

# 新冠病毒感染後之長期症候群

柯獻欽<sup>1</sup> 林冠吟<sup>2</sup> 王鶴健<sup>3</sup>

<sup>1</sup>財團法人奇美醫療機構奇美醫院緩和醫療中心  
國立臺灣大學醫學院附設醫院內科部 <sup>2</sup>感染科 <sup>3</sup>胸腔科

## 摘 要

新冠病毒感染(COVID-19)自2019年底由中國武漢開始,很快蔓延成全世界傳染病,迄今在全球造成逾六億人口感染,超過650萬人喪生,全世界致死率為1.05%,堪稱本世紀最大的瘟疫,在人類健康與社會經濟上造成巨大損害。尤有甚者,眾多感染者在急性期後出現慢性延長的症狀,常見的有:咳嗽、頭痛、呼吸困難、腦霧、失眠、味覺障礙...等,這些變化多端的臨床表現雖不致命,但由於人數眾多,仍對大眾健康造成相當困擾。尤其是新冠病毒的突變株層出不窮,勢必有更多國人遭受感染而罹患長新冠症候群。因此有必要對感染者,即使是輕症病人,做持續的追蹤。此一新興傳染病造成的後遺症,仍有待更多的觀察與研究才能進一步瞭解,並提出最佳因應方案。本文根據最新的文獻,針對新冠病毒感染後症候群做系統性回顧,找出高危險因子,敘述其症狀表現與可能的致病機制,並提出可行的處理方式與預防之道,提供醫療人員在處置此類病人時的參考。

**關鍵詞：**新冠病毒感染 (Coronavirus disease 2019, COVID-19)  
長新冠症候群 (Long-COVID-19 syndrome)  
腦霧 (Brain fog)  
代償性抗炎反應症候群 (Compensatory anti-inflammatory response syndrome, CARS)  
乙型轉化生長因子 (Transforming growth factor beta, TGF-β)

## 引 言

新冠肺炎病毒 (severe acute respiratory syndrome coronavirus 2, SARS-CoV-2) 感染引爆的新冠肺炎 (coronavirus disease 2019, COVID-19) 疫情是二十一世紀目前為止最大的公衛危機。COVID-19 從2019年年底如野火燎原般蔓延到全世界,三年來除了對人們的生命健康產生威脅外,在全世界的醫療體系、社會安全與經濟活動也造成重大衝擊。隨著時序的推移,

下一階段的挑戰逐漸浮現,一部份的感染者在急性期之後,產生許多表現不一的後遺症。根據2021年世界衛生組織(WHO)統計,80-85%的新冠病病毒感染者是輕症或無症狀,就像罹患季節性流感一樣,但有10-15%表現嚴重病症,需要住院或氧氣治療,而5%病人則要住進加護病房並使用呼吸器<sup>1</sup>。在今年(2022) Omicron 變異病毒株流行,輕症病人比率還要比上述高出許多。大部分新冠病毒患者在3-4週後痊癒,但卻有一部份病人有延續的症狀與健康問題。

現在全球疫情逐漸進入尾聲，除了極少數堅持清零的國家，全世界大多採納施打疫苗與自然感染形成群體免疫，逐漸與病毒共存。大量人口遭受感染，雖然絕大部分都是輕症或無症狀，但也使得罹患感染後遺症的人們大增。在幸喜迎來開放國門，逐步放寬防疫管制之際，我們也必須關注於群眾大量感染後所產生的後遺症，才能降低疫情對大眾健康的影響。

### 長新冠 (Long-COVID-19) 的定義與流行病學

長新冠 (long-COVID-19) 這個詞彙起源於 2020 年五月義大利一位新冠患者 Elisa Perego，她在罹病痊癒後卻有著慢性的症狀，而在社群網站推特上創立的標籤 (a hashtag on Twitter)。2021 年英國國家健康與照顧卓越研究院 (National Institute for Health and Care Excellence, NICE)、蘇格蘭學院準則網絡 (Scottish Intercollegiate Guidelines Network, SIGN) 與皇家內科醫師學會 (Royal College of General Practitioners, RCGP) 共同發表準則，將 COVID-19 分成三期：(1) 急性期 (acute COVID-19) — 感染後到第 4 週；(2) 進行期 (ongoing symptomatic COVID-

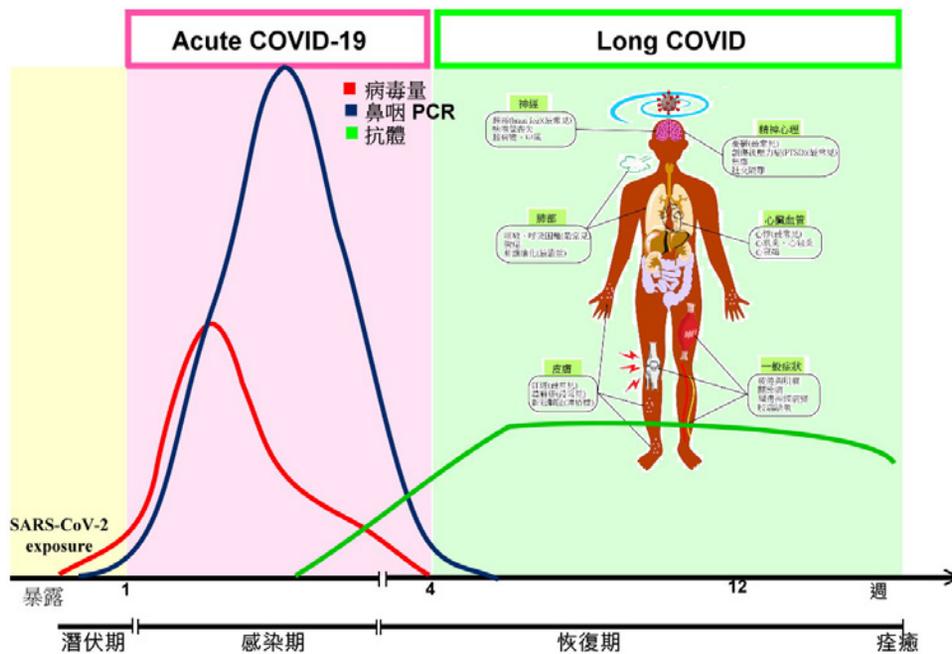
19) — 第 4-12 週；(3) 後期 (post-COVID-19 syndrome) — 12 週以上<sup>2</sup>。而長新冠則是包含進行期與後期兩階段，也就是當症狀拖過一個月以上，就可歸類於長新冠 (圖一)<sup>3</sup>。

