

# 长新冠病毒感染的研究进展

张斯斯<sup>1,2</sup> 石仲玉<sup>2</sup> 张凤林<sup>1</sup> 喻昌利<sup>2\*</sup>

(1 唐山市人民医院 2 华北理工大学附属医院 河北唐山 063000)

**摘要:**长新冠病毒感染(简称长新冠)通常指新冠后遗症。一般指在临床上处于新冠病毒感染恢复期的患者,通常在3个月后可出现累及全身多系统脏器的表现,如乏力、呼吸困难、认知障碍及失眠等症状,上述症状至少持续2个月,且没有其他明显的诱因来解释的征象。长新冠多累及肺部和全身其他器官,严重时患者可失去生活自理能力,对其心理健康造成严重影响。本文简要阐述长新冠主要发病机制和临床表现,总结长新冠的系统治疗方法,旨在提高和加深对长新冠的认识水平。

**关键词:**长新冠病毒感染;长新冠;发病机制;治疗

新型冠状病毒感染(Corona Virus Disease 2019, COVID-19)是一种以强传染性、传播速度快、人群普遍易感为主要传播特点的急性呼吸道传染病。自2019年12月底,经湖北省武汉市疾控中心监测发现并通报首例新冠肺炎感染确诊病例以来,世界各国积极采取一系列严格的管控措施和医疗救治,全球疫情防控工作现已取得显著性胜利。与此同时,随着对新冠病毒认识的不断加深和临床经验的积累,“长新冠病毒感染”一概念已逐渐为人熟知,并已然成为现阶段全世界关注的焦点。因此,为进一步加深对长新冠的全面了解,提高对其临床诊疗应对能力,本文拟从长新冠发病机制、临床表现、个体化防治等方面进行阐述。

## 1 “长新冠病毒感染”的定义

目前国际上尚无准确的“长新冠病毒感染”定义。一般认为,“长新冠”通常指新冠后遗症。指对于新冠病毒感染急性期控制后的患者,在3个月后可出现涉及全身各个系统的不同程度的症状,症状至少持续2个月,且没有其他明显的诱因来解释的征象,称为“长新冠病毒感染”(long COVID)。来自香港大学研究团队在“新冠病毒感染对心血管疾病和死亡率的短期、长期影响”研究中,进一步定义了新冠肺炎的两个观察期——急性期(Acute Phase)和亚急性期(Subacute Phase)。其中,首次感染新冠病毒后的21天内,被称为急性期;而超过21天,即距新冠病毒感染首发症状出现时间在21天至18个月期间,被称为亚急性期<sup>[1]</sup>。

## 2 “长新冠病毒感染”的病理生理机制

长新冠病毒感染的发病机制主要与病毒蛋白所致的异常免疫反应有关,即新冠病毒刺突蛋白通过与宿主细胞上的ACE2受体特异性结合,进入宿主细胞后复制、释放出病毒,从而继发引起发热、肌肉痛、头痛等非特异性反应<sup>[2]</sup>。研究表明,ACE2表达的靶细胞在肺脏、心血管、肾脏、神经及皮肤等多个系统分布广泛<sup>[3]</sup>,可引

起全身多系统损伤,尤以肺脏受损为著。在长新冠肺部感染重症和危重症患者中,肺纤维化经常为其严重后遗症之一。研究表明,磨玻璃样改变是肺纤维化CT常见的一种影像学表现,通过检查可见全肺透明度降低,多呈云雾状改变,同时肺功能改变显示弥散功能下降、小气道阻塞,提示限制性通气障碍等变化<sup>[4]</sup>。

## 3 “长新冠病毒感染”的临床表现

新冠肺炎急性感染期症状主要以发热和上呼吸道感染为主,约10%的少数患者起病轻微,临床表现不典型,甚至可无明显发热<sup>[5]</sup>,严重者随时可能出现疾病进展,甚至在短时间内发展为危重症病例<sup>[6]</sup>,如急性呼吸窘迫综合征(ARDS)、脓毒症休克等。与新冠肺炎不同,长新冠感染具有异质性,多累及肺部和全身其他器官,出现多种并发症,可持续数周、数月甚至数年,常以乏力和胸闷气短为主要表现,部分患者还可伴有头痛肌肉痛、嗅觉减退、认知障碍、抑郁失眠<sup>[7-8]</sup>,多系统功能受损在很大程度上严重影响了患者的身心健康和远期生活质量。

## 4 “长新冠病毒感染”的治疗

长新冠应作为一个持续的、慢性的健康问题进行长期管理,加之现阶段新冠肺炎仍然存在不同程度的局部暴发和散发的情况,且近期国内阳性率呈缓慢递增趋势。因此,不断深入摸索和及时更新切实有效的治疗方法,对深入理解长新冠的转归是非常必要的。

