



長新冠如何影響你的大腦？

染疫後自體免疫持續攻擊神經系統

編譯／劉其瀨、彭福娣

新冠疫情雖然看似遠去，但有部分確診者其實沒有完全康復。研究發現這些長新冠症狀來自自體免疫失序引發的攻擊，其中又以神經系統受害最為多見。

台灣從 2023 年 5 月 1 日起將「嚴重特殊傳染性肺炎（COVID-19）」調降為第四類傳染病，但事實上，仍然有許多確診者在康復後持續受到「急性新冠感染後遺症（post-acute sequelae of COVID-19 infection）」，簡稱長期 COVID 或長新冠」的影響。

一份 2021 年的研究曾針對 41 項 COVID-19 相關研究進行交叉分析，結果顯示：全球

43% 的 SARS-CoV-2 感染者可能發展為「長新冠」。其他類似的分析數據則相對保守：美國國家衛生統計中心於 2022 年 6 月發表的統計顯示，感染過 COVID-19 的成年人中，有 1/5 在三個月後經歷長新冠；英國國家統計局的估計則是 1/10。

儘管數據有些落差，但可以確認的是，感染 COVID-19 後受到長新冠影響的機會不小。

什麼是「長新冠」？

根據 WHO 的定義，長新冠指的是「曾經或可能確診新冠病毒 3 個月後，出現持續 2 個月以上症狀，且無法以任何診斷加以解釋的現象。」另外，根據 WHO 的定義，長新冠的症狀多達 200 多種。其中最常見、持續時間最長，且對日常生活影響最大的便是與神經系統相關的綜合性症狀；包括與中樞神經系統相關的記憶力、注意力、睡眠和情緒等症狀；以及與自律神經系統相關的疼痛及勞力後不適（pain and post-exertional malaise, PEM）、頭暈、心跳加速、高血壓或低血壓以及腸道紊亂等現象。

COVID-19 病毒如何造成神經損傷？

美國國家衛生研究院研究員 Avindra Nath 醫師指出，觀察 COVID-19 病人死後的腦組織，發現大量的免疫反應被活化，尤其在血管周圍，其中包括了巨噬細胞（macrophages）的活化。它們被活化後會開始吞噬周圍的組織，並產生各種自由基和細胞激素。由於巨噬細胞在選擇攻擊對象上並不是那麼精確，所以容易造成地毯式轟炸般的損害。而且它們一旦被活化後將非常難停止，會持續存在很長的時間，進而導致大腦持續性的發炎。

另一項由加州大學舊金山分校神經學家 Joanna Hellmuth 所領導針對長新冠的小型研究發現，有認知症狀患者的腦脊液出現與

免疫相關的異常，無認知症狀的患者則沒有。Hellmuth 在 2022 年神經科學學會年會上，報告她的這項發現：在有認知症狀的人身上觀察到更具體的免疫標誌物，某些患者的血管內皮生長因子（VEGF-C）上升，而 VEGF-C 的濃度則與免疫細胞是否能進入大腦的程度有關。她表示：儘管這些研究規模很小，但它們揭示了「真正的生物學與腦內發炎的關聯」。她認為：「這不是心理或身心障礙，這是一種神經免疫疾病。」

免疫反應過度活化的原因

目前還無法確定是什麼原因造成免疫反應過度被活化，但研究人員認為有以下幾種可能：

第一種是從初始感染新冠病毒後，病毒沒有完全被清除，病毒顆粒或病毒蛋白的碎片仍存體內，因而持續誘發免疫攻擊。2021 年，新加坡的研究人員首次確認了肺部以外「病毒持續存在」的確切證據。他們在 5 名已於 6 個月前康復的 COVID-19 患者腸道中發現病毒蛋白。加州大學舊金山分校進行的一項研究也在長新冠患者的大腦中發現病毒顆粒的證據；研究人員在中樞神經系統特定細胞所釋放的外泌體（exosome）中，發現了病毒蛋白的碎片及粒線體蛋白。這些可疑蛋白的含量，在有神經或精神症狀的患者體內比沒有這些症狀的患者高出許多。這顯示免疫系統可能對這些重要的胞器造成了傷害。

另一種解釋則是由「自體免疫」引起的。西雅圖艾倫研究所的免疫學家 Troy Torgerson 表示：「使免疫系統一直處於攻擊狀態的原因之一，可能是個體產生了自體免疫疾病。」免疫系統為對抗病毒而產生的抗體，原本應該辨認並標記外來的病毒，對它們進行免疫攻擊；但不知何故，這些抗體也開始標記人體自身其他細胞而進行攻擊。他說：「一旦個體啟動了自體免疫，即使病毒消失，情況也不會改善」。其他研究也發現，長新冠患者體內的確存在自體免疫抗體與神經細胞的相互作用。

另外值得注意的是，許多長新冠的症狀也與另外一種由疱疹病毒所引起的「肌痛性腦脊髓炎（myalgic encephalomyelitis, ME）或稱慢性疲勞症候群（chronic fatigue syndrome, CFS）」有許多相似的地方。其症狀同樣包括免疫系統失調、疲勞和認知功能障礙。或許這兩種病毒後症候群（post-viral syndromes）的關聯性可能是解開長新冠背後機制的線索。

跨領域的治療方式

由於長新冠病患通常會同時出現多種症狀，因此跨領域的醫療團隊及治療方法更顯重要。例如，美國國家衛生研究院的 Avindra Nath 指出，巨噬細胞造成的發炎反應可透過「靜脈注射免疫球蛋白（intravenous immunoglobulin, IVIg）」來降低過度活化的免疫反應以改善症狀。

另一種長新冠常見的自律神經失調症狀為姿勢性直立心搏過速症（postural orthostatic tachycardia syndrome, or POTS），這種症狀會導致心跳加速，除了給心臟帶來壓力，還會導致疲勞甚至精疲力竭。這類病人有些可使用一種「 β 受體阻滯劑」加以改善。

至於常聽到的「腦霧」現象，是涵蓋多種認知功能問題的綜合性統稱，可透過一種治療注意力不足過動症的藥物 Adderall 來改善。不過因為人類對長新冠的了解甚少，這些治療尚未經過大規模的研究驗證，病友若有相關的現象，建議與醫師討論為宜。

除藥物外，其他類型的療法（如物理治療、認知訓練與心理治療），也有幫助。

結論

目前，長新冠仍包含許多醫學上有待研究的原因，患者的症狀可能由一個或多個問題所組成。可能由持續存在大腦或神經系統其他部位的病毒顆粒引起，也可能是一種自體免疫現象，造成病毒消失後症狀仍長時間持續。這些都有可能造成過度活躍的免疫細胞繼續擾亂神經系統和附近的血管。幸運的是，科學家們鑑別特定問題的能力不斷增強，將有助於研發臨床上的治療方法，為患者解決長新冠的困擾。

| 參考資料 |

<https://www.scientificamerican.com/article/long-covid-now-looks-like-a-neurological-disease-helping-doctors-to-focus-treatments1/>