DOI:10.16016/j.1000-5404.202003103

天津市新型冠状病毒肺炎确诊病例治愈出院后核酸阳转情况分析

赵 莹,吴伟慎,何海艳,魏兆飞,张国平 300011 天津,天津市疾病预防控制中心新型冠状病毒肺炎疫情处置组

[摘要] **目的** 对天津市确诊新型冠状病毒肺炎病例治愈出院后病毒核酸重新转阳病例进行分析。**方法** 对中国疾病预防控制信息系统报告的天津市确诊新型冠状病毒肺炎109例出院患者中,8例核酸重新转阳的病例进行监测,包括病例流行病学史、发病时间、临床表现等调查并定期病毒核酸检测,分析流行病学特征。**结果** 截至2020年3月7日,天津市确诊新型冠状病毒肺炎病例康复出院后病毒核酸转阳率为7.34%(8/109)。病毒核酸阳性的8例病程中位时间为20.5(14.0~28.0)d,与病毒核酸阴性病例相比差异无统计学意义。8份病毒核酸阳性样本中粪便标本或肛拭子占62.50%(5/8),咽拭子占37.50%(3/8)。8例病例均有明确的流行病学史,核酸重新转阳时12.5%(1/8)出现临床症状,但均未造成续发传播。**结论** 天津市新型冠状病毒肺炎病例出院后存在病毒核酸重新转阳的现象,未造成续发传播。建议治愈、隔离观察前增加粪便核酸检测指标,病例出院后定期进行核酸检测。

[关键词] 新型冠状病毒肺炎;新型冠状病毒;核酸;复阳;天津;流行病学
[中图法分类号] R373.1; R446.5; R563.1 [文献标志码] A

Analysis of re-positive nucleic acid conversion in patients recovered from COVID-19 in Tianjin

ZHAO Ying, WU Weishen, HE Haiyan, WEI Zhaofei, ZHANG Guoping Epidemiology Working Group for COVID-19, Tianjin Center for Disease Control and Prevention, Tianjin, 300011, China

[**Abstract**] **Objective** To analyze the re-positive nucleic acid cases in patients recovered from coronavirus disease 2019 (COVID-19) in Tianjin, and to provide suggestions on making prevention and control strategies. **Methods** Among the 109 confirmed COVID-19 patients in Tianjin who were reported by the China Information System for Disease Control and Prevention, 8 patients re-positive for nucleic acid test after discharge were enrolled in this study. Their conditions after discharge were monitored by our group, including epidemiology, onset time, symptoms, and results of regular viral nucleic acid test. The epidemiological characteristics were analyzed. **Results** As of March 7, 2020, the positive rate of re-positive nucleic acid conversion in patients recovered from COVID-19 was 7.34% (8/109). The median days of disease was 20.5 (14.0~28.0) d in 8 re-positive cases, which was not statistically different from those with negative results after discharge. Among the viral nucleic acid-positive samples, fecal specimens or anal swabs accounted for 62.50% (5/8), and throat swabs for 37.50% (3/8). All 8 cases had identified epidemiological history. When the nucleic acid re-positive, 12.50% of them (1/8) had clinical symptoms, but they did not cause any secondary transmission. **Conclusion** Re-positiveness for nucleic acid test are found in the COVID-19 patients after discharge in Tianjin, but no one causes further transmission till now. It is recommended to add standards for fecal nucleic acid test during discharge and quarantine, regularly nucleic acid detection after the patient is discharged from the hospital.

[**Key words**] corona virus disease 2019; SARS-CoV-2; nucleic acid; re-positive; Tianjin; epidemiology

Supported by the Major Special Project of Emergent Prevention and Control for Novel Coronavirus Infection in Tianjin (2020), and the Science and Technology Project for COVID-19 Prevention and Treatment of Tianjin Health Commission (2020). Corresponding author: WU Weishen, E-mail: wuweishen@live.cn

[基金项目] 天津市新型冠状病毒感染应急防治科技重大专项(2020);天津市卫生健康委新冠肺炎防治科技项目(2020)
[通信作者] 吴伟慎,E-mail:wuweishen@live.cn

