

# SARS-CoV-2 相关高凝状态引发缺血性脑卒中机制的研究进展

秦文秀 许军峰 高莹 王坪霏 杨婷 杜健强

【中图分类号】 R743.3      【文献标识码】 A      【文章编号】 1007-0478(2023)02-0219-05  
【DOI】 10.3969/j.issn.1007-0478.2023.02.020

新型冠状病毒病 2019(Corona virus disease 2019, COVID-19)是由严重急性呼吸综合征相关的冠状病毒 2(Severe acute respiratory syndrome coronavirus 2, SARS-CoV-2)引起的,该病毒来源于动物,并已在人类中迅速传播。最近的证据表明,SARS-CoV-2 表现出高凝状态并导致脑血管疾病。本研究回顾了有关 SARS-CoV-2 感染引发缺血性脑卒中(Ischemic stroke, IS)相关机制的文献,在 Web of Science, PubMed, 中国知网和其他几个数据库中对 SARS-CoV-2 引发 IS 的文章进行了详尽的搜索。根据整理,本研究得知 COVID-19 相关的脑血管并发症的病死率较高,且脑血管病是导致 COVID-19 早期死亡的驱动因素,还是疾病严重程度的临床生物标志物。因此,需要确定 SARS-CoV-2 如何导致高凝状态并引发 IS 的机制,以进行积极的监测和早期干预,降低 COVID-19 患者潜在脑血管疾病的病死率并提高康复率。本研究大致阐明了 SARS-CoV-2 相关高凝状态增加 IS 易发性的机制,并有望帮助改善 COVID-19 的治疗。

迄今为止,全球 150 多个国家已有超过 5 亿例 COVID-19 的确诊病例,超过 6,330,000 例的死亡病例。SARS-CoV-2 感染以发热、干咳、乏力等呼吸系统症状为主要临床表现,重症患者有更严重的并发症。据观察,与流感比较,SARS-CoV-2 感染导致脑血管并发症的概率增加了 7.6 倍<sup>[1]</sup>。脑血管病多发于 COVID-19 相关呼吸系统疾病发作后的第 10 d 左右,并且会使患者死于 COVID-19 的风险增加 3 倍<sup>[2-3]</sup>,是导致 COVID-19 早期死亡的驱动因素,还是疾病严重程度的临床生物标志物<sup>[4]</sup>。SARS-CoV-2 的神经侵袭可以通过多种途径实现,包括血液循环、跨受感染神经元的突触转移、通过嗅神经进入中枢、感染血脑屏障(Blood brain barrier, BBB)的血管内皮等<sup>[5]</sup>。一旦 SARS-CoV-2 进入血液循环,一系列事件就会展开,包括血管紧张素 II(Angiotensin II, AngII)的积累、活性氧、内皮功能障碍、抗磷脂抗体复合物的形成促进血小板聚集、凝血级联反应和交联纤维蛋白血凝块的形成等,导致肺栓塞、心律失常和脑血管闭塞或栓塞等<sup>[6]</sup>。这表明 COVID-19 患者的凝血功能受到影响,其高凝状态可能导致潜在的脑血管病。

基金项目:国家自然科学基金(82104998);国家中医药管理局国家中医临床研究基地业务建设科研专项课题(JDZX2015020)  
作者单位:300381 天津中医药大学第一附属医院、国家中医灸临床医学研究中心[秦文秀(天津中医药大学) 许军峰(通信作者) 高莹 王坪霏(天津中医药大学) 杨婷(天津中医药大学)];甘肃中医药大学(杜健强)

COVID-19 相关的隐源性缺血性脑卒中是一种独特的 IS 机制,更难治,也更容易发生再血栓形成和再闭塞。此类患者栓塞的特征表现为大血管闭塞、多区域参与和其他不常见的受累血管(包括腓周动脉或椎动脉)存在多个局灶性狭窄或闭塞,由此产生的神经功能缺损症状通常很严重,大约 1/4 的病例有全身性血栓形成的迹象<sup>[7]</sup>。在影像学上确诊为 IS 的患者中 COVID-19 的患病率远高于未确诊的患者<sup>[8]</sup>,尚不清楚这些 IS 是否是由 SARS-CoV-2 引起的,还是代表当时恰好感染的这些高危人群有 IS 的发病背景,鉴于感染通常会增加 IS 风险,所以说 SARS-CoV-2 感染确实在引发 IS 中发挥了一定作用是合理的<sup>[9]</sup>。IS 的机制可能是高凝状态导致血管中形成大血栓和微血栓,高凝状态和全身并发症的增加导致这些患者的临床预后恶化<sup>[10-11]</sup>。Lee 等人对 COVID-19 患者死后的大脑进行了高分辨率磁共振成像和组织病理学分析,发现其主要表现为嗅球和脑干的微血管变化<sup>[12]</sup>。实验室检查可见凝血功能、凝血酶原时间、国际标准化比值、活化部分凝血酶原激酶时间、D-二聚体和纤维蛋白降解产物等参数水平明显增高<sup>[13]</sup>。血清学研究表明,SARS-CoV-2 确实进入了血流并存在于 COVID-19 患者的血液样本中,患者的脑脊液和血液中血液生物标志物(Blood biomarkers, BBs)水平升高,BBs 是经美国药物管理局批准用于诊断轻度和中度创伤性脑损伤标准之一<sup>[14]</sup>。COVID-19 患者的尸检和组织学分析也显示,患者的内皮细胞中存在 SARS-CoV-2,导致内皮功能障碍以及一系列高凝状态和血栓事件;SARS-CoV-2 对 IS 风险的影响因疾病的严重程度不同而不同,病情越重的患者 IS 风险越高<sup>[15-16]</sup>。以下内容将对 SARS-CoV-2 引发高凝状态增加 IS 的机制进行阐述。

