報導出來。據統計，約30%至80%的新冠肺炎患者，會有不同程度的神經症狀⁶；但約20%的新冠肺炎患者，常因神經併發症須住加護病床觀察治療^{7,8}。所以，不管是因為新型冠狀病毒直接或間接造成神經系統併發症，在感染初期、感染治療期，或是感染後期，都須提早注意及即早診斷，避免產生嚴重的併發症。

可能機轉

因新型冠狀病毒會與具有血管張力素轉化酶2接受器(angiotensin-converting enzyme 2 receptor, ACE-2)的細胞結合，當新型冠狀病毒經由鼻腔直接攻擊嗅覺上皮中的嗅覺感覺神經元，或鼻黏膜豐富的血流系統及淋巴組

織，亦或經由眼睛的結膜侵犯三叉神經，及味蕾逆行性上升到孤束核；而腦部中在黑質、腦室、顳中回(middle temporal gyrus)、後扣帶回皮層(posterior cingulate cortex)和嗅球等處的神經元、星狀膠質細胞和寡突膠質細胞，都有ACE-2接受器高表現，一旦病毒進入腦部破壞結構，就可能造成腦神經症狀^{6, 9, 10}。另外，因ACE-2接受器廣泛分佈於肺、心臟、肝臟、腎臟和腸道，當新型冠狀病毒侵犯這些重要器官時，會誘導內在免疫反應、細胞激素風暴(cytokine storm)或急性呼吸窘迫症，產生低血氧症及全身反應，間接造成腦部受損，也可能同時再藉由血管、周邊神經、淋巴管和腦脊髓液等路徑，侵入大腦^{11, 12}。這些不管是直接或間接引起的腦部損傷，就可能合併產生腦實質病變、腦脊髓炎、缺血性中風、腦出血及神經肌肉疾病等併發症¹³⁻¹⁵。

另外，急性期用來治療新冠肺炎的藥物，例如：lopinavir、ritonavir、darunavir、remdesivir、corticosteroids、azithromycin、tocilizumab或interferon，雖然使用時間不長，但不管是藥物本身或是因為藥物代謝的問題，影響其他藥物濃度，都有可能產生譫妄、情緒改變、記憶喪失或認知障礙等神經或精神副作用¹⁶。因在患有新冠肺炎具有神經學症狀表現的死者屍體解剖檢驗時，可發現在腦組織及腦脊髓液內有新型冠狀病毒的RNA，更重要的腦部會顯現廣泛的損傷病變，主要可能反映急性缺氧性缺血性損傷有關⁹。所以，新冠肺炎會造成多重器官損傷，臨床上雖然發現有Post-

acute COVID-19 syndrome，但目前都無法用單一的機轉，來解釋此現象。

臨床表現

在新冠肺炎感染急性初期，患者容易產生神經症狀，例如：頭痛、頭暈、嘔吐、嗅覺或味覺喪失、肌肉痠痛、意識改變、感覺異常、癲癇、嗅覺障礙、運動失調等^{17, 18}。尤其在重症新冠肺炎病患，因為新型冠狀病毒對ACE-2受體調降(downregulation)¹⁹，導致內皮細胞功能失調，進行產生血管內皮炎及過度的炎症反應，破壞了血腦屏障，通過諸如細胞激素風暴、內皮炎和補體激活等機制，導致血栓炎症的高凝狀態，進行增加腦實質病變、腦脊髓炎、缺血性中風、腦出血及神經肌肉疾病等併發症發生的機率^{13-15, 20}。

除了新冠肺炎感染併發的腦炎、腦實質病變或中風，導致殘留的嚴重失能情形，COVID-19康復者，也可能有輕微的神經後遺症，如：頭痛、嗅覺減退、味覺減退和疲勞，到更嚴重的情況，包括睡眠障礙、疼痛或認知障礙等，不同程度的神經後遺症。雖然，急性新冠肺炎患者治癒後，雖然已經沒有發燒、咳嗽或呼吸困難等現象，但卻有約20%的康復者，會有「腦霧」現象，即主訴有精神及認知的後遺症²¹。在法國120個新冠肺炎確診治癒後出院100天的追蹤研究中，在自我生活質量評估報告發現，有大約30%的康復者有記憶喪失或無法集中注意力等情形²²。另一個美國紐約84個康復者的研究中，更有高達74%的患者，有記憶喪失或無法集中注意力情形²³。