### 4.1 抗病毒治疗

新冠病毒通过其表面的刺突蛋白,与宿主细胞表面的血管紧张素转换酶-2(ACE2)受体结合并入侵细胞,从而帮助病毒入侵和感染宿主,并因此成为许多抗病毒药物的靶点<sup>[9]</sup>。研究表明,新冠病毒感染症状缓解的时间长短与抗病毒药物的应用有密切关系。据报道,MISHIMA进行的开放标签对照研究中显示,法匹拉韦具有更快地病毒清除率,且在控制新冠肺炎疾病进展方面治疗效果明显

优于洛匹那韦/利托那韦<sup>[10]</sup>。目前利巴韦林、磷酸氯喹、 $\alpha$ -干扰素为我国临床建议用药。大量临床工作中发现,如同时使用2种以上抗病毒药物则会大大增加其不良反应,对患者造成更严重的威胁,为安全起见,在药物选择上医务人员需根据患者实际情况及对于药物副作用的耐受情况进行综合评估,以期达到更佳的治疗效果。

#### 4.2 合并多重呼吸道病原体感染的治疗

有研究发现,约10%的新冠肺炎患者可继发细菌感染<sup>[11]</sup>。在99例新冠肺炎患者中,1%合并细菌感染,4%合并真菌感染<sup>[12]</sup>。对于初始抗菌药物治疗,建议仅在有关继发性呼吸道或其他部位细菌感染证据时应用抗菌药物。在有明确病原菌感染证据的情况下,予以选择疗效高、毒性低的抗菌药物针对性治疗;如果尚未确定,需及时送检痰培养,明确病原菌后根据药敏结果调整给药方案。

#### 4.3 呼吸支持治疗

氧疗和机械通气是新冠肺炎患者最基本和最重要的呼吸支持手段。对于轻型和普通型患者,一般无呼吸困难、无低氧血症或仅有较轻的低氧血症,主要以提高机体免疫功能为主。对于重型和危重型患者,往往伴有严重低氧血症,严重者可发展为急性呼吸窘迫综合征(Acute respiratory distress syndrome, ARDS)。研究表明,我国COVID-19确诊病例中(危)重症病例约占18.5%,此类患者一旦确诊应立即开始氧疗干预<sup>[13]</sup>。

#### 4.4 糖皮质激素治疗

糖皮质激素具有广泛、非特异性的抗炎作用,通过其强大的免疫抑制作用减少急性期炎症物质的渗出,从而减轻水肿。因此,控制细胞因子风暴成为抑制炎症重中之重。据报道,改善细胞因子风暴可缓解新冠肺炎重症患者的病情进展<sup>[14]</sup>。临床专家指出应适当使用糖皮质激素抑制过度炎症反应。目前已广泛应用于COVID-19重症患者中<sup>[15]</sup>。另有研究表明,糖皮质激素的使用可延缓肺纤维化等慢性呼吸并发症的发生<sup>[16]</sup>。

但由于糖皮质激素会抑制免疫反应、延缓病毒清除,且长期使用并发症较多,在使用中可能出现感染加重或激素并发症,因此不推荐常规使用激素治疗。最新指南推荐,对于氧合指标、影像学进行性恶化、机体炎症反应过度激活状态的重症患者,酌情短期内使用小剂量糖皮质激素控制肺部病变(3-5日,不超过10日)。目前国际上公认的激素类仅仅是地塞米松有效,其他激素类药物效果不显著。

综上,糖皮质激素既可以抑制炎症反应,同时又降低机体免疫功能<sup>[1]</sup>,在新冠肺炎治疗方面是一把双刃剑。因此,在临床中使用糖

皮质激素时应谨慎权衡潜在的益处和风险,并根据患者个体情况和病情进行个体化的决策。

#### 4.5 中医治疗

新冠肺炎属于中医“疫”病范畴,病因为感受“疫戾”之气,病位主要在肺胃,涉及心肝,肺气受损,因此指南推荐临床用药多以清肺排毒汤、化湿解毒汤等疏风宣肺、清热化湿解毒类方剂为主。一项回顾性研究结果显示,较单纯抗病毒药物,清肺排毒汤加减方联合抗病毒药物能显著缩短新冠肺炎患者住院时间、临床症状好转时间及肺部CT好转时间<sup>[17]</sup>。我国目前在医学观察期推荐的药物有藿香正气胶囊、金花清感颗粒、莲花清瘟胶囊、疏风解毒胶囊、血必净等。有研究证明,血必净注射液有较强的抑菌和消炎作用,且无显著副作用<sup>[18]</sup>。

#### 5 总结

自2019年底新冠肺炎大面积暴发以来,全球各方积极采取多种防疫措施应对疫情危机,目前全球疫情基本得到了有效控制。长新冠作为后疫情时代的一个重大公共卫生问题,目前国际社会尚未无法对其患病率、病理机制达成一致,针对长新冠高危人群的早期识别、临床表现仍有待研究,诊断和治疗方面的发展则更为缓慢。基于此,明确影响新冠长期后果的潜在生物标志物亟待多学科共同解决,助力克服新冠后遗症;同时,面对长新冠高危人群,诊疗方法有待系统化评估,旨在寻找更确切、有效的治疗方案,使患者得到更有效的治疗。

