

关于长新冠定义的再思考

张慧¹ 谷晓颖² 曹彬^{1*}

1. 国家呼吸医学中心；呼吸和共病全国重点实验室；国家呼吸疾病临床研究中心；中国医学科学院呼吸病学研究院；中日友好医院呼吸中心，呼吸与危重症医学科 北京 100029

2. 国家呼吸医学中心；呼吸和共病全国重点实验室；国家呼吸疾病临床研究中心；中国医学科学院呼吸病学研究院；中日友好医院呼吸中心，研究项目及数据管理部 北京 100029

摘要：部分新型冠状病毒感染（COVID-19）患者在急性感染后，会出现持续的、可累及多脏器系统的、且影响其生活质量的症状，被称为长新冠。随着变异株的更迭，COVID-19的病例数量增加，长新冠的患者数量随之攀升，其将成为又一重要的人类健康挑战。当前，国内外对长新冠这一疾病定义尚未达成一致共识，本文通过对近期国际上新发布的长新冠定义进行解读，为推进对该疾病的理解提供参考。

关键词：新型冠状病毒感染；长新冠；疾病定义

自2019年新型冠状病毒（简称“新冠病毒”）出现以来，全球已有超过770万例确诊病例^[1]。越来越多的研究发现，在急性感染期过后，无论是轻症还是危重症的新冠病毒感染（COVID-19）患者，其中一部分人仍会持续存在或新出现各种症状或疾病，这种现象在过去被统称为“长新冠”^[2-8]。自长新冠的现象被报道以来，不同组织之间对长新冠的定义一直存在争议^[9,10]。直至2021年世界卫生组织在《柳叶刀-传染病》期刊上发布了《基于德尔菲共识的新冠病毒感染后临床病例定义》^[11]。但是，由于长新冠是一种新出现的疾病，医学界对其认识仍在不断加深，关于该疾病的定义还尚未在相关各界达成共识^[12]，因此备受关注。

1. 定义和临床表现

近日美国国家科学院、工程院和医学科学院（NASEM）长新冠定义审查委员会撰写的《长新冠定义》在《新英格兰医学杂志》（NEJM）发表^[13]。本文不仅对阐明了长新冠的定义，同时对该定义出台的过程以及制定的原因进行了说明。NASEM将长新冠定义为是一种发生于新冠病毒感染之后，至少持续3个月，呈连续、复发和缓解状态，或呈进行性疾病状态，可累及一个或多个器官系统的感染相关慢性疾病。制定这一定义的初衷是将其推广到临床实践以及相关研究中，其中还有很多需要去关注的问题。

长新冠的临床表现多样，可以是单一的或多种的症状、体征、诊断^[14,15]。NASEM的定义也指出，长新冠并不是一

种排除性诊断，其他的疾病诊断可能也是长新冠临床表征的一部分。在COVID-19康复者中，疲劳、劳累后不适、心悸、咳嗽、睡眠障碍等是最常见的症状，在部分患者中也会出现咳嗽、呼吸困难等呼吸系统症状，以及头晕、头痛、肢端麻木或感觉异常、腹胀、便秘和腹泻症状，提示可能存在神经系统受累。这些症状与体位性直立性心动过速综合征，或其他形式的自主神经功能障碍之间存在一定程度的关联，而这一关联还需在未来的临床实践中进一步观察。

2. 长新冠与再感染

新冠病毒的持续流行及其变异毒株的更迭，导致感染和再感染新冠病毒患者的数量攀升。目前全球大多数人都已经历过新冠病毒感染，并且阴性的抗原或抗体检测结果也并不能完全除外新冠病毒感染，因此在该定义中并没有将既往确诊的新冠病毒感染史设定为诊断的必须条件。随着新冠病毒感染、再感染发生率的增加，未来临床医生将会面对更多缺少明确感染证据的患者，基于患者病史、临床表现等进行长新冠诊断，这将会成为临床工作中的常态。值得注意的是，长新冠症状不一定是从急性感染后就一直存在，而是可以迟发的。我们在临床工作中观察到，部分患者的长新冠症状可以出现在初次感染后2个月，或者出现在二次感染后。虽然未来每个人都有成为长新冠患者的可能，但每个人患长新冠的风险是不同的。合并有长新冠高危因素，如女性，高龄，合并有基础疾病，重症新冠病毒感染以及反复再感染的患者

需要关注^[4,5,16]。预防感染，以及感染后尽早用药控制疾病严重程度有助于降低 COVID-19 患者发生长新冠的风险。

3. 认识现状

时至今日，即使关于长新冠的研究数量已经创造了医学研究历史上的新纪录，但是医学界对于这一新疾病的认识依然存在不足。NASEM 发布的长新冠定义依然宽泛，由此势必会导致诊断的假阳性率增加。临床医生对长新冠的诊疗经验，以及患者对个人症状的准确表述对于降低假阳性率、提高诊断准确性都是至关重要的。尽管研究估测全球长新冠患者的数量众多，然而无论是在媒体，还是在临床实践中，长新冠患者由于未能及时诊断而导致反复就医的案例报道层出不穷。我们必须承认，对于长新冠患者而言，就医困难是客观存在的。临床医生缺少对长新冠的认识，过度关注化验或检查结果而忽视患者的主诉等都是造成长新冠被误诊或忽视的原因。患者准确描述身体不适症状、个人的主观感受，对于明确诊断是非常重要的信息。受年龄、受教育程度以及医疗知识缺乏等多种因素的影响，可能导致患者不能准确的表达其个人所受的困扰。因此，提高医疗卫生人员对疾病的认识和理解，在社会范围内对一般人群进行专业知识科普，有助于提高长新冠的诊断。

