

## 新型冠状病毒感染对神经系统的影响

黄菲菲<sup>1</sup> 贾文辉<sup>2</sup>

<sup>1</sup>山西医科大学第五临床医学院,太原 030000;<sup>2</sup>山西省人民医院神经内科,太原 030000

通信作者:贾文辉,Email:jiawenhui0806@163.com

**【摘要】** 关于新型冠状病毒感染(COVID-19)对中枢神经系统损害的机制有很多争议。本文对近 2 年来 COVID-19 引起相关神经系统症状及疾病的研究进展进行总结和分析,以期有助于早期识别 COVID-19,了解其神经损伤的潜在机制,对于新型冠状病毒引起的神经系统症状、并发症进行更好的预防与处理措施。

**【关键词】** 新型冠状病毒感染;中枢神经系统;周围神经系统;变异株;作用机制

DOI:10.3760/cma.j.cn331340-20220828-00179

### Effect of COVID-19 to nervous system

Huang Feifei<sup>1</sup>, Jia Wenhui<sup>2</sup>

<sup>1</sup>The Fifth Clinical Medical College of Shanxi Medical University, Taiyuan 030000, China; <sup>2</sup>Department of Neurology, Shanxi Provincial People's Hospital, Taiyuan 030000, China

Corresponding author: Jia Wenhui, Email: jiawenhui0806@163.com

**【Abstract】** There are many controversies about the mechanisms of damage of COVID-19 to central nervous system. In this review, the research progress of COVID-19 causing related neurological symptoms and diseases in the past 2 years are summarized and analyzed. It will help to identify COVID-19 at an early stage, understand its potential mechanism of neurological damage, and have better prevention and management for neurological symptoms and complications caused by COVID-19.

**【Key words】** COVID-19; Central nervous system; Peripheral nervous system; Variant; Mechanisms

DOI:10.3760/cma.j.cn331340-20220828-00179

尽管大多数新型冠状病毒感染(COVID-19)患者主要表现为发热、咳嗽等呼吸道症状,但越来越多的学者开始重视 COVID-19 患者出现的中枢神经系统症状和疾病,常见的神经系统症状包括味觉和嗅觉功能障碍、肌痛、头痛、精神状态改变、精神错乱、谵妄和头晕。此外还有相关神经系统并发症,如中风、脑(窦)静脉血栓形成、癫痫发作、脑膜脑炎、格林-巴利综合征和后期可逆性脑病综合征。患者感染新型冠状病毒(severe acute respiratory syndrome coronavirus 2, SARS-CoV-2)后引起的神经系统症状表现及疾病可分为 3 个不同的方面:中枢神经系统、周围神经系统和肌肉骨骼系统<sup>[1]</sup>。本文主要针对中枢神经和周围神经系统进行论述。

### 一、SARS-CoV-2 对中枢神经系统的影响

#### 1. 脑炎

脑炎是一种中枢神经系统感染性疾病。一项研究总结分

析了 2019 年 11 月 1 日至 2020 年 10 月 24 日期间发表的所有关于 COVID-19 患者并发脑炎的研究,发现 COVID-19 住院患者中脑炎发病率较低,为 0.215%,但 COVID-19 患者并发脑炎后,死亡率可达 13.4%<sup>[2]</sup>。脑炎作为 COVID-19 的并发症,可能的病理生理学机制有 3 种:直接侵入神经系统、全身炎症和分子模拟<sup>[2]</sup>。

首先,SARS-CoV-2 可与血管紧张素转换酶 2(angiotensin converting enzyme 2, ACE2)受体结合,通过嗅上皮或筛骨直接侵入脑实质,也可通过血源性侵袭穿过血脑屏障进入脑实质<sup>[3]</sup>。相关研究表明,嗅觉和味觉的改变提示病毒通过嗅球进入大脑<sup>[4]</sup>。Moriguchi 等<sup>[5]</sup>报告了首例与 SARS-CoV-2 相关的脑膜炎/脑炎病例,他们在脑脊液样本中检测到 SARS-CoV-2 RNA,为 SARS-CoV-2 的神经侵袭性提供了直接证据<sup>[6]</sup>。SARS-CoV-2 可以通过直接浸润或免疫介导的反应侵入中枢

