

## 论著·临床研究

doi:10.3969/j.issn.1671-8348.2021.06.010

网络首发 [https://kns.cnki.net/kcms/detail/50.1097.R.20210122.1546.046.html\(2021-01-25\)](https://kns.cnki.net/kcms/detail/50.1097.R.20210122.1546.046.html(2021-01-25))

## 新型冠状病毒肺炎复阳患者的临床特点、预后及传染性\*

冯春森<sup>1</sup>,裴家强<sup>2</sup>,陈燕红<sup>3,4</sup>,熊智勇<sup>4,5</sup>,黄广涛<sup>6</sup>,曹国强<sup>4,7</sup>,游波<sup>2,4,△</sup>

- (1. 陆军第九五八医院泌尿外科,重庆 400020;2. 陆军第九五八医院心胸外科,重庆 400020;  
3. 陆军第九五八医院妇产科,重庆 400020;4. 湖北省武汉火神山医院,武汉 430000;  
5. 陆军军医大学西南医院消化内科,重庆 400038;6. 遵义医科大学附属医院烧伤整形外科,  
贵州遵义 563003;7. 陆军军医大学新桥医院,重庆 400037)

**[摘要]** **目的** 分析总结新型冠状病毒肺炎(COVID-19)复阳患者的临床特征、预后及传染性。

**方法** 回顾性统计 2020 年 2 月 10 日至 2020 年 4 月 15 日湖北省武汉市火神山医院收治及随访的复阳患者,描述患者的基础特征、临床表现、治疗方案、疾病预后及传染性,并与非复阳患者进行比较。**结果** 复阳患者男 33 例(50.8%),女 32 例(49.2%),中位年龄 58(44,65)岁,合并基础疾病 24 例(36.9%),与非复阳患者比较无明显差异( $P>0.05$ );普通型患者比例(87.7%)显著高于非复阳患者;所有复阳患者新型冠状病毒(SARS-CoV-2)核酸均转阴,未发现复阳患者周围人群感染情况。**结论** COVID-19 复阳患者预后良好,复阳可能与患者性别、年龄、基础疾病、重型患者、淋巴细胞数无相关性;普通型患者更容易复阳。

**[关键词]** 新型冠状病毒肺炎;新型冠状病毒;核酸检测;复阳

**[中图分类号]** R563.1

**[文献标识码]** A

**[文章编号]** 1671-8348(2021)06-0945-04

## Clinical characteristics, prognosis, and infectiousness of COVID-19 patients with COVID-19 recurrence\*

FENG Chunsen<sup>1</sup>, PEI Jiaqiang<sup>2</sup>, CHEN Yanhong<sup>3,7</sup>, XIONG Zhiyong<sup>4,7</sup>, CAO Guoqiang<sup>6,7</sup>, YOU Bo<sup>2,7,△</sup>

- (1. Department of Urology, Army Military Hospital of No. 958, Chongqing 400020, China;  
2. Department of Cardiothoracic Surgery, Army Military Hospital of No. 958, Chongqing 400020, China;  
3. Department of Obstetrics and Gynecology, Army Military Hospital of 958, Chongqing 400020, China;  
4. Huoshenshan Hospital of Wuhan City, Wuhan, Hubei 43000, China; 5. Department of Gastroenterology, Southwest Hospital of Army Military Medical University, Chongqing 400038, China;  
6. Department of Burns and Plastic Surgery, Affiliated Hospital of Zunyi Medical University, Zunyi, Guizhou 563003, China; 7. Department of Respiratory, Xinqiao Hospital of Army Military Medical University, Chongqing 400037, China)

**[Abstract]** **Objective** To analyze and summarize the clinical characteristics, prognosis and infectiousness of COVID-19 patients with COVID-19 recurrence (PR patients).

**Methods** A retrospective study was performed on the RP patients admitted and followed up in Huoshenshan Hospital of Wuhan City from February 10, 2020 to April 15, 2020. The basic characteristics, clinical manifestations, treatment options, disease prognosis and infectiousness of the patients were collected and analyzed. **Results** Among all patients male RP patients accounted for 50.8% (33 cases), and female accounted for 49.2% (32 cases), with a median age of 58 (IQR, 44–65) years old, 36.9% (24 cases) of them accompanied with underlying diseases, which was no significant difference when compared with those of non-RP patients. 87.7% of RP patients was moderate cases, which was significantly higher than that of non-RP patients. SARS-CoV-2 RNA of all RP patients eventually turned negative. No infection was found among the people around the RP patients. **Conclusion** All RP patients had a good prognosis, and no correlation was found between RP and gender, age, underlying diseases, severe patients, or lymphocyte count. Compared with severe patients, SARS-CoV-2 RNA of moderate patients shows higher RP rate.

