

肺炎诊疗研究进展

Huiqi Sun^{1*}, Jiuxi Liu²

¹ 赤峰市妇产医院 内蒙古赤峰

² 赤峰学院附属医院手术室 内蒙古赤峰

【摘要】自由严重急性呼吸综合征冠状病毒 2 (SARS-CoV-2) 引起的 2019 年冠状病毒病 (COVID-19) 爆发以来, 已报告了数亿例病例。尽管 COVID-19 最初被认为是一种急性呼吸道疾病, 但最近的证据表明, 一系列复杂的临床表现和潜在的长期后遗症——例如持续疲劳、腹泻、呼吸困难、运动耐受性有限、内分泌异常、味觉和嗅觉功能障碍以及抑郁——可能影响所有 COVID-19 患者, 无论病情严重程度如何。这些表现统称为长期 COVID, 包括影响多个系统的 200 多种症状。长期 COVID 的发病机制仍不清楚, 诊断通常依赖于无法归因于任何其他疾病的症状, 以及血液检查和影像学检查。然而, 目前的诊断和治疗方法还不够充分。一些相关药物已进入临床试验, 基于症状的干预措施也已到位, 但缺乏对长期 COVID 诊断和干预研究成果的有效整合。本文总结了当前长效 COVID-19 的诊疗策略, 并提出了有效的治疗方法和相应的建议。

【关键词】长期 COVID; COVID-19 急性后遗症; COVID-19; 诊断; 临床特征; 治疗措施; 管理策略; 运动疗法; 营养素; 传统中医; 针灸; 综述

【收稿日期】2024 年 9 月 25 日

【出刊日期】2024 年 11 月 14 日

【DOI】10.12208/j.jmi.20240005

Advances in Research on the Diagnosis and Treatment of Long COVID-19

Huiqi Sun^{1*}, Jiuxi Liu²

¹Chifeng City Maternity Hospital, Chifeng, Inner Mongolia

²Operating Room, Affiliated Hospital of Chifeng University, Chifeng, Inner Mongolia

【Abstract】 Since the outbreak of Coronavirus Disease 2019 (COVID-19), caused by the Severe Acute Respiratory Syndrome Coronavirus 2 (SARS-CoV-2), hundreds of millions of cases have been reported. Although COVID-19 was initially considered an acute respiratory disease, recent evidence suggests that a complex array of clinical manifestations and potential long-term sequelae—such as persistent fatigue, diarrhea, dyspnea, limited exercise tolerance, endocrine abnormalities, taste and smell dysfunction, and depression—may affect all COVID-19 patients, regardless of disease severity. These manifestations, collectively referred to as Long COVID, encompass over 200 symptoms affecting multiple systems. The pathogenesis of Long COVID remains unclear, and diagnosis typically relies on symptoms not attributable to any other disease, alongside blood tests and imaging. However, current diagnostic and treatment approaches are inadequate. Some related drugs have entered clinical trials, and symptom-based interventions are in place, but there is a lack of effective integration of research findings on Long COVID diagnosis and interventions. This article summarizes the current diagnostic and therapeutic strategies for Long COVID, proposing effective remedies and corresponding recommendations.

【Keywords】 Long COVID; Post-Acute Sequelae of COVID-19; COVID-19; Diagnosis; Clinical Features; Treatment Measures; Management Strategies; Exercise Therapy; Nutrients; Traditional Chinese Medicine; Acupuncture; Review

*通讯作者: Huiqi Sun

注: 本文于 2024 年发表在 International Journal of Clinical and Experimental Medicine Research 期刊 8 卷 3 期, 为其授权翻译版本。

介绍

自 2019 年 COVID-19 大流行开始以来,全球已记录了超过 7.7 亿例 COVID-19 病例和超过 690 万人死亡^[1]。COVID-19 的病原体是严重急性呼吸综合征冠状病毒 2 (SARS-CoV-2), 该病毒通过与血管紧张素转换酶 2 (ACE2) 结合进入宿主细胞^[2]。随后, SARS-CoV-2 复制并导致多个器官和组织损伤, 导致一系列复杂的临床表现^[3]和潜在的长期后遗症。

长期 COVID, 也称为持续性症状性 COVID-19 和 COVID-19 急性后遗症 (PASC), 定义为 COVID-19 症状持续 4 至 12 周或急性后遗症持续超过 12 周且不能归因于任何其他疾病。它是一种多系统疾病, 无论疾病的初始严重程度如何都可能发生。保守估计, 长期 COVID 的全球患病率为 43%, 其中亚洲为 51%, 欧洲为 44%, 北美为 31%。感染后 30、60、90 和 120 天的全球患病率估计分别为 37%、25%、32%和 49%。

