

境外输入新型冠状病毒肺炎无症状感染者的临床特征及实验室指标的动态变化

荆楠,李轶,袁有华,肖征,朱春凯,王慧玲,李刚[△]

河南省人民医院检验科,河南郑州 450003

摘要:目的 分析境外输入新型冠状病毒肺炎(COVID-19)无症状感染者的临床特征及实验室指标的变化,为疫情防控提供科学依据。**方法** 回顾性分析该院收治的 25 例境外输入 COVID-19 无症状感染者的临床特征,并对其胸部 CT 检查结果、新型冠状病毒(SARS-CoV-2)核酸、特异性 IgM 和 IgG 抗体、血常规、炎症指标进行分析。**结果** 25 例无症状感染者从入院至出院胸部 CT 均未见肺部有磨玻璃影等病毒感染表现。10 例无症状感染者仅在第 1 次 SARS-CoV-2 核酸检测时呈阳性,2~3 d 后迅速转阴;6 例无症状感染者 SARS-CoV-2 核酸持续阳性时间超过 8 d;其余 9 例 SARS-CoV-2 核酸检测结果在 7 d 内转阴。在监测的 15 d 内,8 例(32%)无症状感染者 IgG 抗体阳性,13 例(52%)无症状感染者 IgM 抗体阳性。首次 SARS-CoV-2 核酸检测阳性后 7 d 内与 >7 d 时无症状感染者的 IgM 与 IgG 抗体水平差异均无统计学意义($P>0.05$)。25 例无症状感染者中,外周血白细胞计数低于 $3.5\times 10^9/L$ 的有 2 例,淋巴细胞计数低于 $1.1\times 10^9/L$ 的有 3 例,C 反应蛋白、降钙素原、血清淀粉样蛋白 A、血清铁蛋白水平均在正常范围内。**结论** 境外输入 COVID-19 无症状感染者胸部 CT 常无病毒性肺炎表现,炎症指标及血常规多在正常范围内;抗体检测在无症状感染者的筛查中意义不大。

关键词:无症状感染者; 新型冠状病毒肺炎; 胸部 CT; 血常规; 炎症指标; 核酸检测

中图分类号:R446

文献标志码:A

文章编号:1672-9455(2021)06-0738-03

2019 年 12 月以来,由新型冠状病毒(SARS-CoV-2)感染引起的新型冠状病毒肺炎(COVID-19)在世界范围内迅速蔓延,疫情防控形势极其严峻。目前,我国疫情得到了有效控制,但美国、西班牙、意大利、法国、德国、伊朗等国家疫情形势不容乐观。境外输入病例是目前我国新发病例的主要来源,而无症状感染者可成为隐匿传染源,导致疫情扩大。因此,了解境外输入无症状感染者的临床特征及实验室指标变化情况,对及时隔离、诊治此类患者至关重要。本研究对本院收治的 25 例境外输入无症状感染者的临床资料及相关实验室检查结果进行动态分析,以期提高临床对 COVID-19 的认识,为制订疫情防控策略提供科学依据。

1 资料与方法

1.1 一般资料 选取 2020 年 3 月 1 日至 5 月 31 日本院收治的境外输入 COVID-19 无症状感染者 25 例为研究对象,所有患者 SARS-CoV-2 核酸检测阳性,且无发热、咳嗽、乏力、肌肉疼痛等临床症状。所有患者均根据《新型冠状病毒肺炎诊疗方案(试行第六版)》诊断为无症状感染者。25 例无症状感染者中男 23 例,女 2 例;年龄 23~54 岁,中位年龄 37.2 岁;分别从伊朗、法国、柬埔寨、俄罗斯回国;学生 1 例,公司职员 9 例,销售服务业人员 3 例,工人 9 例,自由职业 3 例;2 例合并高血压。

