

七例普通型 2019 冠状病毒病 (COVID-19) 出院患者病毒核酸随访结果

李游江¹, 胡瑛瑛², 张晓东¹, 喻员员², 李斌³, 吴建国¹, 吴英萍¹, 夏肖萍¹, 徐键²

1. 浙江大学医学院附属第四医院检验医学中心, 浙江 义乌 322000

2. 浙江大学医学院附属第四医院妇产科, 浙江 义乌 322000

3. 浙江大学医学院附属第四医院感染科, 浙江 义乌 322000

[摘要] **目的:**随访研究 2019 冠状病毒病 (COVID-19) 患者在达到出院标准后病毒核酸检测结果, 为医疗机构对出院患者随访管理提供决策依据。**方法:**对浙江大学医学院附属第四医院经治疗后已符合出院标准的 COVID-19 患者采取院内继续隔离观察 7 d, 再居家隔离 4 周, 期间记录患者每日临床体征, 定期送检痰液行病毒核酸检测, 评估患者病情变化。**结果:**已符合现有出院标准的 7 例患者中有 3 例在 5~7 d 后再次出现病毒核酸检测阳性, 持续阳性 2~6 d 后再次转阴; 复查患者血常规、C 反应蛋白、血生化以及肺部 CT 结果均无明显异常, 也无明显临床症状。其余 4 例患者随访 4 周, 痰液病毒核酸检测均为阴性, 未出现 COVID-19 相关临床症状, 实验室和影像学检查结果无异常。**结论:**本文资料 COVID-19 患者按现有标准出院复阳的比例较高, 建议有条件的医疗机构对满足现行标准的患者继续院内隔离观察 7 d 并进行连续的病毒核酸监测。

[关键词] 严重急性呼吸综合征冠状病毒 2; 2019 冠状病毒病; 新型冠状病毒肺炎; 出院标准; 核酸检测复阳; 随访

[中图分类号] R512.99 **[文献标志码]** A

Follow-up testing of viral nucleic acid in discharged patients with moderate type of 2019 coronavirus disease (COVID-19)

LI Youjiang¹, HU Yingying², ZHANG Xiaodong¹, YU Yuanyuan², LI Bin³, WU Jianguo¹, WU Yingping¹, XIA Xiaoping¹, XU Jian² (1. Clinical Laboratory, the Fourth Affiliated Hospital, Zhejiang University School of Medicine, Yiwu 322000, China; 2. Department of Gynecology and Obstetrics, the Fourth Affiliated Hospital, Zhejiang University School of Medicine, Yiwu 322000, China; 3. Department of Infection Diseases, the Fourth Affiliated Hospital, Zhejiang University School of Medicine, Yiwu

收稿日期:2020-03-11 接受日期:2020-03-22

基金项目:浙江大学新型冠状病毒肺炎应急科研专项资金资助(2020XGZX064);金华市新型冠状病毒肺炎疫情应急防治科研攻关项目(2020XG-32)

第一作者:李游江(1987—),男,学士,主管技师,主要从事感染病相关临床检验诊断研究;E-mail:liyjiang26@zju.edu.cn; <https://orcid.org/0000-0002-5064-8767>

通信作者:徐键(1961—),男,博士,主任医师,博士生导师,主要从事生殖内分泌、辅助生殖技术、生育力保护等方面研究;E-mail:xuj@zju.edu.cn; <https://orcid.org/0000-0002-0307-3198>

322000, China)

Corresponding author: XU Jian, E-mail: xuj@zju.edu.cn, <https://orcid.org/0000-0002-0307-3198>

[Abstract] **Objective:** To investigate the clinical outcome of patients with moderate type of corona virus disease 2019 (COVID-19) after discharge by retesting viral nucleic acid. **Methods:** Seven patients with moderate COVID-19 met the discharge criteria enacted by National Health Commission were quarantine in hospital for 7 days, then continuously quarantined at home for 4 weeks after discharged. During the three weeks of quarantined period, the symptoms and signs were documented; and sputum or nasal swab and feces samples were collected to test SARS-COV-2 nucleic acid by RT-PCR method. **Results:** There were no symptoms and signs during the quarantine period in all 7 patients. However, respiratory swabs from 3 patients were confirmed positive of SARS-COV-2 nucleic acid at 5 to 7 days after they met the discharge criteria. **Conclusion:** The study indicates that there is a relatively high incidence of positive viral nucleic acid in patients met the discharge criteria, and it is suggested that patients met the current discharge criteria should be quarantined in hospital for another 7 days and the follow-up viral testing is necessary.