危险因素可能包括女性、2 型糖尿病、潜在病原体、特异性自身抗体、结缔组织病、注意力缺陷多动障碍 (ADHD)、慢性荨麻疹、过敏性鼻炎、吸烟史和肥胖, 但三分之一的长期 COVID 患者没有可识别的先前存在的疾病。长期 COVID 包含多种不良后果, 常见的新发疾病包括心血管、血栓和脑血管疾病、2 型糖尿病、肌痛性脑脊髓炎/慢性疲劳综合征 (ME/CFS) 和自主神经功能障碍, 尤其是体位性心动过速综合征 (POTS)。症状可持续数年甚至终生, 对患者的生理、心理和社会活动构成重大的长期风险。一项调查发现, 44% 的长期 COVID 患者已经离开工作岗位, 51% 的患者减少了工作时间。长期新冠患者生活质量和工作能力的下降将对社会就业和经济发展产生深远影响, 凸显长期新冠疫情的公共卫生意义^[4]。

早期发现和诊断对于有效治疗和改善预后至关重要。长期 COVID 治疗通常是对症的, 并基于受影响的系统。一些研究表明, 运动可以成为促进身心健康和治疗某些疾病的有效方法。此外, 关于使用营养补充剂、传统中医 (TCM) 和针灸治疗长期 COVID 的研究正在进行中, 尽管证据零散, 需要系统回顾和综合。本文总结和回顾了关于长期 COVID 诊断和治疗措施的最新研究成果, 为临床治疗提供新的见解。

1 文献检索策略

我们在 PubMed、MEDLINE、中国知网、维普数据库和其他数据库中搜索了截至 2024 年 3 月的中文和英文原创文章或评论, 探讨长新冠与其诊断或治疗之间的潜在联系。中文搜索词包括“长新冠”、“治疗”、“中药”和“针灸”。英文搜索词包括“长新冠”、“新冠肺炎急性后遗症”、“PASC”、“诊断”、“治疗”、“措施”、“管理策略”和“标志物”。纳入标准是讨论新冠的诊断、治疗、管理策略和临床表现的文献。排除标准是与主题无关、质量差或全文不可用的文献。共纳入 53 篇文章。

2 新冠肺炎的临床表现和诊断

尽管 COVID-19 最初被认为是一种呼吸道疾病, 但 SARS-CoV-2 可损害多个器官系统。各种组织中的这种损伤主要归因于免疫介导的反应和炎症, 而不是直接的病毒感染。多项研究揭示了与 COVID-19 相关的多器官损伤。一项针对低风险个体的前瞻性研究重点关注心脏、肺、肝、肾、胰腺和脾脏, 发现 201 名患者中有 70% 至少有一个器官受到影响, 29% 有多器官损伤。在一项为期一年的 536 名参与者的随访研究中, 59% 有单个器官损伤, 27% 有多个器官损伤。已经观察到与长期 COVID 相关的血液学参数的细微变化。研究表明, 淋巴细胞计数减少在长期 COVID 中很常见, 而大多数人的红细胞计数会恢复正常。出院后四个月和八个月的患者红细胞形态发生变化, 包括住院和康复中的 COVID-19 患者的红细胞尺寸和变形性下降。随访六个月且至少出现一种长期 COVID 症状的个体的平均红细胞血红蛋白浓度 (MCHC) 明显高于无症状康复者。此外, 长期 COVID 患者的中性粒细胞计数、BNP、C 反应蛋白、IL-6、TNF- α 、乳酸脱氢酶、D-二聚体和铁蛋白水平可能高于无症状康复者。除了血液学变化外, 我们还总结了常见的系统症状和诊断方法。

2.1 心血管系统

研究发现, 与对照组相比, 感染 18 个月后, 长期 COVID 患者的血管密度会长期降低, 尤其是小毛细血管。血管内皮生长标志物 ANG1 和 P-选择素在预测长期 COVID 方面表现出高敏感性和特异性。在急性 COVID-19 和长期 COVID 患者中检测到的微凝块可能导致血栓形成, 并可作为有吸引力的诊断和治疗目标。心脏 MRI 可以评估长期 COVID 患者的心脏损伤。在 100 名先前感染的患者中, 感染后