1.2 方法 采用 RT-PCR 检测 SARS-CoV-2 核酸,以 Ct 值 ≤ 43 为阳性。仪器为美国 ABI 公司生产的 ABI 7500 实时荧光定量 PCR 仪,试剂为上海之江生物科技股份有限公司生产的 SARS-CoV-2 核酸检测试剂盒。采用北京中航赛维生物科技有限公司生产的 VI-200 全自动化学发光免疫分析仪及配套试剂(磁微粒化学发光法)检测血清 SARS-CoV-2 IgM 和 IgG 抗体,以检测值 ≥ 8 AU/mL 为阳性。血清淀粉样蛋白 A(SAA)检测使用德国西门子公司生产的 ADVIA 2400 生化分析仪及配套试剂(速率法)。采用申贝科学仪器(苏州)有限公司生产的 UPT-3A-1200 上转发光免疫分析仪及配套试剂(双抗体夹心免疫层析法)检测降钙素原(PCT)水平。采用瑞士罗氏公司生产的 Cobas 6000 全自动生化免疫分析仪及配套试剂检测 C 反应蛋白(CRP)及血清铁蛋白(SF)水平。

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;非正态分布的计量资料以 $M(P_{25}, P_{75})$ 表示,组间比较采用秩和检验;计数资料以例数或百分率表示。以 $P<0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 胸部 CT 检查结果 25 例无症状感染者入院时均进行了胸部 CT 检查,并在 1 周内复查,但从入院至

[△] 通信作者, E-mail: Ligang65587359@163.com。

出院胸部 CT 均未见肺部有磨玻璃影等病毒感染表现。

2.2 SARS-CoV-2 核酸检测结果 对来自 25 例无症状感染者的 121 份标本进行检测,其中咽拭子标本 118 份,粪便标本 3 份。其中 10 例无症状感染者仅在第 1 次 SARS-CoV-2 核酸检测时呈阳性,2~3 d 后迅速转阴;6 例无症状感染者 SARS-CoV-2 核酸持续阳性时间超过 8 d,且病毒载量较高;其余 9 例 SARS-CoV-2 核酸检测结果在 7 d 内转阴。1 例无症状感染者(合并高血压)在回国第 11 天时咽拭子及粪便标本 SARS-CoV-2 核酸检测均为阳性,第 12 天时咽拭子标本 SARS-CoV-2 核酸检测为阴性而粪便标本仍为阳性,第 13 天时咽拭子与粪便标本均为阴性。随着时间的推移,所有无症状感染者病毒载量均有逐渐下降趋势,且均在 15 d 内 SARS-CoV-2 核酸检测结果转为阴性。

2.3 血清特异性 IgG、IgM 抗体 对 25 例无症状感染者的血清特异性 IgG、IgM 抗体进行动态监测,共检测 72 次。在监测的 15 d 内,8 例(32%)无症状感染者 IgG 抗体阳性,13 例(52%)无症状感染者 IgM 抗体阳性。1 例无症状感染者 SARS-CoV-2 核酸持续阳性时间大于 8 d,但其 IgM、IgG 抗体始终为阴性;3 例无症状感染者仅 1 次 SARS-CoV-2 核酸检测结果为阳性,但 IgM 抗体水平却升高迅速。首次 SARS-CoV-2 核酸检测阳性后 7 d 内与 >7 d 时无症状感染者的 IgM 抗体水平分别为 1.82(1.09, 3.02)、2.52(1.08, 12.46) AU/mL, IgG 抗体水平分别为 1.27(0.97, 1.58)、1.82(0.81, 2.82) AU/mL,差异均无统计学意义($P > 0.05$)。

2.4 血常规 25 例无症状感染者在住院期间共进行了 98 次血常规检测。无症状感染者外周血白细胞计数(WBC)低于 $3.5 \times 10^9/L$ 的仅有 2 例,出院时均恢复至正常水平。入院时 3 例无症状感染者的淋巴细胞计数(LYM)低于 $1.1 \times 10^9/L$ 。25 例无症状感染者的血小板计数(PLT)始终在正常范围内。无症状感染者 WBC、LYM 及 PLT 水平分别为 $(4.96 \pm 1.07) \times 10^9/L$ 、 $(1.75 \pm 0.52) \times 10^9/L$ 和 $(215.00 \pm 37.25) \times 10^9/L$ 。

2.5 炎症指标 25 例无症状感染者动态监测 CRP 共 68 次,平均水平为 1.42(0.80, 1.78) mg/L,均在正常范围内(0~10 mg/L)。首次核酸检测阳性后 7 d 内与 >7 d 时无症状感染者 CRP 水平分别为 1.05(0.71, 1.45)、1.65(1.12, 1.92) mg/L,差异无统计学意义($P > 0.05$)。PCT 共检测 33 次,其水平为 0.03(0.02, 0.05) ng/mL,结果均处于正常范围内(0.00~0.25 ng/mL)。25 例无症状感染者 SAA 及 SF 仅在入院时检测了 1 次,均在正常范围内,平均水平分别为 13.67(8.02, 20.81) mg/L 和 141.16(40.26,