通常在感染 SARS-CoV-2 三週後，反轉錄聚合酶連鎖反應 (RT-PCR) 開始偵測不到病毒，標記著急性期的結束。但根據統計，平均 80% (65-92%) 的新冠病毒感染者在兩週後仍持續有症狀，而感染症狀痊癒的平均時間為 25 天，嚴重的病人較容易有長新冠，約 32% 門診病人與 83% 住院病人會有症狀延長現象<sup>4</sup>，估計 31-69% COVID-19 病人曾經歷長新冠症狀。

Davis 等人發現：中重症、重症與極重症 COVID-19 病人的長新冠發生率各為 5.2%、14.5% 與 36.6%<sup>5</sup>。根據英國國家統計局 (National Statistics in UK) 資料，感染後五週時長新冠的盛行率為五分之一，十二週時則為十分之一<sup>6</sup>。小孩子很少發生長新冠，但成年人的長新冠發生率就沒有年齡、種族的差別。

### 長新冠的可能致病機制

長新冠的原因可能源於急性期致病機制的延續，新型冠狀病毒 (SARS-CoV-2) 對血管



圖一：COVID-19 的病程 (此圖仿自文獻 3)。依據病毒量、症狀與抗體的產生，將 COVID-19 分成三期，急性期症狀約延續 4-5 週，直到 PCR 測不出病毒。在感染後第 5 週起出現的多重症狀，統稱為長新冠 (long-COVID-19)。

張力素轉化酶 II 受體 (angiotensin-converting enzyme-2 [ACE-2] receptors) 有高親和力，並利用 transmembrane protease serine 2 (TMPRSS2) 進入宿主細胞，而此類受體廣泛分佈在肺臟、肝臟、腎臟與血管。病毒首先侵犯呼吸系統，到達肺泡而傷害肺泡細胞，引起慢性發炎反應，產生發炎細胞激素與帶有自由電子的活性氧類 (reactive oxygen species, ROS)，破壞細胞完整性，活化纖維母細胞 (fibroblasts)，造成膠原蛋白 (collagen) 和纖維連蛋白 (fibronectin) 的沉積，促使肺部纖維化。

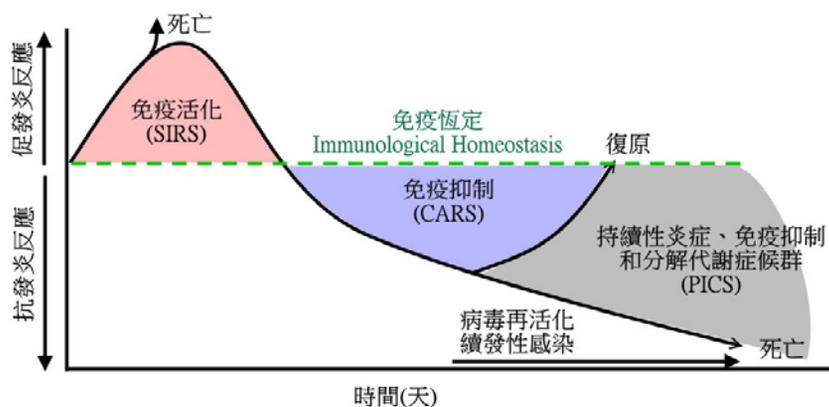
病毒也會活化補體 (complement activation)，延續發炎狀態並造成高凝血狀態 (hypercoagulable state)，兼之病毒穿過肺泡壁而到達肺泡微血管，傷害微血管內皮細胞造成內皮炎 (endotheliitis)，形成微小血栓 (microthrombi)，血栓隨著血液循環擴及全身，血管栓塞是造成周邊肢端缺氧的主因。

病毒刺激全身發炎狀態，釋放出多種細胞激素，包括：介白素 (interleukins, IL)-1, 6, 8, 17, 1 $\beta$ ，單核細胞趨化蛋白-1 (monocyte chemoattractant protein-1, MCP-1) 與腫瘤壞死因子  $\alpha$  (tumor necrosis factor  $\alpha$ )，初期會造成全身炎症反應症候群 (systemic inflammatory response syndrome, SIRS)，在嚴重的病例會導致細胞激素風暴 (cytokine storm)，造成急性肺傷害 (acute

lung injury)，甚至急性呼吸窘迫症候群 (acute respiratory distress syndrome, ARDS) 與多重器官功能障礙 (multiple-organ dysfunction syndrome, MODS)。

若病人幸運地熬過急性期，則類似敗血症的存活者，可能發生敗血後症候群 (post-sepsis syndrome)，進入延長的鏡像反控調節階段，在抑制發炎反應的路上走得太遠，反而降低免疫功能，造成代償性抗炎反應症候群 (compensatory anti-inflammatory response syndrome, CARS)，甚至進入延長的免疫低下階段，稱為持續性炎症、免疫抑制和分解代謝症候群 (persistent inflammation, immunosuppression, and catabolism syndrome, PICS) (圖二)，在此時期容易使潛在病毒再活化或再感染，或發生續發性細菌與黴菌感染<sup>7</sup>。而這些身體免疫系統失靈情況需要比較長的時間才能恢復，這也是長新冠的成因之一。

敗血症與 COVID-19 都會使乙型轉化生長因子 (transforming growth factor beta, TGF- $\beta$ ) 增加，這是一種促纖維化 (profibrogenic)、抗發炎與抑制免疫的細胞激素，用以拮抗高度發炎反應，新冠肺炎患者的肺部病理常有纖維母細胞增生與間質纖維化，意味著 TGF- $\beta$  的作用<sup>8</sup>。嚴重新冠肺炎會導致缺氧性呼吸衰竭，而正壓呼吸器造成的機械性伸展 (mechanical stretch) 也會



圖二：新冠病毒感染 (COVID-19) 之免疫反應 (此圖仿自文獻<sup>7</sup>)。與敗血後症候群 (post-sepsis syndrome) 類似，感染後初期以促發炎反應 (proinflammatory response) 為主，造成全身炎症反應症候群 (systemic inflammatory response syndrome, SIRS)，此時可能導致早期死亡。爾後抗發炎細胞激素表現逐漸強勢，以壓制細胞激素風暴，反而降低免疫功能，是為代償性抗炎反應症候群 (compensatory anti-inflammatory response syndrome, CARS)。若免疫抑制時期延長，則進入持續性炎症、免疫抑制和分解代謝症候群 (persistent inflammation, immunosuppression, and catabolism syndrome, PICS) 階段，此時造成慢性衰弱，易發生續發性感染，導致晚期死亡。

