

· 指南与共识 ·

长新冠综合征临床诊治专家共识

深圳市第三人民医院 国家感染性疾病临床医学研究中心 深圳市感染性疾病质量控制中心

【摘要】 目前,我国进入新型冠状病毒感染(COVID-19)“乙类乙管”常态化防控阶段,这标志着 COVID-19 从紧急状态向新常态转变,但与 COVID-19 相关的“长新冠”可以出现全身多系统症状并带来长期的影响,给全球公共卫生带来了新的挑战。目前国内针对长新冠综合征的诊治、随访及多学科管理尚缺乏相应的共识,相关诊疗工作的开展主要依靠各学科及各中心的经验。本共识基于国内外长新冠综合征的临床与基础研究数据,以及循证医学证据,从长新冠综合征的流行病学、定义、各系统临床表现、辅助检查、诊断、治疗、随访及管理策略等方面进行阐述,提炼出 16 条共识建议,为指导临床正确评估与管理长新冠综合征提供理论依据和实践参考。

【关键词】 新型冠状病毒感染; 长新冠综合征; 诊治; 专家共识

基金项目:“十四五”国家重点研发计划(2021YFC2301803);广东省高水平临床重点专科(SZGSP011)

DOI: 10. 3760/cma. j. issn. 1674-2397. 2023. 06. 004

Expert consensus on the diagnosis and treatment of long COVID syndrome

Shenzhen Third People's Hospital, National Clinical Research Center for Infectious Diseases, Shenzhen Infectious Disease Quality Control Center

【Abstract】 China has entered the regular prevention and control stage of the COVID-19 epidemic, which marks the transition of COVID-19 from an emergency state to a stable state. However, a novel syndrome known as “long COVID” has emerged, the term describes a set of symptoms that persist after a minimum of 4 weeks from the onset of a diagnosed COVID-19 infection. At present, there is no consensus on the diagnosis, treatment, follow-up and multidisciplinary management of long COVID syndrome in China; and the development of relevant diagnosis and treatment mainly depends on the experience of various institutions and centers. Based on the clinical and basic research data of long COVID syndrome at home and abroad, as well as the evidence-based medicine, this consensus elaborates on the epidemiology, definition, clinical manifestations, lab and imaging examinations, diagnosis, treatment, follow-up and management strategies of long COVID syndrome, and puts forward 16 consensus recommendations. The consensus will provide guidance for clinical assessment and management of long COVID syndrome.

【Key words】 COVID-19; Long COVID syndrome; Treatment; Expert consensus

Fund programs: National Key Research and Development Program of China during the “14th Five-Year Plan Period” (2021YFC2301803); Guangdong Provincial Fund for High-level Clinical Key Specialties (SZGSP011)

DOI:10. 3760/cma. j. issn. 1674-2397. 2023. 06. 004

新型冠状病毒感染(COVID-19)是由新型冠状病毒(简称新冠病毒)引起的一种严重的新发呼吸道病毒性传染病,给人类生命安全、身心健康,以及社会经济带来了极大的危害。自 2019 年底流行以

来,全球各国临床和科研工作者进行了艰苦卓绝的研究,已对 COVID-19 的发病机制、临床表现、诊断、治疗及管理有了一定的认识,其发病率和病死率较初期已极大下降。目前 COVID-19 的流行形势总体平稳,造成的社会危害及负担已较前缓和。但除了急性感染症状以外,与 COVID-19 相关的长期症状,即长新冠,成为一个引人注目的全球公共卫生问题。早在 2020 年,从不同特定人群的研究中发现长新冠的初始患病率约为 3%~30%^[1-2]。最新的数

引用格式:深圳市第三人民医院,国家感染性疾病临床医学研究中心,深圳市感染性疾病质量控制中心. 长新冠综合征临床诊治专家共识[J]. 中华临床感染病杂志, 2023, 16(6):427-445. DOI: 10. 3760/cma. j. issn. 1674-2397. 2023. 06. 004.



据显示,约 10% 的 COVID-19 患者中存在长新冠,即全世界至少 6 500 万人存在长新冠^[3]。根据患者的就诊情况分层,其中非住院患者长新冠的发病率为 10%~30%,住院患者为 50%~70%^[4-5],而接种疫苗后长新冠发病率则下降至 10%~12%^[6-7]。

COVID-19 可以引起多系统损害,包括呼吸系统、心血管系统、中枢神经系统、消化系统、内分泌系统、泌尿生殖系统及风湿免疫系统等,并造成长期影响。长新冠的发病机制目前尚不太清楚,其诊断、治疗策略目前仍无定论。

本共识基于国内外对长新冠的流行病学、临床和基础等方面研究,提炼出 16 条推荐意见,供医疗机构医护人员和研究人员参考,从而提高医疗从业人员对长新冠的认知及理解。其循证医学证据采用 2009 版牛津大学循证医学证据分级与推荐意见强度分级方法^[8](表 1)。

表 1 2009 年牛津大学证据分级与推荐意见强度分级标准

推荐强度	证据级别	描述
A	1a	RCTs 的系统评价
	1b	结果可信区间小的 RCT
	1c	显示“全或无效应”的任何证据
B	2a	队列研究的系统评价
	2b	单个的队列研究(包括低质量的 RCT,如失访率>20%者)
	2c	基于患者结局的研究
	3a	病例对照研究的系统评价
C	3b	单个病例对照研究
	4	病例系列报告、低质量队列研究和低质量病例对照研究
D	5	专家意见(即无临床研究支持的仅依据基础研究或临床经验的推测)

1 定义

“长新冠”作为一个专业术语,于 2020 年首次被提出,用于描述新冠病毒感染后数周或数月各种症状持续存在^[9]。长新冠的具体定义在不同国家和研究机构中存在差异。世界卫生组织(WHO)对长新冠定义为:新冠病毒感染 3 个月后,持续存在的症状或出现新的症状,症状至少持续 2 个月,且无法用其他诊断解释^[10]。美国疾病控制与预防中心(CDC)采用的定义是:在新冠病毒感染 4 周后检测不到有复制能力的病毒,但仍然持续有症状或健康问题^[11]。欧洲临床微生物与感染性疾病学会

(ESCMID)的定义是:COVID-19 确诊后出现一种或多种症状持续或复发/缓解超过 12 周,且无法用其他原因来解释^[12]。英国国家卫生与临床研究所(NICE)则定义为:COVID-19 康复后,持续 12 周或更长时间的症状或体征,且无法用其他原因来解释^[13]。本共识采用 WHO 对“长新冠”的定义。

“长新冠”的症状呈多样化,包括疲劳、呼吸困难、关节疼痛、胸痛、心悸、嗅觉或味觉缺失或减退、脑雾(认知功能障碍)、头痛、肌肉疼痛、持续性咳嗽、消化问题及睡眠问题等,患者可能还会经历焦虑和抑郁等精神健康问题。“长新冠”的持续时间因个体而异,有些患者的症状可能会持续数周、数月甚至更长时间^[3,14]。因此,“长新冠”不是一种具有明确病因、发病机制和临床病程的简单疾病,而是一种同时涉及多个器官的复杂疾病,因此将其称为长新冠综合征更为恰当。

2 发病机制

新冠病毒主要通过血管紧张素转化酶 2(ACE2)蛋白的介导感染细胞,其可以感染人体的大部分细胞以及多个器官,如肺、脑、心脏、肾脏和胰腺等,并对其造成损伤,诱发相关症状的出现^[15]。临床表现为人体的长新冠综合征症状:头痛、认知障碍、失眠、抑郁、肌肉疼痛和胸闷气短等,这主要涉及到呼吸系统、神经系统、免疫系统和循环系统等系统的损伤^[16]。

肺是新冠病毒感染的一个重要靶器官,新冠病毒感染可以导致肺部纤维化、微血管损伤,造成肺通气/换气功能受损,这是呼吸系统长新冠综合征的病理生理基础^[17-18]。肺泡损伤后,位于肺泡间质的成纤维细胞在成纤维细胞生长因子(FGF)、PDGF、TGF- β 和趋化因子的刺激下向损伤部位迁移,并分化为肌成纤维细胞,其可以分泌胶原蛋白、纤维连接蛋白,形成比较复杂的细胞外基质^[19-20]。在 COVID-19 的急性期,高流量氧支持、机械通气、严重的急性感染,以及急性呼吸窘迫综合征的发展等均为肺部纤维化发生的危险因素^[17,21]。一项对多例 COVID-19 死亡患者的尸检结果表明,新冠病毒可以导致弥漫性肺泡损伤与增殖,主要包括毛细血管充血、肺泡细胞坏死、间质和肺泡内水肿、2 型肺泡上皮细胞增生、非典型鳞状上皮化生,以及血小板-纤维蛋白血栓,其中小动脉血管中存在血小板-纤维蛋白血栓,在 COVID-19 患者中比较常见,这也是导致呼吸系统长新冠综合征相关症状的重



要因素之一^[22]。同时,新冠病毒可以通过感染神经系统,造成部分患者的肺部自主神经功能障碍,进而导致患者肺通气功能紊乱、呼吸困难^[23]。

新冠病毒可以感染神经系统,并造成其损伤,最终导致神经系统的病变。Meinhardt 等^[24]的研究表明,在鼻咽部及大脑的不同解剖区域均可检测出新冠病毒的核酸与蛋白,同时,病毒可造成神经系统微循环血栓形成,导致部分神经细胞缺血性坏死,具有嗜神经性。一项尸检结果表明,在发病后 230 d 时,仍可以在大脑中检测到新冠病毒 RNA^[25]。另有研究指出,新冠病毒可以感染人脑类器官,造成被感染神经元及其周围细胞代谢的显著改变,诱发皮质层神经元炎症的发生^[26]。新冠病毒感染导致患者大脑皮层厚度减少、脑血流量降低、脑白质微结构发生变化,并且其变化程度与患者疾病严重程度呈正相关,进一步研究发现大脑结构的这些改变与记忆、嗅觉、认知障碍及焦虑及抑郁等症状相关^[27]。COVID-19 可以导致自主神经功能障碍、体位性低血压或心动过速综合征^[28-29],以及呼吸功能障碍等^[23]。

新冠病毒感染使人体内肾素-血管紧张素-醛固酮系统发生紊乱,导致血压调节失调^[30]。新冠病毒可以直接感染心肌细胞,造成心肌细胞的坏死以及炎症的发生,使心脏功能受损^[31]。同时,炎症的发生可以诱发微血栓的形成,导致心肌细胞血氧供应不足,进一步加剧了心脏的损伤^[31-32]。

新冠病毒感染可以导致免疫系统的紊乱,这是长新冠综合征发生的重要因素之一^[33]。新冠病毒的包膜、刺突蛋白,以及核蛋白作为抗原诱导过度炎症反应,打破患者体内免疫应答平衡,大量的炎症因子释放,同时进一步诱发血栓、肺部纤维化形成,导致长新冠综合征的发生、患者病情的迁延不愈^[33-34]。除此之外,持续的免疫系统紊乱会导致自身免疫反应的发生,并且攻击人体内多个器官,造成多个器官并发症的出现,如脑、心脏、肺及肾等^[35-36]。有研究表明,长新冠综合征患者血液中淋巴细胞亚群和髓系细胞亚群与非长新冠综合征组相比存在明显差异,同时其体液免疫反应明显强于非长新冠综合征患者^[37]。新冠病毒还可能诱导与宿主自身抗原的交叉反应,进而导致自身抗体的产生^[38]。

3 临床特点

新冠病毒感染可导致肺部和各种肺外器官系统的急性后遗症,包括心血管疾病、神经系统和精

神健康障碍、代谢紊乱(糖尿病和血脂异常)的风险和负担增加,肾脏疾病和胃肠道疾病^[16,39],其具体症状和持续时间因人而异。新冠病毒的急性感染症状通常持续几天至几周,而感染治愈后的长新冠综合征症状却可以持续数周、数月甚至数年。长新冠综合征常见症状为疲劳、胸痛、咳嗽和呼吸困难,其他不典型症状包括认知障碍、嗅觉和味觉减退、失眠和肌痛等^[40],还可能有额外的心理障碍(如焦虑、抑郁、创伤后应激障碍)^[41]和认知障碍(如记忆力和注意力差^[42])等症状。

推荐意见 1:对于新冠病毒感染 12 周后仍然存在疲劳、胸痛、咳嗽、呼吸困难、失眠、肌痛和认知障碍等症状,并持续 2 个月以上,且排除其他疾病,应考虑长新冠综合征(B2c)。

3.1 呼吸系统 长新冠综合征常见的呼吸道症状包括胸闷、呼吸困难、慢性咳嗽和运动能力下降^[43]等,部分症状甚至可能持续长达 3 年^[44]。呼吸困难是最常见的长新冠综合征相关症状^[43],22%(95% CI 12%~35%)患者呼吸困难持续至 12 周甚至更长时间^[45]。咳嗽是长新冠综合征常见症状,6.9%~34%的长新冠综合征患者出现慢性咳嗽^[46-47]。运动能力下降和缺氧也是常见症状。重症 COVID-19 患者出院后 4~6 周,35% 患者 1 min 坐立试验氧饱和度下降 $\geq 4\%$ ^[46],随访 60 d 时,由于持续低氧血症而需吸氧、睡眠时需呼吸支持的患者分别为 6.6% 和 6.9%^[48];随访 6 个月时,约 1/4 患者 6 min 步行距离中位数低于正常参考值^[49]。

长新冠综合征常遗留肺功能异常,包括限制性通气功能障碍、弥散功能下降^[48-49],通常出现在发病时肺部严重受累的患者中^[49-50]。最常见的肺功能异常是弥散功能障碍^[51-52]。肺功能异常可随时间推移而改善,随访 12 个月时,患者肺功能较 3 个月和 6 个月时有所改善^[52-53]。

长新冠综合征部分患者存在包括炎症改变(磨玻璃影和实变)和纤维化改变(网状结构、肺结构扭曲、小叶间隔增厚、牵拉性支气管扩张)的胸部影像学异常^[51],随着时间推移逐渐改善,一定比例患者遗留持续性胸部 CT 影像异常,男性、年龄 > 60 岁、疾病严重程度是胸部 CT 影像持续性异常的高危因素^[51,54]。一项多中心研究随访了 405 例重症 COVID-19 患者,发现出院 5~7 个月时,55.6% 患者胸部 CT 正常,37.5% 患者出现非纤维化改变,只有 4.4% 患者有纤维化异常改变,另外有 2.5% 患者出



