

聚焦新型冠状病毒感染后遗症的康复

白晶晶^{1,2} 王洪亮¹

哈尔滨医科大学附属第二医院¹重症医学科,²未来医学实验室,黑龙江哈尔滨 150086

通信作者:王洪亮, Email: icuwanghongliang@163.com

【摘要】 随着新型冠状病毒感染(COVID-19)患者人群的不断增多,COVID-19 后遗症患者康复的评估、管理及预后也引起了全社会的广泛关注。COVID-19 造成的呼吸、循环、神经系统等后遗症,严重影响患者的日常生活和工作。现通过总结 COVID-19 患者后遗症的康复建议,希望能建立完善的多学科康复模式,进而提高 COVID-19 后遗症患者康复治疗的有效性。

【关键词】 新型冠状病毒感染; 新型冠状病毒感染后遗症; 康复

基金项目: 科技部重大专项(2021YFC2501800); 黑龙江省自然科学基金(JQ2021H002)

DOI: 10.3969/j.issn.1008-9691.2023.03.001

Focus on sequelae coronavirus disease 2019 rehabilitation

Bai Jingjing^{1,2}, Wang Hongliang¹

¹Department of Critical Care Medicine, ²Future Medical Laboratory, the Second Affiliated Hospital of Harbin Medical University, Harbin 150086, Heilongjiang, China

Corresponding author: Wang Hongliang, Email: icuwanghongliang@163.com

【Abstract】 With the continuous expansion of patients with the coronavirus disease 2019 (COVID-19), the assessment, management, and prognosis of rehabilitation of patients with sequelae of COVID-19 have also attracted extensive attention from the whole society. COVID-19 can cause sequelae of respiratory, circulatory, nervous, and other systems, seriously affecting people's daily life and work. Then, we hope to establish a sound multidisciplinary rehabilitation model by summarizing the rehabilitation suggestions for sequelae of COVID-19, in order to improve the effectiveness of rehabilitation treatment for patients with sequelae of COVID-19.

【Key words】 Coronavirus disease 2019; Sequelae of coronavirus disease 2019; Rehabilitation

Fund program: The National Key Research and Development Program of China (2021YFC2501800); Natural Science Foundation of Heilongjiang Province of China (JQ2021H002)

DOI: 10.3969/j.issn.1008-9691.2023.03.001

新型冠状病毒感染(coronavirus disease 2019, COVID-19)是由严重急性呼吸综合征冠状病毒 2(severe acute respiratory syndrome coronavirus 2, SARS-CoV-2, 以下简称新冠病毒)通过呼吸道传播,并累积全身多个系统的急性呼吸道传染病。COVID-19 患者在急性期过后可能会出现 COVID-19 长期症状,即 COVID-19 后遗症,也称为 COVID-19 急性后遗症(post acute sequelae of COVID-19, PASC),简称新冠后遗症,世界卫生组织(World Health Organization, WHO)将其定义为 COVID-19 后 3 个月仍存在症状,至少持续 2 个月,并且无法用其他诊断解释^[1]。

一项涉及 50 项研究的荟萃分析显示,新冠后遗症全球总患病率高达 43% [95% 可信区间(95% confidence interval, 95%CI)为 0.39 ~ 0.46],其中住院和非住院患者的患病率分别为 54%(95%CI 为 0.44 ~ 0.63)和 34%(95%CI 为 0.25 ~ 0.46)^[2]。新冠后遗症涉及 200 多种不同症状,常见的有疲劳、认知

功能障碍、嗅觉和味觉丧失、呼吸困难、咳嗽、焦虑、抑郁等^[3]。不同患者可罹患至少两种甚至十数种症状,极大影响了人们的生理、心理健康。也有研究表明,新冠后遗症还可导致全因死亡风险显著增加^[4]。现认为新冠后遗症有其独特的病理生理机制。一项纳入 98 篇文献的新冠后遗症病理生理机制的系统评价表明,新冠后遗症与免疫失调、内皮功能障碍、隐匿性病毒感染以及凝血系统激活有关^[5]。