使第二型肺泡細胞分泌 TGF-β，使得細胞外基質 (extracellular matrix) 堆積，是為呼吸器導致肺傷害 (ventilator-induced lung injury, VILI)。

COVID-19 早期常有嗅覺喪失 (anosmia) 與味覺異常 (dysgeusia) 症狀，這與病毒進入鼻腔血管有關，核磁共振造影 (MRI) 可見嗅球 (olfactory bulb) 神經傷害<sup>9</sup>，有些病人這些味嗅覺異常現象會延伸至恢復期。

另一致病機制是自體免疫 (autoimmunity)，COVID-19 造成的器官傷害大多與免疫相關。在感染後二至三週將激起人體體液免疫 (humoral immunity)，形成抗原-抗體複合體 (antigen-antibody complexes)。一個中國的研究發現：部分 COVID-19 病人的體內可驗出 anti-Ro/SSA (Sjögren's-syndrome-related antigen A) 與 ANA (antinuclear antibodies) 等自體抗體<sup>10</sup>，這些抗體加重肺組織的傷害，與肺部纖維化有關。

新冠病毒的再活化或再感染也是值得關切

的議題，據研究中和抗體 (neutralizing antibodies) 會在感染後 2-3 個月會逐漸下降，所以有些長新冠的病人身上可能仍帶有具活性的病毒。

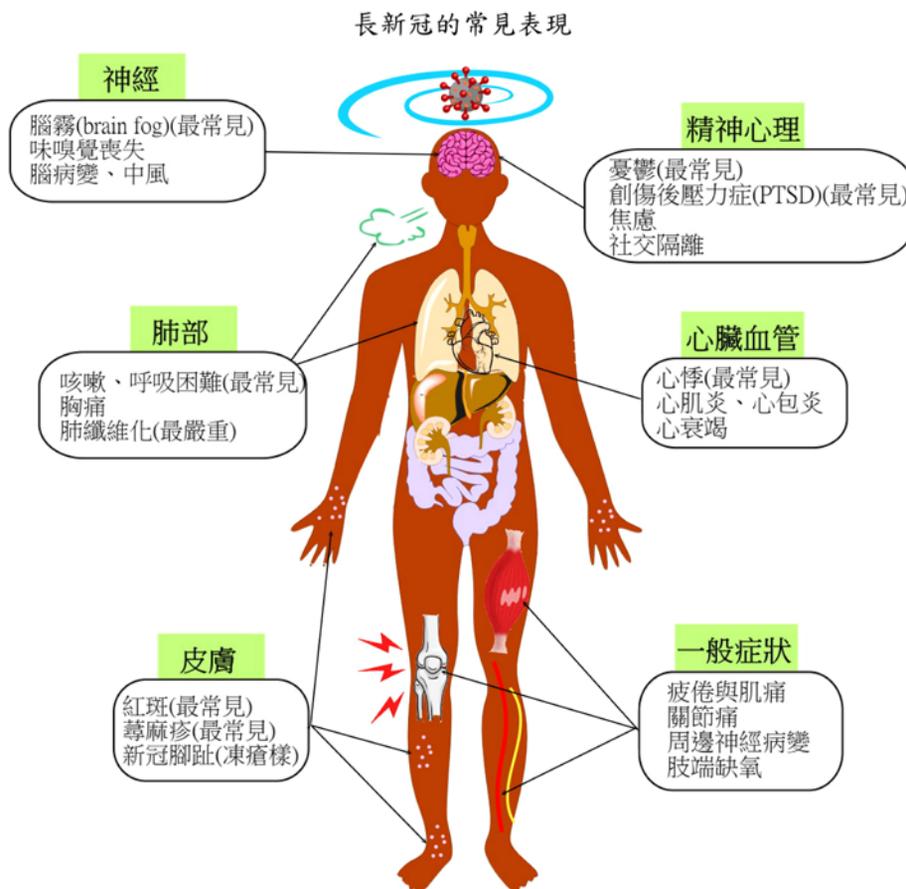
雖然確切的長新冠病因仍不清楚，但綜合上述的血管內皮病變、缺氧傷害與異常的免疫反應可能與長新冠的發生有關。

## 長新冠的臨床表現

長新冠的臨床表現最常見的是急性期症狀的延續，嚴重的 COVID-19 病人在出院 60 天後，仍有 40% 病人會影響生活品質與功能<sup>11</sup>。

### 一、一般表現

常見的長新冠症狀包括：疲倦、咳嗽、呼吸困難、心悸、頭痛、腦霧、失眠、掉髮、肌肉酸痛與味嗅覺障礙等，甚至有肺部、心血管、皮膚或神經心理問題 (圖三)<sup>12</sup>。即使是輕症病人，這些急性期的非特異性症狀仍可能延



圖三：長新冠的常見症狀 (此圖仿自文獻 12)。

續。

當感染後三個月時，早期長新冠的症狀以咳嗽與呼吸困難為主；當感染後七個月時，晚期長新冠的症狀則以疲倦、運動後不適 (post-exertional malaise) 與認知功能障礙為主，有些人因耐受力下降而無法工作。女性患者較易出現疲倦、活動後氣促與掉髮症狀。

除了一般症狀之外，血中的多種發炎指標，如：D-dimer, N-terminal pro-brain natriuretic peptide (NT-proBNP)，C-reactive protein (CRP)，ferritin，procalcitonin 與 interleukin-6 (IL-6)，都可能上升<sup>13</sup>。

