

· 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 (corona virus disease 2019, COVID-19) “乙类乙管” 常态化防控阶段, 但与COVID-19相关的“长新冠”可以出现全身多系统症状并给患者带来较长期的影响, 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, 为指导临床正确地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

DOI: 10.19871/j.cnki.xfcrbzz.2024.01.016

【中图分类号】R511; R44

Expert consensus on clinical 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】At present, our country has entered the routine control stage of the COVID-19 epidemic. However, “long COVID” associated with COVID-19 may present with multi-system symptoms, leading to enduring effects and introducing new challenges to global public health. In China, consensus is lacking on the diagnosis, treatment, follow-up, and multidisciplinary management of long COVID syndrome. Progress in related diagnostic and therapeutic efforts primarily relies on the collective experiences of various disciplines and hospitals. This consensus is rooted in clinical and foundational research data on long COVID syndrome gathered from both domestic and international sources, supplemented by evidence from evidence-based medicine. It comprehensively addresses aspects such as epidemiology, definition, clinical manifestations in various systems, examinations, diagnosis, treatment, follow-up, and management strategies of long COVID syndrome. We distill 16 recommendations and hope to provide theoretical foundations and practical references to guide the accurate assessment and management of long COVID syndrome in clinical practice.

【Key words】Corona virus disease 2019; Long COVID syndrome; Treatment; Expert consensus

1 概述

COVID-19是由新型冠状病毒引起的一种严重的新发呼吸道病毒性传染病。自COVID-19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, 与COVID-19相关的长新冠 (long COVID) 综合征已成为一个引人注目的公共卫生问题。早在2020年, 不同特定人群的研究发现长新冠的初始患病

率3%~30%^[1-2]。最新的数据显示, 约10%的COVID-19患者中存在长新冠综合征^[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

基金项目: 1. “十四五”国家重点研发计划 (2021YFC2301803); 2. 广东省高水平临床重点专科 (SZGSP011)

通信作者: 卢洪洲, Email: luhongzhou@fudan.edu.cn

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/CD]. 新发传染病电子杂志, 2024, 9 (1): 80-97. Shenzhen Third People's Hospital, National Clinical Research Center for Infectious Diseases, Shenzhen Infectious Disease Quality Control Center. Expert consensus on clinical diagnosis and treatment of long COVID syndrome[J/CD]. Electronic Journal of Emerging Infectious Diseases, 2024, 9 (1): 80-97.

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。

本专家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，提高医疗从业人员对长新冠的认知及理解。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标准^[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	治疗或危害
A	1a	RCT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(无临床研究支持的仅依据基础研究或临床经验的推测)

2 定义

“长新冠”作为一个专业术语，于2020年首次提出，被用于描述COVID-19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。WHO对长新冠定义为：SARS-CoV-2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，且无法用其他诊断进行解释^[10]。美国疾病控制与预防中心采用的定义是：在SARS-CoV-2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存在健康问题^[11]。欧洲临床微生物与感染性疾病学会的定义是：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，且无法用其他原因进行解释^[12]。英国国家卫生与临床研究所则定义为：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]。本专家共识采用WHO对“长新冠”的定义。

“长新冠”的症状非常多样化，可以包括疲劳、呼吸困难、关节疼痛、胸痛、心悸、嗅觉和味觉缺失或减退、脑雾（认知功能障碍）、头痛、肌肉疼痛、持续性咳嗽及消化道症状等，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或系统的复杂疾病，因此，将其称

为长新冠综合征更为恰当。

3 发病机制

新型冠状病毒主要通过血管紧张素转化酶2（angiotensin converting enzyme 2, ACE2）的介导感染细胞，可以感染人体的大部分细胞以及多个器官，如肺、脑、心、肾和胰腺等，并对其造成损伤，诱发相关症状^[15]。临床症状表现为：头痛、认知障碍、失眠、抑郁、肌肉疼痛、胸闷气短等，这主要涉及呼吸系统、神经系统、免疫系统、循环系统等多系统的损伤^[16]。

肺是COVID-19的一个重要靶器官，COVID-19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（fibroblast growth factor, FGF）、血小板衍生生长因子（platelet derived growth factor, PDGF）、转化生长因子- β （transforming growth factor- β , 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，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均为肺部纤维化发生的危险因素^[17]。一项关于COVID-19死亡患者的尸检结果表明，新型冠状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、II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^[21]。同时，新型冠状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^[22]。

新型冠状病毒可以感染神经系统并造成损伤，最终导致神经系统的病变。Meinhardt等^[23]研究表明，在鼻咽部及大脑的不同解剖区域均可检测出新型冠状病毒的核酸与蛋白，同时，病毒具有嗜神经性，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。一项尸检结果表明，在发病后230d时，仍可以在大脑中检测到新型冠状病毒RNA^[24]。另有研究指出，新型冠状病毒可以感染人脑，造成被感染神经元及其周围细胞代谢的显著改变，诱发皮质神经元炎症的发生^[25]。COVID-19导致患者大脑皮质厚度减少、脑血流量降低、脑白质微结构发生变化，变化程度与患

者疾病严重程度呈正相关, 大脑结构的这些改变与记忆、嗅觉、认知障碍及焦虑、抑郁等症状相关^[26]。COVID-19可以导致自主神经功能障碍, 在心脏中可以导致体位性低血压或心动过速综合征^[27-28], 在呼吸系统可以导致呼吸功能障碍^[22]。

COVID-19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^[29]。新型冠状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^[30]。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^[30]。

COVID-19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^[31]。新型冠状病毒的包膜、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^[31-32]。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, 攻击人体内多个器官, 如脑、心、肺、肾等, 造成多种并发症的出现^[33]。有研究表明, 长新冠综合征患者体内血液中淋巴细胞亚群与髓系细胞亚群和非长新冠综合征患者相比存在明显差异, 同时其体液免疫反应明显强于非长新冠综合征患者^[34]。新型冠状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^[35]。