**[Key words]** COVID-19; SARS-CoV-2; RNA detection; re-detectable positive RNA

\* 基金项目: 贵州省科技计划项目(黔科合支撑[2020]4Y003号)。 作者简介: 冯春森(1983—), 主治医师, 本科, 主要从事泌尿外科研究。

△ 通信作者, E-mail: sydyoub@126.com。

新型冠状病毒肺炎(COVID-19)其爆发和流行对全人类健康构成了严重威胁。目前中国疫情得到很好控制,患者逐渐“清零”,但是部分康复患者在隔离点观察或后期的居家隔离期间,复检新型冠状病毒(SARS-CoV-2)核酸再呈现阳性(简称复阳)的现象。近期研究发现复阳患者临床表现为年轻患者、无症状或轻微临床症状、再次入院后无疾病进展<sup>[1]</sup>。认为 SARS-CoV-2 残留、SARS-CoV-2 间歇性释放和 SARS-CoV-2 复制周期性变化是其主要因素<sup>[1-2]</sup>,或者认为在出院后 SARS-CoV-2 会继续在较低水平复制,一旦 SARS-CoV-2 载量上升到检测水平,可再次被检测为阳性,以及 SARS-CoV-2 主要集中在下呼吸道,收集咽喉拭子时可能出现假阴性<sup>[3-4]</sup>。部分研究还认为与机体免疫相关<sup>[5]</sup>。目前尚无文献发现与“复阳”患者密切接触的家庭成员被感染的情况。直到现在,对复阳的潜在机制仍有待进一步研究,其病毒动力学及传染性仍然需要密切监测,严格的自我隔离和延长随访仍然重要<sup>[6]</sup>。笔者团队为第一批支援武汉抗疫的军队医疗队,共收治了 3 000 余名 COVID-19 患者,笔者通过回顾病例资料及电话随访,分析复阳患者的流行病学特征、临床特征、治疗方案及病情转归等,为出院患者的管理及隔离指导提供参考。

## 1 资料与方法

### 1.1 一般资料

该研究获得湖北省武汉火神山医院伦理委员会批准,通过回顾性分析 2020 年 2 月 10 日至 2020 年 4 月 15 日湖北省武汉火神山医院收治的 COVID-19 患者的病历资料,以及出院后电话随访至 2020 年 6 月 4 日,筛查了出院后 SARS-CoV-2 核酸再次检测阳性的患者共 65 例,男女比例接近 1:1(33/32 例)。年龄 21~90 岁,其中 21~40 岁 13 例,>40~60 岁 23 例,>60~90 岁 29 例。合并基础疾病 24 例。普通型患者 57 例,重型患者 8 例。

### 1.2 方法

数据搜集由参与抗疫一线的临床医生进行,包括住院患者的人口社会学特征、基础疾病、临床分型;复阳患者首发临床症状及治疗方案(包括抗病毒药物、糖皮质激素、抗菌药物、免疫制剂),记录 SARS-CoV-2 核酸检测第 1 次转阴、出院后再次检测阳性、SARS-CoV-2 核酸检测第 2 次转阴时间,记录 SARS-CoV-2 核酸检测再次阳性时的临床症状、实验室数据(淋巴细胞数绝对值、SARS-CoV-2 血清 IgM 及 IgG 抗体、拭子标本 SARS-CoV-2 核酸检测结果)、胸部 CT 表现、治疗方案及预后结局。并且追踪调查周围接触人群感染情况。

### 1.3 定义标准

所有患者出院严格按照国家卫生健康委员会印发的《新型冠状病毒肺炎诊疗方案(试行第七版)》<sup>[7]</sup>的出院标准。SARS-CoV-2 核酸转阴:连续两次及以

上鼻咽拭子标本的 SARS-CoV-2 核酸检测为阴性,两次检测至少间隔 1 d,达到出院标准要求,转阴记录时间为连续 SARS-CoV-2 核酸检测的第 1 次阴性时间。出院后 SARS-CoV-2 核酸再次检测阳性定义:患者出院后复查 SARS-CoV-2 核酸呈阳性,因并不一定是病毒再次感染<sup>[8]</sup>,本文为表述方便,简述为复阳。

