

新型冠状病毒感染相关神经系统并发症的评估与管理临床指引

国家传染病医学中心，国家神经疾病医学中心，复旦大学循证医学中心

《新型冠状病毒感染相关神经系统并发症的评估与管理临床指引》编制组

推荐意见：

新型冠状病毒（后文简称新冠病毒）感染患者神经系统并发症常见，需要神经系统专科评估的并发症包括：急性脑病、脑血管病、脑/脊髓炎、吉兰-巴雷综合征等。

应对处于新冠病毒感染同时或者感染后 6 周之内出现急性脑病、脑血管病、脑/脊髓炎、吉兰巴雷综合征等疾病临床表现的患者进行神经系统专科评估。

新型冠状病毒感染相关神经系统并发症的评估包括：脑/脊髓 MRI 检查、脑脊液检查、神经电生理检查、病原学检查（脑脊液新冠病毒核酸、二代测序）、血清和脑脊液抗神经细胞抗体或 AQP4、MOG、GFAP 抗体检查、血和脑脊液细胞因子检查。治疗上应根据不同的疾病和致病机制制定包括免疫治疗、新冠病毒感染治疗在内的管理方案，脑血管病的治疗还应包括再灌注治疗、抗血小板聚集或抗凝治疗及其他二级预防治疗。

急性脑病

危重症新冠病毒感染患者常见急性脑病，原因包括其他明确系统性病因，如中毒性代谢性脑病、药物作用、循环呼吸功能衰竭等；也可能是其他重叠神经系统疾病的首发特征和/或临床组成部分。

应对引起急性脑病的危险因素或病因进行筛查，建议常规完善头颅 MRI 以及时发现或排除脑血管病、中枢神经系统感染/炎性疾病、非惊厥性癫痫持续状态、或可逆性后部脑病、可逆性胼胝体压部综合征等特殊脑病综合征。同时完善脑电图、脑脊液检查（包含新冠病毒核酸）、寡克隆区带、血和脑脊液细胞因子水平检查以进一步明确病理生理过程。治

疗上对继发于其他明确系统性病因的急性脑病积极处理原发疾病；渗透性脱髓鞘综合征是一种与低钠相关的严重的代谢性脑病，累及部位除了桥脑（桥脑中央髓鞘溶解）之外，还可以累及基底节与大脑皮质；避免过快的补钠可以减少渗透性脱髓鞘综合征的发生。对于经临床、影像、脑脊液评估后,考虑为继发于全身炎症反应或中枢神经系统免疫机制介导的脑病，推荐糖皮质激素、静脉注射人免疫球蛋白（IVIG）或血浆置换治疗。在糖皮质激素、IVIG、血浆置换无效，且患者血或脑脊液 IL-6 明显升高的情况下，可考虑使用 IL-6 抑制剂治疗。

脑血管病

新冠病毒感染患者可并发脑卒中，包括缺血性脑卒中（包括脑静脉系统血栓形成）、脑出血等。如怀疑合并脑卒中，诊疗流程应与常规急性脑卒中相同，包括评估再灌注治疗（静脉溶栓、动脉取栓等）与抗栓治疗。对于有抗凝指征的缺血性脑卒中患者应早期启动抗凝治疗；对于其他缺血性脑卒中患者，无论有无新冠病毒感染，一般都需尽早使用抗血小板聚集药物，并开始二级预防治疗。

脑/脊髓炎

新冠病毒感染可并发脑膜脑炎，亦有并发自身免疫性脑炎、急性播散性脑脊髓炎/急性坏死出血性白质脑炎、急性脊髓炎、急性坏死性脑炎/急性出血性坏死性脑炎的神经系统炎性或脱髓鞘病的多个病例报道。

神经和呼吸、感染、ICU 等相关科室医师在接诊新冠病毒感染患者时，应对可能发生的上述神经系统并发症保持警惕。对疑似脑/脊髓炎患者建议完善头颅/脊髓 MRI 等影像学检查；脑电图、诱发电位等电生理检查；在患者配合情况下行腰椎穿刺检查，送检脑脊液常规、生化，寡克隆区带，新冠病毒核酸，细胞因子水平，血清和脑脊液抗神经细胞抗体或 AQP4、MOG、GFAP 抗体检查等。对于脑/脊髓炎患者，应

接受甲基强的松龙冲击治疗或 IVIG、血浆置换治疗，若疗效不佳可采用联合治疗。在糖皮质激素、IVIG、血浆置换无效，且患者血或脑脊液 IL-6 明显升高的情况下，可考虑使用 IL-6 抑制剂治疗。

吉兰-巴雷综合征

新冠病毒感染可并发吉兰-巴雷综合征，包括 Miller Fisher 综合征。对感染后 1-3 周出现的四肢对称性麻木无力，伴或不伴颅神经病变如面瘫者，需考虑吉兰巴雷综合征可能。对疑似吉兰-巴雷综合征患者建议完善肌电图(包括常规肌电图和神经传导速度)、脑脊液检查、血清神经节苷脂抗体等检查。治疗上应选择 IVIG 或血浆置换作为一线方案。

新冠病毒感染治疗

对具有神经系统并发症的新冠病毒感染患者，无抗病毒药物使用禁忌证时，可予抗病毒治疗。建议关注与治疗神经系统并发症药物间的相互作用，实施个体化药物选择，避免不同药物相互作用禁忌的发生。对考虑为新冠病毒感染后免疫介导的神经系统并发症患者，若新冠病毒感染本身无使用新冠病毒感染治疗药物指征，不建议使用新冠病毒感染治疗药物。

抗血小板聚集、抗凝治疗

对已在使用抗凝或抗血小板聚集药物治疗基础病的新冠病毒感染神经系统并发症患者应继续使用这些药物；但若患者未使用相关药物，则不推荐抗凝或抗血小板聚集治疗非脑卒中新冠病毒感染相关神经系统并发症，除非新冠病毒感染本身需要抗凝、抗血小板聚集治疗。

目录

新型冠状病毒感染相关神经系统并发症的评估与管理临床指引.....	1
引言	5
急性脑病	6
1. 流行病学.....	6
2. 临床、实验室、影像表现.....	6
3. 评估与管理.....	7
4. 预后.....	9
脑血管病	10
1. 流行病学.....	10
2. 评估与管理:.....	10
脑/脊髓炎	13
1. 流行病学及致病机制.....	13
2. 临床表现.....	13
3. 评估与管理.....	15
吉兰-巴雷综合征（GUILLAIN-BARRE SYNDROME GBS）	17
1. 流行病学.....	17
2. 临床表现.....	17
3. 评估与管理.....	17
神经系统并发症新冠病毒感染治疗	19
神经系统并发症抗血小板聚集、抗凝治疗	21

引言

2019 年末，一种新型冠状病毒导致的疾病在全世界迅速传播，世界卫生组织将其命名为 2019 冠状病毒病(coronavirus disease 2019, COVID-19)，并在 2020 年 3 月 11 日宣布 COVID-19 为大流行疾病。目前对 COVID-19 的认识正在不断深入，因为最新的新冠病毒流行毒株存在大量无症状感染者，2022 年 12 月我国将该病的名称改为新型冠状病毒感染（后文简称新冠病毒感染）。

