

# 臨床檢驗之應用於COVID-19急性感染後徵候群(長期新冠)

溫祐德組長 敏盛綜合醫院檢驗科

## 一、背景介紹

美國疾病預防及管制中心(CDC)定義 COVID-19 初次感染後 4 週或 4 週以上，仍持續有新出現、復發或持續的症狀，綜稱為「後 COVID-19 症狀(Post-COVID Conditions, PCC)」<sup>1</sup>。疾病管制署主要引用世界衛生組織(WHO)之用詞及定義，為確診或疑似感染 SARS-CoV-2 病毒 3 個月後，仍有無法以其他診斷解釋且持續至少 2 個月的症狀，並對日常生活或身體活動功能造成影響，即為「COVID-19 急性感染後徵候群(Post COVID-19 Condition)」<sup>1</sup>。英國國家醫療服務體系(NHS)將前揭病人統稱為「長期新冠」(Long COVID)。

長期新冠常見於重症 COVID-19 患者，但輕症、或無症狀患者也可能出現<sup>2</sup>，各國統計報告中其盛行率相差甚多：英國 1.6~71%、德國 35~77%、中國 49~76%、美國 16~53%<sup>3</sup>。如美國 CDC MMWR 報告中的盛行率：確診後 30 至 365 天間，18-64 歲的 COVID-19 患者每 5 人有 1 人出現至少一種與 COVID-19 感染相關的健康狀況，而 65 歲以上的確診者中盛行率更高，每 4 人就有 1 人出現此情況<sup>4</sup>。雖然國外研究多針對變異株 Alpha、Delta 流行期間，但變異株 Omicron 所帶來的長期新冠發生比率亦不容小覷。

## 二、臨床檢驗之應用

由於 COVID-19 感染可能影響之器官很廣泛，包含心肺血管系統、神經及精神系統、消化系統、內分泌系統、腎臟及皮膚等<sup>1</sup>，所以長期新冠的相關症狀多達 50 種以上<sup>5</sup>，且在臨床表現上是因人而異的，可能只出現一種或同時出現多種的症狀，再加上這些症狀也可能與其他健康問題有關聯，與 COVID-19 的因果關係不一定很明確，種種因素造成了其鑑別診斷上的困難，故臨床上需要藉由病史、身體檢查、影像學及功能性檢查、實驗室臨床檢驗等協助評估及監控<sup>6</sup>。

目前認為可能造成長期新冠的原因(如圖一)，包含病毒感染對組織造成的長期損傷、發炎反應造成的影響、免疫系統失調<sup>1,7</sup>，且當有感染、發炎及慢性缺氧等情況時會引起血管內皮損傷，進而有凝血、微血栓形成(Microthrombosis)，使得更多器官出現損傷及後遺症<sup>8</sup>，尤其是心臟血管系統。臨床檢驗之應用主要就這些病理機轉可能伴隨的生化血清標誌之濃度變化，協助臨床上的評估，而這些生物標誌大多與組織及代謝功能、發炎指標、或凝血/血栓等相關。以下將分別說明：

### (一)病毒感染對於肺部系統造成的損傷

COVID-19 感染對於呼吸系統的影響是最直接且顯著的，重症者常面臨到嚴重肺炎、或急性呼吸窘迫症候群(Acute Respiratory Distress Syndrome, ARDS)，而長期新冠中最常見的症狀也是與肺部有關，如呼吸困難、或長期咳嗽。研究發現透過高解析度肺部電腦斷層檢查，確診出院後 6 個月有 50% 以上的人至少有一項異常，最主要為毛玻璃狀(Ground glass opacity)病灶<sup>9</sup>；另一份統計，約有 35% 的人(包含輕、中重症)確診後 60~100 天仍出現不正

常的 X 光或 Computed Tomography(CT) scan 結果<sup>5</sup>，所以即使是無症狀者或輕症者，也需利用肺功能檢查、胸部 X 光或肺部電腦斷層等定期追蹤是否有長期新冠。