新型冠状病毒肺炎(corona virus disease 2019,COVID-19)(以下简称"新冠肺炎")是一种由新型冠状病毒(以下简称"新冠病毒")引起的急性传染病,为我国法定乙类传染病,采取甲类预防控制措施,主要经呼吸道飞沫和密切接触传播,也存在气溶胶和粪便传播的可能[1]。2019 年 12 月以来湖北省武汉市陆续发现多例新冠肺炎病例,随着疫情蔓延,我国其他地区及境外也相继发现此类病例,并迅速传播。截至 2020 年 3 月 7 日中国报告 80 813 例,占全球报告新冠确诊病例(98 192 例)的 82.30%;天津市共报告 136 例,占全国确诊病例数的 0.14%。我国广东[2]、武汉[3]、重庆[4]和上海[5]等省市陆续出现新冠肺炎确诊病例康复出院后病毒核酸重新阳转(以下简称"复阳")的现象。研究复阳病例的特征对于新冠肺炎的诊疗、防控管理、人群传播和了解该病自然史等具有至关重要的意义。本研究就天津市新冠肺炎复阳的情况分析如下,为今后科学有效防控新冠肺炎提供参考。

1 资料与方法

1.1 病例来源

新冠病例来自于中国疾病预防控制信息系统报告确诊病例,病例全部收治于天津市定点救治医院—海河医院。出院标准依照《新型冠状病毒肺炎诊疗方案(试行第七版)》[6]。

1.2 资料收集

根据国家卫健委《新型冠状病毒感染的肺炎病例流行病学调查方案》[7]对病例开展回顾性流行病学调查分析。专职流调员对病例逐一开展个案流行病学调查;资料收集的主要内容包括病例一般情况、流行病学史、发病时间、症状以及暴露史等,资料完整准确、真实可靠。

1.3 采样方法

咽拭子、肛拭子及粪便标本采集方法按《新型冠状病毒肺炎防控方案(第四版)》[8]标准进行。依照《天津市新冠肺炎确诊病例出院后随访与检测方案》[9]对出院病例进行症状监测,并采集病例出院第 7、14 天呼吸道和粪便标本进行核酸检测。

1.4 核酸检测方法

通过实时荧光聚合酶链式反应(real-time polymerase chain reaction,RT-PCR)进行新冠病毒核酸检测,具体操作过程按《新型冠状病毒肺炎防控方案(第四版)》和试剂盒说明书进行。

1.5 统计学分析

调查信息录入 Microsoft Excel 2003,对截至 2020 年 3 月 7 日病例采取描述性流行病学方法,计数资料采用例数或百分比表示。使用 SPSS20.0 软件进行统计学分析,非参数检验采用秩和检验,检验水准为 0.05。

2 结果

截至 2020 年 3 月 7 日,天津市累计监测新冠肺炎出院病例核酸 128 例,均达到治愈标准后出院,出院后均需在集中隔离点医学观察 14 d。其中已对出院后病例核酸检测 109 例,其中核酸复阳病例 8 例,占 7.34%,调查排除二次感染因素,未造成续发传播。出院病例核酸复阳后均由专业防护的急救车转运至海河医院进行治疗。复阳病例中男女比为 7∶1,中位年龄为 33(8~71)岁。复阳病例中 1 人出现咳嗽症状,占 12.50%(1/8),其余病例均无症状。25.00%(2/8)复阳病例有基础性疾病史。复阳病例所采集标本中肛拭子和便标本占 62.50%(5/8),咽拭子占 37.50%(3/8)。

复阳病例 100%有明确流行病学史:其中病例 1,5,6 有武汉旅行史,病例 2,3,4,7,8 为本地聚集性疫情暴露。病例 5,6 为祖孙关系,其余均为独立病例。复阳病例从首次出现症状到恢复期病例标本首次核酸 RT-PCR 结果阴性病程中位数为 20.5(14.0~28.0)d,未复阳病例病程中位数为 21(4~41)d,差异无统计学意义。见表 1。