[Key words] Severe acute respiratory syndrome coronavirus 2; Corona virus disease-19; Novel coronavirus pneumonia; Discharge criteria; Nucleic acid test recurrence; Follow-up

[J Zhejiang Univ (Med Sci), 2020,49(2):1-5.]

严重急性呼吸综合征冠状病毒 2 (severe acute respiratory syndrome coronavirus 2, SARS-CoV-2) 感染所致 2019 冠状病毒病 (corona virus disease 2019, COVID-19) 目前已在全球范围大流行。随着 COVID-19 疫情在中国的有效防控, 治愈病例不断增加, 对于患者预后的进一步监测及有效控制疫情再度兴起成为下一步的工作重点。

有报道, COVID-19 出院患者发现病毒核酸转阳的现象, 广东省近期出院的 COVID-19 患者中约 14% 出现核酸复检呈阳性^[1], 且无证据表明复阳患者不具有传染性。为疫情的进一步有效防控, 减少出院患者可能带来的疾病传播风险, 有必要评估现行出院标准在实际诊疗中应用的效果并完善对 COVID-19 的随访管理规范。本研究通过对浙江大学医学院附属第四医院符合《新型冠状病毒肺炎诊疗方案(试行第六版)》中出院标准的 COVID-19 患者的跟踪随访, 分析患者临床特征及病毒核酸检测结果, 提出针对 COVID-19 出院患者的管理建议, 为防控措施的进一步完善提供依据。

1 对象与方法

1.1 病例纳入标准

浙江大学医学院附属第四医院感染科 2 月 11—19 日符合出院标准的 COVID-19 病例, 均符合《新型冠状病毒肺炎诊疗方案(试行第六版)》出院标准: ①体温恢复正常 3 d 以上; ②呼吸道症状明显好转; ③肺部影像学检查显示炎症明显吸收; ④连续两次呼吸道病原核酸检测阴性(采样时间至少间隔 24 h)^[2]。

1.2 病例基本信息及临床特征

本研究共纳入病例 7 例, 其中男性 2 例, 女性 5 例, 年龄 24 ~ 73 岁, 平均年龄 (53 ± 20) 岁, 均为 COVID-19 确诊病例, 从首发症状出现到确诊时间间隔为 1 ~ 16 d。7 例患者中有 2 例是长期居住武汉回义乌人员, 4 例直接接触过武汉回义乌人员, 1 例否认有流行病学接触史; 7 例均属于普通型病例, 主要症状为发热、咳嗽、乏力、肌肉酸痛和咽痛等; 实验室检查结果显示白细胞计数减少或正常 6 例, 淋巴细胞计数减少 6 例, 转氨酶结果均

正常,仅有1例C反应蛋白升高;所有病例CT检查结果均有斑片状磨玻璃影等典型的病毒性肺炎特征。主要的治疗方案为干扰素、口服抗病毒药物(洛匹那韦/利托那韦、阿比多尔)、抗生素治疗、吸氧治疗等,均未使用糖皮质激素。7例患者从开始治疗到符合出院标准时间间隔为6~20 d(表1)。

1.3 病例资料来源

纳入病例的基本信息、实验室检查结果、影像学检查结果、诊疗过程等资料均从浙江大学医学院附属第四医院电子病历系统获取。

本研究遵守国际协调理事会临床试验规范和赫尔辛基宣言,经医院伦理审查委员会审核通过(K2020030),纳入病例均签署知情同意书。

1.4 随访方法及监测指标

对于纳入病例发放随访调查表,要求在符合

出院标准后应:①继续在医院隔离病房观察7 d,之后再居家隔离4周,外出时需佩戴好口罩,与他人保持距离,减少接触;②在院内隔离期间定期采集痰液样本送检SARS-CoV-2核酸检测,出院居家隔离后第一周、第二周、第四周到医院复诊,复查痰液SARS-CoV-2核酸、血常规、C反应蛋白、血生化和胸部CT平扫;③隔离期间每日监测体温和其他症状,如有发热、咳嗽、咽痛、乏力、肌肉酸痛等不适应立即到医院复诊,复查痰液病毒核酸。