神经系统并发症常常出现在新冠病毒感染患者中[1-3]，研究报道神经系统并发症在中国、欧洲和美国的不同新冠病毒感染人群中的发生率超过 1/3[1, 2, 4]，发生率随地理区域和患者特征不同而不同[5]。有研究报道超 80%的住院患者可能在病程中出现神经系统症状[4]，并且重型新冠病毒感染患者常合并较多的神经系统并发症[1, 6]。常见的新冠病毒感染相关神经系统并发症包括嗅觉减退、头痛、肌痛、头晕、味觉障碍等非特异性症状[7]；特异性的需要神经系统专科评估及管理的并发症包括急性脑病、脑血管病、脑/脊髓炎、吉兰-巴雷综合征（Guillain-Barre syndrome, GBS）等[7-10]。

本专题将讨论新冠病毒感染相关神经系统并发症患者的专科评估与管理。关于神经系统并发症患者评估及管理策略的数据仍在不断丰富，本文介绍的方法是基于迅速发展的证据基础。此外，医生在选择治疗方案时，应考虑到患者个体情况及当地可用资源。

急性脑病

急性脑病是指在大脑中迅速发展(通常在几小时到几天内, 不超过 4 周)的病理生理学过程, 可表现为谵妄、意识水平下降、昏迷、与基线对比变化的认知状态[11]。新冠病毒感染相关的急性脑病需满足以下条件: 1)新冠病毒感染的可靠诊断 (WHO 推荐针对新冠病毒的检测方法和 WHO 很可能或可能新冠病毒感染的诊断标准[12]; 2) 厘清感染和症状发作的时间线索; 3)排除其他病因, 如原发性器官功能障碍、中毒或者原发性自身免疫性疾病; 4)在临床检查和评估中, 鉴别继发于全身新冠病毒感染导致的脑功能障碍[13]。

1.流行病学

急性脑病是新冠病毒感染住院患者中最常见的神经系统并发症[14], 全球健康研究网络平台 TriNetX 新冠病毒感染数据库分析显示 2020 年 1 月 20 至 6 月 29 日期间, 12,601 例新冠病毒感染住院患者中, 急性脑病患者占比 8.7% (1092 例) [15]。另一项多中心研究显示在 509 例连续入院的新冠病毒感染患者中, 急性脑病的发生率为 31.8%[4]。急性脑病患者较一般新冠病毒感染患者而言具有以下特点: 年龄更大、从症状发作到住院的时间更短、更可能是男性, 更可能有危险因素(包括神经系统疾病、肥胖、慢性阻塞性肺病、癌症、脑血管病、慢性肾脏病、糖尿病、血脂异常、心脏疾病、肝脏疾病、高血压或吸烟等病史)[4, 15]。

2.临床、实验室、影像表现

临床特点: 急性脑病可以表现为明显谵妄和需要镇静的激越, 也可能发生嗜睡和意识水平下降[1], 有报道可见锥体束征及锥体外系表现[6, 16], 亦有报道可见癫痫发作[17]。

脑电图：急性脑病的脑电图通常是非特异性的，大部分显示为弥漫性慢活动，特别是双额叶，亦有正常脑电表现[18-20]。

脑脊液检查：急性脑病脑脊液检查结果不具特异性。2020 年一项队列研究显示，新冠病毒感染相关急性脑病患者脑脊液细胞学检查通常为正常(无白细胞、红细胞 $<5\times 10^6$ 个/L)，糖、氯化物、蛋白不会有显著改变。25 名患者完善了脑脊液新冠病毒核酸检测，仅 1 名患者为阳性；13 名患者发现 4 型寡克隆区带，无 2 或 3 型[20]。脑脊液白细胞计数升高的患者应进一步评估是否存在脑炎或其他疾病。

脑 MRI：在新冠病毒感染相关急性脑病患者中报道了一系列神经影像学异常，2020 年一项队列研究在 118 例具有急性脑病表现的新冠病毒感染患者中完善了 28 例脑 MRI 检查，发现 8 例患者出现脑实质异常（主要是白质异常），7 例患者出现白质微出血，17 例(60.7%)患者表现为蛛网膜下腔 FLAIR 和 T1 增强高信号，17/26 例(65.4%)患者脑灌注 MRI 提示脑血流量异常[20]。

3.评估与管理

评估：（1）首先明确是否有其他明确系统性病因所致的急性脑病：见表 1。

表 1.急性脑病常见系统性病因

机制	病因	检查
其他器官功能障碍	发热，缺氧/高碳酸血症，肝衰竭，急性肾损伤，甲状腺疾病，心力衰竭，低血压/高血压	生命体征监测、血气分析；肝肾功能、血氨；甲状腺功能；心电图、超声心动图
代谢障碍	低血钠；高/低血糖；高/低血镁；高/低渗透压	血电解质；指血糖；渗透压
药物、中毒	镇静剂、糖皮质激素、阿片类药物、抗精神病药物、丙戊酸引起的高氨血症、酒精等	病史、治疗回顾；血液酒精浓度；尿液药物浓度检查
脓毒血症	细菌或真菌感染	血、尿、痰培养；病原微生物 PCR
营养缺乏	韦尼克脑病	维生素 B12

表 1 参考《成人 COVID-19 脑病患者诊断和管理的临床指南》[13]和 UTD 谵妄和精神错乱的诊断专题[21]

（2）如果患者的急性脑病无法用其他明确系统性病因解释，则需要进一步评估：完善脑电图检查以排除亚临床癫痫发作，评估脑功能。完善脑脊液检查（常规、生化、涂片+培养、

新冠病毒核酸、二代测序)以鉴别中枢神经系统感染、脑炎等疾病。对于有局灶性神经系统体征或持续脑病表现的患者应尽快行神经影像检查:头部CT可以识别急性脑血管事件、脑水肿及脑疝,MRI平扫和钆增强扫描是识别新冠病毒感染相关中枢神经系统并发症的最佳影像检查方法。完善血/脑脊液细胞因子、寡克隆区带检查以评估急性脑病的潜在病理生理过程。

管理: (1)若为其他明确系统性病因所致急性脑病,治疗主要是针对原发疾病;渗透性脱髓鞘综合征是一种与低钠相关的严重的代谢性脑病,累及部位除了桥脑(桥脑中央髓鞘溶解)之外,还可以累及基底节与大脑皮质;避免过快的补钠可以减少渗透性脱髓鞘综合征的发生。

(2)若考虑为继发于全身炎症反应或中枢神经系统免疫机制介导的急性脑病可行免疫调节治疗。

免疫调节治疗:

糖皮质激素、IVIG、血浆置换:多个系列病例报道显示,部分新冠病毒感染相关急性脑病患者接受糖皮质激素(联合或不联合IVIG、血浆置换)后症状明显改善[22-24],一项病例系列研究显示,5例延迟苏醒(机械通气2周以上,格拉斯哥昏迷评分4-9分)的重症新冠病毒感染相关脑病患者接受甲强龙500mg治疗5天(后续口服泼尼松逐渐减量),在首剂治疗2-3天内,5名患者意识状态均明显改善(格拉斯哥昏迷评分改善5分以上);在首剂治疗5-10天,3例患者格拉斯哥昏迷评分达到15分,2例患者格拉斯哥昏迷评分达到14分[25]。在经评估为继发于全身炎症反应或中枢神经系统免疫机制介导的急性脑病患者中,一项系列病例研究显示2例患者未使用糖皮质激素自发缓解;3例患者在使用糖皮质激素后缓解,其中2例复发,1例加用IVIG后快速改善;1例患者复发后因为继发感染死亡[26]。

