

四例感染新型冠状病毒德尔塔毒株核酸复阳患者的临床特征

高萍¹ 张素娟² 寇程³ 张艳兰⁴ 吴雅丽³ 梁再燕⁵ 王凌航⁵

【摘要】目的 分析感染新型冠状病毒(SARS-CoV-2)德尔塔毒株核酸复阳患者的临床特征。**方法** 收集首都医科大学附属北京地坛医院2021年5月至2021年10月收治的4例感染SARS-CoV-2德尔塔毒株核酸复阳而再次入院患者的临床资料并行回顾性分析。**结果** 4例复阳患者中男性2例,女性2例;年龄11~63岁,平均(36.75±21.55)岁。首次住院:普通型2例,轻型1例,无症状感染者1例。复阳标本均为鼻咽拭子。SARS-CoV-2核酸复阳患者临床症状轻微,仅1例合并一过性胸闷,无明显发热、咳嗽、咽痛、味觉嗅觉改变等临床症状。复阳患者再次入院实验室指标(血常规、肝功能和炎症指标等)大致正常。无症状感染者及轻型患者复阳时胸部CT较复阳前无变化,有肺部感染表现的普通型患者胸部CT较复阳前有所吸收、改善。患者复阳后再次住院时间短于首次住院时间[(11.5±4.95) d vs. (29.75±2.12) d],差异有统计学意义($t=6.949, P<0.001$)。**结论** 感染SARS-CoV-2德尔塔毒株核酸复阳者病情持续改善,复阳作为一种核酸检测现象,并无显著临床意义,复阳原因仍需进一步研究。

【关键词】 德尔塔毒株; 新型冠状病毒; 核酸复阳; 病例特征

Clinical characteristics of four re-positive patients infected with severe acute respiratory syndrome coronavirus 2 delta variant strain Gao Ping¹, Zhang Sujuan², Kou Cheng³, Zhang Yanlan⁴, Wu Yali³, Liang Zaiyan⁵, Wang Linghang⁵. ¹Department of General Medicine, ²Department of Cardiology, ³Department of Neurology, ⁴Department of Pediatrics, ⁵Department of Emergency Infectious Diseases, Beijing Ditan Hospital, Capital Medical University, Beijing 100015, China

Corresponding author: Wang Linghang, Email: ditanwanglinghang@163.com

【Abstract】Objective To analyze the clinical characteristics of re-positive patients infected with severe acute respiratory syndrome coronavirus 2 (SARS-CoV-2) delta strain. **Methods** The clinical data of four patients readmitted for SARS-CoV-2 delta variant strain infection in Beijing Ditan Hospital, Capital Medical University from May 2021 to October 2021 were analyzed, retrospectively. **Results** Total of 2 male and 2 female were collected, with the median age as (36.75±21.55) years old (11-63 years old). First hospitalization: 2 cases were general type, 1 case was mild type, and 1 case was asymptomatic infected. All the re-positive specimens were nasopharyngeal swabs. Clinical symptoms were mild when patients were re-positive of SARS-CoV-2 nucleic acid, only one patient with transient chest distress; no obvious clinical symptoms of fever, cough, pharyngalgia and gustation occurred. Most laboratory indicators of re-positive patients (blood routine examination, liver and renal function, inflammatory indicators) after re-admission were roughly normal. There was no change in chest CT of re-positive inpatients compared with mild type and asymptomatic infected inpatients, and the general type infected patients with pulmonary infection showed absorption and improvement compared with those before re-positive chest CT. The duration of re-hospitalization was shorter than that of the first hospitalization [(11.5±4.95) d vs. (29.75±2.12) d], with significant difference ($t=6.949, P<0.001$). **Conclusions** The condition of patients with re-positive SARS-CoV-2 nucleic acid delta strain continues to improve, but as a nucleic acid detection phenomenon,

DOI: 10.3877/cma.j.issn.1674-1358.2022.04.009

基金项目: “变革性技术关键科学问题”国家重点研发计划(新型冠状病毒感染复制关键宿主因子及其作用机制研究)(No. 2020YFA0707600)

作者单位: 100015 北京, 首都医科大学附属北京地坛医院综合科¹、心内科²、神经内科³、儿科⁴、感染病急诊⁵

通信作者: 王凌航, Email: ditanwanglinghang@163.com

it has no significant clinical significance, but the cause of re-positive SARS-CoV-2 nucleic acid still needs further discuss.