4 临床特点

COVID-19可导致肺部和各种肺外器官系统的急性后遗症^[36], 包括心血管疾病、神经系统和精神障碍、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, 37], 其具体症状和持续时间因人而异^[38]。新型冠状病毒的急性感染症状通常持续数天至数周, 而感染治愈后的长新冠综合征症状却可持续数周、数月甚至数年。长新冠综合征较常见症状为疲劳、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^[39], 还可能有心理障碍(如焦虑、抑郁、创伤后应激障碍)和认知障碍(记忆力和注意力差)等症状^[40-41]。

推荐意见1:

对于COVID-19患者3个月后仍然存在疲劳、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)。

4.1 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、运动能力下降等^[42], 部分甚至可能持续达2年^[43]。呼吸困难是最常见的长新冠综合征相关症状^[42], 22%(95%CI 12%~35%)患者呼吸困难持续至12周甚至更长时间^[44]。咳嗽是长新冠综合征常见症状, 34.0%~42.6%的长新冠综合征患者出现慢性咳嗽^[45-46]。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1min坐立试验氧饱和度下降 $\geq 4\%$ ^[45]; 出院后60d随访时, 高达38.5%的患者不能恢复正常活动^[47]; 出院后6个月随访时, 约1/4患者6min步行距离中位数低于正常参考值^[48]。

长新冠综合征常见肺功能异常, 包括限制性通气功能障碍、弥散功能下降^[47-48], 通常出现在发病时肺部严重受累的患者中^[48-49]。最常见的肺功能异常是弥散功能障碍^[50-51]。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个月时均有所改善^[51-52]。

长新冠综合征部分患者存在包括肺部炎症改变(磨玻璃影和实变)和肺纤维化改变(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^[50], 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、COVID-19严重程度是持续性胸部CT影像异常的高危因素^[50, 53]。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%的患者胸部CT正常, 37.5%的患者出现非肺纤维化改变, 只有4.4%的患者有肺纤维化异常改变, 另外有2.5%的患者出现通气后异常改变(瘢痕性肺气肿和上叶前部支气管扩张); 12个月时, 患者残余肺部异常影像有所改善^[54]。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^[52]。随访287例(其中重症患者56例)COVID-19患者, 发现在发病后61~90d、 $> 90 \sim 120$ d和 > 120 d, 分别有79.56%、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^[55]。一项荟萃分析纳入30个不同严重程度COVID-19患者的研究, 发现随访12个月时, 肺部磨玻璃影改变为34%, 纤维化为32%, 影像学改变并未随时间推移而好转^[51]。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, 而纤维化改变(网状影和牵拉性支气管扩张)不随时间推移而减少^[56], 但随访中肺部纤维化改变并未进展, 提示COVID-19不引起进展性肺纤维化

改变^[57]。

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)。

4.2 心血管系统

COVID-19患者康复后的心血管疾病风险及负担较大^[58]。一项对COVID-19康复患者的研究发现,高达78%的康复患者出现心脏受累^[59]。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等为COVID-19心肌损伤的危险因素^[60]。COVID-19导致的心脏损伤,除了冠状动脉事件外,还与直接心肌损伤即心肌炎相关。与典型的病毒性心肌炎的发生机制相同,COVID-19引起的心肌炎一般也分为以下3个阶段:①急性病毒暴露伴先天性免疫反应期(1~7d);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)^[61-62]。

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。COVID-19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]、体位性心动过速综合征(postural orthostatic tachycardia syndrome, POTS)(患者在无体位性低血压的情况下,安静站立5~10min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30s。体位性低血压的定义是在站立后3min内收缩压至少下降20mmHg或舒张压至少下降10mmHg)。伴随症状包括疲劳和睡眠障碍等。在一项超过50万的COVID-19患者的研究中,有1/3患者至少有1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^[63]。

美国心脏病学会将COVID-19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,即PASC合并心血管疾病(PASC-CVD)及通过标准检查无法解释的患者,即PASC合并心血管症状(PASC-CVS)^[64]。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)。

4.3 神经精神系统

大量研究表明,部分COVID-19患者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^[65]。

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(coronasomnia)”,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)、疾病的严重程度相关(如入住ICU、住院时间长等),还与不少社会因素(如失业等)相关^[66]。据Mazza等^[67]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1733例COVID-19患者出院后6个月的随访发现,失眠患病率为26%^[48]。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、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,44%~70%的COVID-19患者存在疲乏^[68]。我国的研究显示,63%的患者有疲劳或肌无力,可持续6个月(52%)^[48]到1年(20%)^[69]。

精神症状可表现为抑郁(情绪低落、悲伤)、焦虑(担心、恐惧)、创伤后应激障碍综合征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^[70]。女性、青少年和青年人感染新型冠状病毒后容易出现神经精神症状^[71]。Mazza等^[68]对402例COVID-19康复后出院的患者研究发现,患者患有创伤后应激障碍的比例为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、焦虑和创伤后应激障碍综合征的患病率为20%、35%和53%^[72]。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^[73],相关因素有年龄、性别、居住地、不同人群、教育水平、职业、婚姻和合并症等^[74]。

“脑雾”又称认知功能障碍,表现为注意力不集中、失语、健忘等,同时可伴有疲劳、缺乏动力和睡眠障碍等^[75]。“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”^[76]。存在睡眠障碍、情绪问题的长新冠综合征患者发生“脑雾”的风险更高、更严重^[77]。年轻的轻型COVID-19患者也可出现持续的“脑雾”和情感障碍^[78]。