表 1 天津市新冠复阳病例情况

病例编号	性别	年龄	基础疾病史	流行病学史	发病日期	确诊日期	达出院标准日期	隔离观察第 7 天			隔离观察第 14 天		
								临床症状	标本类型	检测结果	临床症状	标本类型	检测结果
1	男	37	无	有	2020.1.26	2020.1.30	2020.2.13	无	-	-	有	咽拭子	阳性
2	女	35	无	有	2020.1.21	2020.2.1	2020.2.11	无	-	-	无	咽拭子	阳性
3[a]	男	47	肺癌	有	2020.1.26	2020.1.27	2020.2.23	无	肛拭子	阳性	-	-	-
4[a]	男	31	无	有	2020.2.11	2020.2.15	2020.2.24	无	便标本	阳性	-	-	-
5[a]	男	71	痛风	有	2020.1.26	2020.1.26	2020.2.23	无	便标本	阳性	-	-	-
6[a]	男	9	无	有	2020.2.1	2020.2.2	2020.2.29	无	便标本	阳性	-	-	-
7[a]	男	29	无	有	2020.2.1	2020.2.2	2020.2.25	无	便标本	阳性	-	-	-
8[a]	男	8	无	有	2020.2.9	2020.2.16	2020.2.26	无	便标本及咽拭子	阳性	-	-	-

a:根据本研究,2020 年 2 月 28 日起天津市要求增加新冠肺炎病例出院后 7 d 新冠肺炎病毒核酸呼吸道标本及便标本或肛拭子核酸检测

3 讨论

新冠肺炎自2019年12月在武汉首次报告以来,近3个月迅速在全球传播,截至2020年3月7日已累及91个国家和地区[10]。对于该新发传染病,人们知之甚少,目前研究主要集中在确诊病例的流行病学、临床和放射学特征上。而《中国疾病预防控制中心关于新型冠状病毒无症状感染流行情况及其传染性的初步分析报告》[11]中指出:对2003名新冠肺炎出院病例随访中发现有症状病例出院后复检阳性率为29.8%。这提示新冠肺炎治愈病例的随访情况值得重点关注。本研究关注天津市新冠治愈病例的随访情况,获得与上述报告相似的情况:天津市新冠肺炎病例治愈出院后存在核酸复阳情况,占全部出院检测病例的7.37%(8/109),复阳原因分析如下。

新冠肺炎病例病程末期间断排毒,不同身体部位病毒载量有所差异,呈现自然规律。本研究8例复阳病例的病程中位时间为20.5 d,与出院未复阳病例的病程差异无统计学意义。且文献报道[11]对31 844份新冠肺炎确诊病例标本检测发现,发病24 d后新冠病毒核酸检测阳性率仍有36.6%,故排除病程、流行病学史等因素,复阳现象可能为新冠肺炎病毒感染机体的特征性表现,这与本研究结果相符。推测原因为新冠肺炎病程末期机体病毒载量低且间断排毒,新冠病毒核酸在不同时间呈现不同结果,故不排除机体治愈后仍然可能为新冠病毒携带者。

目前天津市新冠肺炎出院核酸检测标本均为咽拭子。多数呼吸道病毒感染的自然进程都有病毒在感染后期经粪便排出的特点[12],故该病表现为粪便标本中新冠病毒的检出时间晚于呼吸道标本,即病例治愈后的一段时间内粪便仍然能检出病毒。如SARS可在发病1~20 d内检测呼吸道病毒核酸阳性,却能在发病4~28 d检测到粪便标本核酸阳性[13]。这可能与新冠肺炎病毒利用与呼吸窘迫综合征冠状病毒相同的细胞进入ACE2受体,而ACE2 mRNA在人类的小肠中高度表达,而不是在肺中有关。故新冠肺炎病例临床治愈后,粪便中病毒RNA的清除被延迟。因此如能在病程中不同时间尤其是恢复期采集上述多种标本检测病毒RNA,会有助于了解不同身体部位核酸阳性情况,从而完整了解该病自然史。

不同部位采样标本造成“核酸假阴性结果”,病例未彻底治愈而出院。目前检测新冠病毒肺炎临床最常用的标本是咽拭子。相较于下呼吸道样本,咽拭子的病毒载量和检出阳性率最低[14]。该病的特性导致深部痰样本难以采集,肺泡灌洗液等下呼吸道标本虽然更易检出核酸,但由于其操作的复杂性,暴露风险高,较少作为临床新冠采样方法,导致本研究下呼吸道标本阳性数据难以获得。咽拭子所需要的技术难度低,目前临床诊断仍主要采用该样本。故建议出院评判标准中增加除咽拭子外其他标本的核酸判定指标。诊断试剂及实验室操作过程中也会造成假阴性结果。在病毒核酸提取过程中试剂盒使用、PCR操作流程及实验室环境等均会影响新冠病毒核酸结果判定,导致新冠病毒核酸假阴性结果而出院。

