

关于 4 例新型冠状病毒肺炎复阳病例的思考

黄灵, 龙虎, 石朝晖, 唐国荣, 熊昊, 吕云

桂林市疾病预防控制中心, 广西 桂林 541001

摘要: **目的** 探究 4 例复阳病例在临床症状、实验室指标、影像学特征等方面的变化规律, 从而思考影响复阳发生的因素。 **方法** 收集 4 例新冠肺炎复阳病例的信息, 对其两次入院的临床症状、实验室指标、影像学特征等方面进行回顾性分析。 **结果** 4 例复阳病例男 2 例, 女 2 例, 年龄 33~70 岁。4 例病例首次住院病程为 9~24 d, 中位数 18 d, 核酸阳性持续时间为 3~15 d, 中位数 14.5 d; 二次住院病程为 11~19 d, 中位数 14.5 d, 核酸阳性持续时间为 1~17 d, 中位数 5.5 d。二次住院的病程及核酸阳性持续时间更短。再次入院时仅病例 1 的淋巴细胞比例降低, 但不能排除由其基础疾病导致, 其余病例各项指标均在正常范围内。4 例病例复阳时复查胸部 CT 均提示两肺病灶比首次入院时明显吸收, 其中病例 4 病灶完全吸收。临床症状仅病例 4 有明显表现。 **结论** 复阳后病例的临床表现、个人体质、肺部影像学、核酸及抗体检测结果不完全平行, 在出院患者的随访中同样需要关注既往体健的病例, 建议联合两项检查来制定新冠肺炎筛查策略, 提高新冠肺炎诊断的敏感性。

关键词: 新型冠状病毒肺炎; 复阳; 临床特征

中图分类号: R563.1⁺4 **文献标识码:** B **文章编号:** 1006-3110(2021)07-0884-04 **DOI:** 10.3969/j.issn.1006-3110.2021.07.030

新型冠状病毒肺炎(简称新冠肺炎, coronavirus disease-19, COVID-19)是一种由新型冠状病毒(简称新冠病毒)感染引起的疾病^[1]。目前, 我国境内疫情上升的势头得到一定程度的遏制^[2], 但在出院患者的随访中发现病例核酸复检转阳^[3](简称复阳)。目前尚未发现复阳患者导致疾病传播的确切病例^[4], 对于复阳病例的发生、分布、临床转归等问题也未有定论。为了防控疫情反弹, 需要重视复阳病例的出现。本文收集了 4 例复阳患者两次入院的信息, 探究其在临床症状、实验室指标、影像学特征等方面的变化, 讨论影响复阳发生的因素。

作者简介: 黄灵(1987-), 女, 广西容县人, 学士, 主管医师, 主要从事慢性非传染性疾病预防控制工作。龙虎为本文并列第一作者。

通信作者: 龙虎, E-mail: 277164538@qq.com。

1 对象与方法

1.1 对象 选取 2020 年 1—3 月桂林市报告的全部新冠肺炎复阳病例。病例纳入标准: (1) 符合《新型冠状病毒肺炎诊疗方案(第七版)》^[2] 出院标准; (2) 出院后在复查中核酸检测结果为阳性。

1.2 方法 收集 4 例患者两次住院的病历资料开展回顾性分析。其中, 一般资料包括性别、年龄、基础疾病、接触史、住院天数等; 临床资料主要包括症状、临床诊断、实验室检查、影像学特征、核酸检测结果等。

1.3 主要试剂与仪器 采用江苏硕世生物科技股份有限公司生产的新型冠状病毒(2019)核酸检测试剂盒(双重荧光 ORF1ab/N)采集患者咽拭子样本, 使用罗氏 LC480 实时荧光定量 PCR 仪进行检测; 采集的患者血清样本, 采用北京英诺特生物技术有限公司生产的新型冠状病毒(2019-nCoV)抗体检测试剂盒(胶体

