

COVID-19 患者脑小血管病变机制研究进展

刘悦¹ 王琳² 李颖³ 兰惠珏⁴ 李翠萍⁵ 杨绍楠¹

(1 青岛大学附属医院神经内科,山东 青岛 266100; 2 青岛市中心医院; 3 临清市人民医院;

4 滨州医学院烟台附属医院; 5 青岛大学附属医院重症医学科)

[摘要] 大量研究发现新型冠状病毒(SARS-CoV-2)会对脑部的小血管产生潜在危害,并可能进一步导致神经系统的损伤。本文结合案例分析了 COVID-19 患者继发的不同类型脑小血管病(cerebral small vessel diseases, CSVDs)及 SARS-CoV-2 诱发 CSVDs 的机制,旨在为 CSVDs 发病机制及其预防提供新思路,并为 SARS-CoV-2 感染患者定期行颅脑影像学检查提供理论依据。

[关键词] 新型冠状病毒感染;新型冠状病毒;大脑小血管疾病;肾素-血管紧张素系统;炎症;血栓形成;发病机制;综述

[中图分类号] R563.12;R743.9

[文献标志码] A

RESEARCH ADVANCES IN THE MECHANISM OF CEREBRAL SMALL VESSEL DISEASES IN PATIENTS WITH CORONAVIRUS DISEASE 2019 LIU Yue, WANG Lin, LI Ying, LAN Huiju, LI Cuiping, YANG Shaonan (Department of Neurology, The Affiliated Hospital of Qingdao University, Qingdao 266100, China)

[ABSTRACT] A large number of studies have shown that severe acute respiratory syndrome coronavirus 2(SARS-CoV-2) can cause potential harm to cerebral small blood vessels and may further lead to nervous system injury. With reference to related cases, this article analyzes the different types of cerebral small vessel disease (CSVD) secondary to coronavirus disease 2019 and the mechanism of SARS-CoV-2 inducing CSVD, in order to provide new ideas for the pathogenesis and prevention of CSVD and a theoretical basis for regular cranial imaging examinations for patients infected with SARS-CoV-2.

[KEY WORDS] COVID-19; SARS-CoV-2; Cerebral small vessel diseases; Renin-angiotensin system; Inflammation; Thrombosis; Pathogenesis; Review

冠状病毒是一类核糖核酸病毒,这类病毒在致病机制等方面有相似的特点,但彼此之间仍存在差异^[1]。该类病毒可通过突变适应环境得以生存,因此对人类的威胁可能持续存在^[2]。近几年爆发的新型冠状病毒肺炎(COVID-19)即是由新型冠状病毒(SARS-CoV-2)引发。在结构上,SARS-CoV-2 主要由核衣壳蛋白、膜蛋白、S 蛋白和包膜蛋白构成^[1],机体被感染后,S 蛋白首先被蛋白酶分割成 S1 和 S2 两个亚基。S1 亚基的主要作用是促进病毒与受体结合,S2 亚基的主要作用是使病毒 RNA 与细胞膜融合^[3]。受体结合及膜融合是病毒感染的初始和重要步骤。

脑小血管主要包括小穿支毛细血管以及穿通和供应大脑皮质及皮质下区域的小静脉。脑小血管病(cerebral small vessel diseases,CSVDs)主要包括以下分型:小动脉硬化、脑淀粉样血管病、其他遗传性的 CSVDs、炎性和免疫学介导的 CSVDs、静脉胶原病和其他 CSVDs^[4]。SARS-CoV-2 不仅能够攻击呼吸系统,也会损伤神经系统,表现为癫痫发作、中风、脑病、精神错乱等^[5]。CSVDs 是 COVID-19 损伤神经系统的表现之一^[6]。既往研究发现,COVID-19 患者即使康复后,神经系统疾病的发病率也会显著升高^[7]。本文探讨了 COVID-19 患者继发的不同类型 CSVDs 及 SARS-CoV-2 诱发 CSVDs 的机制,现总结报告如下。