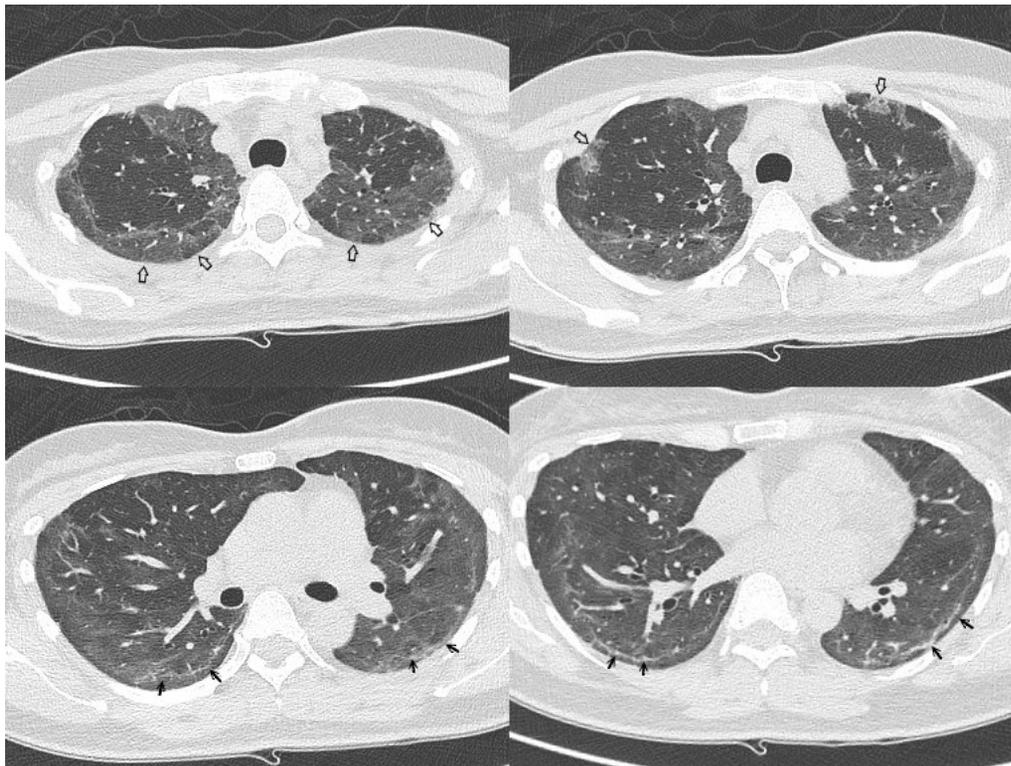
## 二、肺部表現

呼吸系統是最常被新冠病毒侵犯的器官，咳嗽與呼吸困難是最常見的肺部症狀，而最令人擔心的則是新冠後間質性肺病 (post-COVID-19 interstitial lung disease, PC-ILD)，會造成肺功能障礙與低血氧症，高解析電腦斷層 (high-

resolution computed tomography, HRCT) 是肺纖維化最重要的診斷工具，表現為一系列的器質化肺炎 (organizing pneumonia)，急性期最常見毛玻璃陰影 (ground-glass opacities) 與實質化 (consolidation)，晚期則呈現網狀 (reticulations)、牽拉性支氣管擴張 (traction bronchiectasis) 與蜂窩化 (honeycombing) (圖四)。

COVID-19 的肺部表現源於病毒直接傷害呼吸上皮細胞、細胞激素風暴與肺血管的微小栓塞，治療期間使用高濃度氧氣、呼吸器導致肺傷害 (VILI) 與續發性肺部感染 (ventilator-associated pneumonia, VAP) 也會加重肺部的傷害。

肺部病灶復原緩慢，甚至可能長久存在，六成的 COVID-19 住院病人在出院時肺部仍有殘存的毛玻璃陰影或纖維化<sup>14</sup>。肺功能也常遭受影響，呈現出侷限性肺功能障礙，近五成的出院病人的一氧化碳瀰漫量 (diffusion capacity of the lung for carbon monoxide, DLCO) 下降，四分



圖四：42 歲女性病人，六個月前在越南工廠罹患 COVID-19，當時有併發肺炎，有住院使用氧氣治療，但並無插管使用呼吸器或住進加護病房。出院後一直有乾咳與呼吸困難等症狀。高解析電腦斷層 (HRCT) 顯示：兩側肺部廣泛分布的斑塊狀毛玻璃陰影 (ground-glass opacities) (空心箭頭)，下肺野周邊近肋膜處有線條狀纖維化病灶 (實心箭頭)。

之一病人的肺總量 (total lung capacity, TLC) 與用力吐氣肺活量 (forced vital capacity, FVC) 下降<sup>15</sup>。

### 三、心臟表現

所有長新冠病人中，89% 有心血管症狀，其中以胸痛 (53%)、心悸 (68%)、端坐性心搏過速 (31%) 最常見<sup>16</sup>。心肌細胞中含有大量的 ACE2 受體，所以也是 SARS-CoV-2 攻擊的目標。COVID-19 會導致心肌炎、急性冠心症、心律不整、血管栓塞與心臟衰竭，也曾報告過突發性心臟停止。心臟傷害主要源於全身性發炎、血管內皮炎與氧氣供需失衡導致的第二型心肌梗塞，感染後期的持續低度發炎，可能造成長新冠的心臟表現。Huang L 等人研究中重度 COVID-19 在恢復期有心臟症狀病人的心臟核磁共振 (MRI)，發現高達 58% 有心肌水腫、纖維化或癥痕組織<sup>17</sup>。心肌細胞受損造成水腫與纖維化、降低細胞連結 (cell adhesion) 則是造成心律不整的主因。

除了心臟本身的傷害之外，自主神經系統發炎導致自律神經失調 (autonomic dysfunction)，造成端坐性心搏過速症 (postural orthostatic tachycardia syndrome, POTS) 與休息性心搏過速 (resting tachycardia)，也是常見的症狀。

### 四、皮膚表現

皮膚是身體內在環境的視窗，皮膚表現可提供 COVID-19 後遺症的重要線索。COVID-19 的短期皮膚表現包括麻疹樣紅斑 (morbilliform rashes) 與蕁麻疹 (urticarial eruptions)，而丘疹鱗屑狀病灶 (papulo-squamous lesions)、凍瘡樣病灶 (pernio) 與網狀青斑 (livedo-reticularis) 則可能延續兩個月以上。肢端的微細血管病變 (microangiopathy) 是造成凍瘡樣病灶的原因，也稱為新冠腳趾 (COVID toes)。

### 五、神經表現

COVID-19 住院病人中約一半有神經學症狀，感染六個月後仍有三分之一具神經心理症狀，嚴重感染者發生神經後遺症的風險較大。

輕度症狀包括：頭痛、肌痛、虛弱、暈眩、感覺失調 (味嗅覺異常)，嚴重者則有：癲癇、腦病變與中風。腦霧 (brain fog) 是另一常見的長新冠神經表現，泛指認知功能障礙，如：混亂、頭暈、短期記憶喪失與注意力無法集中，被認為與缺氧和粒線體功能障礙有關。慢性神經發炎會活化神經膠質細胞 (glial cells)，破壞血腦屏障 (blood-brain barrier, BBB)，使得細胞激素得以進入腦部，高凝血狀態造成的血栓也提高中風的風險。