### 1.4 统计学处理

采用 SPSS18.0 软件处理数据。计数资料以例数( $n$ )和百分率(%)表示,组间比较采用  $\chi^2$  检验或 Fisher 确切概率法;非正态分布的连续变量以中位数和四方位间距 [ $M(P_{25}, P_{75})$ ] 表示,组间比较采用 Mann-Whitney 检验;以  $P < 0.05$  为差异有统计学意义。多数患者在 SARS-CoV-2 核酸检测第 1 次转阴时未作 SARS-CoV-2 血清抗体检测,数据缺失严重,未作统计分析。

## 2 结果

### 2.1 一般资料

65 例复阳患者中由湖北省武汉市火神山首诊患者 20 例,由其他医院转入患者 45 例。复阳患者症状初发至第 1 次出院前 SARS-CoV-2 核酸检测第 1 次转阴的时间为 14.00 (10.00, 17.75) d,最短时间 4.00 d,最长 39.00 d;复阳患者至复阳 SARS-CoV-2 核酸第 2 次转阴时间为 10.00 (6.00, 16.00) d,最短时间 3.00 d,最长 79.00 d。2 例患者解除集中隔离后行居家隔离,在单位复工体检发现复阳,其余患者均是在隔离点发现复阳。5 例患者出现两次复阳现象。

### 2.2 临床特征

复阳患者男 33 例(50.8%),女 32 例(49.2%)。中位年龄 58 (44, 65) 岁,合并基础疾病 24 例(36.9%),其中高血压 16 例(24.6%),糖尿病 5 例(7.7%),冠状动脉粥样硬化性心脏病 8 例(12.3%),慢性支气管炎 1 例(1.5%),慢性阻塞性肺气肿 1 例(1.5%),器官移植 1 例(1.5%),乳腺癌晚期 1 例(1.5%)。与非复阳患者人群的男性比例(50.0%,  $P = 0.93$ )、年龄[60(49, 68)岁,  $P = 0.08$ ]及合并基础疾病比例(38.7%,  $P = 0.74$ )比较,差异均无统计学意义。复阳患者首发症状发热 44 例(67.7%),咳嗽 37 例(56.9%),乏力 19 例(29.3%)。复阳时 37 例患者无症状,26 例为轻微症状,1 例患者咳嗽症状加重,1 例乳腺癌伴颅内转移患者癫痫发作。复阳患者临床分型中普通型 57 例(87.7%),显著高于非复阳患者人群普通型比例(62.0%,  $P < 0.05$ )。

### 2.3 治疗方案比较

其中 43 例复阳患者接受住院治疗,治疗方案见表 1, SARS-CoV-2 核酸第 2 次转阴时间大于 10.00 d (B 组)的患者采用干扰素雾化治疗比例显著高于 10.00 d 及以内(A 组)转阴的患者( $P < 0.05$ ),两组其余治疗药物方案比较差异无统计学意义。见表 1。

### 2.4 SARS-CoV-2 核酸转归时间及淋巴细胞、病毒

血清抗体变化比较

在 SARS-CoV-2 核酸第 1 次转阴、复阳、SARS-CoV-2 核酸第 2 次转阴时,距症状初发时间分别为:26.00(18.00,31.00)d、40.00(28.00,49.00)d 及 54.00(40.00,62.00)d。3 个时间点的淋巴细胞数绝对值比较,差异无统计学意义( $P > 0.05$ )。SARS-CoV-2 核酸第 2 次转阴与复阳时比较,SARS-CoV-2 IgM 抗体及 IgG 抗体滴度均有下降( $P < 0.05$ ),见表 2。22 例患者采取酒店隔离观察,住院治疗及酒店隔离的复阳患者 SARS-CoV-2 核酸第 2 次转阴时间分别为 10.00 d(6.00,15.00)d、13.50(5.30,19.50)d,两组比较差异无统计学意义( $P = 0.862$ )。

2.5 胸部 CT 比较

患者复阳时复查胸部 CT 表现近正常或恢复期改变,胸部 CT 人工智能(artificial intelligence, AI)识别

全肺感染比例为 0.1%(0,1.2%),最高为 23.1%。

2.6 预后及传染性调查

随访发现 1 例复阳患者死于肿瘤晚期,其余患者 SARS-CoV-2 核酸检测均全部转阴,无因复阳而死亡的病例。2 例患者在居家隔离期间复阳,经过追踪调查,未见周围人群感染情况。

表 1 复阳后治疗方案[n(%)]