现通气后改变(瘢痕性肺气肿和上叶前部支气管扩张);随访 12 个月,患者残余肺部影响有所改善^[55]。对无需机械通气的重症患者随访 12 个月,发现胸部 CT 影像异常从 3 个月时的 78% 下降到 12 个月时的 24%,在 12 个月时,20% 的患者存在持续的胸部 CT 异常改变^[53]。随访 287 例(其中重及危重症患者 56 例)COVID-19 患者,发现在发病后 61~90、>90~120 和 >120 d,分别有 56%、68.12% 和 62.03% 的患者出现肺纤维化改变,部分肺纤维化可逆转,肺纤维化组和非纤维化组的肺功能无显著差别^[56]。一项荟萃分析纳入 30 个不同严重程度 COVID-19 的研究,发现随访 12 个月时,肺部磨玻璃样改变为 34%,纤维化为 32%,影像学改变并未随时间推移而好转^[52]。随访了 84 例肺部病变评分为中度的 COVID-19 患者 1 年,发现肺部磨玻璃影、实变可随着时间推移逐渐吸收,93% 患者肺部 CT 恢复正常,但纤维化改变(网状影和牵拉性支气管扩张)不随时间推移而减少^[57],但随访中肺部纤维化改变并未进展,提示新冠病毒感染不引起进展性肺纤维化改变^[58]。

推荐意见 2:长新冠综合征患者的肺功能异常和肺部影像学异常可随时间推移逐渐改善,部分患者遗留持续性肺部 CT 影像异常改变,建议定期复查肺功能,尤其是弥散功能和胸部 CT(B2b)。

3.2 心血管系统 COVID-19 患者的心血管疾病的风险及负担较大^[59]。在一项对 COVID-19 康复患者的研究中发现,心脏核磁显示高达 78% 的患者出现心脏受累^[60],这些心脏受累的患者有或没有心血管系统症状,伴或不伴肌钙蛋白升高。高龄、男性、潜在心血管疾病、肥胖、糖尿病、高血压、免疫抑制和严重的全身性疾病为新冠病毒感染心肌损伤的危险因素^[61-62]。新冠病毒导致的心脏损伤,除了冠脉事件外,还直接与心肌损伤即心肌炎相关,与经典病毒性心肌炎发生机制相同,新冠病毒引起的心肌炎一般分为 3 个阶段:(1)急性病毒暴露伴先天性免疫反应期(<1 周);(2)适应性免疫反应激活及细胞因子和趋化因子释放期(1~4 周);(3)疾病进展期,病毒的清除伴随心肌纤维化、重塑(>4 周)^[63-64]。

心肺耐力显著下降是心血管系统长新冠综合征的标志性特征。新冠病毒感染后的心脏症状包括胸痛、胸闷、气短、心悸、呼吸困难、站立时头晕、运动不耐受[定义为运动后症状恶化(即便是轻度

身体活动),常在数小时后或第 2 天开始,可持续数天或数周],以及体位性心动过速综合征[(postural orthostatic tachycardia syndrome, POTS),即患者在无直立性低血压的情况下,安静站立 5~10 min 后,心率通常比仰卧位心率高 30 次/min 以上,经常 >120 次/min 并持续至少 30 s]。直立性低血压的定义是在站立后 3 min 内收缩压至少下降 20 mm Hg 或舒张压至少下降 10 mmHg (1 mmHg=0.133 kPa),伴随症状包括疲劳和睡眠障碍等。在一项超过 50 万例的 COVID-19 患者的调研中,有 1/3 患者至少有以下一种症状(如呼吸短促、胸痛或疲倦),近 15% 的患者经历了 3 种或更多症状^[65]。

美国心脏病学会(ACC)将新冠病毒感染后遗症(post-acute sequelae of SARS-CoV-2 infection, PASC)有心血管症状的患者分为两类,分别为通过检查可以明确诊断为心血管疾病的患者(PASC 合并心血管疾病, PASC-CVD)及通过标准检查无法解释的患者(PASC 合并心血管症状, PASC-CVS)^[66]。PASC-CVS 包括广泛的心血管症状,但完善全面检查后无心血管疾病客观证据。

推荐意见 3:对于有心血管相关症状的长新冠综合征患者,应考虑常见心血管疾病的诊断和鉴别诊断,其评估应遵循现有指南建议,并应进一步明确是否为 PASC-CVD 或 PASC-CVS(A1a)。

3.3 神经精神系统 大量研究表明,一部分 COVID-19 患者会长时间存在不同程度的神经系统症状,如头痛、疲乏和焦虑抑郁等,很大程度影响患者的日常生活和远期生活质量^[67]。

睡眠障碍是长新冠综合征常见的神经精神系统症状之一,亦称“新冠失眠”,主要表现为失眠以及睡眠质量的降低,严重影响患者的身心健康和增加社会的负担。其不仅发生于 COVID-19 的急性期,还持续存在于患者完全康复后较长一段时间内。失眠的出现不仅与患者自身因素(如女性、>50 岁等)、疾病的严重程度[如入住重症监护病房(ICU)、住院时间长等]相关,还与不少社会因素(如隔离、失业等)相关^[68]。据 Mazza 等^[69]报道,在 COVID-19 幸存者 4 周的随访中,失眠患病率高达 40%,远高于 COVID-19 流行前的失眠患病率。近期的一项国内研究报道,对 1 733 例 COVID-19 患者出院后 6 个月进行随访,失眠患病率为 26%^[49]。此类失眠患者多伴有焦虑、抑郁等精神症状,二者往往相互作用。



疲乏是长新冠综合征常见症状,主要表现为休息后也无法显著缓解的严重疲劳,可伴全身肌肉关节酸痛不适、情绪不佳及睡眠困难等一系列非特异性症状,体格检查和实验室检查基本无明显异常。国外研究发现,34.0%~72.8%的 COVID-19 患者存在疲乏^[70]。我国的研究报道 63% 的患者有疲劳或肌肉无力,可持续 6 个月(52%)^[49]到 1 年(20%)^[71]。

精神症状可表现为抑郁(情绪低落、悲伤)、焦虑(担心、恐惧)、创伤后应激障碍(PTSD)和其他神经精神症状(包括强迫症、失眠等)。COVID-19 患者罹患情感障碍的风险成倍增加^[72]。女性、青少年和青年人感染新冠病毒后容易出现神经精神症状^[73]。在一项对 402 例 COVID-19“康复”后出院的患者研究中,Mazza 等^[69]报道了患者患有 PTSD 的比例为 28%,患抑郁症的比例为 31%,患焦虑症的比例为 42%,失眠的比例为 40%。荟萃分析发现,在 113 285 例 COVID-19 患者中,抑郁、焦虑和 PTSD 的患病率为 20%、35% 和 53%^[74]。抑郁、焦虑和失眠等神经精神症状可单独存在,亦可多种症状相互共存^[75]。其相关因素有年龄、性别、疫情时期、居住地、不同人群、教育水平、职业、婚姻和合并症等^[76]。

“脑雾”又称认知功能障碍,表现为注意力不集中、失语及健忘等,同时可伴有疲劳、缺乏动力和睡眠障碍等^[77]。“脑雾”一般不伴有大脑的结构性损伤,部分患者可恢复正常。女性、以呼吸道症状为首发症状、曾入住 ICU 的患者更容易出现“脑雾”^[78]。存在睡眠障碍、情绪问题的长新冠综合征患者“脑雾”发生风险更高、更严重^[79]。有趣的是,年轻的 COVID-19 轻症患者也出现了持续的“脑雾”和情感障碍^[80]。

有研究显示,新冠病毒感染 1 年后,仍有超过 20% 的患者头痛症状未得到改善^[81-82]。COVID-19 相关性头痛好发于中年女性,多出现在午后;可表现为偏头痛样发作、紧张型头痛发作等;可伴随疲劳、认知功能障碍、嗅觉减退和失眠等症状;具有反复发作和难治性的特点,往往容易转变为慢性头痛^[83]。其危险因素包括新冠病毒感染早期即出现头痛,急性期出现高血压、嗅觉减退、免疫功能低下和有偏头痛病史等^[81]。

感觉障碍可表现为不同程度的嗅觉减退(嗅觉迟钝)、味觉减退(味觉迟钝)和听力受损^[84]。约 11.7%~12.2% 的 COVID-19 患者可出现持续超过 12 周以上的完全嗅觉丧失和味觉丧失,约 5% 的患者可能会出现持续性嗅觉和味觉功能障碍。此外,

部分嗅觉/味觉减退或丧失的患者后续出现了嗅觉/味觉障碍和扭曲^[85]。5.2%~6.4% 的患者在新冠病毒感染后 4~7 个月内出现听力损失^[67]。

3.4 运动系统 骨骼肌运动症状是长新冠综合征神经系统症状中较少被研究的一组症状。目前认为它与关节、骨骼肌在感染后发生炎性或免疫性反应相关^[86]。小范围的研究提示,长新冠综合征患者完成从坐到站、步行终止和从站到坐的动作需要更长的时间,步行速度与步行节奏(步数/min)更低,步行时骨盆前倾角度和髋部屈曲角度较小,膝关节和踝关节屈曲角度增加^[87]。对长新冠综合征患者的步态分析研究表明长新冠综合征患者较健康人群表现出更多的不对称步态模式^[88]。

3.5 消化系统 大约有 11%~22% 的患者在新冠病毒感染急性期过后会出现消化系统症状^[89],常见的症状包括:腹泻(10%)、腹痛(14%)、味觉减退(17%)、食欲不振(20%)、恶心呕吐(6%)、消化不良(20%)和肠易激综合征(17%)^[89]。这些症状的发生、发展及转归通常与新冠病毒感染急性期的临床分型无关^[89]。关于长新冠综合征胃肠道症状的发病机制尚未明确。有学者将其归类为“感染后功能性胃肠疾病(post-infection functional gastrointestinal disorders, PI-FGID)”^[90]。来自 COVID-19 患者的临床队列研究证据表明,新冠病毒可能在胃肠道中形成持续感染,也可能造成肠道微生态失调等,这些机制可能影响消化道长新冠综合征的发生和发展^[91]。

COVID-19 患者的早期观察研究报告了肝脏表现,从无症状的肝酶升高到肝功能失代偿^[92-93]。一项研究报告称,约 14%~53% 的 COVID-19 患者出现肝功能异常^[94],而重症患者与肝功能障碍的发病率较高,且随着病情的恢复,大部分肝功能损伤都趋于改善^[95]。然而,约 13.2%~25.1% 的患者在新冠急性期过后仍可检测到肝功能异常^[96],由于缺乏详细的病因学研究,认为大部分的肝功能异常可能与潜在肝脏疾病密切相关。COVID-19 恢复期的肝功能异常,应考虑与病毒性肝炎、酒精性肝损伤、药物性肝损伤、自身免疫性肝病和代谢功能障碍相关脂肪性肝病等常见肝损伤病因相鉴别。近年来也有多篇个案报道了一种被称为新冠病毒后胆道病(post-COVID-19 cholangiopathy, PCC)的新型临床综合征^[97-98],患者表现为持续胆汁淤积和肝功能失代偿,并迅速进展为肝功能衰竭。考虑与新冠病毒感染后诱发的免疫性肝损伤机制有关。

3.6 内分泌系统 长新冠综合征患者可能出现腺



垂体功能减退症,肾上腺皮质轴、生长激素轴和性激素轴均可受损。Urhan 等^[99]发现,COVID-19痊愈的患者在垂体功能测试中测得的皮质醇和生长激素水平较低。

一项研究报道肾上腺受累尤其是肾上腺功能不全,很少影响 COVID-19 的临床转归,COVID-19 对肾上腺没有长期影响^[100]。一项小规模的前瞻性研究发现,对 COVID-19 出院患者进行 3 个月的随访,并没有出现原发性肾上腺皮质功能减退症的现象^[101]。

Lisco 等^[102]指出,COVID-19 可能与短期和可逆性甲状腺损伤有关。甲状腺损伤包括非甲状腺疾病综合征(NTIS),表现为低游离三碘甲腺原氨酸(FT3)、高反 T3(rT3)、低/正常促甲状腺激素(TSH)、低游离甲状腺素(FT4)水平^[103]和亚急性甲状腺炎(SAT)^[104],可在 COVID-19 的急性期和恢复期发生^[105]。NTIS 在住院的 COVID-19 患者中很常见,但它往往在康复后消失。现有证据并未表明新冠病毒感染对甲状腺有长期影响^[105]。

COVID-19 可能增加糖尿病的发病风险。Montefusco 等^[106]发现,46% 的 COVID-19 相关高血糖患者在恢复后仍处于高血糖状态,而 27% 的患者血糖正常。Xie 和 Al-Aly^[40]开展的队列研究发现,在 12 个月的随访中,COVID-19 患者发生 2 型糖尿病和降糖药物使用的风险和负担更高。但一项研究观察了 589 例 COVID-19 患者从急性感染中恢复后,血糖异常的发病率恢复到了入院前的水平^[107]。与 COVID-19 流行前期相比,COVID-19 大流行第 1 年以及第 13 至 24 个月期间,1 型糖尿病的发病率有所增加,其中儿童和青少年 1 型糖尿病和糖尿病酮症酸中毒的发病率更高^[108]。糖尿病患者是否更易出现长新冠综合征症状,目前缺乏足够证据。Fernández-de-las-Peñas 等^[109]进行了一项病例对照研究发现,伴与不伴 2 型糖尿病的 COVID-19 患者的长新冠综合征症状无统计学意义。

超重和肥胖使长新冠综合征发生的风险增加,一项大规模队列研究发现,在非住院成人 COVID-19 患者中,体质指数(BMI)25~30 kg/m²较 BMI 18.5~25 kg/m²的患者出现长新冠综合征的风险增加 6%,而 BMI>30 kg/m²的患者风险增加 29%^[110]。

Xu 等^[111]发现新冠病毒感染后 1 年时,感染过新冠病毒的患者较未感染患者的血脂异常和降脂药物使用风险增加。一项对 501 名来自瑞士武装部

队的年轻人(年龄 18~30 岁)的研究表明,与未感染新冠病毒的对照组相比,那些确诊为 COVID-19 患者在 180 d 后血脂异常的风险增加^[112]。

3.7 泌尿生殖系统

3.7.1 泌尿系统 长新冠综合征在泌尿系统常表现为肾脏的并发症和下尿路症状(lower urinary tract symptoms, LUTS)。急性肾损伤(acute kidney injury, AKI)在 COVID-19 患者中是常见的并发症。多项荟萃分析发现,COVID-19 住院患者中有超过 1/4 的发生了 AKI^[113],疾病越重,发生 AKI 的频率越高^[114]。研究发现,出院时肾功能未恢复的患者,在出院后估算肾小球滤过率(eGFR)依然持续下降,且较非新冠病毒感染相关 AKI 患者下降速度更快^[115]。另一项回顾性研究发现在出院 3~6 个月的随访中,有 30.7% 合并 3 期 AKI 的 COVID-19 患者再次发生了肾功能不全^[116]。