牛津大學研究團隊，在利用包含約8,100萬病患的TriNetX電子病歷資料庫研究中，更發現約23.6萬的COVID-19康復者中，確診後的六個月內，有神經相關症狀或精神相關症狀第一次被診斷的發生率為33.62%(95%信賴區間為33.17–34.07%)及12.84%(12.36–13.33%)，尤其因重症住過加護病房康復的患者，更高達46.42%(44.78–48.09%)的人，在六個月內，被診斷出患有神經或精神疾病，然而，在這些病患者中，25.79%(23.50–28.25%)沒有這些神經或精神疾病的病史²⁰。

治療

目前，在面對高傳染力新冠病毒產生的急性神經症狀或併發症時，已有相關的治療準則，可提供臨床醫師參考^{10, 15, 24}。雖然，目前已知COVID-19康復者可能會有「後新冠肺炎時期」相關的腦神經後遺症，但依照世界衛生組織2021年1月公佈的「Clinical management of COVID-19 patients: living guideline」(<https://www.who.int/publications/i/item/WHO-2019-nCoV-clinical-2021-1>)的新章節「Care of COVID-19 patients after acute illness」(Chapter 24)，對後新冠肺炎時期症候群的臨床特徵及治療，證據仍不充足，須待未來進一步針對新冠肺炎時期腦神經系統的後遺症，做大型的研究及分析。如同1918年流感大流行(1918 flu pandemic; Spanish flu)，從1918年1月至1920年12月間，全球約5億人感染（佔當時全球人口總數的四分之一），造成4,000萬至5,000萬人死亡，本次新冠肺炎的全球大流行化，以目前

的觀察及研究結果，有助開發相關的預測生物標記(predictable biomarkers)，期待減少或預防後新冠肺炎時期產生腦神經後遺症的嚴重度及發生率²⁵。

結語

「預防勝於治療」，一直是疾病治療的不變法則，從2020年3月11日宣告新冠肺炎全球大流行化後，隨著個案數的增加、基礎研究的發現、臨床個案登錄系統的分析、疫苗的開發，對此新型嚴重特殊傳染性肺炎疾病，有更多更有效的治療與預防，但一直在變種的病毒，我們必須學習與新型冠狀病毒共存。當越來越多的COVID-19患者康復後，我們要面臨的不再只是急性期如何診斷、隔離及治療，須慢慢開始注重「後新冠肺炎時期症候群」中腦神經系統的後遺症，尤其特別是記憶喪失或無法集中注意力等問題。至於如何有效預防或治療這類的後遺症，須待未來更多實證研究。

參考文獻

1. Worldometers.info D, Delaware, U.S.A. <https://www.worldometers.info/coronavirus/>. accessed 2021/07/10.
2. Yan ZP, Yang M, Lai CL: COVID-19 Vaccines: A review of the safety and efficacy of current clinical trials. *Pharmaceuticals (Basel)* 2021; 14(5): 406.
3. Mallah SI, Ghorab OK, Al-Salmi S, et al: COVID-19: breaking down a global health crisis. *Ann Clin Microbiol Antimicrob* 2021;

