

新型冠状病毒肺炎核酸复阳患者的临床特征与影响因素

丁芳¹ 王菲¹ 李力² 高会霞² 戴二黑¹ 江平² 闫会敏¹

¹石家庄市第五医院临床医学研究所,石家庄 050017;²石家庄市第五医院重症医学科,石家庄 050017

通信作者:闫会敏, Email: yanhm2538@163.com

【摘要】目的 了解石家庄市新型冠状病毒肺炎(COVID-19)核酸检测复阳患者的临床特征,并分析其发生的影响因素。**方法** 收集石家庄市第五医院进行康复治疗时核酸复阳性的 COVID-19 患者的临床资料。采用 1:2 配对病例对照研究方法,将核酸检测复阳的 23 例患者作为复阳组,匹配的 46 例核酸检测未复阳患者作为对照组,采用 Logistic 回归分析影响患者核酸检测复阳的危险因素。**结果** 23 例复阳患者年龄为 8~71 岁,其中男性 10 例,女性 13 例;初始入院时临床分型分别为无症状 3 例,轻型 1 例,普通型 19 例;复阳后仅 1 例患者出现轻微咳嗽的症状,且疾病无进展,其他患者无任何临床表现。Logistic 回归分析显示,慢性基础性疾病史($OR=6.931$, $95\%CI:1.335-35.991$)是复阳的危险因素。**结论** 核酸检测复阳的 COVID-19 患者多无临床症状,慢性基础性疾病史是复阳的危险因素。

【关键词】 新型冠状病毒肺炎;核酸复阳;临床特征;影响因素;基础疾病史

基金项目:河北省重点研发计划(20277746D);石家庄市科研专项资金计划(201460513A)

DOI:10.3760/cma.j.cn331340-20220407-00071

Clinical characteristics and influencing factors of COVID-19 patients with re-positive nucleic acid detection

Ding Fang¹, Wang Fei¹, Li Li², Gao Huixia², Dai Erhei¹, Jiang Ping², Yan Huimin¹

¹Clinical Research Center, Shijiazhuang Fifth Hospital, Shijiazhuang 050017, China; ²Department of Critical Care Medicine, Shijiazhuang Fifth Hospital, Shijiazhuang 050017, China

Corresponding author: Yan Huimin, Email: yanhm2538@163.com

【Abstract】Objective To understand the clinical characteristics and influencing factors of COVID-19 patients with re-positive nucleic acid test in Shijiazhuang City. **Methods** The clinical data of recovered COVID-19 patients with re-positive nucleic acid test were collected from Shijiazhuang Fifth Hospital. A 1:2 matched case-control study was conducted. A total of 23 patients with re-positive nucleic acid test were selected as re-positive group, and 46 patients without re-positive nucleic acid test were taken as the control group. Logistic regression analysis was used to analyze the risk factors of re-positive nucleic acid test. **Results** There were 10 males and 13 females in re-positive group with the age of 8-71 years old. At admission, the clinical types were divided into asymptomatic type in 3 cases, mild type in 1 case, and common type in 19 cases. Only one patient had mild cough symptom after re-tested positive for SARS-CoV-2 viral RNA, and the disease did not progress. There were no clinical symptoms in the rest re-positive patients. Logistic regression analysis showed that the history of basic chronic diseases ($OR=6.931$, $95\%CI:1.335-35.991$) was a risk factor for re-positive nucleic acid detection. **Conclusions** Most of the COVID-19 patients with re-positive nucleic acid test have no clinical symptoms, and the history of basic chronic diseases is the risk factor of re-positive nucleic acid test.

【Key words】 COVID-19; Re-positive nucleic acid; Clinical characteristics; Influencing factors; History of basic disease

Fund program: Hebei Provincial Key R&D Program (20277746D); Shijiazhuang Scientific Research Special Program (201460513A)

DOI:10.3760/cma.j.cn331340-20220407-00071

新型冠状病毒肺炎(COVID-19)在全世界大范围的传播与流行严重威胁着人类健康,该病传染性强、传播速度快,至 2022 年 5 月,已造成超过 5.2 亿人感染,600 余万人死亡^[1]。随着对疾病认识和诊疗技术的提高,COVID-19 患者的病死率明显下降,但观察发现,部分患者治愈出院后会出现核酸复阳现象,即患者在连续 2 次及以上核酸检测阴性后,随访中再次出现核酸检测阳性^[2],据统计核酸复阳的患者数占总患者数的 5.67%~21.4%^[4-8]。虽然 COVID-19 复阳患者大多无明显临床症状,但这些患者的具体临床特征、潜在影响因素等尚不清楚,有必要对其进行密切观察。