## 1 抗磷脂抗体的产生

SARS-CoV-2 可产生一种获得性高凝状态,刺激抗磷脂抗体的产生,导致脑静脉血栓形成<sup>[17]</sup>,这与 IS 的发生相关。抗磷脂抗体已在患有多发性脑梗死并伴有凝血酶原时间、活化部分凝血活酶时间、纤维蛋白原、D-二聚体水平升高的 COVID-19 患者中检测到,它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。鉴于 COVID-19 患者常处于相对高凝的状态,有医院对入院的 COVID-19 患者积极使用了抗凝治疗,但住院的 COVID-19 患者静脉和动脉血栓栓塞并发症的发生率仍高达 8%,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,住院患者还是发生了较高比例的动脉和静脉血栓栓塞事件,其中急性

呼吸窘迫综合征的存在和血栓栓塞事件与死亡等不良结局有着很强的相关性。抗磷脂抗体的产生以及 D-二聚体、纤维蛋白原和白细胞介素-6(Interleukin-6, IL-6)的水平升高在 COVID-19 的血栓前状态中起到关键作用<sup>[18-22]</sup>。

## 2 过度免疫反应和炎症

过度免疫反应也称细胞因子风暴,即感染引起的免疫系统过度激活,导致炎症物质大量积聚和渗出,多器官功能衰竭和急性呼吸窘迫综合征,这可能是导致 COVID-19 重症和危重症患者死亡的 1 个重要原因。免疫介导的损伤主要是由于炎症细胞因子水平升高、T 淋巴细胞、巨噬细胞和内皮细胞活化引起的细胞因子风暴,与细胞因子风暴发展特别相关的细胞群是促炎性单核细胞(CD14<sup>+</sup>, CD16<sup>+</sup>, IL-6<sup>hi</sup>)和致病性淋巴细胞[粒细胞-巨噬细胞集落刺激因子(Granulocyte-macrophage colony-stimulating factor, GM-CSF<sup>+</sup>)  $\gamma$  干扰素(Interferon- $\gamma$ , IFN- $\gamma$ <sup>+</sup>)]<sup>[23]</sup>。巨噬细胞极化迅速提高细胞因子的水平,最显著的是 IL-6。IL-6 的水平与 COVID-19 症状的严重程度呈正相关,可能导致脑中免疫细胞的激活和脑组织损伤,它的进一步释放将导致血管渗漏、补体和凝血级联激活、弥散性血管内凝血和终末器官损伤<sup>[24]</sup>。白细胞、纤维蛋白原和 C 反应蛋白等炎症标志物是 IS 的独立预测因子,炎性细胞在动脉粥样硬化早期就在血管壁内积聚,增加了 BBB 的通透性,从而破坏脑细胞,使大脑前动脉和颈内动脉形成动脉粥样硬化,长期慢性感染可增加 IS 风险,所以说 COVID-19 患者的炎症反应可能是 IS 的 1 个关键决定因素<sup>[25]</sup>。过度炎症引起的动脉粥样硬化和心房颤动(Atrial fibrillation, AF)会使 IS 风险增高,在慢性动脉粥样硬化存在的情况下病毒感染通过增强巨噬细胞和 T 细胞的反应来推动动脉粥样硬化斑块的进展,血管内皮细胞的病毒感染直接影响斑块的形成和破裂。同样, SARS-CoV-2 感染引起的外周免疫反应被认为是通过中性粒细胞和中性粒细胞释放活性氧或过氧化物酶而促发的<sup>[1,26]</sup>。也有一部分人认为血栓形成始于先天免疫系统的激活,以应对病毒的入侵,“免疫血栓”一词最能形象地描述免疫反应与血栓形成的关系<sup>[22]</sup>。SARS-CoV-2 侵入呼吸道后除了引起免疫反应,还与 II 型肺泡细胞表面的 ACE2 结合, I 型干扰素将巨噬细胞、单核细胞和中性粒细胞募集到肺泡, Th1, Th17 和 CD4<sup>+</sup> T 细胞引导免疫反应的传播,通过炎症环境或直接病毒感染使内皮激活上调关键细胞粘附分子,促炎单核细胞、细胞毒性 T 细胞和活化的中性粒细胞进一步浸润。这些局部免疫和促凝血反应可能导致多种细胞因子和趋化因子及大血管性血友病因子(Von willebrand factor, VWF)的全身释放、血小板的过度活化和血栓的栓塞,这足以在脑血管系统中形成原位血栓,也可能会因感染、脑内皮激活、VWF 和组织因子的局部释放而加剧,导致小血管闭塞,脑组织灌注不足引发 IS<sup>[26]</sup>。炎症引起的高凝状态是内皮功能障碍和微血栓形成导致器官衰竭后对感染的一种全身炎症反应,因此这种状态可能会使 COVID-19 复杂化<sup>[27]</sup>。故此可以说明外周免疫反应的启动和随之而来的炎症可能是 COVID-19 高凝状态引发 IS 事件发生机制的关键之一。

