

本文引文格式:彭佳华,周昌静,周伟杰.新型冠状病毒肺炎核酸“复阳”再入院患者
临床特征分析[J].右江民族医学院学报,2022,44(2):234-238.

【论著与临床报道】

新型冠状病毒肺炎核酸“复阳”再入院患者临床特征分析

彭佳华¹,周昌静²,周伟杰³

1. 广西百色市人民医院,右江民族医学院附属西南医院急救医学中心,广西 百色 533000;
2. 广西百色市人民医院,右江民族医学院附属西南医院感染性疾病科一区,广西 百色 533000;
3. 广西百色市人民医院,右江民族医学院附属西南医院检验科,广西 百色 533000)

摘要:目的 通过比较新型冠状病毒肺炎(COVID-19)核酸复阳性(复阳)再入院患者和非复阳性入院患者的临床特征,为管理“复阳”COVID-19患者提供参考。**方法** 采用回顾性病例,纳入武汉市中心医院后湖院区的3个COVID-19救治病区(发热6、10、11病区)2020年2月25日—3月20日之间的COVID-19患者。收集患者入院时的临床参数和结局参数,根据是否为“复阳”入院将患者分为“复阳组”与“非复阳组”,比较两组患者的临床参数。**结果** 83例患者中有10例“复阳”患者,平均年龄(53.00±9.94)岁。平均初始症状发生至本次入院时间(36.10±11.55)d,中位时间为41d,平均住院(16.10±4.80)d。“复阳”患者再入院时的症状普遍较轻,均无发热,最常见的症状为咳嗽。平均MuLBSTA评分3.10±3.14,炎症指标(CRP、IL-6)均显著低于“非复阳”患者。“复阳”患者大部分仍存在肺部影像改变,但程度较“非复阳”患者轻,表现为病灶局限,范围较小。83例患者共执行核酸检测499例次,阳性标本95例次,其中“复阳”患者74例次,阳性标本14例次,与“非复阳”患者无显著差异。8例“复阳”患者在住院期间仍可检测到核酸阳性,其中有3例在入院后仍表现为持续或反复核酸检测阳性,较“非复阳”患者显著。无一例“复阳”患者院内发生病情进展和不良结局。**结论** 本组“复阳”患者病程均处于恢复期,症状轻微,虽然仍存在肺部异常影像和核酸间歇阳性现象,但预后良好,未发现病毒传播依据。

关键词:新型冠状病毒肺炎;“复阳”患者;临床特征

中图分类号:R563.12 **文献标识码:**A **文章编号:**1001-5817(2022)02-0234-05

doi:10.3969/j.issn.1001-5817.2022.02.018

Clinical characteristics of re-hospitalized COVID-19 patients with re-positive results in nucleic acid detection

Peng Jiahua¹, Zhou Changjing², Zhou Weijie³

1. Emergency Medical Center, People's Hospital of Baise, Southwest Hospital Affiliated to Youjiang Medical University for Nationalities, Baise 533000, Guangxi, China;
2. Division 1 of Department of Infectious Diseases, People's Hospital of Baise, Southwest Hospital Affiliated to Youjiang Medical University for Nationalities, Baise 533000, Guangxi, China;
3. Department of Laboratory Medicine, People's Hospital of Baise, Southwest Hospital Affiliated to Youjiang Medical University for Nationalities, Baise 533000, Guangxi, China)

Abstract: **Objective** By comparing the clinical characteristics of re-hospitalized COVID-19 patients being re-positive in nucleic acid test and those of non-repositive patients, this study provides reference for the management of re-positive COVID-19 patients. **Methods** This retrospective study included the COVID-19 pa-

基金项目:百色市科技计划项目(新冠肺炎感染专项)(百科 20203213-20203214)