有學者以擴散張量磁共振造影 (diffusion tensor imaging, DTI) 技術，發現在 COVID-19 感染後三個月的病人腦部的嗅覺皮層 (olfactory cortices)、腦島 (insulae) 與海馬體 (hippocampi) 都有微細構造的變化<sup>18</sup>。

嚴重 COVID-19 神經後遺症的病人會出現躁動 (agitation)、痙攣 (spasticity)、陣攣 (clonus)、反射亢進 (hyperreflexia) 等皮層脊髓束症狀 (corticospinal tract signs)，但一般重症病人也會因缺氧性白質傷害 (hypoxic white matter injury) 與腦部微小出血 (cerebral microbleeds) 而出現這些腦病變症狀，所以無法確定是否由 COVID-19 所引起。

### 六、精神心理表現

COVID-19 病人常見認知、睡眠與注意力障礙，嚴重 COVID-19 病人在痊癒後約有三成會出現創傷後壓力症候群 (post-traumatic stress disorder, PTSD)、焦慮或憂鬱等症狀。由於注意力無法集中、處理事務速度變慢與記憶力受損，有些病人會有執行功能失常症 (dysexecutive syndrome) 而無法工作。但這些精神症狀的成因是多方面的，與腦部傷害、藥物副作用、防疫隔離、社會污名與心理影響均有關係。

### 七、腸胃道表現

COVID-19 在急性期就可在糞便中驗出 SARS-CoV-2 的 RNA，顯示病毒也會侵犯腸胃道。病毒引發的細胞激素可破壞消化道完整性，使得腸內菌及其代謝物能夠進入血液循環中，加重感染與發炎。COVID-19 也會導致腸

道微生物體失衡 (microbiome imbalance)，瘤胃球菌 (*Ruminococcus gnavus*) 與普通擬桿菌 (*Bacteroides vulgatus*) 過度生長，壓抑普拉梭菌 (*Faecalibacterium prausnitzii*) 與丁酸鹽產生菌 (Butyrate-producing bacteria, BPB)，當微菌叢出現不良改變，即微生態失調 (dysbiosis) 時，易引發許多代謝性及發炎疾病。

## 八、兒童多系統發炎症候群 (multisystem inflammatory syndrome in children, MIS-C)

有一些兒童在感染 COVID-19 之後，發生侵犯身體多系統的發炎症候群 (MIS-C)，發生機率為萬分之 3，其致病機轉至今仍然不明。MIS-C 是感染 COVID-19 後罕見的高度炎性反應與多器官系統損傷，國外統計致死率可達 1-2%。發生年齡介於 0-19 歲之間，以 6-12 歲居多，發生的時間點平均為感染後的 2.6 週。

MIS-C 臨床表現為發燒合併多系統的炎性症狀，包含：腸胃道症狀 (嘔吐、腹痛、腹瀉)、皮膚粘膜症狀 (皮疹、非化膿性結膜炎、肢端腫脹)、心血管系統 (心肌功能異常、冠狀動脈瘤)，另外也可能出現神經學症狀、凝血功能異常、呼吸症狀等，甚至會併發休克。這些臨床症狀與川崎氏症 (Kawasaki disease) 類似，但是 MIS-C 需有 COVID-19 感染的證據，且 MIS-C 的心血管疾病與腸胃道症狀也較川崎氏症常見，且有較高比例併發休克<sup>19</sup>。

台灣中央流行疫情指揮中心公布：MIS-C 的診斷要件需有 COVID-19 感染證據，發燒達三天或以上，實驗室檢查顯示發炎指數 (ESR, CRP 或 procalcitonin) 上升，並具至少兩項下列臨床特徵：(1) 出疹，或雙側非化膿性結膜炎，或黏膜發炎；(2) 低血壓或休克；(3) 心肌功能受損，包括：心包膜炎、瓣膜炎或冠狀動脈異常；(4) 凝血功能異常；(5) 急性腸胃道症狀，包括：腹瀉、嘔吐或腹痛。但須排除細菌性敗血症、毒性休克症候群等可能。

## 九、其他表現

高度發炎狀態也可能損及腎臟，造成局

部性腎絲球硬化症 (focal segmental glomerulosclerosis, FSGS) 與腎絲球退化。若急性期合併敗血症，則可能造成急性腎傷害 (acute kidney injury)，而這些病人高達 35% 有殘存腎功能障礙。

ACE2 受體是腎素 - 血管張力素 - 醛固酮系統 (renin-angiotensin-aldosterone system, RAAS) 的調節者，而胰臟的  $\beta$  細胞也具有 TMPRSS2，病毒也可能直接侵犯到這些細胞，慢性發炎與胰島素抗性 (insulin resistance) 相關，造成內分泌與新陳代謝異常。

另有一些零星報告長新冠會引起視網膜、神經肌肉與促血栓 (prothrombotic) 後遺症，如：男性勃起障礙 (erectile dysfunction)、急性肢體缺血、腎動脈血栓、周邊神經病變、視網膜炎與視神經炎等。

## 長新冠的預測因子

在 COVID-19 急性期的住院死亡率與未施打疫苗、年老 (>70 歲)、疾病嚴重度與潛在共病 (comorbidities) 有關，而這些加重急性病情的因子，也有較高機率發生長新冠。

### 一、年齡與性別

急性 COVID-19 的需住院率隨著年齡而增加，如上所述，需住院的 COVID-19 病人發生長新冠的機率較高。而在輕症沒住院的病人中，未回復先前健康狀況的比率，50 歲以上是 47%，18-34 歲是 26%<sup>20</sup>。Sudre CH 等人報告：18-49 歲罹病後發生長新冠的機率是 10%，而 >70 歲則上升到 22%<sup>21</sup>。老年人常有較多共病，使得急性症狀較嚴重，因此也較常有長新冠症狀。

性別中以女性的發生比率較高，特別是中年女性 (50-60 歲)，而 50 歲以下女性的長新冠發生率是同年齡層男性的五倍。男性雖然較易罹患 COVID-19，卻較少發生長新冠。但須注意：長新冠的資料統計常來自於自我報告，因此不排除會有選擇性偏差 (如：女性較常表達不舒服)。

## 二、潛在共病

根據美國的研究，COVID-19 患者若有共病者，其死亡率提高為 12 倍，若有三種以上的共病，則痊癒後無法回復到原本健康狀況的機率高兩倍。此處所指的共病包括：糖尿病、心血管疾病、抽煙酗酒、慢性腎病、氣喘、慢性肺阻塞、精神疾病與肥胖。心理健康不佳者會增加 50% 長新冠風險，其嚴重度也增加。