现有研究显示,新冠后遗症是一个高度异质性的疾病,涉及全身各个系统,症状严重程度不一,且缺乏特异性。因此,新冠后遗症至今尚未形成系统、完善的诊疗方案。

1 新冠后遗症的康复建议

1.1 呼吸系统——肺康复: COVID-19 是一个主要累及呼吸系统的传染性疾病,因此持续呼吸困难症状在出院后患者中最为常见^[6]。25% ~ 63% 的患者在急性 COVID-19 后 4 个月观察到慢性肺损伤^[7-8]。COVID-19 后 6 个月,最常见的肺功能测试异常为

限制性通气功能障碍和一氧化碳弥散量(diffusing capacity for carbon monoxide, DLCO)降低^[9]。

WHO 推荐 COVID-19 呼吸系统后遗症患者应参与肺部康复(pulmonary rehabilitation, PR)计划。PR 理念包括(但不限于)利用多学科方法防治、个性化的呼吸功能训练、日常生活训练以及心理治愈等,可以支持患者肺部功能的恢复^[10]。一项纳入 8 项随机对照试验,涉及 449 例受试者的系统评价以及荟萃分析表明:PR 计划在改善新冠后遗症患者呼吸困难、运动能力、肺功能和疲劳方面有明显益处,且无不良事件发生^[11]。因此,PR 被认为是有效和安全的。研究表明,PR 计划还可以通过远程医疗使患者受益^[12]。然而,新冠后遗症的异质性也表明需要实施个性化的 PR 计划^[13]。理想情况下 PR 计划应结合呼吸肌训练(inspiratory muscle training, IMT)、咳嗽运动、膈肌训练、拉伸运动和家庭锻炼,并评估呼吸功能、运动耐力、生活质量和心理健康^[14]。由欧洲呼吸学会/美国胸科学会(European Respiratory Society/American Thoracic Society, ERS/ATS)共同成立的国际工作组建议,PR 计划应至少持续 6~8 周^[15]。

PR 计划中家庭康复训练至关重要,通过远程指导的 IMT 可以改善呼吸困难等症状。IMT 是通过在吸气过程中施加阻力,有针对性地加强吸气肌力量的一种 IMT 方式。IMT 常用于重症监护病房(intensive care unit, ICU)中呼吸机依赖和长期慢性肺部疾病患者的 PR 训练中。一项随机对照试验招募了 218 例 COVID-19 后存在呼吸困难的患者进行分组,最终 148 例患者完成了测试(实施 IMT 组 111 例,对照组 37 例),结果表明,经 4 周 IMT 后呼吸困难症状、吸气肌力量和心脏功能均得到明显改善^[16]。与另一项纳入 154 例患者的随机对照试验的结果相近^[17],提示 IMT 是一种有效的 COVID-19 后家庭 PR 策略。

肺纤维化(pulmonary fibrosis, PF)是 COVID-19 潜在的严重后遗症,表现为肺弥散功能障碍。肺纤维化取决于 COVID-19 的初始严重程度,一项随访研究显示,COVID-19 期间呼吸衰竭的严重程度与感染后 1 年的肺功能损害程度和生活质量有关^[18]。PF 与病毒引起的直接损伤、促纤维化途径的激活、过度炎症反应及机械损伤有关^[19]。PF 不是一种全新的疾病,严重呼吸道感染和呼吸窘迫综合征患者常常面临着 PF 的结局。一些现有的已获批准的药

物可能有助于改善 COVID-19 导致的肺纤维化后遗症,即抗纤溶药物,如尼达尼布和吡非尼酮^[20-22]。此外一些研究表明,一种金属离子螯合剂 Treamid 可能是有效的抗纤维化药物^[23-24]。在一项纳入 67 例患者[COVID-19 感染后发生 PF 改变、肺功能下降(用力肺活量(forced vital capacity, FVC)和(或)DLCO 低于 80% 预计值]的 2 期、随机、双盲、安慰剂对照试验中,60 例患者被随机分为 Treamid 组($n=29$)和安慰剂组($n=31$),接受持续 4 周口服 Treamid 50 mg/d 的治疗,结果表明, Treamid 组患者肺功能明显改善^[24]。