【Key words】 Delta variant; Severe acute respiratory syndrome corona virus 2; Re-positive of nucleic acid; Case characteristic

2019年12月以来,新型冠状病毒感染(coronavirus disease 2019, COVID-19)在全球范围流行^[1-4],截至2021年11月,全球已累计报告确诊病例近25 000万,对全球人类健康及经济发展都产生了巨大影响。随着新型冠状病毒(severe acute respiratory syndrome corona virus 2, SARS-CoV-2)不断进化和变异,相继出现多种变异株。自2020年10月首次发现以来^[5],德尔塔毒株已经成为当前全球主要的流行毒株。自2020年2月以来,国内外学者相继报道了COVID-19核酸“复阳”病例^[6-8]。本研究对首都医科大学附属北京地坛医院2021年5月至2021年10月收治的4例感染新冠病毒德尔塔毒株核酸复阳患者进行回顾性研究,分析复阳患者的临床特点,为新冠病毒变异毒株感染者的出院管理提供更多依据,报道如下。

一、资料和方法

1. 研究对象: 2021年5月至2021年10月首都医科大学附属北京地坛医院收治的SARS-CoV-2核酸复阳且全基因组测序证实符合德尔塔变异株的患者。按《新型冠状病毒肺炎诊疗方案(试行第八版修订版)》^[9]患者出院时符合: ①体温恢复正常3 d以上; ②呼吸道症状明显好转; ③肺部影像学显示急性渗出性病变明显改善; ④连续两次呼吸道标本核酸检测阴性(采样时间至少间隔24 h)。患者出院后再次出现鼻咽拭子或痰标本SARS-CoV-2核酸检测阳性而入院治疗者,统称为“复阳”患者。患者隔离期间常规分别于出院后第14 d、28 d返院进行鼻咽拭子和(或)痰SARS-CoV-2核酸检测,再次阳性者即刻收入应急病房按照确诊复阳患者进行医学治疗和观察。

2. 研究方法: 收集和分析SARS-CoV-2核酸复阳患者

住院前后的临床资料,包括患者流行病学史、变异株分类、年龄、性别、身高、体重、血常规、肝功能、肌酐(creatinine, CRE)、肾小球滤过率(estimated glomerular filtration rate, eGFR)、C-反应蛋白(C-reactive protein, CRP)、降钙素原(procalcitonin, PCT)、白细胞介素-6(interleukin-6, IL-6)、肌酸激酶(creatinine kinase, CK)、肌酸激酶同工酶(creatinine kinase isoenzymes, CK-MB)、乳酸脱氢酶(lactate dehydrogenase, LDH)、D-二聚体(D-dimer, D-D)、淀粉样蛋白A(serum amyloid A, SAA)、SARS-CoV-2核酸、SARS-CoV-2抗体和CT影像图等。

3. 数据处理: 计量资料(住院时间、身高体重指数等)采用 $\bar{x} \pm s$ 表示,相关数据进行统计学分析。

二、结果

(一) 复阳患者一般资料

1. 一般资料: 4例SARS-CoV-2核酸检测复阳返院的患者中,男性2例,女性2例;年龄11~63岁,平均年龄为(36.75 ± 21.55)岁,身高体重指数(23.2 ± 8.8) kg/m²,病例3与病例4为母子。其中,仅1例患者接种新冠疫苗(病例2于2021年1月18日、2021年2月19日接种2剂科兴新型冠状病毒灭活疫苗)。4例感染德尔塔毒株复阳患者中2例为境外输入病例(迪拜1例,土库曼斯坦1例),另外2例为本土病例,有相同流行病学史。4例患者中,病例4合并非酒精性脂肪性肝病,入院前控制良好。其余3例患者无明确既往病史。见表1。