1 COVID-19 和 CSVDs 的关系

1.1 COVID-19 和伴有皮质下梗死和白质脑病的常染色体显性遗传性脑动脉疾病(CADASIL)的关系

CADASIL 是由 NOTCH3 基因突变所致的人类单基因疾病^[8],该患者的主要特征是复发性缺血性卒中、认知障碍和情绪障碍等^[9],发病机制主要是内皮功能障碍及血流动力学改变^[9-10]。SARS-CoV-2 病毒的感染会导致肾素-血管紧张素系统(RAS)的激活及炎症因子释放,从而致血管内皮功能障碍,进一步导致卒中的发生^[11];同时 SARS-CoV-2 的感染也阻碍了脑内少突胶质细胞分化,进而导致脑组织慢性脱髓鞘的发生^[12];病毒感染肺组织后,还可使肺功能下降,机体缺氧,同时,CADASIL 患者由于 NOTCH3 基因突变导致的细胞内内质网功能障碍,使细胞对缺氧特别敏感,细胞缺氧进一步促进凋亡途径的激活^[9]。研究也证明 CADASIL 患者缺血性中风的风险显著增高^[10]。

CRUCIANI 等^[10]及 TRIFAN 等^[11]各报道了 1 例 CADASIL 患者在感染 SARS-CoV-2 以后出现新发卒中的情况;ZHANG 等^[13]以及 RAJENDRAN 等^[14]也分别报道了 1 例 COVID-19 患者在感染 SARS-CoV-2 期间脑内多处出现梗死灶,结合脑磁共振图像及临床表现,并经基因检测最终确诊为 CADASIL。针对以上报道分析,CADASIL 的发病或复发可能与 SARS-CoV-2 感染有关。

1.2 COVID-19 和脑微出血(CMBs)的关系

高血压和脑淀粉样血管病是 CMBs 最常见病因^[15]。

[收稿日期] 2023-07-29; **[修订日期]** 2023-09-18

[基金项目] 国家自然科学基金资助项目(82001251)

[通讯作者] 杨绍楠,Email: yangshaonan@qdu.edu.cn;刘悦和王琳为共同第一作者

CMBs 的主要发病机制为脑内小动脉硬化导致血管压力增高,进而导致血管内皮细胞损伤^[16]。在 COVID-19 爆发期间,许多 COVID-19 患者脑部磁敏感加权成像结果发现有 CMBs,同时 COVID-19 患者的神经病理学尸检报告也发现,大量患者脑部有微血栓和急性出血性梗死^[17]。但 COVID-19 对 CMBs 的影响目前并不明确,有如下几种假说:①可能与低氧血症有关^[18-19]。部分 COVID-19 患者在发生急性呼吸窘迫综合征 (ARDS) 后行脑磁共振扫描,发现 CMBs 病灶,推测可能与缺氧导致的血脑屏障破坏有关^[19-20]。②可能与微血管病有关^[17-18]。SHOSKES 等^[21]报道了 1 例同时伴有抗心磷脂抗体阳性和紫癜性皮疹的 COVID-19 患者,其脑磁共振图像提示脑部有弥漫性微出血,皮肤活检显示真皮血管小腔内有血栓性血管病变,这些临床特征均提示该患者又继发了微血管病变,可能与病毒感染诱发的一系列的炎症反应有关。同时,在 COVID-19 并 CMBs 患者的尸检中,也观察到在脑血管壁内有炎症浸润^[17]。

SABINO 等^[8]报道了 1 例 SARS-CoV-2 感染后同时继发 CADASIL 和 CMBs 的患者,脑磁共振图像显示中央前回皮质下和半卵圆中心区域有对称的 T₂ 高信号及小点状出血灶。由于 CADASIL 与 CMBs 两种疾病的发病均与缺氧有关,因此当 CADASIL 或 CMBs 患者感染 SARS-CoV-2 后,应需格外注意其神经系统并发症发生情况。

1.3 COVID-19 和中枢神经系统血管炎(CNSV)的关系

CNSV 是累及中枢神经系统内中小型动脉的一类疾病,且病毒感染是该疾病的一大触发机制^[22]。VASCHETTO 等^[23]报道了 1 例 COVID-19 患者继发 CNSV 的病例。患者感染 SARS-CoV-2 后入院,后出现 ARDS,在 ARDS 好转后患者仍处于昏迷状态;行脑磁共振检查显示患者的顶叶、顶枕区以及脑桥水平的皮质存在一些信号限制,提示存在皮质炎症和亚急性期缺血;行腰椎穿刺后发现脑脊液蛋白量较高,提示可能存在 CNSV。大剂量激素冲击治疗后神经功能显著恢复,支持了 CNSV 的诊断结果。在 COVID-19 流行期间,SARS-CoV-2 感染后出现 CNSV 的病例报道很多,但均未进行脑活检。SARS-CoV-2 入侵人体后均会产生血管内皮损伤、凝血功能障碍以及过度炎症反应等情况,这些情况均可以导致中枢神经系统的损伤。这可以用来解释为什么 COVID-19 患者容易诱发 CNSV。