1.2 循环系统——心脏康复:心血管症状是 COVID-19 常见且严重的后遗症。一项国际在线调查研究显示,3 762 例患者在感染后 7 个月,多达 68% 的患者出现胸痛(13%)、心悸(86%)、晕厥(7%)、体位性心动过速综合征(31%)等症状^[25]。COVID-19 后持续心脏损伤的机制尚未完全揭示,可能与急性感染后心脏中持续存在的病毒引起的慢性炎症反应以及分子模拟引起的自身免疫反应有关^[26]。

目前认为一种合理的管理方法为筛查高危人群(COVID-19 急性期心脏检查异常及康复后新发的心血管症状患者)并进行随访,有危及生命的并发症发生时应迅速转诊接受专科治疗。在排除心血管和其他器官病变后,管理往往在很大程度上是支持性的。研究表明,肥胖与新冠后遗症症状持续时间延长有关^[27]。从长远来看,通过科学合理的方式减轻体质量的措施可能是有益的^[28]。有心动过速、心悸等症状的患者,可以适当使用 β 受体阻滞剂、非二氢吡啶类钙通道阻滞剂、伊伐布雷定等进行治疗。对没有缺血证据的胸痛患者,可考虑各种经验性治疗。其他药物,如抗凝剂、免疫调节剂的使用尚缺乏有力证据。

1.3 神经系统——认知康复:无论疾病的严重程度如何,COVID-19 患者在整个病程中都可能表现出众多的神经症状和体征。一项涉及 19 项研究,共 11 324 例患者的系统评价显示,COVID-19 后神经系统相关后遗症的总体患病率为疲劳(37%)、脑雾(32%)、记忆力减退(27%)、注意力障碍(22%)、肌痛(18%)、嗅觉丧失(12%)、味觉障碍(11%)和头痛(10%)^[29]。神经系统后遗症的病因是多样的,与病毒的嗜神经性、脑组织中的微栓子、血脑屏障功能障碍、神经炎症导致的凝血功能异常以及与住院相关因素(机械通气和镇静剂等药物的使用)有关。

另外脑雾对患者日常生活的影响是不可忽视的。脑雾是一个通用术语,表现为认知障碍(注意力不集中、失语、健忘等),同时可能伴有疲劳、缺乏动力和睡眠障碍等。脑雾会影响人的思考或集中注意力的能力,与女性、感染时的呼吸状态和疾病的严重程度(入住ICU)3个因素显著相关^[30]。神经认知康复计划是一个多学科计划(包括理疗师、神经心理学家和言语-语言病理学家),可以帮助发生脑雾的患者进行康复。该计划强调了评估的重要性,准确评估可以更好地了解新冠后遗症的症状和体征及潜在的病理生理学机制,制定安全、有效的干预措施,并满足这一不断增长患者群体的日常需求。此外神经认知康复应侧重于制定多学科门诊计划,以改善患者功能结局并促进康复。研究表明,基于耐力和平衡训练的康复计划改善了患者的认知能力^[31]。目前尚无药物被批准用于脑雾的治疗。研究表明,一种天然的类黄酮物质木犀草素可能对缓解脑雾有益^[32],但需要临床试验证明。棕榈酰乙醇酰胺可以通过减轻炎症因子风暴来改善神经系统相关症状,但仍需更多的证据支持^[33]。在新技术领域方面,Thams等^[34]详细阐述了一项关于在COVID-19后联合使用经颅直流电刺激与认知训练的创新方案,旨在评估该方案对于COVID-19后主观或客观认知障碍患者认知表现、生活质量和心理健康状况的影响,但研究结果尚未发表。

英国国家卫生和临床技术优化研究所制订的指南^[35]推荐,可以用认知行为疗法和分级运动疗法管理新冠后遗症常见症状——疲劳。但一些研究结果显示,该疗法不能有效缓解疲劳且发生不良事件的概率较高,安全性有待进一步观察^[36-37]。因此,需要更多临床试验证明是否应该使用此疗法来改善疲劳症状。此外,高压氧治疗被认为可以改善慢性疲劳综合征患者的症状和生活质量。一项小型回顾性队列研究显示,高压氧治疗在缓解新冠后遗症方面有很好的效果^[38]。基于此,Kjellberg等^[39]开展了一项随机、安慰剂对照、双盲的Ⅱ期临床试验,观察高压氧治疗对COVID-19后生活质量下降疲劳患者的有效性。结果该试验经安全检查委员会评估具有良好的安全性,但该试验的中期安全性报告显示,在高压氧治疗期间观察到了较多不良事件的发生^[40]。该试验最终结果尚未发布,但提示高压氧治疗可能存在较大风险。