虽然关于长新冠发生机制和治疗的研究很多，但由于不同研究之间的异质性，这两个问题尚未得到解决，依然是当前长新冠研究中的重点和难题^[17,18]。针对一种新发疾病开展研究，制定一个明确且统一的疾病定义是必要的。然而，需要注意的是目前 NASEM 对于长新冠的定义，并不一定是未来临床试验或者基础研究中研究对象的纳入标准。对于不同的研究类型，需要根据预设的研究终点或者研究目的，对研究对象的纳排标准进行精准的设置。否则，过于宽泛的定义会导致研究对象之间的异质性增加，影响研究结果。

总而言之，现行条件下制定的长新冠定义，随着未来研究结果或临床实践经验的出现，还需要继续更新。

参考文献：

[1] COVID-19 cases | WHO COVID-19 dashboard[EB/OL]. [2024-08-09]. <https://data.who.int/dashboards/covid19/cases>.

[2] HUANG C, HUANG L, WANG Y, 等 . 6-month consequences of COVID-19 in patients discharged from hospital: a cohort study[J/OL]. *The Lancet*, 2023, 401(10393): e21-e33.

[3] HUANG L, YAO Q, GU X, 等 . 1-year outcomes in

hospital survivors with COVID-19: a longitudinal cohort study[J/OL]. *The Lancet*, 2021, 398(10302): 747-758. DOI:10.1016/S0140-6736(21)01755-4.

[4] HUANG L, LI X, GU X, 等 . Health outcomes in people 2 years after surviving hospitalisation with COVID-19: a longitudinal cohort study[J/OL]. *The Lancet. Respiratory Medicine*, 2022: S2213-2600(22)00126-6.

[5] ZHANG H, HUANG C, GU X, 等 . 3-year outcomes of discharged survivors of COVID-19 following the SARS-CoV-2 omicron (B.1.1.529) wave in 2022 in China: a longitudinal cohort study[J/OL]. *The Lancet Respiratory Medicine*, 2023[2023-11-22]. <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S2213260023003879>.

[6] CAI M, XIE Y, TOPOL E J, 等 . Three-year outcomes of post-acute sequelae of COVID-19[J/OL]. *Nature Medicine*, 2024: 1-10.

[7] BOWE B, XIE Y, AL-ALY Z. Postacute sequelae of COVID-19 at 2 years[J/OL]. *Nature Medicine*, 2023: 1-11.

[8] CCDCW220132.pdf[Z/OL]. [2022-11-18]. <https://weekly.chinacdc.cn/fileCCDCW/journal/article/ccdcw/newcreate/CCDCW220132.pdf>.

[9] Recommendations | COVID-19 rapid guideline: managing the long-term effects of COVID-19 | Guidance | NICE[EB/OL]. NICE, [2022][2022-07-24]. <https://www.nice.org.uk/guidance/ng188/chapter/Recommendations>.

[10] CDC. Post-COVID Conditions[EB/OL]. (2023-07-20) [2024-03-07]. <https://www.cdc.gov/coronavirus/2019-ncov/long-term-effects/index.html>.

[11] SORIANO J B, MURTHY S, MARSHALL J C, 等 . A clinical case definition of post-COVID-19 condition by a Delphi consensus[J/OL]. *The Lancet Infectious Diseases*, 2022, 22(4): e102-e107.

[12] 朱建平 . 新冠病症统一命名的建议 [J]. *中国科技术语*, 2024, 26(1): 19-22.

[13] ELY E W, BROWN L M, FINEBERG H V. Long Covid Defined[J/OL]. *New England Journal of Medicine*, [2024], 0(0)[2024-08-05]. <https://www.nejm.org/doi/full/10.1056/NEJMs2408466>.

[14] 陈祺, 胡潇文, 黄兴成, 等. 新型冠状病毒肺炎长期健康损害的研究进展 [J/OL]. 病毒学报, 2023, 39(2): 509-516.

[15] 张庆丰, 胡克. 新型冠状病毒肺炎患者的肺部后遗症 [J]. 中国呼吸与危重监护杂志, 2022, 21(7): 516-521.

[16] BOWE B, XIE Y, AL-ALY Z. Acute and postacute sequelae associated with SARS-CoV-2 reinfection[J/OL]. Nature Medicine, 2022: 1-8.

[17] AL-ALY Z, DAVIS H, MCCORKELL L, 等. Long COVID science, research and policy[J/OL]. Nature Medicine, 2024: 1-17.

[18] ZERAATKAR D, LING M, KIRSH S, 等. Interventions for the management of long covid (post-covid condition): living

systematic review[J/OL]. BMJ, 2024: e081318.

作者简介:

张慧, (1994—), 女, 汉族, 河北省沧州市人, 医学博士, 中日友好医院, 实习研究员, 研究方向: 呼吸道感染健康影响

基金项目:

中国医学科学院医学与健康科技创新工程(2022-I2M-CoV19-005/CIFMS2021-I2M-1-048); 国家自然科学基金(82241056/82200114); 北京重大呼吸道传染病研究中心(BJRID2024-012); 中日友好医院“菁英计划”人才培育工程(ZRJY2024-GG03)。