12 个月的一项研究发现, 58% 的患者仍然有心脏损伤。此外, 超声心动图和心电图可以评估心律失常。心电图上 QRS 波群增宽表明心脏受损。

2.2 神经系统和认知系统

长期 COVID 的神经和认知症状包括感觉和运动症状、记忆丧失、认知障碍、感觉异常、头晕和平衡问题, 这些症状通常会影响到日常生活活动。一项研究发现, 16% 的患者在感染后 2 个月出现这些症状, 26% 的患者在感染后 12 个月出现这些症状。犬尿氨酸通路的激活, 特别是喹啉酸、3-羟基邻氨基苯甲酸和犬尿氨酸等代谢物的存在, 与长期 COVID 的认知障碍有关。长期 COVID 患者的听觉前庭表现包括耳鸣、听力丧失和眩晕。一些患者的认知障碍可能未被发现, 可能是焦虑和抑郁导致的, 可通过心理评估量表进行评估。一份针对 130 多万名 COVID-19 患者的报告显示, 焦虑和抑郁等心理健康问题可能会随着时间的推移而恢复正常, 但认知障碍(脑雾)、癫痫、痴呆、精神病和其他神经认知疾病的风险至少会持续两年。这些疾病可能涉及神经炎症和脑脊液异常。虽然液体活检已被观察到对 Long COVID 具有诊断潜力, 但大多数证据是基于样本量有限的初步研究。微凝块成像和角膜显微镜检查以识别小纤维神经病变是潜在的诊断工具。

此外, 部分新冠肺炎患者还表现为视网膜出血、棉绒斑、视网膜静脉阻塞、角膜小神经纤维丢失、树突状细胞密度增高、瞳孔对光反应明显改变、视网膜微循环障碍等, 可通过眼底荧光血管造影、眼部 OCT、眼部超声等辅助检查进行诊断。

3 长期 COVID 治疗的变化

管理由长期 COVID 引发的慢性健康状况可能具有挑战性, 因为它们很复杂, 这意味着它们涉及可能导致疾病的多种成分或致病途径。此外, 并非所有途径在所有个体中同时起作用, 导致慢性健康状况的表现不均。个性化和精准医疗是新兴的治疗方法, 可以解决慢性疾病的复杂性和异质性, 可能对长期 COVID 有用。

3.1 呼吸系统治疗措施

为了更好地管理与长期 COVID 相关的呼吸困难和咳嗽等症状, 建议采用多学科方法。对于管理呼吸困难, 自我管理策略(包括避免污染物、戒烟和定期锻炼)可以缓解加剧的症状。先前的研究表明, 吸气肌训练和基于音乐的呼吸训练可以改善胸部症

状和呼吸困难, 应该推荐给长期 COVID 患者。一项研究发现, 与对照组相比, 给 COVID-19 患者注射脐带间充质干细胞(UC-MSCs)可在感染一年后显着改善症状和肺部病变。COVID-Rehab 研究提出了一种心肺康复计划, 其中包括用于治疗长期 COVID 患者的监督个性化运动方案(有氧运动、肌肉强化和呼吸练习)。除了 UC-MSC 给药外, 这些方法简单可行, 可以在中国的临床实践中应用。

3.2 神经系统治疗措施

对于长期 COVID 引起的神经系统症状, 已提出使用 H1 和 H2 抗组胺药来缓解症状, 但应监测与 H1 受体阻滞剂相关的认知能力下降。此外, 经颅磁刺激(TMS)已显示出疲劳、认知功能和抑郁症状的显著改善。对于 COVID-19 引起的嗅觉缺失, Hummel 建议进行嗅觉训练以改善受影响患者的嗅觉功能。这种训练涉及使用四种气味(玫瑰、桉树、柠檬、丁香), 患者每天早晚两次将注意力集中在每种气味上约 10 秒。这种方法实施简单且没有副作用。由于嗅觉上皮细胞具有独特的再生能力, 患者在经过 12 周的持续训练后对气味的敏感度有所提高。

3.3 心理健康干预

认知行为疗法(CBT)被推荐为临床实践中的一线心理治疗。它的主要目的是通过对话改变消极的思维和行为习惯。研究表明, 与对照组相比, CBT 干预组的抑郁、焦虑、压力和 DASS-21 总分下降幅度更大, 凸显了 CBT 在改善患者心理健康方面的有效性。基于 CBT 的心理健康聊天机器人小 E 是一种可行且引人入胜的数字疗法, 可为有抑郁症状的年轻人提供方便的、自我引导的心理健康帮助。与常规治疗(TAU)组相比, 计算机化 CBT(cCBT)+TAU 组的汉密尔顿抑郁量表(HAMD17)、汉密尔顿焦虑量表(HAMA)、自评抑郁量表(SDS)、自评焦虑量表(SAS)和雅典失眠量表(AIS)评分均显着降低(所有 $P < 0.001$)。这些研究证明了 CBT 在缓解长期 COVID 患者心理困扰方面的重要性, 使其适用于治疗焦虑、抑郁和其他与长期 COVID 相关的心理问题。