神经系统并诱发脑损伤<sup>[7-8]</sup>。但也有人认为,SARS-CoV-2 直接侵入中枢神经系统可能不是导致 COVID-19 患者发生脑炎的主要机制<sup>[9]</sup>,因为大多数 COVID-19 脑炎患者的脑脊液中 SARS-CoV-2 的 RT-PCR 检测呈阴性。第 2 种病理生理学机制是 SARS-CoV-2 引起的全身炎症反应。SARS-CoV-2 感染先天免疫系统激活,大量炎性细胞因子(IFN- $\alpha$ 、IFN- $\gamma$ 、IL-1 $\beta$ 、IL-6 和 IL-12 等)释放,出现全身炎症反应综合征<sup>[10]</sup>,从而可能导致脑炎。第 3 种病理生理学机制为分子模拟,感染 SARS-CoV-2 后,特异性宿主抗体和淋巴细胞会扩增,引发一些交叉反应<sup>[11]</sup>。

目前 COVID-19 患者并发脑炎的机制还未完全明确,还需大量的研究。自 2020 年 12 月以来,SARS-CoV-2 出现了 5 个快速传播的变异毒株,包括 Alpha(B.1.1.7)变异株、Beta(B.1.351)变异株、Gamma(p.1)变异株、Delta(B.1.617.2)变异株和 Omicron(B.1.1.529)变异株,这些变异株在刺突蛋白中具有大量突变,刺突蛋白与受体 ACE2 结合促进病毒进入宿主<sup>[12]</sup>。国外 Seehusen 等<sup>[13]</sup>用上皮细胞角蛋白-18(K18)启动子驱动 ACE2(hACE2)表达的 K18-hACE2 转基因小鼠研究 SARS-CoV-2 感染的发病机制。在 K18-hACE2 小鼠鼻内接种不同 SARS-CoV-2 变异株,第 5~7 天时,除感染 Omicron 变体的小鼠外,其余变体小鼠有广泛脑部感染,有的感染甚至延伸到脊髓。这一结论与 Halfmann 等<sup>[14]</sup>的研究结论相符,即 Omicron 菌株毒力较低,在 K18-hACE2 小鼠中感染有限。Omicron 变异株是迄今为止发现的差异最大的变异株,可能通过增加对 ACE2 的结合亲和力,使得传染性增强<sup>[15]</sup>,但可能与神经元中的受体或反受体结合效率较低,需进一步研究<sup>[13]</sup>。

## 2. 脑卒中

脑卒中包括出血性脑卒中和缺血性脑卒中,是急性脑血管病引起的局部脑功能障碍,其临床症状持续超过 24 h。许多研究发现,缺血性卒中多于出血性卒中。没有血管危险因素的年轻人感染 SARS-CoV-2 后因大血管闭塞而卒中的原因可能主要由心源性栓塞或反常栓塞引起<sup>[16]</sup>。在严重感染 SARS-CoV-2 的患者中,缺血性脑卒中的共同发病特征是 D-二聚体和纤维蛋白原升高激活凝血通路异常,这种凝血病称为“脓毒症诱导的凝血病”,与感染诱导的全身炎症反应有关,可能导致血栓形成和卒中风险增加<sup>[17]</sup>。全身炎症反应综合征释放大量细胞因子及趋化因子可促进动脉粥样硬化、斑块破裂和叠加血栓形成<sup>[18]</sup>,且 COVID-19 患者常存在低氧血症;缺氧会引起脑血管损伤且 SARS-CoV-2 与 ACE2 受体结合,引起的高血压会增加出血性卒中的风险<sup>[19]</sup>。