第一作者简介:彭佳华(1977—),男,硕士,主任医师,研究方向:脓毒症、ARDS,E-mail:619910246@qq.com

tients treated in 3 COVID-19 wards (Fever wards 6, 10 and 11) of Houhu Division of Wuhan Central Hospital from February 25 to March 20, 2020. The clinical parameters and outcome parameters of patients at admission were collected, and these patients were divided into “re-positive group” and “non-repositive group” according to whether they were re-positive at admission. The clinical parameters of two groups were compared. **Results** Ten of the 83 patients were re-positive with an average age of (53.00 ± 9.94) years. The mean interval time from the onset of initial symptoms to this admission was (36.10 ± 11.55) days, and the median time was 41 days. The mean hospital stay was (16.10 ± 4.80) days. The symptoms of re-positive patients were generally mild at readmission without fever, and the most common symptom was cough. The mean MuLBSTA score (3.10 ± 3.14) , and the inflammatory indexes (CRP and IL-6) were significantly lower than those of the non-repositive patients. Most of the re-positive patients still had pulmonary imaging changes, but the degree was less than that of the non-repositive patients, showing limited lesions with small range. 83 patients ran a total of 499 nucleic acid tests, with 95 positive samples. Among them, there were 74 re-positive cases and 14 positive cases, without significant difference from non-repositive patients. 8 re-positive patients were still positive in nucleic acid test during hospitalization. Among them, 3 patients still showed continuous or repeated positive in nucleic acid tests after admission, with significant difference from non-repositive patients. None of the re-positive patients had disease progression or adverse outcomes in hospital. **Conclusion** The disease course of this group of re-positive patients is in the convalescence stage, with mild symptoms. Although there are still abnormal lung imaging and intermittent positive results in nucleic acid tests, the prognosis is good and there is no evidence of virus transmission.

Key words: COVID-19; re-positive patients; clinical characteristics

随着新型冠状病毒肺炎(COVID-19)全球疫情的蔓延和持续,国内零星疫情不断,对于 COVID-19 患者的救治也一直在持续。同时由于 COVID-19 在现有的诊疗规范出院甚至隔离期过后仍有较高的“复阳”发生率,对于这些“复阳”患者在例行筛查中发现后如何管理仍存在困惑和顾虑。尤其在目前精准防控的要求下,对“复阳”患者的临床特征进一步了解显得尤其重要。但由于“复阳”患者均为经过系统治疗后的康复期病人,缺少同期病程的“非复阳”患者进行比较分析作为参考。本研究通过分析武汉市中心医院后湖院区 3 个新冠患者救治病区“复阳”入院病例特征,并与同期入院的“非复阳”患者进行比较,探讨“复阳”病人的临床特征、感染性和病情演变性。

1 资料与方法

1.1 研究标准 2020 年 2 月 25 日—2020 年 3 月 20 日于武汉市中心医院后湖院区发热 6、10、11 病区的入院的临床诊断与确诊患者[参照《新型冠状病毒感染的肺炎诊疗方案(试行第五版)》中的临床诊断和确诊标准]^[1]。确诊 COVID-19 经过规范治疗达到出院标准^[1]、于隔离点或居所中复查核酸再次阳性而再次入院患者。排除标准:①既往诊断 COVID-19,但本次入院以其它疾病为主要表现而缺少 COVID-19 相关症状体征及典型的影像学演变,并且持续的核酸检测和抗体检测阴性。②无法追踪与采集结局数据。

1.2 研究方法 采用回顾性分析。按患者是否为“复

阳”入院分为“复阳”组与“非复阳”组,对照两组的临床指标和参数。

1.2.1 临床指标 采集患者入院时首次临床指标,包括病史、生命征及实验室检查。住院不良结局:符合以下 3 个结局之一认为患者发生住院不良结局:①入院时即为危重型或住院期间病情加重至危重型;②院内死亡;③出院遗留呼吸功能损害;改良英国医学研究委员会呼吸困难量表(mMRC)评分 ≥ 2 分。部分指标定义如下:①“复阳”病人:经历过系统的诊疗,符合《新型冠状病毒感染的肺炎诊疗方案(试行第五版)》中的出院标准出院后复测核酸阳性的患者;②反复或连续核酸阳性:住院期间连续检测(间隔 24 h)或间隔核酸检测(间隔 ≥ 48 h)阳性次数 ≥ 2 次;③CT 影像判读:研究者根据新冠肺炎影像诊断指南,按 CT 影像特征的常见程度,选取 2 个参数[毛玻璃样密度影(GGO)和肺实变或胸腔积液并目测 GGO 范围]^[2]。

