

COVID-19 相关脑梗死的临床特征及其机制的研究进展

陈壮壮 李国忠

【中图分类号】 R743.3 【文献标识码】 A 【文章编号】 1007-0478(2021)04-0447-04
【DOI】 10.3969/j.issn.1007-0478.2021.04.015

严重急性呼吸综合征冠状病毒 2 型(Severe acute respiratory syndrome coronavirus 2, SARS-CoV-2)是 2019 年底出现的一种高度传染性和致病性的冠状病毒,在全世界引发了急性呼吸道疾病的大流行,这种疾病被命名为新冠病毒肺炎 2019(Coronavirus disease 2019, COVID-19),也称“新冠肺炎”^[1]。截至到 2020 年 11 月 3 日全世界确诊新冠肺炎的病例累计超过 1200 万,死亡人数累计超过 120 万,COVID-19 的持续爆发对全球公共卫生造成了极大的威胁。人类在感染 SARS-CoV-2 后大多会经历 1 个 1~14 d 的潜伏期,通常在第 5 d 左右出现疾病的迹象。COVID-19 最常见的症状是发热、疲劳、干咳、腹泻,当累及到心、脑、肾等多器官时又会出现相应的症状和体征^[1]。毋庸置疑呼吸道症状是 COVID-19 最常见的表现,也得到了临床医生最多的关注。有趣的是,越来越多的证据提示 COVID-19 患者神经系统的表现也十分常见^[2],在武汉 214 例 COVID-19 患者中 36.4% 的患者出现各式各样的神经系统表现包括头晕、头痛、意识障碍、急性脑血管病、共济失调、癫痫和嗅味觉障碍等^[3]。纽约的一项前瞻性、多中心观察性研究发现,在 4491 例 COVID-19 患者中 606 例(13.5%)患者在新冠肺炎症状出现后的平均 2 d 内出现了新的神经功能障碍。最常见的诊断是中毒性/代谢性脑病(6.8%)、癫痫(1.6%)、脑卒中(1.9%)和非脑缺氧/缺血性损伤(1.4%);虽然在该研究的观察期间没有发现 COVID-19 相关脑炎或者脑膜炎的病例^[4],但是 COVID-19 相关脑炎或者脑膜炎在其他研究已被报道,其特征是在患者的脑脊液中检测出 SARS-CoV-2 阳性^[5]。在 SARS-CoV-2 感染的背景下出现神经功能障碍将使得住院死亡风险增加 38%^[4],因此 COVID-19 患者神经系统的表现同样值得临床医生重视,早期识别及治疗 COVID-19 的神经系统并发症可能会极大地提高患者的治疗效果。由于 COVID-19 相关的神经功能障碍有很多种,本研究将选取较常见的缺血性脑卒中为重点进行介绍。有研究统计,与 COVID-19 爆发前的一段时间比较,在纽约市 COVID-19 疫情激增时期急性大血管闭塞的发生率增加了 2 倍^[6],提示 COVID-19 与缺血性脑卒中之间存在一定的病理生理关联。本研究将着重介绍 COVID-19 相关的缺血性脑卒中的临床特征及相关机制,旨在帮助临床医生更好地鉴别此类疾病,优化相应的治疗措施。

作者单位:150001 哈尔滨医科大学附属第一医院神经内科[陈壮壮 李国忠(通信作者)]