此外,LUTS 在 COVID-19 患者中也不罕见,回顾性研究发现约 3%~5% 的 COVID-19 患者出现了 LUTS,其中 3.4% 表现为尿频,1.0% 有排尿困难,1.0% 发生急性尿潴留^[117],有些患者康复后症状长期存在或症状加重^[118-119]。

3.7.2 生殖系统 勃起功能障碍(erecile dysfunction, ED)是 COVID-19 男性患者报告的最常见的性功能障碍,其患病率为 28%~64.7%。新冠病毒能在阴茎组织中持续诱导血管功能障碍或内皮细胞损伤,从而导致 ED^[120]。此外,睾丸的损伤和新冠病毒感染相关的情绪障碍(如抑郁和焦虑)也可能导致 ED 的发生发展^[121]。新冠病毒入侵可能导致睾丸炎和附睾炎^[122]。在一项研究中,与对照组相比,长新冠综合征患者的精子计数、精液量、运动能力和精子浓度下降,以及精子形态异常^[123]。

新冠病毒感染影响月经期间的卵巢激素产生和子宫内膜反应^[124],导致在新冠病毒大流行期间,COVID-19 女性患者的月经常发生改变,常见的月经功能障碍表现为月经量变化(25%)和月经周期改变(28%),其中月经量减少(20%)和周期延长(19%)是主要表现^[125]。

3.8 风湿免疫系统 COVID-19 可能诱发患者自身免疫反应,部分患者新冠病毒感染后持续存在关节、肌肉疼痛,自身抗体持续阳性,甚至诱发自身免疫性疾病。

关节疼痛、肌肉疼痛的症状在长新冠综合征患者中普遍存在,对生活质量 and 功能残疾有潜在的长期影响^[126]。关节痛主要在膝关节、踝关节和肩关



节,肌肉疼痛主要在小腿、手臂和肩胛带^[127]。关节痛的流行病学研究差异很大,不同研究中患病率从 0.3% 到 61.5% 均有记录^[128]。多项研究提示新冠病毒感染后炎症性关节炎可表现为不同表型,如类似于类风湿关节炎临床表现的以累及腕关节和手关节为主的对称性多关节炎,部分患者最终进展为类风湿关节炎^[129-130];或类似于反应性关节炎或风湿性多肌痛样临床表现的单关节炎或少关节型大关节炎^[131]。其中膝关节、踝关节和腕关节是最常受累的关节^[132]。

纤维肌痛综合征是一种以弥漫性肌肉骨骼疼痛为特征的慢性疾病,一项来自美国对 404 例患者的研究提示,20% 患者在新冠病毒感染康复后确诊纤维肌痛综合征,其中女性、感染新冠病毒时出现呼吸困难是发生纤维痛的独立危险因素^[133]。而另一项来自意大利的研究纳入了 616 例患者,在新冠病毒感染恢复后 6 个月出现纤维肌痛综合征,而男性、肥胖为其独立危险因素^[126]。

COVID-19 患者体内存在多种自身免疫性疾病相关的自身抗体,如抗核抗体(ANA)、抗磷脂抗体(APL)、抗胞浆中性粒细胞抗体(ANCA)、狼疮抗凝物、抗 Ro/SSA 抗体、抗 Caspr2 抗体、抗 GD1b 抗体、抗 MOG 抗体、类风湿因子(RF)和抗环瓜氨酸抗体(CCP)等,这些抗体的阳性与临床预后、血栓形成、呼吸频率升高及重症肺炎等存在相关性,对 COVID-19 患者的病情有不同程度的影响^[134-135]。新冠病毒可能诱导与宿主自身抗原的交叉反应,进而导致自身抗体的产生^[38,136]。目前对自身抗体阳性持续时间仍缺乏相应的认知和研究^[137]。

COVID-19 患者新发的自身免疫性疾病相对少见,相关报道主要是发生自身免疫性溶血性贫血、免疫性血小板减少性紫癜血管炎及系统性红斑狼疮等自身免疫性疾病,在少数患者中也报告了特发性炎症性疾病、抗磷脂抗体综合征、系统性硬化、干燥综合征和成人 still 病等自身免疫相关性疾病^[138-139]。

4 长新冠综合征的高风险因素

与长新冠综合征相关的风险因素较多,包括病毒株类型、临床特征、人口特征和疫苗接种状态等几个方面。

4.1 病毒因素 不同的新冠病毒株感染后发生长新冠综合征的风险可能存在差异,一项病例对照研究表明,感染 Delta 株者发生长新冠综合征的比例是 10.8%,感染 Omicron 株者发生率为 4.5%^[140]。

随着具有更强传染性的 Omicron 变异株成为主导毒株,其传播范围更广、感染者更多,出现长新冠综合征的患者可能也更多。

4.2 临床因素 危重症、机械通气和多器官损害等均与长新冠综合征的发生相关^[141-143]。合并症及其他相关不良因素也与长新冠综合征相关,包括慢性阻塞性肺病、哮喘、药物滥用、焦虑、抑郁、学习障碍和偏头痛等^[110,141,143-146]。另外,二次感染、吸烟和肥胖也是独立的高危因素,在新冠病毒感染的第 1 周出现 5 种以上的症状与长新冠综合征发生相关^[110,143,145-146]。

4.3 人口特征 多项研究表明女性患长新冠综合征的风险更高,与男性相比,女性患者出现心理症状和认知障碍的风险显著增加^[1,110,142,144-147]。除性别外,许多研究发现,长新冠综合征的风险随着感染年龄的增加而增加^[1,144-145,147],一项针对成人和儿童的队列研究发现,长新冠综合征的患病率在成人中为 50%,儿童中为 20%;在 12 个月时,在成人和儿童中分别降低至 34% 和 11%^[144]。另有研究显示,长新冠综合征的发生率从 18~49 岁的 9.9% 上升到 ≥70 岁的 21.9%^[145]。一项针对 COVID-19 住院儿童的前瞻性队列研究也显示,年龄越大,症状持续的风险越高,6~11 岁和 12~18 岁儿童的长新冠综合征发生率高于 6 岁以下儿童^[148]。

4.4 多次感染 长新冠综合征发生的累积风险与感染次数呈正相关,这一点在老年人中尤其明显^[149],甚至接种疫苗也无法减弱多次感染的影响^[150]。Omicron 变异株出现之前,二次或多次感染时,发生长新冠综合征的风险较首次感染要低;Omicron 变异株二次或多次感染时,发生长新冠综合征的风险明显高于首次感染^[151]。发生二次感染时,COVID-19 无症状者出现长新冠综合征的风险比有症状者明显要低^[152]。

4.5 疫苗接种状态 疫苗接种与减少长新冠综合征症状的发生密切相关,接种 2 剂次疫苗的患者出现长新冠综合征症状的概率是未接种者的一半^[149,153]。一项队列研究发现,与未接种疫苗的患者相比,在感染前 2 周已接种过 2 剂疫苗者,发生长新冠综合征的风险降低了 41%^[151]。

4.6 早期抗新冠病毒治疗 早期抗病毒治疗可减少长新冠综合征的发生。在一项针对具有重症高危因素人群的大型回顾性研究中,比较了 246 076 例未接受奈玛特韦治疗及 35 717 例早期(发病 5 d 内)接受奈玛特韦治疗的 COVID-19 患者



的长新冠综合征发生率,结果表明接受治疗组出现长新冠综合征相关症状的风险明显降低。不论患者是否接种过疫苗,或是否为多次感染,疾病早期使用奈玛特韦抗病毒治疗,均可降低长新冠综合征相关症状发生的风险^[154]。

推荐意见 4:长新冠综合征的高危因素包括高龄、肥胖、合并基础疾病、急性期病情严重和感染初期较多临床症状(C4),对此类患者建议随访和早期抗新冠病毒治疗以减少长新冠综合征的发生(B3a)。

5 辅助检查

5.1 实验室检查 除了血常规、红细胞沉降率(ESR)、生化[血糖、糖化血红蛋白、肌酐、电解质、肝功能、血清肌酸激酶、铁蛋白、乳酸脱氢酶(LDH)]、凝血和炎症标志物[D-二聚体、C-反应蛋白(CRP)、白细胞介素(IL)-6],还有维生素标志物(25-OH 维生素 D、B12)、自身抗体(抗 CCP、ANA、ENA、ACA、针对中枢神经系统抗原的自身抗体),以及总免疫球蛋白浓度(IgG、IgA、IgM、IgG3),一些炎症标志物可能会持续更长时间^[1]。最新一项多中心研究显示,免疫失衡尤其是异常活跃的 T 淋巴细胞活性,如分泌 IL-4/IL-6 的 T 淋巴细胞、非常规单核细胞、双阴性 B 细胞数量增加,持续降低的皮质醇水平,较高水平的 EBV IgG、galectin-1、APRIL 等是可以区分长新冠综合征患者的关键免疫因素,通过机器学习分析并做出的模型,完成的长新冠综合征 KNN 区分准确率达 94%^[37],有望成为长新冠综合征诊断的依据。研究发现,D-二聚体、LDH 的升高和淋巴细胞绝对值减少与长新冠综合征的疲劳症状相关;促炎细胞因子 IL-6、MCP-1 和 TNF- α 水平升高与长新冠综合征的神经系统症状相关;认知功能障碍与 EBV 再活跃(EBV DNA 定量、EBV 抗体水平升高)有关,头痛和持续性神经痛与细胞骨架蛋白和神经胶质纤维酸性蛋白升高,以及 β -葡聚糖水平升高有关;嗅觉障碍/味觉障碍与低血清皮质醇相关^[153]。

5.2 影像学检查 复查胸部 CT 及肺功能检查是最重要的评估肺纤维化的诊断依据,如毛玻璃样改变和纤维条纹阴影;超极化磁共振来识别肺气体交换异常正在研发中^[155];心脏超声评估心功能,心脏磁共振评估心血管异常和可疑病理改变^[156];脑核磁共振成像评估神经系统和认知障碍。

6 诊断

目前尚无国际统一认可的长新冠综合征的诊断标准。需要持续反复观察患者症状,进行相应的实验室检查,并排除其他疾病,才可做出长新冠综合征的诊断。目前诊断长新冠综合征的 3 个要点为^[157]:(1)确诊或可能感染过新冠病毒;(2)症状在新冠病毒感染 12 周后仍然存在或新出现;(3)可以为持续存在或新出现的症状,症状持续时间 2 个月以上。

推荐意见 5:符合以上 3 个要点并排除其他疾病,可诊断为长新冠综合征(D5)。

6.1 呼吸系统的长新冠综合征诊断 对于可疑呼吸系统长新冠综合征症状,应详细询问病史及体格检查,监测血氧饱和度和呼吸频率,完善血气电解质分析、痰采样、肺功能检测(pulmonary function tests, PFT)和 6 min 步行试验(6-min walk test, 6MWT)等相关检查后初步判断,必要时进一步完善高分辨胸部计算机断层扫描(high-resolution CT scan, HRCT)、计算机断层扫描肺血管造影等协助诊断^[158]。并根据现有指南(哮喘、慢性咳嗽、慢性阻塞性肺病、肺栓塞及间质性肺病等)建议,排除包括上述肺部基础疾病、继发感染等在内的其他疾病后做出诊断^[54,159]。

推荐意见 6:对于可疑呼吸系统长新冠综合征症状,应监测血氧饱和度和呼吸频率,完善血气电解质分析、肺功能检测和胸部影像学检查,并排除其他疾病(D5)。

6.2 心血管系统的长新冠综合征诊断 注意全面的病史询问和体格检查,完善所有相关检查,包括:(1)基本检查,如血常规、电解质、肌钙蛋白、B 型利钠肽或 N 末端 B 型利钠肽原、D-二聚体、血糖、糖化血红蛋白、血脂、肝肾功能、甲状腺功能、CRP 及 ESR;(2)十二导联或十八导联心电图;(3)超声心动图;(4)24~48 h 动态心电图;(5)胸部 CT;(6)必要时行肺功能检查^[66]。对于站立时心悸或头晕、怀疑有直立性低血压的患者,应测量卧位和立位血压及心率。运动不耐受及 POTS 的患者,可行 10 min 的站立试验,以评估血压和心率的动态变化。在没有直立性低血压的情况下,应注意患者有无 POTS。如有条件,可行 6MWT 评估心肺功能。但应注意,心肺运动试验也可能导致症状加重或复发。



对于胸痛及呼吸困难的患者,应排查冠状动脉缺血性病变、冠状动脉微循环障碍,以及肺栓塞等疾病以明确是否有 PASC-CVD,另心血管磁共振成像(CMR)是诊断心脏受累的最敏感的成像方式^[66],在有症状的患者中,CMR 是排除缺血和早期心肌病的最敏感的方法^[160],对于有条件患者,可考虑行 CMR;仍有怀疑者,可考虑行心内膜下心肌活检^[161]。

推荐意见 7:对于新冠病毒感染后持续存在或新出现心脏相关症状的患者,首先完善心脏三联(心肌标志物、十二导联心电图、超声心动图)检查进行初步评估;不能明确心脏受累但仍有怀疑者可考虑行 CMR 或心内膜下心肌活检检查(A1a)。

6.3 神经精神系统的长新冠综合征诊断 对于长新冠综合征的神经精神系统症状的管理和评估应遵循现有指南建议。(1)病史采集:包括起病时间、起病形式、具体表现、是否进展、诊治经过及转归;症状是否对日常生活产生影响;是否伴随肢体功能异常或其他系统疾病的症状体征等。(2)体格检查:包括一般体格检查和神经系统检查。神经系统检查包括意识、高级皮质功能检查、脑神经(包括眼底)、运动系统、感觉系统、反射和脑膜刺激征等。(3)评分量表:可通过匹兹堡睡眠质量指数(PSQI)、睡眠障碍评定量表(SDRS)、Epworth 嗜睡量表(ESS)、失眠严重指数量表(ISI)、清晨型-夜晚型量表(MEQ)、睡眠不良信念与态度量表(DBAS)对睡眠情况进行主观测评;通过多导睡眠图(PSG)、多次睡眠潜伏期试验(MSLT)、体动记录检测对睡眠质量进行客观评估。评估疲乏程度采用 Borg 的自我感觉疲劳量表。采用 Zung 氏焦虑自我评定量表、汉密尔顿焦虑量表等评估焦虑程度。采用 Zung 氏抑郁自我评定量表、汉密尔顿抑郁量表等评估抑郁程度。可选用简易精神状态检查量表(MMSE)、蒙特利尔认知测试(MoCA)、临床痴呆评定量表等评估认知功能障碍的程度。评估头痛程度可选用语言评价量表(VDS)、面部疼痛表情量表(FPS-R)、主诉疼痛分级法(VRS)、视觉模糊评分(VAS)、数字评价量表(NRS)。(4)完善血(血常规、生化、凝血、炎症标志物及风湿免疫相关抗体等)、脑脊液检查(常规、生化、病原学、脑炎相关抗体及寡克隆区带等)。(5)影像学检查:研究报道部分罹患长新冠综合征患者的 MRI 提示大脑结构改变,包括海马、岛叶和嗅觉皮层、大脑皮层灰质变薄^[162]。脑正电子发射断层扫描可显示大脑部分区域代谢