## 3 肾素-血管紧张素系统的激活

IS 发病机制中的肾素-血管紧张素系统(Renin angiotensin system, RAS)发挥多种生理作用包括电解质稳态、心血管控制和体液调节。RAS 包括血管紧张素原(Angiotensinogen, AGT)、肾素、血管紧张素 I(Angiotensin I, AngI)、AngII、血管紧张素转换酶 1(Angiotensin converting enzyme 1, ACE1)、血管紧张素转换酶 2(ACE2)、血管紧张素 1 型受体(Angiotensin type 1 receptor, AT1R)、血管紧张素 2 型受体(AT2R)和 Mas 受体。ACE/AngII/AT1R 轴的过度激活可通过其血管收缩作用在 IS 的发病机制中发挥重要作用<sup>[28]</sup>。首先, ACE2 受体于中枢主要在丘脑核、小脑和下橄榄核中表达,是 SARS-CoV-2 的主要受体,在病毒进入细胞引起感染中起重要作用,它可以直接侵入神经元,导致 ACE2 耗竭和内存, ACE2 的表达显著下调,从而激活经典的 RAS,并激活大脑中的替代 RAS 信号传导(已发现替代 RAS 系统可提供内源性神经保护,尤其是在 IS 阶段),随之而来的氧化应激、血管舒张、神经炎症和血栓形成的失衡可能导致 IS<sup>[29]</sup>,这可以解释由 SARS-CoV-2 引起的 IS 的病理生理学。IS 的动物模型研究表明, Ang(1-7)通过大脑中的 Mas 受体和 AT2R 局部激活发挥血管舒张、抗炎和抗氧化作用。因此, SARS-CoV-2 对 ACE2 的这些神经保护作用的抑制可能导致严重和致残的 IS<sup>[30]</sup>。此外, ACE2 通过减少血小板聚集和一氧化氮释放来发挥显著的抗血栓作用,这种效应连同 SARS-CoV-2 在内皮细胞中引起内皮炎、补体、血小板和中性粒细胞活化,在细胞因子风暴直接作用的影响下可能会影响动脉粥样硬化斑块的稳定性,同时容易进入高凝状态,导致 COVID-19 患者出现动脉栓塞,而且 RAS 的下调可能会使已诊断为高血压病的患者发生 IS 的风险更高,所以相关 ACE2 缺乏的老年人在这种情况下特别容易面临 IS 的风险<sup>[31]</sup>;其次, SARS-CoV-2 破坏了 RAS 的保护作用,导致保护性肽的产生减少, Mas 受体和血管紧张素的刺激减少,功能失调的内皮还会使内皮表面形成血栓,从而导致血栓栓塞<sup>[28]</sup>。病毒对心肌的直接作用也由 ACE2 介导,通过心肌炎、左室收缩功能障碍和心肌栓塞增加了缺血性 IS 的风险<sup>[17]</sup>。AngII 诱导细胞间黏附分子 1 和血管细胞黏附分子 1,间接抑制组织中白细胞的黏附和迁移,并可作为抗炎因子<sup>[32]</sup>,促进炎症发生。COVID-19 患者的 AngII 水平升高与病毒载量和肺损伤呈线性相关,且涉及动脉粥样硬化炎症的大多数信号通路,这有助于动脉粥样硬化的形成<sup>[25]</sup>; AngII 刺激单核细胞中的核因子- $\kappa$ B(Nuclear factor- $\kappa$ B, NF- $\kappa$ B)激活, NF- $\kappa$ B 进一步导致栓塞的可能。还有一种说法是 SARS-CoV-2 刺突蛋白的胞外域与 ACE2 受体具有高结合亲和力,而 ACE2 受体在人体多个部位的毛细血管内皮中大量表达,包括大脑,病毒可能通过 BBB 进入毛细血管内皮并损害神经系统<sup>[33]</sup>。所以说 IS 在感染 SARS-CoV-2 的患者中并不少见。