1 COVID-19 相关缺血性脑卒中的发生率

关于 COVID-19 相关缺血性脑卒中的发生率,来自世界各地的研究数据稍有差异。在中国武汉市 214 例 COVID-19 感染住院患者中 3% 发生了脑卒中^[3]。在意大利 388 例 COVID-19 患者中有 2.5% 确诊了缺血性脑卒中^[7]。在纽约市因新冠肺炎住院的 3,556 例患者中 0.9% 的患者患有缺血性脑卒中^[8]。费城三家医院共 844 例 COVID-19 患者中有 2.4% 的患者出现了缺血性脑卒中,在这些患者中传统的血管危险因素很常见,95% 的患者有高血压病史,60% 的患者有糖尿病史,并且有较大比例的患者新发抗磷脂抗体阳性^[9]。既往有研究认为,流感作为一种常见的病毒性呼吸道疾病,是缺血性脑卒中的危险因素之一^[10],一项回顾性队列研究比较了 COVID-19 和流感患者缺血性脑卒中的发生率,结果显示 COVID-19 患者发生急性缺血性脑卒中的风险明显高于流感患者,COVID-19 住院患者缺血性脑卒中发生率为 1.8%,且多发生在老年组、有传统脑卒中危险因素的人和有色人种^[11]。另一项试验也进一步证实了 COVID-19 是住院患者脑卒中中最强的独立预测因子^[12]。

关于世界各地报道的 COVID-19 相关脑卒中发病率的差异可能来源于脑卒中的纳入标准的差异、某些重症 COVID-19 患者由于病情不稳定可能无法进行大脑成像以及人种的差异对疾病的易感性不同等多种因素。另外,各地区收住院患者疾病严重程度的不同及在医疗服务不堪重负的情况下准确识别和诊断脑卒中的能力受限都会影响最终统计的结果^[9]。目前公布的数据大多是较小规模的回顾性分析,指导意义有限,未来期待世界各地的科学家联合起来,进行多中心、大规模的前瞻性研究,为 COVID-19 相关缺血性脑卒中发病率提供强有力的科学依据。

2 COVID-19 相关缺血性脑卒中的临床表现及预后

缺血性脑卒中是 COVID-19 的常见并发症之一,来自多个国家多个地区总计 174 例新冠肺炎脑卒中患者的临床数据提示,缺血性脑卒中平均在 COVID-19 出现症状后的第 7 d 发生,最常见的症状分别为运动障碍(67.8%)、构音障碍(46%)和感觉异常(42%),最易受累的血管区是大脑中动脉。另外,与 COVID-19 非相关性缺血性脑卒中比较,COVID-19 相关缺血性脑卒中的临床表现更为严重(NIHSS 评分 10 分 vs NIHSS 评分 6 分),功能结局更差(mRs 4 分 vs mRs

2分),病死率更高^[13]。COVID-19合并缺血性脑卒中的患者多为危重症(占74.8%),病死率较高(达47.9%),与病死率相关的危险因素有入住ICU病房、有2个或者2个以上的血管危险因素,特别是吸烟、高水平的D-二聚体、C-反应蛋白和乳酸脱氢酶。COVID-19相关脑梗死最常见的影像学表现是局限于单个血管区的单侧半球梗死,这类患者常伴有动脉疾病;较常见的影像学表现累及多个血管区的双侧大脑半球梗死,这些患者多有抗磷脂抗体或狼疮抗凝物阳性^[14]。

在所有报告了治疗细节的COVID-19相关脑梗死患者中25.0%(26/104)接受静脉溶栓治疗,33.7%(35/104)接受血管内血栓切除术,50%(40/80)接受抗血小板聚集治疗,72.7%(56/77)接受过抗凝治疗^[15]。目前尚没有试验评估及探索COVID-19相关脑梗死和传统脑梗死在治疗上的差异,但是在疫情爆发的最严峻时期临床医生的确积极识别了脑梗死的发生,并给予了相应的治疗措施。纽约的一项研究表明,在COVID-19爆发期间急性大血管闭塞患者中使用静脉注射重组组织型纤溶酶原激活剂(Intravenous recombinant tissue-type plasminogen activator, rt-PA)的比例为33%,与暴发前的治疗没有统计学差异。除此之外,急性大血管闭塞患者血管内血栓切除率与暴发前的平均治疗率也没有什么不同^[6]。