- [10] 张雪, 刘凯波, 刘凤杰, 等. 北京市“单独二孩”政策对高危妊娠变化的初步分析[J]. 中国妇幼保健, 2015, 30(24): 4100-4102.
- [11] 孙利环, 胡孟彩, 徐晓辉, 等. 孕产妇年龄与居住地对围生儿出生缺陷的影响[J]. 中国实用医刊, 2013, 40(24): 111-112.
- [12] 姚慧, 郑陈光, 丘小霞, 等. 2006—2010 年广西围产儿先天性心脏病的监测情况[J]. 中国妇幼保健, 2013, 28(18): 3012-3015.
- [13] 初烨巍. 宽甸县 2012—2015 年出生缺陷监测结果分析[J]. 当代医学, 2017, 23(7): 79-80.
- [14] Mombo LE, Yangawagou-Eyeghe LM, Mickala P, et al. Patterns and risk factors of birth defects in rural areas of south-eastern Gabon[J]. Congenit Anom (Kyoto), 2017, 57(3): 79-82.
- [15] 高莉, 李亚娟. 围孕期危险因素对新生儿出生缺陷的 logistic 回归分析[J]. 实用临床医药杂志, 2019, 23(19): 61-64.

- [16] Adams WK, Mcadams RM. Influence of infection during pregnancy on fetal development[J]. Reproduction, 2013, 146(5): R151-R162.
- [17] de Jonge L, Zetstra-Van DWP, Bos HJ, et al. Identifying associations between maternal medication use and birth defects using a case-population approach: an exploratory study on signal detection[J]. Drug Saf, 2013, 36(11): 1069-1078.
- [18] 刘帅妹, 张瑞金, 周青, 等. 精准医学与出生缺陷预防[J]. 实用预防医学, 2019, 26(2): 254-256.
- [19] Bezerra JF, Oliveira GH, Soares CD, et al. Genetic and non-genetic factors that increase the risk of non-syndromic cleft lip and/or palate development[J]. Oral Dis, 2015, 21(3): 393-399.

收稿日期: 2020-01-09

金法)进行检测。

1.4 统计学方法 按照纳入标准纳入病例,获得患者同意后,从桂林市疾病预防控制中心收集患者的个案报告及检测数据,从患者集中治疗隔离的医院收集其病程记录,使用 Microsoft Excel 2010 对数据进行收集整理并进行描述性分析。

2 结 果

2.1 复阳病例的基本情况 4 例病例中男性 2 例,女性 2 例;4 例病例均有明确的流行病学暴露史,其中病例 1 为确诊病例的密切接触者(简称密接人员),其余 3 例病例有湖北(武汉)旅居史;病例 1 有慢性支气管炎、高血压病史,其余 3 例病例均无基础疾病。

4 例病例在 1 月 25 日—2 月 2 日期间入院,其中有 3 例病例在门诊因有一定症状表现及流行病学史以疑似病例收治入院,病例 1 以确诊病例密接人员收治入院,均在入院后经核酸检测阳性订正为确诊病例,入院诊断均为普通型,主诉症状以发热(4 例)、咳嗽(4 例)为主,首次住院病程为 9~24 d,中位数 18 d;在 2 月 26 日—3 月 7 日期间因在复检中发现核酸阳性再次入院,入院诊断病例 3 为普通型、病例 1 和病例 4 为轻型、病例 2 为无症状感染者,病例 4 主诉症状以发热、咳嗽为主。二次住院病程为 11~19 d,中位数 14.5 d。二次住院平均病程更短,见表 1。

2.2 复阳病例血常规及影像学检测结果 所有病例均在收治入院 48 h 内进行胸部影像学检测及血常规检验。4 例患者首次入院时血常规检测均提示白细胞

正常或降低,其中病例 1 的 C 反应蛋白升高,病例 2 淋巴细胞比例升高;再次入院时除病例 1 淋巴细胞比例降低外,患者其余指标正常。4 例患者首次入院时胸部 CT 均提示双肺感染,肺部影像呈磨玻璃样密度影特征,其中病例 2 CT 检查见右肺上叶胸膜下见单一斑点状高密度影,考虑为肺内结节;4 例病例再次入院的肺部 CT 均提示两肺病灶比首次入院时明显吸收,其中病例 4 再次入院 CT 提示肺部未见明显病灶,见表 2。

表 1 4 例新冠肺炎复阳病例两次住院的基本情况

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)	70	33	54	37
首次入院时间(月.日)	1.25	1.25	1.28	2.2
住院病程(d)	23	9	24	13
再次入院时间(月.日)	3.3	2.26	3.7	3.2
住院病程(d)	11	17	19	12
基础疾病	慢性支气管炎,高血压	无	无	无
流行病学资料	确诊患者接触史	武汉旅居史	武汉旅居史	湖北旅居史
首次入院				
诊断	普通型	普通型	普通型	普通型
发热	是	是	是	是
咳嗽	是	是	是	是
再次入院				
诊断	轻型	无症状感染者	普通型	轻型
发热	否	否	否	是
咳嗽	否	否	否	是