有研究显示,COVID-19后1年,仍有超过20%的患者头痛症状未得到改善^[79-80]。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、紧张性头痛发作等;可伴随疲劳、认知功能障碍、嗅觉减退、失眠等症状;具有反复发作和难治性特点,往往容易转变为慢性头痛^[81]。其危险因素包括COVID-19早期出现头痛、急性期出现高血压、嗅觉减退、免疫功能低下、有偏头痛病史等^[79]。

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^[82]。11.7%~12.2%的COVID-19患者可出现持续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/味觉减退或嗅觉/味觉丧失的患者后续出现了嗅觉/味觉障碍和扭曲^[83]。5.2%~6.4%的患者在COVID-19后4~7个月内出现听力损失^[65]。

4.4 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症或免疫反应相关^[84]。小样本量的研究提示,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^[85]。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^[86]。

4.5 消化系统

COVID-19及长新冠综合征患者均可出现消化系统症状^[87],常见的症状包括腹泻(10%)、腹痛(14%)、味觉减退(17%)、食欲缺乏(20%)、恶心呕吐(6%)、消化不良(20%)和肠易激综合征(17%)^[87]。这些症状的发生、发展及转归通常与COVID-19急性期的临床分型无关^[87]。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)”^[88]。来自COVID-19患者的临床队列研究证据表明,新型冠状病毒可能在胃肠道中形成持续感染,也可能造成肠道微生物生态失调等,这些机制可能影响消化道长新冠综合征的发生和发展^[89]。

COVID-19患者的早期观察研究报道了肝脏表现,从无症状的转氨酶升高到肝功能失代偿^[90]。一项研究显示,14%~53%的COVID-19患者出现肝功能异常^[91],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^[92]。然而,有研究提示,约13.2%的患者在COVID-19急性期过后仍可检测到肝功能异常^[93],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、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COVID-19后胆道病(post-COVID-19 cholangiopathy, PCC)的新型临床综合征^[94-95],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COVID-19后诱发的免疫性肝损伤机制有关。

4.6 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、性激素轴均可受损。Urhan等^[96]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(growth hormone, GH)水平较低。

一项研究发现,肾上腺受累尤其是肾上腺功能不全的COVID-19患者,很少影响到患者的临床转归,COVID-19对肾上腺没有长期影响^[97]。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,并未出现原发性肾上腺皮质功能减退症现象^[98]。

Lisco等^[99]的研究指出,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(nonthyroidal illness syndrome, NTIS)[表现为低游离三碘甲状腺原氨酸(free triiodothyronine, FT3)、高反T3、低/正常促甲状腺素(thyroid stimulating hormone, TSH)或低FT4水平]^[100]、亚急性甲状腺炎(subacute thyroiditis, SAT)^[101],可发生在COVID-19急性期和恢复期^[102]。NTIS在住院的COVID-19患者中很常见,但往往在康复后消失。现有证据并未表明COVID-19对甲状腺有长期影响^[102]。

COVID-19可能增加糖尿病的发病风险。

Montefusco等^[103]发现,在入院期间,46%的COVID-19患者血糖升高,而他们之前没有任何既往病史或糖尿病问题。Xie和Al-Aly^[39]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,血糖异常的发生率恢复到了入院前的水平^[104]。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,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^[105]。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等^[106]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差异无统计学意义。

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,BMI大于30kg/m²较BMI18.5~25kg/m²的患者出现长新冠综合征的风险增加10%^[107]。

Xu等^[108]发现COVID-19后1年时,感染过新型冠状病毒的患者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(年龄在18~30岁)的研究表明,与未感染新型冠状病毒的对照组相比,确诊为COVID-19的患者在180d后血脂异常的风险增加^[109]。

4.7 泌尿生殖系统

4.7.1 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住院患者中有超过一半发生了AKI^[110-111],疾病越重,发生AKI概率越高^[111]。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(estimated glomerular filtration rate, eGFR)依然持续下降,且较非COVID-19相关AKI患者下降速度更快^[112]。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^[113]。

此外,LUTS在COVID-19患者中也不罕见,一项回顾性研究发现,3%~5%的COVID-19患者出现了LUTS,部分患者还可以出现膀胱出血及急性尿潴留^[114],另外还有研究发现,有些患者康复后症状长期存在^[115]或症状加重^[116]。

4.7.2 生殖系统 勃起功能障碍(erection dysfunction, ED)是COVID-19男性患者报告的最

常见的性功能障碍。新型冠状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^[117]。此外,睾丸的损伤和COVID-19相关的情绪障碍(如抑郁和焦虑)也可能导致ED的发生发展^[118]。新型冠状病毒入侵可能导致睾丸炎和附睾炎^[119]。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、精子形态异常^[120]。

COVID-19影响月经期间的卵巢激素产生和子宫内膜反应^[121],导致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^[122]。

4.8 风湿免疫系统

COVID-19可能诱发患者自身免疫反应,部分患者COVID-19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 功能有潜在的长期影响^[123]。关节痛主要在膝关节、踝关节和肩关节,肌痛主要在小腿、手臂和肩胛带^[124]。关节痛的流行病学研究差异很大,不同研究中患病率为3.8%~61%^[125]。多项研究提示COVID-19后炎症性关节炎可表现为不同表型,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^[126-127];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^[128]。其中膝关节、踝关节和腕关节是最常受累的关节^[19]。

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,一项来自美国的404例患者的研究提示,19.8%患者在COVID-19康复后确诊纤维肌痛综合征,其中女性、感染新型冠状病毒时出现呼吸困难是发生纤维肌痛的独立危险因素^[130]。而另一项来自意大利的研究纳入了616例患者,其中189例在COVID-19恢复后6个月出现纤维肌痛综合征,而男性、肥胖则为独立危险因素^[123]。