2. 标本: 4例复阳标本均为鼻咽拭子。

3. 复阳时间及临床分型: 病例1为出院后4 d,病例2为

表1 4例感染德尔塔毒株复阳患者的临床资料

| 临床资料 | 病例1 | 病例2 | 病例3 | 病例4 |
|--------------------------|------|--------|------|-------|
| 性别 | 男 | 女 | 男 | 女 |
| 年龄(岁) | 32 | 63 | 11 | 41 |
| 体重指数(kg/m ²) | 29 | 20 | 16 | 28 |
| 复阳时间(d) | 4 | 14 | 35 | 1 |
| 复阳标本 | 鼻咽拭子 | 鼻咽拭子 | 鼻咽拭子 | 鼻咽拭子 |
| 首次分型 | 普通型 | 无症状感染者 | 轻型 | 普通型 |
| 首次住院时间(d) | 30 | 27 | 24 | 38 |
| 再次住院时间(d) | 7 | 6 | 13 | 20 |
| 流行病学史 | 境外输入 | 境外输入 | 本地病例 | 本地病例 |
| 合并基础疾病 | 无 | 无 | 无 | NAFLD |

注: NAFLD: 非酒精性脂肪性肝病

出院后14 d, 病例3为出院后35 d, 病例4为出院后1 d。4例患者中普通型2例, 轻型1例, 无症状感染者1例。

4. 住院时间及治疗: 4例患者首次住院时间最长38 d, 最短24 d, 平均 (29.75 ± 2.12) d, 再次住院时间较首次显著缩短, 最长21 d, 最短6 d, 平均 (11.5 ± 4.95) d, 差异有统计学意义($t = 6.949$, $P < 0.001$)。4例患者首次住院期间, 病例1和病例4同时应用法维拉韦及中药治疗(银丹解毒方), 病例2应用中中药(银丹解毒方)治疗, 病例3仅给予沐舒坦雾化吸入对症化痰治疗。该4例患者复阳再次住院期间, 未予抗病毒治疗。

5. 统计同时期返院复查核酸的患者, 共计212例, 住院期间临床分型为轻型及普通型, 无重型及危重型。同时期复阳患者共7例, 经过全基因组测序, 4例为德尔塔毒株, 1例为阿尔法毒株, 1例为南非株, 1例未测出, 复阳率为3.3% (7/212), 其中德尔塔毒株占57.1% (4/7)。

(二) 复阳患者临床表现及辅助检查

1. 临床表现: 分析复阳患者两次住院时首诊临床症状, 结果显示病例3(临床分型为轻型)和病例4(临床分型为普通型)在第1次住院时有发热、咳嗽、咯痰症状, 复阳再次入院时无明显不适主诉, 病例1首次入院时无明显不适主诉, 复阳再次入院时合并一过性胸闷, 另1例患者首次及复阳后住院均无明显不适。