## 3. 帕金森病

高达 65% 受 COVID-19 影响的患者会出现嗅觉减退,同

时这也是帕金森病的一个常见特征<sup>[20]</sup>。COVID-19 患者患帕金森病可能的机制:病毒侵入脑内导致基底神经节结构和功能性损伤,主要涉及黑质致密性和黑质纹状体多巴胺能投射;病毒导致广泛的炎症甚至缺氧使脑损伤<sup>[21]</sup>。SARS-CoV-2 进入人类宿主的主要途径可能由 ACE2 介导,ACE2 在人类气道上皮中高度表达,且在多巴胺能神经元中也有表达<sup>[22]</sup>。此外,由于促炎、促氧化作用,血管紧张素在帕金森病神经退行性变中的作用越来越受到关注<sup>[23]</sup>。6-羟基多巴胺是一种神经毒素,其通过抑制线粒体电子链复合物 I 和 IV,并促进多巴胺神经元的变性,从而对黑质纹状体多巴胺能系统产生神经毒性<sup>[24-25]</sup>。有研究表明,SARS-CoV-2 感染导致分化的多巴胺神经元死亡的机制与 6-羟基多巴胺相似<sup>[26]</sup>,通过诱导 NF- $\kappa$ B 途径刺激胱天蛋白酶-2、-3 和-8,导致分化的多巴胺神经元死亡,其结果表明,对胱天蛋白酶选择性抑制和 NF- $\kappa$ B 活化的了解可能有助于开发治疗 COVID-19 和帕金森病的潜在治疗方法。SARS-CoV-2 依赖刺突蛋白(S)与宿主细胞受体结合,以及宿主细胞蛋白酶(如组织蛋白酶 L 和组织蛋白酶 B)对病毒刺突蛋白的切割进入细胞<sup>[27]</sup>。研究发现金刚烷胺可以下调组织蛋白酶 L 的基因表达,可能作为一种治疗 COVID-19 的有效药物<sup>[27]</sup>,需进行临床研究来明确其在 COVID-19 中的治疗效用。

## 4. 可逆性后部脑病综合征

可逆性后部脑病综合征是一种急性或亚急性发作的神经系统疾病,其通常表现为多种神经症状,包括头痛、视力受损或视野缺陷、意识障碍、混乱、癫痫发作和局灶性神经系统缺陷<sup>[28]</sup>。越来越多的病例描述 SARS-CoV-2 感染后出现可逆性后部脑病综合征表现<sup>[29]</sup>。最常见的临床表现是精神状态改变(58.9%),其次是癫痫发作(46.4%)和视力障碍(23.2%)<sup>[30]</sup>。一种可能为 COVID-19 介导的“细胞因子风暴”机制损害了脑血管的毛细血管内皮,导致血管壁完整性的破坏和血脑屏障的破坏<sup>[30]</sup>。血管通透性的增加导致可逆性后部脑病综合征的特征性水肿<sup>[28]</sup>。另一种可能的机制是 SARS-CoV-2 破坏了血脑屏障,进入中枢神经系统,并能对神经元和神经胶质细胞造成直接的神经损伤<sup>[30]</sup>。但有研究表明,由于 SARS-CoV-2 感染可能会导致其他更严重的并发症(如医院感染、多器官功能障碍),这些并发症引发可逆性后部脑病综合征,因此不是病毒直接侵入神经系统的结果<sup>[31]</sup>,目前仍需大量研究才能明确机制。

