

论著·临床研究 doi:10.3969/j.issn.1671-8348.2021.17.011

网络首发 [https://kns.cnki.net/kcms/detail/50.1097.R.20210510.1119.002.html\(2021-05-10\)](https://kns.cnki.net/kcms/detail/50.1097.R.20210510.1119.002.html(2021-05-10))

35 例长时间核酸阳性患者的临床特征及转归分析*

程倩¹,陈少云^{1△},江德鹏²,黎建蓉¹

(1. 重庆三峡医药高等专科学校附属人民医院呼吸与危重症医学科 404100;

2. 重庆医科大学附属第二医院呼吸与危重症医学科 400010)

[摘要] **目的** 分析长时间严重急性呼吸综合征冠状病毒 2(SARS-CoV-2)核酸阳性患者的临床特征及转归。**方法** 选取 2020 年 2—3 月重庆三峡医药高等专科学校附属人民医院接诊的曾于外院治疗且达到出院标准后再次出现 SARS-CoV-2 核酸阳性的 35 例长时间核酸阳性患者为研究对象,收集患者出院后 6 个月的随访资料,包括 SARS-CoV-2 抗体 IgG 与 IgM、血液生化、肺功能和胸部高分辨率 CT(HRCT)。**结果** 35 例患者中男 20 例,女 15 例,平均年龄(48±15)岁。轻型 12 例,普通型 23 例,无重型及危重型病例。首次核酸阳性时间至最后 1 次出院时间为 8~104 d,平均(44.43±24.01)d,核酸阴性时间 3~46 d,平均(24.41±13.99)d。出院时 IgG、IgM 处于高水平,且随时间逐渐降低。出院 6 月 IgG 阳性率为 7%、IgM 全部阴性。肺功能 1 s 用力呼气容积(FEV1)/用力肺活量(FVC) < 80%,提示轻度肺通气功能障碍。出院 2 月普通型患者 CT 视觉评分低于出院时[(2.92±1.70)分 vs. (6.25±5.30)分, $P < 0.05$]。所有患者中胸部 HRCT 异常者 23 例,其中肺间质纤维化病灶为主 13 例,磨玻璃斑片状影为主 10 例。3 例肺间质纤维化病灶完全吸收,平均吸收时长(84.33±25.02)d;10 例磨玻璃斑片状影完全吸收,平均吸收时长(47.80±42.21)d。**结论** 长时间核酸阳性患者仅遗留轻度肺通气功能障碍,预后良好。

[关键词] 冠状病毒感染;肺炎;新型冠状病毒;新型冠状病毒肺炎;严重急性呼吸综合征冠状病毒 2;核酸;CT;呼吸功能试验;预后

[中图分类号] R563.1

[文献标识码] A

[文章编号] 1671-8348(2021)17-2929-05

Analysis of the clinical characteristics and outcome of 35 long-term nucleic acid-positive patients*

CHENG Qian¹, CHEN Shaoyun^{1△}, JIANG Depeng², LI Jianrong¹

(1. Department of Respiratory and Critical Care Medicine, People's Hospital Affiliated to Chongqing Three Gorges Medical College, Chongqing 404100, China; 2. Department of Respiratory and Critical Care Medicine, the Second Affiliated Hospital of Chongqing Medical University, Chongqing 400010, China)

[Abstract] **Objective** To analyze the clinical characteristics and outcome of long-term severe acute respiratory syndrome coronavirus 2 (SARS-CoV-2) nucleic acid-positive patients. **Methods** Selected 35 long-term nucleic acid-positive patients admitted to People's Hospital Affiliated to Chongqing Three Gorges Medical College who had been treated in other hospitals from February to March 2020 and met the discharge standards and reappeared with SARS-CoV-2 nucleic acid positive, collected follow-up data for 6 months after the patients were discharged, including SARS-CoV-2 antibody IgG and IgM, blood biochemistry, lung function and chest high-resolution CT (HRCT). **Results** Among the 35 patients, 20 were males and 15 were females, with an average of (48±15) years old. There were 12 cases of light type, 23 cases of common type, and no severe or critical cases. The time from the first nucleic acid positive to the last discharge was 8 to 104 days, with an average of (44.43±24.01) days, while the nucleic acid negative time from 3 to 46 days, with an average of (24.41±13.99) days. IgG and IgM were at the high level when discharged from the hospital, and gradually decreased over time. The positive rate of IgG was 7% and all IgM was negative at the time of discharge in June.