3 COVID-19相关缺血性脑卒中的机制

3.1 病毒的神经侵袭

由于COVID-19患者常伴有明显的神经系统表现,SARS-CoV-2的神经侵袭性得到越来越多的关注,有学者认为SARS-CoV-2的神经入侵,尤其是对脑干的侵袭,是导致COVID-19患者发生呼吸衰竭的原因之一^[16]。嗜神经性呼吸道病毒主要通过两条途径入侵中枢神经系统,一是神经元逆行转运途径,另外一种为血源性途径^[17]。神经元逆行途径是指病毒首先感染外周的神经末梢(如嗅神经、迷走神经等),然后逆向轴突运输到脑内的神经元;血源性途径中病毒通过感染血脑屏障的内皮细胞、脉络丛血脑脊液屏障的上皮细胞或者挟持炎性细胞以“特洛伊木马”方式进入中枢神经系统^[17]。

SARS-CoV-2利用其尖峰(S)蛋白与血管紧张素转换酶2(Angiotensin-converting enzyme 2, ACE2)结合,在跨膜蛋白丝氨酸蛋白酶2(Transmembrane protease serine 2, TM-PRSS2)帮助下进入细胞内^[18]。在体外培养的原代人脑微血管内皮细胞以及死亡患者额叶皮质的不同口径的血管中检测到ACE2的表达,为SARS-CoV-2感染脑血管内皮细胞提供了可能^[19]。此外,在1例COVID-19死亡患者的额叶神经组织及毛细血管内皮细胞中检测到病毒,进一步证实了SARS-CoV-2能够感染脑血管内皮细胞,具备穿越血脑屏障侵入脑实质的潜力^[20]。另外,体外细胞培养也发现,SARS-CoV-2尖峰(S)蛋白能够诱发内皮细胞促炎反应,使得内皮细胞细胞间黏附分子-1(Intracellular adhesion molecule-1, ICAM-1)和血管细胞黏附蛋白-1(Vascular cell adhesion protein-1, VCAM-1)的表达增加,同时也使得白细胞趋化因子

如C-X-C基序趋化因子配体10和C-C基序趋化因子配体5(C-X-C motif chemokine ligand 10 and C-C motif chemokine ligand 5, CXCL10 and CCL5)以及促炎细胞因子如白细胞介素 1β 和白细胞介素6(Interleukin 1β and Interleukin 6, IL- 1β and IL-6)的表达上调。除此之外,SARS-CoV-2尖峰蛋白也增加了内皮细胞基质金属蛋白酶(Matrix metalloproteinase, MMPs)的表达。上述分子的共同作用最终导致血脑屏障通透性增加及完整性的破坏^[19]。

目前关于SARS-CoV-2具体神经侵袭途径仍不清楚。一些冠状病毒已被证明能够借助突触连接的途径从肺和呼吸道机械感受器和化学感受器逆行传播到延髓的心肺中枢,这也可能是SARS-CoV-2的侵袭途径之一^[16]。目前对于COVID-19患者的神经病理学研究似乎也支持这一推断。对43例新冠肺炎死亡患者的脑部病理分析发现,40例患者中有53%的患者脑内可检测出SARS-CoV-2,在延髓和脑神经(舌咽或迷走神经)的分离细胞中也检测到SARS-CoV-2病毒蛋白阳性,活化的小胶质细胞的和细胞毒性T淋巴细胞在脑干和小脑的浸润十分明显,在79%的患者中可见脑膜细胞毒性T淋巴细胞浸润^[21]。SARS-CoV-2借助突触连接逆行转运到脑干神经及延髓似乎是可行的。总体而言,新冠肺炎患者的神经病理改变似乎是轻微的,最常见的是脑干处明显的神经炎性改变^[21]。尽管目前尚没有直接证据证实SARS-CoV-2的神经侵袭与COVID-19相关缺血性脑卒中的相关性,但是仍存在着这一可能性,如SARS-CoV-2直接感染内皮细胞后引发的内皮损伤可能造成原位微血栓形成,引发血栓栓塞事件^[22]。