治疗方案	A 组(n=24)	B 组(n=19)	$P_{A vs. B}$
抗病毒	13(54.2)	10(52.6)	0.920
免疫增强剂	6(25.0)	7(36.8)	0.453
氯喹	4(16.7)	8(42.1)	0.065
干扰素雾化	2(8.3)	8(42.1)	0.009
康复者血浆	2(8.3)	4(21.1)	0.232

表 2 复阳患者 SARS-CoV-2 核酸转归时间及淋巴细胞、SARS-CoV-2 抗体变化[M( $P_{25}$ ,  $P_{75}$ )]

项目	SARS-CoV-2		SARS-CoV-2	P
	核酸检测第 1 次转阴	复阳		
距症状初发时间(d)	26.00(18.00,34.00)	40.00(28.00,49.00)	54.00(40.00,62.00)	
淋巴细胞数绝对值( $\times 10^9/L$ )	1.47(1.16,1.65)	1.53(1.24,1.82)	1.54(1.29,2.1)	$>0.05$
SARS-CoV-2 IgM 抗体(AU/mL)	—	24.73(6.77,50.8)	9.15(2.37,20.5)	0.001
SARS-CoV-2 IgG 抗体(AU/mL)	—	167.7(131.42,196.4)	92.56(73.75,167.15)	0.002

—:此项无数据。

3 讨 论

COVID-19 患者康复出院后再次核酸检测阳性的现象引起人们重视,世界卫生组织针对复阳患者系统性数据收集及病毒检测正在开展。复阳并不一定是病毒再次感染,更准确表达是出院后 SARS-CoV-2 核酸检测阳性,主要原因可能为体内 SARS-CoV-2 残留,因 SARS-CoV-2 载量的差异,如载量少或 SARS-CoV-2 间歇性脱落等原因,出院前未被检测到。同时,不除外标本采集、保存、检测试剂盒灵敏度等原因,出现 SARS-CoV-2 核酸检测假阴性的情况<sup>[4,9-10]</sup>,通过多部位采样筛查 SARS-CoV-2 可提高阳性诊断率<sup>[11-12]</sup>。笔者观察到 5 例患者出现第 2 次复阳现象,极少数患者 SARS-CoV-2 核酸检测持续阳性,但是,目前无证据支持常阳状态(活性病毒持续阳性 6 个月以上)。

之前推测复阳可能原因很多,如:高龄、基础疾病、病情状况、糖皮质激素使用、检测因素及合并感染等<sup>[13-14]</sup>,本研究发现复阳患者人口社会学特征、合并基础疾病与非复阳患者、以及 COVID-19 患者总体特征无显著差异<sup>[15-16]</sup>。相反,相对于重症及危重型患者,普通型患者更容易发生复阳现象,是否与重型以上的患者免疫反应强烈,有利于病毒的清除有关,有待进一步研究。复阳是否与发病初期用药方案(如激素<sup>[17]</sup>、免疫增强剂、抗病毒治疗方案、抗菌药物等)有关,因本次研究较多病例为其他医疗单位转入,院前治疗方案并不详细,未进行统计分析。

对于机体免疫指标,研究中发现患者在复阳时淋巴细胞绝对值为正常或近正常水平,部分患者复阳时进行了 T 淋巴细胞分类检测也未发现明显异常。复阳时血清 SARS-CoV-2 IgG 抗体水平并不低下,中位数为 167.7 AU/mL,在抗体水平足够高的情况下,是什么原因导致患者 SARS-CoV-2 核酸检测反复阳性,目前仍不明确,除了考虑病毒片段外,仍不能排除少量病毒残留在鼻咽部、气道黏膜表面,感染的浅表层细胞未脱落完全或低强度复制,血清抗体难以中和并清除的可能性。SARS-CoV-2 IgM、IgG 抗体滴度随着病毒清除呈下降趋势,可能与抗原数量及刺激减少有关<sup>[18]</sup>。与 COVID-19 患者的病毒感染动态特征不同<sup>[19]</sup>,复阳患者 SARS-CoV-2 核酸检测反复呈阳性,其机制需要进一步研究。目前文献<sup>[20-21]</sup>及本研究均未发现明确促进复阳患者 SARS-CoV-2 核酸转阴的治疗方案,但是复阳患者大部分患者无症状或有轻微症状,胸部 CT 表现进一步减轻,或接近正常,并且住院治疗与酒店隔离观察的复阳患者,SARS-CoV-2 核酸转阴时间无明显差异。因此,对于无明显症状患者,目前无需特殊治疗,可以建议隔离观察,定期复查,SARS-CoV-2 核酸多能自行转阴。