1.4 COVID-19 和血管周围间隙(PSV)变化的关系

PSV 是大脑中充满液体的小空隙,PSV 内的液体主要在人体睡眠期间被清除^[24]。研究表明在感染 SARS-CoV-2 后,大脑中 PVS 的大小和数目会有所增加^[25]。DEL BRUTTO 等^[24]的一项研究表明 COVID-19 幸存者大脑中 PVS 扩大且睡眠质量明显恶化。这可能是由于患者睡眠时间较短导致 PSV 内液体无法有效清除所致。

2 SARS-CoV-2 感染诱发 CSVD 的机制

目前,SARS-CoV-2 感染诱发 CSVDs 的机制并不十分清楚,但 RAS、炎症、血栓形成、病毒的神经营养特性及细胞

缺氧等都发挥着重要的作用。在目前的研究结果中,RAS 机制占主导地位。但 SARS-CoV-2 感染诱发 CSVDs 的机制比较复杂,应该是多种机制共同作用的结果。

2.1 RAS

RAS 途径主要是指肾素刺激血管紧张素原 (AGT) 产生血管紧张素 I (Ang I) 途径。血管紧张素转化酶 (ACE) 催化 Ang I 产生 Ang II,Ang II 与血管内皮上相关受体 (如 Ang II 1 型受体) 结合可致血管收缩^[26-27]。病毒进入呼吸道后,SARS-CoV-2 的受体结合结构域靶向与肺泡 2 型上皮细胞内的 ACE2 结合并不断进行增殖^[28]。该靶向过程可以诱发炎症因子、黏附分子的释放,进而导致内皮功能障碍以及凝血级联反应^[1]。ACE2 可将 Ang II 分解成 Ang1-7。由于 SARS-CoV-2 中的受体结合结构域与 ACE2 结合,细胞中 ACE2 的表达显著下调,导致 Ang1-7 水平下调,在 ACE 的作用下反而生成更多的 Ang II^[27]。上述过程可以导致患者血压升高,增加急性脑出血的风险。同时,Ang II 水平升高可促进神经细胞凋亡,致神经退行性病变^[1]。Ang1-7 在大脑局部发挥抗炎、抗氧化和血管舒张作用。随着 Ang1-7 水平的下调,上述作用也随之减弱。ACE2 可以减少血小板聚集和 NO 释放,发挥显著的抗血栓作用。随着 ACE2 的减少,抗血栓作用也随之下降,进而导致凝血级联反应的发生^[27]。在 COVID-19 患者中,RAS 失衡是诱发血管病变的重要机制。RAS 途径流程图详见图 1。

ACE2 受体也在肾脏、心脏、脑及肠道等多部位表达^[7]。SARS-CoV-2 与脑血管内皮细胞相互作用破坏血脑屏障,血脑屏障破坏可以增加 CSVDs 的发生风险^[1]。另外,SARS-CoV-2 还可以经血行途径到达大脑,进入血液循环后活化炎症细胞、释放炎症因子导致血管内皮功能障碍^[29]。SARS-CoV-2 也可导致心肌细胞损伤,导致心律失常、心力衰竭和心内血栓形成^[30-31]。随后的低灌注限制了脑内血液供应,引发脑部缺血^[12]。心律失常会导致血源性血栓形成,进而导致脑栓塞的发生。