4 长期 COVID 的其他治疗方法

4.1 免疫支持疗法

研究表明, 各种膳食补充剂和天然生物活性食品已被用于对抗长期 COVID, 其中一些显示出治疗

潜力。这些包括氨基酸、铁、硒、镁等微量元素、菠萝蛋白酶、益生菌（主要是双歧杆菌和乳酸杆菌）和维生素 D，它们在免疫调节、抗菌作用和加速病毒清除方面发挥着至关重要的作用。此外，可以通过静脉注射免疫球蛋白来实现免疫调节，尽管这种治疗方法在中国不太常用于非住院患者。

4.2 中医和针灸

在中国，中医和针灸在治疗新冠肺炎中发挥着重要作用。研究报告称，小柴胡汤是新冠肺炎恢复期推荐的中药方剂之一。上焦宣痹汤由枇杷叶、姜黄、射干、白通草和发酵豆腐组成，被发现可有效治疗咽喉不适、咳嗽、失眠和胃部不适等新冠肺炎后遗症。传统的冬病夏治“三伏贴”疗法，包括膏药、针灸和补药，在新冠肺炎后遗症方面显示出显著改善。徐忠德等人的研究表明，在老年患者中应用加味薛氏三阳散可有效治疗新冠肺炎相关的心肺疾病，无一例发展为重症或死亡。

此外，已经建立了一个名为STIMULATE-ICP的平台试验，以评估针对 Long COVID 的干预措施，例如法莫替丁和氯雷他定（抗组胺药）、利伐沙班（抗凝剂）和秋水仙碱（免疫调节剂）。其他各种干预措施也在探索用于长期 COVID 治疗，包括瑞德西韦（NCT04978259）、尼玛瑞韦-利托那韦（NCT05595369）、二甲双胍（NCT04510194）、异丁司特/己酮可可碱（NCT05513560）、肝素（NCT05204550）、乐龙利单抗（NCT04678830）、孟鲁司特（NCT04695704）、阿哌沙班/阿托伐他汀（NCT04801940）、英夫利昔单抗/伊马替尼（NCT05220280）和沃替西汀（NCT05047952）。

5 总结与展望

长期 COVID 影响全身各个系统和器官，表现出各种复杂的症状，疲劳、咳嗽、喉咙痛、注意力不集中、焦虑、肌肉疼痛、关节疼痛和嗅觉丧失很常见。临床研究表明，各种治疗可以缓解这些症状，包括基于症状的药物治疗、康复训练、心理支持、认知行为疗法、营养补充剂、锻炼计划和干细胞疗法。尽管

存在难治性特征，但这些可能是患者临床管理中的关键考虑因素和明确的研究目标。由于长期 COVID 的确切机制仍在研究中，并且没有药物被批准用于长期 COVID 治疗，尽管已经注册了数百项临床试验，但很少有药物在临床实践中得到广泛实施。由于全球大流行，可预见的 COVID-19 后遗症的医疗需求将继续增长。然而，目前的诊断和治疗策略仍然不足。应对这些挑战需要整合现有的实验室测试、适当的健康教育、门诊基础设施和严格设计的临床试验。长期跟踪长期 COVID 患者的疗效和康复情况对于确定潜在的器官或组织损伤和致病机制至关重要，最终改善长期 COVID 患者的生活质量。

参考文献

- [1] WHO coronavirus (COVID-19) dashboard, <https://covid19.who.int> (2023).
- [2] Wang C, Wang Z, Wang G, Lau JY, Zhang K, Li W. (2021). COVID-19 in early 2021: current status and looking forward. *Signal Transduct Target Ther.*, 2021 Mar 8; 6(1):114.
- [3] Nalbandian, A., et al. (2021). Post-acute COVID-19 syndrome. *Nat Med.*, 2021 Apr; 27(4): 601-615. Epub 2021 Mar 22.
- [4] Su, Y. et al. Multiple early factors anticipate post-acute COVID-19 sequelae. *Cell* 185, 881-895. e20.
- [5] Castanares-Zapatero, D., Chalon, P., Kohn, L., Dauvrin, M., Detollenaere, J., Maertens de Noordhout, C., Van den Heede, K. (2022). Pathophysiology and mechanism of long COVID: a comprehensive review. *Annals of Medicine*, 54(1), 1473-1487.