



ORIGINAL INVESTIGATION

Neurologic Manifestations of Hospitalized Patients With Coronavirus Disease 2019 in Wuhan, China

臺北市立聯合醫院教研部
朱智邦教學主治醫師
教學主治醫師群
邱婷芳主任
璩大成副總院長

JAMA Neurology

Access provided by Taipei City Hospital

*Mao et al.,
JAMA Neurol. Published
online April 10, 2020.
doi:10.1001/jamaneurol.2020.1127*

整理日期:2020/04/11

Neurologic Manifestations of Hospitalized Patients With Coronavirus Disease 2019 in Wuhan, China

- 本文討論在武漢的神經學症狀
 - 收案的214位病患中，有78人有神經症狀，包括
 - 中樞神經症狀：頭暈，頭痛，意識不清，腦中風，共濟失調(Ataxia)與癲癇
 - 周邊神經症狀：味覺，嗅覺或是視力受損，神經痛
 - 肌肉傷害
 - 嚴重患者神經症狀的比例較高
 - 有中樞神經症狀者，淋巴球，血小板較低，BUN較高
 - 有肌肉傷患者，血中較高中性球，CRP，D-dimer，較低淋巴球，AST/ALT/LDH，BUN/Cre較高
- 大部分神經症狀發生在疾病早期，甚至在肺炎典型症狀出現之前，因此臨床醫師必須格外緊覺，避免延誤診斷

JAMA Neurology

*Mao et al.,
JAMA Neurol. Published
online April 10, 2020.
doi:10.1001/jamaneurol.2020.1127*

前言

- 從2019年12月開始，由新型冠狀病毒(CoV)所引起的肺炎從武漢開始，蔓延到全中國與全世界
- 和2003年的SARS-CoV類似，都是藉由ACE2這個受體感染人類，因而被命名為SARS-CoV-2
 - 引起的疾病命名為COVID-19(武漢肺炎，新冠肺炎)
- 冠狀病毒在各種動物引起多重系統感染與破壞
 - 可輕易突破物種間的障礙，如SARS與MERS
- COVID-19的典型表現包括
 - 發燒，咳嗽，腹瀉，全身無力
 - 抽血檢查異常與電腦斷層異常
 - 但神經系統的表現目前仍不清楚

研究設計與參與者

- 回溯觀察性研究針對武漢華中科技大學附設協和醫院的三間醫學中心進行調查
 - 均為政府指定武漢肺炎專責醫院
- 收案期間2020/1/16~2020/2/19
- COVID-19藉由咽喉拭子的RT-PCR確診
 - 檢驗包括胸腔與頭部CT，與臨床血液檢驗皆視病人臨床需要而施作
 - 共收案214人
- 均有病人或家屬的口頭同意搜集資料
 - 倫理委員會認為因疫情需要，不需要手寫同意

資料搜集

- 病人口述 · 電子病歷，護理紀錄，實驗室與放射檢查
 - 年齡，性別
 - 其他慢性疾病
 - 高血壓，糖尿病，心腦血管疾病，惡性腫瘤，慢性腎病
 - 武漢肺炎典型症狀
 - 發燒，咳嗽，食慾不振，腹瀉，胸痛，腹痛
 - 神經系統症狀
 - 實驗室檢查數據
 - 放射檢查數據
- 資料若疏漏，則與病患，家屬，或臨床人員聯絡
- 疾病嚴重度根據美國胸腔學會(American Thoracic Society; ATS)對肺炎嚴重程度定義(嚴重或是不嚴重)

資料搜集—神經科症狀

- 兩位有經驗神經科醫師認定，若有爭議，則諮詢第三位神經科醫師解決問題
- 神經科症狀分為
 - 中樞神經症狀
 - 頭暈，頭痛，意識不清，腦中風，共濟失調(Ataxia)與癲癇
 - 意識不清包括
 - 意識程度改變(level of consciousness)—嗜睡，木僵或昏迷
 - 意識內容改變(content of consciousness)—錯亂或譫妄
 - 周邊神經症狀
 - 味覺，嗅覺或是視力受損，神經痛
 - 肌肉傷害
- 由於隔離需求，症狀根據病人敘述或是已有之檢查
 - 腦中風由臨床症狀與頭部電腦斷層診斷
 - 癲癇根據臨床症狀
 - 肌肉傷害根據肌肉疼痛與抽血creatinine kinase(CK)升高

結果

- 共有214位確診個案收入分析，88位嚴重個案
- 平均年齡為52歲，其中有87(40.7%)位男性
- 其中有83個案例至少有一個其他慢性疾病
 - 高血壓51(23.8%)，糖尿病30(14%)，心或腦血管疾病15(7.0%)，惡性腫瘤13(6.1%)