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(antinuclear antibody, ANA)、抗磷脂抗体(antiphospholipid antibody, APL)、抗胞浆中性粒细胞抗体(antineutrophil cytoplasmic antibody, 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(rheumatoid factor, RF)、抗环瓜氨酸抗体(cyclic citrullinated peptide,

CCP)等,这些抗体的阳性与临床预后、血栓形成、呼吸频率升高、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^[131-132]。新型冠状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^[35, 133]。目前对自身抗体阳性持续时间仍缺乏相应的认知和研究^[134]。

COVID-19患者新发的自身免疫性疾病相对少见,相关报告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、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、动脉硬化、干燥综合征和成人Still病等自身免疫相关性疾病^[135-136]。

5 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。

5.1 病毒因素

不同的新型冠状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株者长新冠综合征的发生率是10.8%,感染Omicron株者的发生率为4.5%^[137]。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。

5.2 临床因素

危重症、机械通气、多器官损害等均与长新冠综合征的发生相关^[138-140]。合并症及其他相关不良因素也与长新冠综合征相关,包括慢性阻塞性肺疾病、哮喘、药物滥用、焦虑、抑郁、学习障碍和偏头痛等^[107, 138, 140-143]。另外,二次感染、吸烟、肥胖也是独立的高危因素,在COVID-19的第1周出现5种以上的症状与长新冠综合征发生相关^[107, 140, 142-143]。

5.3 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, 107, 139, 141-144]。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长而增加^[1, 141-142],一项针对成人和儿童的队列研究发现,出院后6个月时长新冠综合征的患病率在成人中为50%,儿童中为20%;12个月时,在成人和儿童中分别降低到34%和11%^[141]。另有研究显示,长新冠综合征发生率从18~49岁的9.9%上升到≥70岁的21.9%^[142]。但一项针对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^[145]。

5.4 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,这一点在老年患者中尤其明显^[146],甚至接种疫苗也无法减弱多次感染的影响^[147]。在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^[148]。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^[149]。

5.5 新型冠状病毒疫苗接种状态

新型冠状病毒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风险是未接种者的一半^[146, 150]。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剂次疫苗者,发生长新冠综合征的风险降低了41%^[148]。

5.6 早期抗新型冠状病毒治疗

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5d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^[151]。

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型冠状病毒治疗以减少长新冠综合征的发生(B3a)。

6 辅助检查

6.1 实验室检查

除了血常规、红细胞沉降率(erythrocyte sedimentation rate, ESR)、生化(血糖、糖化血红蛋白、肌酐、电解质、肝功能、肌酸激酶(creatine kinase, CPK)、铁蛋白、乳酸脱氢酶)、凝血和炎症标志物[D-二聚体、C反应蛋白、白细胞介素-6(interleukin-6, IL-6)]、维生素标志物(25-OH维生素D、维生素B₁₂)、自身抗体[抗CCP抗体、ANA、抗可溶性抗体(extractable nuclear antigen, ENA)、抗心磷脂抗体(anti cardiolipin antibody, ACA)、针对中枢神经系统抗原的自身抗

体]、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细胞活性,如分泌IL-4/IL-6的T细胞、非经典单核细胞、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EB病毒(Epstein-Barr virus, EBV) IgG、半乳糖凝集素(galectin-1)、增殖诱导配体(a proliferation inducing ligand, 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K最近邻(K-nearest neighbour, KNN)区分准确率达94%^[34],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、单核细胞趋化蛋白-1(monocyte chemotactic protein-1, MCP-1)和肿瘤坏死因子 α (tumor necrosis factor- α , 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抗体滴度升高)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(glial fibrillary acidic protein, GFAP)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^[150]。

6.2 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,如磨玻璃影改变和纤维条纹阴影^[152];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^[153];脑磁共振成像评估神经系统病变。

7 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要点包括^[154]:曾确诊COVID-19,症状在感染新型冠状病毒3个月后仍持续存在或新发,症状持续2个月以上,既往未曾有类似症状等。

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)。

7.1 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分钟步行试验(6-min

walk test, 6MWT)等相关检查后初步判断,必要时进一步完善胸部高分辨计算机断层扫描(high-resolution CT scan, HRCT)、计算机断层扫描肺血管造影等协助诊断^[155]。在排除包括哮喘、慢性咳嗽、慢性阻塞性肺疾病、肺栓塞、间质性肺病等肺部基础疾病,以及继发感染等后做出诊断^[53, 156]

推荐意见6:

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

7.2 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、C反应蛋白、ESR;②十二导联或十八导联心电图;③超声心动图;④24或48h动态心电图;⑤胸部CT;⑥必要时行肺功能检查^[64]。对于站立时心悸或头晕、怀疑有体位性低血压的患者,应测量卧位和立位血压及心率。运动不耐受及体位性心动过速综合征的患者,可行10min的站立试验,以评估血压和心率的动态变化。在没有体位性低血压的情况下,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、肺栓塞等疾病以明确是否有PASC-CVD,另心脏磁共振(cardiovascular magnetic resonance, CMR)是诊断心脏受累的最敏感的成像方式^[64],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^[157],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^[158]。

推荐意见7:

对于COVID-19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)。

7.3 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: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（Pittsburgh sleep quality index, PSQI）、睡眠障碍评定量表（sleep dysfunction rating scale, SDRS）、Epworth嗜睡量表（Epworth sleeping scale, ESS）、失眠严重指数量表（insomnia severity index, ISI）、清晨型-夜晚型量表（morningness-eveningness questionnaire, MEQ）、睡眠不良信念与态度量表（dysfunctional beliefs and attitudes about sleep, DBAS）对睡眠情况进行主观测评；通过多导睡眠图（polysomnography, PSG）、多次睡眠潜伏期试验（multiple sleep latency test, 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自我感觉疲劳量表。采用焦虑自评量表、汉密尔顿焦虑量表等评估焦虑程度。采用抑郁自评量表、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（mini-mental state examination, MMSE）、蒙特利尔认知评估量表（Montreal cognitive assessment, MoCA）、临床痴呆评定量表等评估认知功能障碍的程度。头痛程度评估可选用语言评价量表（verbal description scale, VDS）、修订版面部表情疼痛量表（faces pain scale-revised, FPS-R）、主诉疼痛程度分级法（verbal rating scale, VRS）、视觉模拟评分法（visual analogue scale, VAS）、数字分级评分法（numerical rating scale, NRS）。④完善血（血常规、生化、凝血、炎症标志物、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、寡克隆区带（oligoclonal band, OCB）]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、岛叶和嗅觉皮质、大脑皮质灰质变薄^[159]。脑正电子发射断层扫描（positron emission computed tomography, PET）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（ γ -aminobutyric acid, GABA）能使脑皮质回路受损^[160]。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、吸烟）的患者应完善头颈动脉CT血管成像（CT angiography, CTA）、磁共振血管造影（magnetic resonance angiography, MRA）、经颅多普勒（transcranial doppler, 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、风湿免疫相关抗体等检查，以及脑脊液检查（常规、生化、病原学、脑炎相关抗体、OCB等）和头部MRI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）。

7.4 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型冠状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。

8 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）。

8.1 呼吸系统长新冠综合征的治疗

对于症状轻（如呼吸困难Borg自我感觉疲劳量表评分 ≤ 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自我感觉疲劳量表评分 > 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，建议呼吸科做进一步检查并考虑行肺康复治疗^[161]。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, 症状及影像显示的炎症及肺纤维化改变均得到明显改善^[162]。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^[163]。一项单中心随机试验对比了泼尼松低剂量(10mg)和高剂量(40mg)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^[164]。有研究提示, 在COVID-19早期使用激素, 患者可以获得症状和影像学上的改善^[165]。此外, 经验性吸入激素可能是长新冠综合征咳嗽可选择的治疗方法^[166]。以上临床试验提示激素可能有助于患者症状及影像显示的炎症及纤维化改善, 但仍需大型、多中心临床试验的证据进一步支持。

对于COVID-19后肺纤维化, 抗纤维化治疗可能是有利的^[138], 但是目前存在争议^[167]。一项小型随机前瞻性研究发现吡非尼酮和尼达尼布均能改善COVID-19后肺纤维化的肺部影像及肺功能^[168-169]。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(forced vital capacity, FVC)、第1秒用力呼气量(forced expiratory volume in one second, FEV₁)、总肺活量(total lung capacity, TLC)和一氧化碳弥散量(diffusing capacity, DLCO)或无显著改善^[170]。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有临床获益(C4)。

8.2 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, 制定个性化康复方案。

对心悸明显的患者, 可加入低剂量的 β 受体阻滞剂(如比索洛尔、美托洛尔、普萘洛尔)或非二氢吡啶类钙通道阻滞剂(如地尔硫草、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^[64]。

对于胸痛的患者, 如排除缺血性心脏病,

可考虑予非甾体抗炎药(non-steroidal anti-inflammatory drug, NSAID)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^[64, 171]。甜菜根提取物可在运动前1h服用, 以达到最大的血管扩张, 精氨酸可以4mg, 2次/d的剂量服用^[64]。

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。

8.3 神经精神系统长新冠综合征的治疗

8.3.1 肌无力 若明确是COVID-19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治疗。

8.3.2 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眠药物治疗。

8.3.3 疲乏 ①认知疗法^[172-173]: 帮助患者正确认知COVID-19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^[173]: 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^[174]。④药物治疗: 辅酶Q10和 α -硫辛酸可能改善疲乏症状^[175]。⑤目前暂无证据证明激素治疗有效。

8.3.4 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: 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。

8.3.5 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COVID-19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。

8.3.6 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^[176]。

8.3.7 其他 COVID-19后患者嗅觉下降或消退,其治疗可通过接触气味香精或油,以及气味识别进行嗅觉训练^[177]。

推荐意见12:

长新冠综合征患者精神神经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,辅抗焦虑、镇静催眠药物治疗(C4)。

8.4 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。体重严重减轻和持续食欲缺乏的患者进行营养咨询。明确为原发性胆汁性胆管炎的患者建议给予熊去氧胆酸治疗^[178],当PCC进展为严重肝功能失代偿,需要进入肝移植等候队列^[179]。

8.5 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%^[180]。

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^[181]。建议对于有乏力、食欲减退、恶心、腹泻、体重减轻、低血压、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^[182]。

推荐意见13:

二甲双胍可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、体重减轻、低血压、低钠血症的患者,应考虑肾上腺皮质功能减退症的可能,使用糖皮质激素进行治疗(D5)。

8.6 风湿免疫系统的长新冠综合征的治疗

大多使用NSAID或激素治疗关节痛、肌痛及关节炎。激素可通过局部、口服、关节内或肌肉注射给药^[183-184]。对NSAID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^[185]。改善病情的抗风湿药(disease-modifying anti-rheumatic drugs, DMARD),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^[186],或用于新发风湿性疾病如类风湿关节炎、银屑病关节炎^[127, 187]。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^[188]。

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NSAID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(3b)。

8.7 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/或创伤后应激障碍综合征的患者,转至精神科评估症状的严重程度并确定治疗方案^[189]。

9 管理策略

9.1 公众自我康复训练

一项观察性前瞻性研究发现6周的呼吸康复改善了COVID-19患者呼吸功能、6min步行距离、生活质量和焦虑状态^[190]。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患者的呼吸困难症状和胸部不适症状,提高了患者呼吸肌力量和有氧运动耐力^[191]。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6min步行距离^[192]。