1.4 心理康复:新冠后遗症对人的精神心理方面也

有一定的影响。COVID-19导致的创伤后应激障碍、重度抑郁和焦虑的发病率明显高于平均水平^[41]。这与病毒造成的免疫调节紊乱有关;同时社会性因素(如女性、社会孤立人群等)也在影响着这些康复后患者的心理健康。有研究表明,部分COVID-19患者会有自杀倾向^[42],在COVID-19后的1年内有27.6%的患者需要服用精神类药物缓解心理问题^[43]。所以,心理健康的评估至关重要,对有心理问题的患者采取积极的干预以促进康复。

1.5 其他:预防COVID-19最有效的方法是接种疫苗。一项通过调查问卷进行的观察性研究提示,接种疫苗有缓解新冠后遗症症状的可能性^[44],但需要随机对照试验进行验证。有学者认为,加速病毒清除和减弱慢性炎症反应可以解释接种疫苗后症状减轻的原因^[45]。

在对COVID-19后康复患者的观察中看到,使用大量类固醇治疗COVID-19可引起长期脂质代谢紊乱,这些均与新冠后遗症的发生密切相关^[46]。提示COVID-19治疗期间的用药需谨慎。而因为药物作用导致的新冠后遗症的治疗有待进一步研究。

抗组胺药可能是COVID-19的一种治疗药物。一项体外研究表明,组胺-1拮抗剂可能能够通过抑制新冠病毒进入表达血管紧张素转换酶受体2(新冠病毒攻击人体组织细胞的主要受体)的细胞来降低感染率^[47]。系统评价和分子研究也表明,抗组胺药是治疗COVID-19的可行候选药物^[48-49]。但是否有治疗新冠后遗症的潜力还有待进一步研究。

WHO在《世界卫生组织中医药救治新冠肺炎专家评估会报告》中肯定了中医药在COVID-19治疗中的疗效。一项涉及4 264例COVID-19患者的临床特征及预后转归分析显示,接受单纯中医药或中西医结合治疗可显著缩短住院时间^[50]。同样中医药在新冠后遗症患者的康复中也有一定的积极作用,包括缓解疲劳、促进肺康复、改善PF程度等方面^[51-53]。

从现有研究来看,目前尚缺乏完善的治疗新冠后遗症的有力证据。许多较新的治疗方案仍未得到充分探索,包括用于治疗疲劳、认知功能下降和呼吸困难的各种康复计划,针对认知障碍的治疗(如经颅电刺激)、代谢调节剂(如烟根)、免疫调节疗法(如类固醇、托珠单抗、阿托伐他汀、秋水仙碱等)和抗PF治疗[如氘代标记的吡非尼酮同位素(LYT-100, Deupirfenidone)等]。

2 新冠后遗症是需要多学科参与的康复治疗

重症监护后综合征(post-intensive care syndrome, PICS)与新冠后遗症有明显的相似症状,如呼吸困难、认知功能障碍、慢性疼痛、疲劳、抑郁、睡眠紊乱、运动功能障碍等。PICS 与新冠后遗症重叠的症状和同样的多学科护理需求为新冠后遗症的管理提供了思路和经验^[54]。欧美地区已经建立了多所专门的新冠后遗症诊所,由理疗师、康复心理学家、物理治疗师、职业治疗师、言语-语言病理学家以及药师组成,可以为新冠后遗症患者提供多维度的康复模式^[55]。新冠后遗症患者可以接受系统的诊断及规范的康复治疗,以最快的速度恢复到日常生活与工作当中。

3 总结

新冠后遗症已经在全球很大范围开始对社会表现出影响,应该引起广泛的关注和重视。而由于其复杂的致病机制、多种多样的临床表现为诊断和治疗带来了极大的困难。现阶段在经验性治疗并探索新冠后遗症治疗的基础上,推进科学、严谨的临床试验是优先事项。对新冠后遗症康复人群进行更加全面、密切的随访工作,提供有效的康复治疗是今后一段时间医疗工作中的重点。

利益冲突 所有作者均声明不存在利益冲突

参考文献

[1] Soriano JB, Murthy S, Marshall JC, et al. A clinical case definition of post COVID-19 condition by a Delphi consensus [J]. *Lancet Infect Dis*, 2022, 22 (4): e102-e107. DOI: 10.1016/S1473-3099(21)00703-9.