* 基金项目:重庆市科卫联合医学科研项目(2020MSXM010);重庆市万州区科技局项目(wzstc-2020015)。 作者简介:程倩(1986—),主治医师,本科,主要从事呼吸道感染、肺部肿瘤、气道介入研究。 △ 通信作者, E-mail: 2331556938@qq.com。

Pulmonary function forced expiratory volume in the first second (FEV1)/forced vital capacity (FVC) $<80\%$, suggesting mild pulmonary ventilation dysfunction. The CT visual score of ordinary patients in the second month of discharge was lower than that when discharged [(2.92 \pm 1.70)points vs. (6.25 \pm 5.30)points, $P<0.05$]. Among all patients, there were 23 cases with abnormal chest HRCT, including 13 cases with pulmonary interstitial fibrosis lesions and 10 cases with ground-glass patchy shadows. 3 cases of pulmonary interstitial fibrosis lesions were completely absorbed, the absorption time was (84.33 \pm 25.02)days; 10 cases of ground-glass patchy shadows were completely absorbed, the absorption time was (47.80 \pm 42.21)days.

Conclusion Long-term nucleic acid-positive patients only have mild pulmonary ventilation dysfunction, the prognosis is good.

[Key words] coronavirus infections; pneumonia; severe acute respiratory syndrome coronavirus-2; coronavirus disease 2019; syndrome coronavirus 2; nucleic acid; CT; respiratory function test; prognosis

严重急性呼吸综合征冠状病毒 2 (severe acute respiratory syndrome-coronavirus 2, SARS-CoV-2) 可引起新型冠状病毒肺炎^[1], 对康复患者的随访有助于深入了解新型冠状病毒肺炎的远期影响。在临床工作中, 部分患者达到出院标准后会再次出现 SARS-CoV-2 核酸阳性, 称为长时间核酸阳性。本研究对 35 例长时间核酸阳性患者进行分析, 现报道如下。

1 资料与方法

1.1 一般资料

选取 2020 年 2—3 月重庆三峡医药高等专科学校附属人民医院接诊的曾在外院治疗且达到出院标准后再次出现核酸阳性的 35 例长时间核酸阳性患者为研究对象。纳入标准: (1) 新型冠状病毒肺炎符合《新型冠状病毒肺炎诊疗指南(试行第八版)》诊断标准^[2]; (2) 签署知情同意书。排除标准: (1) 妊娠妇女; (2) 拒绝加入本研究者。本研究通过重庆三峡医药高等专科学校附属人民医院伦理委员会审核及批准。

1.2 方法

1.2.1 观测指标

根据病历资料按首次住院症状、体征、检查结果, 回顾性分为轻型、普通型、重型和危重型患者。第 2 次出院后每月随访, 共 6 个月, 每次随访检查项目包括症状、体征, SARS-CoV-2 抗体 IgG、IgM (采用化学发光法, 若结果高于正常值 10 AU/mL, 则视为阳性), 血常规(白细胞、血红蛋白、血小板、中性粒细胞数、淋巴细胞数), 肝肾功能(总胆红素、丙氨酸氨基转移酶、天门冬氨酸氨基转移酶、清蛋白、尿素氮、血肌酐、尿酸), 肺功能[出院 2 月开始, 记录 1 s 用力呼气容积(FEV1)、FEV1%、用力肺活量(FVC)、FEV1/FVC、剩余最大肺活量的 75% 时的呼气流速(MEF75%)、剩余最大肺活量的 50% 时的呼气流速(MEF50%)], 肺功能数据根据《常规肺功能检查基层指南(2018 年)》^[3-4] 5 级分法进行评定]和胸部高分辨率 CT(HRCT, 每 2 个月检测 1 次)。

1.2.2 CT 视觉评分

在吸气末屏气扫描胸部并重建层厚为 1.5 cm。由放射科主任医师读片, 参考特发性肺间质纤维化的病灶评分方法。将肺内残留的磨玻璃阴影、间质阴影(包括小叶内间隔增厚和不规则条索影)分别进行评分, 即每个肺叶的残留病灶评分为 0~5 分。0 分: 无残留病灶; 1 分: $<5\%$ 肺叶的残留病灶; 2 分: $5\% \sim <25\%$ 肺叶的残留病灶; 3 分: $25\% \sim <50\%$ 肺叶的残留病灶; 4 分: $50\% \sim <75\%$ 肺叶的残留病灶; 5 分: $\geq 75\%$ 肺叶的残留病灶。每种征象分数为 0~25 分, 分数叠加, 评分越高, CT 表现越明显。