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)。

9.2 随访监测

9.2.1 心肺功能随访监测 有呼吸道症状的COVID-19患者可使用家庭脉搏血氧仪监测,但尚需进一步证据支持^[193-194]。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线摄影,使用脉搏血氧计监测血氧水平^[44]。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线摄影检查,并根据临床判断考虑PFT、六分钟步行试验、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、C反应蛋白、十二导联心电图、超声心动图、动态心电图等检查。可进行10min的站立试验评估血压和心率的动态变化;六分钟步行试验评估心肺功能。CMR是诊断心脏

受累、排除缺血和早期心肌病的最敏感方法^[64,157], 仍有怀疑者, 可考虑行心内膜下心肌活检^[158]。

9.2.2 心理健康及认知功能监测 采用焦虑自评量表、汉密尔顿焦虑量表等评估焦虑及抑郁程度。选用MMSE、MoCA、临床痴呆评定量表等评估认知功能障碍的程度。可通过匹兹堡睡眠质量指数和PSG对睡眠质量进行评估。

9.3 多学科康复管理 伦敦国家健康与护理卓越研究所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^[44]。英国Stanford Hall关于COVID-19后康复的共识强调了以患者为中心的整体康复的重要性^[195]。一项前瞻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; 90min, 每周3次)、教育(30min, 每周3次)和团体心理治疗(30min, 每周1次), 约80%的患者呼吸困难改善, 6min步行距离增加, 体能得到了提升^[196]。

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)。

10 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需进一步研究; ③新型冠状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志物; 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未来的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传教育。

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)

参加共识制定的专家 蒋荣猛(首都医科大学附属北京地坛医院)、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科)、仪洪洋(深圳市第三人民医院神经病学研究所)、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学研究所)、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科)、彭劼(南方医科大学南方医院感染科)、徐凯进(浙江大学医学院附属第一医院感染科)、张复春(广州市第八人民医院肝病科)、夏瑾瑜(中山大学附属第五医院感染科)、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, OGNANOVA K, et al. Prevalence and correlates of long COVID symptoms among us adults[J]. JAMA Netw Open, 2022, 5(10): e2238804.
- [2] KREIER F. Long-COVID symptoms less likely in vaccinated people, israeli data say[J]. Nature, 2022. Epub ahead of print.
- [3] BALLERIN 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.
- [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.
- [5] BULL-OTTERSON L. Post-COVID conditions among adult COVID-19 survivors aged 18-64 and ≥65 years — united states, march 2020 - november 2021[EB/OL]. MMWR Morb Mortal Wkly Rep 71, 713 (2022).
- [6] AL-ALY Z, BOWE B, XIE Y. Long COVID after breakthrough sars-cov-2 infection[J]. Nat Med, 2022, 28(7):1461-1467.
- [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.
- [8] PHILLIPS B BC, SACKETT D, ET AL. Oxford centre for evidence-based medicine: levels of evidence (march 2009). oceb, 2009[EB/OL]. [2009-06-11]. <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.
- [10] WORLD HEALTH ORGANIZATION. A clinical case definition of post COVID-19 condition by a Delphi consensus, 6 October 2021. World Health Organization[EB/OL]. <https://iris.who.>