[2] Chen C, Hauptert SR, Zimmermann L, et al. Global prevalence of post-coronavirus disease 2019 (COVID-19) condition or long COVID: a meta-analysis and systematic review [J]. *J Infect Dis*, 2022, 226 (9): 1593-1607. DOI: 10.1093/infdis/jiac136.

[3] Deer RR, Rock MA, Vasilevsky N, et al. Characterizing long COVID: deep phenotype of a complex condition [J]. *EBioMedicine*, 2021, 74: 103722. DOI: 10.1016/j.ebiom.2021.103722.

[4] Al-Aly Z, Xie Y, Bowe B. High-dimensional characterization of post-acute sequelae of COVID-19 [J]. *Nature*, 2021, 594 (7862): 259-264. DOI: 10.1038/s41586-021-03553-9.

[5] Castanares-Zapatero D, Chalon P, Kohn L, et al. Pathophysiology and mechanism of long COVID: a comprehensive review [J]. *Ann Med*, 2022, 54 (1): 1473-1487. DOI: 10.1080/07853890.2022.2076901.

[6] Wu XJ, Liu XF, Zhou YL, 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. DOI: 10.1016/S2213-2600(21)00174-0.

[7] Lerum TV, Aalokken TM, Brønstad E, et al. Dyspnoea, lung function and CT findings 3 months after hospital admission for COVID-19 [J]. *Eur Respir J*, 2021, 57 (4): 2003448. DOI: 10.1183/13993003.03448-2020.

[8] Sonnweber T, Sahanic S, Pizzini A, et al. Cardiopulmonary recovery after COVID-19: an observational prospective multicentre trial [J]. *Eur Respir J*, 2021, 57 (4): 2003481. DOI: 10.1183/13993003.03481-2020.

[9] Mo X, Jian W, Su Z, et al. Abnormal pulmonary function in COVID-19 patients at time of hospital discharge [J]. *Eur Respir J*, 2020, 55 (6): 2001217. DOI: 10.1183/13993003.01217-2020.

[10] Spruit MA, Singh SJ, Garvey C, et al. An official American Thoracic

Society/European Respiratory Society statement: key concepts and advances in pulmonary rehabilitation [J]. *Am J Respir Crit Care Med*, 2013, 188 (8): e13-64. DOI: 10.1164/rccm.201309-1634ST.

[11] Ahmed I, Mustafaoglu R, Yeldan I, et al. Effect of pulmonary rehabilitation approaches on dyspnea, exercise capacity, fatigue, lung functions, and quality of life in patients with COVID-19: a systematic review and meta-analysis [J]. *Arch Phys Med Rehabil*, 2022, 103 (10): 2051-2062. DOI: 10.1016/j.apmr.2022.06.007.

[12] Hameed F, Palatulan E, Jaywant A, et al. Outcomes of a COVID-19 recovery program for patients hospitalized with SARS-CoV-2 infection in New York City: a prospective cohort study [J]. *PM R*, 2021, 13 (6): 609-617. DOI: 10.1002/pmrj.12578.

[13] De França EET, Junior UE, Schwingel PA, et al. Distinct phenotypes in COVID-19 may require distinct pulmonary rehabilitation strategies [J]. *Monaldi Arch Chest Dis*, 2020, 90 (4): 711-712. DOI: 10.4081/monaldi.2020.1523.

[14] Liu K, Zhang WT, Yang YD, et al. Respiratory rehabilitation in elderly patients with COVID-19: a randomized controlled study [J]. *Complement Ther Clin Pract*, 2020, 39: 101166. DOI: 10.1016/j.ctcp.2020.101166.

[15] Spruit MA, Holland AE, Singh SJ, et al. COVID-19: interim guidance on rehabilitation in the hospital and post-hospital phase from a European Respiratory Society and American Thoracic Society-coordinated International Task Force [J]. *Eur Respir J*, 2020, 56 (6): 2002197. DOI: 10.1183/13993003.02197-2020.