2021 年 1 月,石家庄发生 1 起 COVID-19 聚集性疫情,以藁城区增村镇为主要暴发地,波及全市各县区。本研究分析了此次疫情中 COVID-19 复阳患者的基本特征和临床特征,并采用 1:2 病例对照研究,评价影响 COVID-19 复阳的危险因素,以提高对 COVID-19 复阳患者的全面认识,为 COVID-19 的防控提供帮助,现报告如下。

对象与方法

一、研究对象

对 2021 年 1 月 1 日至 2 月 15 日于石家庄市第五医院进行集中康复治疗的 COVID-19 患者进行观察,所有患者每 3 天采集一次鼻咽拭子样本进行新型冠状病毒(SARS-CoV-2)核酸检测。共收集患者 187 例,在集中康复治疗 14 d 内鼻咽拭子样本核酸检测阳性者共 23 例,作为复阳组。按照 1:2 病例对照研究匹配同一时期核酸检测阴性者 46 例作为对照组,匹配原则为同性别、年龄相差 3 岁之内。本研究经石家庄市第五医院伦理委员会批准(审批号:2020007)。

二、研究相关标准

按国家卫生健康委员会发布的《新型冠状病毒肺炎诊疗方案(试行第八版)》的相关标准进行诊疗。患者出院转为集中康复治疗标准:(1)体温恢复正常 3 d 以上;(2)呼吸道症状明显好转;(3)肺部影像学显示急性渗出性病变明显改善;(4)连续 2 次呼吸道

样本核酸检测阴性(采样时间至少间隔 24 h)。复阳是指新型冠状病毒肺炎患者出院后 2 周集中康复治疗期间内复查新型冠状病毒核酸出现阳性,伴或不伴临床症状。

三、研究方法

通过石家庄市第五医院 COVID-19 病历系统收集信息,包括:(1)患者一般资料、流行病学史、慢性基础病史;(2)临床症状期的临床表现、临床分型、胸部 CT 结果和治疗情况;(3)康复期的临床表现、治疗情况和转为康复时的第一次实验室检查资料包括血常规、肝功能指标、T 细胞计数与比值、抗 SARS-CoV-2 的 IgM/IgG 抗体检测结果以及胸部 CT 结果。

四、统计学分析

使用 SPSS 22.0 软件进行数据分析。符合正态分布的计量资料用 $\bar{x} \pm s$ 表示,组间比较采用 *t* 检验;非正态分布计量资料以 $M(Q_1, Q_3)$ 表示,组间比较采用秩和检验。计数资料以例数(%)表示,组间比较采用 χ^2 检验。 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。单因素条件 Logistic 回归筛选出复阳相关影响因素有意义的变量($P < 0.20$),再将其纳入多因素条件 Logistic 回归模型中,并计算 OR 值及其 95%CI。

结 果

一、COVID-19 患者基本特征及流行病学史

所有患者均为石家庄本地病例,复阳组中男性 10 例,女性 13 例;对照组中男性 20 例,女性 26 例。如表 1 所示,复阳组与对照组年龄与居住地均无统计学差异($Z = -0.61, P = 0.545; \chi^2 = 0.23, P = 0.633$),复阳组中,有 60.87% 的患者有慢性基础疾病,高于对照组,差异具有统计学意义($\chi^2 = 8.60, P = 0.042$)。

二、COVID-19 患者临床表现及预后

所有患者临床症状期的临床表现、胸部 CT 与临床分型如表 2 所示。胸部 CT 检查结果异常主要表现为磨玻璃样浑浊、斑片状阴影、渗出影和索条影。临床分型以普通型为主,仅对照组有 1 例重型患者。患者根据病情接受阿比多尔口服、IFN 雾化、吸氧、中药制剂及对症治疗等,无患者接受激素治疗,经治疗后所有患者病情均好转。在集中康复期

表 1 新型冠状病毒肺炎复阳组和对照组患者基本特征

项目	组别		统计值	P 值
	复阳组 (n=23)	对照组 (n=46)		
年龄[岁, M(Q ₁ , Q ₃)]	34.0 (27.5, 54.0)	32.0 (27.5, 54.0)	-0.61 ^a	0.545
居住地[例(%)]			0.23 ^b	0.633
暴发地	19 (82.61)	40 (86.96)		
周围县/区	4 (17.39)	6 (13.04)		
慢性基础病[例(%)]			8.60 ^b	0.042
有	14 (60.87)	12 (26.09)		
无	9 (39.13)	34 (73.91)		

注: ^a: Z 值; ^b: χ^2 值

表 2 不同组别新型冠状病毒肺炎患者的临床表现及分型 [例(%)]