167.76) ng/mL。

3 讨论

COVID-19 患者多为肺炎表现,但仍有部分患者表现为无症状感染^[1]。目前,已有较多关于无症状感染者引起 COVID-19 传播的报道^[2-5],家族聚集性传播是无症状感染者最重要的感染传播方式。了解境外输入无症状感染者的临床及实验室特征有助于对其早发现、早诊断、早隔离、早治疗,防止疫情进一步扩大。目前,尚无关于 COVID-19 无症状感染者实验室指标动态监测的相关报道,本研究将有助于了解该部分患者的疾病发生、发展过程,为及时准确地识别无症状感染者奠定基础。

本研究中 25 例无症状感染者均为中青年,其中 23 例为男性,这与相关报道中 COVID-19 以男性感染者多见的结果相符^[6]。25 例无症状感染者分别从伊朗、法国、柬埔寨、俄罗斯乘坐飞机回国,而伊朗与法国均为当前疫情较严重的国家,因机舱环境密闭且飞行时间长,存在交叉感染的可能,同时不排除在回国前已感染 COVID-19。因此,出境及入境时的严格筛查对防止疫情在世界范围内进一步扩大具有重要意义。在国际疫情严重的情况下暂停出入境也是控制疫情最行之有效的方法之一。25 例无症状感染者胸部 CT 均未见肺部有磨玻璃影等病毒性肺炎表现,因此筛查境外输入无症状感染者时胸部 CT 可不作为常规手段。

25 例无症状感染者中仅有 2 例患有高血压,其中 1 例患者 SARS-CoV-2 核酸阳性持续时间达 12 d。值得注意的是,在第 11 天时该例患者咽拭子及粪便标本 SARS-CoV-2 核酸检测均为阳性,第 12 天时咽拭子标本 SARS-CoV-2 核酸检测为阴性而粪便标本仍为阳性,第 13 天时两者均为阴性。提示病毒可在消化道中存在且更晚被清除。TANG 等^[7]报道了 1 例儿童无症状感染者粪便中 SARS-CoV-2 核酸持续阳性 9 d,与此同时,呼吸道标本 SARS-CoV-2 核酸检测结果始终为阴性。因此,除了呼吸道标本外,可以考虑将粪便作为筛查 SARS-CoV-2 核酸转阴的标本类型。本研究中 10 例无症状感染者仅在第 1 次 SARS-CoV-2 核酸检测时呈阳性,2~3 d 后转阴。6 例无症状感染者 SARS-CoV-2 核酸持续阳性时间超过 8 d,最长为 15 d。HU 等^[8]报道的南京 24 例无症状感染者的中位感染期(从第 1 次核酸检测阳性到第 1 次连续阴性)为 9.5 d,最长达 21 d。MAO 等^[9]报道的 COVID-19 无症状感染者携带病毒的时间超过 14 d。因此,无症状感染者携带病毒的时间差异较大,其隔离时间需动态评估。上述结果强调了通过 SARS-CoV-2 核酸检测追踪和动态监测无症状感染者的重要性。对此类感染者应进一步隔离和治疗,以防病毒传播或转变为严重的 COVID-19。

有研究发现,在感染 SARS-CoV-2 后第 5 天,16 例 COVID-19 患者特异性 IgM 和 IgG 抗体阳性率分别为 81% 和 100%^[10]。LI 等^[11]对武汉 58 例 COVID-19 患者的标本进行检测,在出现症状后 8~33 d 检测 IgM 和 IgG 抗体,双阳性率达 94.83%。而本研究中,在监测的 15 d 内,IgM 抗体阳性率仅为 52%,IgG 抗体阳性率仅为 32%。比较首次核酸检测阳性后 7 d 内与 >7 d 时无症状感染者的 IgM、IgG 抗体水平,差异均无统计学意义($P>0.05$),因此推测无症状感染者抗体产生时间可能晚于其他有症状者,发病 7 d 后特异性 IgM 和 IgG 抗体仍为阴性不能排除无症状感染。而部分患者在 15 d 内始终未产生抗体,提示抗体检测在筛查境外输入无症状感染者中的作用不大。值得注意的是,1 例无症状感染者 SARS-CoV-2 核酸持续阳性时间大于 8 d,但其抗体始终为阴性。3 例无症状感染者仅 1 次 SARS-CoV-2 核酸检测结果为阳性,但 IgM 抗体水平却升高迅速,表明 SARS-CoV-2 在体内存在时间的长短可能与抗体产生无关。也有研究表明,IgM 和 IgG 抗体不同检测方法之间结果差异较大^[12],因本研究病例数少且采用单一方法进行检测,无症状感染者的抗体水平变化还需大样本的临床研究来证实。