IL-6 抑制剂：病例报道显示 1 例表现为失语、注意力不集中，随后发展为躁动、明显混乱的新冠病毒感染相关急性脑病患者，托珠单抗治疗后神经精神症状在 2 天内消失[27]。另一病例报道显示 1 例新冠病毒感染相关难治性癫痫持续状态患者，大剂量激素冲击治疗癫痫发作得到控制，复发后最终通过托珠单抗治疗得到控制[28]。

因此，对考虑为继发于全身炎性反应或中枢神经系统免疫机制介导的急性脑病新冠病毒感染患者，推荐糖皮质激素、IVIG 或血浆置换治疗，参考《Consensus Clinical Guidance for Diagnosis and Management of Adult COVID-19 Encephalopathy Patients》([Consensus Clinical Guidance for Diagnosis and Management of Adult COVID-19 Encephalopathy Patients - PubMed \(nih.gov\)](#)) [13]和《新型冠状病毒感染诊疗方案（试行第十版）》([5844ce04246b431dbd322d8ba10afb48.pdf \(www.gov.cn\)](#)) [29]。在糖皮质激素、IVIG、血浆置换无效，且患者血或脑脊液 IL-6 明显升高的情况下，可考虑使用 IL-6 抑制剂治疗。参考《Consensus Clinical Guidance for Diagnosis and Management of Adult COVID-19 Encephalopathy Patients》([Consensus Clinical Guidance for Diagnosis and Management of Adult COVID-19 Encephalopathy Patients - PubMed \(nih.gov\)](#)) [13]和《新型冠状病毒感染诊疗方案（试行第十版）》([5844ce04246b431dbd322d8ba10afb48.pdf \(www.gov.cn\)](#)) [29]。

4.预后

急性脑病是新冠病毒感染患者不良结局的独立危险因素。一项研究显示，合并急性脑病的新冠病毒感染住院患者出院时功能损害更严重(mRS > 2 分)(OR 0.22; 95%CI 0.11-0.42; P<0.001)，且 30 日死亡率更高(21.7% vs. 3.2%，P<0.001)[4]。TriNetX 新冠病毒感染数据库分析显示急性脑病患者更需要重症监护服务(35.6% vs. 16.9%，p<0.0001)、插管(19.5% vs. 6.0%，p < 0.0001)，30 天死亡率更高(24.3% vs. 17.9%，p = 0.0002)[15]。

脑血管病

1.流行病学

在急性新冠病毒感染患者中，脑卒中相对少见。多个回顾性研究评估了各卒中亚型的发病率：缺血性脑卒中 0.4%-2.7%[30-35]；颅内出血 0.2%-0.9%[33, 34]；脑静脉系统血栓形成(cerebral venous thrombosis, CVT)0.08%[36, 37]。脑卒中的风险可能因新冠病毒感染的严重程度不同而有差异。早期病例系列研究表明，轻度新冠病毒感染患者的脑卒中风险不足 1%，而 ICU 中患者的风险可能高达 6%[1]。卒中的发病率可能会在新冠病毒感染的急性期之后升高，英国一项病例对照研究发现新冠病毒感染的脑卒中患者住院期间复发率高于非新冠病毒感染的脑卒中患者[38]。一项纳入了约 5.8 万美国退伍军人的研究发现既往新冠病毒感染患者的 1 年脑卒中发生率高于对照组（风险比 1.52，95%CI 1.4-1.6）[39]，另一项新冠病毒流行期前后对照研究显示新冠病毒流行期间，脑卒中的复发率显著提高[40]。

2.评估与管理:

新冠病毒感染相关急性脑卒中患者诊疗流程应与常规急性脑卒中患者相同。

检查：根据卒中中心绿色通道流程紧急完善脑影像学评估以避免再灌注治疗延误，包括头部 CT、脑 MRI（包括 DWI 序列）、脑血管（CTA/MRA）及灌注检查，完善危险因素及病因评估；对疑似脑静脉血栓患者完善血浆 D 二聚体、MRV/DSA 检查。

静脉溶栓：美国心脏协会 Get With The Guidelines–Stroke 登记数据显示新冠病毒感染合并急性缺血性脑卒中静脉溶栓患者（182 例）与非新冠病毒感染的静脉溶栓患者（6504 例）比较，颅内出血没有显著差异（OR, 0.79; 95% CI,0.36-1.75, P=0.56）[41]。大型多中心前瞻性队列研究 CASCADE 结果显示新冠病毒感染合并急性缺血性脑卒

中静脉溶栓患者（101 例）对比非新冠病毒感染急性缺血性脑卒中静脉溶栓患者（444 例）在出院时不良功能预后（mRS $\geq$ 2 分）（OR: 0.73, 95% CrI: 0.16-3.05）、住院期间死亡率（OR: 0.73, 95% CrI: 0.16-3.05）、颅内出血率（OR: 1.514, 95% CrI: 0.66-3.31）均不具显著差异[42]。大型登记研究及多中心病例对照研究显示新冠病毒感染与非新冠病毒感染缺血性脑卒中患者接受静脉溶栓治疗后在良好功能预后（mRS0 至 2 分）及症状性颅内出血、住院期间死亡率上没有显著差异。因此对具有静脉溶栓适应证的新冠病毒感染相关急性缺血性脑卒中患者应行进行静脉溶栓治疗。

动脉取栓：2023 年一项研究新冠病毒感染合并急性缺血性脑卒中动脉取栓治疗有效性的 meta 分析结果显示，新冠病毒感染合并急性缺血性脑卒中动脉取栓患者（309 例）与非新冠病毒感染急性缺血性脑卒中动脉取栓患者（3525 例）相比，在血管再通（TICI $\geq$ 2b）（OR: 0.85; 95%CI: 0.03–23; p=0.9）、独立功能预后（29.7%vs.16.7%, p=0.5）上无显著差异；但新冠病毒感染合并急性缺血性脑卒中患者动脉取栓的死亡率高于非新冠病毒感染患者（OR:2.99; 95%CI: 2.01–4.45; p<0.001），这可能是新冠病毒感染所致的肺部及其他器官系统损害所致[43]。因此对具有动脉取栓适应证的新冠病毒感染相关急性缺血性脑卒中患者应进行动脉取栓治疗，但应评估患者新冠病毒感染严重程度及全身情况，并给予积极处理，以减少由于其他原因导致的脑卒中患者动脉取栓死亡。

抗栓治疗：目前没有抗血小板聚集、抗凝治疗对于新冠病毒感染相关缺血性脑卒中患者卒中复发、死亡率、神经功能预后作用的直接证据。新冠病毒流行期前后对照研究显示，新冠病毒流行期间脑卒中的复发率显著提高[38]，应积极予以抗栓治疗以降低卒中复发。对于非心源性栓塞的新冠病毒感染相关缺血性脑卒中患者使用抗血小板聚集药物预防卒中复发[44]（《中国缺血性卒中和短暂性脑缺血发作二级预防指南 2022》[中国缺血性卒中和短暂性脑缺血发作二级预防指南 2022 - 中华神经科杂志 \(yiggle.com\)](#)）。对于心源性栓塞的新冠病

