

四川省重型/危重型新型冠状病毒肺炎患者神经系统 相关症状的回顾性分析

王寅旭¹, 苟晨², 彭婷婷², 何微微², 王晓明^{2Δ}, 李林³, 曾俊⁴, 罗万红¹, 杨欢⁵

1. 川北医学院附属医院 康复医学科(南充 637000); 2. 川北医学院附属医院 神经内科(南充 637000);
3. 川北医学院附属医院 医务部(南充 637000); 4. 四川省医学科学院-四川省人民医院 急救中心(成都 610072);
5. 四川大学华西医院 呼吸与危重症科(成都 610041)

【摘要】目的 回顾性分析四川省重型/危重型新型冠状病毒肺炎(coronavirus disease 2019, COVID-19)患者的神经系统相关症状及特点。**方法** 纳入2020年1月11日-2020年3月20日经四川省COVID-19定点收治医院确诊的90例重型/危重型患者。回顾性分析其临床症状、检验结果、治疗方案及临床转归等。**结果** 90例COVID-19患者中,男性54例、女性36例,平均年龄为(53.90±16.92)岁。除经典的发热和/或呼吸系统症状外,53例患者还合并多种神经系统相关症状,包括乏力33例、肌痛21例、头晕12例、头痛8例、精神障碍3例、意识障碍1例、颈痛1例。有神经系统相关症状的患者从入院到确诊的时间较无神经系统相关症状的患者更长($P<0.05$),同时接受的抗真菌治疗更多($P<0.05$)。**结论** 神经系统相关症状在四川省重型/危重型COVID-19患者中较常见,诊疗困难。

【关键词】 重型/危重型新型冠状病毒肺炎 神经系统相关症状 回顾性研究

Retrospective Analysis of Neurological Symptoms of Severe/Critical COVID-19 Patients in Sichuan Province

WANG Yin-xu¹, GOU Chen², PENG Ting-ting², HE Wei-wei², WANG Xiao-ming^{2Δ}, LI Lin³, ZENG Jun⁴, LUO Wan-hong¹, YANG Huan⁵. 1. Department of Rehabilitation Medicine, the Affiliated Hospital of North Sichuan Medical College, Nanchong 637000, China; 2. Department of Neurology, the Affiliated Hospital of North Sichuan Medical College, Nanchong 637000, China; 3. Department of Medical Administration, the Affiliated Hospital of North Sichuan Medical College, Nanchong 637000, China; 4. Emergency Center, Sichuan Academy of Medical Sciences, Sichuan Provincial People's Hospital, Chengdu 610072, China; 5. Department of Respiratory and Critical Care Medicine, West China Hospital, Sichuan University, Chengdu 610041, China

Δ Corresponding author, E-mail: wangxm238@163.com

【Abstract】 Objective To retrospectively analyze the symptoms and characteristics of nervous system damage in severe/critically severe patients with coronavirus disease 2019 (COVID-19) in Sichuan province, with a view to providing basic references for the prevention and treatment of COVID-19. **Methods** A total of 90 patients with severe/critically severe COVID-19 were included, who were diagnosed and treated in COVID-19 designated hospital of Sichuan province from 11 January 2020 to 20 March 2020. Clinical features, test results, treatment options and clinical outcomes were analyzed retrospectively. **Results** Of 90 patients, there were 54 males and 36 females, with an average age of (53.90±16.92) years. In addition to the classic symptoms such as fever and/or respiratory symptoms, 53 patients also had various degrees of neurologic manifestations, including 33 cases of fatigue, 21 muscle soreness, 12 dizziness, 8 headaches, 3 mental disorders, and 1 consciousness disorders and 1 case of neck pain. Compared with the patients without neurologic manifestations, those with neurologic manifestations took a longer time from admission to diagnosis of COVID-19 ($P<0.05$), and received more antifungal treatment ($P<0.05$). **Conclusions** Neurological symptoms are not uncommon in severe/critically severe patients with COVID-19, and it's relatively difficult in the treatment. It should be paid attention in order to avoid misdiagnosis.