活性低下。有些学者使用电生理技术研究后发现 γ -氨基丁酸(GABA)能使脑皮层回路受损^[163]。对于具有脑血管病高危因素(如高龄、肥胖、高血压病史、糖尿病病史及吸烟)的患者应完善头颈部 CT 血管造影(CTA)、磁共振血管成像(MRA)、经颅多普勒(TCD)和颈部血管超声等检查以评估血管斑块情况。对于头痛患者应注意完善颅内静脉血管评估以排除静脉窦血栓形成。

推荐意见 8:对于出现神经精神相关症状的患者,需完善血常规、生化、凝血、炎症标志物及风湿免疫相关抗体等检查、脑脊液检查(常规、生化、病原学、脑炎相关抗体、OCB 等)和脑部 MR 等影像学检查以进一步排除其他原因;可利用相关评估量表评估症状的严重程度(C4)。

6.4 其他 消化道症状和肝功能异常不是长新冠综合征常见表现,应在专科严格排除其他病因的前提下诊断。内分泌系统的长新冠综合征相关疾病诊断目前无确切依据,虽然有部分可出现慢性低皮质醇血症,但未发现肾上腺皮质功能减退症的依据。泌尿生殖系统的长新冠综合征疾病目前亦需在专科排除其他病因前提下,根据其出现症状与急性感染新冠病毒的时间相关性给予诊断。风湿免疫系统常见症状关节痛与肌肉疼痛普遍存在,单纯抗体阳性并不能对疾病进行确诊,特异性较差,目前缺乏统一的标准。

7 治疗

推荐意见 9:长新冠综合征的治疗,以专科治疗为主,必要时多学科会诊;以对症治疗、营养支持等综合治疗为主;有肺纤维化、低皮质醇水平等证据时可采用小剂量糖皮质激素治疗;积极治疗基础疾病,并给予心理治疗、中医治疗,以及早期积极康复治疗(C4)。

7.1 呼吸系统长新冠综合征的治疗 对于症状轻(如呼吸困难 Borg 评分 ≤ 3 分)、不需要吸氧且无心脏疾病的患者,建议实施呼吸训练和呼吸急促处理策略。出现中至重度呼吸困难(如 Borg 评分 > 3 分)、持续低氧饱和度($SpO_2 \leq 92\%$)、持续有新的辅助供氧需求或有其他呼吸系统症状,建议去呼吸科做进一步检查并考虑行肺康复治疗^[164]。对于持续性咳嗽,处理方法与病毒感染后咳嗽综合征患者的咳嗽类似,必要时使用非处方止咳药,如苯佐那酯、



愈创甘油醚、右美沙芬等。吸入疗法(如吸入性支气管扩张剂或糖皮质激素)可能有效。考虑到潜在风险,阿片类药物很少用于治疗咳嗽,仅用于严重、无法耐受、干扰睡眠和/或降低生存质量的顽固性咳嗽患者。

激素可能是呼吸系统长新冠综合征的一种治疗方法,但目前证据级别不高。一项观察性研究验证了糖皮质激素治疗呼吸系统长新冠综合征的疗效,30 例患者接受泼尼松龙治疗后,其症状及放射学均明显改善^[165]。一项回顾性研究纳入 49 例门诊患者,治疗方案为地福可特 8 周。治疗结束时,患者呼吸困难评分、肺部影像均改善。考虑到糖皮质激素不良反应,建议皮质类固醇的使用应仅限于疾病进展和存在严重呼吸系统炎症^[166]。一项单中心随机试验对比了泼尼松低剂量(10 mg)和高剂量(40 mg)的疗效,发现两组患者影像学 and 呼吸困难均明显改善,且高剂量和低剂量组疗效无显著差异^[167]。一项 4 期 RCT 研究(STERCOV-ILD, NCT04988282),报道了甲基泼尼松龙 $0.5 \text{ mg} \cdot \text{kg}^{-1} \cdot \text{d}^{-1}$ 持续 4 周的治疗,取得良好临床疗效,但对胸部 CT 改善率($>90\%$)则没有显著差异^[168]。此外,吸入激素可能是长新冠综合征咳嗽的治疗方法^[169]。以上临床试验提示激素可能有助于患者症状及影像学改善,但仍需大型、多中心临床试验的证据进一步支持。

对于新冠病毒感染后肺纤维化,抗纤维化治疗可能是有利的^[141],但是目前存在争议^[170]。一项小型随机对照前瞻性研究,发现吡非尼酮和尼达尼布均能改善 COVID-19 患者肺纤维化的肺部影像及肺功能^[171-172]。一项干预性研究,以尼达尼布和吡非尼酮治疗 COVID-19 后肺纤维化,在治疗 6 个月时,两组患者用力肺活量(FVC)、第 1 秒用力呼气容积(FEV1)、CO 弥散量(DLCO)或肺总量(TLC)无显著改善^[173]。目前抗纤维化药物尼达尼布和吡非尼酮的作用,尚缺乏大型临床研究数据支持。

推荐意见 10:短期小剂量激素可考虑用于慢性咳嗽或有明显呼吸道症状的患者(C4);肺纤维化患者抗纤维化治疗可能临床获益(C4)。

7.2 心血管系统长新冠综合征的治疗 对于多数未住院的患者,建议居家进行康复锻炼,康复锻炼的原则是循序渐进、量力而行、因人而异。感染后长期住院或居家养病者可采用 WHO 五个阶段恢复运动计划建议。运动后注意有无疲劳、肌肉酸痛及睡眠障碍;只要没有禁忌证且条件允许,则应接受

心脏康复治疗,制订个性化康复方案。

对心悸明显的患者,可加入低剂量的 β -阻滞剂(如比索洛尔、美托洛尔、普萘洛尔)或非双氢吡啶类钙通道阻滞剂(如地尔硫卓、维拉帕米),并逐步调整剂量,这可能有助于适度提高运动耐受性和缓解症状^[66]。

对于胸痛的患者,如排除缺血性心脏病,可考虑予非甾体类抗炎药物(NSAIDs)试验性治疗,或加用小剂量的秋水仙碱,怀疑有内皮功能障碍的患者,可予钙通道阻滞剂、长效硝酸盐类药物和/或雷诺嗪试验性治疗。另外一些营养补充剂(如甜菜根提取物和 L-精氨酸)可以通过增加 NO,用于其他治疗方案无效的持续性胸痛或疑似微血管功能障碍患者^[66,174]。甜菜根提取物可在运动前 1 h 服用,以达到最大的血管扩张,精氨酸可以 $4 \text{ mg}, 2 \text{ 次/d}$ 的剂量服用^[66]。

推荐意见 11:有心血管症状的长新冠综合征患者应严格遵循健康生活方式,接受规范的心血管疾病一级或二级预防(A1a);治疗以经验性支持和对症处理为主。

7.3 神经精神系统长新冠综合征的治疗

7.3.1 肌无力 若明确是新冠病毒感染后导致的吉兰-巴雷综合征、脑炎和重症肌无力等自身免疫性疾病,可根据《中国吉兰-巴雷综合征诊治指南 2019》、《中国自身免疫性脑炎诊治专家共识(2022 年版)》、《中国重症肌无力诊断和治疗指南(2020 版)》治疗,急性期可选用大剂量激素冲击或(和)免疫球蛋白冲击,稳定期改口服激素,并逐渐减量,部分患者可能需要长期口服小剂量激素维持,必要时加用免疫抑制剂治疗。

7.3.2 睡眠障碍 在排除器质性原因后,可通过增加自然光照射及增加运动量以减轻精神压力和负担。保证良好的睡眠卫生习惯。若患者存在较明显的焦虑,可适当给予抗焦虑和促进睡眠药物治疗。

7.3.3 疲乏 (1)认知疗法^[175-176]:帮助患者正确认知新冠病毒感染后的疲乏,缓解对病情的恐惧,树立治愈疾病的信心。(2)分级运动疗法^[176]:使用 Borg 主观疲劳感知评估量表的自我感觉疲乏量表,对运动功能进行评估。根据该量表的评分选择不同强度的运动量,并循序渐进增加运动量。(3)中医针灸、腹部推拿治疗^[177]。(4)药物治疗:辅酶 Q10+还原型辅酶 I 可能改善疲乏症状^[178]。(5)目前暂无证据证明激素治疗有效。



7.3.4 精神症状 (1)认知疗法:正确认识长新冠综合征的症状,鼓励健康饮食,逐渐恢复日常生活或爱好和保持社交,保证充足的睡眠和掌握放松技巧(如冥想、正念减压疗法等)。(2)物理治疗:包括松弛治疗、物理治疗、生物反馈和针灸治疗等。(3)药物治疗:必要时适当应用抗焦虑抑郁的药物。

7.3.5 认知功能障碍 (1)非药物治疗:鼓励采用地中海饮食。帮助患者正确认知新冠病毒感染后的认知功能障碍,缓解对病情的恐惧,树立治愈疾病的信心。加强社交活动,根据自身情况进行适度运动(如太极、深蹲)和脑力训练(如记忆练习或阅读),有助于维持大脑功能、建立认知储备和改善认知功能障碍。(2)目前尚无治疗药物,也暂无证据证明激素治疗有效。

7.3.6 头痛 在排除器质性原因后,可以考虑使用与原发性头痛相同的对症治疗和预防性治疗^[179]。

7.3.7 其他 新冠病毒感染后嗅觉下降和扭曲的治疗可能通过接触气味香精或油以及气味识别进行嗅觉训练^[180]。

推荐意见 12:长新冠综合征患者神经精神系统症状的治疗以认知疗法、分级运动疗法和针灸治疗等为主,辅以抗焦虑、镇静催眠药物治疗(C4)。

7.4 消化系统长新冠综合征的治疗 目前对 COVID-19 恢复期新发的消化道症状仍缺乏特效治疗手段,治疗上以对症治疗为主。鼓励患者少食多餐,补充蛋白质和热量。体质量严重减轻和持续食欲不振的患者进行营养咨询。明确为 PCC 的患者建议给予熊去氧胆酸治疗^[181],当 PCC 进展为严重肝功能失代偿,需要进入肝移植等候队列^[182]。

7.5 内分泌系统长新冠综合征的治疗 二甲双胍最有可能被推荐用于 COVID-19 恢复后的糖尿病治疗,但仍需要更多临床试验进行进一步验证。一项多中心随机四盲平行分组 III 期试验,纳入了 30~85 岁超重或肥胖的成年人,与安慰剂相比,使用二甲双胍的治疗将长新冠综合征的发生率降低了约 41%^[183]。

针对长新冠综合征患者的慢性低皮质醇血症,目前是否需要使用糖皮质激素替代治疗,尚未形成统一意见^[99,184]。建议对有乏力、食欲减退、恶心、腹泻、体质量减轻、低血压及低钠血症的患者,应考虑肾上腺皮质功能减退症的可能,使用糖皮质激素治疗^[185]。

推荐意见 13:二甲双胍可能降低超重及肥胖患者长新冠综合征的发生风险(A1b)。对于乏力、食欲减退、恶心、腹泻、体质量减轻、低血压及低钠血症的患者,应考虑肾上腺皮质功能减退症的可能,使用糖皮质激素治疗(D5)。

7.6 风湿免疫系统的长新冠综合征的治疗 大多使用 NSAIDs 或激素治疗关节痛、肌肉疼痛及关节炎。激素可通过局部、口服、关节内或肌肉注射给药^[186-187]。对 NSAIDs 和关节内激素注射无反应的反应性关节炎患者可考虑关节镜下滑膜切除术等外科干预手段^[188]。改善病情的抗风湿药物,包括甲氨蝶呤、羟氯喹和来氟米特,也用于持续出现慢性或难治性症状的反应性关节炎^[189],或用于新发风湿性疾病如类风湿关节炎、银屑病关节炎^[130,190]。有病例报道在 COVID-19 相关关节炎中使用 JAK1/JAK2 抑制剂巴瑞替尼^[191]。

对于自身免疫性抗体阳性,但不能归类于明确自身免疫性疾病的患者,可定期监测阳性抗体,根据临床表现对症支持治疗。确诊为自身免疫性疾病的患者,则按照相应的疾病诊治原则进行治疗与随访。

推荐意见 14:主要通过 NSAIDs 和激素治疗关节炎相关症状;自身抗体阳性患者建议动态监测抗体;已确诊为自身免疫性疾病患者进行专科治疗(B3b)。

7.7 心理及情绪长新冠综合征的治疗 对于症状符合焦虑、抑郁和/或 PTSD 的患者,转至精神科评估症状的严重程度并确定治疗方案^[192]。

8 管理策略

8.1 自我康复训练 一项观察性前瞻性研究发现 6 周的呼吸康复改善了呼吸功能、6 min 步行距离、生活质量和焦虑状态^[193]。一项临床随机对照研究结果显示,吸气肌训练明显改善了 COVID-19 患者的呼吸困难和胸部不适,提高了呼吸肌力量和有氧运动耐力^[194]。另一项随机对照试验也得到了类似的结果,手法膈肌松解技术结合呼吸肌训练干预较对照组显著增加了患者有氧运动能力和 6 min 步行距离^[195]。

推荐意见 15:COVID-19 患者在恢复早期应积极进行呼吸康复或吸气肌训练治疗(B3b)。

8.2 随访监测

8.2.1 心肺功能随访监测 有呼吸道症状的长新

冠综合征患者可使用家庭脉搏血氧仪监测,但尚需进一步证据支持^[196-197]。NICE 指南建议在感染后 12 周时为有持续呼吸道症状的患者提供胸部 X 射线,使用脉搏血氧计监测血氧水平^[45]。英国胸科协会推荐 COVID-19 患者出院 12 周时,应对所有轻、中、重度 COVID-19 患者进行临床评估和胸部 X 射线检查,并根据临床判断考虑 PFT、6MWT、痰采样和超声心动检测。HRCT、计算机断层扫描肺血管造影或超声心动检测。

有心血管症状的长新冠综合征患者应进行肌钙蛋白、B 型利钠肽或 N 末端 B 型利钠肽原、CRP、十二导联心电图、超声心动图和动态心电图等检查。可进行 10 min 的站立试验评估血压和心率的动态变化;6MWT 评估心肺功能。CMR 是诊断心脏受累、排除缺血和早期心肌病的最敏感方法^[66,160],仍有怀疑者,可考虑行心内膜下心肌活检^[161]。

8.2.2 心理健康及认知功能监测 采用 Zung 氏焦虑自我评定量表、汉密尔顿焦虑量表等评估焦虑及抑郁程度。选用 MMSE、MoCA 和临床痴呆评定量表等评估认知功能障碍的程度。可通过 PSQI 和 PSG 对睡眠质量进行评估。