1.5 SARS-CoV-2 核酸检测

采用实时荧光RT-PCR方法,SARS-CoV-2核酸荧光定量RT-PCR检测试剂盒为中国疾病预防控制中心推荐试剂盒(上海之江生物科技有限公司),仪器为EX2400自动核酸提取仪(上海之江生物科技有限公司)、LightCycler 480II实时荧光定量PCR仪(德国Roche公司),针对SARS-CoV-2基

表1 七例COVID-19确诊病例流行病学史和临床特征

Table 1 Demographics and baseline characteristics of 7 patients with COVID-19

项目	病例1	病例2	病例3	病例4	病例5	病例6	病例7
性别	女性	女性	女性	女性	女性	男性	男性
年龄(岁)	24	72	71	56	37	37	73
暴露情况	与武汉回义乌人员接触	与武汉回义乌人员接触	否认有暴露史	与武汉回义乌人员接触	武汉回义乌人员	武汉回义乌人员	与武汉回义乌人员接触
首发症状日期	1月23日	1月23日	1月20日	1月22日	1月23日	1月23日	1月15日
确诊日期	2月2日	1月30日	2月6日	1月23日	1月26日	1月26日	1月28日
符合出院标准日期	2月17日	2月19日	2月17日	2月11日	2月11日	2月17日	2月11日
发热	是	是	是	是	否	是	是
咳嗽	否	是	是	否	否	是	是
肌肉酸痛	否	否	否	是	否	是	否
乏力	否	否	是	否	否	是	否
咽痛	是	否	否	否	是	是	否
呼吸困难	否	否	否	否	否	否	否
腹泻	否	否	否	否	否	否	否
白细胞计数正常或减少($9.5 \times 10^9/L$ 以下)	是	否	是	是	是	是	是
淋巴细胞计数减少	是	否	是	是	是	是	否
ALT 超过45 U/L	否	否	否	否	否	否	否
AST 超过35 U/L	否	否	否	否	否	否	否
C反应蛋白超过6 mg/L	否	否	是	否	否	否	否
CT典型病毒感染特征	是	是	是	是	是	是	是
出院时肺部影像	炎症明显吸收	炎症明显吸收	炎症明显吸收	炎症明显吸收	炎症明显吸收	炎症明显吸收	炎症明显吸收
鼻导管氧气支持	否	是	是	否	否	否	是
抗病毒药物	是	是	是	是	是	是	是
抗菌药物	否	是	否	否	否	是	否
糖皮质激素	否	否	否	否	否	否	否

基因组中的 *RdRP* 基因、*E* 基因和 *N* 基因进行检测,阳性判读标准参照试剂说明书。样本采集、处理、实验室操作流程均严格按照试剂盒说明书和 WHO 实时荧光 RT-PCR 推荐的操作规程,出现可疑结果时通知临床重新采样复查。

2 结果

所有病例均积极配合本次随访计划。病例 3 在符合出院标准后第 5 天复查痰液 SARS-CoV-2 核酸阳性,并且持续阳性 6 d,复阳后第 7 天痰液核酸转阴;病例 6 在符合出院标准后第 5 天复查痰液 SARS-CoV-2 核酸阳性,并且持续阳性 4 d,复阳后第 7 天复查痰液核酸转阴;病例 7 在符合出院标准后第 7 天复查痰液 SARS-CoV-2 核酸阳性,持续阳性 2 d,复阳后第 3 天痰液检测转阴(图 1)。以上 3 个病例复查血常规、C 反应蛋白、血生化以及胸部 CT 结果均无明显异常,也无明显临床症状。其余 4 例患者随访截至 3 月 19 日均已满 4 周,痰液病毒核酸检测均为阴性,未出现 COVID-19 相关临床症状,实验室和影像学检查结果无异常。