1.2.2 数据采集与随访 由研究者通过医院信息系统采集患者的临床参数,并直接录入 SPSS 数据库。院内随访:通过日常查房观察、询问病人和病情记录随访患者是否在院内出现不良结局。

1.3 统计学方法 连续变量采用 $(\bar{x} \pm s)$ 表示;分类变量以百分比表示。连续变量组间差异性比较采用独立样本的 t 检验。分类变量则采用 χ^2 检验, $1 \leq T < 5$ 且 $n > 40$ 时,用连续性校正 χ^2 检验,以 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 一般情况 本组患者平均年龄(61.31±16.31)岁,男性 36 例(43.37%),女性 47 例(56.63%)。首发症状出现至入院时间为(23.02±16.18) d,平均住院时间(22.88±12.28) d。入院前已经在外院或门诊接受过诊疗的患者为 63 例(75.90%)。57 例(68.67%)患者无确切确诊病人或疑似病人接触史。首发症状最常见为发热 46 例(55.42%),咳嗽 24 例(28.92%),但入院时仅有 14 例(16.87%)患者发热,而且均为低热。入院时最常见的症状为咳嗽(78.31%)。无症状感染者 3 例(3.61%),均为筛查陪护家属时发现。本组 COVID-19 患者大部分存在基础疾病,以高血压、冠心病最为常见(43 例),其次是糖尿病(14 例)。大部分患者预后良好,12 例(14.46%)患者出现不良结局,均为院内病情加重至危重型患者,其中 5 例(6.02%)院内死亡,7 例(8.43%)出院时 mMRC 评分 ≥ 2 分。

2.2 “复阳”患者与“非复阳”患者特征比较 83 例患者中有 10 例“复阳”患者,虽然平均年龄与“非复阳”组无差别,但“复阳”患者绝大部分年龄 ≤ 65 岁以下。复

阳组平均初始症状发生至初诊时间与“非复阳”患者无显著差异,由于已经过系统救治出院后再入院,因此初始发病至本次入院中位时间为 41 d,显著较“非复阳”患者长。“复阳”患者再入院时的症状普遍很轻,最常见的症状为咳嗽。在病情评估方面“复阳”患者 MuLBSTA 评分,炎症指标(CRP、IL-6)均显著低于“非复阳”患者($P < 0.05$)。在影像学方面,“复阳”患者大部分仍存在肺部影像改变,但较“非复阳”患者有显著差别,表现为病灶局限,范围较小。83 例患者共执行核酸检验 499 例次,阳性标本 95 例次,其中 10 例“复阳”患者 74 例次,阳性标本 14 例次,中位阳性例次为 1 例,“非复阳”患者与“复阳”患者阳性率无明显差异(19.05% VS 18.91%, $\chi^2 = 0.0008$, $P = 0.97$)。大多数“复阳”患者在入院后仍可出现核酸阳性,其中有 3 例在入院后仍表现为持续或反复核酸检测阳性,较“非复阳”患者显著。无一例“复阳”患者院内发生病情进展和不良结局。“复阳”患者的住院时间显著短于“非复阳”患者($P < 0.05$),见表 1。