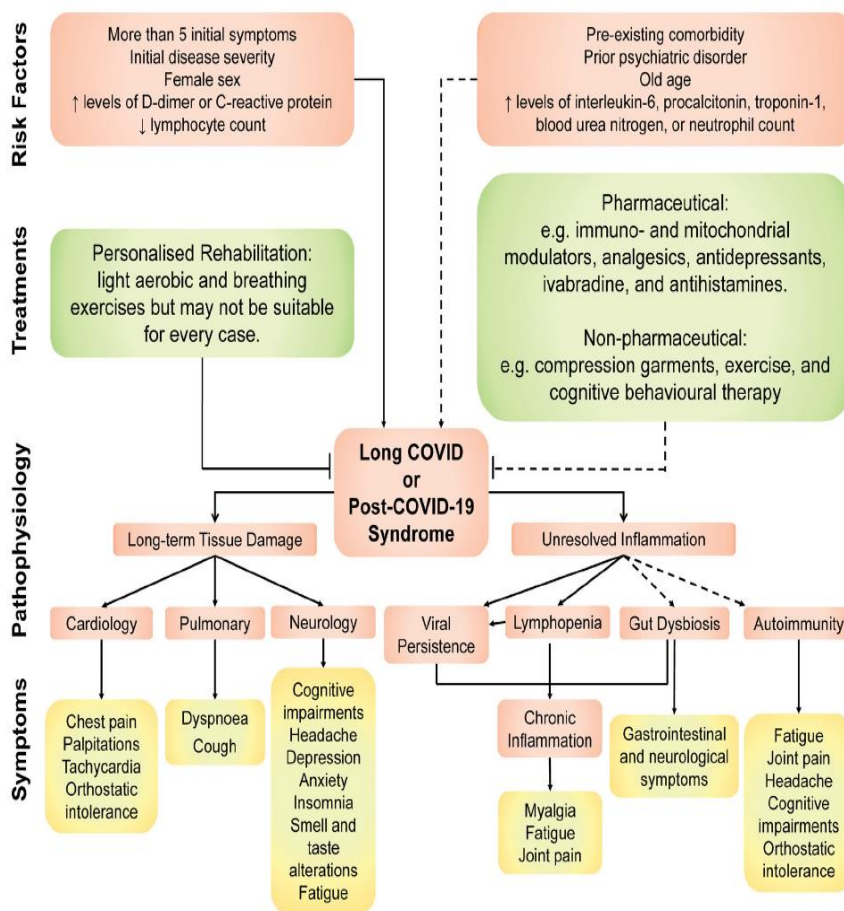


Figure 1. An overview of the symptoms, putative pathophysiology, associated risk factors, and potential treatments involved in long COVID. Note: Dashed lines represent areas where evidence is relatively lacking compared to non-dashed lines. (Color online only).

圖一、於長期新冠中，相關之危險因子、治療、病理性及症狀總覽<sup>7</sup>

## (二)發炎反應造成的影響和免疫系統失調

急性感染所引起的發炎反應及因先天免疫所產生的細胞激素能幫助人體抵禦病毒感染，但同時也可能造成組織損傷、加重疾病嚴重度<sup>10</sup>。目前已知 COVID-19 的重症及死亡率，與病毒感染造成的淋巴球減少(Lymphopenia)、及白血球數量增加發炎反應有關<sup>7</sup>；在英國研究中觀察到，當確診者出院時發炎血清數值仍異常的話，在追蹤接近 3 個月後，有一部分的人會持續有淋巴球減少(7.3%)、D-dimer 升高(30.1%)及 CRP 升高(9.5%)等情況，顯示感染後未得到改善、或持續的發炎反應可能造成長期新冠<sup>11</sup>。近期國內陸續出現確診 2 至 12 週後的成人或兒童多系統發炎症候群(Multisystem inflammatory syndrome, MIS-A/MIS-C)，也是高度發炎反應所造成的，實驗室數據能透過 C 反應蛋白(C-reactive protein, CRP)、細胞激素(Interleukin-6, IL-6)、鐵蛋白(Ferritin)、紅血球沉降速率(Erythrocyte Sedimentation Rate, ESR)、前降鈣素原(Procalcitonin, PCT)等數值的升高<sup>12</sup>，及出現的嚴重休克、心臟、腸胃道、神經學等症狀作為判斷。