## 4 血管炎和内皮功能障碍

有研究提出, COVID-19 可能是一种血管疾病,并且

SARS-CoV-2 对内皮功能的影响可能已经超出上述组织因子和 VWF 的释放。SARS-CoV-2 侵入宿主细胞,可在血管的任何部位引起系统性血管炎,这可能会出现症状性脑血管炎或冠状动脉血管炎,导致急性冠状动脉综合征和随之出现的心源性脑卒中<sup>[17]</sup>。补体激活也可能导致血管炎,补体是对病毒先天免疫反应的重要组成部分,这种机制前已在冠状病毒感染的动物模型及 COVID-19 患者的肺活检中观察到。补体激活是 COVID-19 中炎症反应的驱动因素,还与血小板协同作用于血栓炎症、微血管血栓形成和内皮功能障碍。除了血管壁炎症外,补体启动可能导致血管功能障碍、微血管血栓形成,上述这些过程都可能发生在包括大脑在内的多个器官的内皮中,其中血管环境的改变是 IS 发展的关键因素<sup>[26-27]</sup>。脑血管系统的炎症可能导致动脉重塑,血管变窄或扩张,血管变脆,随后发生 IS<sup>[34]</sup>。SARS-CoV-2 可以损伤神经血管内皮并损害内皮的一氧化氮合酶,导致血管舒张功能失常,脑灌注降低<sup>[35]</sup>。小、中口径血管内皮的直接病毒损伤、免疫或炎性损伤和血栓前机制决定弥漫性高凝状态<sup>[36]</sup>。一项研究证实了 COVID-19 感染患者不同器官血管床的内皮细胞均受累,病毒侵入血管壁,引起内皮炎,导致进一步的损伤和炎症以及凝血途径的激活<sup>[37]</sup>。SARS-CoV-2 入侵后附着在内皮细胞上的 ACE2 受体并大量复制,导致内皮细胞感染、单核细胞活化、组织因子上调以及微粒释放,从而激活血栓形成途径并引起微血管病变,在此过程中发生的内皮功能障碍可能导致大脑中的微血管和大血管功能受损,而且颈动脉斑块不稳定或触发 AF 都是 IS 的发作诱因<sup>[2]</sup>。SARS-CoV-2 也可导致 AngII 积累,而大量的 AngII 刺激膜结合的烟酰胺腺嘌呤二核苷酸磷酸氧化酶(Nicotinamide adenine dinucleotide phosphate oxidase, NADPH),进而产生活性氧(Reactive oxygen species, ROS)和氧化应激,这也可能导致内皮功能障碍。所以,与 COVID-19 相关的血栓前状态的核心部分在于内皮细胞的感染和破坏,这是通过病毒对内皮细胞的直接细胞毒性作用以及内皮炎发生的,两者都已在 COVID-19 患者中得到证实。

## 5 血小板及凝血途径的激活

其他可能导致高凝状态的成分是血小板。血小板粘附于内皮功能障碍部位,氧化的  $\beta_2$  糖蛋白 1( $\beta_2$ -glycoprotein 1,  $\beta_2$ GP1)和急性早期幼稚粒细胞(Acute promyelocytic leukemia, APL)抗体复合物从血小板内的  $\alpha$  颗粒释放并促进血小板活化,同时血小板内的致密颗粒还释放血管性血友病因子(Von Willebrand factor, vWF)、纤维蛋白原、二磷酸腺苷和血栓素 A<sub>2</sub>,这进一步促进了血小板聚集和纤维蛋白血凝块的形成,随后导致大量血管栓塞,当 D-二聚体水平  $>1 \mu\text{g/mL}$  时病死率增加 18 倍<sup>[15]</sup>。血小板和补体血小板在 COVID-19 急性血栓形成中发挥着不可或缺的作用。在重症 COVID-19 患者中血小板的比率上升,活跃度和聚集也明显增加;它可以改变 ACE1/ACE2 功能,ACE1 将缓激肽裂解为代谢物[例如脱精氨酸 9 缓激肽(Des-Arg9-bradykinin, DABK)]以及 ACE2 降解代谢物,ACE2 的缺失导致 DABK 的积累,DABK 可以将血小板激活为炎症表型,这些激活的