表 2 4 例新冠肺炎复阳病例血常规及影像学检查结果

项目	病例 1		病例 2		病例 3		病例 4	
	首次入院	再次入院	首次入院	再次入院	首次入院	再次入院	首次入院	再次入院
血常规								
白细胞($\times 10^9/L$)	4.91	4.26	3.53	5.25	3.94	6.26	5.21	5.12
淋巴细胞($\times 10^9/L$)	1.75	0.81	1.52	1.47	0.93	1.45	1.45	1.51
淋巴细胞比例(%)	35.7	19.0	43.1	28.0	23.6	23.2	27.8	29.4
中性粒细胞($\times 10^9/L$)	2.72	2.71	1.78	3.27	2.40	4.18	2.82	3.21
中性粒细胞比例(%)	55.3	63.6	50.6	62.3	61.0	66.8	54.1	62.6
C 反应蛋白(mg/L)	23.2	1.52	<10.0	<5.0	<10.0	<5.0	<10.0	<5.0
影像学								
单/双侧	双侧	双侧	双侧	单侧	双侧	双侧	双侧	无
斑片状模糊影	有	有	无	无	有	无	有	无
磨玻璃密度影	有	有	有	无	有	有	有	无
条索状密度增高影	无	有	无	无	无	无	无	无

2.3 复阳病例病毒核酸和特异性抗体检测情况 4 例病例均在住院次日开始采集样本进行核酸检测。首次入院期间,4 例病例的核酸阳性持续时间为 3~15 d,中位数 14.5 d;所有病例在符合出院标准后均留院观察 4~6 d,因此实际住院病程比符合出院标准的住院病程更长,4 例病例在达到出院标准后 16~27 d、实际出院后 16~23 d 出现复阳;4 例病例核酸阳性持续时间为 1~17 d,中位数 5.5 d,见表 3 和表 4。

表 3 4 例新冠肺炎复阳病例首次入院新冠病毒核酸检测结果

病例	第 1 次	第 2 次	第 3 次	第 4 次	第 5 次	第 6、7 次
病例 1	+(1.25)	+(2.3)	+(2.4)	-(2.9)	-(2.11)	/
病例 2	+(1.26)	-(1.29)	-(1.30)	-(2.1)	/	/
病例 3	-(1.29)	+(1.31)	+(2.8)	+(2.12)	+(2.15)	-(2.18,2.20)
病例 4	-(2.4)	+(2.5)	-(2.9)	-(2.11)	/	/

注: + 为核酸检测阳性; - 为核酸检测阴性; 括号内为检测日期。

表 4 4 例新冠肺炎复阳病例再次入院新冠病毒核酸检测结果

病例	第 1 次	第 2 次	第 3 次	第 4 次	第 5 次	第 6、7、8、9、10、11、12、13 次
病例 1	+(3.3)	-(3.4)	-(3.6)	-(3.10)	-(3.13)	-(3.28)
病例 2	+(2.26)	-(3.1)	-(3.2)	-(3.3)	-(3.4)	-(3.10,3.13,3.28)
病例 3	+(3.7)	-(3.8)	-(3.9)	+(3.13)	+(3.14)	-(3.16,3.20),+(3.17,3.19,3.21,3.22),-(3.24,3.25)
病例 4	+(3.2)	+(3.3)	-(3.6)	+(3.8)	-(3.9)	-(3.10,3.12,3.28)

注: + 为核酸检测阳性; - 为核酸检测阴性; 括号内为检测日期。

由于条件限制,病例的血清抗体检测并未与病毒核酸检测同期进行,而是在病例复检核酸阳性后才对其保存的血液样本开展,抗体检测结果滞后。4 例病例在确诊次日进行抗体检测,IgM、IgG 均为阴性;病例 1 和病例 4 在确诊后两周左右进行抗体检测,IgM、IgG 均为阳性;再次入院期间,除病例 2 提示 IgM 阴性、IgG 阳性外,其余 3 例病例均提示 IgM 阳性/弱阳性、IgG 阳性,见表 5。