## 三、初始症狀

COVID-19 在感染第一週的症狀量可預期長新冠的期間長短，若在發病一週內有超過五種症狀者，在恢復期發生長新冠的機率較高。初期症狀以疲倦、頭痛、呼吸困難、聲音沙啞、肌肉酸痛等，與長新冠的相關性較高。若是在多重共病老人身上發生持續發燒、嗅覺喪失、影響多個器官等症狀，則須視為危險徵候。

在 SARS-CoV-2 眾多須關注的變種 (variants of concern, VOC) 中，雖然 omicron 變種的長新冠發生率較低，但因 omicron 的傳染性較高，所以長新冠仍是不容忽視的課題。

## 四、檢驗數據

COVID-19 住院病人若血液檢驗出現：淋巴球降低 (lymphopenia)、血小板降低 (thrombocytopenia)、血凝檢驗 (coagulation profile) 或肝功能異常、發炎標記 (如：CRP, ferritin, IL-6) 升高、D-dimer, lactate dehydrogenase (LDH), creatine phosphokinase (CPK), troponin 升高，則表示預後不佳，亦與長新冠的發生有關。

## 五、疾病嚴重度

雖然長新冠可發生在輕症病患，但重症者的發生率是增加的。疾病嚴重度與相關共病決定住院時間長短，加護病房與呼吸器使用天數則與肺部纖維化的發生有關。在加護病房住得愈久，貧血、肌少症 (sarcopenia) 與神經心理異常的比率也會愈高。重症者常發生續發性細菌或黴菌感染，必須用到抗病毒、抗黴菌或抗生素治療，細胞激素風暴或肺纖維化也可能用到類固醇脈衝治療 (steroid pulse therapy)，增加許

多治療帶來的副作用。

## 長新冠的處置

目前對於長新冠的瞭解仍不足，因此並沒有處置的共識指引可供依循。因為臨床表現多樣，密切監測恢復期的 COVID-19 病人是必需的。

### 一、施打疫苗

雖然新冠疫苗無法預防感染，但能顯著降低急性期的嚴重度與死亡率，也就能降低長新冠的發生，疫苗可以同時控制急性期與長新冠的症狀<sup>22</sup>。以香港為例，以 60 歲以上未施打疫苗者的 COVID-19 死亡率最高。即使是不相干的流感疫苗，在回溯性研究中，也可以降低 COVID-19 感染後的敗血症、中風與深層靜脈血栓。早期研究中，卡介苗 (BCG) 也與 COVID-19 死亡率呈負相關。流感疫苗與卡介苗可能刺激了基礎免疫反應，轉而對 COVID-19 產生保護力。

### 二、妥善治療急性期

COVID-19 急性期的嚴重度與長新冠的發生率與嚴重度有關，低病毒量與及早病毒清除可降低急性期的發炎反應，減少組織傷害。在急性期適切地使用抗病毒與抗發炎的藥物，將有助於預防長新冠。據統計在急性期住院時有施打 dexamethasone 者，較少發生長新冠。所以急性期的處理有助於長期預後。

### 三、整體評估 (holistic assessment)

建議在感染四週後就要整體評估病人，詳細的病史詢問與身體檢查，特別是神經、心臟血管與呼吸系統，注意皮膚外觀表現。抽血檢查項目宜包括：complete blood count (CBC), liver and renal functions, C-reactive protein (CRP), thyroid function, hemoglobin A1c (HbA1c), D-dimer 與 ferritin 等，有呼吸道症狀者應做胸部 X 光攝影、血氧飽和度監測與肺功能檢查，胸痛或心悸者建議心電圖與心臟超音波檢查，懷疑有肺纖維化者應接受高解析胸腔電腦斷層

(HRCT)。

探詢病人有無氧氣治療、緩和療護、失能復健、醫療諮詢或社心支持的需求。要求病人要能自我管理健康狀況，但對老年人或小孩則須加強關懷。

#### 四、注意嚴重後遺症

嚴重而致命的後遺症，如：肺動脈栓塞、急性心臟病、中風等，需及早診斷並妥善處理。應告知同住家人留心此類重症的前兆，有任何徵兆應馬上就醫。至於是否須預防性使用類固醇或抗凝血劑並無定論，若決定使用類固醇須注意續發性黴菌感染。

#### 五、治療過敏症狀

長新冠有時會合併肥大細胞活化症候群 (mast cell activation syndrome, MCAS) 等過敏症狀，如：皮疹、搔癢、頭暈、心悸、腹痛、腹瀉、咳嗽、哮喘等，常會使用抗組織胺 (antihistamines)，但此類藥物在藥局容易購得，也有濫用的可能，特別是抗組織胺有昏睡、注意不集中的副作用，不易與長新冠的腦霧做區別。至於皮膚病灶，通常建議塗抹外用類固醇藥膏與口服抗組織胺，嚴重患者可投予短期口服類固醇。

#### 六、抗纖維化藥物

肺纖維化是嚴重肺炎的後遺症，常在出院前即已發生，造成永久性肺功能障礙，甚至須長期居家使用氧氣治療。抗纖維化藥物，如：pirfenidone 與 nintedanib，用於預防嚴重新冠肺炎後的肺部纖維化也許有其角色<sup>24</sup>，但那些病人適合使用？何時開始使用？要使用多久？並無共識。由於是藥品仿單標示外使用 (off-label use) 且要價不菲，使用前須與病人 / 家屬充分溝通。

#### 七、保健食品

既然長新冠牽涉慢性低度發炎，補充綜合維生素、抗發炎與抗氧化的食品也許有幫助。高麗蔘 (*Panax ginseng*) 與刺五加 (*Eleutherococ-*

*cus senticosus*，又稱西伯利亞人蔘) 萃取液有益於改善疲倦；也有人以維生素 B3 (nicotinamide ribose) 或  $\Omega$ -3 必需脂肪酸 (eicosapentaenoic acid [EPA] 與 docosahexaenoic acid [DHA]) 來做改善長新冠症狀的研究。

肌痛性腦脊髓炎 / 慢性疲勞症候群 (myalgic encephalomyelitis [ME]/ chronic fatigue syndrome [CFS]) 據信與粒線體功能受損有關，輔酶 Q10 (coenzyme Q10, CoQ10) 是呼吸鏈上可移動的電子攜帶者，負責催化粒線體中能量體的磷酸還原作用，讓細胞能量供應系統能夠快速恢復活化，同時也是抗氧化劑，有研究可用於治療慢性疲勞<sup>25</sup>。但新近的研究卻顯示：服用大量輔酶 Q10 並無助於長新冠症狀的改善<sup>26</sup>。