## 二、SARS-CoV-2 对周围神经系统的影响

### 1. 面神经麻痹

在所有面神经麻痹的患者中,70%左右为特发性面神经麻痹,30%左右为其他病因所致<sup>[32]</sup>。一些研究发现,周围性面

神经麻痹可能是 COVID-19 所致的唯一症状<sup>[33]</sup>。特发性面神经麻痹中,炎症过程引起的血管缺血和脱髓鞘可能是与神经损伤相关的机制<sup>[34]</sup>。直接病毒损伤或自身免疫应答导致神经炎症可能是导致功能障碍的另一种机制<sup>[35]</sup>。唯一被广泛证实的发现是面神经的炎症和水肿,导致面神经管内卡压<sup>[34]</sup>。SARS-CoV-2 在人类中的嗜神经性和神经侵袭性特征的证据支持了其神经表现假说<sup>[36]</sup>,其确切的发病机制尚不清楚,也可能与嗜神经病毒相关,病毒复制被认为与引起炎症和脱髓鞘的轴突传递有关<sup>[37]</sup>。SARS-CoV-2 变异株可能在其神经侵袭性、嗜神经性和神经毒性方面存在差异。Bauer 等<sup>[38]</sup>在体外人诱导多能干细胞衍生的皮层神经元和体内叙利亚金仓鼠中研究了 D614G 变体、Delta 变体和 Omicron BA.1 变体的特征。与 Delta 和 D614G 相比,Omicron BA.1 变体在与星形胶质细胞共培养的人诱导多能干细胞衍生的皮层神经元中表现出较低的神经嗜性和神经毒性。先前对 K18-hACE2 转基因小鼠中的研究也发现,Omicron BA.1 比其他变异株的神经侵袭性更小<sup>[13]</sup>。Delta 变体在体外和体内则显示出中等神经炎症表型<sup>[38]</sup>。Omicron BA.1 致病性降低可能与新获得的分子改变有关,如调节细胞进入的刺突蛋白受体结合域的高度突变<sup>[39-40]</sup>,以及非结构蛋白的突变可能改变复制动力学<sup>[41]</sup>等,仍需进一步研究证明。临床上对表现为面瘫的患者首次入院时进行 PCR 检测,也可以进行 SARS-CoV-2 抗体试验,分别测定 IgG 和 IgM<sup>[33]</sup>,以明确病因。

### 2. 三叉神经症状

三叉神经为混合性脑神经,含有躯体感觉和躯体运动两种神经纤维,支配面部、口腔、头顶部、鼻腔的感觉和咀嚼肌的运动。SARS-CoV-2 感染后引起三叉神经症状可表现为三叉神经痛。Molina-Gil 等<sup>[42]</sup>报告了 1 例 SARS-CoV-2 感染后三叉神经痛的病例,该病例为 65 岁男性,全身不适,典型的 COVID-19 呼吸系统症状,表现为右侧 V1 三叉神经区域阵发性刺痛,无其他神经系统症状,血常规和神经影像学检查正常;SARS-CoV-2 的 IgG 和 IgM 血清呈阳性,其机制可能与三叉神经血管激活有关。该患者被诊断为继发于 SARS-CoV-2 感染的三叉神经痛。面部疼痛随着 COVID-19 的改善而缓解<sup>[43]</sup>。有研究发现 SARS-CoV-2 RNA 不仅在嗅觉黏膜中被检测到,而且在嗅球和三叉神经的不同分支中也被检测到(包括结膜、角膜、覆盖悬雍垂的黏膜和相应的三叉神经节)<sup>[43]</sup>。患者通过 SARS-CoV-2 结合下调和内化跨膜 ACE2,不平衡的血管收缩、氧化应激和自由基形成可能导致血管病变<sup>[44]</sup>,血管周围的三叉神经纤维受到刺激,出现相应症状。

### 3. 听觉影响

SARS-CoV-2 对听神经、听觉器官损害的证据较少,需要

更多的病例数据才能得到更加准确的证据。现有相关文献大部分为病例报告。Ricciardiello 等<sup>[45]</sup>对 5 例有关 SARS-CoV-2 感染期间经历的患者进行跟踪研究,表明虽然突发性感音神经性耳聋可能是 COVID-19 的偶发合并症,但要做到早期识别、早期治疗。相关对照试验表明 COVID-19 患者的听觉前庭系统可能会受到影响<sup>[46]</sup>,但影响机制仍不清楚,需进一步研究。