1.3 统计学处理

采用 SPSS20.0 软件进行数据分析, 符合正态分布的计量资料以 $\bar{x} \pm s$ 表示, 比较采用 t 检验, 不符合正态分布的计量资料以 $M(Q1, Q3)$ 表示, 比较采用 Wilcoxon 秩和检验, 以 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 一般情况及流行病学资料

35 例患者中男 20 例, 女 15 例, 平均年龄(48 \pm 15)岁。轻型 12 例, 普通型 23 例, 无重型及危重型病例。有基础疾病者 8 例, 其中高血压 2 例, 2 型糖尿病 2 例, 半年前有脑出血开颅手术史 1 例, 8 年前有结核性腹膜炎史 1 例, 缺铁性贫血 1 例, 慢性阻塞性肺疾病 1 例。职业分布: 事业单位 4 例, 农民工 30 例, 学生 1 例。流行病学: 高危地区旅居史 5 例, 接触确诊新型冠状病毒肺炎患者 17 例, 聚集性发病 13 例。截至出院 6 月, 首次核酸阳性时间至最后 1 次出院时间为 8~104 d, 平均(44.43 \pm 24.01)d, 核酸阴性时间 3~46 d, 平均(24.41 \pm 13.99)d。普通型患者年龄大于轻型患者, 差异有统计学意义($P < 0.05$)。

2.2 实验室检查指标变化情况

随访期间, 研究对象血常规、肝肾功能指标正常, 见表 1。出院时 IgG、IgM 处于高水平, 且随时间逐渐降低。出院 6 月 IgG 阳性率为 7%、IgM 全部阴性, 见表 2、3。

2.3 肺功能变化情况

功能障碍。每月各项指标比较,差异无统计学意义

随访期间 FEV1/FVC<80%,表现为轻度肺通气 (P>0.05),见表 4。

表 1 实验室检查指标变化情况[M(Q1,Q3)]

项目	出院时	出院 1 月	出院 2 月	出院 3 月
白细胞($\times 10^9/L$)	4.53(4.10,6.00)	5.61(4.48,6.62)	4.79(4.08,5.66)	4.73(4.45,5.21)
血红蛋白(g/L)	130.00(113.00,142.00)	136.00(119.00,145.00)	142.50(131.00,153.00)	140.00(128.50,157.75)
血小板($\times 10^9/L$)	185.00(140.00,224.00)	180.00(136.00,226.00)	173.00(145.00,219.00)	173.50(146.00,233.50)
中性粒细胞数($\times 10^9/L$)	2.82(2.08,4.00)	3.70(2.80,4.40)	2.63(2.05,3.51)	2.87(2.31,4.71)
淋巴细胞数($\times 10^9/L$)	1.43(1.03,1.80)	1.60(1.20,2.00)	1.68(1.26,1.94)	1.64(1.40,1.85)
总胆红素($\mu\text{mol/L}$)	13.50(9.80,18.00)	10.00(7.40,14.30)	10.15(8.23,12.73)	11.95(8.08,15.28)
丙氨酸氨基转移酶(U/L)	12.00(8.00,21.00)	15.00(8.20,30.00)	19.00(10.75,33.25)	15.50(12.00,24.00)
天门冬氨酸氨基转移酶(U/L)	16.50(14.00,20.00)	17.00(15.00,21.00)	21.00(17.75,24.25)	19.00(16.50,25.00)
清蛋白(g/L)	41.00(40.00,43.00)	43.30(41.37,45.75)	43.35(42.70,47.30)	44.50(43.45,45.82)
尿素氮(mol/L)	3.50(2.64,4.26)	3.64(2.60,5.23)	4.63(3.97,5.33)	4.74(3.75,5.32)
血肌酐($\mu\text{mol/L}$)	58.50(49.70,66.50)	55.00(45.00,32.00)	60.00(50.65,63.5)	61.00(47.75,73.42)
血尿酸($\mu\text{mol/L}$)	271.00(231.00,313.00)	266.00(185.00,347.00)	296.00(259.00,394.00)	318.00(272.50,355.20)
项目	出院 4 月	出院 5 月	出院 6 月	
白细胞($\times 10^9/L$)	4.69(4.28,5.59)	4.92(4.11,5.62)	4.76(3.87,5.22)	
血红蛋白(g/L)	134.00(125.00,151.00)	138.00(124.00,146.00)	147.00(128.00,157.00)	
血小板($\times 10^9/L$)	186.00(143.00,213.00)	189.00(139.00,212.00)	138.00(120.00,204.00)	
中性粒细胞数($\times 10^9/L$)	2.92(2.40,3.52)	2.90(2.40,3.55)	2.95(2.11,3.25)	
淋巴细胞数($\times 10^9/L$)	1.58(1.17,1.81)	1.55(1.10,1.95)	1.48(1.24,1.90)	
总胆红素($\mu\text{mol/L}$)	12.20(9.85,15.80)	16.20(11.80,19.30)	14.60(11.20,19.00)	
丙氨酸氨基转移酶(U/L)	18.00(13.25,27.25)	15.00(11.00,20.00)	18.00(14.00,33.00)	
天门冬氨酸氨基转移酶(U/L)	20.00(18.00,24.25)	20.00(18.00,23.00)	23.00(19.00,27.00)	
清蛋白(g/L)	43.00(42.00,44.00)	43.00(42.00,45.00)	44.00(42.00,45.00)	
尿素氮(mol/L)	4.85(3.92,6.10)	5.20(4.03,6.41)	5.60(4.30,7.00)	
血肌酐($\mu\text{mol/L}$)	59.45(49.12,67.57)	63.80(58.80,73.40)	58.00(52.00,72.00)	
血尿酸($\mu\text{mol/L}$)	325.00(258.00,378.00)	308.00(254.00,353.00)	329.00(284.00,375.00)	