3.2 血管紧张素转换酶1(Angiotensin-converting enzyme 1, ACE1)和ACE2的失衡

ACE2是SARS-CoV-2进入细胞内的受体,同时也是血管紧张素转换酶1(Angiotensin-converting enzyme 1, ACE1)的同源类似物,两者在人体中发挥的作用是截然不同的。一般来讲,ACE1将血管紧张素I(Angiotensin I, Ang I)裂解为血管紧张素II(Angiotensin II, Ang II),Angiotensin II进一步与其受体(Angiotensin II type 1 receptor, AT1R)结合后发挥收缩血管、促炎和促凝效应;相反,ACE2能够对抗ACE1的作用,将Angiotensin II直接分解为血管紧张素1~7(Angiotensin 1~7, Ang 1~7),Ang 1~7与Mas受体的结合后产生扩张血管和抗炎效应^[23]。ACE2可在血管内皮细胞中广泛表达,当SARS-CoV-2借助ACE2进入细胞内时ACE2出现内吞,内皮细胞表面的ACE2耗竭,造成ACE1和ACE2的不平衡,从而使得ACE1/Angiotensin II/AT1轴主导的促炎和促凝的信号通路占据主要地位,这可能是SARS-CoV-2诱发脑卒中的原因之一^[23-25]。临床研究表明外源性人重组ACE2可阻断病毒S蛋白与ACE2的结合,抑制SARS-CoV-2对靶器官的损害^[24],目前人重组ACE2正在进入新冠肺炎的临床试验(编号为NCT04335136)。另外,由于Ang 1~7在缺血性脑卒中的临床模型中展示出益处,也正在进行新冠肺炎临床试验(NCT04332666)^[25]。

3.3 高凝和血栓前状态

抗磷脂抗体能够通过诱导细胞活化、抑制天然抗凝和纤溶系统以及激活补体系统来增加血栓形成的风险^[26]。一些研究认为 COVID-19 可能会刺激抗磷脂抗体的产生,或许与缺血性脑卒中的发生相关,但是感染后产生的抗磷脂抗体通常是短暂的,与血栓形成相关性也不确定^[27-28]。尽管它们的致病相关性仍不确定,在 COVID-19 相关脑梗死患者中检测抗磷脂抗体也似乎是合理的。另外,COVID-19 相关缺血性脑卒中患者平均 D-二聚体水平和纤维蛋白原水平较高,可能与缺血性脑卒中相关^[25]。与非严重感染的患者比较,严重感染的患者 D-二聚体的水平更高^[3]。鉴于 COVID-19 患者常处于 1 个相对高凝的状态,意大利米兰的一家医院对入院的 COVID-19 患者积极使用了抗凝治疗,尽管如此住院 COVID-19 患者静脉和动脉血栓栓塞并发症的发生率仍高达 8%,在 388 例 COVID-19 患者中有 2.5% 确诊了缺血性脑卒中^[7]。来自美国的一项研究也得到了类似的结果,尽管对入院的 COVID-19 患者积极应用了血栓预防措施,住院患者也发生了较高比例的动脉和静脉血栓栓塞事件,其中急性呼吸窘迫综合征(Acute respiratory distress syndrome, ARDS)的存在和血栓栓塞事件及死亡等不良结局有着最强的相关性^[29]。COVID-19 并发 ARDS 患者的 D-二聚体、纤维蛋白原和白细胞介素-6 水平升高,在 COVID-19 的血栓前状态中起到关键作用^[30]。除此之外,美国的这项研究也得出令人惊讶结果,接受血栓预防的患者反而比没有接受血栓预防的患者发生不良事件的频率更高,这反常的结果可能和选择血栓预防剂量的失败相关^[29]。关于 COVID-19 患者如何规范地采取抗凝治疗目前尚没有权威的指导,期待未来研究能揭晓答案。