Characteristic	No. (%)			P value ^a
	Total (N = 214)	Severe (n = 88)	Nonsevere (n = 126)	
Age, mean (SD), y	52.7 (15.5)	58.2 (15.0)	48.9 (14.7)	
Age, y				
<50	90 (42.1)	24 (27.3)	66 (52.4)	<.001
≥50	124 (57.9)	64 (72.7)	60 (47.6)	
Sex				
Female	127 (59.3)	44 (50.0)	83 (65.9)	.02
Male	87 (40.7)	44 (50.0)	43 (34.1)	
Comorbidities				
Any	83 (38.8)	42 (47.7)	41 (32.5)	.03
Hypertension	51 (23.8)	32 (36.4)	19 (15.1)	<.001
Diabetes	30 (14.0)	15 (17.0)	15 (11.9)	.29
Cardiac or cerebrovascular disease	15 (7.0)	7 (8.0)	8 (6.3)	.65
Malignancy	13 (6.1)	5 (5.7)	8 (6.3)	.84
Chronic kidney disease	6 (2.8)	2 (2.3)	4 (3.2)	.69

結果

- 常見的症狀為發燒(132[61.7%])，咳嗽(107[50%])，食慾不振(68[31.8%])
- 78(36.4%)位患者有神經症狀
 - 中樞神經
 - 常見包括頭暈(36[16.8%])，頭痛(28[13.1%])
 - 周邊神經
 - 常見包括味覺異常(12[5.6%])，嗅覺異常(11[5.1%])
 - 肌肉傷害(23[10.7%])

Characteristic	Total (N = 214)	Severe (n = 88)	Nonsevere (n = 126)	P value ^a
Typical symptoms				
Fever	132 (61.7)	40 (45.5)	92 (73.0)	<.001
Cough	107 (50.0)	30 (34.1)	77 (61.1)	<.001
Anorexia	68 (31.8)	21 (23.9)	47 (37.3)	.04
Diarrhea	41 (19.2)	13 (14.8)	28 (22.2)	.17
Throat pain	31 (14.5)	10 (11.4)	21 (16.7)	.28
Abdominal pain	10 (4.7)	6 (6.8)	4 (3.2)	.21
Nervous system symptoms				
Any	78 (36.4)	40 (45.5)	38 (30.2)	.02
CNS	53 (24.8)	27 (30.7)	26 (20.6)	.09
Dizziness	36 (16.8)	17 (19.3)	19 (15.1)	.42
Headache	28 (13.1)	15 (17.0)	13 (10.3)	.15
Impaired consciousness	16 (7.5)	13 (14.8)	3 (2.4)	<.001
Acute cerebrovascular disease	6 (2.8)	5 (5.7)	1 (0.8)	.03
Ataxia	1 (0.5)	1 (1.1)	0	NA
Seizure	1 (0.5)	1 (1.1)	0	NA
PNS	19 (8.9)	7 (8.0)	12 (9.5)	.69
Impairment				
Taste	12 (5.6)	3 (3.4)	9 (7.1)	.24
Smell	11 (5.1)	3 (3.4)	8 (6.3)	.34
Vision	3 (1.4)	2 (2.3)	1 (0.8)	.37
Nerve pain	5 (2.3)	4 (4.5)	1 (0.8)	.07
Skeletal muscle injury	23 (10.7)	17 (19.3)	6 (4.8)	<.001

結果

- 嚴重的個案（請看前兩張PPT的表）
 - 年紀較大，有較多的慢性疾病（尤其是高血壓）
 - 常見臨床症狀較少！（較少發燒，咳嗽）
 - 較多神經症狀（像是腦中風，意識障礙以及肌肉傷害）
 - 嚴重患者有一位病患出現3分鐘癲癇大發作
- 除了腦中風與意識障礙外，大部分神經症狀發生在疾病早期