毒感染相关缺血性脑卒中患者，或有深静脉血栓、肺栓塞、D 二聚体显著升高等其他抗凝指征的患者可选择启动抗凝治疗。新冠病毒感染抗凝指征参照《新型冠状病毒感染诊疗方案（试行第十版）》（[5844ce04246b431dbd322d8ba10afb48.pdf \(www.gov.cn\)](#)）[29]。

颅内静脉血栓：流行病学研究显示新冠病毒流行期间脑静脉血栓发病率及死亡率显著升高[45]。非新冠病毒感染脑静脉血栓患者抗凝治疗 meta 分析结果显示抗凝治疗能显著降低脑静脉血栓患者死亡率，提高独立功能预后[46]，应对新冠病毒感染相关脑静脉血栓患者进行抗凝治疗，需评估抗凝药物和新冠病毒感染治疗药物间的相互作用。

脑/脊髓炎

1.流行病学及致病机制

一项多中心队列研究显示 3743 例新冠病毒感染住院患者中，脑膜炎和/或脑炎的发生率约为 0.5% (19 例)[8]。另有 Meta 分析显示新冠病毒感染患者脑炎发生率为 0.03%至 0.1%[7]。而急性播散性脑脊髓炎 (Acute disseminated encephalomyelitis, ADEM)、自身免疫性脑炎、急性坏死性脑炎 (Acute necrotizing encephalitis, ANE)、急性坏死性出血性脑炎 (Acute hemorrhagic necrotizing encephalitis, AHNE) 大多为病例报道或病例系列报道。

新冠病毒感染相关脑/脊髓炎存在如下致病机制：1)病毒通过破坏血脑屏障直接血行侵入[47]；2)免疫介导的炎症与炎性物质向中枢神经系统迁移[48]；3)鞘内或全身自身抗体合成[49]；4) 病毒直接通过筛板和嗅球或其他脑神经侵袭神经元[50]。

2.临床表现

脑膜/脑炎：一项系统综述对 54 例新冠病毒感染相关脑膜/脑炎患者进行分析，患者平均年龄为 50.8 ± 19.09 岁。其中，35 例(65%)为男性，19 例 (35%)为女性。主要临床症状包括：发烧，咳嗽，头痛等，部分伴有强直阵挛发作(5.55%)、时间或地点定向障碍(22.22%)、颈项强直(9.25%)、肢体共济失调(11.11%)等。血化验结果表明，部分患者 D-二聚体显著升高 ($n=10$, $p = 0.00457$)；脑脊液蛋白显著升高 ($n = 18$, $p = 0.00457$)；细胞计数示淋巴细胞显著高于正常范围($n = 6$, $p = 0.009$)。脑脊液 IgG 水平升高($n = 5$, $p = 0.0001$)。脑电图多表现为局灶性癫痫样放电和弥漫性慢波。大多数患者的脑部 MRI 未发现异常，部分患者的脑 MRI T2/FLAIR 序列上可见颞叶高信号[51]。

自身免疫性脑炎：一项系统综述对 19 例新冠病毒感染相关自身免疫性脑炎患者进行总

结。其中边缘叶脑炎 7 例(37%), 抗 n-甲基-D-天冬氨酸受体脑炎(NMDAR)5 例(26%), 表现为新发顽固性癫痫持续状态的自身免疫性脑炎 2 例, 类固醇反应性脑炎 1 例, 不明类型的自身免疫性脑炎 4 例。相关患者主要临床表现为精神症状, 认知、意识和运动障碍, 癫痫等。脑脊液化验结果示仅有 1 例出现新冠病毒核酸和抗体阳性, 细胞学检查多为正常或白细胞轻度升高。脑 MRI 多为正常, 部分可见边缘系统 T2/FLAIR 序列高信号[52]。

急性播散性脑脊髓炎(ADEM):一项系统综述对纳入的 35 例新冠病毒感染相关 ADEM 患者进行分析, 相关患者主要临床表现包括意识障碍、严重弥漫性肌无力伴反射亢进等; 神经系统查体包括颅神经体征阳性、运动和步态障碍、精神/认知障碍、感觉障碍等。脑脊液检查示大多数患者细胞计数正常或轻度升高, 仅 1 例出现显著升高 ($>100/\text{mm}^3$); 脑脊液蛋白升高。脑脊液病原学检查仅 1 例患者新冠病毒核酸阳性, 其余均为阴性。此外, 2 例患者可见寡克隆区带, 5 例患者 IgG 指数升高。所有患者脑 MRI 均异常, 病灶主要累及双侧大脑白质、胼胝体、脑干或脊髓等, 表现为多发 T2 高信号灶, 伴弥散受限, 少数病灶有轻微增强, 基底节和丘脑常不受累[53]。脑电图主要表现为弥漫性慢波[53, 54]。

ANE/AHNE: 目前报道的新冠病毒感染相关 ANE 有 12 例, 其中 5 例为 AHNE。常见的临床表现主要包括意识和定向障碍, 其次为癫痫发作、颅神经症状、感觉障碍, 很少伴有语言、记忆或运动障碍。脑脊液检查提示细胞增多, 蛋白水平升高, 新冠病毒核酸阳性 1 例, 脑脊液 IgG 水平升高 3 例, 寡克隆区带阳性 1 例。脑 MRI 主要表现为丘脑内、基底节深层灰质、颞叶内侧的坏死性或出血性病变。脑电图表现为双侧弥漫性慢波[53]。

脊髓炎:系统综述总结了 20 例新冠病毒感染相关脊髓炎的病例, 年龄中位数为 56 岁, 男性比例略高于女性, 神经系统症状首次发作距离新冠病毒感染的平均时间为 10.3 天。常见的临床表现主要为截瘫、感觉障碍、二便障碍。完善脑脊液新冠病毒核酸检测的 14 例患者结果均为阴性。脑脊液检查可见淋巴细胞增多和(或)蛋白升高。MRI 显示脊髓长节段病

变，3 例伴出血性转化[55]。

3.评估与管理

检查：脑脊液检查：脑脊液常规、生化，寡克隆区带；若考虑感染性疾病，需完善病原学涂片+培养，新冠病毒核酸，必要时可完善二代测序。完善脑/脊髓 MRI 平扫+增强，SWI 序列可以帮助识别颅内微出血。神经电生理：完善脑电图检查以评估脑功能，排除亚临床癫痫发作。疑似脊髓炎者可完善体感诱发电位检查。免疫学：根据临床表型选择血清和脑脊液抗神经细胞抗体或 AQP4、MOG、GFAP 抗体等检查。完善血和脑脊液细胞因子检查。