表 2 SARS-CoV-2 抗体水平变化情况[M(Q1,Q3),AU/mL]

项目	出院时	出院 1 月	出院 2 月	出院 3 月
IgG	101.00(70.20,119.60)	107.78(70.17,120.50)	72.33(41.78,105.74)	59.60(6.23,93.87)
IgM	11.30(5.45,15.77)	4.75(1.75,9.68)	2.23(0.75,5.54)	0.95(0.68,1.71)
项目	出院 4 月	出院 5 月	出院 6 月	
IgG	3.48(0.88,10.10)	1.48(0.39,5.62)	1.72(0.57,7.90)	
IgM	0.70(0.45,0.84)	0.30(0.19,0.64)	0.34(0.26,0.70)	

表 3 SARS-CoV-2 抗体阳性率变化情况

项目	出院时	出院 1 月	出院 2 月	出院 3 月	出院 4 月	出院 5 月	出院 6 月
IgG 阳性率	100%	96%	96%	70%	22%	7%	7%
IgM 阳性率	67%	25%	2%	3%	4%	0	0

2.4 胸部 HRCT 变化情况

轻型患者胸部 HRCT 正常,普通型总体呈好转

趋势。出院 2 月普通型患者 CT 视觉评分低于出院时 [(2.92±1.70)分 vs. (6.25±5.30)分, $P<0.05$]。胸部 HRCT 有异常 23 例,其中肺间质纤维化病灶为主 13 例,磨玻璃斑片状影为主 10 例(1 例于入院后 5 d 才表现为磨玻璃渗出病灶)。3 例肺间质纤维化病

灶完全吸收,吸收时长(84.33±25.02)d,10 例部分吸收,吸收时长(38.60±26.30)d;10 例磨玻璃斑片状影完全吸收,吸收时长(47.80±42.21)d。典型病例见图 1。

表 4 肺功能变化情况($\bar{x}\pm s$)

项目	出院 2 月	出院 3 月	出院 4 月	出院 5 月	出院 6 月
FEV1(L)	2.65±0.84	2.66±0.54	2.65±0.60	2.73±0.98	2.62±0.62
FEV1%(%)	92.5±17.1	95.1±11.2	93.4±13.3	92.5±14.2	96.5±14.0
FVC(L)	3.51±1.19	3.52±0.78	3.65±0.86	3.51±0.89	3.45±0.81
FEV1/FVC(%)	76.5±9.9	76.8±5.9	74.9±5.2	73.6±5.7	75.3±5.2
MEF75%(L/s)	66.5±15.8	84.3±18.5	83.9±18.9	78.1±16.2	83.0±18.5
MEF50%(L/s)	62.8±24.3	69.6±17.2	61.7±20.5	58.0±17.2	61.4±17.0