8.3 多学科康复管理 NICE 指南指出应对长新冠综合征患者进行个体化、多学科康复,包括身体、心理和精神支持^[45]。斯坦福大学关于新冠病毒感染后康复的共识强调了以患者为中心的整体康复的重要性^[198]。一项前瞻性观察性单中心研究显示,经过连续 6 周的多学科门诊康复计划,包括:体育训练(有氧运动、阻力和呼吸运动;90 min,每周 3 次)、教育(30 min,每周 3 次)和团体心理治疗(30 min,每周 1 次),结果显示约 80% 的患者呼吸困难改善,同时 6 min 步行距离有增加,体能得到了提升^[199]。

推荐意见 16:长新冠综合征患者应进行长期随访和相应专科评估,强调个体化、多学科合作的整体康复(B3b)。

9 待解决问题

现阶段长新冠综合征仍待解决的主要问题包括:(1)将人工智能、大数据和机器学习应用于长新冠综合征的流行病学研究和精准定义;(2)自身免疫反应是否驱动了长新冠综合征的发生和持续仍须进一步研究;(3)新冠病毒是否可滞留于宿主体内并存在重新激活的可能;(4)寻找免疫相关的、各

系统的长新冠综合征的高特异性生物学标记物;(5)探索针对长新冠综合征的个体化、创新性的治疗策略和康复措施;(6)疫苗和治疗对长新冠综合征的预防作用;(7)加强全人群,尤其是非医学人群中对长新冠综合征的科普宣教。

执笔专家:卢洪洲(深圳市第三人民医院/国家感染性疾病临床医学研究中心)、刘映霞(深圳市第三人民医院/国家感染性疾病临床医学研究中心,深圳市感染性疾病质量控制中心)、袁静(深圳市第三人民医院感染科)

参加共识制订的专家:蒋荣猛(首都医科大学附属北京地坛医院感染病科)、费广鹤(安徽医科大学第一附属医院呼吸科)、翁伟镇(深圳市第三人民医院感染病科)、仪洪洋(深圳市第三人民医院神经病研究所)、陈培芬(深圳市第三人民医院呼吸科)、赵宇(深圳市第三人民医院神经内科)、高虹(深圳市第三人民医院老年病科)、张颖(深圳市第三人民医院内分泌科)、赵方(深圳市第三人民医院感染与免疫科)、陈楚明(深圳市第三人民医院感染重症医学科)、廖雪姣(深圳市第三人民医院慢病随访科)、杨柳青(深圳市第三人民医院感染重症医学科)、蔡庆贤(深圳市第三人民医院肝病科)、李晓鹤(深圳市第三人民医院感染病科)、黄佳(深圳市第三人民医院重症医学科)、浅川哲也(深圳市第三人民医院神经病研究所)、胡红星(深圳市第三人民医院肾移植科)、崇雨田(中山大学附属第三医院感染病科)、彭劼(南方医科大学南方医院感染病科)、徐凯进(浙江大学医学院附属第一医院感染病科)、张复春(广州市第八人民医院感染病科)、夏瑾瑜(中山大学附属第五医院感染病科)、高文军(中山市第二人民医院肝病科)

利益冲突 所有作者均声明不存在利益冲突

参 考 文 献

- [1] Perlis RH, Santillana M, Ognyanova K, et al. Prevalence and correlates of long covid symptoms among US adults[J]. JAMA Netw Open, 2022, 5 (10): e2238804. DOI: 10.1001/jamanetworkopen.2022.38804.
- [2] Kreier F. Long-COVID symptoms less likely in vaccinated people, Israeli data say [J]. Nature, 2022. DOI: 10.1038/d41586-022-00177-5. Online ahead of print.
- [3] Ballering AV, van Zon SKR, Olde Hartman TC, et al. Persistence of somatic symptoms after COVID-19 in the Netherlands: An observational cohort study [J]. Lancet, 2022, 400 (10350): 452-461. DOI: 10.1016/S0140-6736 (22) 01214-4.
- [4] Ceban F, Ling S, Lui LMW, et al. Fatigue and cognitive impairment in post-COVID-19 syndrome: A systematic review and meta-analysis [J]. Brain Behav Immun, 2022, 101: 93-135. DOI: 10.1016/j.bbi.2021.12.020.
- [5] Bull-Ottersen L, Baca S, Saydah S, et al. Post-COVID conditions among adult COVID-19 survivors aged 18-64 and ≥ 65 years — United states, march 2020-november 2021 [J/OL]. MMWR Morb Mortal Wkly Rep, 2022, 71 (21):



- 713-717.
- [6] Al-Aly Z, Bowe B, Xie Y. Long COVID after breakthrough SARS-CoV-2 infection[J]. *Nat Med*, 2022, 28 (7) : 1461-1467. DOI: 10.1038/s41591-022-01840-0.
 - [7] Ayoubkhani D, Bosworth ML, King S, et al. Risk of long COVID in people infected with severe acute respiratory syndrome coronavirus 2 after 2 doses of a coronavirus disease 2019 vaccine: Community-based, matched cohort study [J]. *Open Forum Infect Dis*, 2022, 9(9): ofac464. DOI: 10.1093/ofid/ofac464.
 - [8] Phillips B, Ball C, Sackett D, et al. Oxford Centre for Evidence-based Medicine: Levels of evidence (March 2009) [EB/OL]. [2023-08-10]. <https://www.cebm.net/2009/06/oxford-centre-evidence-based-medicine-levels-evidence-march-2009/>.
 - [9] Nabavi N. Long COVID: How to define it and how to manage it[J]. *BMJ*, 2020, 370:m3489. DOI: 10.1136/bmj.m3489.
 - [10] Szabo S, Zayachkivska O, Hussain A, et al. What is really 'long COVID' ?[J]. *Inflammopharmacology*, 2023, 31(2):551-557. DOI: 10.1007/s10787-023-01194-0.
 - [11] Centers for Disease Control and Prevention. Long COVID or post-COVID conditions[J]. [2023-07-20]. <https://www.cdc.gov/coronavirus/2019-ncov/long-term-effects/index.html>.
 - [12] Yelin D, Moschopoulos CD, Margalit I, et al. Escmid rapid guidelines for assessment and management of long COVID[J]. *Clin Microbiol Infect*, 2022, 28(7):955-972. DOI: 10.1016/j.cmi.2022.02.018.
 - [13] Venkatesan P. Nice guideline on long COVID[J]. *Lancet Respir Med*, 2021, 9 (2) : 129. DOI: 10.1016/S2213-2600(21)00031-X.
 - [14] Huang LX, Yao Q, Gu XY, et al. 1-year outcomes in hospital survivors with COVID-19: A longitudinal cohort study [J]. *Lancet*, 2021, 398 (10302) : 747-758. DOI: 10.1016/S0140-6736(21)01755-4.
 - [15] Jackson CB, Farzan M, Chen B, et al. Mechanisms of SARS-CoV-2 entry into cells [J]. *Nat Rev Mol Cell Biol*, 2022, 23(1):3-20. DOI: 10.1038/s41580-021-00418-x.
 - [16] Asakawa T, Cai Q, Shen J, et al. Sequelae of long COVID, known and unknown: A review of updated information [J]. *Biosci Trends*, 2023, 17 (2) : 85-116. DOI: 10.5582/bst.2023.01039.
 - [17] Tanni SE, Fabro AT, de Albuquerque A, et al. Pulmonary fibrosis secondary to COVID-19: A narrative review [J]. *Expert Rev Respir Med*, 2021, 15 (6) : 791-803. DOI: 10.1080/17476348.2021.1916472.
 - [18] Ojo AS, Balogun SA, Williams OT, et al. Pulmonary fibrosis in COVID-19 survivors: Predictive factors and risk reduction strategies [J]. *Pulm Med*, 2020, 2020: 6175964. DOI: 10.1155/2020/6175964.
 - [19] Kligerman SJ, Franks TJ, Galvin JR. From the radiologic pathology archives: Organization and fibrosis as a response to lung injury in diffuse alveolar damage, organizing pneumonia, and acute fibrinous and organizing pneumonia[J]. *Radiographics*, 2013, 33 (7) : 1951-1975. DOI: 10.1148/rg.337130057.
 - [20] Hantash BM, Zhao L, Knowles JA, et al. Adult and fetal wound healing [J]. *Front Biosci*, 2008, 13: 51-61. DOI: 10.2741/2559.
 - [21] Guler SA, Ebner L, Aubry-Beigelman C, et al. Pulmonary function and radiological features 4 months after COVID-19: First results from the national prospective observational Swiss COVID-19 lung study [J]. *Eur Respir J*, 2021, 57 (4) : 2003690. DOI: 10.1183/13993003.03690-2020.
 - [22] Carsana L, Sonzogni A, Nasr A, et al. Pulmonary post-mortem findings in a series of COVID-19 cases from northern Italy: A two-centre descriptive study [J]. *Lancet Infect Dis*, 2020, 20 (10) : 1135-1140. DOI: 10.1016/S1473-3099(20)30434-5.
 - [23] Dani M, Dirksen A, Taraborrelli P, et al. Autonomic dysfunction in 'long COVID': Rationale, physiology and management strategies[J]. *Clin Med (Lond)*, 2021, 21(1): e63-e67. DOI: 10.7861/clinmed.2020-0896.
 - [24] Meinhardt J, Radke J, Dittmayer C, et al. Olfactory transmucosal SARS-CoV-2 invasion as a port of central nervous system entry in individuals with COVID-19 [J]. *Nat Neurosci*, 2021, 24 (2) : 168-175. DOI: 10.1038/s41593-020-00758-5.
 - [25] Stein SR, Ramelli SC, Grazioli A, et al. SARS-CoV-2 infection and persistence in the human body and brain at autopsy [J]. *Nature*, 2022, 612 (7941) : 758-763. DOI: 10.1038/s41586-022-05542-y.
 - [26] Song E, Zhang C, Israelow B, et al. Neuroinvasion of SARS-CoV-2 in human and mouse brain [J]. *J Exp Med*, 2021, 218(3):e20202135. DOI: 10.1084/jem.20202135.
 - [27] Qin Y, Wu J, Chen T, et al. Long-term microstructure and cerebral blood flow changes in patients recovered from COVID-19 without neurological manifestations [J]. *J Clin Invest*, 2021, 131(8):e147329. DOI: 10.1172/JCI147329.
 - [28] Raman B, Bluemke DA, Luscher TF, et al. Long COVID: Post-acute sequelae of COVID-19 with a cardiovascular focus [J]. *Eur Heart J*, 2022, 43(11):1157-1172. DOI: 10.1093/eurheartj/ehac031.
 - [29] Blitshteyn S, Whitelaw S. Postural orthostatic tachycardia syndrome (pots) and other autonomic disorders after COVID-19 infection: A case series of 20 patients [J]. *Immunol Res*, 2021, 69 (2) : 205-211. DOI: 10.1007/s12026-021-09185-5.
 - [30] Doyle ME, Appleton A, Liu QR, et al. Human type II taste cells express angiotensin-converting enzyme 2 and are infected by severe acute respiratory syndrome coronavirus 2 (SARS-CoV-2) [J]. *Am J Pathol*, 2021, 191 (9) : 1511-1519. DOI: 10.1016/j.ajpath.2021.05.010.
 - [31] Ostergaard L. SARS-CoV-2 related microvascular damage and symptoms during and after COVID-19: Consequences of capillary transit-time changes, tissue hypoxia and inflammation [J]. *Physiol Rep*, 2021, 9 (3) : e14726. DOI: 10.14814/phy2.14726.
 - [32] Evans PC, Rainger GE, Mason JC, et al. Endothelial dysfunction in COVID-19: A position paper of the esc working group for atherosclerosis and vascular biology, and the esc council of basic cardiovascular science [J]. *Cardiovasc Res*, 2020, 116(14):2177-2184. DOI: 10.1093/cvr/cvaa230.
 - [33] Paludan SR, Mogensen TH. Innate immunological pathways in COVID-19 pathogenesis[J]. *Sci Immunol*, 2022, 7(67): eabm5505. DOI: 10.1126/sciimmunol.abm5505.
 - [34] Davitt E, Davitt C, Mazer MB, et al. COVID-19 disease and immune dysregulation [J]. *Best Pract Res Clin Haematol*, 2022, 35(3):101401. DOI: 10.1016/j.beha.2022.101401.
 - [35] Galeotti C, Bayry J. Autoimmune and inflammatory diseases following COVID-19[J]. *Nat Rev Rheumatol*, 2020, 16(8): 413-414. DOI: 10.1038/s41584-020-0448-7.
 - [36] Yong SJ. Long COVID or post-COVID-19 syndrome: Putative pathophysiology, risk factors, and treatments [J]. *Infect Dis (Lond)*, 2021, 53(10):737-754. DOI: 10.1080/23744235.