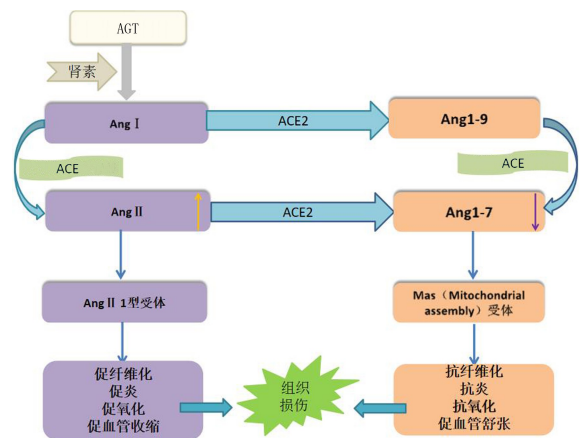


图 1 RAS 系统功能流程图

2.2 炎症和血栓形成

SARS-CoV-2 进入人体会使循环细胞 (巨噬细胞、中性粒细胞、内皮细胞和血小板) 活化并释放炎症因子 (如 IL-1、

IL-6)及黏附分子(如 VCAM-1、ICAM-1)^[31]。其中 IL-1 可以引发发热、全身性炎症反应和组织破坏^[1];IL-6 与受体结合,可增加黏附分子的表达,促进炎症细胞积累使炎症因子持续释放^[32]。内皮细胞的损伤及炎症因子释放均会导致活性氧的产生^[33]。活性氧的激活导致脑血管内皮功能障碍及斑块进展,形成正反馈循环^[34]。血小板活化可以聚集大量的炎症细胞,导致脑内微血栓形成^[30]。在这种高炎症状态下,局部激活的血小板诱导中性粒细胞胞外陷阱的释放,进而激活外部凝血级联反应,导致凝血酶形成^[27]。中性粒细胞胞外陷阱诱导促凝反应,并在引发动脉和静脉血栓形成中起关键作用。

外来病毒的入侵通常伴随着凝血功能的激活,一定程度上有助于局部感染的控制。但过度及广泛的凝血功能激活可导致弥散性血管内凝血^[35]。在 SARS-CoV-2 感染的背景下,血液内 IL-6 以及内皮细胞的激活可以促进组织因子(TF)的表达^[36]。TF 是病毒感染中凝血激活的关键介质^[35]。在 TF 诱导的外源性凝血途径中,TF 与因子 VII a 结合形成 TF-VII a 复合酶,该酶通过激活 IX 和 X 因子来启动血液凝固。随后活化的 X 因子被组装成凝血酶原酶,将凝血酶原转化为凝血酶,凝血酶激活纤维蛋白原,最终产生纤维蛋白凝块^[36]。此外,病毒衍生的多磷酸盐可能会在凝血途径中诱导因子 XII 的活化,从而放大下游凝血级联反应的内在途径^[1]。凝血级联反应流程图见图 2。

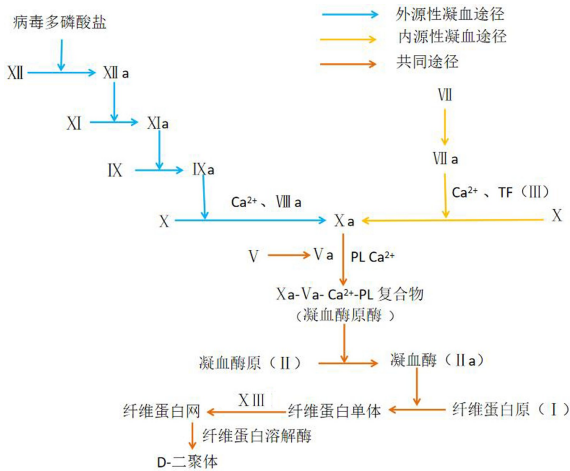


图 2 凝血级联反应流程图

脑内皮细胞的破坏、细胞因子及炎症细胞的激活以及凝血级联反应的发生,这三者之间相互促进,形成正反馈循环,最终导致脑内血栓的形成,引发缺血性脑卒中。但是倘若凝血级联反应过度激活,则会发生凝血功能障碍,造成多器官出血的发生。

2.3 病毒的神经营养特性

通过对确诊为病毒性脑炎的 COVID-19 患者脑脊液进行基因测序证实了脑脊液中存在 SARS-CoV-2^[37],表明 SARS-CoV-2 可以直接入侵神经系统。SARS-CoV-2 还可通过嗅神经、肠神经元的逆行轴突^[12]、脉管系统、淋巴系统^[37]等不同途径进入中枢神经系统,从而引发神经细胞的后续免疫反应。COVID-19 患者嗅觉味觉的丧失就是由于病毒逆