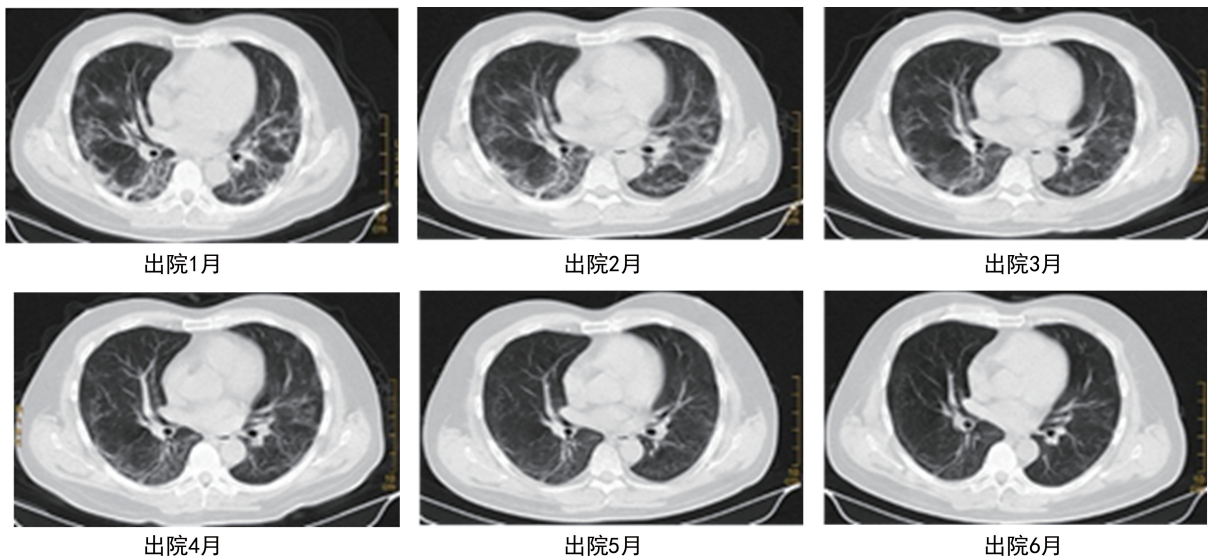


图 1 典型病例胸部 HRCT 肺间质纤维化病灶变化

3 讨论

新型冠状病毒肺炎康复出院患者的远期预后一直是社会关注的问题^[5-6],病情转归往往受多种因素影响^[7-10],这些因素可能导致患者核酸检测反复阳性。

本研究中大多数患者有高危地区旅居史或新型冠状病毒肺炎患者密切接触史,性别和职业分布以男性、农民工占多数,这与流行病学报道相似^[11]。对比轻型与普通型患者的住院时间、居住地、基础疾病、流行病学等基本资料,差异无统计学意义($P>0.05$),说明轻症患者也可以出现长时间核酸阳性,因此,不能单纯以患者临床分型作为预估患者是否可能出现长时间核酸阳性的依据。有研究提出,高龄作为新型冠状病毒肺炎死亡的独立危险因素,老年患者与高死亡率相关^[12]。本研究结果显示普通型患者年龄明显大于轻型患者,因此,在临床工作中更应该重视老年患者的病情评估。

血清 IgM、IgG 抗体联合检测可以协助了解患者

的病程阶段^[13]。本研究显示,出院时 IgG、IgM 处于高位水平,且随时间逐渐降低。出院 6 月 IgG 仍有 7% 阳性,IgM 全部阴性,提示 IgG 较 IgM 存在时间长,作为保护性抗体的 IgG 随时间逐渐下降至消失,说明感染新型冠状病毒肺炎后并未产生持续终身免疫。

新型冠状病毒肺炎有其特有的影像学表现,以多叶多段的磨玻璃样阴影、肺间质纤维化多见^[14]。来自美国的一项研究显示,炎症后肺纤维化的发生率较高,是特发性肺纤维化的 11 倍或至少与特发性肺纤维化等同^[15]。通过随访胸部 HRCT,发现新型冠状病毒肺炎与其他间质性肺疾病预后转归明显不同。特发性肺纤维化、结缔组织相关间质性肺病、自身免疫特征的间质性肺炎是肺间质纤维化的最具代表性的几种病因,其在疾病转归上殊途同归,肺部纤维化病灶几乎不可逆,且肺功能持续下降并致残、致死^[16-17]。而本研究显示,在出院后未经过任何治疗的

情况下肺部纤维化病灶仍然在逐渐吸收好转,且随访全程无呼吸道症状,肺功能的随访结果也得出同样的结论,新型冠状病毒肺炎的肺纤维化并未导致肺功能的持续损失,而是稳定在出院时的水平,说明新型冠状病毒肺炎的肺间质纤维化能够逐渐减少甚至完全吸收,预后良好。本研究中 1 例患者因核酸阳性入院后 5 d 胸部 HRCT 才出现病灶,说明核酸阳性可早于胸部影像学表现,而重点人群的早期筛查对疫情防控有利。