2021. 1924397.
- [37] Klein J, Wood J, Jaycox JR, et al. Distinguishing features of long COVID identified through immune profiling[J]. *Nature*, 2023, 623(7985):139-148. DOI: 10.1038/s41586-023-06651-y.
 - [38] Kanduc D. From anti-SARS-COV-2 immune responses to COVID-19 via molecular mimicry[J]. *Antibodies (Basel)*, 2020, 9(3):33. DOI: 10.3390/antib9030033.
 - [39] Al-Aly Z, Xie Y, Bowe B. High-dimensional characterization of post-acute sequelae of COVID-19[J]. *Nature*, 2021, 594(7862):259-264. DOI: 10.1038/s41586-021-03553-9.
 - [40] Xie Y, Al-Aly Z. Risks and burdens of incident diabetes in long COVID: A cohort study[J]. *Lancet Diabetes Endocrinol*, 2022, 10(5):311-321. DOI: 10.1016/S2213-8587(22)00044-4.
 - [41] Xie Y, Xu E, Al-Aly Z. Risks of mental health outcomes in people with COVID-19: Cohort study[J]. *BMJ*, 2022, 376:e068993. DOI: 10.1136/bmj-2021-068993.
 - [42] Xu E, Xie Y, Al-Aly Z. Long-term neurologic outcomes of COVID-19[J]. *Nat Med*, 2022, 28(11):2406-2415. DOI: 10.1038/s41591-022-02001-z.
 - [43] Nalbandian A, Sehgal K, Gupta A, et al. Post-acute COVID-19 syndrome[J]. *Nat Med*, 2021, 27(4):601-615. DOI: 10.1038/s41591-021-01283-z.
 - [44] Nunez I, Gillard J, Frago-Saavedra S, et al. Longitudinal clinical phenotyping of post covid condition in Mexican adults recovering from severe COVID-19: A prospective cohort study[J]. *Front Med (Lausanne)*, 2023, 10:1236702. DOI: 10.3389/fmed.2023.1236702.
 - [45] National Institute for Health and Care Excellence (NICE), Scottish Intercollegiate Guidelines Network (SIGN), Royal College of General Practitioners (RCGP), et al. COVID-19 rapid guideline: Managing the long-term effects of COVID-19[EB/OL]. [2023-08-10]. <https://www.nice.org.uk/guidance/ng188/resources/covid19-rapid-guideline-managing-the-longterm-effects-of-covid19-pdf-51035515742>.
 - [46] D'Cruz RF, Waller MD, Perrin F, et al. Chest radiography is a poor predictor of respiratory symptoms and functional impairment in survivors of severe COVID-19 pneumonia[J]. *ERJ Open Res*, 2021, 7(1):00655-2020. DOI: 10.1183/23120541.00655-2020.
 - [47] Mandal S, Barnett J, Brill SE, et al. 'Long-covid': A cross-sectional study of persisting symptoms, biomarker and imaging abnormalities following hospitalisation for COVID-19[J]. *Thorax*, 2021, 76(4):396-398. DOI: 10.1136/thoraxjnl-2020-215818.
 - [48] Chopra V, Flanders SA, O'Malley M, et al. Sixty-day outcomes among patients hospitalized with COVID-19[J]. *Ann Intern Med*, 2021, 174(4):576-578. DOI: 10.7326/M20-5661.
 - [49] Huang C, Huang L, Wang Y, et al. 6-month consequences of COVID-19 in patients discharged from hospital: A cohort study[J]. *Lancet*, 2023, 401(10393):e21-e33. DOI: 10.1016/S0140-6736(23)00810-3.
 - [50] Bellan M, Soddu D, Balbo PE, et al. Respiratory and psychophysical sequelae among patients with COVID-19 four months after hospital discharge[J]. *JAMA Netw Open*, 2021, 4(1):e2036142. DOI: 10.1001/jamanetworkopen.2020.36142.
 - [51] Fabbri L, Moss S, Khan FA, et al. Parenchymal lung abnormalities following hospitalisation for COVID-19 and viral pneumonitis: A systematic review and meta-analysis[J]. *Thorax*, 2023, 78(2):191-201. DOI: 10.1136/thoraxjnl-2021-218275.
 - [52] Lee JH, Yim JJ, Park J. Pulmonary function and chest computed tomography abnormalities 6-12 months after recovery from COVID-19: A systematic review and meta-analysis[J]. *Respir Res*, 2022, 23(1):233. DOI: 10.1186/s12931-022-02163-x.
 - [53] Wu X, Liu X, Zhou Y, et al. 3-month, 6-month, 9-month, and 12-month respiratory outcomes in patients following COVID-19-related hospitalisation: A prospective study[J]. *Lancet Respir Med*, 2021, 9(7):747-754. DOI: 10.1016/S2213-2600(21)00174-0.
 - [54] Johnston J, Dorrian D, Linden D, et al. Pulmonary sequelae of COVID-19: Focus on interstitial lung disease[J]. *Cells*, 2023, 12(18):2238. DOI: 10.3390/cells12182238.
 - [55] Besutti G, Monelli F, Schiro S, et al. Follow-up ct patterns of residual lung abnormalities in severe COVID-19 pneumonia survivors: A multicenter retrospective study[J]. *Tomography*, 2022, 8(3):1184-1195. DOI: 10.3390/tomography8030097.
 - [56] Li X, Shen C, Wang L, et al. Pulmonary fibrosis and its related factors in discharged patients with new corona virus pneumonia: A cohort study[J]. *Respir Res*, 2021, 22(1):203. DOI: 10.1186/s12931-021-01798-6.
 - [57] Bocchino M, Lieto R, Romano F, et al. Chest CT-based assessment of 1-year outcomes after moderate COVID-19 pneumonia[J]. *Radiology*, 2022, 305(2):479-485. DOI: 10.1148/radiol.220019.
 - [58] Lerum TV, Meltzer C, Rodriguez JR, et al. A prospective study of pulmonary outcomes and chest computed tomography in the first year after COVID-19[J]. *ERJ Open Res*, 2023, 9(2):00575-2022. DOI: 10.1183/23120541.00575-2022.
 - [59] Xie Y, Xu E, Bowe B, et al. Long-term cardiovascular outcomes of COVID-19[J]. *Nat Med*, 2022, 28(3):583-590. DOI: 10.1038/s41591-022-01689-3.
 - [60] Puntmann VO, Carerj ML, Wieters I, et al. Outcomes of cardiovascular magnetic resonance imaging in patients recently recovered from coronavirus disease 2019 (COVID-19)[J]. *JAMA Cardiol*, 2020, 5(11):1265-1273. DOI: 10.1001/jamacardio.2020.3557.
 - [61] Huang C, Wang Y, Li X, et al. Clinical features of patients infected with 2019 novel coronavirus in Wuhan, China[J]. *Lancet*, 2020, 395(10223):497-506. DOI: 10.1016/S0140-6736(20)30183-5.
 - [62] Lala A, Johnson KW, Januzzi JL, et al. Prevalence and impact of myocardial injury in patients hospitalized with COVID-19 infection[J]. *J Am Coll Cardiol*, 2020, 76(5):533-546. DOI: 10.1016/j.jacc.2020.06.007.
 - [63] Ammirati E, Varrenti M, Veronesi G, et al. Prevalence and outcome of patients with acute myocarditis and positive viral search on nasopharyngeal swab[J]. *Eur J Heart Fail*, 2021, 23(7):1242-1245. DOI: 10.1002/ehf.2247.
 - [64] Tschöpe C, Ammirati E, Bozkurt B, et al. Myocarditis and inflammatory cardiomyopathy: Current evidence and future directions[J]. *Nat Rev Cardiol*, 2021, 18(3):169-193. DOI: 10.1038/s41569-020-00435-x.
 - [65] Elliott J, Whitaker M, Bodinier B, et al. Predictive symptoms for COVID-19 in the community: React-I study of over 1 million people[J/OL]. *PLoS Med*, 2021, 18(9):e1003777. DOI: 10.1371/journal.pmed.1003777.
 - [66] Gluckman TJ, Bhavane NM, Allen LA, et al. 2022 ACC expert consensus decision pathway on cardiovascular sequelae of COVID-19 in adults: Myocarditis and other myocardial involvement, post-acute sequelae of SARS-COV-2 infection, and return to play: A report of the american college of



- cardiology solution set oversight committee [J]. *J Am Coll Cardiol*, 2022, 79 (17) : 1717-1756. DOI: 10.1016/j.jacc.2022.02.003.
- [67] Davis HE, Assaf GS, McCorkell L, et al. Characterizing long COVID in an international cohort: 7 months of symptoms and their impact [J]. *EclinicalMedicine*, 2021, 38: 101019. DOI: 10.1016/j.eclinm.2021.101019.
- [68] Gonzalez-Andrade F. Post-COVID-19 conditions in ecuadorian patients: An observational study [J]. *Lancet Reg Health Am*, 2022, 5:100088. DOI: 10.1016/j.lana.2021.100088.
- [69] Mazza MG, De Lorenzo R, Conte C, et al. Anxiety and depression in COVID-19 survivors: Role of inflammatory and clinical predictors [J]. *Brain Behav Immun*, 2020, 89: 594-600. DOI: 10.1016/j.bbi.2020.07.037.
- [70] Patel UK, Mehta N, Patel A, et al. Long-term neurological sequelae among severe COVID-19 patients: A systematic review and meta-analysis [J]. *Cureus*, 2022, 14(9):e29694. DOI: 10.7759/cureus.29694.
- [71] Lam MH, Wing YK, Yu MW, et al. Mental morbidities and chronic fatigue in severe acute respiratory syndrome survivors: Long-term follow-up [J]. *Arch Intern Med*, 2009, 169(22) : 2142-2147. DOI: 10.1001/archinternmed.2009.384.
- [72] Kovarik JJ, Bileck A, Hagn G, et al. A multi-omics based anti-inflammatory immune signature characterizes long COVID-19 syndrome [J]. *iScience*, 2023, 26(1) : 105717. DOI: 10.1016/j.isci.2022.105717.
- [73] Herrman H, Patel V, Kielsing C, et al. Time for united action on depression: A lancet-world psychiatric association commission [J]. *Lancet*, 2022, 399 (10328) : 957-1022. DOI: 10.1016/S0140-6736(21)02141-3.
- [74] Lakhan R, Agrawal A, Sharma M. Prevalence of depression, anxiety, and stress during COVID-19 pandemic [J]. *J Neurosci Rural Pract*, 2020, 11(4) : 519-525. DOI: 10.1055/s-0040-1716442.
- [75] Demiryurek E, Cekic D, Issever K, et al. Depression and anxiety disorders in COVID-19 survivors: Role of inflammatory predictors [J]. *Noro Psikiyatr Ars*, 2022, 59(2):105-109. DOI: 10.29399/npa.27698.
- [76] Kubota T, Kuroda N, Sone D. Neuropsychiatric aspects of long covid: A comprehensive review [J]. *Psychiatry Clin Neurosci*, 2023, 77(2):84-93. DOI: 10.1111/pcn.13508.
- [77] Pappa S, Ntella V, Giannakas T, et al. Prevalence of depression, anxiety, and insomnia among healthcare workers during the COVID-19 pandemic: A systematic review and meta-analysis [J]. *Brain Behav Immun*, 2020, 88: 901-907. DOI: 10.1016/j.bbi.2020.05.026.
- [78] Asadi-Pooya AA, Akbari A, Emami A, et al. Long COVID syndrome-associated brain fog [J]. *J Med Virol*, 2022, 94(3):979-984. DOI: 10.1002/jmv.27404.
- [79] Almeria M, Cejudo JC, Sotoca J, et al. Cognitive profile following COVID-19 infection: Clinical predictors leading to neuropsychological impairment [J]. *Brain Behav Immun Health*, 2020, 9:100163. DOI: 10.1016/j.bbih.2020.100163.
- [80] Manukyan P, Deviatierikova A, Velichkovsky BB, et al. The impact of mild COVID-19 on executive functioning and mental health outcomes in young adults [J]. *Healthcare (Basel)*, 2022, 10(10):1891. DOI: 10.3390/healthcare10101891.
- [81] Caronna E, Pozo-Rosich P. Headache as a symptom of COVID-19: Narrative review of 1-year research [J]. *Curr Pain Headache Rep*, 2021, 25 (11) : 73. DOI: 10.1007/s11916-021-00987-8.
- [82] Garcia-Azorin D, Layos-Romero A, Porta-Etessam J, et al. Post-COVID-19 persistent headache: A multicentric 9-months follow-up study of 905 patients [J]. *Cephalalgia*, 2022, 42(8):804-809. DOI: 10.1177/03331024211068074.
- [83] Caronna E, Ballve A, Llauro A, et al. Headache: A striking prodromal and persistent symptom, predictive of COVID-19 clinical evolution [J]. *Cephalalgia*, 2020, 40(13):1410-1421. DOI: 10.1177/0333102420965157.
- [84] Ludwig S, Schell A, Berkemann M, et al. Post-COVID-19 impairment of the senses of smell, taste, hearing, and balance [J]. *Viruses*, 2022, 14(5):849. DOI: 10.3390/v14050849.
- [85] Tan BKJ, Han R, Zhao JJ, et al. Prognosis and persistence of smell and taste dysfunction in patients with COVID-19: Meta-analysis with parametric cure modelling of recovery curves [J]. *BMJ*, 2022, 378: e069503. DOI: 10.1136/bmj-2021-069503.
- [86] Rosa KYA, Padua KLC, Maldaner VZ, et al. Musculoskeletal consequences from COVID-19 and the importance of pulmonary rehabilitation program [J]. *Respiration*, 2021, 100 (10) : 1038-1040. DOI: 10.1159/000517719.
- [87] Kowal M, Morgiel E, Winiarski S, et al. Effect of COVID-19 on musculoskeletal performance in gait and the timed-up and go test [J]. *J Clin Med*, 2023, 12(13):4184. DOI: 10.3390/jcm12134184.
- [88] Keklice H, Selcuk H, Kurt I, et al. Individuals with a COVID-19 history exhibit asymmetric gait patterns despite full recovery [J]. *J Biomech*, 2022, 137:111098. DOI: 10.1016/j.jbiomech.2022.111098.
- [89] Choudhury A, Tariq R, Jena A, et al. Gastrointestinal manifestations of long COVID: A systematic review and meta-analysis [J]. *Therap Adv Gastroenterol*, 2022, 15: 17562848221118403. DOI: 10.1177/17562848221118403.
- [90] Schmulson M, Ghoshal UC, Barbara G. Managing the inevitable surge of post-COVID-19 functional gastrointestinal disorders [J]. *Am J Gastroenterol*, 2021, 116(1):4-7. DOI: 10.14309/ajg.0000000000001062.
- [91] Gaebler C, Wang Z, Lorenzi JCC, et al. Evolution of antibody immunity to SARS-COV-2 [J]. *Nature*, 2021, 591(7851):639-644. DOI: 10.1038/s41586-021-03207-w.
- [92] Cai Q, Huang D, Yu H, et al. COVID-19: Abnormal liver function tests [J]. *J Hepatol*, 2020, 73(3) : 566-574. DOI: 10.1016/j.jhep.2020.04.006.
- [93] Chen N, Zhou M, Dong X, et al. Epidemiological and clinical characteristics of 99 cases of 2019 novel coronavirus pneumonia in Wuhan, China: A descriptive study [J]. *Lancet*, 2020, 395 (10223) : 507-513. DOI: 10.1016/S0140-6736(20)30211-7.
- [94] Jothamani D, Venugopal R, Abedin MF, et al. COVID-19 and the liver [J]. *J Hepatol*, 2020, 73(5) : 1231-1240. DOI: 10.1016/j.jhep.2020.06.006.
- [95] Kovalic AJ, Huang G, Thuluvath PJ, et al. Elevated liver biochemistries in hospitalized chinese patients with severe COVID-19: Systematic review and meta-analysis [J]. *Hepatology*, 2021, 73 (4) : 1521-1530. DOI: 10.1002/hep.31472.
- [96] Liao X, Li D, Ma Z, et al. 12-month post-discharge liver function test abnormalities among patients with COVID-19: A single-center prospective cohort study [J]. *Front Cell Infect Microbiol*, 2022, 12:864933. DOI: 10.3389/fcimb.2022.864933.
- [97] Caballero-Alvarado J, Zavaleta Corvera C, Merino Bacilio B, et al. Post-covid cholangiopathy: A narrative review [J]. *Gastroenterol Hepatol*, 2023, 46 (6) : 474-482. DOI:



10. 1016/j. gastrohep. 2022. 09. 004.
- [98] Cesar Machado MC, Filho RK, El Bacha IAH, et al. Post-COVID-19 secondary sclerosing cholangitis: A rare but severe condition with no treatment besides liver transplantation [J]. *Am J Case Rep*, 2022, 23: e936250. DOI: 10. 12659/ AJCR. 936250.
- [99] Urhan E, Karaca Z, Unuvar GK, et al. Investigation of pituitary functions after acute coronavirus disease 2019 [J]. *Endocr J*, 2022, 69 (6) : 649-658. DOI: 10. 1507/endoerj. EJ21-0531.
- [100] Oguz SH, Yildiz BO. Endocrine disorders and COVID-19 [J]. *Annu Rev Med*, 2023, 74: 75-88. DOI: 10. 1146/annurev-med-043021-033509.
- [101] Clarke SA, Phylactou M, Patel B, et al. Normal adrenal and thyroid function in patients who survive COVID-19 infection [J]. *J Clin Endocrinol Metab*, 2021, 106 (8) : 2208-2220. DOI: 10. 1210/clinem/dgab349.
- [102] Lisco G, De Tullio A, Jirillo E, et al. Thyroid and COVID-19: A review on pathophysiological, clinical and organizational aspects[J]. *J Endocrinol Invest*, 2021, 44(9): 1801-1814. DOI: 10. 1007/s40618-021-01554-z.
- [103] Lui DTW, Lee CH, Chow WS, et al. Role of non-thyroidal illness syndrome in predicting adverse outcomes in COVID-19 patients predominantly of mild-to-moderate severity [J]. *Clin Endocrinol (Oxf)*, 2021, 95 (3) : 469-477. DOI: 10. 1111/cen. 14476.
- [104] Trimboli P, Cappelli C, Croce L, et al. COVID-19-associated subacute thyroiditis: Evidence-based data from a systematic review[J]. *Front Endocrinol (Lausanne)*, 2021, 12: 707726. DOI: 10. 3389/fendo. 2021. 707726.
- [105] Rabaan AA, Smajlovic S, Tombuloglu H, et al. SARS-COV-2 infection and multi-organ system damage: A review [J]. *Biomol Biomed*, 2023, 23 (1) : 37-52. DOI: 10. 17305/bjbm. 2022. 7762.
- [106] Montefusco L, Ben Nasr M, D'Addio F, et al. Acute and long-term disruption of glycometabolic control after SARS-COV-2 infection[J]. *Nat Metab*, 2021, 3 (6) : 774-785. DOI: 10. 1038/s42255-021-00407-6.
- [107] Laurenzi A, Caretto A, Molinari C, et al. No evidence of long-term disruption of glycometabolic control after SARS-COV-2 infection [J]. *J Clin Endocrinol Metab*, 2022, 107(3): e1009-e1019. DOI: 10. 1210/clinem/dgab792.
- [108] D' Souza D, Empringham J, Pechlivanoglou P, et al. Incidence of diabetes in children and adolescents during the COVID-19 pandemic: A systematic review and meta-analysis [J]. *JAMA Netw Open*, 2023, 6 (6) : e2321281. DOI: 10. 1001/jamanetworkopen. 2023. 21281.
- [109] Fernández-de-Las-Peñas C, Guijarro C, Torres-Macho J, et al. Diabetes and the risk of long-term post-covid symptoms [J]. *Diabetes*, 2021, 70 (12) : 2917-2921. DOI: 10. 2337/db21-0329.
- [110] Subramanian A, Nirantharakumar K, Hughes S, et al. Symptoms and risk factors for long COVID in non-hospitalized adults[J]. *Nat Med*, 2022, 28 (8) : 1706-1714. DOI: 10. 1038/s41591-022-01909-w.
- [111] Xu E, Xie Y, Al-Aly Z. Risks and burdens of incident dyslipidaemia in long covid: A cohort study [J]. *Lancet Diabetes Endocrinol*, 2023, 11(2): 120-128. DOI: 10. 1016/S2213-8587(22)00355-2.
- [112] Deuel JW, Lauria E, Lovey T, et al. Persistence, prevalence, and polymorphism of sequelae after COVID-19 in unvaccinated, young adults of the Swiss armed forces: A longitudinal, cohort study (locomo) [J]. *Lancet Infect Dis*, 2022, 22 (12) : 1694-1702. DOI: 10. 1016/S1473-3099 (22) 00449-2.
- [113] Fisher M, Neugarten J, Bellin E, et al. Aki in hospitalized patients with and without COVID-19: A comparison study [J]. *J Am Soc Nephrol*, 2020, 31(9): 2145-2157. DOI: 10. 1681/ASN. 2020040509.
- [114] Hsu CM, Gupta S, Tighiouart H, et al. Kidney recovery and death in critically ill patients with COVID-19-associated acute kidney injury treated with dialysis: The stop-COVID cohort study [J]. *Am J Kidney Dis*, 2022, 79 (3) : 404-416. e401. DOI: 10. 1053/j. ajkd. 2021. 11. 004.
- [115] Nugent J, Aklilu A, Yamamoto Y, et al. Assessment of acute kidney injury and longitudinal kidney function after hospital discharge among patients with and without COVID-19 [J]. *JAMA Netw Open*, 2021, 4 (3) : e211095. DOI: 10. 1001/jamanetworkopen. 2021. 1095.
- [116] Jewell PD, Bramham K, Galloway J, et al. COVID-19-related acute kidney injury: Incidence, risk factors and outcomes in a large UK cohort [J]. *BMC Nephrol*, 2021, 22(1): 359. DOI: 10. 1186/s12882-021-02557-x.
- [117] Creta M, Sagnelli C, Celentano G, et al. SARS-COV-2 infection affects the lower urinary tract and male genital system: A systematic review [J]. *J Med Virol*, 2021, 93(5): 3133-3142. DOI: 10. 1002/jmv. 26883.
- [118] Zachariou A, Sapouna V, Kaltsas A, et al. Evaluation of overactive bladder symptoms in patients recovering from post-acute COVID-19 syndrome [J]. *J Multidiscip Healthc*, 2022, 15: 2447-2452. DOI: 10. 2147/JMDH. S384436.
- [119] Selvi I, Donmez MI, Ziyen O, et al. Urodynamically proven lower urinary tract dysfunction in children after COVID-19: A case series [J]. *Low Urin Tract Symptoms*, 2022, 14 (4) : 301-304. DOI: 10. 1111/luts. 12436.
- [120] Kresch E, Achua J, Saltzman R, et al. COVID-19 endothelial dysfunction can cause erectile dysfunction: Histopathological, immunohistochemical, and ultrastructural study of the human penis [J]. *World J Mens Health*, 2021, 39(3): 466-469. DOI: 10. 5534/wjmh. 210055.
- [121] Kaynar M, Gomes ALQ, Sokolakis I, et al. Tip of the iceberg: Erectile dysfunction and COVID-19 [J]. *Int J Impot Res*, 2022, 34(2): 152-157. DOI: 10. 1038/s41443-022-00540-0.
- [122] Sun X, Lyu J. A short review of male genito-urinary lesions caused by coronavirus disease 2019 [J]. *Curr Urol*, 2022, 16(2): 63-64. DOI: 10. 1097/CU9. 0000000000000127.
- [123] Hajizadeh Maleki B, Tartibian B. COVID-19 and male reproductive function: A prospective, longitudinal cohort study [J]. *Reproduction*, 2021, 161 (3) : 319-331. DOI: 10. 1530/REP-20-0382.
- [124] Sharp GC, Fraser A, Sawyer G, et al. The COVID-19 pandemic and the menstrual cycle: Research gaps and opportunities [J]. *Int J Epidemiol*, 2022, 51 (3) : 691-700. DOI: 10. 1093/ije/dyab239.
- [125] Li K, Chen G, Hou H, et al. Analysis of sex hormones and menstruation in COVID-19 women of child-bearing age [J]. *Reprod Biomed Online*, 2021, 42 (1) : 260-267. DOI: 10. 1016/j. rbmo. 2020. 09. 020.
- [126] Ursini F, Ciaffi J, Mancarella L, et al. Fibromyalgia: A new facet of the post-COVID-19 syndrome spectrum? Results from a web-based survey [J]. *Rmd Open*, 2021, 7 (3) : e001735. DOI: 10. 1136/rmdopen-2021-001735.
- [127] Karaarslan F, Guneri FD, Kardes S. Long COVID:



- Rheumatologic/musculoskeletal symptoms in hospitalized COVID-19 survivors at 3 and 6 months[J]. *Clin Rheumatol*, 2022, 41(1):289-296. DOI: 10.1007/s10067-021-05942-x.
- [128] Moldofsky H, Patcai J. Chronic widespread musculoskeletal pain, fatigue, depression and disordered sleep in chronic post-sars syndrome; A case-controlled study[J]. *BMC Neurol*, 2011, 11:37. DOI: 10.1186/1471-2377-11-37.
- [129] Derksen V, Kissel T, Lamers-Karnebeek FBG, et al. Onset of rheumatoid arthritis after COVID-19: Coincidence or connected?[J]. *Ann Rheum Dis*, 2021, 80(8):1096-1098. DOI: 10.1136/annrheumdis-2021-219859.
- [130] Mukarram MS, Ishaq Ghauri M, Sethar S, et al. COVID-19: An emerging culprit of inflammatory arthritis[J]. *Case Rep Rheumatol*, 2021, 2021: 6610340. DOI: 10.1155/2021/6610340.
- [131] Ursini F, Ruscitti P, D' Angelo S, et al. Broad clinical spectrum of SARS-COV-2-associated inflammatory joint disease in adults: A report of 35 cases from the COVID-19 & autoimmune systemic disease Italian study group [J]. *Ann Rheum Dis*, 2021, 80(11):1498-1501. DOI: 10.1136/annrheumdis-2021-220606.
- [132] Taha SI, Saman SF, Ibrahim RA, et al. Post-COVID-19 arthritis: Is it hyperinflammation or autoimmunity?[J]. *Eur Cytokine Netw*, 2021, 32(4):83-88. DOI: 10.1684/ecn.2021.0471.
- [133] Akel A, Almanasyeh B, Abo Kobaa A, et al. A cross-sectional study of fibromyalgia and post-acute COVID-19 syndrome (pacs): Could there be a relationship?[J]. *Cureus*, 2023, 15(7):e42663. DOI: 10.7759/cureus.42663.
- [134] Pinto AA, Carroll LS, Nar V, et al. Cns inflammatory vasculopathy with antimyelin oligodendrocyte glycoprotein antibodies in COVID-19[J]. *Neurol Neuroimmunol Neuroinflamm*, 2020, 7(5):e813. DOI: 10.1212/NXI.0000000000000813.
- [135] Fujii H, Tsuji T, Yuba T, et al. High levels of anti-ssa/ro antibodies in COVID-19 patients with severe respiratory failure: A case-based review : High levels of anti-ssa/ro antibodies in COVID-19[J]. *Clin Rheumatol*, 2020, 39(11):3171-3175. DOI: 10.1007/s10067-020-05359-y.
- [136] Venkatakrishnan AJ, Kayal N, Anand P, et al. Benchmarking evolutionary tinkering underlying human-viral molecular mimicry shows multiple host pulmonary-arterial peptides mimicked by sars-cov-2 [J]. *Cell Death Discov*, 2020, 6(1):96. DOI: 10.1038/s41420-020-00321-y.
- [137] Sapkota HR, Nune A. Long covid from rheumatology perspective-a narrative review [J]. *Clin Rheumatol*, 2022, 41(2):337-348. DOI: 10.1007/s10067-021-06001-1.
- [138] Liu Y, Sawalha AH, Lu Q. COVID-19 and autoimmune diseases[J]. *Curr Opin Rheumatol*, 2021, 33(2):155-162. DOI: 10.1097/BOR.0000000000000776.
- [139] Novelli L, Motta F, De Santis M, et al. The janus of chronic inflammatory and autoimmune diseases onset during COVID-19-a systematic review of the literature [J]. *J Autoimmun*, 2021, 117:102592. DOI: 10.1016/j.jaut.2020.102592.
- [140] Antonelli M, Pujol JC, Spector TD, et al. Risk of long covid associated with delta versus omicron variants of SARS-COV-2[J]. *Lancet*, 2022, 399(10343):2263-2264. DOI: 10.1016/S0140-6736(22)00941-2.
- [141] Crook H, Raza S, Nowell J, et al. Long COVID-mechanisms, risk factors, and management[J]. *BMJ*, 2021, 374:n1648. DOI: 10.1136/bmj.n1648.
- [142] Huang C, Huang L, Wang Y, et al. 6-month consequences of COVID-19 in patients discharged from hospital: A cohort study [J]. *Lancet*, 2021, 397(10270):220-232. DOI: 10.1016/S0140-6736(20)32656-8.
- [143] Wang S, Quan L, Chavarro JE, et al. Associations of depression, anxiety, worry, perceived stress, and loneliness prior to infection with risk of post-COVID-19 conditions [J]. *JAMA Psychiatry*, 2022, 79(11):1081-1091. DOI: 10.1001/jamapsychiatry.2022.2640.
- [144] Pazukhina E, Andreeva M, Spiridonova E, et al. Prevalence and risk factors of post-COVID-19 condition in adults and children at 6 and 12 months after hospital discharge: A prospective, cohort study in Moscow (stopcovid) [J]. *BMC Med*, 2022, 20(1):244. DOI: 10.1186/s12916-022-02448-4.
- [145] Sudre CH, Murray B, Varsavsky T, et al. Attributes and predictors of long COVID [J]. *Nat Med*, 2021, 27(4):626-631. DOI: 10.1038/s41591-021-01292-y.
- [146] Thompson EJ, Williams DM, Walker AJ, et al. Long covid burden and risk factors in 10 UK longitudinal studies and electronic health records [J]. *Nat Commun*, 2022, 13(1):3528. DOI: 10.1038/s41467-022-30836-0.
- [147] Bai F, Tomasoni D, Falcinella C, et al. Female gender is associated with long COVID syndrome: A prospective cohort study [J]. *Clin Microbiol Infect*, 2022, 28(4):611.e9-611.e16. DOI: 10.1016/j.cmi.2021.11.002.
- [148] Osmanov IM, Spiridonova E, Bobkova P, et al. Risk factors for post-COVID-19 condition in previously hospitalised children using the isaric global follow-up protocol: A prospective cohort study [J]. *Eur Respir J*, 2022, 59(2):2101341. DOI: 10.1183/13993003.01341-2021.
- [149] Bowe B, Xie Y, Al-Aly Z. Acute and postacute sequelae associated with SARS-COV-2 reinfection [J]. *Nat Med*, 2022, 28(11):2398-2405. DOI: 10.1038/s41591-022-02051-3.
- [150] Davis HE, McCorkell L, Vogel JM, et al. Author correction: Long COVID: Major findings, mechanisms and recommendations [J]. *Nat Rev Microbiol*, 2023, 21(6):408. DOI: 10.1038/s41579-023-00896-0.
- [151] Hadley E, Yoo YJ, Patel S, et al. SARS-COV-2 reinfection is preceded by unique biomarkers and related to initial infection timing and severity: An N3C recover chr-based cohort study [J]. *medRxiv*, 2023. DOI: 10.1101/2023.01.03.22284042.
- [152] Ma Y, Deng J, Liu Q, et al. Long-term consequences of asymptomatic SARS-COV-2 infection: A systematic review and meta-analysis [J]. *Int J Environ Res Public Health*, 2023, 20(2):1613. DOI: 10.3390/ijerph20021613.
- [153] Davis HE, McCorkell L, Vogel JM, et al. Long COVID: Major findings, mechanisms and recommendations [J]. *Nat Rev Microbiol*, 2023, 21(3):133-146. DOI: 10.1038/s41579-022-00846-2.
- [154] Xie Y, Choi T, Al-Aly Z. Association of treatment with nirmatrelvir and the risk of post-COVID-19 condition [J]. *JAMA Intern Med*, 2023, 183(6):554-564. DOI: 10.1001/jamainternmed.2023.0743.
- [155] Grist JT, Collier GJ, Walters H, et al. Lung abnormalities detected with hyperpolarized (129)xe mri in patients with long COVID[J]. *Radiology*, 2022, 305(3):709-717. DOI: 10.1148/radiol.220069.
- [156] Roca-Fernandez A, Wamil M, Telford A, et al. Cardiac abnormalities in long COVID 1-year post-sars-cov-2 infection [J]. *Open Heart*, 2023, 10(1):e002241. DOI: 10.1136/openhrt-2022-002241.
- [157] Fernandez-de-Las-Penas C, Palacios-Cena D, Gomez-Mayordomo V, et al. Defining post-COVID symptoms (post-acute COVID, long covid, persistent post-COVID): An integrative