### 4. 嗅觉影响

嗅觉功能障碍通常是短暂的,在大多数情况下会突然发作,恢复的平均时间在 1~3 周之间<sup>[47]</sup>。在最近的一项研究中,45% 的 COVID-19 患者报告了嗅觉功能障碍<sup>[48]</sup>,原因可能是由嗅觉神经上皮紊乱引起的暂时或长期病毒并发症。炎症、细胞凋亡和神经元损伤等过程参与 SARS-CoV-2 诱导的嗅觉缺失的发展<sup>[46]</sup>。在 SARS-CoV-2 进入宿主细胞中起关键作用的受体之一是跨膜丝氨酸蛋白酶 TMPRSS2, TMPRSS2 诱导 S 蛋白启动与宿主细胞表面 ACE2 受体结合,因此对病毒进入宿主很重要<sup>[49]</sup>。在成熟嗅觉受体神经元的不同亚群中观察到不同水平的 TMPRSS2 表达<sup>[50]</sup>,嗅觉丧失的分子机制可能与跨膜丝氨酸蛋白酶 TMPRSS2 有关,还需进一步研究其机制。Coelho 等<sup>[51]</sup>发现感染 Alpha、Delta、Omicron 变异株的患者发生化学感觉丧失的风险显著降低。SARS-CoV-2 变异株可能在引发嗅觉功能障碍方面存在差异。Dehgani-Mobaraki 等<sup>[52]</sup>收集 2021 年 12 月 21 日至 2022 年 1 月 10 日的 205 例感染 Omicron 变异株患者,发现 68.8% 的人嗅觉没有改变,18% 的人只有轻微嗅觉障碍,13.2% 的人嗅觉丧失,与 Menni 等<sup>[53]</sup>研究结论相符。

### 三、结语

COVID-19 疫情的暴发对人类造成的危害不可估计,世界各国都在致力于研究 SARS-CoV-2,包括生物分子、化学结构、致病机制、发病表现、传播途径、诱发相关疾病和治疗方案等,但因收集的数据有限,很多研究不能得到明确结论。本文针对 COVID-19 引起的相关神经系统症状及疾病的研究进行归纳总结,了解到 SARS-CoV-2 对神经系统的病理生理机制主要有嗜神经性、对细胞的直接损伤、炎症反应,机制方面大多还未被证实,还需要大量的研究及对相关数据进行分析,才能得到准确的结论。