【Key words】 Severe/critically severe COVID-19 Neurologic manifestations Retrospective study

目前,由新型冠状病毒感染导致的新型冠状病毒肺炎(coronavirus disease 2019, COVID-19)仍在世界范围内流行,并引发全球持续关注。COVID-19的发病机制尚未完全明确,其临床特点、对人体健康的影响有待深入研究。新型冠状病毒不仅损害呼吸系统,还累及消化、神经、泌尿生殖等多系统^[1-3]。近来,COVID-19患者呼吸系

统外症状已有报道,如消化系统^[2]、泌尿生殖系统症状^[3]等。随着疫情演变及病例数据的积累,越来越多的研究表明,COVID-19患者合并神经系统症状并不少见^[4]。当患者以神经系统症状为首发或主要症状时,临床医师可能误诊、漏诊,导致治疗延误,增加传染的风险,也增大后期治疗的难度^[4]。因此,本研究依托四川省卫生健康委COVID-19疫情防控指挥部医疗救治专家组数据,分析四

Δ 通信作者, E-mail: wangxm238@163.com

川省重型/危重型COVID-19合并神经系统相关症状患者的流行病学及临床特点,为四川省乃至全国其它地区防治COVID-19提供基础参考信息。

1 对象与方法

1.1 研究对象

纳入2020年1月11日-2020年3月20日间四川省确诊的90例重型/危重型COVID-19患者。所有患者均来自四川省COVID-19定点收治医院,包括成都市公共卫生临床医学中心、四川省医学科学院·四川省人民医院、川北医学院附属医院等。通过查阅患者病例资料,从中获得流行病学史、人口统计数据、临床特征、实验室检测结果、治疗方案和临床转归等。临床结果随访至2020年3月20日。数据收集通过结合图表审查,必要时通过电话、微信、电子邮件等方式与相关医务人员沟通,尽量保证数据的完整性与可靠性。本研究经川北医学院附属医院伦理委员会批准[备案号2020ER(A)029],研究对象均知情同意。

1.2 纳入与排除标准

COVID-19的诊断标准、重型与危重型的分型标准均参照世界卫生组织(WHO)^[5]与国家卫生健康委颁布的相关指南^[6]制定。

纳入标准^[6]: COVID-19确诊病例,成人且符合以下任意1条,①出现气促,呼吸频率(RR) $\geq 30 \text{ min}^{-1}$; ②静息状态下,指脉氧饱和度 $\leq 93\%$; ③动脉血氧分压(PaO_2)/吸氧浓度(FiO_2) $\leq 300 \text{ mmHg}$ ($1 \text{ mmHg} = 0.133 \text{ kPa}$); ④肺部影像学显示24~48 h内病灶明显进展 $> 50\%$; ⑤出现呼吸衰竭,且需要机械通气; ⑥出现休克; ⑦合并其它器官功能衰竭需ICU治疗。

排除标准: ①不符合纳入标准者; ②病历资料不完整者; ③随访脱落者。

1.3 神经系统相关症状

参考既往的研究^[1]与指南^[4],根据不同的解剖水平,将所有神经系统症状分为中枢神经系统症状(如头晕、头痛、精神障碍、意识障碍等)、周围神经系统(如肢体感觉异常、嗅觉减退、味觉减退等)以及肌肉症状(如乏力、肌痛等)。本组病例未见周围神经系统症状的病历记载。

1.4 统计学方法

符合正态分布连续变量采用 $\bar{x} \pm s$ 表示,非正态分布连续变量采用中位数及四分位间距(IQR)表示,分类变量以例数与百分比表示。两独立样本比较采用 t 检验,多组间比较采用方差分析或秩和检验,计数资料比较采用卡方检验(如总样本 < 40 , 或最小理论频数 < 5 时,采用Fisher确切概率法), $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

共纳入90例重型/危重型COVID-19患者,平均年龄为(53.90 ± 16.92)岁,其中男性54例,女性36例。其中,51例重型患者,39例危重型患者;37例患者无神经系统相关症状,53例(58.89%)患者诉1种或1种以上神经系统相关症状,主要包括:乏力33例(36.67%)、肌痛21例(23.33%)、头晕12例(13.33%)、头痛8例(8.89%)、精神障碍3例(3.33%)、颈痛1例(1.11%)、意识障碍1例(1.11%),未发现癫痫、嗅觉或味觉减退病例(表1)。既往有循环系统疾病史者28例(31.11%)、神经系统疾病史者9例(10.00%)、消化系统疾病史者8例(8.89%)、呼吸系统疾病史者7例(7.78%)、内分泌系统疾病史者3例(3.33%)、血液系统疾病史者1例(1.11%),见表2。

表 1 重型与危重型COVID-19患者的神经系统相关症状
Table 1 Neurological symptoms of severe/critical COVID-19 patients