3 讨论

关于 COVID-19 出院患者核酸复阳相关文献资料有限,来自媒体报道的个案居多。2020 年 2

月 25 日,在广东省疫情发布会上,广东省疾控中心副主任宋铁称广东省内有 14% 的出院患者出现复阳现象^[1]。2020 年 2 月 27 日,《美国医学会杂志》(*JAMA*) 在线发表的“COVID-19 康复患者核酸结果再次阳性”文章中,Lan 等^[3]发现在对 4 位已治愈的 COVID-19 医护人员复诊中,4 例均出现咽拭子核酸检测复阳的结果。本研究中 7 例符合国家出院标准的 COVID-19 患者在后期随访中有 3 例再次出现痰液病毒核酸检测阳性,病毒核酸转阳的时间间隔为 5 ~ 7 d,转阳比例为 3/7。

符合出院标准的患者出现核酸复阳可能存在三种情况。一是样本采集不当,从目前报道咽拭子标本首次 SARS-CoV-2 核酸阳性率仅 30% ~ 50%,痰液阳性率高于鼻拭子高于口拭子^[4],可以通过采集患者深部痰液、肺泡灌洗液,增加粪便送检、多次连续送检等方法有效降低此类假阴性结果出现。在本研究中,病例 3 和病例 6 在核酸复阳前已连续送检 4 次痰液,2 次粪便样本,病例 7 已连续送检 3 次痰液,1 次粪便样本,检测结果均为阴性,提示 3 例患者核酸复阳因采样不当造成假阴性可能性不大。第二种情况是患者体内病毒并未完全清除,当体内病毒载量已处在极低的水平时,相关部位采集不到病毒或采集到的病毒量太少,低于检测试剂盒检测限,这样结果也会是阴性。当机体免疫力发生变化,可能出现病毒再次

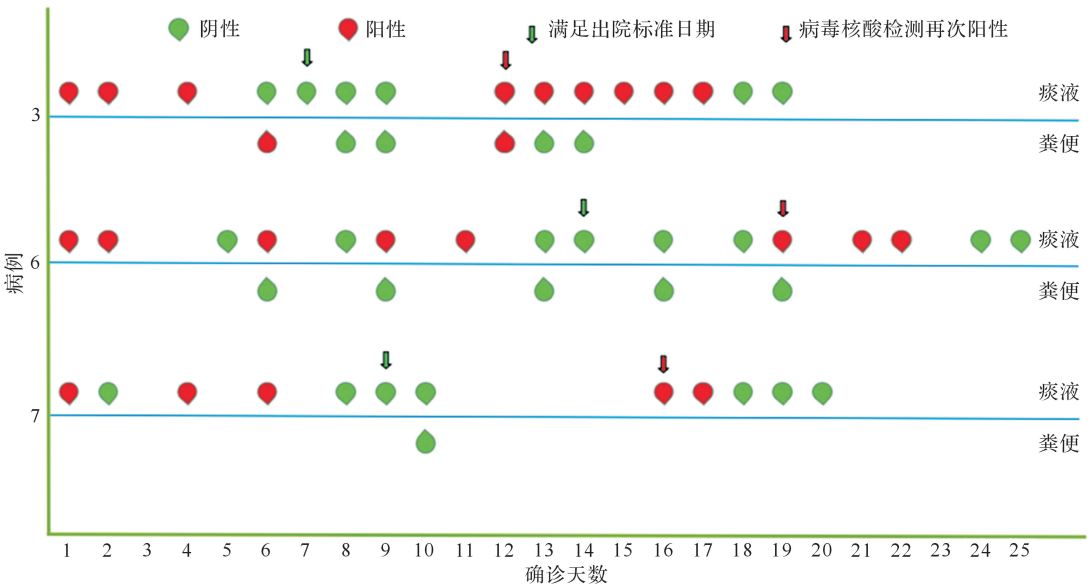


图 1 三例符合出院标准后痰液 SARS-CoV-2 核酸复阳病例历次核酸检测结果

Figure 1 Recurrence of SARS-CoV-2 nucleic acid in 3 patients after discharge

低载量地生长,出现核酸检测复阳情况。第三种情况是已经治愈患者因再次接触到病毒传染源,发生二次感染 SARS-CoV-2,引发 COVID-19。在一项关于 COVID-19 的早期研究中发现,16 例经治疗约 10 d 的 COVID-19 患者,血清特异性抗体 IgM 和 IgG 的阳性率分别是 50% (8/16) 和 81% (13/16),治疗后第 15 天特异性抗体 IgM 和 IgG 的阳性率分别高达 81% (13/16) 和 100% (8/16)^[5],说明 COVID-19 患者在疾病早期已普遍产生保护性特异性抗体。另一项关于 SARS-CoV 的研究表明,在 SARS 的感染人员中,特异性的 IgG 抗体可在体内持续 12 年^[6]。这些研究均提示,SARS-CoV-2 感染者康复后体内存在保护性的特异性抗体,并且可保持长时间的免疫力,短期内发生二次感染的可能性非常小。本研究中 3 例病毒核酸检测复阳患者在后期的随访中,均未出现临床症状,胸部 CT 检查结果也无新的进展,说明这 3 例核酸复阳患者可能并不是疾病的复发。