尽管未发现复阳患者周围人群感染并导致疾病传播的现象,但出院患者因不除外复阳患者体内持续存在少量活性病毒,应当谨慎,加强对出院患者的隔离医学观察很有必要。本研究属回顾性研究,且存在病例数较少等局限性,复阳的机制、病毒活性及传染

性有待于进一步研究。

## 参考文献

- [1] AN J H, LIAO X J, XIAO T Y, et al. Clinical characteristics of the recovered COVID-19 patients with re-detectable positive RNA test[J]. MedRxiv, 2020, 8(17):1084.
- [2] ZHANG B, LIU S, DONG Y, et al. Positive rectal swabs in young patients recovered from coronavirus disease 2019 (COVID-19)[J]. J Infect, 2020, 81(2):e49-52.
- [3] ZHOU L, LIU K, LIU H G. Cause analysis and treatment strategies of "recurrence" with novel coronavirus pneumonia (COVID-19) patients after discharge from hospital[J]. Chin J Tuberc Respir Dis, 2020, 43(4):281-284.
- [4] 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, 30(6):541-543.
- [5] BALACHANDAR V, MAHALAXMI I, SUBRAMANIAM M, et al. Follow-up studies in COVID-19 recovered patients- is it mandatory? [J]. Sci Total Environ, 2020, 729:139021.
- [6] FU W, CHEN Q, WANG T. Letter to the Editor: Three cases of re-detectable positive SARS-CoV-2 RNA in recovered COVID-19 patients with antibodies[J]. J Med Virol, 2020, 92(11):2298-2301.
- [7] 国家卫生健康委. 新型冠状病毒肺炎诊疗方案(试行第七版) [J/OL]. [2020-05-23]. [http://www.nhc.gov.cn/zycgj/s7653p/202003/46c9294a7dfe4cef80dc7f5912eb1989.shtml?spm=C73544894\\_212\\_P59511941341\\_0\\_0](http://www.nhc.gov.cn/zycgj/s7653p/202003/46c9294a7dfe4cef80dc7f5912eb1989.shtml?spm=C73544894_212_P59511941341_0_0).
- [8] XIAO A T, TONG Y X, ZHANG S. False-negative of RT-PCR and prolonged nucleic acid conversion in COVID-19: Rather than recurrence[J]. J Med Virol, 2020, 92(10):1755-1756.
- [9] 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, 48(4):335-336.
- [10] 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.
- [11] DENG W, GUANG T W, 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.
- [12] 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.
- [13] 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.
- [14] HAN Y, JIANG M, XIA D, et al. COVID-19 in a patient with long-term use of glucocorticoids: A study of a familial cluster[J]. Clin Immunol, 2020, 214:108413.
- [15] ZHANG G, HU C, LUO L, et al. Clinical features and short-term outcomes of 221 patients with COVID-19 in Wuhan, China [J]. J Clin Virol, 2020, 127:104364.
- [16] 中国疾病预防控制中心新型冠状病毒肺炎应急响应机制流行病学组. 新型冠状病毒肺炎流行病学特征分析[J]. 中华流行病学杂志, 2020, 41(2):145-151.
- [17] MA S Q, ZHANG J, WANG Y S, et al. Glucocorticoid therapy delays the clearance of SARS-CoV-2 RNA in an asymptomatic COVID-19 patient[J]. J Med Virol, 2020, 92(11):2396-2397.
- [18] LONG Q X, TANG X J, SHI Q L, et al. Clinical and immunological assessment of asymptomatic SARS-CoV-2 infections[J]. Nat Med, 2020, 26(8):1200-1204.
- [19] WÖLFEL R, CORMAN V M, GUGGEMOS W, et al. Virological assessment of hospitalized patients with COVID-2019[J]. Nature, 2020, 581(7809):465-469.
- [20] ESTEBAN O P, KATHERINE S R, LENIN G B, et al. Clinical, molecular, and epidemiological characterization of the SARS-CoV-2 virus and the Coronavirus Disease 2019 (COVID-19), a comprehensive literature review[J]. Diagn Microbiol Infect Dis, 2020, 98(1):115094.
- [21] ATZRODT C L, MAKNOJIA I, MCCARTHY R D P, et al. A Guide to COVID-19: a global pandemic caused by the novel coronavirus SARS-CoV-2[J]. FEBS J, 2020, 287(17):3633-3650.