4 结束语

总体来讲,新冠肺炎相关缺血性脑卒中的发病率为 0.9%~2.7%,平均年龄(63.4±13.1)岁,平均 NIHSS 评分(19±8)分,病死率高达 38%。缺血性脑卒中最常见的表现是大血管血栓形成、栓塞或狭窄(62.1%);其次是多血管区病变(26.2%)。另外,患者常有较高水平的 D-二聚体和纤维蛋白原,并且抗磷脂抗体阳性的病例也较多^[15]。COVID-19 与缺血性脑卒中之间的关联可能是多因素的,包括传统血管危险因素、病毒的神经侵袭、促炎和血栓前状态的融合。除此之外,SARS-CoV-2 引发心血管系统的损伤如房性心律失常、心肌梗死、心力衰竭、心肌炎等,随后继发的心源性血栓栓塞事件也可能导致缺血性脑卒中的风险增高^[31-32]。另外,SARS-CoV-2 感染可能会诱发强烈免疫反应引起细胞因子风暴综合征,这种全身炎性反应也可能会继发脑血管系统的损伤^[33-34]。关于 COVID-19 相关脑梗死的具体发病机制需要更多的基础试验及临床病理学研究加以证实,也期待未来更多大规模多中心前瞻性临床研究能揭示 COVID-19 和缺血性脑卒中的相关性。

参 考 文 献

- [1] Hu B, Guo H, Zhou P, Shi ZL. Characteristics of SARS-CoV-2 and COVID-19[J]. Nat Rev Microbiol, 2020, 1-14.
- [2] Kremer S, Lersy F, Anheim M, et al. Neurologic and neuroimaging findings in patients with COVID-19: A retrospective multicenter study [J]. Neurology, 2020, 95 (13): e1868-e1882.
- [3] Mao L, Jin H, Wang M, et al. Neurologic manifestations of hospitalized patients with coronavirus disease 2019 in wuhan, China[J]. JAMA Neurol, 2020, 77(6): 683-690.
- [4] Frontera JA, Sabadia S, Lalchan R, et al. A prospective study of neurologic disorders in hospitalized COVID-19 patients in New York city [J]. Neurology, 2020; 10. 1212/WNL.0000000000010979.
- [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.
- [6] Majidi S, Fifi JT, Ladner TR, et al. Emergent large vessel occlusion stroke during New York city's COVID-19 outbreak: clinical characteristics and paraclinical findings [J]. Stroke, 2020, 51(9): 2656-2663.
- [7] Lodigiani C, Iapichino G, Carenzo L, et al. Venous and arterial thromboembolic complications in COVID-19 patients admitted to an academic hospital in Milan, Italy [J]. Thromb Res, 2020, 191: 9-14.
- [8] Yaghi S, Ishida K, Torres J, et al. SARS2-CoV-2 and stroke in a New York healthcare system [J]. Stroke, 2020, 51(7): 2002-2011.
- [9] Rothstein A, Oldridge O, Schwennesen H, et al. Acute cerebrovascular events in hospitalized COVID-19 patients [J]. Stroke, 2020, 51(9): e219-e222.
- [10] Boehme AK, Luna J, Kulick E, et al. Influenza-like illness as a trigger for ischemic stroke [J]. Ann Clin Transl Neurol, 2018, 5(4): 456-463.
- [11] Merkler AE, Parikh NS, Mir S, et al. Risk of ischemic stroke in patients with coronavirus disease 2019 (COVID-19) vs patients with influenza [J]. JAMA Neurol, 2020, 77(11): 1-7.
- [12] Katz JM, Libman RB, Wang JJ, et al. Cerebrovascular complications of COVID-19 [J]. Stroke, 2020, 51(9): e227-e231.
- [13] Ntaios G, Michel P, Georgiopoulos G, et al. Characteristics and outcomes in patients with COVID-19 and acute ischemic stroke: the global COVID-19 stroke registry [J]. Stroke, 2020, 51(9): e254-e258.
- [14] Bhatia R, Pedapati R, Komakula S, et al. Stroke in coronavirus disease 2019: a systematic review [J]. J Stroke, 2020, 22 (3): 324-335.
- [15] Tan YK, Goh C, Leow A, et al. COVID-19 and ischemic stroke: a systematic review and meta-summary of the literature [J]. J Thromb Thrombolysis, 2020, 50(3): 587-595.
- [16] Yc L, Bai WZ, Hashikawa T. The neuroinvasive potential of SARS-CoV2 May play a role in the respiratory failure of COVID-19 patients [J]. J Med Virol, 2020, 92(6): 552-555.
- [17] Desforges M, Le CA, Dubeau P, et al. Human coronaviruses and other respiratory viruses: underestimated opportunistic pathogens of the central nervous system? [J]. Viruses, 2019, 12(1): 14.
- [18] Markus H, 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.