Clinical symptoms	Total (n=90)	Severe patients (n=51)	Critical patients (n=39)
Neurological symptoms/case (%)			
Dizziness	12 (13.33)	6 (11.76)	6 (15.38)
Headache	8 (8.89)	5 (9.80)	3 (7.69)
Psychiatric symptoms	3 (3.33)	2 (3.92)	1 (2.56)
Consciousness disorder	1 (1.11)	0 (0)	1 (2.56)
Neck pain	1 (1.11)	0 (0)	1 (2.56)
Muscle symptoms/case (%)			
Weakness	33 (36.67)	22 (43.14)	11 (28.21)
Myalgia	21 (23.33)	16 (31.37)	5 (12.82)

2.1 有、无神经系统相关症状重型/危重型COVID-19患者间临床特征与临床转归的比较

结果见表2。有神经系统相关症状患者从入院到确诊的时间长于无神经系统相关症状患者($P = 0.018$),接受抗真菌治疗的患者比例多于无神经系统相关症状患者($P = 0.035$)。余临床特征和临床转归在有、无神经系统相关症状患者间的比较差异均无统计学意义。

2.2 有、无神经系统相关症状重型/危重型COVID-19患者间实验室检查结果的比较

无神经系统相关症状的患者与有神经系统相关症状的患者对比,两组患者血常规、肝肾功、电解质、凝血酶原时间、肌酸激酶(CK)、肌酸激酶同工酶(CK-MB)和肌红蛋白的差异均无统计学意义(表3)。由表4可见,无肌肉症状的患者与有肌肉症状的患者对比,2组患者的血常规、肝肾功、电解质、凝血酶原时间、CK、CK-MB差异均

表 2 有、无神经系统相关症状重型/危重型 COVID-19 患者的临床特征与临床转归

Table 2 Clinical features and outcomes of severe/critical COVID-19 patients with and without neurological symptoms

Item	Total (n=90)	Patients without neurological symptoms (n=37)	Patients with neurological symptoms (n=53)	P
History/case				
Circulatory system	28	13	15	0.665
Neurological disease	9	3	6	0.736
Digestive system	8	4	4	0.716
Respiratory system	7	1	6	0.240
Endocrine system	3	2	1	0.570
Blood system	1	0	1	/
Time from onset to admission/d	5.35±3.42	5.32±3.06	5.21±3.72	0.875
Time from admission to diagnosis/d	3.02±2.64	2.31±2.34	3.55±2.76	0.018
Antiviral therapy/case (%)	90 (100)	37 (100)	53 (100)	/
Antibiotic treatment/case (%)	64 (71.11)	26 (70.27)	38 (71.70)	1.000
Antifungal treatment/case (%)	10 (11.11)	1 (2.70)	9 (16.98)	0.035
Traditional chinese medicine treatment/case (%)	70 (77.78)	25 (67.57)	45 (84.91)	0.516
Immunoglobulin treatment/case (%)	22 (24.44)	6 (16.22)	16 (30.19)	0.329
Hormone therapy/case (%)	40 (44.44)	18 (48.65)	22 (41.51)	0.704
Clinical outcome/case (%)				0.363
Cure	87 (96.67)	35 (94.59)	52 (98.11)	1.000
Death	3 (3.33)	2 (5.41)	1 (1.89)	0.570
Average length of stay/d	23.7±11.4	22.4±10.5	23.9±12.0	0.836

表 3 有、无神经系统相关症状重型/危重型 COVID-19 患者入院时部分检验结果

Table 3 Partial test results of severe/critical COVID-19 patients with and without neurological symptoms on admission