[16] 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. DOI: 10.1183/13993003.03101-2021.

[17] Del Corral T, Fabero-Garrido R, Plaza-Manzano G, et al. Home-based respiratory muscle training on quality of life and exercise tolerance in long-term post-COVID-19: randomized controlled trial [J]. *Ann Phys Rehabil Med*, 2023, 66 (1): 101709. DOI: 10.1016/j.rehab.2022.101709.

[18] Steinbeis F, Thibeault C, Doellinger F, et al. Severity of respiratory failure and computed chest tomography in acute COVID-19 correlates with pulmonary function and respiratory symptoms after infection with SARS-CoV-2: an observational longitudinal study over 12 months [J]. *Respir Med*, 2022, 191: 106709. DOI: 10.1016/j.rmed.2021.106709.

[19] Vianello A, Guarnieri G, Braccioni F, et al. The pathogenesis, epidemiology and biomarkers of susceptibility of pulmonary fibrosis in COVID-19 survivors [J]. *Clin Chem Lab Med*, 2021, 60 (3): 307-316. DOI: 10.1515/cclm-2021-1021.

[20] Zhou XL, Yang DH, Kong XL, et al. Case report: pirfenidone in the treatment of post-COVID-19 pulmonary fibrosis [J]. *Front Med (Lausanne)*, 2022, 9: 925703. DOI: 10.3389/fmed.2022.925703.

[21] 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. DOI: 10.7759/cureus.29435.

[22] George PM, Wells AU, Jenkins RG. Pulmonary fibrosis and COVID-19: the potential role for antifibrotic therapy [J]. *Lancet Respir Med*, 2020, 8 (8): 807-815. DOI: 10.1016/S2213-2600(20)30225-3.

[23] Skurikhin E, Nebolsin V, Widera D, et al. Antifibrotic and regenerative effects of treamid in pulmonary fibrosis [J]. *Int J Mol Sci*, 2020, 21 (21): 8380. DOI: 10.3390/ijms21218380.

[24] Bazdyrev E, Panova M, Brachs M, et al. Efficacy and safety of treamid in the rehabilitation of patients after COVID-19 pneumonia: a phase 2, randomized, double-blind, placebo-controlled trial [J]. *J Transl Med*, 2022, 20 (1): 506. DOI: 10.1186/s12967-022-03660-9.

[25] Davis HE, Assaf GS, McCorkell L, et al. Characterizing long COVID in an international cohort: 7 months of symptoms and their impact [J]. *E Clin Med*, 2021, 38: 101019. DOI: 10.1016/j.eclinm.2021.101019.

[26] Raman B, Bluemke DA, Lüscher TF, et al. Long COVID: post-acute sequelae of COVID-19 with a cardiovascular focus [J]. *Eur Heart J*, 2022, 43 (11): 1157-1172. DOI: 10.1093/eurheartj/ehac031.

[27] 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. DOI: 10.1038/s41467-022-30836-0.

[28] Koenen M, Hill MA, Cohen P, et al. Obesity, adipose tissue and vascular dysfunction [J]. *Circ Res*, 2021, 128 (7): 951-968. DOI: 10.1161/CIRCRESAHA.121.318093.

[29] Premraj L, Kannapadi NV, Briggs J, et al. Mid and long-term neurological and neuropsychiatric manifestations of post-