本研究数据真实,但样本量少,且为单中心研究,受仪器限制,对肺功能的评估不够全面,期望后续深入研究。

参考文献

- [1] 陈蕾,刘辉国,刘威,等. 2019 新型冠状病毒肺炎 29 例临床特征分析[J]. 中华结核和呼吸杂志, 2020,68(3):203-208.
- [2] 国家卫生健康委员会,国家中医药管理局. 新型冠状病毒肺炎诊疗方案(试行第八版)[J]. 传染病信息,2020,33(4):289-296.
- [3] 中华医学会,中华医学会杂志社,中华医学会全科医学分会,等. 常规肺功能检查基层指南(2018 年)[J]. 中华全科医师杂志,2019,18(6):511-518.
- [4] 朱蕾,胡莉娟,李丽,等. 关于肺功能诊断的建议[J]. 中华结核和呼吸杂志,2018,41(4):308-311.
- [5] Coronaviridae Study Group of the International Committee on Taxonomy of Viruses. The species severe acute respiratory syndrome-related coronavirus: classifying 2019-nCoV and Naming it SARS-CoV-2[J]. Nat Microbiol,2020,5(4):536-544.
- [6] World Health Organization. Statement on the second meeting of the international health regulations (2005) emergency committee regarding the outbreak of novel coronavirus(2019-nCoV)[R/OL]. [2020-12-06]. [https://www.who.int/news-room/detail/30-01-2020-statement-on-the-second-meeting-of-the-international-health-regulations-\(2005\)-emergency-committee-regarding-the-outbreak-of-novel-coronavirus-\(2019-ncov\)](https://www.who.int/news-room/detail/30-01-2020-statement-on-the-second-meeting-of-the-international-health-regulations-(2005)-emergency-committee-regarding-the-outbreak-of-novel-coronavirus-(2019-ncov)).
- [7] WANG Y, WANG Y, CHEN Y, et al. Unique epidemiological and clinical features of the emerging 2019 novel coronavirus pneumonia (COVID-19) implicate special control measures [J]. J Med Virol,2020,92(6):568-576.
- [8] GUO L, WEI D, ZHANG X, et al. Clinical features predicting mortality risk in patients with viral pneumonia: the MuLBSTA score [J]. Front Microbiol,2019,10:2752.
- [9] LU R, ZHAO X, LI J, et al. Genomic characterisation and epidemiology of 2019 novel coronavirus: implications for virus origins and receptor binding [J]. Lancet,2020,395:565-574.
- [10] CHILIMURI S, SUN H, ALEMAM A, et al. Predictors of mortality in adults admitted with COVID-19: retrospective cohort study from New York City [J]. West J Emerg Med,2020,21(4):779-784.
- [11] ZHOU F, YU T, DU R, et al. Clinical course and risk factors for mortality of adult inpatients with COVID-19 in Wuhan, China: a retrospective cohort study [J]. Lancet,2020,395(10229):1054-1062.
- [12] 陈夕,童瑾,向建华,等. 139 例新型冠状病毒肺炎患者流行病学特点对重症化影响的回顾性研究[J]. 重庆医学,2020,49(17):2802-2806.
- [13] 徐万洲,李娟,何晓云,等. 血清 2019 新型冠状病毒 IgM 和 IgG 抗体联合检测在新型冠状病毒感染中的诊断价值[J]. 中华检验医学杂志,2020,43(3):230-233.
- [14] HUANG C L, WANG Y M, LI X W, et al. Clinical features of patients infected with 2019 novel coronavirus in Wuhan, China [J]. Lancet,2020,395(10223):497-506.
- [15] RAGHU G, WEYCKER D, EDELSBERG J, et al. Incidence and prevalence of idiopathic pulmonary fibrosis [J]. Am J Respir Crit Care Med,2006,174(7):810-816.
- [16] WUYTS W A, WIJSENBEK M, BONDUE B, et al. Idiopathic pulmonary fibrosis: best practice in monitoring and managing a relentless fibrotic disease [J]. Respiration,2020,99:73-82.
- [17] 詹曦,刘冰,童朝晖. 新型冠状病毒肺炎炎症后肺纤维化的现状与思考[J]. 中华结核和呼吸杂志,2020,43(9):728-732.