SARS-CoV-2 病毒传播力强,传染速度快,老年人和有慢性基础疾病者预后较差^[7]。目前所见传染源均是 COVID-19 患者,无症状病毒携带者也可能成为传染源。本研究结果说明在现行出院标准下,可能仍有一定比例的出院患者是病毒携带者。此类复阳患者,是否也是传染源可能需要从两方面来考虑,一是复阳患者体内病毒核酸载量的高低;二是复阳患者体内的核酸是病毒残留片段,还是病毒仍在活跃复制。在未有明确证据证明此类出院患者不具备疾病传播性前,若是在患者出院后未进行科学的随访和严格隔离,可能会增加疾病传播的风险。

鉴于本研究中在现行出院标准下,出院患者核酸再次转阳率高,3 例患者核酸复阳时间均在 5~7 d,我们提出以下建议:一是可能需要重新评估现行的出院标准中“连续两次呼吸道分泌物核酸检测阴性(至少间隔 1 d)”适宜性,是否可以增加连续检测阴性的天数或间隔时间;二是在现有出院标准下,在有条件的地区符合出院标准患者可在定点医院继续隔离观察 7 d,并连续监测痰液核酸检测结果。但是,本研究样本量较小,COVID-19 患者出院后病毒核酸复阳的比率及其对疾病传播的风险仍有待进一步研究。

参考文献

[1] 广东省政府新闻办疫情防控第三十一场新闻发布

会[EB/OL]. (2020-02-25) [2020-02-25]. http://gdio.southcn.com/g/2020-02/25/content_190429333.htm.

The 31st press conference on epidemic prevention and control from Guangdong Provincial Government Information Office[EB/OL]. (2020-02-25) [2020-02-25]. http://gdio.southcn.com/g/2020-02/25/content_190429333.htm. (in Chinese)

[2] 中华人民共和国卫生健康委员会. 新型冠状病毒肺炎诊疗方案(试行第六版)[A/OL]. 国卫办医函[2020]103号,(2020-02-19) [2020-2-28]. <http://www.nhc.gov.cn/zycj/s7653p/202002/8334a8326dd94d329df351d7da8aefc2.shtml>.

National Health Commission of the People's Republic of China. Diagnosis and treatment of novel coronavirus pneumonia (Trial version 6) [A/OL]. No. 103 [2020] of the General Office of the National Health Commission, (2020-02-19) [2020-2-28]. <http://www.nhc.gov.cn/zycj/s7653p/202002/8334a8326dd94d329df351d7da8aefc2.shtml>. (in Chinese)

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

[4] CHAN J F W, YUAN S F, KOK K H, et al. A familial cluster of pneumonia associated with the 2019 novel coronavirus indicating person-to-person transmission: a study of a family cluster[J]. **Lancet**, 2020, 395 (10223): 514-523. DOI: 10.1016/S0140-6736(20)30154-9.

[5] ZHANG W, DU RH, LI B, et al. Molecular and serological investigation of 2019-nCoV infected patients; implication of multiple shedding routes[J]. **Emerg Microbes Infect**, 2020, 9(1): 386-389. DOI: 10.1080/22221751.2020.1729071.

[6] YANG Y, YANG M, SHEN C, et al. Laboratory diagnosis and monitoring the viral shedding of 2019-nCoV infections[J/OL]. **medRxiv**, 2020. DOI: 10.1101/2020.02.11.20021493.

[7] LIU K, FANG Y Y, DENG Y, et al. Clinical characteristics of novel coronavirus cases in tertiary hospitals in Hubei Province[J]. **Chin Med J (Engl)**, 2020. DOI:10.1097/CM9.0000000000000744.

[本文审编 徐凯进 沈敏]