Item	Total (n=90)	Patients without neurological symptoms (n=37)	Patients with neurological symptoms (n=53)	P
Leukocyte count/ $\times 10^9 L^{-1}$	6.69±4.63	6.39±3.53	6.88±5.28	0.625
Neutrophil count/ $\times 10^9 L^{-1}$	5.07±3.02	5.05±3.23	5.09±2.90	0.949
Neutrophil ratio/%	74.11±17.22	74.41±17.99	73.90±16.84	0.891
Lymphocyte count/ $\times 10^9 L^{-1}$	1.21±0.51	0.79±0.39	1.50±0.53	0.354
Monocyte count/ $\times 10^9 L^{-1}$	0.39±0.22	0.23±0.04	0.21±0.03	0.674
Hemoglobin/(g/L)	128.98±26.24	128.63±30.81	129.21±22.93	0.920
Platelet count/ $\times 10^9 L^{-1}$	171.85±75.24	172.42±73.91	171.47±76.84	0.954
Prothrombin time/s	13.55±3.11	14.10±4.63	13.18±1.28	0.170
Partial prothrombin time/s	33.30±8.02	32.36±7.69	33.92±8.23	0.381
Alanine aminotransferase/(U/L)*	27.00 (15.00, 56.50)	33.90 (18.85, 77.50)	23.00 (15.00, 49.50)	0.223
Aspartate aminotransferase/(U/L)	42.08±35.31	45.29±38.81	39.83±32.84	0.473
Blood urea nitrogen/(mmol/L)	5.29±3.83	5.04±3.06	5.45±4.29	0.628
Blood creatinine/(μ mol/L)*	67.80 (53.20, 79.70)	71.00 (54.00, 79.70)	66.90 (53.13, 79.75)	0.729
Serum sodium/(mmol/L)	137.60±4.32	137.82±3.92	137.45±4.59	0.696
Serum potassium/(mmol/L)	3.89±0.54	3.99±0.57	3.82±0.51	0.142
Creatine kinase/(U/L)*	73.00 (50.00, 170.50)	67.00 (50.00, 112.00)	117.00 (50.00, 199.00)	0.898
Creatine kinase isoenzyme/(U/L)*	2.00 (11.00, 16.25)	6.75 (1.70, 15.50)	11.00 (2.88, 16.75)	0.239
Myoglobin/(g/L)*	27.45 (21.00, 59.65)	31.89 (22.67, 71.24)	25.47 (21.00, 52.39)	0.291

*The data is represented by the median (IQR).

表 4 有、无肌肉症状的重型/危重型 COVID-19 患者入院时部分检验结果

Table 4 Partial test results of severe/critical COVID-19 patients with and without muscle symptoms on admission

Item	Total (n=90)	Patients without muscle symptoms (n=59)	Patients with muscle symptoms (n=31)	P
Leukocyte count/ $\times 10^9 L^{-1}$	6.69 \pm 4.63	6.76 \pm 5.03	6.55 \pm 3.79	0.839
Neutrophil count/ $\times 10^9 L^{-1}$	5.07 \pm 3.02	4.99 \pm 2.81	5.22 \pm 3.44	0.752
Neutrophil ratio/%	74.11 \pm 17.22	73.67 \pm 16.54	74.95 \pm 18.73	0.743
Lymphocyte count/ $\times 10^9 L^{-1}$	1.21 \pm 0.51	1.43 \pm 0.98	0.79 \pm 0.39	0.421
Monocyte count/ $\times 10^9 L^{-1}$	0.39 \pm 0.22	0.40 \pm 0.23	0.39 \pm 0.19	0.809
Hemoglobin/(g/L)	128.98 \pm 26.24	129.98 \pm 22.75	126.99 \pm 32.36	0.614
Platelet count/ $\times 10^9 L^{-1}$	171.85 \pm 75.24	167.39 \pm 74.19	180.63 \pm 77.80	0.436
Prothrombin time/s	13.55 \pm 3.11	12.81 \pm 9.14	14.34 \pm 5.78	0.601
Partial prothrombin time/s	33.30 \pm 8.02	34.55 \pm 8.33	30.71 \pm 6.74	0.382
Alanine aminotransferase/(U/L)*	27.00 (15.00, 56.50)	23.00 (14.00, 71.00)	27.00 (17.00, 54.00)	0.495
Aspartate aminotransferase/(U/L)	42.08 \pm 35.31	39.66 \pm 31.87	46.68 \pm 41.23	0.373
Blood urea nitrogen/(mmol/L)	5.29 \pm 3.83	5.30 \pm 4.11	5.26 \pm 3.26	0.960
Blood creatinine/(μ mol/L)*	67.80 (53.20, 79.70)	67.20 (53.13, 80.23)	71.00 (54.00, 77.00)	0.532
Serum sodium/(mmol/L)	137.60 \pm 4.32	137.32 \pm 4.53	138.15 \pm 3.88	0.392
Serum potassium/(mmol/L)	3.89 \pm 0.54	3.81 \pm 0.49	4.06 \pm 0.59	0.652
Creatine kinase/(U/L)*	73.00 (50.00, 170.50)	74.50 (49.75, 174.75)	68.00 (53.00, 122.00)	0.269
Creatine kinase isoenzyme/(U/L)*	2.00 (11.00, 16.25)	11.00 (2.00, 16.75)	6.75 (1.73, 14.68)	0.825
Myoglobin/(g/L)*	27.45 (21.00, 59.65)	27.00 (21.00, 76.49)	29.14 (26.01, 42.45)	0.899

*The data is represented by the median (IQR).