行感染导致的。

2.4 缺氧

SARS-CoV-2 通过使肺泡塌陷及破坏肺泡与毛细血管之间的上皮-内皮细胞屏障导致机体缺氧。对 COVID-19 死亡患者的尸检发现,肺的微血管内有血栓形成,这进一步加重患者缺氧^[35]。缺氧使会酸性物质积累,从而导致脑血流量降低,严重的缺氧还会导致脑实质结构和功能的破坏^[1]。SARS-CoV-2 直接或间接感染肺泡、心脏、平滑肌及神经元等的机制详见图 3。

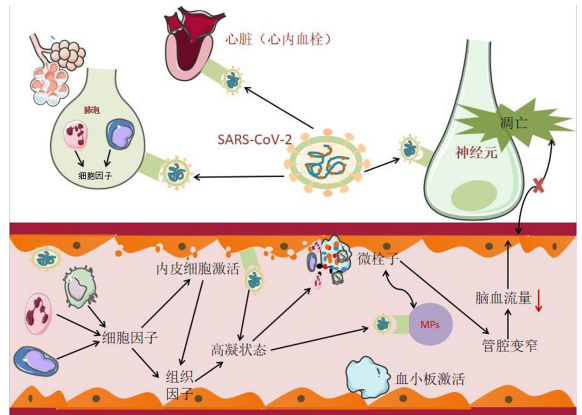


图 3 SARS-CoV-2 直接或间接感染肺泡、心脏、平滑肌及神经元的机制示意图

3 结论

SARS-CoV-2 对脑小血管有着不可逆的影响,及时发现 SARS-CoV-2 对脑小血管的影响并积极预防与处理是神经内科医生应持续关注的问题。对患 COVID-19 且合并神经系统症状的患者,应行脑磁共振等相关检查,并尽早用药以控制病情进展,以减少不良预后的发生。

作者声明:刘悦、李颖、兰惠玦、李翠萍、杨绍楠参与了研究设计;刘悦、王琳参与了论文的写作和修改。所有作者均阅读并同意发表该论文,且均声明不存在利益冲突。

[参考文献]

- [1] CHE MOHD NASSIR C M N, HASHIM S, WONG K K, et al. COVID-19 infection and circulating microparticles-reviewing evidence as microthrombotic risk factor for cerebral small vessel disease[J]. Mol Neurobiol, 2021, 58(8): 4188-4215.
- [2] YESUDHAS D, SRIVASTAVA A, GROMIHA M M. COVID-19 outbreak: History, mechanism, transmission, structural studies and therapeutics[J]. Infection, 2021, 49(2): 199-213.
- [3] WANG Q H, ZHANG Y F, WU L L, et al. Structural and functional basis of SARS-CoV-2 entry by using human ACE2 [J]. Cell, 2020, 181(4): 894-904.e9.
- [4] LI Q A, YANG Y, REIS C, et al. Cerebral small vessel disease[J]. Cell Transplant, 2018, 27(12): 1711-1722.
- [5] MAO L, JIN H J, WANG M D, et al. Neurologic manifesta-