- classification [J]. *Int J Environ Res Public Health*, 2021, 18(5):2621. DOI: 10.3390/ijerph18052621.
- [158] Raghu G, Wilson KC. COVID-19 interstitial pneumonia: Monitoring the clinical course in survivors [J]. *Lancet Respir Med*, 2020, 8(9):839-842. DOI: 10.1016/S2213-2600(20)30349-0.
- [159] Rai DK, Sharma P, Karmakar S, et al. Approach to post COVID-19 persistent cough: A narrative review [J]. *Lung India*, 2023, 40(2):149-154. DOI: 10.4103/lungindia.lungindia_250_22.
- [160] Kelle S, Bucciarelli-Ducci C, Judd RM, et al. Society for cardiovascular magnetic resonance (SCMR) recommended cmr protocols for scanning patients with active or convalescent phase COVID-19 infection [J]. *J Cardiovasc Magn Reson*, 2020, 22(1):61. DOI: 10.1186/s12968-020-00656-6.
- [161] Kociol RD, Cooper LT, Fang JC, et al. Recognition and initial management of fulminant myocarditis: A scientific statement from the American heart association [J]. *Circulation*, 2020, 141(6):e69-e92. DOI: 10.1161/CIR.0000000000000745.
- [162] Douaud G, Lee S, Alfaro-Almagro F, et al. SARS-COV-2 is associated with changes in brain structure in UK biobank [J]. *Nature*, 2022, 604(7907):697-707. DOI: 10.1038/s41586-022-04569-5.
- [163] Ortelli P, Ferrazzoli D, Sebastianelli L, et al. Neuropsychological and neurophysiological correlates of fatigue in post-acute patients with neurological manifestations of COVID-19: Insights into a challenging symptom [J]. *J Neurol Sci*, 2021, 420:117271. DOI: 10.1016/j.jns.2020.117271.
- [164] Bouteleux B, Henrot P, Ernst R, et al. Respiratory rehabilitation for COVID-19 related persistent dyspnoea: A one-year experience [J]. *Respir Med*, 2021, 189:106648. DOI: 10.1016/j.rmed.2021.106648.
- [165] Myall KJ, Mukherjee B, Castanheira AM, et al. Persistent post-COVID-19 interstitial lung disease. An observational study of corticosteroid treatment [J]. *Ann Am Thorac Soc*, 2021, 18(5):799-806. DOI: 10.1513/AnnalsATS.202008-1002OC.
- [166] Goel N, Goyal N, Nagaraja R, et al. Systemic corticosteroids for management of 'long-covid': An evaluation after 3 months of treatment [J]. *Monaldi Arch Chest Dis*, 2021, 92(2). DOI: 10.4081/monaldi.2021.1981.
- [167] Dhoria S, Chaudhary S, Sehgal IS, et al. High-dose versus low-dose prednisolone in symptomatic patients with post-COVID-19 diffuse parenchymal lung abnormalities: An open-label, randomised trial (the coldster trial) [J]. *Eur Respir J*, 2022, 59(2):2102930. DOI: 10.1183/13993003.02930-2021.
- [168] YÜKSEL AKG, HÜRISOY, TELATAR, et al. Methylprednisolone in the treatment of post-COVID-19 interstitial lung disease (stercov-ild) [C]. In *Proceedings of the European Respiratory Society (ERS) International Congress 2022*. Barcelona, Spain.
- [169] Funke-Chambour M, Bridevaux PO, Clarenbach CF, et al. Swiss recommendations for the follow-up and treatment of pulmonary long COVID [J]. *Respiration*, 2021, 100(8):826-841. DOI: 10.1159/000517255.
- [170] Hirawat R, Jain N, Aslam Saifi M, et al. Lung fibrosis: Post-COVID-19 complications and evidences [J]. *Int Immunopharmacol*, 2023, 116:109418. DOI: 10.1016/j.intimp.2022.109418.
- [171] Dhoria S, Maturu VN, Talwar D, et al. A multicenter survey study of antifibrotic use for symptomatic patients with post-COVID-19 interstitial lung abnormalities [J]. *Lung India*, 2022, 39(3):254-260. DOI: 10.4103/lungindia.lungindia_568_21.
- [172] Kerget B, Cil G, Araz O, et al. Comparison of two antifibrotic treatments for lung fibrosis in post-COVID-19 syndrome: A randomized, prospective study [J]. *Med Clin (Engl Ed)*, 2023, 160(12):525-530. DOI: 10.1016/j.medcle.2022.12.019.
- [173] Choudhary R, Kumar A, Ali O, et al. Effectiveness and safety of pirfenidone and nintedanib for pulmonary fibrosis in COVID-19-induced severe pneumonia: An interventional study [J]. *Cureus*, 2022, 14(9):e29435. DOI: 10.7759/cureus.29435.
- [174] 中国医师协会心血管内科医师分会. 新型冠状病毒感染与心血管疾病诊疗中国专家共识(2023) [J/OL]. *中华心血管病杂志 (网络版)*, 2023, 6:e1000136(2023-01-18). http://www.cvjic.org.cn/index.php/Column/columncon/article_id/314. DOI: 10.3760/cma.j.cn116031.2023.1000136. Branch of Cardiovascular Physicians of Chinese Medical Doctor Association. 2023 Chinese expert consensus on the impact of COVID-19 on the management of cardiovascular diseases [J/OL]. *Chinese Video Journal of Cardiology (Web Edition)*, 2023, 6:e1000136(2023-01-18). http://www.cvjic.org.cn/index.php/Column/columncon/article_id/314. DOI: 10.3760/cma.j.cn116031.2023.1000136. (in Chinese)
- [175] Kuut TA, Muller F, Csorba I, et al. Efficacy of cognitive-behavioral therapy targeting severe fatigue following coronavirus disease 2019: Results of a randomized controlled trial [J]. *Clin Infect Dis*, 2023, 77(5):687-695. DOI: 10.1093/cid/ciad257.
- [176] Vink M, Vink-Niese A. The draft report by the institute for quality and efficiency in healthcare does not provide any evidence that graded exercise therapy and cognitive behavioral therapy are safe and effective treatments for myalgic encephalomyelitis/chronic fatigue syndrome [J]. *Diseases*, 2023, 11(1):11. DOI: 10.3390/diseases11010011.
- [177] Feng BW, Rong PJ. Acupoint stimulation for long COVID: A promising intervention [J]. *World J Acupunct Moxibustion*, 2023. DOI: 10.1016/j.wjam.2023.05.012. Online ahead of Print.
- [178] Barletta MA, Marino G, Spagnolo B, et al. Coenzyme q10 + alpha lipoic acid for chronic COVID syndrome [J]. *Clin Exp Med*, 2023, 23(3):667-678. DOI: 10.1007/s10238-022-00871-8.
- [179] Kim Y, Kim SE, Kim T, et al. Preliminary guidelines for the clinical evaluation and management of long COVID [J]. *Infect Chemother*, 2022, 54(3):566-597. DOI: 10.3947/ic.2022.0141.
- [180] Donelli D, Antonelli M, Valussi M. Olfactory training with essential oils for patients with post-COVID-19 smell dysfunction: A case series [J]. *Eur J Integr Med*, 2023, 60:102253. DOI: 10.1016/j.eujim.2023.102253.
- [181] Rodríguez Lugo DA, Coronado Tovar JJ, Solano Villamarín GA, et al. [primary biliary cholangitis. Part 2. State of the art, diagnosis, associated diseases, treatment and prognosis] [J]. *Rev Gastroenterol Peru*, 2018, 38(1):64-71.
- [182] Durazo FA, Kristbaum K, Miller J, et al. De novo autoimmune hepatitis after COVID-19 infection in an unvaccinated patient [J]. *Case Reports Hepatol*, 2022, 2022:8409269. DOI: 10.1155/2022/8409269.
- [183] Bramante CT, Buse JB, Liebovitz DM, et al. Outpatient



- treatment of COVID-19 and incidence of post-COVID-19 condition over 10 months (COVID-out): A multicentre, randomised, quadruple-blind, parallel-group, phase 3 trial [J]. *Lancet Infect Dis*, 2023, 23 (10): 1119-1129. DOI: 10.1016/S1473-3099(23)00299-2.
- [184] Yoshimura K, Yamamoto M, Inoue T, et al. Coexistence of growth hormone, adrenocorticotrophic hormone, and testosterone deficiency associated with coronavirus disease 2019: A case followed up for 15 months [J]. *Endocr J*, 2022, 69 (11): 1335-1342. DOI: 10.1507/endocrj.EJ22-0108.
- [185] 中华医学会内分泌学分会. 垂体疾病新型冠状病毒感染临床应对指南[J]. *内科理论与实践*, 2023, 18(1): 18-21. DOI: 10.16138/j.1673-6087.2023.01.006.
- Chinese Society of Endocrinology. Guidelines for clinical management of novel coronavirus infection in pituitary disease [J]. *J Intern Med Concepts Pract*, 2023, 18 (1): 18-21. DOI: 10.16138/j.1673-6087.2023.01.006. (in Chinese)
- [186] Lopez-Gonzalez MD, Peral-Garrido ML, Calabuig I, et al. Case series of acute arthritis during COVID-19 admission [J]. *Ann Rheum Dis*, 2021, 80 (4): e58. DOI: 10.1136/annrheumdis-2020-217914.
- [187] Neves TR, Lourenco AL, Alves P, et al. Bilateral shoulder arthritis in COVID-19 patient after prolonged mechanical ventilation assist: A case report [J]. *Radiol Case Rep*, 2021, 16(10):2894-2898. DOI: 10.1016/j.radcr.2021.06.085.
- [188] Shimoyama K, Teramoto A, Murahashi Y, et al. Surgically treated reactive arthritis of the ankle after COVID-19 infection: A case report [J]. *J Infect Chemother*, 2022, 28(4):587-590. DOI: 10.1016/j.jiac.2021.12.028.
- [189] García-Kutzbach A, Chacón-Súchite J, García-Ferrer H, et al. Reactive arthritis: Update 2018 [J]. *Clin Rheumatol*, 2018, 37(4):869-874. DOI: 10.1007/s10067-018-4022-5.
- [190] Chandrashekar S, Jaladhar P, Paramshetti S, et al. Post covid inflammation syndrome: Different manifestations caused by the virus [J]. *J Assoc Physicians India*, 2020, 68(12): 33-34.
- [191] Tang KT, Hsu BC, Chen DY. Autoimmune and rheumatic manifestations associated with COVID-19 in adults: An updated systematic review [J]. *Front Immunol*, 2021, 12: 645013. DOI: 10.3389/fimmu.2021.645013.
- [192] Hosey MM, Leoutsakos JS, Li X, et al. Screening for posttraumatic stress disorder in ards survivors: Validation of the impact of event scale-6 (ies-6) [J]. *Crit Care*, 2019, 23(1):276. DOI: 10.1186/s13054-019-2553-z.
- [193] Liu K, Zhang W, Yang Y, et al. Respiratory rehabilitation in elderly patients with COVID-19: A randomized controlled study [J]. *Complement Ther Clin Pract*, 2020, 39: 101166. DOI: 10.1016/j.ctcp.2020.101166.
- [194] McNarry MA, Berg RMG, Shelley J, et al. Inspiratory muscle training enhances recovery post-COVID-19: A randomised controlled trial [J]. *Eur Respir J*, 2022, 60 (4): 2103101. DOI: 10.1183/13993003.03101-2021.
- [195] Nagy EN, Elimy DA, Ali AY, et al. Influence of manual diaphragm release technique combined with inspiratory muscle training on selected persistent symptoms in men with post-COVID-19 syndrome: A randomized controlled trial [J]. *J Rehabil Med*, 2022, 54: jrm00330. DOI: 10.2340/jrm.v54.3972.
- [196] Luks AM, Swenson ER. Pulse oximetry for monitoring patients with COVID-19 at home. Potential pitfalls and practical guidance [J]. *Ann Am Thorac Soc*, 2020, 17 (9): 1040-1046. DOI: 10.1513/AnnalsATS.202005-418FR.
- [197] Brigham E, O'Toole J, Kim SY, et al. The Johns Hopkins post-acute COVID-19 team (pact): A multidisciplinary, collaborative, ambulatory framework supporting COVID-19 survivors [J]. *Am J Med*, 2021, 134 (4): 462-467. e461. DOI: 10.1016/j.amjmed.2020.12.009.
- [198] Barker-Davies RM, O'Sullivan O, Senaratne KPP, et al. The Stanford hall consensus statement for post-COVID-19 rehabilitation [J]. *Br J Sports Med*, 2020, 54 (16): 949-959. DOI: 10.1136/bjsports-2020-102596.
- [199] Ostrowska M, Rzepka-Cholasinska A, Pietrzykowski L, et al. Effects of multidisciplinary rehabilitation program in patients with long COVID-19: Post-COVID-19 rehabilitation (per sirio 8) study [J]. *J Clin Med*, 2023, 12(2): 420. DOI: 10.3390/jcm12020420.

(收稿日期:2023-10-10)
(本文编辑:彭芳)