**利益冲突** 所有作者均声明不存在利益冲突

### 参 考 文 献

- [1] 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]. *J Neurol*, 2021,268(9):3059-3071. DOI: 10.1007/s00415-021-10406-y.
- [2] Siow I, Lee KS, Zhang J, et al. Encephalitis as a neurological complication of COVID-19: a systematic review and meta-analysis of incidence, outcomes, and predictors[J]. *Eur J Neurol*, 2021,28(10):3491-3502. DOI: 10.1111/ene.14913.
- [3] Baig AM, Khaleeq A, Ali U, et al. Evidence of the COVID-19 virus targeting the CNS: tissue distribution, host-virus interaction, and proposed neurotropic mechanisms[J]. *ACS Chem Neurosci*, 2020,11(7):995-998. DOI: 10.1021/acscchemneuro.0c00122.
- [4] Payus AO, Liew Sat Lin C, Mohd Noh M, et al. SARS-CoV-2 infection of the nervous system: a review of the literature on neurological involvement in novel coronavirus disease-(COVID-19) [J]. *Bosn J Basic Med Sci*, 2020,20(3):283-292. DOI: 10.17305/bjbm.2020.4860.
- [5] Moriguchi T, Harii N, Goto J, et al. A first case of meningitis/encephalitis associated with SARS-coronavirus-2[J]. *Int J Infect Dis*, 2020,94:55-58. DOI: 10.1016/j.ijid.2020.03.062.
- [6] Zhou Z, Kang H, Li S, et al. Understanding the neurotropic characteristics of SARS-CoV-2: from neurological manifestations of COVID-19 to potential neurotropic mechanisms[J]. *J Neurol*, 2020, 267(8):2179-2184. DOI: 10.1007/s00415-020-09929-7.
- [7] Maury A, Lyoubi A, Peiffer-Smadja N, et al. 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. DOI: 10.1016/j.neurol.2020.10.001.
- [8] Lewis A, Jain R, Frontera J, et al. COVID-19 associated brain/spinal cord lesions and leptomeningeal enhancement: a meta-analysis of the relationship to CSF SARS-CoV-2[J]. *J Neuroimaging*, 2021,31(5):826-848. DOI: 10.1111/jon.12880.
- [9] Pouga L. Encephalitic syndrome and anosmia in COVID-19: Do these clinical presentations really reflect SARS-CoV-2 neurotropism? A theory based on the review of 25 COVID-19 cases[J]. *J Med Virol*, 2021,93(1):550-558. DOI: 10.1002/jmv.26309.
- [10] Pezzini A, Padovani A. Lifting the mask on neurological manifestations of COVID-19[J]. *Nat Rev Neurol*, 2020,16(11):636-644. DOI: 10.1038/s41582-020-0398-3.
- [11] Pennisi M, Lanza G, Falzone L, et al. SARS-CoV-2 and the nervous system: from clinical features to molecular mechanisms[J]. *Int J Mol Sci*, 2020,21(15):5475. DOI: 10.3390/ijms21155475.
- [12] Akkız H. The biological functions and clinical significance of SARS-CoV-2 variants of concern[J]. *Front Med (Lausanne)*, 2022,9: 849217. DOI: 10.3389/fmed.2022.849217.
- [13] Seehusen F, Clark JJ, Sharma P, et al. Neuroinvasion and neurotropism by SARS-CoV-2 variants in the K18-hACE2 mouse [J]. *Viruses*, 2022,14(5):1020. DOI: 10.3390/v14051020.
- [14] Halfmann PJ, Iida S, Iwatsuki-Horimoto K, et al. SARS-CoV-2 Omicron virus causes attenuated disease in mice and hamsters[J]. *Nature*, 2022, 603(7902): 687-692. DOI: 10.1038/s41586-022-04441-6.