免疫调节治疗：免疫调节治疗（如糖皮质激素、血浆置换和/或 IVIG）对大部分新冠病毒感染相关脑/脊髓炎患者有效。一项系统综述显示，30%脑膜（脑）炎的患者接受了激素冲击治疗，各有 11.11%的患者接受了 IVIG 和血浆置换治疗，治疗后 72%的患者有所缓解[51]。一项系列病例研究报道纳入的 3 例 ADEM 患者均接受了大剂量激素冲击治疗，均有部分改善，其中 2 例继用了 IVIG，但改善并不明显[54]。新冠病毒感染相关 ADEM 的系统评价显示，纳入有完整治疗及随访数据的 ADEM 患者 23 例，单独使用大剂量激素冲击治疗 8 例，单独使用 IVIG 治疗 5 例，使用大剂量激素冲击+IVIG 治疗 6 例，结果显示单独使用大剂量激素（口服减量）与激素联合其他免疫治疗（IVIG、血浆置换）相比，临床预后没有显著差异(OR = 1.6,95% CI: 0.06 to 106.01; p= 0.99)[56]。90.0%（18/20）的脊髓炎患者接受了免疫调节治疗，7 例患者单独使用大剂量激素冲击治疗，1 例患者单用血浆置换治疗，10 例患者接受了至少 2 种免疫治疗，90.0%的人部分恢复或接近完全恢复，2 例患者出现死亡[55]。一项系统评价表明新冠病毒感染相关自身免疫性脑炎患者均接受了包括大剂量激素冲击、IVIG 在内的一线免疫治疗方案[52]。一项开放标签的单中心单组临床研究共纳入 23 例可能的自身免疫性脑炎，18 例患者完成研究，其中 6 例单用 IVIG 患者在第 8 天达到良好预后（mRS 0~2 分）；另 9 名患者（9/12）接受了补救免疫

治疗后，在第 29 天达到良好预后（mRS0~2 分），5 名患者出现轻微副作用[57]。新冠病毒感染相关脑/脊髓炎患者，应接受激素冲击治疗（儿童 20-30mg/kg；成人 1000mg）3 到 5 天（后续根据病情调整）、IVIG（0.4g/kg/d，5 天）或血浆置换治疗，若疗效不佳可采用联合治疗，参考《新型冠状病毒感染诊疗方案（试行第十版）》相关建议[29]

([5844ce04246b431dbd322d8ba10afb48.pdf \(www.gov.cn\)](https://www.gov.cn/jiayao/5844ce04246b431dbd322d8ba10afb48.pdf))。

吉兰-巴雷综合征 (Guillain-Barre syndrome GBS)

1.流行病学

新冠病毒感染后发生 GBS 的报道多为病例系列研究[10, 58-60]，尚未明确新冠病毒感染与 GBS 风险的潜在因果关系。一项英国的队列研究未能显示 GBS 与新冠病毒感染明确相关[61]。在意大利北部 3 家医院一个月内收治的约 1200 例新冠病毒感染患者中，仅发现了 5 例 GBS[59]。

2.临床表现

新冠病毒感染相关 GBS 的临床表现为：对称性四肢运动和（或）感觉障碍，可累及颅神经、自主神经[10]。从新冠病毒感染到出现肌无力的时间为 5-16 日，与其他 GBS 相关病毒感染观察到的情况相似[62]。大部分患者表现为在 1-4 日内进展的进行性上行性肢体无力[59]。一项国际 GBS 预后研究中纳入 11 例新冠病毒感染后发生 GBS 的患者，发现 73% 存在感觉运动障碍，64%有面瘫[63]。新冠病毒感染患者中也报道过 Miller Fisher 综合征[64, 65]和其他延髓变异型 GBS[66]。病例报道系统综述显示新冠病毒感染相关 GBS 患者 11.69%有共济失调[67]，29.8%有自主神经受累，18.11%累及呼吸肌[67]。

3.评估与管理

检查：脑脊液检查：脑脊液常规、生化。神经电生理检查：常规肌电图和神经传导速度。

免疫学：血清神经节苷脂抗体检测[68]，参考《中国吉兰-巴雷综合征诊治指南 2019》([中国吉兰-巴雷综合征诊治指南 2019 - 中华神经科杂志 \(yiigle.com\)](#))。

免疫治疗：2023 年一项系统综述纳入 436 例新冠病毒感染相关 GBS 或 Miller Fisher 综合征患者，其中具有完整治疗数据的患者 400 例，使用 IVIG 治疗 329 例 (82.3%)，血

浆置换 45 例 (11.3%), 使用糖皮质激素 5 例 (1.3%); 具有完整随访数据的患者共 295 例, 具有良好功能预后的患者为 189 例 (64.1%), 未描述具体免疫治疗措施和对应预后[67]。

2014 年 Cochrane 系统评价显示没有随机对照研究比较 IVIG 与安慰剂在成人 GBS 患者中的治疗效果; 3 项在儿童中的 RCT 研究结果显示对比支持治疗组, IVIG 显著降低随机第四周的残疾评分 (MD-1.42, 95% CI -2.57 至-0.27)。与血浆置换组比较, IVIG 在降低随机第四周残疾评分上无显著差异 (MD-0.02, 95%CI 0.25 至-0.20) [69], IVIG 与血浆置换治疗有效性无显著差异。因此 IVIG 或血浆置换可作为新冠病毒感染相关 GBS 的一线治疗方案, 不建议大剂量激素治疗新冠病毒感染相关 GBS。(参考《中国吉兰-巴雷综合征诊治指南 2019》[68]。([中国吉兰-巴雷综合征诊治指南 2019 - 中华神经科杂志 \(yiigle.com\)](http://www.yiigle.com))

神经系统并发症新冠病毒感染治疗

神经系统并发症是重症新冠病毒感染高危因素。一项多中心队列研究发现在调整了研究地点、年龄、性别、种族和民族后，神经体征和/或综合征与新冠病毒感染患者住院死亡风险增加相关(调整优势比[a OR] 5.99; 95% CI, 4.33-8.28)[8]。另有 meta 分析显示，谵妄、脑卒中、情绪障碍、痴呆均为重症新冠病毒感染危险因素[70-73]。

新冠病毒感染治疗：真实世界大型病例对照研究显示，奈玛特韦片/利托那韦片包装组合在伴发神经系统疾病的重症 COVID-19 高危人群中能显著降低重症和死亡率[74]，其余新冠病毒感染治疗药物（如：阿兹夫定、莫诺拉韦胶囊）目前没有治疗合并神经系统并发症患者的研究证据。对具有神经系统并发症的新冠病毒感染患者，无抗病毒药物使用禁忌证时，可予抗病毒治疗。建议关注与治疗神经系统并发症药物间的相互作用，实施个体化药物选择，避免不同药物相互作用禁忌的发生。对考虑为新冠病毒感染后免疫介导的神经系统并发症患者，若新冠病毒感染本身无使用新冠病毒感染治疗药物指征，不建议使用新冠病毒感染治疗药物。

奈玛特韦片/利托那韦片包装组合：一项以色列真实世界研究纳入了 180351 例 2022 年 1 月至 2 月期间首次感染新冠病毒的高危重症患者，在具有神经系统并发症人群的亚组分析中，327 例(2.9%)接受了奈玛特韦片/利托那韦片包装组合治疗，10964 例 (97.1%) 未接受奈玛特韦片/利托那韦片包装组合治疗，组合治疗组严重 COVID-19 发生率或死亡率显著降低（调整后 HRs 0.18, 95%CI: 0.06-0.57, 交互作用 P=0.016） [74]。

利托那韦是一种有效的 CYP3A4 抑制剂，在 100mg 剂量时达到最大的抑制效果，因此可以同时显著提高 CYP3A4 代谢的合并用药血药浓度。因此，在使用奈玛特韦片/利托那韦片时，需关注与治疗神经系统并发症药物间的相互作用，见表 2。具体在给予奈玛特