- [19] Buzhdygan TP, Deore BJ, Baldwin-Leclair A, 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[J]. *Neurobiol Dis*, 2020, 146: 105131.
- [20] Paniz-Mondolfi A, Bryce C, Grimes Z, et al. Central nervous system involvement by severe acute respiratory syndrome coronavirus-2 (SARS-CoV-2)[J]. *J Med Virol*, 2020, 92(7): 699-702.
- [21] Matschke J, Lütgehetmann M, Hagel C, et al. Neuropathology of patients with COVID-19 in Germany: a post-mortem case series[J]. *Lancet Neurol*, 2020, 19(11): 919-929.
- [22] Varga Z, Flammer AJ, Steiger P, et al. Endothelial cell infection and endotheliitis in COVID-19[J]. *Lancet*, 2020, 395(1234): 1417-1418.
- [23] Xu P, Sriramula S, Lazartigues E. ACE2/ANG-(1-7)/Mas pathway in the brain: the axis of good[J]. *Am J Physiol Regul Integr Comp Physiol*, 2011, 300(4): R804-R817.
- [24] Monteil V, Kwon H, Prado P, et al. Inhibition of SARS-CoV-2 infections in engineered human tissues using Clinical-Grade soluble human ACE2[J]. *Cell*, 2020, 181(4): 905-913. e7.
- [25] Hess DC, Eldahshan W, Rutkowski E. COVID-19-Related stroke[J]. *Transl Stroke Res*, 2020, 11(3): 322-325.
- [26] Giannakopoulos B, Krilis SA. The pathogenesis of the antiphospholipid syndrome[J]. *N Engl J Med*, 2013, 368(11): 1033-1044.
- [27] Beyrouti R, Adams ME, Benjamin L, et al. Characteristics of ischaemic stroke associated with COVID-19[J]. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*, 2020, 91(8): 889-891.
- [28] Zhang Y, Xiao M, Zhang S, et al. Coagulopathy and antiphospholipid antibodies in patients with covid-19[J]. *N Engl J Med*, 2020, 382(17): e38.
- [29] Piazza G, Campia U, Hurwitz S, et al. Registry of arterial and venous thromboembolic complications in patients with COVID-19[J]. *J Am Coll Cardiol*, 2020, 76(18): 2060-2072.
- [30] Ranucci M, Ballotta A, Di DU, et al. The procoagulant pattern of patients with COVID-19 acute respiratory distress syndrome[J]. *J Thromb Haemost*, 2020, 18(7): 1747-1751.
- [31] Guo T, Fan Y, Chen M, et al. Cardiovascular implications of fatal outcomes of patients with coronavirus disease 2019 (COVID-19)[J]. *JAMA Cardiol*, 2020, 5(7): 811-818.
- [32] Ranard LS, Fried JA, Abdalla M, et al. Approach to acute cardiovascular complications in COVID-19 infection[J]. *Circ Heart Fail*, 2020, 13(7): e007220.
- [33] Mehta P, McAuley DF, Brown M, et al. COVID-19: consider cytokine storm syndromes and immunosuppression[J]. *Lancet*, 2020, 395(1229): 1033-1034.
- [34] Huang C, Wang Y, Li X, et al. Clinical features of patients infected with 2019 novel coronavirus in Wuhan, China[J]. *Lancet*, 2020, 395(1223): 497-506.