- [15] Alkhatib M, Salpini R, Carioti L, et al. Update on SARS-CoV-2 Omicron variant of concern and its peculiar mutational profile[J]. *Microbiol Spectr*, 2022,10(2):e0273221. DOI: 10.1128/spectrum.02732-21.
- [16] Spence JD, de Freitas GR, Pettigrew LC, et al. Mechanisms of stroke in COVID-19[J]. *Cerebrovasc Dis*, 2020,49(4):451-458. DOI: 10.1159/000509581.
- [17] Nannoni S, de Groot R, Bell S, et al. Stroke in COVID-19: a systematic review and meta-analysis[J]. *Int J Stroke*, 2021,16(2): 137-149. DOI: 10.1177/1747493020972922.
- [18] Heidarzadeh A, Moridani MA, Khoshmanesh S, et al. Effectiveness of COVID-19 vaccines on hospitalization and death in Guilan, Iran: a test negative case-control study[J]. *Int J Infect Dis*, 2022; S1201-9712(22)00664-6. DOI: 10.1016/j.ijid.2022.12.024.
- [19] Wang H, Tang X, Fan H, et al. Potential mechanisms of hemorrhagic stroke in elderly COVID-19 patients[J]. *Aging (Albany NY)*, 2020,12(11):10022-10034. DOI: 10.18632/aging.103335.
- [20] Cartella SM, Terranova C, Rizzo V, et al. Covid-19 and Parkinson's disease: an overview[J]. *J Neurol*, 2021,268(12):4415-4421. DOI: 10.1007/s00415-021-10721-4.
- [21] Merello M, Bhatia KP, Obeso JA. SARS-CoV-2 and the risk of Parkinson's disease: facts and fantasy[J]. *Lancet Neurol*, 2021,20(2):94-95. DOI: 10.1016/S1474-4422(20)30442-7.
- [22] Rodriguez-Perez AI, Garrido-Gil P, Pedrosa MA, et al. Angiotensin type 2 receptors: role in aging and neuroinflammation in the substantia nigra[J]. *Brain Behav Immun*, 2020,87:256-271. DOI: 10.1016/j.bbi.2019.12.011.
- [23] Jøglar B, Rodríguez-Pallares J, Rodríguez-Perez AI, et al. The inflammatory response in the MPTP model of Parkinson's disease is mediated by brain angiotensin: relevance to progression of the disease[J]. *J Neurochem*, 2009,109(2):656-669. DOI: 10.1111/j.1471-4159.2009.05999.x.
- [24] Glinka YY, Youdim MB. Inhibition of mitochondrial complexes I and IV by 6-hydroxydopamine[J]. *Eur J Pharmacol*, 1995,292(3-4): 329-332. DOI: 10.1016/0926-6917(95)90040-3.
- [25] Blum D, Torch S, Lambeng N, et al. Molecular pathways involved in the neurotoxicity of 6-OHDA, dopamine and MPTP: contribution to the apoptotic theory in Parkinson's disease[J]. *Prog Neurobiol*, 2001,65(2):135-172. DOI: 10.1016/s0301-0082(01)00003-x.
- [26] Chaudhry ZL, Klenja D, Janjua N, et al. COVID-19 and Parkinson's disease: shared inflammatory pathways under oxidative stress [J]. *Brain Sci*, 2020,10(11):807. DOI: 10.3390/brainsci10110807.
- [27] Smieszek SP, Przychodzen BP, Polymeropoulos MH. Amantadine disrupts lysosomal gene expression: a hypothesis for COVID-19 treatment[J]. *Int J Antimicrob Agents*, 2020,55(6):106004. DOI: 10.1016/j.ijantimicag.2020.106004.
- [28] Fischer M, Schmutzhard E. Posterior reversible encephalopathy syndrome[J]. *J Neurol*, 2017,264(8):1608-1616. DOI: 10.1007/s00415-016-8377-8.