表 5 4 例新冠肺炎复阳病例新冠病毒血清抗体检测结果

项目		病例 1	病例 2	病例 3	病例 4
第一次	IgG	-(1.26)	-(1.26)	-(2.1)	-(2.3)
	IgM	-(1.26)	-(1.26)	-(2.1)	-(2.3)
第二次	IgG	+(2.18)	+(2.24)	+(3.14)	+(2.18)
	IgM	+(2.18)	-(2.24)	±(3.14)	+(2.18)
第三次	IgG	+(3.3)	+(3.20)	+(3.20)	+(2.26)
	IgM	±(3.3)	-(3.20)	+(3.20)	-(2.26)
第四次	IgG	+(3.20)		+(3.21)	+(3.3)
	IgM	-(3.20)		±(3.21)	+(3.3)
第五次	IgG			+(3.24)	
	IgM			±(3.24)	

注: + 为抗体阳性; - 为抗体阴性; ± 为抗体弱阳性; 括号内为检测日期。

3 讨论

新冠病毒主要依靠呼吸道飞沫传播和接触传播,确诊病例和无症状感染者是其明确的传染源^[2]。4 例病例首次入院时均有明确的暴露史,符合流行特征;但其在达到出院标准后均继续留院观察 4~6 d,而后进行居家隔离,同期 4 例病例居住社区/村屯无新增确诊/疑似病例报告,因此排除 4 例病例再次感染的可能。

研究^[2,5]显示,新冠肺炎确诊病例的症状并不具备特异性,大部分患者以发热和干咳为主,可出现胸闷、乏力、头痛,少部分患者出现肌肉酸痛、寒战、腹泻等症状。同时,病原体在侵入人体后是否致病以及致病程度与病原体的数量、致病力、入侵门户、机体免疫状态等因素相关^[6]。4 例病例在首次入院期间均有发热、咳嗽表现,均诊断为普通型病例,治疗后症状减轻。但复阳后 4 例病例的临床表现却与个人体质并不平行。病例 2 及病例 4 同为体健青年女性,病例 4 复阳后症状明显,而病例 2 无症状表现;病例 1 身体一般条件较病例 4 差,但复阳后临床表现相反。当然,这可能与个体敏感性相关,但也提示在新冠肺炎出院患者的随访中同样需要关注既往体健的病例。

有资料^[2]指出,确诊患者会出现脾脏明显缩小、淋巴结可见坏死、淋巴细胞数量减少的病理改变;同时亦有研究^[7]表明,患者体内淋巴细胞尤其是 T 淋巴细胞不能维持在较高水平可能是复阳发生的原因之一。然而 4 例病例的血常规检查未提示有特异性改变,复阳后,仅病例 1 的淋巴细胞比例降低,但不能排除这可能是病例 1 伴有的基础疾病导致。具体机制需要更大样本的研究进行验证。4 例病例肺部 CT 同样不具备特异表现。病例 4 复阳时症状明显,肺部影像学提示病灶已吸收,其余 3 例病例的肺部影像学检查也提示双肺病灶进一步吸收好转,可判定为确诊的康复期患者^[8]。

新冠病毒核酸检测结果受到多种因素影响。目前缺少试剂敏感性测试,尚未有假阳性相关的研究报道。但存在因核酸检测假阴性而让患者出院,从而导致假性复阳的情况。即复阳可归于长期阳性的范畴。有研究表示核酸阳性的持续时间平均约 20 d^[9],另一研究^[10]表明粪便核酸阳性的持续时间长于呼吸道标本。不能排除复阳与样本采集部位、采样方式、检测试剂不敏感等因素相关,但 4 例病例咽拭子标本均由培训合格的专业医务人员采集,且取得隔日本标检测,4 例病例均为假性复阳的可能性极小。值得关注的是,病例 3 与病例 4 在复阳后核酸检测阳性结果与阴性结果交替出现,但其临床表现却没有明显变化。复阳后病例的临床表现、个人体质、肺部影像学、核酸及抗体检测结

果不完全平行。新冠病毒的作用机制尚未明确,但与 SARS 冠状病毒有关的研究却表明人体感染 SARS 病毒后,疾病存在自限性消长过程^[11-12]。这提示新冠病毒可能具有类似的“潜伏”特性。