表 1 复阳与非复阳患者的临床资料比较

指标	复阳患者		$t / Z / \chi^2$	P
	是($n = 10$)	否($n = 73$)		
年龄/岁	53.00±9.94	61.32±16.83	1.521	0.132
年龄 ≥ 65 岁	1(10.00)	33(45.21)	3.169	0.075 ^a
性别			0.000	1.000 ^a
男	4(40.00)	32(43.84)		
女	6(60.00)	41(56.16)		
症状出现至首诊时间/d	2.90±2.28	4.68±5.12	1.076	0.285
症状出现至本次入院时间/d	36.10±11.55	21.23±15.96	-2.839	0.006
高血压和冠心病史	6(60.00)	37(50.68)	0.046	0.829 ^a
糖尿病史	1(10.00)	13(17.81)	0.028	0.866 ^a
慢性呼吸系统疾病史	2(20.00)	9(12.33)	0.030	0.862 ^a
吸烟史	1(10.00)	4(5.48)	0.000	1.000 ^a
长期服用 ARB 或 ACEI 类药物	3(30.00)	9(12.33)	1.022	0.312 ^a
入院症状				
发热	1(10.00)	13(17.81)	0.979	0.323 ^a
咳嗽	9(90.00)	56(76.71)	0.299	0.584 ^a
气促或呼吸困难	3(30.00)	37(50.68)	0.793	0.373 ^a
全身酸痛、乏力不适	0(0)	8(10.96)	0.281	0.596 ^a
MuLBSTA 评分	3.10±3.14	6.45±4.08	2.490	0.015
实验室检查				
平均检测核酸次数	7.40±4.30	5.82±3.82	-1.466	0.146
入院后核酸阳性 ≥ 1 次	8(80.00)	37(50.68)	1.979	0.160 ^a
反复或连续核酸检测阳性	3(30.00)	6(8.22)	2.357	0.125 ^a
白细胞计数/($\times 10^9 \cdot L^{-1}$)	5.04±1.11	6.29±3.05	1.279	0.204
淋巴细胞计数/($\times 10^9 \cdot L^{-1}$)	1.72±0.34	1.40±0.71	-1.348	0.181
CRP/(mg·dL ⁻¹)	0.16±0.11	2.12±3.26	5.106	<0.001
IL-6/(pg·ml ⁻¹)	3.83±1.59	35.92±56.56	4.834	<0.001

表 1(续) 复阳与非复阳患者的临床资料比较

指标	复阳患者		$t / Z / \chi^2$	P
	是($n=10$)	否($n=73$)		
影像学特征				
胸膜下 GGO	3(30.00)	45(62.64)	2.430	0.119 ^a
散在 GGO ≤ 2 个肺叶	6(60.00)	14(19.18)	5.937	0.015 ^a
散在 GGO ≥ 2 个肺叶	2(20.00)	32(43.84)	1.198	0.274 ^a
大片状 GGO 累及多个肺叶	1(10.00)	18(24.66)	0.401	0.527 ^a
肺实变或胸腔积液	0(0)	5(6.85)	0.021	0.885 ^a
治疗参数				
合并细菌感染	1(10.00)	8(10.95)	0.203	0.652 ^a
抗病毒药物使用	8(80.00)	60(82.19)	0.073	0.788 ^a
抗生素使用	1(10.00)	40(54.79)	5.382	0.020 ^a
糖皮质激素使用	0(0)	21(28.77)	2.479	0.115 ^a
高流量吸氧或机械通气	0(0)	15(20.55)	1.312	0.252 ^a
新发呼吸困难或 RR ≥ 30 次/分	0(0)	17(23.29)	1.673	0.196 ^a
病加重收治 ICU	0(0)	11(15.07)	0.674	0.412 ^a
不良结局	0(0)	12(16.44)	0.822	0.365 ^a
住院时间/d	16.10 \pm 4.80	23.81 \pm 12.71	3.593	0.001

注:①表内计量资料数据以($\bar{x}\pm s$)表示,计数资料数据用[$n(\%)$]表示;②a表示采用连续校正 χ^2 检验。

3 讨论

随着疫情的持续,在国家清零政策下,COVID-19 病人的救治仍是目前疫情防控中至关重要一环。在 COVID-19 康复出院的患者中“复阳”现象约有 16% 左右的发生率^[3],对于这部分患者尚缺少认识。尤其是在出院隔离观察期后的“复阳”病例,流动性强,异地复检核酸阳性后容易给当地防疫带来困惑。在精准防控的要求下,充分了解“复阳”患者的临床特征和病程特点,从而精准施治显得尤为重要。本组患者数据来源于武汉疫情中、后期,是“复阳”病人出现的高峰时段,具有一定的代表性。