- [29] Colombo A, Martinelli Boneschi F, Beretta S, et al. Posterior reversible encephalopathy syndrome and COVID-19: a series of 6 cases from Lombardy, Italy[J]. *eNeurologicalSci*, 2021,22:100306. DOI: 10.1016/j.ensci.2020.100306.
- [30] Iftikhar S, Rehman AU, Ameer MZ, et al. The association of posterior reversible encephalopathy syndrome with COVID-19: A systematic review[J]. *Ann Med Surg (Lond)*, 2021,72:103080. DOI: 10.1016/j.amsu.2021.103080.
- [31] Lallana S, Chen A, Requena M, et al. Posterior reversible encephalopathy syndrome (PRES) associated with COVID-19[J]. *J Clin Neurosci*, 2021,88:108-112. DOI: 10.1016/j.jocn.2021.03.028.
- [32] Peitersen E. Bell's palsy: the spontaneous course of 2,500 peripheral facial nerve palsies of different etiologies[J]. *Acta Otolaryngol Suppl*, 2002(549):4-30.
- [33] Islamoglu Y, Celik B, Kiris M. Facial paralysis as the only symptom of COVID-19: A prospective study[J]. *Am J Otolaryngol*, 2021,42(4):102956. DOI: 10.1016/j.amjoto.2021.102956.
- [34] Zhang W, Xu L, Luo T, et al. The etiology of Bell's palsy: a review[J]. *J Neurol*, 2020,267(7):1896-1905. DOI: 10.1007/s00415-019-09282-4.
- [35] Egilmez OK, Gündoğan ME, Yılmaz MS, et al. Can COVID-19 cause peripheral facial nerve palsy? [J]. *SN Compr Clin Med*, 2021,3(8):1707-1713. DOI: 10.1007/s42399-021-00967-4.
- [36] Manganotti P, Bellavita G, D'Acunto L, et al. Clinical neurophysiology and cerebrospinal liquor analysis to detect Guillain-Barré syndrome and polyneuritis cranialis in COVID-19 patients: a case series [J]. *J Med Virol*, 2021,93(2):766-774. DOI: 10.1002/jmv.26289.
- [37] Eviston TJ, Croxson GR, Kennedy PG, et al. Bell's palsy: aetiology, clinical features and multidisciplinary care[J]. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*, 2015,86(12):1356-1361. DOI: 10.1136/jnnp-2014-309563.
- [38] Bauer L, Rissmann M, Benavides F, et al. In vitro and in vivo differences in neurovirulence between D614G, Delta And Omicron BA.1 SARS-CoV-2 variants[J]. *Acta Neuropathol Commun*, 2022, 10(1):124. DOI: 10.1186/s40478-022-01426-4.
- [39] Meng B, Abdullahi A, Ferreira I, et al. Altered TMPRSS2 usage by SARS-CoV-2 Omicron impacts infectivity and fusogenicity[J]. *Nature*, 2022, 603(7902): 706-714. DOI: 10.1038/s41586-022-04474-x.
- [40] Willett BJ, Grove J, MacLean OA, et al. SARS-CoV-2 Omicron is an immune escape variant with an altered cell entry pathway[J]. *Nat Microbiol*, 2022,7(8):1161-1179. DOI: 10.1038/s41564-022-01143-7.
- [41] Ichikawa T, Torii S, Suzuki H, et al. Mutations in the nonstructural proteins of SARS-CoV-2 may contribute to adverse clinical outcome in patients with COVID-19[J]. *Int J Infect Dis*, 2022, 122:123-129. DOI: 10.1016/j.ijid.2022.05.010.
- [42] Molina-Gil J, González-Fernández L, García-Cabo C. Trigeminal neuralgia as the sole neurological manifestation of COVID-19: A case report[J]. *Headache*, 2021,61(3):560-562. DOI: 10.1111/head.14075.
- [43] Meinhardt J, Radke J, Dittmayer C, et al. Olfactory transmucosal SARS-CoV-2 invasion as a port of central nervous system entry in individuals with COVID-19[J]. *Nat Neurosci*, 2021,24(2):168-175. DOI: 10.1038/s41593-020-00758-5.
- [44] Bolay H, Gül A, Baykan B. COVID-19 is a real headache![J]. *Headache*, 2020,60(7):1415-1421. DOI: 10.1111/head.13856.
- [45] Ricciardiello F, Pisani D, Viola P, et al. Sudden sensorineural hearing loss in mild COVID-19: case series and analysis of the literature[J]. *Audiol Res*, 2021,11(3):313-326. DOI: 10.3390/audiolres11030029.
- [46] Tan M, Cengiz DU, Demir İ, et al. Effects of Covid-19 on the audio-vestibular system[J]. *Am J Otolaryngol*, 2022,43(1):103173. DOI: 10.1016/j.amjoto.2021.103173.
- [47] Karimian A, Behjati M, Karimian M. Molecular mechanisms involved in anosmia induced by SARS-CoV-2, with a focus on the transmembrane serine protease TMPRSS2[J]. *Arch Virol*, 2022,167(10):1931-1946. DOI: 10.1007/s00705-022-05545-0.
- [48] Hoang MP, Kanjanaumporn J, Aejumaturapat S, et al. Olfactory and gustatory dysfunctions in COVID-19 patients: a systematic review and meta-analysis[J]. *Asian Pac J Allergy Immunol*, 2020, 38(3):162-169. DOI: 10.12932/AP-210520-0853.
- [49] Hoffmann M, Kleine-Weber H, Schroeder S, et al. SARS-CoV-2 cell entry depends on ACE2 and TMPRSS2 and is blocked by a clinically proven protease inhibitor[J]. *Cell*, 2020,181(2):271-280.e8. DOI: 10.1016/j.cell.2020.02.052.
- [50] Saraiva LR, Ibarra-Soria X, Khan M, et al. Hierarchical deconstruction of mouse olfactory sensory neurons: from whole mucosa to single-cell RNA-seq[J]. *Sci Rep*, 2015,5:18178. DOI:10.1038/srep18178.
- [51] Coelho DH, Reiter ER, French E, et al. Decreasing incidence of chemosensory changes by COVID-19 variant[J]. *Otolaryngol Head Neck Surg*, 2022:1945998221097656. DOI: 10.1177/01945998221097656.
- [52] Dehgani-Mobaraki P, Patel Z, Zaidi AK, et al. The Omicron variant of SARS-CoV-2 and its effect on the olfactory system[J]. *Int Forum Allergy Rhinol*, 2022;10.1002/alr.23089. DOI: 10.1002/alr.23089.
- [53] Menni C, Valdes AM, Polidori L, et al. Symptom prevalence, duration, and risk of hospital admission in individuals infected with SARS-CoV-2 during periods of omicron and delta variant dominance: a prospective observational study from the ZOE COVID Study[J]. *Lancet*, 2022,399(10335):1618-1624. DOI: 10.1016/S0140-6736(22)00327-0.