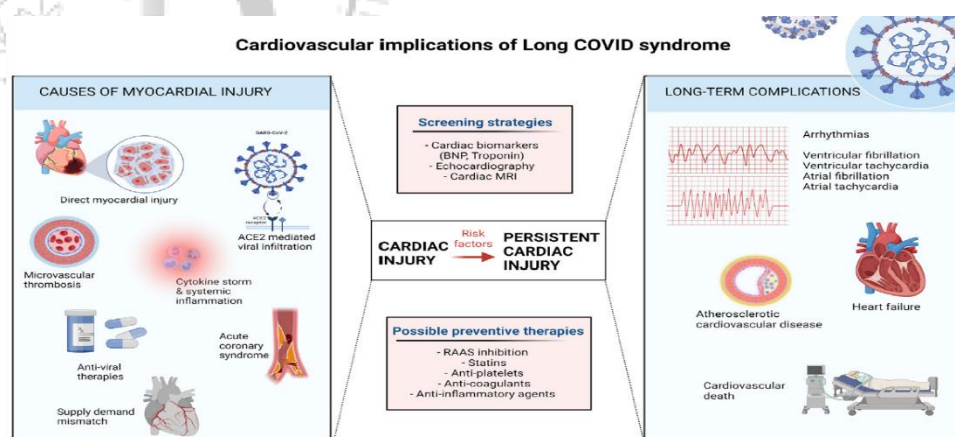
### (三)血管內皮損傷及微血栓形成

義大利學者 Pasini 等人針對出院後 2 個月有出現疲勞、肌肉無力等長期新冠症狀者，全部都出現非常高的 Ferritin 及 D-Dimer、73% 的人有 ESR 及 CRP 也明顯升高<sup>13</sup>，其中值得注意的是，持續升高的 D-Dimer 可能提高血栓的長期風險，這與因感染及發炎而出現血管內皮損傷及微血栓的影響有關，微血栓形成現象尤其常見於肺部系統及心血管系統<sup>8</sup>，研究觀察到出院後 1 個月的血栓形成發生率(包含動脈及靜脈)約 2.5%<sup>14</sup>，另有一大型研究分析確診者出院後 3 個月，約有 1.55% 出現靜脈栓塞(Venous Thromboembolism, VTE)，包含 0.85% 為肺栓塞(Pulmonary embolism)<sup>15</sup>。

綜合上述，血球計數變化(淋巴球及白血球數)、發炎指標 CRP、ESR、Ferritin 異常能反應發炎情況，而發炎常會伴隨血栓形成指標 D-Dimer 異常，造成一系列長期新冠症狀。

### (四)心臟血管系統的影響

長期新冠對心臟血管系統的影響已在許多研究中被討論，根據文獻統計，住院者在恢復後 6 個月內有 9% 的人出現經常性心悸、5% 的人出現胸痛，而非重症者感染恢復後 60 天內，也有超過 20% 的人出現胸痛症狀<sup>16</sup>。美國學者 Al-Aly 等人分析美國退伍軍人健康管理局(Veterans Health Administration)資料中 153,760 名非住院感染者一年內的健康情況，發現感染者心臟疾病的發生風險較未感染者增高 4%，其中與未感染者的對照組相比，感染後患有冠狀動脈疾病、心臟病發作及中風的風險分別增加 72%、63%、及 52%<sup>17,18</sup>。而可能引起的原因包含：直接與心肌細胞上的 ACE2-receptor 作用並造成感染、系統性發炎反應、血管內皮受損及微血栓形成，再加上異常的心肌收縮/舒張功能(Myocardial strain)、供給與需求不平衡等<sup>3,19,20</sup>(如圖二)。