- int/handle/10665/345824. Licence: CC BY-NC-SA 3.0 IGO.
- [11] CENTERS FOR DISEASE CONTROL AND PREVENTION. Long COVID or Post-COVID Conditions [EB/OL]. [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.
 - [13] VENKATESAN P. Nice guideline on long COVID[J]. Lancet Respir Med, 2021, 9(2):129.
 - [14] HUANG L, YAO Q, GU X, et al. 1-year outcomes in hospital survivors with COVID-19: A longitudinal cohort study[J]. Lancet, 2021, 398(10302):747-758.
 - [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.
 - [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.
 - [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.
 - [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.
 - [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.
 - [20] HANTASH BM, ZHAO L, KNOWLES JA, et al. Adult and fetal wound healing[J]. Front Biosci, 2008, 13:51-61.
 - [21] 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.
 - [22] 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.
 - [23] MEINHARDT J, RADKE J, DITTMAYER C, et al. Olfactory transmembrane 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.
 - [24] 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.
 - [25] 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.
 - [26] 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.
 - [27] 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.
 - [28] BLITSHTSEY 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.
 - [29] REINDL-SCHWAIGHOFER R, HÖDLMOSE S, DOMENIG O, et al. The systemic renin-angiotensin system in COVID-19[J]. Sci Rep, 2022, 12(1):20117.
 - [30] 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.
 - [31] PALUDAN SR, MOGENSEN TH. Innate immunological pathways in COVID-19 pathogenesis[J]. Sci Immunol, 2022, 7(67): eabm5505.
 - [32] DAVITT E, DAVITT C, MAZER MB, et al. COVID-19 disease and immune dysregulation[J]. Best Pract Res Clin Haematol, 2022, 35(3):101401.
 - [33] GALEOTTI C, BAYRY J. Autoimmune and inflammatory diseases following COVID-19[J]. Nat Rev Rheumatol, 2020, 16(8):413-414.
 - [34] KLEIN J, WOOD J, JAYCOX J, et al. Distinguishing features of long COVID identified through immune profiling[J]. Nature, 2023, 623(7985):139-148.
 - [35] KANDUC D. From anti-sars-cov-2 immune responses to COVID-19 via molecular mimicry[J]. Antibodies (Basel), 2020, 9(3): 33.
 - [36] 廖康生, 卢洪洲. 新型冠状病毒奥密克戎变异株的研究进展: 对其科学防控措施的启示[J/CD]. 新发传染病电子杂志, 2022, 7(1):1-5.
 - [37] AL-ALY Z, XIE Y, BOWE B. High-dimensional characterization of post-acute sequelae of COVID-19[J]. Nature, 2021, 594(7862):259-264.
 - [38] 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. 深圳市成人新型冠状病毒奥密克戎变异株感染重症临床救治专家共识[J/CD]. 新发传染病电子杂志, 2023, 8(1):93-101.
 - [39] 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.
 - [40] XIE Y, XU E, AL-ALY Z. Risks of mental health outcomes in people with COVID-19: Cohort study[J]. BMJ, 2022, 376: e068993.
 - [41] XU E, XIE Y, AL-ALY Z. Long-term neurologic outcomes of COVID-19[J]. Nat Med, 2022, 28(11):2406-2415.
 - [42] NALBANDIAN A, SEHGAL K, GUPTA A, et al. Post-acute COVID-19 syndrome[J]. Nat Med, 2021, 27(4):601-615.
 - [43] NUNEZ I, GILLARD J, FRAGOSO-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.
 - [44] NATIONAL INSTITUTE FOR HEALTH AND CARE EXCELLENCE. COVID-19 rapid guideline: Managing the long-term effects of COVID-19[EB/OL]. [2021-12-08]. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33555768/>.
 - [45] 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.
- [46] 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.
- [47] 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.
- [48] 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.
- [49] 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.
- [50] 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.
- [51] 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.
- [52] 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.
- [53] JOHNSTON J, DORRIAN D, LINDEN D, et al. Pulmonary sequelae of COVID-19: Focus on interstitial lung disease[J]. *Cells*, 2023, 12(18):2238.
- [54] 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.
- [55] 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.
- [56] 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.
- [57] 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.
- [58] XIE Y, XU E, BOWE B, et al. Long-term cardiovascular outcomes of COVID-19[J]. *Nat Med*, 2022, 28(3):583-590.
- [59] 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.
- [60] 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.
- [61] AMMIRATI E, VARRENTI M, VERONESE 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.
- [62] TSCHOPE 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.
- [63] ELLIOTT J, WHITAKER M, BODINIER B, et al. Predictive symptoms for COVID-19 in the community: React-1 study of over 1 million people[J]. *PLoS Med*, 2021, 18(9):e1003777.
- [64] GLUCKMAN TJ, BHAVE 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.
- [65] 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.
- [66] GONZALEZ-ANDRADE F. Post-COVID-19 conditions in ecuadorian patients: An observational study[J]. *Lancet Reg Health Am*, 2022, 5:100088.
- [67] 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.
- [68] TOWNSEND L, DYER AH, JONES K, et al. Persistent fatigue following SARS-CoV-2 infection is common and independent of severity of initial infection[J]. *PLoS One*. 2020, 15(11):e0240784.
- [69] 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.
- [70] 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.
- [71] HERRMAN H, PATEL V, KIELING C, et al. Time for united action on depression: A lancet-world psychiatric association commission[J]. *Lancet*, 2022, 399(10328):957-1022.
- [72] 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.
- [73] 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.
- [74] ZHU C, ZHANG T, LI Q, et al. Depression and Anxiety During the COVID-19 Pandemic: Epidemiology, Mechanism, and Treatment[J]. *Neurosci Bull*, 2023, 39(4):675-684.
- [75] 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.
- [76] KUBOTA T, KURODA N, SONE D. Neuropsychiatric aspects of long COVID: A comprehensive review[J]. *Psychiatry Clin Neurosci*, 2023, 77(2):84-93.
- [77] 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.
- [78] MANUKYAN P, DEVIATERIKOVA 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.
- [79] 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.
- [80] 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.
- [81] CARONNA E, BALLVE A, LLAURADO A, et al. Headache: A striking prodromal and persistent symptom, predictive of COVID-19 clinical evolution[J]. *Cephalalgia*, 2020, 40(13):1410-1421.
- [82] 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.
- [83] 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.
- [84] 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.
- [85] 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.
- [86] KEKLICEK 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.
- [87] 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.
- [88] 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.
- [89] LIU Q, MAK JWY, SU Q, et al. Gut microbiota dynamics in a prospective cohort of patients with post-acute COVID-19 syndrome[J]. *Gut*, 2022, 71(3):544-552.
- [90] CAI Q, HUANG D, YU H, et al. COVID-19: Abnormal liver function tests[J]. *J Hepatol*, 2020, 73(3):566-574.
- [91] JOTHIMANI D, VENUGOPAL R, ABEDIN MF, et al. COVID-19 and the liver[J]. *J Hepatol*, 2020, 73(5):1231-1240.
- [92] 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.
- [93] 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.
- [94] CABALLERO-ALVARADO J, ZAVALTA CORVERA C, MERINO BACILIO B, et al. Post-COVID cholangiopathy: A narrative review[J]. *Gastroenterol Hepatol*, 2023, 46(6):474-482.
- [95] 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.
- [96] 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.
- [97] OGUZ SH, YILDIZ BO. Endocrine disorders and COVID-19[J]. *Annu Rev Med*, 2023, 74:75-88.
- [98] CLARKE SA, PHYLLACTOU 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.
- [99] 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.
- [100] 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.
- [101] 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.
- [102] 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.
- [103] 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.
- [104] 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.
- [105] D'SOUZA D, EMPRINGHAM J, PECHLIVANOGLU 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.
- [106] FERNANDEZ-DE-LAS-PENAS 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.
- [107] 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.
- [108] 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.