- tions of hospitalized patients with coronavirus disease 2019 in Wuhan, China[J]. *JAMA Neurol*, 2020,77(6):683-690.
- [6] FRISULLO G, BELLAVIA S, SCALA I, et al. Stroke and COVID19; Not only a large-vessel disease[J]. *J Stroke Cerebrovasc Dis*, 2020, 29(10):105074.
- [7] CANNISTRARO, R.J., M. BADI, B.H. EIDELMAN, et al. CNS small vessel disease; A clinical review[J]. *Neurology*, 2019,92(24):1146-1156.
- [8] SABINO J V, GONÇALES E S L, REIS F. COVID-19-associated leukoencephalopathy and brain microhemorrhages [J]. *Rev Soc Bras Med Trop*, 2021,54:e0469.
- [9] LOCATELLI M, PADOVANI A, PEZZINI A. Pathophysiological mechanisms and potential therapeutic targets in cerebral autosomal dominant arteriopathy with subcortical infarcts and leukoencephalopathy (CADASIL) [J]. *Front Pharmacol*, 2020,11:321.
- [10] CRUCIANI A, PILATO F, ROSSI M, et al. Ischemic stroke in a patient with stable CADASIL during COVID-19; A case report[J]. *Brain Sci*, 2021,11(12):1615.
- [11] TRIFAN G, HILLMANN M, TESTAI F D. Acute stroke as the presenting symptom of SARS-CoV-2 infection in a young patient with cerebral autosomal dominant arteriopathy with subcortical infarcts and leukoencephalopathy[J]. *J Stroke Cerebrovasc Dis*, 2020, 29(10):105167.
- [12] HASCUP E R, HASCUP K N. Does SARS-CoV-2 infection cause chronic neurological complications? [J]. *GeroScience*, 2020,42(4):1083-1087.
- [13] ZHANG T S, HIRSH E, ZANDIEH S, et al. COVID-19-associated acute multi-infarct encephalopathy in an asymptomatic CADASIL patient [J]. *Neurocrit Care*, 2021, 34 (3): 1099-1102.
- [14] RAJENDRAN I, NATARAJAN M D, NARWANI P, et al. A case of cerebral autosomal dominant arteriopathy with subcortical infarcts and leukoencephalopathy (CADASIL) presenting as post-infectious manifestation of SARS-CoV-2 infection [J]. *BJR Case Rep*, 2021,7(3):20210020.
- [15] REDDY S T, SAVITZ S I. Hypertension-related cerebral microbleeds[J]. *Case Rep Neurol*, 2020,12(3):266-269.
- [16] WADI L C, GRIGORYAN M M, KIM R C, et al. Mechanisms of cerebral microbleeds[J]. *J Neuropathol Exp Neurol*, 2020,42(2):1093-1099.
- [17] KIRSCHENBAUM D, IMBACH L L, RUSHING E J, et al. Intracerebral endotheliitis and microbleeds are neuropathological features of COVID-19 [J]. *Neuropathol Appl Neurobiol*, 2021,47(3):454-459.
- [18] LERSY F, WILLAUME T, BRISSET J C, et al. Critical illness-associated cerebral microbleeds for patients with severe COVID-19; Etiologic hypotheses[J]. *J Neurol*, 2021, 268(8): 2676-2684.
- [19] FITSIORI A, PUGIN D, THIEFFRY C, et al. COVID-19 is associated with an unusual pattern of brain microbleeds in critically ill patients[J]. *J Neuroimaging*, 2020,30(5):593-597.
- [20] CORRÊA D G, DA CRUZ L C H. Critical illness-associated brain microhemorrhages in a child with multisystem inflammatory syndrome secondary to coronavirus disease 2019[J]. *Pediatr Neonatol*, 2021,62(3):329-330.
- [21] SHOSKES A, MIGDADY I, FERNANDEZ A, et al. Cerebral microhemorrhage and purpuric rash in COVID-19; The case for a secondary microangiopathy [J]. *J Stroke Cerebrovasc Dis*, 2020, 29(10):105111.
- [22] HAJJ-ALI R, CALABRESE L. Primary angiitis of the central nervous system[J]. *Autoimmun Rev*, 2013,12(4):463-466.
- [23] VASCHETTO R, CENA T, SAINAGHI P P, et al. Cerebral nervous system vasculitis in a Covid-19 patient with pneumonia [J]. *J Clin Neurosci*, 2020,79:71-73.
- [24] DEL BRUTTO O H, MERA R M, COSTA A F, et al. Long coronavirus disease-related persistent poor sleep quality and progression of enlarged perivascular spaces. A longitudinal study[J]. *Sleep*, 2022,45(9):zsc168.
- [25] LANGAN M T, SMITH D A, VERMA G, et al. Semi-automated segmentation and quantification of perivascular spaces at 7 tesla in COVID-19[J]. *Front Neurol*, 2022,13:846957.
- [26] SHUKLA A K, BANERJEE M. Angiotensin-converting-enzyme 2 and renin-angiotensin system inhibitors in COVID-19; An update[J]. *High Blood Press Cardiovasc Prev*, 2021, 28 (2):129-139.
- [27] SAGRIS D, PAPANIKOLAOU A, KVERNLAND A, et al. COVID-19 and ischemic stroke[J]. *Euro J Neurology*, 2021, 28(11):3826-3836.
- [28] GHEBLAWI M, WANG K M, VIVEIROS A, 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 (10):1456-1474.
- [29] WENZEL J, LAMPE J, MÜLLER-FIELITZ H, et al. The SARS-CoV-2 main protease Mpro causes microvascular brain pathology by cleaving NEMO in brain endothelial cells[J]. *Nat Neurosci*, 2021, 24(11):1522-1533.
- [30] STEIN L K, MAYMAN N A, DHAMOON M S, et al. The emerging association between COVID-19 and acute stroke[J]. *Trends Neurosci*, 2021,44(7):527-537.
- [31] LIU N Y, JIANG X F, LI H. The viral hypothesis in Alzheimer's disease; SARS-CoV-2 on the cusp [J]. *Front Aging Neurosci*, 2023,15:1129640.
- [32] AKHMEROV A, MARBÁN E. COVID-19 and the heart[J]. *Circ Res*, 2020,126(10):1443-1455.
- [33] BARNES T C, ANDERSON M E, MOOTS R J. The many faces of interleukin-6; The role of IL-6 in inflammation, vasculopathy, and fibrosis in systemic sclerosis [J]. *Int J Rheumatol*, 2011:721608.
- [34] BROWN D I, GRIENGLING K K. Regulation of signal transduction by reactive oxygen species in the cardiovascular system [J]. *Circ Res*, 2015,116(3):531-549.