- 6位腦中風個案，兩位因中風無肺炎症狀到院，後來確診
- 有些頭痛病患入院時無其他症狀，肺部CT正常，之後出現其他症狀確診

Characteristic	Total (N = 214)	Severe (n = 88)	Nonsevere (n = 126)	P value ^a
Onset of symptoms to hospital admission, median (range), d				
CNS				
Dizziness	1 (1-30)	1 (1-30)	1 (1-14)	NA
Headache	1 (1-14)	1 (1-3)	3 (1-14)	NA
Impaired consciousness	8 (1-25)	10 (1-25)	1 (1-3)	NA
Acute cerebrovascular disease	9 (1-18)	10 (1-18)	1 (1)	NA
Ataxia	2 (2)	2 (2)	NA	NA
Seizure	2 (2)	2 (2)	NA	NA
PNS				
Impairment				
Taste	2 (1-5)	3 (1-3)	2 (1-5)	NA
Smell	2 (1-5)	1 (1-4)	2 (1-5)	NA
Vision	2 (1-3)	3 (2-3)	1 (1)	NA
Nerve pain	1 (1-1)	1 (1-1)	1 (1)	NA
Skeletal muscle injury	1 (1-11)	1 (1-11)	1 (1-6)	NA

結果

- 嚴重病人發炎反應較強，凝血功能異常，其他器官影響
 - 較高的白血球，中性球，以及CRP，較少淋巴球
 - D-dimer較高
 - 肝（AST/ALT較高），腎（BUN/Cre較高），肌肉（CK/LDH較高）

Laboratory finding	Median (range)			P value ^a
	Total (N = 214)	Severe (n = 88)	Nonsevere (n = 126)	
Count, ×10 ⁹ /L				
White blood cell	4.9 (0.1-20.4)	5.4 (0.1-20.4)	4.5 (1.8-14.0)	.008
Neutrophil	3.0 (0.0-18.7)	3.8 (0.0-18.7)	2.6 (0.7-11.8)	<.001
Lymphocyte	1.1 (0.1-2.6)	0.9 (0.1-2.6)	1.3 (0.4-2.6)	<.001
Platelet	209.0 (18.0-583.0)	204.5 (18.0-576.0)	219.0 (42.0-583.0)	.25
C-reactive protein, mg/L	12.2 (0.1-212.0)	37.1 (0.1-212.0)	9.4 (0.4-126.0)	<.001
D-dimer, mg/L	0.5 (0.1-20.0)	0.9 (0.1-20.0)	0.4 (0.2-8.7)	<.001
Creatine kinase, U/L	64.0 (8.8-12216.0)	83.0 (8.8-12216.0)	59.0 (19.0-1260.0)	.004
Lactate dehydrogenase, U/L	241.5 (2.2-908.0)	302.0 (2.2-880.0)	215.0 (2.5-908.0)	<.001
Aminotransferase, U/L				
Alanine	26.0 (5.0-1933.0)	32.5 (5.0-1933.0)	23.0 (6.0-261.0)	.04
Aspartate	26.0 (8.0-8191.0)	34.0 (8.0-8191.0)	23.0 (9.0-244.0)	<.001
Blood urea nitrogen, mmol/L	4.1 (1.5-48.1)	4.6 (1.5-48.1)	3.8 (1.6-13.7)	<.001
Creatinine, μmol/L	68.2 (35.9-9435.0)	71.6 (35.9-9435.0)	65.6 (39.4-229.1)	.03

結果

- 武漢肺炎有中樞神經症狀者較無中樞神經症狀者
 - 淋巴球，血小板較低，BUN較高
- 嚴重武漢肺炎患者有中樞神經症狀較無中樞神經症狀者
 - 淋巴球，血小板較低，BUN較高
- 不嚴重患者有無中樞神經症狀無抽血檢查差異