3.1 COVID-19 的核酸阳性时间线 对于核酸阳性时间,有临床数据表明:从症状发生的初次核酸检测阳性至完全转阴的时间约为 20~40 d^[4],其中有将近 8% 的患者在住院病程中可以出现反复或连续核酸阳性的现象^[4-5],而出院后“复阳”概率在 6%~20% 不等^[3-4,6-7]。本组 COVID-19 患者病程均较长,尤其是 10 例“复阳”患者,发病至“复阳”入院中位时间为 41 d,中位住院时间 17 d,与相关报道相似^[8]。8 例“复阳”患者在入院后核酸仍有阳性结果。其中 1 例“复阳”患者入院时病程已达 39 d,住院 12 d 出院后,在隔离点再次“复阳”。本组“复阳”患者在住院期间有更明显的反复或连续核酸阳性现象,实际上“复阳”患者核酸阳性率并没有比“非复阳”患者高,而是“复阳”患者接受了频次更高的核酸检测,更容易发现反复或连续核酸阳性现象。因此综上提示,COVID-19 患者病程较长,核酸阳性或病毒脱落可能是一个连续程度不均、

间隔时间逐渐拉长的动态过程,如条件许可,出院前增加核酸检测频次应当能减少出院后“复阳”现象。

3.2 “复阳”与病情反复 本组“复阳”患者均没有观察到病情反复或加重现象。“复阳”机制尚不明确,除假阴性、检测水平等外部因素外,有报道认为“复阳”为患者体内的病毒低水平复制相关^[9],并不足以引起临床症状,因此“复阳”患者临床表现较轻。本组“复阳”患者年龄较“非复阳”小,均为普通型甚至无症状患者,入院 MuLBSTA 评分显著低于其它患者,并没有观察到显著的病毒复制引发的炎症反应和病情进展,也不存在本组数据的前期分析得出的高危因素^[10],无一例不良预后,与相关报道相似^[9,11]。有报道表明,在治疗期间的 COVID-19 患者即使症状好转,也存在着间歇或持续性核酸检测阳性现象^[12-13]。因此结合上述临床数据推测,多数“复阳”病人仍处于恢复期的病程之中,并非另外产生的特殊病理进程,也没有依据表明“复阳”存在病毒再次返噬、复制活跃的风险。然而值得注意的是,无论 COVID-19 患者复阳与否,在出院 3~6 个月后仍可存在肺部影像改变^[6],本组“复阳”患者同样观察到在经历了较长病程后仍存在肺部影像异常的现象。而且也有“复阳”患者再入院时存在炎症反应的报道^[7]。这表明由于较长病程和遗留肺屏障功能受损的原因,康复出院后的 COVID-19 患者在一段时间内仍可能处于易感状态而发生继发感染,此时应与原发新冠病毒感染鉴别。

3.3 “复阳”与传染性 通常认为核酸检测阳性代表 SARS-CoV-2 病毒脱落,理论上应存在传染性。然而

目前仍未发现“复阳”患者传播链的报道。本研究的 10 例“复阳”患者流行病学调查回访也未发现出院后引起传播现象,与相关研究结果一致^[14]。有研究对“复阳”患者的咽拭子和粪便检测也未分离出活病毒,但这些“复阳”患者的阴性标本用高灵敏度检测方法 SARS-CoV-2 RNA 呈阳性^[14],在 1 例连续 3 天核酸检测结果均为阴性的 COVID-19 猝死患者的尸检结果表明肺组织中仍存在病毒颗粒^[15],这些报道均支持“复阳”患者存在病毒低水平复制、潜伏的假说,因此“复阳”病人有可能仍是病毒的潜在携带者。至于目前尚未发现“复阳”患者造成传播的现象,可能是由于脱落的病毒载量远低于可传播阈值的原因。