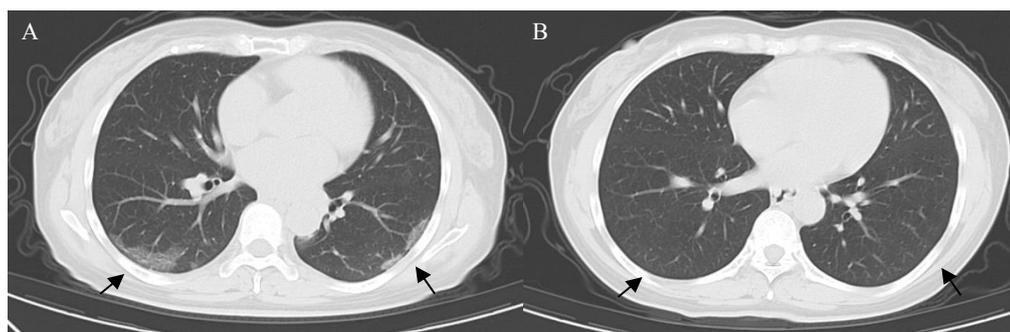
2. 实验室检查: 收集复阳患者两次住院期间的血常规、肝功能、CRE、eGFR、CRP、PCT、IL-6、CK、CK-MB、LDH、D-D、SAA、SARS-CoV-2核酸、SARS-CoV-2抗体等, 结果显示: SARS-CoV-2感染者首次入院时, 4例患者的CRP均出现不同程度升高, 病例4中性粒细胞计数升高, 病例1、病例2、病例4淋巴细胞计数降低, 病例1SAA升高, 病例2丙氨酸氨基转移酶(alanine aminotransferase, ALT)升高。复阳再次入院后, 除病例2、病例4淋巴细胞计数降低(较复阳前好转)外, 上述指标均恢复正常。PCT、IL-6、CK、CK-MB、LDH、D-D以及氧合指数均在正常范围。

3. 胸部影像: 4例患者中, 2例普通型患者首次住院时胸部CT提示肺部斑片磨玻璃影改变, 再次入院复查胸部CT均有所好转, 另2例患者(轻型1例, 无症状1例)两次住院胸部CT未见异常改变。2例普通型患者胸部CT前后对比见图1~2。

(三) 复阳患者SARS-CoV-2核酸及抗体

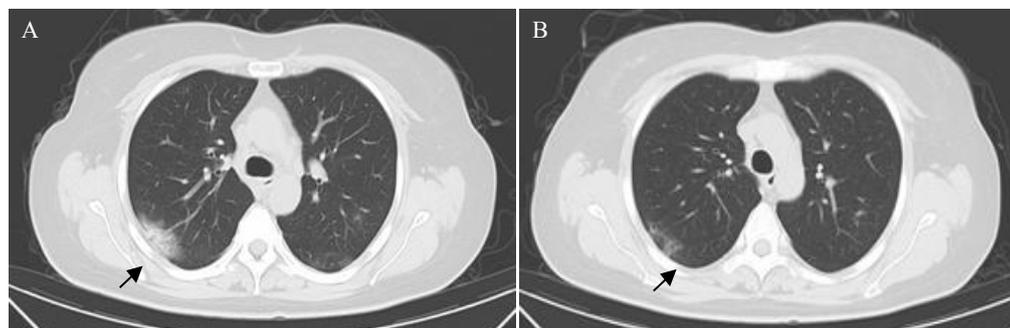
比较患者SARS-CoV-2感染首次住院及复阳后再次住院时SARS-CoV-2核酸检测Ct值, 复阳后患者Ct值较前均有所升高, 提示复阳后患者体内病毒载量降低, 传染风险有所下降。见表2。

观察SARS-CoV-2感染者首次住院及复阳再次住院时



注: A: SARS-CoV-2核酸复阳前, B: SARS-CoV-2核酸复阳后, 箭头所指为病变

图1 病例1 SARS-CoV-2核酸复阳前后胸部CT影像



注: A: SARS-CoV-2核酸复阳前, B: SARS-CoV-2核酸复阳后, 箭头所指为病变

图2 病例4 SARS-CoV-2核酸复阳前后胸部CT影像

表2 4例患者核酸复阳前后 SARS-CoV-2 ORF1ab 基因和 N 基因 Ct 值

| 患者 | 基因位点 | 首次入院 | 复阳入院 |
|-----|----------|-------|-------|
| 病例1 | ORF1ab基因 | 24.32 | 37.22 |
| | N基因 | 23.69 | 35.59 |
| 病例2 | ORF1ab基因 | 24.24 | 38.10 |
| | N基因 | 20.08 | 36.27 |
| 病例3 | ORF1ab基因 | 26.66 | 37.18 |
| | N基因 | 27.84 | 36.78 |
| 病例4 | ORF1ab基因 | 28.92 | 36.90 |
| | N基因 | 29.76 | 35.90 |