#### 参考文献:

- [1] Wan EYF, Mathur S, Zhang R, Yan VKC, Lai FTT, Chui CSL, Li X, Wong CKH, Chan EWY, Yiu KH, Wong ICK. Association of COVID-19 with short- and long-term risk of cardiovascular disease and mortality: a prospective cohort in UK Biobank. *Cardiovasc Res.* 2023 Jul 6;119(8):1718-1727. doi: 10.1093/cvr/cvac195. PMID: 36652991.
- [2] Shang J, Ye G, Shi K, et al. Structural basis of receptor recognition by SARS-CoV-2[J]. *Nature*, 2020, 581(7807):221-224.
- [3] Harmer D, Gilbert M, Borman R, et al. Quantitative mRNA expression profiling of ACE 2, a novel homologue of angiotensin converting enzyme[J]. *FEBS Lett*, 2002, 532(1-2):107-110.
- [4] SOLOMON J J, HEYMAN B, KO J P, et al. CT of Post-Acute Lung Complications of COVID-19[J]. *Radiology*, 2021, 301(2): e383-e395.
- [5] Zhang JJ, Dong X, Cao YY, etc. Clinical characteristics of 140

patients infected with SARS-CoV-2 in Wuhan, China. *Allergy*. 2020 Jul;75(7):1730–1741. doi: 10.1111/all.14238. Epub 2020 Feb 27.

[6] Wu Z, McGoogan JM: Characteristics of and Important Lessons From the Coronavirus Disease 2019 (COVID-19) Outbreak in China: Summary of a Report of 72 314 Cases From the Chinese Center for Disease Control and Prevention. *Jama* 2020.

[7] Shah W, Hillman T, Playford ED, et al. Managing the long term effects of COVID-19: summary of NICE, SIGN, and RCGP rapid guidance [J]. *BMJ*, 2021, 372: n136.

[8] Cares-Marambio K, Montenegro-Jimenez Y, Torres-Castro R, et al. Prevalence of potential respiratory symptoms in survivors of hospital admission after coronavirus disease 2019 (COVID-19): a systematic review and meta-analysis [J]. *Chron Respir Dis*, 2021, 18: 14799731211002240.

[9] Ge Xing-Yi, Li Jia-Lu, Yang Xing-Lou, et al. Isolation and characterization of a bat SARS-like coronavirus that uses the ACE2 receptor [J]. *Nature*, 2013, 503(7477): 535–8.

[10] MISHIMA E, ANAZAI N, MIYAZAKI M, et al. Uric acid elevation by favipiravir, an antiviral drug [J]. *Tohoku J Exp Med*, 2020, 251(2): 87–90.

[11] Konstantinos Pontikis, Ilias Karaiskos, Styliani Bastani, et al. Outcomes of critically ill intensive care unit patients treated with fosfomycin for infections due to pandrug-resistant and extensively drug-resistant carbapenemase-producing Gram-negative bacteria [J]. 2014, 43(1).

[12] 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. *Lancet*, 2020, 395(10223): 507–513.

[13] 中华预防医学会新型冠状病毒肺炎防控专家组. 新型冠状病毒肺炎流行病学特征分析 [J]. *中华流行病学杂志*, 2020, 41(2): 139–144

[14] Wan S, Yi Q, Fan S, et al. Characteristics of lymphocyte subsets and cytokines in peripheral blood of 123 hospitalized patients with 2019 novel coronavirus pneumonia (NCP). *medRxiv*, 2020. [2020-02-21].

[15] Xu Z, Shi L, Wang Y, et al. Pathological findings of COVID-19 associated with acute respiratory distress syndrome [J]. *Lancet Respir Med*, 2020(2020-2-8). [https://doi.org/10.1016/S2213-2600\(20\)30076-X](https://doi.org/10.1016/S2213-2600(20)30076-X).

[16] Xie LX, Liu YN, Hao FY, et al. Prognostic analysis of lung function and chest X-ray changes of 258 patients with severe acute respiratory syndrome in rehabilitation after discharge [J]. *Chinese Journal of Tuberculosis and Respiratory Diseases*, 2004, 27(3): 147–150.

[17] Chen X, Wu Y, Chen C, et al. Identifying potential anti-COVID-19 pharmacological components of traditional Chinese medicine Lianhuaqingwen capsule based on human exposure and ACE2 biochromatography screening. *Acta Pharm Sin B*, 2021, 11(1): 222–236.

[18] 李旷宇, 安徽, 夏飞等. 肺排毒汤加减方联合抗病毒药物治疗新型冠状病毒肺炎的回顾性研究. *中草药* <http://kns.cnki.net/kcms/detail/12.1108.R.20200407.1425.011.html>.