血小板以更高的粘附力附着在血管内皮上。除此,血小板通过释放一氧化氮对血栓形成具有保护作用的 Mas 受体,因此血管紧张素 1-7/Mas 通路的丧失也会导致血小板聚集<sup>[27]</sup>。在动脉血栓形成期间血小板一方面活化诱导血小板表达粘附受体释放促进先天免疫细胞募集的趋化因子;另一方面也通过感染以外的机制被激活,包括炎症分子、中性粒细胞胞外诱捕网(Neutrophil extracellular trap, NET)和 vWF 在内的内皮底物等<sup>[22]</sup>。血小板不仅会导致血栓形成,而且还会通过影响邻近细胞在炎症反应中发挥作用;RNA 测序显示,感染 SARS-CoV-2 的患者血小板中的基因表达发生了改变,并且血小板与中性粒细胞、单核细胞和 T 细胞的聚集度更高<sup>[37]</sup>。20%~55% 的 COVID-19 住院患者有凝血功能障碍的实验室证据,D-二聚体水平升高至正常值的 2 倍以上,对死于 COVID-19 的患者尸检研究显示肺部和其他器官中存在微血管血小板-富含纤维蛋白的血栓沉积<sup>[38]</sup>。SARS-CoV-2 感染导致血小板聚集和凝血系统激活,在 IS 的早期阶段血小板计数减少,因为血小板被过度消耗并且凝血过程被激活,随着疾病进展,血清中出现大量新形成的血小板;特别是 D-二聚体,它是 COVID-19 患者严重程度的基本指标,导致高凝状态,高凝状态可能导致动脉和静脉系统的血栓栓塞事件<sup>[13]</sup>。有研究提出高凝状态的另一种解释是因为血氧降低会引发炎症因子、儿茶酚胺、血浆组织因子水平升高和血小板聚集,由于交感神经活动增加和更广泛的微内皮损伤而改变毛细血管血流,导致血液凝固<sup>[25]</sup>。正如已经提到的,异常血流可能是由于感染 SARS-CoV-2 期间发生的高粘滞性,通过细胞成分或血浆蛋白的水平升高而引起的,高粘度本身会导致内皮损伤和血栓形成<sup>[27]</sup>。因此,高凝状态可能进一步增加发生脑静脉血栓形成或 IS 的风险。

## 6 缺氧损伤

已证实 COVID-19 患者常有严重缺氧,这加速了 IS 的发生和发展,因此缺氧损伤可以被认为是 IS 的原因之一<sup>[27]</sup>。SARS-CoV-2 进入肺组织细胞,肺泡和间质弥漫性炎性渗出、水肿并形成透明膜,然后肺泡气体交换障碍使中枢神经系统进一步缺氧<sup>[39]</sup>。COVID-19 患者常因呼吸功能障碍而出现低氧血症,严重患者的特征是急性呼吸窘迫综合征,当身体氧含量发生变化时大脑是第 1 个受到影响的器官。缺氧可使颅内血管扩张,增加颅内血流量、脑毛细血管压力、组织液生成、脑自由基、膜脂过氧化和内源性抑制剂,这些都会影响细胞的能量代谢。大脑中的无氧糖酵解会产生乳酸和氧自由基以及脂质过氧化物,削弱抗氧化系统和 BBB 的功能。由缺氧引起的代谢性酸中毒会增加脑血管痉挛和通透性,导致间质性脑水肿、颅内高压以及三磷酸腺苷(Adenosine triphosphate, ATP)生成减少,引发损伤级联反应,最终引起神经元和星形胶质细胞坏死、细胞凋亡和认知功能缺陷<sup>[24-25, 40]</sup>。COVID-19 患者长期处于缺氧状态,促红细胞生成素的产生可能增加,引起继发性红细胞增多症,红细胞比容升高,血液粘度增加,血流减慢,如果这些患者同时并发脑血管疾病的危险因素,他们将更容易发生栓塞性血管事件并增加 IS 的发生率<sup>[25]</sup>。因此,缺氧损伤引起的高凝状