注: 采用中山大学达安基因股份有限公司生产新型冠状病毒 SARS-CoV-2 核酸检测试剂盒, 参考 Ct 值为 40

表3 4例患者核酸复阳前后新型冠状病毒抗体水平 (S/CO)

| 患者 | 抗体类型 | 入院 | 入院7~14 d | 出院 | 复阳 |
|-----|-------|------|----------|--------|--------|
| 病例1 | IgM抗体 | 0.06 | 36.32 | 34.12 | 18.87 |
| | IgG抗体 | 5.21 | 513.89 | 536.37 | 550.43 |
| 病例2 | IgM抗体 | 0.18 | 1.41 | 0.25 | 0.15 |
| | IgG抗体 | 4.82 | 258.77 | 168.45 | 132.77 |
| 病例3 | IgM抗体 | 0.04 | 8.34 | 3.00 | 0.31 |
| | IgG抗体 | 0.03 | 92.17 | 82.67 | 53.11 |
| 病例4 | IgM抗体 | 0.04 | 186.80 | 90.46 | 8.12 |
| | IgG抗体 | 0.02 | 30.78 | 30.14 | 17.27 |

注: IgM 抗体、IgG 抗体参考范围: ≤ 0.79 S/CO (阴性反应), $0.80 \sim 1.20$ S/CO (可疑), ≥ 1.21 S/CO (阳性反应)

SARS-CoV-2 IgM 抗体及 IgG 抗体的变化趋势发现, 首次住院时, 4 例患者 IgM 抗体均为阴性, 病例1和病例2 IgG 抗体阳性, 但处于较低水平。随着病程进展, 4 例患者 IgM 抗体及 IgG 抗体均逐渐升高, 7~14 d IgM 抗体达到峰值, 随后开始下降, 至出院、复阳后呈持续下降趋势。病例1 IgG 抗体持续升高, 其他3例患者于7~14 d 达到峰值后呈缓慢下降趋势。见表3。

讨论 随着对 COVID-19 诊治工作的不断深入, 临床对 SARS-CoV-2 变异及感染人体后的临床表现、诊治及预后的认识也在不断加深。国内外对于 COVID-19 治愈出院患者核酸复阳的研究差异较大^[10-12], 有文献报道天津市、广州市 SARS-CoV-2 感染者复阳率为 7.34%~14%^[8, 10], 但目前针对德尔塔毒株感染者复阳的研究较少。本研究通过对 2021 年 5 月至 2021 年 10 月首都医科大学附属北京地坛医院收治的 SARS-CoV-2 感染者核酸复阳的临床资料分析发现, 复阳患者共 7 例, 同期返院复查患者共计 212 例, 复阳率为 3.3% (7/212), 低于其他文献报道概率, 其中 4 例为 SARS-CoV-2 德尔塔毒株感染者。该 4 例患者中, 以轻型及普通患者为主, 复阳患者临床表现轻微或缺如, 胸部 CT 持续好转。复查 SARS-CoV-2 核酸检测 Ct 值升高, 提示复阳后患者体内病毒载量降低, 传染风险下降。SARS-CoV-2 抗体检测显示 IgM 抗体在急性发病期显著升高, 1~2 周达峰值, 与

文献报道一致^[13]。随着病情好转 IgM 抗体持续下降, IgG 抗体或持续升高, 或 7~14 d 升至峰值后呈缓慢下降趋势, 考虑与机体 SARS-CoV-2 核酸载量及免疫反应程度有关。以上结果均提示 SARS-CoV-2 核酸复阳是一种核酸检测现象, 机体内核酸载量持续下降, 患者无明显临床症状, 影像学检查无进展, 无显著临床意义。