项目	组别		χ^2 值	P 值
	复阳组 (n=23)	对照组 (n=46)		
临床表现			1.36	0.984
咳嗽、咳痰	4 (17.39)	7 (15.22)		
发热	2 (8.70)	6 (13.04)		
鼻塞、流涕、咽痛	2 (8.70)	5 (10.87)		
腹泻	0 (0)	1 (2.17)		
发热合并腹泻、流涕或咳嗽	3 (13.04)	4 (8.70)		
无	12 (52.17)	23 (45.65)		
胸部 CT			1.27	0.259
正常	1 (4.35)	6 (13.04)		
异常	22 (95.65)	40 (86.56)		
临床分型			1.31	0.868
无症状感染	3 (13.04)	5 (10.87)		
轻型	1 (4.35)	5 (10.87)		
普通型	19 (82.61)	35 (76.09)		
重型	0 (0)	1 (2.17)		

内均接受中医康复疗法包括兰香解毒煎剂、清热解毒煎剂、穴位贴敷等。复阳组 1 例患者偶有咽干咽痛, 对照组 2 例偶有咳痰, 其余无异常症状。

三、COVID-19 患者复阳的影响因素分析

将复阳组与对照组患者的指标纳入条件 Logistic 回归做单因素分析, 统计结果显示 23 例复阳患者中有基础病史者为 14 例, 其比例高于对照组患者, 差异有统计学意义 [OR (95% CI): 5.460 (1.501~19.861)], 见表 3。将单因素分析中 $P < 0.20$ 的指标纳入条件 Logistic 回归进行多因素分析, 结果

显示慢性基础病史是核酸复阳的独立危险因素 (OR=6.931, 95% CI: 1.335~35.991)。

讨 论

SARS-CoV-2 传染性强, COVID-19 患者核酸复阳的现象受到高度关注。本研究结果显示患者在初始发病时临床分型各异, 以普通型为主, 复阳后无重型患者, 大多数复阳患者有过肺炎表现, 接受抗病毒治疗、中药治疗与对症治疗后明显好转, 与既往研究结果一致^[9-10], 提示复阳与初始发病时疾病严重程度无关, 任何临床类型的患者都可能出现复阳现象。

据报道多数核酸复阳 SARS-CoV-2 感染者的临床表现均较初始发病时轻或无临床症状, 病情进展的病例很少^[10-11]。本研究也得出了类似的结论: 仅有 1 例复阳患者有轻微咳嗽, 其他病例均未再次出现发热、乏力等症状, 肺部 CT 影像结果正常。有研究表明, COVID-19 患者临床分型严重程度与 SARS-CoV-2 病毒载量、存在时间等相关^[12], 因此, 该结论间接提示复阳患者体内可能无病毒大量增殖。

Gao 等^[13]认为核酸检测方法不准确、病毒再感染、疾病复发和病毒的间歇性脱落等因素均会导致 SARS-CoV-2 感染者核酸检测复阳。由于本研究所有患者均为集中康复治疗期间出现复阳, 没有证据支持再感染。除了受核酸检测假阳性或前期假阴性的影响外, 复阳最可能的原因是疾病复发和(或)病毒的间歇性脱落。已有研究表明药物治疗对复阳也有一定影响, 应用大量糖皮质激素可抑制免疫应答, 有可能造成继发感染或停药后病情波动, 进而引起复阳的发生^[7, 14]。由于阿比多尔和 IFN 不能完全有效地清除病毒^[15-16], 治疗时可能使病毒暂时被抑制, 在免疫功能低下等条件下病毒再次增殖, 引起复阳。本次研究中所有患者均未使用激素治疗, 两组间抗病毒药物使用情况无差异, 不能支持患者复阳与使用药物存在关系, 将来需进一步扩大样本量研究。