Laboratory finding	Median (range)								
	Total			Severe			Nonsevere		
	With CNS symptoms (n = 53)	Without CNS symptoms (n = 161)	P value	With CNS symptoms (n = 27)	Without CNS symptoms (n = 61)	P value	With CNS symptoms (n = 26)	Without CNS symptoms (n = 100)	P value
Count, ×10 ⁹ /L									
White blood cell	4.6 (0.1-12.5)	4.9 (1.8-20.4)	.58	5.3 (0.1-12.5)	5.5 (1.9-20.4)	.77	4.1 (2.4-11.0)	4.6 (1.8-14.0)	.40
Neutrophil	2.6 (0.0-10.9)	3.1 (0.7-18.7)	.41	3.8 (0.0-10.9)	3.6 (0.7-18.7)	>.99	2.2 (0.9-7.4)	2.8 (0.7-11.8)	.11
Lymphocyte	1.0 (0.1-2.3)	1.2 (0.2-2.6)	.049	0.7 (0.1-1.6)	0.9 (0.2-2.6)	.007	1.3 (0.7-2.3)	1.3 (0.4-2.6)	.49
Platelet	180.0 (18.0-564.0)	227.0 (42.0-583.0)	.005	169.0 (18.0-564.0)	220.0 (109.0-576.0)	.04	188.5 (110.0-548.0)	232.0 (42.0-583.0)	.09
C-reactive protein, mg/L	14.1 (0.1-212.0)	11.4 (0.1-204.5)	.31	48.6 (0.1-212.0)	26.1 (0.1-204.5)	.68	7.4 (3.1-111.0)	9.8 (0.4-126.0)	.82
D-dimer, mg/L	0.5 (0.2-9.7)	0.5 (0.1-20.0)	.75	1.2 (0.2-9.7)	0.9 (0.1-20.0)	.42	0.4 (0.2-6.4)	0.4 (0.2-8.7)	.46
Creatine kinase, U/L	79.0 (8.8-12216.0)	60.5 (19.0-1260.0)	.17	104.0 (8.8-12216.0)	64.0 (19.0-1214.0)	.08	52.5 (28.0-206.0)	59.0 (19.0-1260.0)	.56
Lactate dehydrogenase, U/L	243.0 (2.2-880.0)	241.0 (3.5-908.0)	.77	334.0 (2.2-880.0)	299.0 (3.5-743.0)	.32	198.0 (2.5-417.0)	226.0 (121.0-908.0)	.14
Aminotransferase, U/L									
Alanine	27.0 (5.0-261.0)	26.0 (6.0-1933.0)	.21	35.0 (5.0-259.0)	31.0 (7.0-1933.0)	.32	25.5 (13.0-261.0)	23.0 (6.0-135.0)	.68
Aspartate	29.5 (13.0-213.0)	26.0 (8.0-8191.0)	.10	35.5 (14.0-213.0)	34.0 (8.0-8191.0)	.32	23.0 (13.0-198.0)	23.5 (9.0-244.0)	.56
Blood urea nitrogen, mmol/L	4.5 (1.6-48.1)	4.1 (1.5-19.1)	.04	5.0 (2.3-48.1)	4.4 (1.5-19.1)	.04	3.9 (1.6-9.4)	3.8 (1.7-13.7)	.57
Creatinine, μmol/L	71.7 (37.1-1299.2)	66.3 (35.9-9435.0)	.06	71.7 (37.1-1299.2)	68.4 (35.9-9435.0)	.25	72.0 (40.3-133.6)	63.4 (39.4-229.1)	.27

結果

- 有無周邊神經系統症狀抽血檢驗結果無差異
 - 不管肺炎是否嚴重，結果也類似

Laboratory finding	Median (range)								
	Total			Severe			Nonsevere		
	With PNS symptoms (n = 19)	Without PNS symptoms (n = 195)	P value	With PNS symptoms (n = 7)	Without PNS symptoms (n = 81)	P value	With PNS symptoms (n = 12)	Without PNS symptoms (n = 114)	P value
Count, ×10 ⁹ /L									
White blood cell	4.8 (2.8-7.5)	4.9 (0.1-20.4)	.74	4.5 (3.1-6.8)	5.6 (0.1-20.4)	.11	4.9 (2.8-7.5)	4.4 (1.8-14.0)	.27
Neutrophil	2.8 (1.5-5.4)	3.0 (0.0-18.7)	.74	2.6 (1.5-5.3)	4.1 (0.0-18.7)	.10	2.9 (1.9-5.4)	2.5 (0.7-11.8)	.21
Lymphocyte	1.2 (0.6-2.6)	1.1 (0.1-2.6)	.43	1.2 (0.6-1.6)	0.9 (0.1-2.6)	.26	1.2 (0.7-2.6)	1.3 (0.4-2.4)	.92
Platelet	204.0 (111.0-305.0)	213.0 (18.0-583.0)	.56	204.0 (111.0-245.0)	205.0 (18.0-576.0)	.56	214.5 (155.0-305.0)	219.0 (42.0-583.0)	.81
C-reactive protein, mg/L	12.0 (3.1-81.0)	12.3 (0.1-212.0)	.45	7.5 (3.1-76.4)	43.7 (0.1-212.0)	.13	13.0 (3.1-81.0)	8.8 (0.4-126.0)	.60
D-dimer, mg/L	0.4 (0.2-9.5)	0.5 (0.1-20.0)	.40	0.5 (0.2-9.5)	1.3 (0.1-20.0)	.27	0.4 (0.2-4.5)	0.4 (0.2-8.7)	.99
Creatine kinase, U/L	67.0 (32.0-1214.0)	64.0 (8.8-12216.0)	.41	105.0 (32.0-1214.0)	83.0 (8.8-12216.0)	.76	66.0 (42.0-171.0)	57.5 (19.0-1260.0)	.29
Lactate dehydrogenase, U/L	205.0 (2.5-517.0)	242.0 (2.2-908.0)	.28	170.0 (46.0-517.0)	309.0 (2.2-880.0)	.05	254.0 (2.5-481.0)	215.0 (2.9-908.0)	.67
Aminotransferase, U/L									
Alanine	26.0 (5.0-116.0)	27.0 (6.0-1933.0)	.70	19.0 (5.0-80.0)	35.0 (8.0-1933.0)	.23	26.0 (8.0-116.0)	23.0 (6.0-261.0)	.56
Aspartate	22.0 (8.0-115.0)	27.0 (9.0-8191.0)	.29	22.0 (8.0-53.0)	35.5 (12.0-8191.0)	.13	22.0 (14.0-115.0)	23.5 (9.0-244.0)	>.99
Blood urea nitrogen, mmol/L	4.1 (1.6-8.8)	4.1 (1.5-48.1)	.76	4.2 (3.5-8.8)	4.7 (1.5-48.1)	.96	3.7 (1.6-5.3)	3.9 (1.7-13.7)	.66
Creatinine, μmol/L	62.5 (48.1-121.4)	68.3 (35.9-9435.0)	.46	71.4 (58.3-121.4)	71.7 (35.9-9435.0)	.72	59.9 (48.1-77.3)	66.6 (39.4-229.1)	.24