态也不容小觑。

## 7 COVID-19 伴随的其他疾病

有研究结果表明,有危险因素的老年患者更容易发生急性脑血管病,而感染 SARS-CoV-2 可加速 IS 的进展<sup>[41]</sup>。这些危险因素包括高血压病、糖尿病、动脉粥样硬化疾病和冠心病等其他相关疾病,它们在感染期间可能是 IS 发生的触发因素<sup>[27]</sup>。在 SARS-CoV-2 相关的家族性肺炎集群中老年患者有更多的全身症状例如血小板减少症,这增加了急性脑血管事件的机会<sup>[40]</sup>。在 COVID-19 的伴随疾病中引发 IS 最常见、研究最多的当属心脏损伤。与 SARS-CoV-2 相关的结构性心肌损伤是心律失常和局部血流改变的潜在原因,因此可以解释 COVID-19 患者 IS 风险的增加,特别是该人群中栓塞性大血管闭塞的比例增加<sup>[42]</sup>。COVID-19 心脏损伤的另 1 个可能机制是病毒间接或直接刺激交感神经系统,诱发应激性心肌病和心律失常,这些可能导致心力衰竭,随后心内血栓形成,增加了心源性脑卒中的风险<sup>[43]</sup>。COVID-19 中深静脉血栓形成的高发生率,也可能存在心源性脑栓塞的风险。此外,可以考虑严重感染导致脓毒症时的栓塞<sup>[37]</sup>。这些伴随疾病在高凝状态的形成和 IS 的发生中都扮演着重要的角色,当然对其治疗也有一定的启发意义。

## 8 治疗

对于 COVID-19 并发脑血管疾病的患者,应根据个体因素进行个体化用药。除 COVID-19 症状外,还需同时加强对基础脑血管疾病的治疗,以有效降低 COVID-19 相关病死率,改善预后;脑血管病的主要治疗原则是治疗可逆的病因,控制危险因素,减少并发症。一般治疗包括卧床休息、监测生命体征、手指血氧饱和度、对症支持治疗、维持水、电解质、酸碱平衡和内环境稳定,隔离带来的负面心理影响很明显,心理支持可能有助于改善这种疾病的症状<sup>[25,45]</sup>;对于 COVID-19 引发的 IS 患者,抗病毒治疗是合理的,其他针对 RAS 系统的治疗方法也有一定治疗作用。AT1 受体的阻滞剂(Angiotonin receptor blocker, ARB)对 IS 有保护作用,美国心脏协会、美国心脏病学会和心力衰竭协会的联合声明建议在 COVID-19 患者中继续使用 ARB<sup>[33]</sup>。血液稀释剂如抗血小板聚集药物、抗血栓药物、纤溶药物结合 COVID-19 时机机械血栓清除术是 IS 治疗的最佳方式;最后,医院和脑卒中中心应有适当的资源和人员配备,包括急诊室、神经影像学研究、神经危重症护理单位和脑卒中介入实验室<sup>[15]</sup>。无论 COVID-19 的症状如何,都应根据患者的个体差异,积极采取这些患者的一级和二级脑卒中预防措施,包括使用降压药物、抗血小板聚集药物、抗凝血剂、抗糖尿病药物和降脂药物等<sup>[17]</sup>。本着“未病先防,既病防变”的思想,中医药应用于 COVID-19 也是合理的<sup>[45]</sup>。但是关于 COVID-19 脑卒中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。

## 9 总结与展望

综上所述,与 SARS 一样,高凝状态会使 COVID-19 复

杂化,这也是 IS 的触发因素或风险因素。高凝状态可能与病毒引起的抗磷脂抗体产生、免疫反应、炎症、内皮损伤、凝血功能障碍、RAS 激活、缺氧和其他基础疾病有关。抗磷脂抗体的存在已在患有多发性脑梗死的严重感染患者中报道,水平升高的 D-二聚体和纤维蛋白原激活凝血途径是许多严重 SARS-CoV-2 感染个体的共同特征, SARS-CoV-2 对 ACE2 受体的亲和力可能使病毒直接损伤颅内动脉,导致血管壁破裂,而高凝状态可促进静脉血栓栓塞和反常栓塞,这种凝血病与感染引起的全身炎症反应有关,可能导致血栓形成和 IS 的风险增加。由病毒感染引起的免疫系统持续和不受控制的激活以及随后的过度细胞因子释放与 COVID-19 期间的脑损伤有关,细胞因子或趋化因子促进动脉粥样硬化、斑块破裂和叠加血栓形成,与内皮损伤一起,它们可以上调组织因子表达并进一步促进血栓形成。伴随 SARS-CoV-2 感染的免疫反应而大量释放的细胞因子和蛋白酶可能会损害 BBB 的完整性。细胞因子风暴、氧气供需失衡引起的冠状动脉疾病以及交感神经系统刺激引起的应激性心肌病,这些机制都可能导致心律失常和心内血栓形成,高凝状态可能会加剧这种情况,并可能增加心源性脑卒中的风险。所有这些病理机制都与 IS 风险的增加有关。