自然類黃酮 (flavonoids)，如：木犀草素 (luteolin)、槲皮素 (quercetin)，是免疫調節劑，有抑制肥大細胞的作用。益生菌 (probiotics) 與益生元 (prebiotics) 可調節腸道菌叢，植物乳桿菌 (*Lactobacillus plantarum*) 有抗病毒的作用，也有人用來改善長新冠症狀<sup>27</sup>。

#### 八、復健運動

世界衛生組織 (WHO) 有提供一般民眾罹患 COVID-19 後的自我復健，教導緩解呼吸困難的體位與呼吸技巧，包括：控制式呼吸 (controlled breathing) 與節奏式呼吸 (paced breathing)<sup>28</sup>。

對於運動耐力下降的病人，建議以有氧運動復健，有助於促進肺功能與提升免疫力。復健運動有多重好處，包括：提升體適能與能量、緩解呼吸困難、增加肌力、改善平衡和協調、改善思維與增加信心、降低壓力與改善情緒等。

輕度有氧運動，依據個別能力調整步伐，逐步增加強度，直到喘累改善，平均施行四到六週。復健也包括呼吸運動，以慢而深的吸氣訓練橫膈，腹式呼吸，由鼻吸氣，從口呼氣，每天練習，一次 5-10 分鐘。有些禁忌並不適合做復健運動，如：休息時心搏 >100 beats/min、血壓不穩定 (BP <90/60 mm Hg 或 >140/90 mm Hg)、動脈血氧飽和度過低 (SpO<sub>2</sub> <95% on room air)。

## 九、預防重複感染

由於 COVID-19 可能重複感染，感染過新冠病毒的群眾仍須恪守防疫生活方式（保持社交距離、勤洗手、戴口罩），以預防再度染疫。感染後三個月可再施打疫苗，以維持足夠的保護性抗體。長新冠會增加伺機性感染 (opportunistic infections) 的風險，預防性抗生素或抗病毒藥物，如：azithromycin, remdesivir 等，或可預防續發性感染<sup>29</sup>。

## 十、其他治療

為了對抗細胞激素風暴所帶來的災難，針對特定目標分子的生物製劑 (biologics)，如：TNF- $\alpha$  單株抗體 infliximab、IL-6 單株抗體 tocilizumab 與 siltuximab、IL-1R 單株抗體 anakinra，可有效降低全身性發炎反應<sup>30</sup>。另外 vortioxetine 是屬於選擇性脞色胺再攝取抑制劑 (selective serotonin reuptake inhibitor, SSRI) 的抗憂鬱劑，可降低發炎指標，也有人用來治療長新冠<sup>31</sup>。

針對小孩子的 MIS-C 的治療目前主要以免疫球蛋白注射 (intravenous immune globulin, IVIG) 為主，建議可於 IVIG 治療後未改善、疾病嚴重度較高等情況下併用類固醇治療。

## 結 論

COVID-19 是本世紀最大的全球疫病，因為愈來愈多人感染層出不窮的新冠病毒變異種，在可預見的將來，長新冠的影響將更加嚴重。雖然 COVID-19 以無症狀或輕症患者佔絕大多數，但由於罹病人數眾多，且即使是輕症病例，仍有一定比例會發生症狀延長的情形，長新冠將使得醫療與社會的負擔增加，甚至可能造成公衛上的問題。

醫療人員必須跟上當前疫情發展，瞭解長新冠的眾多表現與危險因子，控制罹病風險並採取積極的行動。長新冠的處置上以復健與支持性療法為主，需要多專科團隊合作，擬定全人醫療的處置方針。也希望藉由對長新冠更進一步的研究與瞭解，能發展出長新冠的診治準則，使此類病人能得到更好的照顧。

## 參考文獻

1. <https://www.who.int/emergencies/diseases/novel-coronavirus-2019/situation-reports>
2. Shah W, Hillman T, Playford ED, et al. Managing the long term effects of covid-19: Summary of NICE, SIGN, and RCGP rapid guideline. *BMJ* 2021;372:n136. doi:10.1136/bmj.n136.
3. Koc HC, Xiao J, Liu W, et al. Long COVID and its Management. *Int J Biol Sci* 2022;18:4768-80. doi:10.7150/ijbs.75056.
4. Carfi A, Bernabei R, Landi F, et al. Persistent symptoms in patients after acute COVID-19. *JAMA* 2020;324:603-5. doi:10.1001/jama.2020.12603.
5. Davis HE, Assaf GS, McCorkell L, et al. Characterizing Long COVID in an international cohort: 7 Months of symptoms and their impact. *EClinicalMedicine* 2021;38:101019. doi:10.1016/j.eclinm.2021.101019. Epub 2021 Jul 15.
6. Office for National Statistics. The prevalence of long COVID symptoms and COVID-19 complications. [updated Oct. 6, 2022]. Available from: <https://www.ons.gov.uk/>.
7. Oronsky B, Larson C, Hammond TC, et al. A Review of Persistent Post-COVID Syndrome (PPCS). *Clin Rev Allergy Immunol* 2021 Feb 20;1-9. doi:10.1007/s12016-021-08848-3.
8. Russell B, Moss C, George G, et al. Associations between immune-suppressive and stimulating drugs and novel COVID-19-a systematic review of current evidence. *Eancer Med Sci* 14:1022. Published 27 Mar 2020.
9. Aragão MFVV, Leal MC, Cartaxo Filho OQ, et al. Anosmia in COVID-19 associated with injury to the olfactory bulbs evident on MRI. *AJNR Am J Neuroradiol* 2020;41:1703-6. doi:10.3174/ajnr.A6675.
10. Zhou Y, Han T, Chen J, et al. Clinical and autoimmune characteristics of severe and critical cases of COVID-19. *Clin Transl Sci* 2020;13:1077-86. doi:10.1111/cts.12805.
11. Chopra V, Flanders SA, O'Malley M, et al. Sixty-day outcomes among patients hospitalized with COVID-19. *Ann Intern Med* 2021;174:576-8. doi:10.7326/M20-5661.
12. Garg M, Maralakunte M, Garg S, et al. The Conundrum of 'Long-COVID-19': A Narrative Review. *Int J Gen Med* 2021;14:2491-506. doi:10.2147/IJGM.S316708. eCollection 2021.
13. Lopez-Leon S, Wegman-Ostrosky T, Perelman C, et al. More than 50 Long-term effects of COVID-19: A systematic review and meta-analysis. *medRxiv* 2021 Jan 30;2021.01.27.21250617. doi:10.1101/2021.01.27.21250617. Preprint
14. Wang Y, Dong C, Hu Y, et al. Temporal changes of CT findings in 90 patients with COVID-19 pneumonia: A longitudinal study. *Radiology* 2020;296:E55-64. doi:10.1148/radiol.2020200843.
15. Mandal S, Barnett J, Brill SE, et al. ARC Study Group. 'Long-COVID': A cross-sectional study of persisting symptoms, biomarker and imaging abnormalities following hospitalisation for COVID-19. *Thorax* 2020. doi:10.1136/thoraxjnl-2020-215818.