病毒感染人体后,免疫系统约在 5~7 d 会产生 IgM 抗体,而 IgG 抗体可在 10~15 d 产生^[13],而抗体的阳性率和发病天数相关^[14]。目前对新冠病毒感染产生抗体的规律还没有具体报道,且机体疾病状态对血清抗体检测的影响更明显。而病例 3 的血清抗体检测与其核酸检测呈现出了相似的平行性,持续阳性/弱阳性的 IgM 抗体提示病例可能仍处于感染期。遗憾的是,本研究血清抗体检测为定性检测,不能通过血清抗体水平的变化来推导新冠病毒在体内存在的状态。但血清抗体检测与核酸检测联合使用,可以排除假阴性^[13],可考虑联合两项检查来制定新冠肺炎筛查策略,提高新冠肺炎诊断的敏感性。

本研究对 4 例病例复阳的密切接触者(均为病例家属)开展了为期 14 d 的医学隔离观察,观察期内两次核酸检测均为阴性。但关于复阳病例是否具有传染性还需要更有力的病毒学依据,病毒与宿主相互作用的机制有待进一步探讨。本研究仅以本市出现的 4 例复阳病例的回顾性资料为基础开展分析,样本量小,总体代表性不足;收集的数据有限,缺乏连贯性,不能反映病例复阳后各项检验指标的变化规律,部分指标也受数据制约,未能开展统计学数据分析,论据较为薄弱,这些是主要存在的局限性。但本研究为今后的研究工作提供了参考:在我国疫情控制卓有成效的事实基础上,回顾性研究是探究复阳发生因素最适用的方法,进一步扩大样本量,通过纵向对比探究复阳病例各项指标的变化规律,横向对比复阳患者与出院患者的异同表现,分析出影响复阳发生的因素,为完善疫情防控政策,控制国内疫情反弹提供研究依据。

参考文献

- [1] Wang C, Horby PW, Hayden FG, et al. A novel coronavirus outbreak of global health concern[J]. Lancet, 2020, 395 (10223):470-473.
- [2] 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)[Z]. 2020-03-04.
- [3] 广东省卫生健康委员会. 广东省政府新闻办疫情防控第三十一场新闻发布会[EB/OL]. (2020-02-26)[2020-05-25]. http://wsjkw.gd.gov.cn/zwyw_xwfbh/content/post_2908689.html.
- [4] 国务院联防联控机制新闻发布会. 国务院联防联控机制 4 月 3 日新闻发布会文字实录[EB/OL]. (2020-04-03)[2020-05-25]. <http://www.nhc.gov.cn/xcs/fkdt/202004/cf5f884108994e759ea84001abe032e3.shtml>.
- [5] 戴志辉,高立冬,罗培炜,等. 湖南省新型冠状病毒肺炎临床特征分析[J]. 实用预防医学, 2020, 27(4):396-399.
- [6] 翁心华,张婴元. 传染病学[M]. 第 4 版. 上海:复旦大学出版社, 2009:7-10.
- [7] 朱小岚,吴逊,李泉. COVID-19 患者治愈出院后反复核酸检测阳性 1 例[J]. 检验医学与临床, 2020, 17(20):3063-3065.
- [8] 罗纯,温学良,谭颖,等. 广州地区新型冠状病毒肺炎出院病例核酸再次阳性的临床特征[J]. 广东医学, 2020, 41(13):1297-1301.
- [9] Chu H, Chan JF, Yuen TT, et al. Comparative tropism, replication kinetics, and cell damage profiling of SARS-CoV-2 and SARS-CoV with implications for clinical manifestations, transmissibility, and laboratory studies of COVID-19: an observational study[J]. Lancet Microbe, 2020, 1(1):e14-e23.
- [10] Peiris JS, Chu CM, Cheng VC, et al. Clinical progression and viral load in a community outbreak of coronavirus-associated SARS pneumonia: a prospective study[J]. Lancet, 2003, 361(9371):1767-1772.
- [11] 李兰娟,胡敏君,吴南屏,等. 严重急性呼吸综合征患者外周血病毒载量和抗体水平动态监测[J]. 中华传染病杂志, 2003, 21(5):331-333.
- [12] 宁雅婷,侯欣,陆旻雅,等. 新型冠状病毒血清特异性抗体检测技术应用探讨[J]. 协和医学杂志, 2020, 11(6):649-653.
- [13] 罗效梅,王静,张娅,等. 全血 SARS-CoV-2 特异性抗体检测对 2019-冠状病毒病的临床应用价值分析[J]. 西南大学学报(自然科学版), 2020, 42(3):30-34.

收稿日期:2020-06-08