总而言之,虽然解释 COVID-19 相关高凝状态引发 IS 的单一途径不同,但提出的机制之间却存在着相互联系,这也能解释各文献中报道的异质性。从 COVID-19 爆发到目前为止,对 SARS-CoV-2 的研究以惊人的速度产生,许多是小型的案例系列研究可能缺乏洞察力、代表性和普适性,这可能以牺牲科学的严谨性为代价。与此同时,研究界应进行系统的临床研究以明确可能发生 IS 的致病机制和规范的治疗方法;只有这样,我们才能为下一次病毒威胁及其可能带来的脑血管风险做好准备。

## 参 考 文 献

- [1] Vogrig A, Gigli GL, Bnà C, et al. Stroke in patients with COVID-19: clinical and neuroimaging characteristics[J]. *Neurosci Lett*, 2021, 743: 135564.
- [2] Ellul MA, Benjamin L, Singh B, et al. Neurological associations of COVID-19[J]. *Lancet Neurol*, 2020, 19(9): 767-783.
- [3] Galán J. Stroke as a complication and prognostic factor of COVID-19-ScienceDirect [J]. *Neurologia (English Edition)*, 2020, 35(5): 318-322.
- [4] Siegler JE, Cardona P, Arenillas JF, et al. Cerebrovascular events and outcomes in hospitalized patients with COVID-19: The SVIN COVID-19 Multinational Registry[J]. *Int J Stroke*, 2021, 16(4): 437-447.
- [5] Zubair AS, McAlpine LS, Tova G, et al. Neuropathogenesis and neurologic manifestations of the coronaviruses in the age of coronavirus disease 2019a review[J]. *JAMA Neurol*, 2020, 77(8): 1018-1027.
- [6] Ghannam M, Alshaer Q, Al-Chalabi M, et al. Neurological involvement of coronavirus disease 2019: a systematic review [J]. *J Neurol*, 2020, 267(11): 3135-3153.
- [7] Lazcano U, Cuadrado-Godia E, Grau M, et al. Increased COVID-19 mortality in People with previous cerebrovascular disease: a Population-Based cohort study[J]. *Stroke*, 2022, 53