16. Dani M, Dirksen A, Taraborrelli P, et al. Autonomic dysfunction in 'long COVID': Rationale, physiology and management strategies. *Clin Med* 2021; 21: e63-e7.
17. Huang L, Zhao P, Tang D, et al. Cardiac involvement in patients recovered from COVID-2019 identified using magnetic resonance imaging. *JACC Cardiovasc Imaging* 2020;13(11):2330-9. doi:10.1016/j.jcmg.2020.05.004
18. Lu Y, Li X, Geng D, et al. Cerebral micro-structural changes in COVID-19 patients - an MRI-based 3-month follow-up study. *EClinicalMedicine* 2020;25:100484. doi:10.1016/j.eclinm.2020.10.0484.
19. Algarni AS, Alamri NM, Khayat NZ, et al. Clinical practice guidelines in multisystem inflammatory syndrome (MIS-C) related to COVID-19: A critical review and recommendations. *World J Pediatr* 2022;18: 83-90. doi:10.1007/s12519-021-00499-w.
20. Tenforde MW, Kim SS, Lindsell CJ; CDC COVID-19 Response Team; IVY Network Investigators. Symptom duration and risk factors for delayed return to usual health among outpatients with COVID-19 in a multistate health care systems network - United States, March-June 2020. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep* 2020;69:993-8. doi:10.15585/mmwr.mm6930e1.
21. Sudre CH, Murray B, Varsaysky T, et al. Attributes and predictors of Long-COVID. *Nat Med* 2021;27:626-31. doi: 10.1038/s41591-021-01292-y. Epub 2021 Mar 10.
22. Antonelli M, Penfold RS, Merino J, et al. Risk factors and disease profile of post-vaccination SARS-CoV-2 infection in UK users of the COVID Symptom Study app: A prospective, community-based, nested, case-control study. *Lancet Infect Dis* 2022;22:43-55.
23. Milne A, Maskell S, Sharp C, Hamilton F, Arnold D. Impact of dexamethasone on persistent symptoms of COVID-19: An observational study. *medRxiv* 2021:2021.11.17.21266392.
24. George PM, Wells AU, Jenkins RG. Pulmonary fibrosis and COVID-19: The potential role for antifibrotic therapy. *Lancet Respir Med* 2020;8:807-15.
25. Wood E, Hall KH, Tate W. Role of mitochondria, oxidative stress and the response to antioxidants in myalgic encephalomyelitis/chronic fatigue syndrome: A possible approach to SARS-CoV-2 'long-haulers'? *Chronic Dis Transl Med* 2021; 7:14-26.
26. Hansen KS, Mogensen TH, Agergaard J, et al. High-dose coenzyme Q10 therapy versus placebo in patients with post COVID-19 condition: A randomized, phase 2, crossover trial. *Lancet Reg Health Eur* 2022 Nov 2:100539. doi:10.1016/j.lanepe.2022.100539.
27. Nguyen QV, Chong LC, Hor YY, et al. Role of Probiotics in the Management of COVID-19: A Computational Perspective. *Nutrients* 2022;14:274. doi:10.3390/nu14020274.
28. <https://apps.who.int/iris/handle/10665/344472>
29. Echeverria-Esnal D, Martin-Ontiyuelo C, Navarrete-Rouco ME, et al. Azithromycin in the treatment of COVID-19: A review. *Expert Rev Anti Infect Ther* 2021;19:147-63. doi: 10.1080/14787210.2020.1813024. Epub 2020 Oct 6.
30. Arias M, Oliveros H, Lechtig S, et al. Biologics in COVID-19 So Far: Systematic Review. *Pharmaceuticals (Basel)* 2022;15:783. doi:10.3390/ph15070783.
31. Oskotsky T, Maric I, Tang A, et al. Mortality risk among patients with COVID-19 prescribed selective serotonin reuptake inhibitor antidepressants. *JAMA Netw Open* 2021; 4:e2133090. doi:10.1001/jamanetworkopen.2021.33090.

# Long-COVID-19 Syndrome

Shian-Chin Ko<sup>1</sup>, Kuan-Yin Lin<sup>2</sup>, and He-Jian Wang<sup>3</sup>

*<sup>1</sup>Palliative Care Center, Chi Mei Medical Center;*

*<sup>2</sup>Division of Infectious Disease, Department of Internal Medicine,*

*<sup>3</sup>Division of Chest Medicine, Department of Internal Medicine,  
National Taiwan University Hospital*

COVID-19 began in Wuhan, China at the end of 2019, and quickly spread into a worldwide infectious disease. So far, it has infected more than 600 million people worldwide and killed more than 6.5 million people. The global fatality rate is 1.05%. COVID-19 is the greatest plague of this century and has caused enormous damage to human health and socioeconomics. What's more, many infected people have chronic and prolonged symptoms after the acute phase. The common symptoms include cough, headache, dyspnea, brain fog, insomnia, dysgeusia, etc. Although these variable clinical manifestations are not fatal, due to the large number of people, it still poses considerable problems to public health. In particular, mutant strains of the new coronavirus are emerging one after another, and more people in the country are bound to be infected and suffer from long-COVID-19 syndrome. Therefore, it is necessary to keep track of infected people, even those with mild symptoms. The sequelae caused by this emerging infectious disease still need more observation and research to further understand and propose the best management for long-COVID-19 syndrome. Based on the latest literature, this article conducts a systematic review of long-COVID-19 syndrome, finds out high-risk factors, describes its symptoms and possible pathogenic mechanisms, and proposes feasible treatment methods and prevention methods to provide medical personnel with the best possible management for patients with long-COVID-19 syndrome. (J Intern Med Taiwan 2022; 33: 424-435)