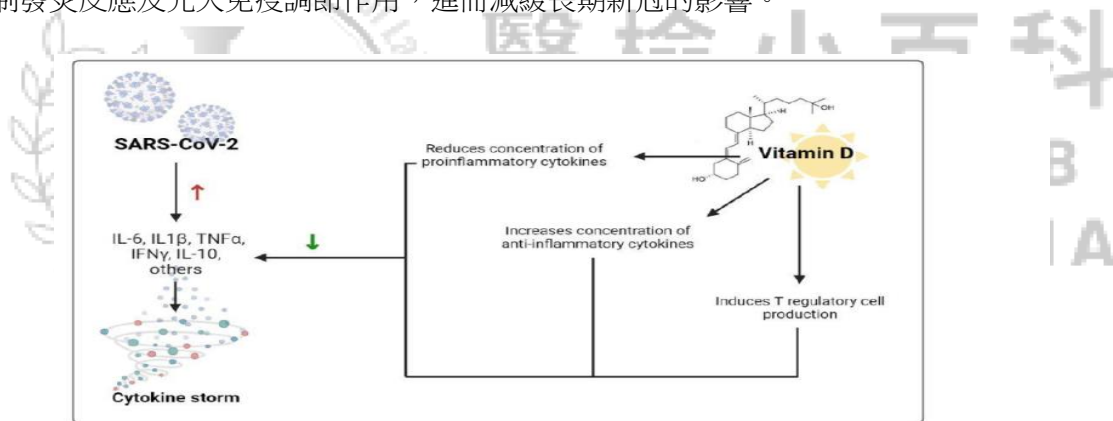
圖二、長新冠症候群對於心血管疾病的意義<sup>19</sup>

研究中有超過 30% 的 COVID-19 感染住院患者被認為出現急性心臟損傷(Acute cardiac injury, ACI)，臨床檢驗之 Troponin 濃度升高超過第 99 百分位<sup>19,20</sup>，同時當 Troponin 濃度越高時，會有越高的死亡率及較長的住院期間<sup>20-23</sup>；義大利學者 Tavazzi 等人透過經心導管心肌切片(Endomyocardial Biopsy, EMB)證實 SARS-CoV-2 感染會直接造成心肌損傷、並伴隨輕微的發炎<sup>24</sup>。即使在非重症感染者中，也可以觀察到 Troponin 濃度的變化與症狀嚴重程度相關，當 Troponin 濃度輕微升高( $hsTnI \geq 5ng/L$ )時，伴隨有較高的雙側性肺炎發生

率、較長的住院期間、較低的血氧飽和度 SpO<sub>2</sub>(~97%)、及 CRP 升高<sup>25</sup>。而 Troponin 濃度異常的重症住院患者出院後 68 天(中位數)，仍有 54% 患者的心臟磁共振造影(Cardiac Magnetic Resonance, CMR)結果顯示為延遲顯影(Late Gadolinium Enhancement, LGE)或缺氧(Ischaemia)<sup>26</sup>，且無症狀或輕症者也發現在 COVID-19 陽性後 60 天內，透過心血管磁共振成像檢查發現有 15% 患者有心肌炎情況<sup>16</sup>。已知心肌受損時 Troponin 可能升高超過第 99 百分位<sup>27</sup>，而 COVID-19 感染可能對心肌造成急性、或持續性損害，因此 Troponin 濃度持續升高可視為長期新冠之心血管疾病的高風險因子<sup>19</sup>。

### (五)免疫調節緩解形成原因

維他命 D 濃度是否充足已被認為對於免疫系統功能有顯著的影響<sup>28,29</sup>，維他命 D 能夠幫助抵禦呼吸道感染及病毒複製率<sup>30</sup>，包含維持呼吸道上皮細胞之緊密與間隙連接(Tight and gap junctions)、減少先天免疫反應產生的細胞激素<sup>29</sup>，以減緩細胞激素風暴導致的嚴重肺炎(如圖三)，因此在一些研究中可觀察到維他命 D 缺乏與 COVID-19 陽性率、COVID-19 的重症及死亡率等相關<sup>31</sup>。根據美國統計，維他命濃度缺乏小於 20ng/mL 時，COVID-19 陽性率為 12.5%，而維他命 D 濃度適當(30~34ng/mL)、或極高(>55ng/mL)時，COVID-19 陽性率分別降低至 8.1% 及 5.9%<sup>32</sup>；另外，維他命 D 濃度小於 20ng/mL 時，ICU 住院及死亡率等風險也會增加<sup>33</sup>。藉由了解人體維他命 D 的濃度及適當的補充，有助於抑制發炎反應及先天免疫調節作用，進而減緩長期新冠的影響。