- 20(1): 35.
4. Nuzzo D, Vasto S, Scalisi L, et al: Post-acute COVID-19 neurological syndrome: a new medical challenge. *J Clin Med* 2021; 10(9): 1947.
 5. Ellul MA, Benjamin L, Singh B, et al: Neurological associations of COVID-19. *Lancet Neurol* 2020; 19(9): 767-83.
 6. Faried A, Dian S, Halim D, et al: The neurological significance of COVID-19: lesson learn from the pandemic. *Interdiscip Neurosurg* 2020; 22: 100809.
 7. Fotuhi M, Mian A, Meysami S, et al: Neurobiology of COVID-19. *J Alzheimers Dis* 2020; 76(1): 3-19.
 8. Liotta EM, Batra A, Clark JR, et al: Frequent neurologic manifestations and encephalopathy-associated morbidity in Covid-19 patients. *Ann Clin Transl Neurol* 2020; 7(11): 2221-30.
 9. Kumar A, Pareek V, Prasoon P, et al: Possible routes of SARS-CoV-2 invasion in brain: In context of neurological symptoms in COVID-19 patients. *J Neurosci Res* 2020; 98(12): 2376-83.
 10. Shehata GA, Lord KC, Grudzinski MC, et al: Neurological complications of COVID-19: underlying mechanisms and management. *Int J Mol Sci* 2021; 22(8): 4081.
 11. Li Z, Liu T, Yang N, et al: Neurological manifestations of patients with COVID-19: potential routes of SARS-CoV-2 neuroinvasion from the periphery to the brain. *Front Med* 2020; 14(5): 533-41.
 12. Al-Ramadan A, Rabab' h O, Shah J, et al: Acute and post-acute neurological complications of COVID-19. *Neurol Int* 2021; 13(1): 102-19.
 13. Dewanjee S, Vallamkondu J, Kalra RS, et al: Emerging COVID-19 neurological manifestations: present outlook and potential neurological challenges in COVID-19 pandemic. *Mol Neurobiol* 2021: 1-22.
 14. Harapan BN, Yoo HJ: Neurological symptoms, manifestations, and complications associated with severe acute respiratory syndrome coronavirus 2 (SARS-CoV-2) and coronavirus disease 19 (COVID-19). *J Neurol* 2021; 268(9): 3059-71.
 15. Jha NK, Ojha S, Jha SK, et al: Evidence of Coronavirus (CoV) pathogenesis and emerging pathogen SARS-CoV-2 in the nervous system: a review on neurological impairments and manifestations. *J Mol Neurosci* 2021:1-18.
 16. Garcia CAC, Sanchez EBA, Huerta DH, et al: Covid-19 treatment-induced neuropsychiatric adverse effects. *Gen Hosp Psychiatry* 2020; 67: 163-4.

17. Mao L, Jin H, Wang M, et al: Neurologic manifestations of hospitalized patients with coronavirus disease 2019 in Wuhan, China. *JAMA Neurol* 2020; 77(6): 683-90.
18. Rogers JP, Watson CJ, Badenoch J, et al: Neurology and neuropsychiatry of COVID-19: a systematic review and meta-analysis of the early literature reveals frequent CNS manifestations and key emerging narratives. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2021: jnnp-2021-326405.
19. Wijeratne T, Crewther S: Post-COVID 19 neurological syndrome (PCNS); a novel syndrome with challenges for the global neurology community. *J Neurol Sci* 2020; 419: 117179.
20. Taquet M, Geddes JR, Husain M, et al: 6-month neurological and psychiatric outcomes in 236 379 survivors of COVID-19: a retrospective cohort study using electronic health records. *Lancet Psychiatry* 2021; 8(5): 416-27.
21. Garg M, Maralakunte M, Garg S, et al: The conundrum of 'Long-COVID-19' : a narrative review. *Int J Gen Med* 2021; 14: 2491-506.
22. Garrigues E, Janvier P, Kherabi Y, et al: Post-discharge persistent symptoms and health-related quality of life after hospitalization for COVID-19. *J Infect* 2020; 81(6): e4-6.
23. Tabacof L, Tosto-Mancuso J, Wood J, et al: Post-acute COVID-19 syndrome negatively impacts health and wellbeing despite less severe acute infection. *medRxiv* 2020: 20226126.
24. Berlit P, Bosel J, Gahn G, et al: "Neurological manifestations of COVID-19" - guideline of the German society of neurology. *Neurol Res Pract* 2020; 2: 51.
25. Beghi E, Feigin V, Caso V, et al: COVID-19 infection and neurological complications: present findings and future predictions. *Neuroepidemiology* 2020; 54(5): 364-9. 🇮🇹