- [109] 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(12178):1694-1702.
- [110] 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.
- [111] 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.
- [112] 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.
- [113] 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.
- [114] 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.
- [115] 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.
- [116] SELVI I, DONMEZ MI, ZIYLAN 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.
- [117] 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.
- [118] 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.
- [119] 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.
- [120] HAJIZADEH MALEKI B, TARTIBIAN B. COVID-19 and male reproductive function: A prospective, longitudinal cohort study[J]. *Reproduction*, 2021, 161(3):319-331.
- [121] 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.
- [122] 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.
- [123] 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.
- [124] 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.
- [125] CIAFFI J, MELICONI R, RUSCITTI P, et al. Rheumatic manifestations of COVID-19: a systematic review and meta-analysis[J]. *BMC Rheumatol*, 2020, 4:65.
- [126] 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.
- [127] MUKARRAM MS, ISHAQ GHOURI M, SETHAR S, et al. COVID-19: An emerging culprit of inflammatory arthritis[J]. *Case Rep Rheumatol*, 2021, 2021:6610340.
- [128] 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.
- [129] 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.
- [130] 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.
- [131] 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.
- [132] 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.
- [133] 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.
- [134] SAPKOTA HR, NUNE A. Long COVID from rheumatology perspective - a narrative review[J]. *Clin Rheumatol*, 2022, 41(2):337-348.
- [135] LIU Y, SAWALHA AH, LU Q. COVID-19 and autoimmune diseases[J]. *Curr Opin Rheumatol*, 2021, 33(2):155-162.
- [136] 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.
- [137] 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.
- [138] CROOK H, RAZA S, NOWELL J, et al. Long COVID-mechanisms, risk factors, and management[J]. *BMJ*, 2021, 374: n1648.
- [139] GEBHARD CE, SÜTSCH C, GEBERT P, et al. Impact of sex and gender on post-COVID-19 syndrome, Switzerland, 2020[J]. *Euro Surveill*, 2024, 29(2):2300200.
- [140] 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.
- [141] 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.
- [142] SUDRE CH, MURRAY B, VARSAVSKY T, et al. Attributes and predictors of long COVID[J]. *Nat Med*, 2021, 27(4):626-631.
- [143] 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.
- [144] 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.
- [145] 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.
- [146] ANTONELLI M, PENFOLD RS, CANAS LDS, et al. SARS-CoV-2 infection following booster vaccination: Illness and symptom profile in a prospective, observational community-based case-control study[J]. *J Infect*. 2023, 87(6):506-515.
- [147] 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.
- [148] 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.
- [149] 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.
- [150] DAVIS HE, MCCORKELL L, VOGEL JM, et al. Long COVID: Major findings, mechanisms and recommendations[J]. *Nat Rev Microbiol*, 2023, 21(3):133-146.
- [151] 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.
- [152] 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.
- [153] 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.
- [154] 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.
- [155] RAGHU G, WILSON KC. COVID-19 interstitial pneumonia: Monitoring the clinical course in survivors[J]. *Lancet Respir Med*, 2020, 8(9):839-842.
- [156] 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.
- [157] 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.
- [158] 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.
- [159] 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.
- [160] 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.
- [161] 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.
- [162] 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.
- [163] 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):10.
- [164] DHOORIA 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.
- [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.
- [166] 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.
- [167] HIRAWAT R, JAIN N, ASLAM SAIFI M, et al. Lung fibrosis: Post-COVID-19 complications and evidences[J]. *Int Immunopharmacol*, 2023, 116:109418.
- [168] DHOORIA 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.
- [169] 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.
- [170] 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.
- [171] 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]. *中华心血管病杂志(网络版)*, 2023, 6(1):1-22.
- [172] 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.
- [173] 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.
- [174] FENG BW, RONG PJ. Acupoint stimulation for long COVID: A promising intervention[J]. *World J Acupunct Moxibustion*, 2023. Online ahead of print.
- [175] 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.
- [176] SISÓ-ALMIRALL A, BRITO-ZERÓN P, CONANGLA FERRÍN L, et al. Long COVID-19: Proposed Primary Care Clinical Guidelines for Diagnosis and Disease Management[J]. *Int J Environ Res Public Health*, 2021, 18(8):4350.
- [177] 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.
- [178] RODRIGUEZ LUGO DA, CORONADO TOVAR JJ, SOLANO VILLAMARIN 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.
- [179] 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.
- [180] 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.
- [181] 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.
- [182] 中华医学会内分泌学分会. 垂体疾病COVID-19临床应对指南[J]. *内科理论与实践*, 2023, 1:18-21.
- [183] 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.
- [184] ONO K, KISHIMOTO M, SHIMASAKI T, et al. Reactive arthritis after COVID-19 infection[J]. *RMD Open*, 2020, 6(2):e001350.
- [185] 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.
- [186] CHEETI A, CHAKRABORTY RK, RAMPHUL K. Reactive Arthritis. In *StatPearls*[M]. London: StatPearls Publishing, 2023.
- [187] GULLE S, EREZ Y, KARAKAS A, et al. How has the COVID-19 pandemic affected our rheumatology patients using biological/targeted DMARDs?[J]. *J Infect Dev Ctries*, 2023, 17(7):944-952.
- [188] ALIVERNINI S, CINGOLANI A, GESSI M, et al. Comparative analysis of synovial inflammation after SARS-CoV-2 infection[J]. *Ann Rheum Dis*, 2021, 80(6):e91.
- [189] HUANG J, HUANG ZT, SUN XC, et al. Mental health status and related factors influencing healthcare workers during the COVID-19 pandemic: A systematic review and meta-analysis[J]. *PLoS One*, 2024, 19(1):e0289454.
- [190] 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.
- [191] 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.
- [192] 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.
- [193] 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.
- [194] 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.
- [195] 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.
- [196] OSTROWSKA M, RZEPKA-CHOLASINSKA A, PIETRZYKOWSKI L, et al. Effects of multidisciplinary rehabilitation program in patients with long COVID-19: Post-COVID-19 rehabilitation (PCR SIRIO 8) study[J]. *J Clin Med*, 2023, 12(2): 420.

【收稿日期】 2023-12-26