由于天津市确诊新冠肺炎病例出院后须隔离观察,若核酸复阳会转至医院治疗,病例全程无密切接触者,故尚未发现复阳病例传染其他人的现象。我国范围内尚未发现出院病例再次感染人的报道,故其引起传播的风险很低[15]。但是否会传染仍需观察。新冠病毒是新型病毒,其致病机理、病程特点、排毒规律等尚认识不足,且目前可供观测的复阳病例较少,基于现有的检测技术手段,PCR检测新冠病毒核酸阳性尚不能确定是具有活性的病毒颗粒或是无传染性的病毒基因片段,且无法检测病毒载量,故不能完全排除复检阳性的出院病例具有传染风险的可能。

综上所述,建议在现行标准基础上,出院、治愈及隔离期满的判定增加粪便核酸指标,结合病例的临床治疗用药情况综合分析复阳现象。病例治愈后定期进行核酸监测,例如7、14、28 d等及症状随访,并随访其密切接触者的发病情况,对于新冠肺炎疫情防控至关重要。YAO等[16]也建议对出院患者增加样本检测种类且延长检疫期,与本研究结论相似。天津市已于2020年2月28日起面向全市新冠肺炎出院病例进行7、14 d多时点、多样本种类的核酸检测,取得良好效果,这对于及时发现和管控“复阳”病例,有效阻断续发传播都具有重要意义。患者出院后也应对其可能污染的环境进行彻底消毒处理,预防其可能导致的传播风险。后期可以通过检测血清抗体水平等手段来综合判断患者康复状态。

参考文献:

[1] 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的最新认识[J]. 中华流行病学杂志, 2020, 41(2):139-144. DOI:10.3760/cma.j.issn.0254-6450.2020.02.002.
Special Expert Group for Control of the Epidemic of Novel Coronavirus Pneumonia of Chinese Preventive Medicine Association. An update on the epidemiological characteristics of an outbreak of novel coronavirus pneumonia (COVID-19) [J]. Chin J Epidemiol, 2020, 41(2): 139-144. DOI:10.3760/cma.j.issn.0254-6450.2020.02.002.

[2] 广东省人民政府新闻办公室. 广东省政府新闻办疫情防控第二十五场新闻发布会[EB/OL]. [2020-02-25]. http://gdio.southcn.com/g/2020-02/19/content_190375424.htm.
Information Office of the People's Government of Guangdong Province. The 25th Press Conference of the Guangdong Provincial Government's Information Office on Epidemic Prevention and Control [EB/OL]. [2020-02-25]. http://gdio.southcn.com/g/2020-02/19/content_190375424.htm.

[3] LAN L, XU D, YE G M, *et al*. Positive RT-PCR test results in patients recovered from COVID-19[J]. JAMA, 2020. DOI:10.1001/jama.2020.2783.

[4] 邹静波,周杨,乔洁, 等. 关于重庆地区在治疗后的"新冠"病人粪便中发现2019新型冠状病毒核酸阳性的病例报告[J/OL]. 病毒学报. https://doi.org/10.13242/j.cnki.bingduxuebao.003653.
ZOU J B, ZHOU Y, QIAO J, *et al*. Case report on the discovery of 2019 new coronavirus-positive nucleic acid-positive cases in the stools of COVID-19 patients after treatment in Chongqing [J/OL]. Chin J Virol. https://doi.org/10.13242/j.cnki.bingduxuebao.003653.

[5] LING Y, XU S B, LIN Y X, *et al*. Persistence and clearance of viral RNA in 2019 novel coronavirus disease rehabilitation patients[J]. Chin Med J, 2020. DOI: 10.1097/CM9.0000000000000774.

[6] 国家卫生健康委员会办公厅, 国家中医药管理局办公室. 新型冠状病毒肺炎诊疗方案(试行第七版)[EB/OL]. [2020-03-03]. http://www.gov.cn/zhengce/zhengceku/2020-03/04/5486705/files/ae61004f930d47598711a0d4cbf874a9.pdf.
General Office of National Health Commission, Office of National Administration of Traditional Chinese Medicine. Diagnostic and treatment protocol for Novel Coronavirus Pneumonia (Trial Seventh Edition) [EB/OL]. [2020-03-03]. http://www.gov.cn/zhengce/zhengceku/2020-03/04/5486705/files/ae61004f930d47598711a0d4cbf874a9.pdf.