本研究发现慢性基础性疾病史是感染者复阳的独立危险因素, 与部分研究结果一致^[7, 17-19]。有研究

表 3 新型冠状病毒肺炎患者核酸复阳影响因素的单因素 Logistic 回归分析

项目	组别		Wald χ^2 值	P 值	OR(95%CI)
	复阳组(n=23)	对照组(n=46)			
慢性基础病史[例(%)]			6.64	0.010	5.460 (1.501~19.861)
有	14 (60.90)	12 (26.09)			
无	9 (39.13)	34 (73.91)			
临床症状期临床表现[例(%)]			0.03	0.868	0.920 (0.346~2.449)
有	11 (47.83)	23 (50.00)			
无	12 (52.17)	23 (50.00)			
临床分型[例(%)]			<0.01	1.000	1.000 (0.485~2.062)
无症状感染	3 (13.04)	5 (10.87)			
轻型	1 (4.35)	5 (10.87)			
普通型	19 (82.61)	35 (76.09)			
重型	0 (0)	1 (2.17)			
胸部 CT 结果[例(%)]			1.20	0.273	3.449 (0.378~31.504)
异常	22 (95.65)	40 (86.96)			
无异常	1 (4.35)	6 (13.04)			
临床症状期治疗情况[例(%)]			0.48	0.489	1.662 (0.394~7.011)
抗病毒治疗	3 (13.04)	8 (17.39)			
其它治疗	20 (86.96)	38 (82.61)			
白细胞($\times 10^9/L$, $\bar{x} \pm s$)	5.91 \pm 1.73	6.67 \pm 1.62	2.39	0.122	0.767 (0.547~1.074)
中性粒细胞($\times 10^9/L$, $\bar{x} \pm s$)	3.46 \pm 1.33	3.83 \pm 1.17	1.09	0.296	0.788 (0.503~1.232)
淋巴细胞($\times 10^9/L$, $\bar{x} \pm s$)	1.96 \pm 0.49	2.27 \pm 0.93	1.63	0.201	0.606 (0.281~1.307)
红细胞比积(% , $\bar{x} \pm s$)	38.94 \pm 5.33	39.61 \pm 4.55	1.12	0.290	0.905 (0.752~1.089)
血红蛋白量(g/L, $\bar{x} \pm s$)	133.47 \pm 19.35	134.80 \pm 17.32	1.03	0.310	0.978 (0.936~1.021)
血小板计数($\times 10^9/L$, $\bar{x} \pm s$)	236.79 \pm 59.24	246.44 \pm 60.48	0.32	0.572	1.002 (0.995~1.009)
丙氨酸氨基转移酶 [U/L, $M(Q_1, Q_3)$]	26.00 (17.50, 40.20)	25.40 (15.60, 35.50)	1.22	0.269	1.015 (0.989~1.041)
天门冬氨酸氨基转移酶 [U/L, $M(Q_1, Q_3)$]	21.00 (15.50, 25.30)	19.00 (16.60, 25.30)	1.57	0.215	1.032 (0.982~1.085)
总胆红素 [$\mu\text{mol/L}$, $M(Q_1, Q_3)$]	7.70 (6.30, 10.20)	7.70 (5.80, 9.50)	0.41	0.522	0.953 (0.823~1.104)
白蛋白(g/L, $\bar{x} \pm s$)	44.59 \pm 3.29	43.01 \pm 4.28	2.39	0.122	1.141 (0.965~1.350)
D-二聚体[mg/L, $M(Q_1, Q_3)$]	0.19 (0.19, 0.25)	0.23 (0.19, 0.33)	0.82	0.365	0.1163 (0.003~8.251)
CD3 ⁺ T 细胞[个/ μL , $M(Q_1, Q_3)$]	1 455.00 (1 203.50, 1 691.00)	1 634.00 (1 224.25, 2 183.25)	1.83	0.176	0.999 (0.998~1.000)
CD4 ⁺ T 细胞[个/ μL , $M(Q_1, Q_3)$]	865.00 (573.00, 944.50)	876.00 (658.50, 1 213.25)	1.00	0.318	0.999 (0.997~1.001)
CD8 ⁺ T 细胞[个/ μL , $M(Q_1, Q_3)$]	531.00 (374.00, 663.00)	589.00 (442.00, 756.50)	1.67	0.197	0.998 (0.994~1.001)
CD4 ⁺ /CD8 ⁺ [$M(Q_1, Q_3)$]	1.42 (1.13, 2.11)	1.51 (1.20, 1.89)	0.14	0.712	0.890 (0.478~1.656)
CD3 ⁺ T 细胞比值[% , $M(Q_1, Q_3)$]	79.00 (59.84, 81.89)	74.10 (62.76, 82.38)	0.30	0.581	1.013 (0.967~1.062)
CD4 ⁺ T 细胞比值[% , $M(Q_1, Q_3)$]	39.79 (35.58, 46.42)	41.66 (34.47, 48.08)	0.21	0.644	1.013 (0.959~1.070)
CD8 ⁺ T 细胞比值[% , $M(Q_1, Q_3)$]	28.24 (21.65, 34.76)	26.21 (21.69, 30.80)	0.41	0.524	1.031 (0.938~1.135)
IgG [例(%)]			1.01	0.314	0.026 (0~31.689)
阳性	23 (100.00)	40 (86.96)			
阴性	0 (0)	6 (13.04)			
IgM [例(%)]			1.34	0.247	0.481 (0.139~1.660)
阳性	18 (78.26)	30 (65.22)			
阴性	5 (21.74)	16 (34.78)			