(2020-11-11 收稿)

(上接第 446 页)

现为苍白球高信号及周围的低信号组成“虎眼征”，影像学在 PKAN 的诊断中起着非常重要的作用，“虎眼征”是与其他类型脑组织铁沉积性神经变性 (Neurodegeneration with brain iron accumulation, NBIA) 的区别点之一。经典型 PKAN 通常在儿童期发作，90% 的患者在 6 岁之前发病，平均发病年龄为 3 岁 4 个月，病情进展迅速，主要表现为锥体外系功能障碍、皮质脊髓束受累和色素性视网膜病变，发育迟缓、注意力缺陷多动症或行走不稳在疾病早期也较常见；非典型 PKAN 的发病年龄通常在十几或二十几岁，平均发病年龄为 13 岁 8 个月，病情进展相对缓慢，临床症状包括言语障碍、精神障碍、锥体外系功能障碍和皮质脊髓束受累，出现色素性视网膜病较经典型 PKAN 少见，运动症状较前者轻。经典型和非经典型的患者在后期甚至会出现痴呆、精神症状以及严重的运动障碍。两种类型的 PKAN 病罕见的临床表现包括僵直、帕金森综合征、舞蹈症、癫痫发作、色素性视网膜炎、痉挛状态、视神经萎缩等。

在大多数经典型患者中均能检测到 PANK2 基因突变，而在非经典型患者中 PANK2 基因突变的比例为 33%。到目前为止，在人类基因突变数据库中发现了 180 多种 PANK2 基因突变，包括大约 116 个错义和 13 个无义突变。此外，它还包括碱基的缺失、重复突变、插入、异常剪接等。基因检测在 PKAN 的诊断中也起着决定性作用，并且可以使诊断更加简单、直接和快速；同时特异性和敏感性的优势

也很明显。根据本例患者父母近亲结婚，婴儿时期起病，有 1 年病史，有肌张力障碍、构音障碍和智力发育异常的临床表现，磁共振显示“虎眼征”，在 PANK2 基因中的外显子 1 的纯合突变，且肝豆状核变性基因无异常，最后考虑为 PKAN 的诊断。在 PKAN 的诊断中需要与肝豆状核变性、亨廷顿病、原发性肌张力障碍、少年型帕金森病等鉴别。

到目前为止使用的大多数治疗方法仅为对症治疗。用于治疗肌张力障碍和痉挛的一线药物是三苯乙哌、氯硝西泮和巴氯芬，如果口服药物无效，则可考虑中枢给药包括鞘内注射和脑室内注射；一些绕过有缺陷的 PANK2 酶的药物包括泛四硫氨酸、磷酸苯丙氨酸和辅酶 A 及其衍生物已显示出一定的疗效；去铁胺和去铁酮作为一种铁螯合剂，这种药物通过血脑屏障来减少铁在双侧苍白球中的沉积和氧化应激反应，并延缓疾病的进展；外科手术如脑深部电刺激、苍白球消融术和丘脑切开术也被用于该病的治疗。

经典型患者病情进展迅速，持续恶化，预后较差，诊断后的平均生存时间为 11.8 年。因此，遗传咨询、产前诊断和避免近亲结婚是非常有必要的。迄今为止，关于该疾病的发病机理、PKAN 如何导致这种特定表型的研究还很有限，铁离子沉积的机制仍是 1 个未知领域。目前的治疗仅仅是对症治疗，期待在 PKAN 发病机理上取得突破性发现，为治疗提供一些帮助。

(2021-03-02 收稿)