本研究存在一定的局限性,由于大部分患者回溯不详实原因,无法获得出院至“复阳”时间。“复阳”样本量太小,存在选择偏倚。无法获得“复阳”患者首次住院数据,与“非复阳”患者无法形成队列对比,无法分析“复阳”相关因素。

综上所述,本组“复阳”患者病情较轻,处于恢复期,预后良好,未发现病毒复制相关临床表现。“复阳”现象可能是因为在 COVID-19 病程较长、病毒与宿主作用机制未明确的背景下,由于检测间隔时间、检测方法、试剂质量等综合因素影响核酸检测结果而形成。可考虑采用鼻拭子联合肛拭子提高检测敏感性,以减少“假阴性”的概率,同时把握检测时间,减少“复阳”现象的发生。

致谢:数据采集得到武汉中心医院后湖院区医务处的大力支持,研究过程得到了广西援鄂医疗六队王海涛、覃宇奇队长和全体队员的帮助,谨以此文表达敬意。

参考文献:

[1] 国家卫生健康委办公厅,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)[EB/OL]. (2020-03-04) [2020-03-08]. http://www.nhc.gov.cn/yzygj/s7653p/202003/46c9294a7dfe4cef80dc7f5912eb1989_shtml.

[2] 中华医学会放射学分会传染病学组,中国医师协会放射医师分会感染影像专委会,中国研究型医院学会感染与炎症放射学分会,等. 新型冠状病毒感染的肺炎影像学诊断指南(2020 第一版)[J]. 医学新知,2020,30(1):22-34.

[3] 张奕,孙瑛,段玮,等. 新型冠状病毒肺炎患者出院后核酸复阳发生率的 Meta 分析[J]. 国际病毒学杂志,2021,28

(1):6-10.

[4] Green DA, Zucker J, Westblade LF, et al. Clinical performance of SARS-CoV-2 molecular tests[J]. J Clin Microbiol, 2020, 58(8):e00995-20.

[5] Wang K, Zhang X, Sun JX, et al. Differences of SARS-CoV-2 shedding duration in sputum and nasopharyngeal swab specimens among adult inpatients with COVID-19 [J]. Chest, 2020, 158(5):1876-1884.

[6] Zhang JT, Xu JW, Zhou SY, et al. The characteristics of 527 discharged COVID-19 patients undergoing long-term follow-up in China [J]. Int J Infect Dis, 2021, 104: 685-692.

[7] 施丽泳,蔡艳萍,张祎祥,等. 新型冠状病毒肺炎核酸复阳患者与未复阳患者临床特征比较[J]. 中华结核和呼吸杂志, 2020, 43(12):1066-1070.

[8] Huang K, Liu W, Zhou JX, et al. Repositive RT-PCR test in discharged COVID-19 patients during medical isolation observation[J]. Int J Med Sci, 2021, 18(12):2545-2550.

[9] Luo L, Liu D, Zhang ZB, et al. Probable causes and risk factors for positive SARS-CoV-2 testing in recovered patients: evidence from Guangzhou, China [J]. Front Med (Lausanne), 2021, 8:684101.

[10] 黄忠仕,仇仪英,彭佳华,等. 严重 COVID-19 临床特征及危险因素研究[J]. 右江民族医学院学报, 2021, 43(4): 485-492.

[11] Han ZY, Battaglia F, Terlecky SR. Discharged COVID-19 patients testing positive again for SARS-CoV-2 RNA: a minireview of published studies from china [J]. J Med Virol, 2021, 93(1):262-274.

[12] 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.

[13] Young BE, Ong SWX, Kalimuddin S, et al. Epidemiologic features and clinical course of patients infected with SARS-CoV-2 in singapore [J]. JAMA, 2020, 323(15): 1488-1494.

[14] An JH, Liao XJ, Xiao TY, et al. Clinical characteristics of recovered COVID-19 patients with re-detectable positive RNA test [J]. Ann Transl Med, 2020, 8(17):1084.

[15] 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.

收稿日期:2021-12-20;修回日期:2021-12-26