• 病例报告 •

丙戊酸钠脑病 2 例报道

侣静瑶 韩大勇

(哈尔滨医科大学附属第一医院神经外科, 哈尔滨 150001)

患者 1: 女, 50 岁。因“头痛伴视力不清 30 余天”收入院。患者既往健康, 神志清楚, 无癫痫发作史, 肝功能正常。颅脑 CT 及 MRI 检查示左侧颞部脑膜瘤, 最大直径 4 cm, 并于入院后第 7 天开颅切除肿瘤, 患者术后以 3 mL/h 的流量泵注生理盐水 50 mL 加丙戊酸钠注射液 1 000 mg 预防癫痫发作。给药后第 1 天, 患者无异常。给药后第 5 天, 患者出现呕吐, 意识不清, 伴有癫痫发作、手脚笨拙、行为异常、烦躁等症状。格拉斯哥昏迷评分(GCS) 10 分, 血氨浓度为 321 $\mu\text{mol/L}$, 双侧瞳孔直径约 3 mm, 等大, 对光反射减弱。其他检查结果均正常, 确诊为丙戊酸钠脑病(VHE)。确诊后患者立即停止丙戊酸钠注射, 并积极进行降血氨及其他对症治疗。出院时神志清楚, 无神经功能异常。

患者 2: 女, 61 岁, 主诉“发热, 头痛 7 d”。既往无特殊病史或家族病史, 且神志清楚, 无癫痫发作史, 肝功能正常。术前颅脑 CT 及 MRI 检查示右顶叶蛛网膜囊肿, 最大直径 4 cm。并于入院后第 8 天开颅切除囊肿。患者术后以 3 mL/h 的流量泵注生理盐水 50 mL 加丙戊酸钠注射液 900 mg 预防癫痫发作。给药第 1 天患者左侧肢体抽搐 1 次。第 2 天改为口服德巴金 500 mg, 每天 2 次, 预防癫痫发作。第 4 天开始患者四肢活动缓慢, GCS 评分 11 分。双侧瞳孔直径 3 mm, 等大, 对光反射减弱。颅脑 CT 及其他检查结果均未见异常, 血氨浓度为 226 $\mu\text{mol/L}$, 确诊为 VHE, 立即停止丙戊酸钠注射, 并积极进行降血氨及其他对症治疗。2 d 后患者意识逐渐好转, 出院时神志清楚, 无神经功能异常。

讨论 目前国内统计, 丙戊酸钠预防癫痫引起 VHE 的发病率约为 2.52%^[1]。1980 年以来, 该病国内外均以个案报道为主^[2], 因为开颅后引起的 VHE 报道较少。VHE 的发病机制目前尚不明确, KUMAR 等^[3]认为丙戊酸钠引起 VHE 原因可能为: 丙戊酸钠抑制了鸟氨酸循环中的限速酶氨甲酰磷酸合成酶 1 的活性; 丙戊酸-辅酶 A 或相关复合物抑制了线粒体尿素生成; 丙戊酸-肉碱酯导致了相应肉碱酯减少, 氨的浓度增加。丙戊酸钠是各类型癫痫病的预防及治疗的一线药物^[4], 但在使用期间可能会出现非常罕见的严重不良反应, 即 VHE, 但该药对肝脏无损伤作用^[5]。该病患者临床上多表现为恶心、呕吐、癫痫频繁发作^[6]。