本研究中,大多数无症状感染者 WBC 水平正常,部分 LYM 水平降低。研究表明,淋巴细胞减少症和白细胞减少症与 COVID-19 严重程度相关^[6,13],但其在无症状感染者中并不常见。本研究无症状感染者 CRP、PCT、SAA、SF 均为阴性,提示炎症反应轻微,因此,即使炎症指标与血常规正常也不能除外无症状感染。

鉴于 COVID-19 传染性较强,且无症状感染者也会造成一定范围内的传播,使 COVID-19 的预防具有极大挑战,应引起高度重视并进一步完善应对方案。本研究结果说明了对境外归国的无症状人群进行多种标本动态监测 SARS-CoV-2 核酸的必要性,抗体检测在无症状感染者筛查中意义可能不大。但因本研究病例数较少,且为回顾性研究,无症状感染者在境外归国人群中的分布、机体免疫应答反应及其 COVID-19 传播能力还有待进一步研究以明确。

参考文献

[1] LAI C C, LIU Y H, WANG C Y, et al. Asymptomatic carrier state, acute respiratory disease, and pneumonia due to severe acute respiratory syndrome coronavirus 2 (SARS-CoV-2): facts and myths[J]. J Microbiol Immunol Infect, 2020, 53(3): 404-412.

- [2] HOELSCHER M, GUGGEMOS W, VOLLMAR P, et al. Transmission of 2019-nCoV infection from an asymptomatic contact in Germany[J]. N Engl J Med, 2020, 382(10): 970-971.
- [3] CHAN J F, YUAN S, KOK K H, 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.
- [4] PAN X, CHEN D, XIA Y, et al. Asymptomatic cases in a family cluster with SARS-CoV-2 infection[J]. Lancet Infect Dis, 2020, 20(4): 410-411.
- [5] BAI Y, YAO L, WEI T, et al. Presumed asymptomatic carrier transmission of COVID-19[J]. JAMA, 2020, 323(14): 1406-1407.
- [6] HUANG C, WANG Y, LI X, et al. Clinical features of patients infected with 2019 novel coronavirus in Wuhan, China[J]. Lancet, 2020, 395(10223): 497-506.
- [7] TANG A, TONG Z D, WANG H L, et al. Detection of Novel Coronavirus by RT-PCR in stool specimen from asymptomatic child, China[J]. Emerg Infect Dis, 2020, 26(6): 1337-1339.
- [8] HU Z, SONG C, XU C, et al. Clinical characteristics of 24 asymptomatic infections with COVID-19 screened among close contacts in Nanjing, China[J]. Sci China Life Sci, 2020, 63(5): 706-711.
- [9] MAO Z Q, WAN R, HE L Y, et al. The enlightenment from two cases of asymptomatic infection with SARS-CoV-2: is it safe after 14 days of isolation? [J]. Int J Infect Dis, 2020, 95: 78-84.
- [10] ZHANG W, DU R H, LI B, et al. Molecular and serological investigation of 2019-nCoV infected patients: implication of multiple shedding routes[J]. Emerg Microbes Infect, 2020, 9(1): 386-389.
- [11] LI Z, YI Y, LUO X, et al. Development and clinical application of a rapid IgM-IgG combined antibody test for SARS-CoV-2 infection diagnosis[J]. J Med Virol, 2020, 92(9): 1518-1524.
- [12] 郑培明, 崔发财, 张福明, 等. 新型冠状病毒 IgM/IgG 抗体不同检测方法在新型冠状病毒感染中的临床应用评价[J]. 检验医学, 2020, 35(4): 291-294.
- [13] CHEN N, 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.

(收稿日期: 2020-07-18 修回日期: 2020-12-16)