无统计学意义。

3 讨论

既往研究表明,在非典型肺炎(SARS)死者的脑脊液与脑组织中可以检出冠状病毒,考虑到新型冠状病毒与SARS冠状病毒具有相似的受体结合域结构,提示两者可能具有类似的发病机制,据此推测新型冠状病毒可能侵犯神经系统与骨骼肌,并出现相应的临床症状^[7]。近期,有研究报道了2例表现为复视和眼睑下垂的患者,随后被确诊为COVID-19的病例^[8]。

本研究纳入的重型/危重型COVID-19患者中,有58.89%的患者合并神经系统相关症状,患者比例高于国内其他地区数据(45.5%)^[1]。可能与以下因素有关:①就诊时间节点不同,国内其他地区研究收集的病例就医时间为2020年1月16日-2月19日,比我省患者就医时间早,在疫情早期相关指南尚不完善,而我省在国内较早对重型/危重型患者建立一人一案,实行“四集中、一远程”的救治模式,集中了全省优质医疗资源,保证了诊疗质量与规范;②分类标准可能不同,国内其他地区回顾性分析中将患者分为轻型、重型,本研究按国家卫健委颁布的指南

将患者分为轻型、普通型、重型、危重型^[6]。

根据解剖水平,参照既往研究^[1],神经系统相关症状可分为中枢神经系统(如急性脑血管意外、头晕、头痛、意识障碍、癫痫、认知功能障碍等)、周围神经系统(如肢体感觉异常、嗅觉减退、味觉减退等)以及肌肉症状(乏力、肌痛等)。在本研究中未见周围神经系统症状报道。

本研究中最常见的神经系统相关症状来自肌肉,其中有36.67%患者诉乏力。因乏力对于神经系统的特异性相对不高,如将其排除,则有23.33%的患者诉肌痛,这与国内其他地区重型患者数据(19.3%)相近^[1]。国内其他地区的数据显示:有肌肉相关症状的COVID-19患者CK、CK-MB水平明显高于无肌肉症状者,提示肌痛可能源于骨骼肌损伤^[1]。本研究数据则表明:有肌肉症状的患者与无肌肉症状患者CK、CK-MB以及肌红蛋白对比,差异无统计学意义,这与国内其他地区数据不同。血管紧张素转化酶2受体(ACE2)作为新型冠状病毒的功能性受体^[7],广泛存在于包括骨骼肌在内的多个人体组织与器官。因此,新型冠状病毒可能通过与ACE2受体结合直接损伤骨骼肌^[1],但解剖学研究未发现COVID-19死者存在明显的骨骼肌损伤^[9]。另有研究者还提出了病毒感染介导的有

害免疫反应和/或炎症因子风暴等假说^[1],但尚需更多相关研究进一步证实。

COVID-19神经系统相关症状主要包括急性脑血管意外、颅内感染相关症状以及周围神经症状^[5]。国内其他地区数据显示5.7%的患者出现急性脑血管病^[1],在四川省的重型/危重型COVID-19患者中,也分别检出了1例脑梗死患者(主诉一过性意识障碍伴偏侧肢体乏力)及1例硬膜下血肿患者(主诉头痛)。新型冠状病毒感染导致急性脑血管意外的机制包括:重型患者D-二聚体指标往往异常增高^[10];新型冠状病毒可以通过与ACE2受体结合而入侵人体,可导致部分高血压患者,尤其使用血管紧张素转化酶抑制剂类、血管紧张素受体拮抗剂类降压药患者血压异常增高^[11];COVID-19患者常合并血小板减少^[10]。

新型冠状病毒感染导致颅内感染的机制尚不明确,可能与以下因素有关:ACE2受体在神经系统有表达,新型冠状病毒可与ACE2受体相互作用,直接进入中枢神经系统^[12];感染导致淋巴细胞计数降低,从而抑制免疫,为病毒经血液传播或经神经通路逆行传播提供机会^[1]。

国内其他地区数据还显示分别有5.6%、5.1%的COVID-19患者出现嗅觉、味觉减退^[1],欧洲的数据也表明,分别有高达85.6%、88%的轻到中型COVID-19患者出现嗅觉、味觉功能障碍^[13],但本研究中未见上述症状报道。可能原因为本研究纳入的患者均为重型/危重型患者,多数患者都在ICU接受治疗,在特殊的环境下,患者对嗅觉和味觉关注程度不如轻型、普通型患者。同时,主管医师可能更多的精力在于挽救患者生命,而对相对隐匿的症状关注不足等。