**Figure 1.** Mechanisms by which vitamin D could decrease the risk of cytokine storm. Red upward arrow indicates an increase while the green downward arrow indicates a decrease. Abbreviations: IL-6 = Interleukin-6; IL-1β = Interleukin-1β; TNFα = tumor necrosis factor α; IFNγ = interferon γ; IL-10 = Interleukin-10.

圖三、Vitamin D 降低細胞激素風暴之機制<sup>30</sup>

### 三、結語

長期新冠的後遺症往往是全身性，且在不同人身上會有不同的表現與組合，定期評估確診者的生理狀況，對於降低長期新冠所引發的各種後遺症有其重要性。由於形成原因包含病毒直接損傷、發炎及免疫反應、血管內皮受損及血栓形成等之間互相關聯，可藉由病史、身體檢查、影像學及功能性檢查、實驗室臨床檢驗<sup>6</sup>(如表一，引用自 Centers for Disease Control and Prevention (2021, June 14). Assessment and Testing. Evaluating and Caring for Patients with Post-COVID Conditions: Interim Guidance.)等協助評估及監控，並給予適當醫療協助。

類別	實驗室檢查
血球計數、電解質、腎臟功能	全血細胞計數(Complete Blood Count, CBC)、基礎代謝性套組、尿液常規檢查
肝臟功能	肝臟功能相關檢驗、完整代謝性套組
發炎指標	C-reaction protein(CRP)、Erythrocyte sedimentation rate(ESR)、Ferritin
甲狀腺功能	Thyroid Stimulating Hormone(TSH)、Thyroxine Free(Free T4)
維生素不足	Vitamin D、Vitamin B12
風濕疾病	Antinuclear antibody(ANA)、Rheumatoid factor、Anti-cyclic citrullinated peptide(Anti-CCP)、Anti-cardiolipin、Creatine phosphokinase
凝血疾病	D-Dimer、Fibrinogen
心肌損傷	Troponin
區分心肌及肺部症狀	B-type natriuretic peptide(BNP)

表一、相關實驗室臨床檢驗<sup>6</sup>

#### 參考文獻

1. 新冠肺炎(COVID 19)染疫康復者指引。台北市：衛生福利部疾病管制署；2021。[2022年7月11日下載]。取自：[https://www.cdc.gov.tw/Category/MPage/I92jtdmxZO\\_oolFPzP9HQ](https://www.cdc.gov.tw/Category/MPage/I92jtdmxZO_oolFPzP9HQ)
2. Long Covid or post-covid conditions. Centers for Disease Control and Prevention. [accessed 2022 Jul 11]. <https://www.cdc.gov/coronavirus/2019-ncov/long-term-effects/index.html>
3. Raman B, Bluemke DA, Lüscher TF, Neubauer S. Long COVID: post-acute sequelae of COVID-19 with a cardiovascular focus. *Eur Heart J.* 2022;43(11):1157-1172.
4. Bull-Otterson L, Baca S, Saydah S, Boehmer TK, Adjei S, Gray S, Harris, AM. Post-COVID Conditions Among Adult COVID-19 Survivors Aged 18–64 and ≥65 Years -United States, March 2020–November 2021. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep* 2022;71:713-717.
5. Lopez-Leon S, Wegman-Ostrosky T, Perelman C, Sepulveda R, Rebolledo PA, Cuapio A, Villapol S. More than 50 Long-term effects of COVID-19: a systematic review and meta-analysis. 2021:2021.01.27.21250617.
6. Assessment and Testing. Evaluating and Caring for Patients with Post-COVID Conditions: Interim Guidance. Centers for Disease Control and Prevention. [accessed 2022 Jun 14]. <https://www.cdc.gov/coronavirus/2019-ncov/hcp/clinical-care/post-covid-assessment-testing.html>
7. Yong SJ. Long COVID or post-COVID-19 syndrome: putative pathophysiology, risk factors, and treatments. *Infect Dis (Lond).* 2021;53(10):737-754.
8. Wang C, Yu C, Jing H, Wu X, Novakovic VA, Xie R, Shi J. Long COVID: The Nature of Thrombotic Sequelae Determines the Necessity of Early Anticoagulation. *Front Cell Infect Microbiol.* 2022;12:861703.