出院后接受闭环管理的复阳患者不可能再次感染 SARS-CoV-2, SARS-CoV-2 核酸再次检测阳性的主要原因可能是体内存在 SARS-CoV-2 残留, 属于疾病病程的正常表现。有文献报道, 部分 COVID-19 患者体内, SARS-CoV-2 可与其特异性 IgG 抗体共存长达 231 d^[14-15]; 同时, 也可能存在病毒分布不均。目前研究表明, SARS-CoV-2 侵入人体, 需借助 S1 蛋白与血管紧张素转化酶 2 (angiotensin converting enzyme 2, ACE2) 受体结合, 83% 的 ACE2 受体主要在 II 型肺泡上皮细胞表达^[16], 而 II 型肺泡上皮细胞主要分布在下呼吸道, 因此下呼吸道的病毒含量高于上呼吸道。但在实际临床工作中, 考虑到标本采集的易操作性及患者咯痰的难易程度, 临床多采用鼻咽拭子作为 SARS-CoV-2 核酸检测的首要标本^[17], 可能造成标本病毒含量检测偏差。此外还存在 SARS-CoV-2 核酸载量差异, 以及 SARS-CoV-2 间歇性脱落等原因。同时, 不除外标本采集、保存、检测试剂盒灵敏度等原因, 导致出院时 SARS-CoV-2 核酸检测假阴性或

复阳时假阳性^[18-21]。为保证检测结果的准确性,可采用多部位重复采样^[22-23]。此外,部分文献报道中,推测某些核酸复阳的其他影响因素,如高龄、合并基础疾病、重症、使用糖皮质激素、合并其他感染等^[24-26]。本研究发现复阳患者上述因素与非复阳患者、以及与COVID-19患者总体特征无显著差异。此外,有报道显示复阳可能与首次发病住院期间的用药方案(如抗菌药物、免疫调节剂及激素^[27])有关,本研究中4例患者均未使用上述药物,不构成影响因素。

综上,临床工作中仍间断有治愈出院的SARS-CoV-2感染者出现核酸复阳现象。因患者出院后实施隔离管理,且复阳后患者基本无明显临床症状,同时截止目前未发现复阳后人际传播现象。因此,本研究组认为,SARS-CoV-2核酸检测复阳无明显临床意义,不具备传播风险。SARS-CoV-2核酸检测复阳的确切机制尚未十分清晰,随着对疾病认识的加深及复阳病例的积累,将会进行更多更深层次的研究。