[7] 国家卫生健康委员会办公厅, 国家中医药管理局办公室. 新型冠状病毒肺炎防控方案(第五版)[EB/OL]. [2020-02-21]. http://www.gov.cn/zhengce/zhengceku/2020-02/22/5482010/files/310fd7316a89431d977cc8f2dbd2b3e0.pdf.
General Office of National Health Commission, Office of National Administration of Traditional Chinese Medicine. Prevention and control protocol for Novel coronavirus pneumonia (Fifth Edition) [EB/OL]. [2020-02-21]. http://www.gov.cn/zhengce/zhengceku/2020-02/22/5482010/files/310fd7316a89431d977cc8f2dbd2 b3e0.pdf.

[8] 国家卫生健康委员会办公厅, 国家中医药管理局办公室. 新型冠状病毒肺炎防控方案(第四版)[EB/OL]. [2020-02-06]. http://www.gov.cn/zhengce/zhengceku/2020-02/07/5475813/files/9a774a4defee44daa05894138bd0509a.pdf.
General Office of National Health Committee, Office of State Administration of traditional Chinese Medicine. Novel coronavirus pneumonia prevention and control program (Fourth Edition) [EB/OL]. [2020-02-06]. http://www.gov.cn/zhengce/zhengceku/2020-02/07/5475813/files/9a774a4defee44daa05894138bd0509a.pdf.

[9] 天津市疾病预防控制中心. 天津市新冠肺炎确诊病例出院后随访与检测方案[Z]. [2020-02-28].
Tianjin Centers for Disease Control and Prevention. Follow-up and detection plan for new cases of newly diagnosed pneumonia in Tianjin[Z]. [2020-02-28].

[10] WHO. Coronavirus disease (COVID-2019) situation reports-46[EB/OL]. [2020-03-06]. https://www.who.int/docs/default-source/coronaviruse/situation-reports/20200306-sitrep-46-covid-19.pdf?sfvrsn=96b04adf_2.

[11] 中国疾病预防控制中心办公室. 中国疾病预防控制中心关于新型冠状病毒无症状感染流行情况及其传染性的初步分析报告[Z]. [2020-03-01].
Office of China Center for Disease Control and Prevention. Preliminary analysis report on asymptomatic infections of new coronaviruses and their infectivity in China[Z]. [2020-03-01].

[12] ZHOU J, LI C, ZHAO G Y, *et al*. Human intestinal tract serves as an alternative infection route for Middle East respiratory syndrome coronavirus[J]. Sci Adv, 2017, 3(11): eaao4966. DOI:10.1126/sciadv.aao4966.

[13] WANG X W, LI J S, GUO T K, *et al*. Excretion and detection of SARS coronavirus and its nucleic acid from digestive system[J]. World J Gastroenterol, 2005, 11(28): 4390-4395. DOI:10.3748/wjg.v11.i28.4390.

[14] 古佳传. 急性呼吸道感染分泌物病毒病原检测标本选择[J]. 中国实用医药, 2011, 6(12): 124-125. DOI:10.3969/j.issn.1673-7555.2011.12.093.
GU J C. Selection of specimens for detection of pathogens of acute respiratory infection secretion virus[J]. China Pract Med,2011,6(12):124-125. DOI:10.3969/j.issn.1673-7555.2011.12.093.

[15] 国务院联防联控机制新闻发布会[EB/OL]. [2020-02-28]. http://www.gov.cn/xinwen/gwylflk jz36/index.htm.
Press conference of joint defense and control mechanism of the State Council[EB/OL]. [2020-02-28]. http://www.gov.cn/xinwen/gwylflk jz36/index.htm.

[16] YAO X H, HE Z C, LI T Y, *et al*. Pathological evidence for residual SARS-CoV-2 in pulmonary tissues of a ready-for-discharge patient[J]. Cell Res, 2020. DOI: 10.1038/s41422-020-0318-5.

(**收稿**:2020-03-10;**修回**:2020-03-28)
(编辑 张 维)