9. Huang C, Huang L, Wang Y, Li X, Ren L, Gu X, Kang L, Guo L, Liu M, Zhou X, et al. 6-month consequences of COVID-19 in patients discharged from hospital: a cohort study. *Lancet*. 2021;397(10270):220-232.
10. Hebbard C, Lee B, Katare R, Garikipati VNS. Diabetes, Heart Failure, and COVID-19: An Update. *Front Physiol*. 2021;12:706185.
11. Mandal S, Barnett J, Brill SE, Brown JS, Denny EK, Hare SS, Heightman M, Hillman TE, Jacob J, Jarvis HC, et al. 'Long-COVID': a cross-sectional study of persisting symptoms, biomarker and imaging abnormalities following hospitalisation for COVID-19. *Thorax*. 2021;76(4):396-398.
12. Multisystem inflammatory syndrome in adults (mis-A) case definition information for healthcare providers. 2021 Oct 7. Centers for Disease Control and Prevention. [accessed 2022 Jun 28]. <https://www.cdc.gov/mis/mis-a/hcp.html>
13. Pasini E, Corsetti G, Romano C, Scarabelli TM, Chen-Scarabelli C, Saravolatz L, Dioguardi FS. Serum metabolic profile in patients with long-covid (pasc) syndrome: clinical implications. *Front Med (Lausanne)*. 2021;8:714426.
14. Patell R, Bogue T, Koshy A, Bindal P, Merrill M, Aird WC, Bauer KA, Zwicker JI. Postdischarge thrombosis and hemorrhage in patients with COVID-19. *Blood*. 2020;136(11):1342-1346.
15. Giannis D, Allen SL, Tsang J, Flint S, Pinhasov T, Williams S, Tan G, Thakur R, Leung C, Snyder M, et al. Postdischarge thromboembolic outcomes and mortality of hospitalized patients with COVID-19: the CORE-19 registry. *Blood*. 2021;137(20):2838-2847.
16. Nalbandian A, Sehgal K, Gupta A, Madhavan MV, McGroder C, Stevens JS, Cook JR, Nordvig AS, Shalev D, Sehrawat TS, et al. Post-acute COVID-19 syndrome. *Nat Med*. 2021;27(4):601-615.
17. Xie Y, Xu E, Bowe B, Al-Aly Z. Long-term cardiovascular outcomes of COVID-19. *Nat Med*. 2022;28(3):583-590.
18. Washington University in St. Louis. COVID-19 infections increase risk of heart conditions up to a year later, study finds: Cardiovascular care essential part of post-infection care. *ScienceDaily*; 2022 Feb. [accessed 2022 Jul 28]. <https://www.sciencedaily.com/releases/2022/02/220207124832.htm>
19. Chidambaram V, Kumar A, Calcaterra G, Mehta JL. Persistent cardiac injury - An important component of long COVID-19 syndrome. *EBioMedicine*. 2022;77:103892.
20. Lala A, Johnson KW, Januzzi JL, Russak AJ, Paranjpe I, Richter F, Zhao S, Somani S, Van Vleck T, Vaid A, et al. Prevalence and impact of myocardial injury in patients hospitalized with COVID-19 infection. *J Am Coll Cardiol*. 2020;76(5):533-546.
21. Shi S, Qin M, Shen B, Cai Y, Liu T, Yang F, Gong W, Liu X, Liang J, Zhao Q, et al. Association of cardiac injury with mortality in hospitalized patients with COVID-19 in Wuhan, China. *JAMA Cardiol*. 2020;5(7):802-810.
22. Zhou F, Yu T, Du R, Fan G, Liu Y, Liu Z, Xiang J, Wang Y, Song B, Gu X, et al. Clinical course and risk factors for mortality of adult inpatients with COVID-19 in Wuhan, China: a