韦/利托那韦之前，医生应检查患者使用的处方药、非处方药（包括中草药制剂）和任何其他物质，并通过高质量的工具来评估潜在药物相互作用。我们推荐：

- UpToDate 中的 [Lexicomp 药物相互作用工具](#)
- 美国 [NIH 的药物相互作用表](#)

对于有相互作用和使用禁忌的药物，应避免联合使用，可根据患者个体情况选择相互作用小的新冠病毒治疗药物，或更换联合用药。对于有相互作用但并非禁忌的药物，可根据患者个体情况和具体联合用药品种调整联合用药剂量或在密切监测副作用的情况下使用。

表 2. 奈玛特韦片/利托那韦片包装组合与神经系统疾病常用药物相互作用表

药物类型	无相互作用	相互作用（禁忌）	相互作用(调整剂量或密切监测副作用)
抗血小板	阿司匹林	替格瑞洛、氯吡格雷*	西洛他唑
抗凝	伊诺肝素、普通肝素、达肝素钠	利伐沙班	达比加群、阿哌沙班、依度沙班、华法林
降脂	依折麦布、匹伐他汀 普伐他汀	阿托伐他汀、瑞舒伐他汀	
抗癫痫	左乙拉西坦、加巴喷丁、拉科酰胺、拉莫三嗪、普瑞巴林	卡马西平, 苯妥英, 苯巴比妥、扑米酮	丙戊酸钠、托吡酯、奥卡西平
降压	厄贝沙坦、氯沙坦 美托洛尔、氢氯噻嗪 呋塞米		氨氯地平、硝苯地平、缬沙坦
降糖	恩格列净、二甲双胍 吡格列酮、胰岛素		沙格列汀、格列苯脲
免疫抑制剂	马替麦考酚酯、强的松 甲氨蝶呤	他克莫司	地塞米松、甲泼尼龙
神经精神	奥氮平、度洛西汀、西酞普兰、帕罗西汀、阿米替林	三唑仑	阿普唑仑、氟哌啶醇、唑吡坦、地西洋、曲唑酮

参考 NIH 药物相互作用表[75] ([Paxlovid Drug-Drug Interactions | COVID-19 Treatment Guidelines \(nih.gov\)](#)) 及文献[76, 77]

*联用会降低氯吡格雷血药浓度，影响氯吡格雷抗栓治疗效果，避免联合用药。

神经系统并发症抗血小板聚集、抗凝治疗

脑血管病的抗血小板聚集及抗凝治疗见脑血管病章节。对非脑血管病的新冠病毒感染相关神经系统并发症患者，目前尚无证据表明抗凝或抗血小板聚集药物可以降低患者栓塞事件和死亡率。而且随机对照研究发现抗凝、抗血小板聚集和常规治疗相比，在一般新冠病毒感染患者栓塞事件、出血风险、死亡事件上亦不具显著差异[78, 79]。因此，不建议对非脑血管病的新冠病毒感染相关神经系统并发症患者常规使用抗凝或抗血小板聚集药物治疗，除非有新冠病毒感染抗凝指征，新冠病毒感染抗凝指征参照《新型冠状病毒感染诊疗方案（试行第十版）》[29] ([5844ce04246b431dbd322d8ba10afb48.pdf](#) (www.gov.cn))。对既往已在使用抗凝或抗血小板聚集药物治疗基础病的患者应继续使用这些药物[80] ([Nonhospitalized Adults: Therapeutic Management | COVID-19 Treatment Guidelines \(nih.gov\)](#))。

致谢

感谢 UpToDate 临床顾问对本指引编写工作的支持。

临床指引编制说明

本指引由《新型冠状病毒感染相关神经系统并发症的评估与管理临床指引》编制组基于国家政策规范及现有文献编写制作。在编制过程中，编制组力图保证证据的科学严谨，也会根据新发表的证据情况对内容进行适时补充更新。但因文献数量巨大且证据更新较快，所以难免存在错误及不足之处，欢迎同道批评指正！我们将在后续更新版本中予以考虑。如您有任何意见和建议可通过 xiangjchen@fudan.edu.cn 与我们联系。

参考文献:

1. Mao, L., et al., *Neurologic Manifestations of Hospitalized Patients With Coronavirus Disease 2019 in Wuhan, China*. JAMA Neurol, 2020. **77**(6): p. 683-690.
2. Romero-Sanchez, C.M., et al., *Neurologic manifestations in hospitalized patients with COVID-19: The ALBACOVID registry*. Neurology, 2020. **95**(8): p. e1060-e1070.
3. Xiong W, M.J., Guo J, Lu L, Liu D, Luo J, Li N, Liu J, Yang D, Gao H, Zhang Y, Lin M, Shen S, Zhang H, Chen L, Wang G, Luo F, Li W, Chen S, He L, Sander JW, Zhou D *New onset neurologic events in people with COVID-19 in 3 regions in China*. Neurology, 2020. **95**(11): p. e1479.
4. Liotta, E.M., et al., *Frequent neurologic manifestations and encephalopathy-associated morbidity in Covid-19 patients*. Ann Clin Transl Neurol, 2020. **7**(11): p. 2221-2230.
5. Pezzini, A. and A. Padovani, *Lifting the mask on neurological manifestations of COVID-19*. Nature Reviews Neurology, 2020. **16**(11): p. 636-644.
6. Helms, J., et al., *Neurologic Features in Severe SARS-CoV-2 Infection*. N Engl J Med, 2020. **382**(23): p. 2268-2270.
7. Favas, T.T., et al., *Neurological manifestations of COVID-19: a systematic review and meta-analysis of proportions*. Neurol Sci, 2020. **41**(12): p. 3437-3470.
8. Chou, S.H., et al., *Global Incidence of Neurological Manifestations Among Patients Hospitalized With COVID-19-A Report for the GCS-NeuroCOVID Consortium and the ENERGY Consortium*. JAMA Netw Open, 2021. **4**(5): p. e2112131.
9. Paterson, R.W., et al., *The emerging spectrum of COVID-19 neurology: clinical, radiological and laboratory findings*. Brain, 2020. **143**(10): p. 3104-3120.
10. Abu-Rumeileh, S., et al., *Guillain-Barre syndrome spectrum associated with COVID-19: an up-to-date systematic review of 73 cases*. J Neurol, 2021. **268**(4): p. 1133-1170.
11. Slooter, A.J.C., et al., *Updated nomenclature of delirium and acute encephalopathy: statement of ten Societies*. Intensive Care Med, 2020. **46**(5): p. 1020-1022.
12. Geneva, W.H.O. *World Health Organization: Public health surveillance for COVID-19: interim guidance*. 2020; Available from: www.who.int/publications/i/item/who-2019-nCoV-surveillanceguidance-2020.7.
13. Michael, B.D., et al., *Consensus Clinical Guidance for Diagnosis and Management of Adult COVID-19 Encephalopathy Patients*. J Neuropsychiatry Clin Neurosci, 2023. **35**(1): p. 12-27.
14. Singh, B., et al., *Prognostic indicators and outcomes of hospitalised COVID-19 patients with neurological disease: An individual patient data meta-analysis*. PLoS One, 2022. **17**(6): p. e0263595.
15. Shah, V.A., et al., *Acute encephalopathy is associated with worse outcomes in COVID-19 patients*. Brain Behav Immun Health, 2020. **8**: p. 100136.
16. Muccioli, L., et al., *Intravenous immunoglobulin therapy in COVID-19-related encephalopathy*. J Neurol, 2021. **268**(8): p. 2671-2675.
17. Lyons, S., et al., *Seizure with CSF lymphocytosis as a presenting feature of COVID-19 in an otherwise healthy young man*. Seizure, 2020. **80**: p. 113-114.
18. Vespignani, H., et al., *Report on Electroencephalographic Findings in Critically Ill Patients with COVID-19*. Ann Neurol, 2020. **88**(3): p. 626-630.