本研究数据显示,有神经系统相关症状的患者从入院到确诊COVID-19的时间长于无神经系统相关症状的患者($P=0.018$),同时,患者接受抗真菌治疗的比例高于无神经系统相关症状的患者($P=0.035$)。这可能与有神经系统相关症状的患者因临床表现不典型,干扰了主管医师的早期判断,导致病情加重合并真菌感染,增加了后期治疗难度有关。这也再次表明了对COVID-19的神经系统相关症状早识别、早干预的重要性。

本研究存在一些局限性。首先,由于技术原因,未能纳入我省轻型与普通型患者的资料,现有分析是基于一个相对较小的样本的回顾性研究,这可能会导致偏倚和限制结果的可靠性;其次,在撰写本文时,COVID-19仍在全球范围内流行,尤其国内输入性病例正在逐步增多,这些患者的预后和神经系统相关症状之间的关系仍有待调查。

综上,重型/危重型COVID-19患者出现神经系统症

状较常见,在COVID-19仍在世界范围内流行期间,当临床医师面对患者神经系统症状时,应警惕COVID-19的可能。同时,重型/危重型COVID-19患者合并神经系统相关症状时也提示治疗相对棘手。因此,临床医师应重视神经系统相关的临床症状,以免漏诊、误诊,造成严重后果。

参 考 文 献

- [1] LI H, XUE Q, XU X S. Involvement of the nervous system in SARS-CoV-2 infection. *Neurotox Res*, 2020, 38(1): 1-7.
- [2] PAN L, MU M, YANG P C. Clinical characteristics of COVID-19 patients with digestive symptoms in Hubei, China: a descriptive, cross-sectional, multicenter study. *Am J Gastroenterol*, 2020, 115(5): 766-773.
- [3] WANG S Q, ZHOU X, ZHANG T T, et al. The need for urogenital tract monitoring in COVID-19. *Nat Rev Urol*, 2020, 17(6): 314-315.
- [4] 国家卫生健康委脑卒中防治工程专家委员会. 神经病学专业防控新型冠状病毒感染专家共识(第一版). (2020-02-14)[2020-04-12]. <https://new.qq.com/omn/20200214/20200214A0NS5O00.html>.
- [5] World Health Organization. Clinical management of severe acute respiratory infection when novel coronavirus (2019-nCoV) infection is suspected: interim guidance. (2020-01-28)[2020-04-12]. <https://apps.who.int/iris/handle/10665/330893>.
- [6] 中华人民共和国国家卫生健康委员会, 国家卫生健康委办公厅. 新型冠状病毒肺炎诊疗方案(试行第七版). (2020-03-04)[2020-04-12]. <http://health.people.com.cn/n1/2020/0304/c14739-31616706.html>.
- [7] LU R J, ZHAO X, LI J, et al. Genomic characterisation and epidemiology of 2019 novel coronavirus: implications for virus origins and receptor binding. *Lancet*, 2020, 395(10224): 565-574.
- [8] DINKIN M, GAO V, KAHAN J, et al. COVID-19 presenting with ophthalmoparesis from cranial nerve palsy. *Neurology*, 2020, 95(5): 221-223.
- [9] 刘茜, 王荣帅, 屈国强, 等. 新型冠状病毒肺炎死亡尸体系统解剖大体观察报告. *法医学杂志*, 2020, 36(1): 21-23.
- [10] HUANG C L, WANG Y M, LI X W, et al. Clinical features of patients infected with 2019 novel coronavirus in Wuhan, China. *Lancet*, 2020, 395(10223): 497-506.
- [11] ZHAO Y, ZHAO Z, WANG Y, et al. Single-cell RNA expression profiling of ACE2, the putative receptor of Wuhan 2019-nCoV. *bioRxiv*, 2020[2020-04-12]. doi: 10.1101/2020.01.26.919985.
- [12] LI Y C, BAI W Z, HASHIKAWA T. The neuroinvasive potential of SARS-COV2 may be at least partially responsible for the respiratory failure of COVID-19 patients. *J Med Virol*, 2020, 92(6): 552-555.
- [13] LECHTEN J R, CHIESA-ESTOMBA C M, DE SIATI D R, et al. Olfactory and gustatory dysfunctions as a clinical presentation of mild-to-moderate forms of the coronavirus disease (COVID-19): a multicenter European study. *Eur Arch Otorhinolaryngol*, 2020, 277(8): 2251-2261.

(2020-04-19收稿, 2020-09-02修回)

编辑 余琳