参 考 文 献

- [1] Wang DW, Hu B, Hu C, et al. Clinical characteristics of 138 hospitalized patients with 2019 novel coronavirus-infected pneumonia in Wuhan, China[J]. JAMA,2020,323(11):1061-1069.
- [2] Huang CL, Wang YM, Li XW, et al. Clinical features of patients infected with 2019 novel coronavirus in Wuhan, China[J]. Lancet,2020,395(10223):497-506.
- [3] Chen NS, Zhou M, Dong X, et al. Epidemiological and clinical characteristics of 99 cases of 2019 novel coronavirus pneumonia in Wuhan, China: a descriptive study[J]. Lancet,2020,395(10223):507-513.
- [4] Li Q, Guan XH, Wu P, et al. Early transmission dynamics in Wuhan, China, of novel coronavirus-infected pneumonia[J]. New Engl J Med,2020,382(13):1199-1207.
- [5] 穆雪纯,李丽,王凌航.新型冠状病毒流行变异株的分型及研究进展[J].国际病毒学杂志,2021,28(4):336-340.
- [6] Lan L, Xu D, Ye GM, et al. Positive RT-PCR test results in patients recovered from COVID-19[J]. JAMA,2020,323(15):1502-1503.
- [7] Chan JF, Yuan SF, Kok KH, 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.
- [8] 南方网.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. http://gdio.Southern.com/g/2020-02/25/content_190429333.htm.
- [9] 中华人民共和国国家卫生健康委员会.新型冠状病毒肺炎诊疗方案(试行第八版修订版)[J].中华临床感染病杂志,2021,14(2):81-88.
- [10] 赵莹,吴伟慎,何海艳,等.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[J].第三军医大学学报,2020,42(9):879-882.
- [11] Zhang YF, Wang CT, Han MF, et al. Discrimination of false negative results in RT-PCR detection of SARS-CoV-2 RNAs in clinical specimens by using an internal reference[J]. Virol Sin,2020,35(6):758-767.
- [12] 裴银辉,张杰.对新型冠状病毒肺炎康复期核酸检测阳性的认识[J].医学争鸣,2020,11(3):24-27.
- [13] 莫展,余莉华,冉季于,等.2019冠状病毒病患者血清IgM和IgG动态变化趋势分析[J].中国感染与化疗杂志,2020,20(6):634-637.
- [14] 李伺曾,梁连春.新型冠状病毒肺炎患者新型冠状病毒抗体持续阳性时间的影响因素[J].实用医学杂志,2021,37(8):970-973.
- [15] Wajnberg A, Amanat F, Firpo A, et al. Robust neutralizing antibodies to SARS-CoV-2 infection persist for months[J]. Science, 2020,370(6521):1227-1230.
- [16] Wang N, Sun Y, Feng R, et al. Structure-based development of human antibody cocktails against SARS-CoV-2[J]. Cell Res,2020,31(1):101-103.
- [17] 王凌航.新型冠状病毒感染的特征及应对[J/CD].中华实验和临床感染病杂志(电子版),2020,14(1):1-4.
- [18] Yao XH, He ZC, Li TY, et al. Pathological evidence for residual SARS-CoV-2 in pulmonary tissues of a ready-for-discharge patient[J]. Cell Res,2020,30(6):541-543.
- [19] 杨鹏,邵发林,王贵洁.通过雾化诱导排痰提高新型冠状病毒核酸检测阳性二例[J].中华结核和呼吸杂志,2020,43(4):335-336.
- [20] 里进,叶光明,陈良君,等.新型冠状病毒核酸检测假阴性结果原因分析及对策[J].中华检验医学杂志,2020,43(3):221-225.
- [21] 李振昊,高小玲,杨小娟,等.新型冠状病毒核酸检测分析[J].检验医学与临床,2020,17(10):1313-1315.
- [22] Deng W, Guang TW, Yang M, et al. Positive results for patients with COVID-19 discharged from hospital in Chongqing, China[J]. BMC Infect Dis,2020,20(1):429.
- [23] 张文佳,廖璞.1例新型冠状病毒肺炎多次核酸检测异同结果的原因分析[J].重庆医学,2020,49(17):2834-2836.
- [24] 周灵,刘旭,刘辉国.新型冠状病毒肺炎患者出院后“复发”原因分析及治疗策略[J].中华结核和呼吸杂志,2020,43(4):281-284.
- [25] 莫展,余莉华,冉季于,等.2019冠状病毒病患者血清IgM和IgG动态变化趋势分析[J].中国感染与化疗杂志,2020,20(6):634-637.
- [26] 吴建国,罗建飞,刘家盛,等.重型/危重型新型冠状病毒肺炎患者多种生物样本核酸检测结果分析[J].解放军医学院学报,2020,41(3):205-207, 211.
- [27] 倪勤,丁丞,李永涛,等.中低剂量糖皮质激素影响新型冠状病毒清除时间的回顾性研究[J].中华临床感染病杂志,2020,13(1):21-24.

(收稿日期:2021-11-09)

(本文编辑:孙荣华)

高萍,张素娟,寇程,等.四例感染新型冠状病毒德尔塔毒株核酸复阳患者的临床特征[J/CD].中华实验和临床感染病杂志(电子版),2022,16(4):275-279.