- retrospective cohort study. *Lancet*. 2020;395(10229):1054-1062.
23. Nuzzi V, Merlo M, Specchia C, Lombardi CM, Carubelli V, Iorio A, Inciardi RM, Bellasi A, Canale C, Camporotondo R, et al. The prognostic value of serial troponin measurements in patients admitted for COVID-19. *ESC Heart Fail*. 2021;8(5):3504-3511.
  24. Tavazzi G, Pellegrini C, Maurelli M, Belliato M, Sciutti F, Bottazzi A, Sepe PA, Resasco T, Camporotondo R, Bruno R, et al. Myocardial localization of coronavirus in COVID-19 cardiogenic shock. *Eur J Heart Fail*. 2020;22(5):911-915
  25. Lin Y, Yan K, Chen L, Wu Y, Liu J, Chen Y, Hou B, Zhong P. Role of a lower cutoff of high sensitivity troponin I in identification of early cardiac damage in non-severe patients with COVID-19. *Sci Rep*. 2022;12(1):2389.
  26. Kotecha T, Knight DS, Razvi Y, Kumar K, Vimalasvaran K, Thornton G, Patel R, Chacko L, Brown JT, Coyle C, et al. Patterns of myocardial injury in recovered troponin-positive COVID-19 patients assessed by cardiovascular magnetic resonance. *Eur Heart J*. 2021;42(19):1866-1878.
  27. Thygesen K, Alpert JS, Jaffe AS, Chaitman BR, Bax JJ, Morrow DA, White HD; Executive Group on behalf of the Joint European Society of Cardiology (ESC)/American College of Cardiology (ACC)/American Heart Association (AHA)/World Heart Federation (WHF) Task Force for the Universal Definition of Myocardial Infarction. Fourth Universal Definition of Myocardial Infarction (2018). *Circulation*. 2018;138(20):e618-e651.
  28. Barrea L, Verde L, Grant WB, Frias-Toral E, Sarno G, Vetrani C, Ceriani F, Garcia-Velasquez E, Contreras-Briceño J, Savastano S, et al. Vitamin D: A role also in long COVID-19? *Nutrients*. 2022;14(8):1625.
  29. Shakoor H, Feehan J, Al Dhaheri AS, Ali HI, Platat C, Ismail LC, Apostolopoulos V, Stojanovska L. Immune-boosting role of vitamins D, C, E, zinc, selenium and omega-3 fatty acids: Could they help against COVID-19? *Maturitas*. 2021;143:1-9.
  30. Barrea L, Verde L, Grant WB, Frias-Toral E, Sarno G, Vetrani C, Ceriani F, Garcia-Velasquez E, Contreras-Briceño J, Savastano S, et al. Vitamin D: A Role Also in Long COVID-19? *Nutrients*. 2022;14(8):1625.
  31. Szarpak L, Rafique Z, Gasecka A, Chirico F, Gawel W, Hernik J, Kaminska H, Filipiak KJ, Jaguszewski MJ, Szarpak L. A systematic review and meta-analysis of effect of vitamin D levels on the incidence of COVID-19. *Cardiol J*. 2021;28(5):647-654.
  32. Kaufman HW, Niles JK, Kroll MH, Bi C, Holick MF. SARS-CoV-2 positivity rates associated with circulating 25-hydroxyvitamin D levels. *PLoS One*. 2020;15(9):e0239252.
  33. Bassatne A, Basbous M, Chakhtoura M, El Zein O, Rahme M, El-Hajj Fuleihan G. The link between COVID-19 and Vitamin D (VIVID): A systematic review and meta-analysis. *Metabolism*. 2021;119:154753.