19. Gelisse, P., et al., *How to carry out and interpret EEG recordings in COVID-19 patients in ICU?* Clin Neurophysiol, 2020. **131**(8): p. 2023-2031.
20. Helms, J., et al., *Delirium and encephalopathy in severe COVID-19: a cohort analysis of ICU patients.* Crit Care, 2020. **24**(1): p. 491.
21. Joseph Francis, J.G.B.Y., *Diagnosis of delirium and confusional states.* 2022.
22. Atluri, P., D. Vasireddy, and S. Malayala, *COVID-19 Encephalopathy in Adults.* Cureus, 2021. **13**(2): p. e13052.
23. Chang, P., et al., *A Post-Infectious Steroid-Responsive Brainstem Lesion Associated With COVID-19.* Neurohospitalist, 2021. **11**(2): p. 152-155.
24. Kikutsuji, N., et al., *High-dose steroid-responsive COVID-19-related encephalopathy with a sudden onset of dysarthria mimicking stroke: a case report.* J Cent Nerv Syst Dis, 2022. **14**: p. 11795735221147218.
25. Pugin, D., et al., *COVID-19-related encephalopathy responsive to high-dose glucocorticoids.* Neurology, 2020. **95**(12): p. 543-546.
26. Perrin, P., et al., *Cytokine release syndrome-associated encephalopathy in patients with COVID-19.* Eur J Neurol, 2021. **28**(1): p. 248-258.
27. Muccioli, L., et al., *COVID-19-related encephalopathy presenting with aphasia resolving following tocilizumab treatment.* J Neuroimmunol, 2020. **349**: p. 577400.
28. Kizilkilic, E.K., et al., *Treatment of COVID-19-induced refractory status epilepticus by tocilizumab.* European Journal of Neurology, 2022. **29**(9): p. 2861-2863.
29. 国家卫生健康委办公厅, 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)*. 2023; Available from: <http://www.gov.cn/zhengce/zhengceku/2023-01/06/5735343/files/5844ce04246b431dbd322d8ba10afb48.pdf>.
30. Qureshi, A.I., et al., *Acute Ischemic Stroke and COVID-19: An Analysis of 27 676 Patients.* Stroke, 2021. **52**(3): p. 905-912.
31. Yaghi, S., et al., *SARS-CoV-2 and Stroke in a New York Healthcare System.* Stroke, 2020. **51**(7): p. 2002-2011.
32. Merkler, A.E., et al., *Risk of Ischemic Stroke in Patients With Coronavirus Disease 2019 (COVID-19) vs Patients With Influenza.* JAMA Neurol, 2020. **77**(11): p. 1-7.
33. Rothstein, A., et al., *Acute Cerebrovascular Events in Hospitalized COVID-19 Patients.* Stroke, 2020. **51**(9): p. e219-e222.
34. Requena, M., et al., *COVID-19 and Stroke: Incidence and Etiological Description in a High-Volume Center.* J Stroke Cerebrovasc Dis, 2020. **29**(11): p. 105225.
35. Hernández-Fernández F, S.V.H., Barbella-Aponte RA, Collado-Jiménez R, Ayo-Martín Ó, Barrena C, Molina-Nuevo JD, García-García J, Lozano-Setién E, Alcahut-Rodríguez C, Martínez-Martín Á, Sánchez-López A, Segura T, *Cerebrovascular disease in patients with COVID-19 neuroimaging, histological and clinical description.* Brain, 2020. **143**: p. 3089.
36. Al-Mufti, F., et al., *Cerebral Venous Thrombosis in COVID-19: A New York Metropolitan Cohort Study.* AJNR Am J Neuroradiol, 2021. **42**(7): p. 1196-1200.
37. Baldini, T., et al., *Cerebral venous thrombosis and severe acute respiratory syndrome coronavirus-2 infection: A systematic review and meta-analysis.* Eur J Neurol, 2021. **28**(10): p. 3478-3490.
38. Perry, R.J., et al., *Characteristics and outcomes of COVID-19 associated stroke: a UK multicentre case-control study.* J Neurol Neurosurg Psychiatry, 2021. **92**(3): p. 242-248.

39. Xie, Y., et al., *Long-term cardiovascular outcomes of COVID-19*. Nat Med, 2022. **28**(3): p. 583-590.
40. Sarfo, F.S., et al., *COVID-19 and stroke: Experience in a Ghanaian healthcare system*. Journal of the Neurological Sciences, 2020. **416**.
41. Srivastava, P.K., et al., *Acute Ischemic Stroke in Patients With COVID-19: An Analysis From Get With The Guidelines-Stroke*. Stroke, 2021. **52**(5): p. 1826-1829.
42. Sasanejad, P., et al., *Safety and Outcomes of Intravenous Thrombolytic Therapy in Ischemic Stroke Patients with COVID-19: CASCADE Initiative*. J Stroke Cerebrovasc Dis, 2021. **30**(12): p. 106121.
43. El-Qushayri, A.E., et al., *The impact of COVID 19 on the outcomes of thrombectomy in stroke patients: A systematic review and meta-analysis*. Rev Med Virol, 2023. **33**(1): p. e2379.
44. 中华医学会神经病学分会脑血管病学组, 中., *中国缺血性卒中和短暂性脑缺血发作二级预防指南 2022*. 中华神经科杂志, 2022. **55**(10).
45. Taquet, M., et al., *Cerebral venous thrombosis and portal vein thrombosis: A retrospective cohort study of 537,913 COVID-19 cases*. EClinicalMedicine, 2021. **39**: p. 101061.
46. Xu, W., et al., *Efficacy and risks of anticoagulation for cerebral venous thrombosis*. Medicine (Baltimore), 2018. **97**(20): p. e10506.
47. Buzhdygan, T.P., et al., *The SARS-CoV-2 spike protein alters barrier function in 2D static and 3D microfluidic in-vitro models of the human blood-brain barrier*. Neurobiol Dis, 2020. **146**: p. 105131.
48. Pilotto A, M.S., Volonghi I, De Giuli V, Caprioli F, Mariotto S, Ferrari S, Bozzetti S, Imarisio A, Risi B, Premi E, Benussi A, Focà E, Castelli F, Zanusso G, Monaco S, Stefanelli P, Gasparotti R, Zekeridou A, McKeon A, Ashton NJ, BlennoW K, Zetterberg H, Padovani A., *SARS-CoV-2 encephalitis is a cytokine release syndrome evidences from cerebrospinal fluid analyse*. Clin Infect Dis, 2021 Nov 2. **73**(9): p. e3019-e3026.
49. Franke, C., et al., *High frequency of cerebrospinal fluid autoantibodies in COVID-19 patients with neurological symptoms*. Brain Behav Immun, 2021. **93**: p. 415-419.
50. Lu, Y., et al., *Cerebral Micro-Structural Changes in COVID-19 Patients - An MRI-based 3-month Follow-up Study*. EClinicalMedicine, 2020. **25**: p. 100484.
51. Mondal, R., et al., *Meningoencephalitis associated with COVID-19: a systematic review*. J Neurovirol, 2021. **27**(1): p. 12-25.
52. Nabizadeh, F., et al., *Autoimmune encephalitis associated with COVID-19: A systematic review*. Mult Scler Relat Disord, 2022. **62**: p. 103795.
53. Zamani, R., R. Pouremamali, and N. Rezaei, *Central neuroinflammation in Covid-19: a systematic review of 182 cases with encephalitis, acute disseminated encephalomyelitis, and necrotizing encephalopathies*. Rev Neurosci, 2022. **33**(4): p. 397-412.
54. Mondal R, G.U., Deb S, Shome G, Pramanik S, Bandyopadhyay D, Lahiri D., *Acute Demyelinating Encephalomyelitis (ADEM) in COVID-19 infection: A Case Series*. J Neurovirol, 2020. **27**(1): p. 12-25.
55. Schulte, E.C., et al., *Systematic review of cases of acute myelitis in individuals with COVID-19*. Eur J Neurol, 2021. **28**(10): p. 3230-3244.
56. Zelada-Rios, L., et al., *Acute disseminated encephalomyelitis and COVID-19: A systematic synthesis of worldwide cases*. J Neuroimmunol, 2021. **359**: p. 577674.