結果

- 有肌肉傷害患者
 - CK較高(中位數400U/L vs 58.5U/L;P<0.001)
 - 血中較高中性球，CRP，D-dimer，較低淋巴球，
 - 較強發炎反應，凝血功能
 - AST/ALT/LDH，BUN/Cre較高
 - 較多不同器官受到影響
- 在嚴重肺炎，有肌肉傷害患者
 - 淋巴球較低
 - 肝腎功能異常(AST/ALT/LDH, Cre升高)

討論

- 本文為第一個討論住院武漢肺炎神經表現的報告
 - 214個案，88(41.1%)為嚴重肺炎患者
 - 78(36.4%)有神經症狀表現
 - 嚴重患者有較少典型肺炎症狀（發燒，咳嗽），但有較多神經症狀（中風，意識障礙，肌肉傷害）
 - 武漢肺炎患者，須注意神經症狀，與嚴重感染與死亡有關
 - 大多的神經症狀發生時間很早（剛住院的第1-2天），且有病人一開始只有神經症狀，無肺炎症狀
 - 在肺炎流行區域，神經症狀患者，需考慮武漢肺炎可能性

討論

- ACE2在很多器官都有分布，包括中樞神經系統與肌肉，SARS-CoV-2可藉由直接或間接方式影響神經
 - 解剖病例發現腦充血腫脹，以及神經元死亡
 - SAR-CoV與MERS-CoV都有神經傷害
 - 在SARS，CSF與腦組織都可以找到病毒核酸
- 中樞神經症狀是武漢肺炎最主要的神經表現
 - 可能類似SARS與MERS，直接入侵中樞神經
 - 利用血液或是神經逆向運送病毒(如嗅神經)
 - 有中樞神經症狀者尤其是肺炎嚴重患者，淋巴球較低
 - 免疫抑制？
 - 肺炎嚴重患者D-dimer較高，可能與比較容易中風有關

討論

- 之前研究的肌肉症狀可能與肌肉傷害有關，本研究注意CK與LDH升高，尤其在肺炎嚴重患者
- 肌肉傷害可能與ACE2在肌肉有表現有關
 - 但同樣用ACE2的SARS-CoV在解剖例肌肉中找不到
 - 其他的可能性包括感染引發的有害免疫反應，升高的血中發炎物質也可能造成肌肉傷害

討論

- 本研究的限制
 - 只有214個病例，如果有更多，更廣區域的病患更好
 - 大多根據病例，有一些輕微症狀可能不太容易發現
 - 如輕微嗅覺或味覺損傷
 - 太多病人住院，無法研究神經症狀對預後的影響
 - 在大流行時刻，病人太多，同時有隔離需求，無法做進一步的檢查，如核磁共振，神經傳導檢查/肌電圖
- 因此，在本研究中，我們無法區分這些神經症狀是病毒引起還是因為肺臟或其他器官損傷引起

結論

- SARS-CoV-2可能造成神經系統或是肌肉的感染
- 嚴重肺炎患者的神經症狀較多，如腦中風，意識障礙，肌肉損傷
 - 臨床惡化可能與神經症狀，如腦中風有關，甚至造成死亡
- 武漢肺炎流行時，單純神經症狀表現病人需考慮武漢肺炎可能性，以避免延後診斷，錯失預防進一步傳染的良機