- COVID-19 syndrome: a meta-analysis [J]. *J Neurol Sci*, 2022, 434: 120162. DOI: 10.1016/j.jns.2022.120162.
- [30] Asadi-Pooya AA, Akbari A, Emami A, et al. Long COVID syndrome-associated brain fog [J]. *J Med Virol*, 2022, 94 (3): 979-984. DOI: 10.1002/jmv.27404.
- [31] Daynes E, Gerlis C, Chaplin E, et al. Early experiences of rehabilitation for individuals post-COVID to improve fatigue, breathlessness exercise capacity and cognition—a cohort study [J]. *Chron Respir Dis*, 2021, 18: 147997312111015691. DOI: 10.1177/147997312111015691.
- [32] Theoharides TC, Cholevas C, Polyzoidis K, et al. Long-COVID syndrome-associated brain fog and chemofog: luteolin to the rescue [J]. *Biofactors*, 2021, 47 (2): 232-241. DOI: 10.1002/biof.1726.
- [33] Raciti L, Arcadi FA, Calabrò RS. Could palmitoylethanolamide be an effective treatment for long-COVID-19? Hypothesis and insights in potential mechanisms of action and clinical applications [J]. *Innov Clin Neurosci*, 2022, 19 (1-3): 19-25.
- [34] Thams F, Antonenko D, Fleischmann R, et al. Neuromodulation through brain stimulation-assisted cognitive training in patients with post-COVID-19 cognitive impairment (Neuromod-COV): study protocol for a PROBE phase IIb trial [J]. *BMJ Open*, 2022, 12 (4): e055038. DOI: 10.1136/bmjopen-2021-055038.
- [35] National Institute for Health and Clinical Excellence. COVID-19 rapid guideline: managing the long term effects of COVID-19 [EB/OL]. (2020-12-18) [2021-11-11]. <https://www.nice.org.uk/guidance/ng188>.
- [36] Vink M, Vink-Niese A. Cognitive behavioural therapy for myalgic encephalomyelitis/chronic fatigue syndrome is not effective. Re-analysis of a cochrane review [J]. *Health Psychol Open*, 2019, 6 (1): 2055102919840614. DOI: 10.1177/2055102919840614.
- [37] Vink M, Vink-Niese A. Could cognitive behavioural therapy be an effective treatment for Long COVID and post COVID-19 fatigue syndrome? Lessons from the cure study for Q-fever fatigue syndrome [J]. *Healthcare (Basel)*, 2020, 8 (4): 552. DOI: 10.3390/healthcare8040552.
- [38] Robbins T, Gonevski M, Clark C, et al. Hyperbaric oxygen therapy for the treatment of long COVID: early evaluation of a highly promising intervention [J]. *Clin Med (Lond)*, 2021, 21 (6): e629-e632. DOI: 10.7861/clinmed.2021-0462.
- [39] Kjellberg A, Abdel-Halim L, Hassler A, et al. Hyperbaric oxygen for treatment of long COVID-19 syndrome (HOT-LoCO): protocol for a randomised, placebo-controlled, double-blind, phase II clinical trial [J]. *BMJ Open*, 2022, 12 (11): e061870. DOI: 10.1136/bmjopen-2022-061870.
- [40] Kjellberg A, Hassler A, Boström E, et al. Hyperbaric oxygen therapy for long COVID (HOT-LoCO), an interim safety report from a randomised controlled trial [J]. *BMC Infect Dis*, 2023, 23 (1): 33. DOI: 10.1186/s12879-023-08002-8.
- [41] 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. DOI: 10.1016/j.bbi.2020.07.037.
- [42] Poyraz BÇ, Poyraz CA, Olgun Y, et al. Psychiatric morbidity and protracted symptoms after COVID-19 [J]. *Psychiatry Res*, 2021, 295: 113604. DOI: 10.1016/j.psychres.2020.113604.
- [43] Mazza MG, Palladini M, De Lorenzo R, et al. One-year mental health outcomes in a cohort of COVID-19 survivors [J]. *J Psychiatr Res*, 2021, 145: 118-124. DOI: 10.1016/j.jpsychires.2021.11.031.
- [44] Strain WD, Sherwood O, Banerjee A, et al. The impact of COVID vaccination on symptoms of long COVID: an international survey of people with lived experience of long COVID [J]. *Vaccines (Basel)*, 2022, 10 (5): 652. DOI: 10.3390/vaccines10050652.
- [45] Levine-Tiefenbrun M, Yelin I, Katz R, et al. Initial report of decreased SARS-CoV-2 viral load after inoculation with the BNT162b2 vaccine [J]. *Nat Med*, 2021, 27 (5): 790-792. DOI: 10.1038/s41591-021-01316-7.
- [46] Loosen SH, Jensen BO, Tanislav C, et al. Obesity and lipid metabolism disorders determine the risk for development of long COVID syndrome: a cross-sectional study from 50 402 COVID-19 patients [J]. *Infection*, 2022, 50 (5): 1165-1170. DOI: 10.1007/s15010-022-01784-0.
- [47] Ge S, Wang XJ, Hou YJ, et al. Repositioning of histamine H(1) receptor antagonist: doxepin inhibits viropexis of SARS-CoV-2 spike pseudovirus by blocking ACE2 [J]. *Eur J Pharmacol*, 2021, 896: 173897. DOI: 10.1016/j.ejphar.2021.173897.
- [48] Chenchula S, Ray A, Sadasivam B. Famotidine repurposing for novel corona virus disease of 2019: a systematic review [J]. *Drug Res (Stuttg)*, 2021, 71 (6): 295-301. DOI: 10.1055/a-1397-6763.
- [49] Ishola AA, Joshi T, Abdulai SI, et al. Molecular basis for the repurposing of histamine H2-receptor antagonist to treat COVID-19 [J]. *J Biomol Struct Dyn*, 2022, 40 (13): 5785-5802. DOI: 10.1080/07391102.2021.1873191.
- [50] 徐湘茹, 孙鼎, 曹敏, 等. 上海市 4 264 例无症状及轻型新冠病毒感染者临床特征及预后转归分析 [J]. *中华危重病急救医学*, 2022, 34 (5): 449-453. DOI: 10.3760/cma.j.cn121430-20220516-00490.
- [51] Zhong LL, Wong YP, Leung CY, et al. Effects of Chinese medicine for COVID-19 rehabilitation: a multicenter observational study [J]. *Chin Med*, 2022, 17 (1): 99. DOI: 10.1186/s13020-022-00654-z.
- [52] Jiang LL, An XD, Duan YY, et al. The pathological mechanism of the COVID-19 convalescence and its treatment with traditional Chinese medicine [J]. *Front Pharmacol*, 2023, 13: 1054312. DOI: 10.3389/fphar.2022.1054312.
- [53] 宋佳怡, 沈宏平, 刘亚华, 等. 基于治未病理论探讨新型冠状病毒感染疫情下中医药全过程介入的意义 [J]. *中国中西医结合急救杂志*, 2022, 29 (6): 641-645. DOI: 10.3969/j.issn.1008-9691.2022.06.001.
- [54] Parker AM, Brigham E, Connolly B, et al. Addressing the post-acute sequelae of SARS-CoV-2 infection: a multidisciplinary model of care [J]. *Lancet Respir Med*, 2021, 9 (11): 1328-1341. DOI: 10.1016/S2213-2600(21)00385-4.
- [55] Phillips S, Williams MA. Confronting our next national health disaster—long-haul COVID [J]. *Engl J Med*, 2021, 385 (7): 577-579. DOI: 10.1056/NEJMp2109285.