57. Lee, S.T., et al., *The safety and efficacy of intravenous immunoglobulin in autoimmune encephalitis*. Ann Clin Transl Neurol, 2022. **9**(5): p. 610-621.
58. Zhao, H., et al., *Guillain-Barre syndrome associated with SARS-CoV-2 infection: causality or coincidence?* Lancet Neurol, 2020. **19**(5): p. 383-384.
59. Toscano G, P.F., Ravaglia S, Ruiz L, Invernizzi P, Cuzzoni MG, Franciotta D, Baldanti F, Daturi R, Postorino P, Cavallini A, Micieli G., *Guillain-Barré Syndrome Associated with SARS-CoV-2*. N Engl J Med, 2020. **382**(26): p. 2574-2576.
60. Scheidl, E., et al., *Guillain-Barre syndrome during SARS-CoV-2 pandemic: A case report and review of recent literature*. J Peripher Nerv Syst, 2020. **25**(2): p. 204-207.
61. Keddie, S., et al., *Epidemiological and cohort study finds no association between COVID-19 and Guillain-Barre syndrome*. Brain, 2021. **144**(2): p. 682-693.
62. Li X, W.Y., Wang H, Wang Y. , *SARS-CoV-2-associated Guillain-Barré syndrome is a para-infectious disease*. QJM, 2021. **114**: p. 625-635.
63. Luijten, L.W.G., et al., *Guillain-Barre syndrome after SARS-CoV-2 infection in an international prospective cohort study*. Brain, 2021. **144**(11): p. 3392-3404.
64. Lin, E., et al., *Brain Imaging of Patients with COVID-19: Findings at an Academic Institution during the Height of the Outbreak in New York City*. AJNR Am J Neuroradiol, 2020. **41**(11): p. 2001-2008.
65. Gutierrez-Ortiz, C., et al., *Miller Fisher syndrome and polyneuritis cranialis in COVID-19*. Neurology, 2020. **95**(5): p. e601-e605.
66. Juliao Caamano, D.S. and R. Alonso Beato, *Facial diplegia, a possible atypical variant of Guillain-Barre Syndrome as a rare neurological complication of SARS-CoV-2*. J Clin Neurosci, 2020. **77**: p. 230-232.
67. Pimentel, V., et al., *Guillain-Barre syndrome associated with COVID-19: A systematic review*. Brain Behav Immun Health, 2023. **28**: p. 100578.
68. 中华医学会神经病学分会神经肌肉病学组, 中.中.中., *中国吉兰-巴雷综合征诊治指南 2019*. 中华神经科杂志, 2019. **52**(11).
69. Hughes, R.A.C., A.V. Swan, and P.A. van Doorn, *Intravenous immunoglobulin for Guillain-Barré syndrome*. Cochrane Database of Systematic Reviews, 2014. **2019**(10).
70. Pranata, R., et al., *Delirium and Mortality in Coronavirus Disease 2019 (COVID-19) - A Systematic Review and Meta-analysis*. Arch Gerontol Geriatr, 2021. **95**: p. 104388.
71. Pranata, R., et al., *Impact of cerebrovascular and cardiovascular diseases on mortality and severity of COVID-19-systematic review, meta-analysis, and meta-regression*. Journal of Stroke and Cerebrovascular Diseases, 2020. **29**(8).
72. Ceban, F., et al., *Association Between Mood Disorders and Risk of COVID-19 Infection, Hospitalization, and Death: A Systematic Review and Meta-analysis*. JAMA Psychiatry, 2021. **78**(10): p. 1079-1091.
73. Liu, N., et al., *The Impact of Dementia on the Clinical Outcome of COVID-19: A Systematic Review and Meta-Analysis*. J Alzheimers Dis, 2020. **78**(4): p. 1775-1782.
74. Najjar-Debbiny, R., et al., *Effectiveness of Paxlovid in Reducing Severe Coronavirus Disease 2019 and Mortality in High-Risk Patients*. Clin Infect Dis, 2023. **76**(3): p. e342-e349.
75. Health, N.I.o. *Drug-Drug Interactions Between Ritonavir-Boosted Nirmatrelvir (Paxlovid) and Concomitant Medications*. 2023 [cited 2023 March 18]; Available from:

<https://www.covid19treatmentguidelines.nih.gov/therapies/antivirals-including-antibody-products/ritonavir-boosted-nirmatrelvir--paxlovid-/paxlovid-drug-drug-interactions/>.

76. Abraham, S., et al., *Cardiovascular Drug Interactions With Nirmatrelvir/Ritonavir in Patients With COVID-19: JACC Review Topic of the Week*. J Am Coll Cardiol, 2022. **80**(20): p. 1912-1924.
77. Marzolini, C., et al., *Recommendations for the Management of Drug-Drug Interactions Between the COVID-19 Antiviral Nirmatrelvir/Ritonavir (Paxlovid) and Comedications*. Clin Pharmacol Ther, 2022. **112**(6): p. 1191-1200.
78. Connors, J.M., et al., *Effect of Antithrombotic Therapy on Clinical Outcomes in Outpatients With Clinically Stable Symptomatic COVID-19: The ACTIV-4B Randomized Clinical Trial*. JAMA, 2021. **326**(17): p. 1703-1712.
79. Eikelboom, J.W., et al., *Colchicine and the combination of rivaroxaban and aspirin in patients hospitalised with COVID-19 (ACT): an open-label, factorial, randomised, controlled trial*. Lancet Respir Med, 2022. **10**(12): p. 1169-1177.
80. Health, N.I.o. *Therapeutic Management of Nonhospitalized Adults With COVID-19* 2022 December 28 [cited 2023 March 01]; Available from: <https://www.covid19treatmentguidelines.nih.gov/management/clinical-management-of-adults/nonhospitalized-adults--therapeutic-management/>.