- (4): 1276-1284.
- [8] Naval-Baudin P, Rodriguez CI, Rubio-Maicas C, et al. COVID-19 and ischemic stroke: clinical and neuroimaging findings[J]. *J Neuroimaging*, 2021, 31(1): 62-66.
  - [9] Iadecola C, Anrather J, Kamel H. Effects of COVID-19 on the nervous system[J]. *Cell*, 2020, 183(1): 16-27. e1.
  - [10] Avula A, Nalleballe K, Narula N, et al. COVID-19 presenting as stroke[J]. *Brain Behav Immun*, 2020, 87(4): 115-119.
  - [11] Hernández-Fernández F, Sandoval VH, Barbella-Aponte RA, et al. Cerebrovascular disease in patients with COVID-19: neuroimaging, histological and clinical description[J]. *Brain*, 2020, 143(10): 3089-3103.
  - [12] Lee MH, Perl DP, Nair G, et al. Microvascular injury in the brains of patients with covid-19[J]. *N Engl J Med*, 2021, 384(5): 481-483.
  - [13] Qiu F, Wu Y, Zhang A, et al. Changes of coagulation function and risk of stroke in patients with COVID-19[J]. *Brain Behav*, 2021, 11(6): e02185.
  - [14] Dekosky ST, Kochanek PM, Valadka AB, et al. Blood biomarkers for detection of brain injury in COVID-19 patients[J]. *J Neurotrauma*, 2021, 38(1): 1-43.
  - [15] Janardhan V, Janardhan Vaid- Orcid: 0000-0003-3137-9626ad-Stroke & Interventional Neurology MC, Kalousek V. COVID-19 as a blood clotting disorder masquerading as a respiratory illness: a cerebrovascular perspective and therapeutic implications for stroke thrombectomy[J]. *J Neuroimaging*, 2020, 30(5): 555-561.
  - [16] Finsterer J. Consider alternative causes before allocating acute ischaemic stroke to COVID-19 [J]. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*, 2022, Doi: 10.1136/jnnp-2022-329029.
  - [17] Venketasubramanian N, Anderson C, Ay H, et al. Stroke care during the COVID-19 pandemic: international expert panel review[J]. *Cerebrovasc Dis*, 2021, 50(3): 245-261.
  - [18] 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.
  - [19] 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.
  - [20] 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.
  - [21] 陈壮壮, 李国忠. COVID-19 相关脑梗死的临床特征及其机制的研究进展[J]. *卒中与神经疾病*, 2021, 28(04): 447-450.
  - [22] Zakeri A, Jadhav AP, Sullenger B, et al. Ischemic stroke in COVID-19-positive patients: an overview of SARS-CoV-2 and thrombotic mechanisms for the neurointerventionalist[J]. *J Neurointerv Surg*, 2021, 13(3): 202-206.
  - [23] Ao, Liew SC, Mohd NM, 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.
  - [24] Ahmad I, Rathore F. Neurological manifestations and complications of COVID-19: a literature review[J]. *J Clin Neurosci*, 2020, 77(5): 8-12.
  - [25] Fan H, Tang X, Song Y, et al. Influence of COVID-19 on cerebrovascular disease and its possible mechanism[J]. *Neuropsychiatr Dis Treat*, 2020, 16: 1359-1367.
  - [26] South K, McCulloch L, McColl BW, et al. Preceding infection and risk of stroke: an old concept revived by the COVID-19 pandemic[J]. *Int J Stroke*, 2020, 15(7): 722-732.
  - [27] Sadeghmousavi S, Rezaei N. COVID-19 infection and stroke risk[J]. *Rev Neurosci*, 2021, 32(3): 341-349.
  - [28] Berger JR. COVID-19 and the nervous system[J]. *J Neurovirology*, 2020, 26(2): 143-148.
  - [29] Divani AA, Andalib S, Biller J, et al. Central nervous system manifestations associated with COVID-19 [J]. *Curr Neurol Neurosci Rep*, 2020, 20(12): 60.
  - [30] Sidig A, Abbasher K, Abbasher H, et al. COVID-19 and ischemic stroke[Z], 2020.
  - [31] 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.
  - [32] Divani AA, Andalib S, Di Napoli M, et al. Coronavirus disease 2019 and stroke: clinical manifestations and pathophysiological insights[J]. *J Stroke Cerebrovasc Dis*, 2020, 29(8): 104941.
  - [33] Hess DC, Eldahshan W, Rutkowski E. COVID-19-Related stroke[J]. *Transl Stroke Res*, 2020, 11(3): 322-325.
  - [34] Tsivgoulis G, Palaiodimos L, Zand R, et al. COVID-19 and cerebrovascular diseases: a comprehensive overview[J]. *Ther Adv Neurol Disord*, 2020, 13: Doi: 10.1177/1756286420978004.
  - [35] Najjar S, Najjar A, Chong DJ, et al. Central nervous system complications associated with SARS-CoV-2 infection: integrative concepts of pathophysiology and case reports[J]. *J Neuroinflammation*, 2020, 17(1): 231.
  - [36] Frisullo G, Scala I, Bellavia S, et al. COVID-19 and stroke: from the cases to the causes[J]. *Rev Neurosci*, 2021, 32(6): 659-669.
  - [37] Stein LK, Mayman N, Dhamoon MS, et al. The emerging association between COVID-19 and acute stroke [J]. *Trends Neurosci*, 2021, 44(7): 527-537.
  - [38] Spence JD, De Freitas GR, Pettigrew LC, et al. Mechanisms of stroke in COVID-19[J]. *Cerebrovasc Dis*, 2020, 49(4): 451-458.
  - [39] Styczen H, Maus V, Goertz L, et al. Mechanical thrombectomy for acute ischemic stroke in COVID-19 patients: multi-center experience in 111 cases[J]. *J Neurointerv Surg*, 2022, 14(9): 858-862.
  - [40] Zhai P, Ding Y, Li Y. The impact of COVID-19 on ischemic stroke[J]. *Diagn Pathol*, 2020, 15(1): 78.
  - [41] Li Y, Li M, Wang M, et al. Acute cerebrovascular disease following COVID-19: a single center, retrospective, observational study[J]. *Stroke Vasc Neurol*, 2020, 5(3): 279-284.
  - [42] Siepmann T, Barlinn K. Der Zusammenhang zwischen COVID-19 und Schlaganfall: pathophysiologie und klinische bedeutung (Association of COVID-19 and stroke: pathophysiology and clinical relevance)[J]. *Fortschr Neurol Psychiatr*, 2021, 89(6): 289-295.
  - [43] Akhtar N, Abid F, Singh R, et al. Characteristics and comparisons of acute stroke in “recovered” to “active COVID-19” and “pre-pandemic” in Qatar database[J]. *Journal of Thrombosis and Thrombolysis*, 2022, 53(4): 824-828.
  - [44] 新型冠状病毒肺炎诊疗方案(试行第九版)[J]. *中国医药*, 2022, 17(4): 481-487.
  - [45] 杨梦, 周鹏. 中医“治未病”思想探讨针灸对新型冠状病毒肺炎(COVID-19)的防治作用[J]. *针灸临床杂志*, 2022, 38(01): 82-85.