(收稿日期: 2022-02-21)
(责任编辑: 邸美仙)

· 读者 · 作者 · 编者 ·

《中国中西医结合急救杂志》关于文后参考文献著录格式的写作要求

按 GB/T 7714-2015 《信息与文献 参考文献著录规则》执行,采用顺序编码制著录,依照其在文中出现的先后顺序用阿拉伯数字标出,并将序号置于方括号中排列于文后。内部刊物、未发表资料(不包括已被接受的待发表资料)、个人通信等请勿作为文献引用,确需引用时,可将其在正文相应处注明。日文汉字请按日文规定书写,勿与我国汉字及简化字混淆。同一文献作者不超过 3 人全部著录;超过 3 人可以只著录前 3 人,后依文种加表示“等”的文字。作者姓名一律姓氏在前、名字在后,外国人的名字采用首字母缩写形式,缩写名后不加缩写点。不同作者姓名之间用“,”隔开,不用“和”“and”等连词。题名后标注文献类型标志,文献类型和电子资源载体标志代码参照 GB/T 3792-2021 《信息与文献 资源描述》。外文期刊名称用缩写,可以采用国际医学期刊编辑委员会推荐的 NLM' s Citing Medicine (<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK7256>) 中的格式;中文期刊用全名。每条参考文献均须著录起止页码,对有 DOI 编号的文章必须著录 DOI,列于末尾。参考文献必须由作者与其原文核对并无误。示例如下:

- [1] 鲍强, 周明根, 廖文华, 等. 低磷血症对机械通气患者脱机的影响 [J]. *中华危重病急救医学*, 2021, 33 (7): 821-825. DOI: 10.3760/cma.j.cn121430-20210204-00208.