VHE 的临床表现与颅内压增高的临床表现十分相似, 易被误诊, 两者的区别是颅内压增高会引起患者一侧或双侧瞳孔放大, 光感下降或消失, 还会有心率降低、呼吸减慢、血压增高等, 而 VHE 患者无上述临床体征。因此, 正确的认识 VHE 并及时诊疗至关重要。

[收稿日期] 2023-09-29; [修订日期] 2023-11-18

[基金项目] 国家自然科学基金青年项目(81402062)

[通讯作者] 侣静瑶, Email: 1367558596@qq.com

首先应全面及时做好相关检查, 如血液生化、丙戊酸钠浓度、血氨、肝功能、血气分析等。本研究中患者 1 给药后第 5 天发现血氨增高, 并出现严重的呼吸性碱中毒。患者及时进行给氧和排氨处理 2 d 后, 逐渐恢复正常。医护人员应在用药前向患者及其家属详细介绍用药后可能出现的不良反应及应对措施, 这样可以提高患者治疗的依从性, 提高治疗质量。

频繁的癫痫发作也是 VHE 的临床表现之一, 患者反应迟钝, 行为异常, 增加了发生意外的可能性, 所以一定要做好防护措施。为了避免发生意外, 此类患者均应设有专人陪护, 对于行为异常的患者建议对其进行保护性束缚, 收拾床边的一切物品, 以免误伤、误食。

综上所述, 提高医护人员对 VHE 的认识水平, 及时发现 VHE 症状并早期治疗, 避免误诊和延误治疗, 对患者早日康复非常重要。

[关键词] 丙戊酸; 脑疾病; 药物相关性副作用和不良反应; 病例报告

[中图分类号] R742

[文献标志码] B

作者声明: 所有作者均参与了论文的研究设计、写作和修改。所有作者均阅读并同意发表该论文, 且均声明不存在利益冲突。

[参考文献]

- [1] LEWIS C, TESAR G E, DALE R. Valproate-induced hyperammonemic encephalopathy in general hospital patients with one or more psychiatric disorders[J]. Psychosomatics, 2017, 58(4): 415-420.
- [2] 崔海珍, 王华. 丙戊酸钠致高氨血症脑病和癫痫加重 1 例[J]. 中国药物应用与监测, 2021, 18(3): 204-206.
- [3] KUMAR M D, RAMOSDO R. Differential ammonia decay kinetics indicates more than one concurrent etiological mechanism for symptomatic hyperammonemia caused by valproate overdose[J]. Indian J Pharmacol, 2014, 46(3): 345-347.
- [4] 潘红日, 陈渊, 毛天明. 丙戊酸钠致高血氨性脑病 12 例临床分析[J]. 浙江创伤外科, 2021, 26(3): 516-517.
- [5] 杨雨鸣, 赵勇, 王景霞, 等. 银杏叶提取物通过 UCP2/SIRT3 通路改善大鼠脑缺血-再灌注损伤[J]. 神经解剖学杂志, 2023, 39(2): 187-193.
- [6] 高敏, 片莹, 张敬军. 抗癫痫药物性脑病研究进展[J]. 中国神经精神疾病杂志, 2023, 49(3): 184-188.

(本文编辑 耿波 厉建强)

(上接第 563 页)

[35] CASAS R, CASTRO-BARQUERO S, ESTRUCH R, et al. Nutrition and cardiovascular health[J]. Int J Mol Sci, 2018, 19(12): 3988.

[36] MACKMAN N, ANTONIAK S, WOLBERG A S, et al. Coagulation abnormalities and thrombosis in patients infected

with SARS-CoV-2 and other pandemic viruses[J]. Arterioscler Thromb Vasc Biol, 2020, 40(9): 2033-2044.

[37] ZHANG M, ZHOU L Y, WANG J, et al. The nervous system—a new territory being explored of SARS-CoV-2[J]. J Clin Neurosci, 2020, 82(Pt A): 87-92.

(本文编辑 耿波 厉建强)