已证实糖尿病及心脑血管病史是 COVID-19 患者疾病进展及死亡的重要危险因素^[17],其原因与这些患者因长期慢性炎症导致局部细胞凋亡、坏死,合并

感染后更易出现严重的组织损伤有关。另外,有研究提出 COVID-19 患者存在明显的免疫功能低下^[18],免疫失衡促进 SARS-CoV-2 感染风险。本研究还发

现,复阳患者白细胞和中性粒细胞数量低于非复阳患者,T 细胞数量与比值有降低趋势,提示复阳患者处于较弱的免疫状态。由此推测,COVID-19 患者核酸复阳的主要原因与机体的免疫损伤有关,尤其是合并慢性基础性疾病的患者,其免疫细胞长期处于负荷和耗竭状态,导致机体无法有效清除残余病毒,引起间歇性排毒的情况出现。

由于本研究的病例数相对较少,同时患者核酸复阳是否受检测方法的影响尚不能完全确定,存在一定的局限性,需从样本采集、检测方法、检测试剂等多方面进行优化。尽管存在一些不足,但本研究发现慢性基础病史可作为影响 COVID-19 患者复阳的独立危险因素,说明在今后临床治疗中,应密切监测慢性基础病合并 COVID-19 的患者,积极治疗进行干预。

利益冲突 所有作者均声明不存在利益冲突

作者贡献声明 丁芳、王菲:资料收集,整理分析数据,统计分析,撰写论文;李力、高会霞:资料收集,实验实施;戴二黑、江平:课题设计,论文指导;闫会敏:课题设计,论文审阅及修改

参 考 文 献

- [1] 姜芬,丁坤,李绍先,等. SARS-CoV-2 核酸复阳患者临床特点及不同标本核酸检测结果分析[J]. 传染病信息, 2021,34(1):20-24, 31. DOI:10.3969/j.issn.1007-8134.2021.01.004.
- [2] 贾兴旺,刘青,陈泽衍,等. 胶体金法检测血清 2019 新型冠状病毒 IgM 和 IgG 抗体的临床应用及干扰因素分析[J]. 标记免疫分析与临床, 2020,27(5):845-849. DOI:10.11748/bjmy.issn.1006-1703.2020.05.027.
- [3] Lan L, Xu D, Ye G, et al. Positive RT-PCR test results in patients recovered from COVID-19[J]. JAMA, 2020,323(15):1502-1503. DOI: 10.1001/jama.2020.2783.
- [4] Xiao AT, Tong YX, 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. DOI:10.1002/jmv.25855.
- [5] 姚令辉,苏小可,段良松,等. 郴州市新型冠状病毒肺炎确诊病例出院复阳情况报告[J]. 湘南学院学报(医学版), 2020, 22(1):47-48. DOI:10.16500/j.cnki.1673-498x.2020.01.016.
- [6] 郑倩文,车峰远,李爱香,等. 41 例新型冠状病毒肺炎患者临床特征及“复阳”结果分析[J]. 检验医学与临床, 2020,17(23):3510-3515. DOI: 10.3969/j.issn.1672-9455.2020.23.037.
- [7] 周灵,刘威,方媛媛,等. 出院后新型冠状病毒核酸复阳的新型冠状病毒肺炎患者 11 例临床特征分析[J]. 临床内科杂志, 2020,37(3):242-244. DOI:10.3969/j.issn.1001-9057.2020.03.032.
- [8] 李静,钱静,李莉,等. 天津市本土新型冠状病毒肺炎核酸检测复阳患者 12 例分析[J]. 山东医药, 2021,61(5):44-46. DOI: 10.3969/j.issn.1002-266X.2021.05.011.
- [9] 艾香英,傅晓霞,林路平,等. 30 例新型冠状病毒核酸复阳返院患者的病例特点[J]. 中国感染控制杂志, 2020,19(7):591-596. DOI: 10.12138/j.issn.1671-9638.20206748.
- [10] An J, Liao X, Xiao T, et al. Clinical characteristics of recovered COVID-19 patients with re-detectable positive RNA test[J]. Ann Transl Med, 2020, 8(17):1084. DOI: 10.21037/atm-20-5602.
- [11] Wong CL, Lei SK, Lei CI, et al. Re-positive of SARS-CoV-2 test is common in COVID-19 patients after hospital discharge. Data from high standard post-discharge quarantined patients in Macao SAR, China[J]. PeerJ, 2021, 9:e11170. DOI: 10.7717/peerj.11170.
- [12] 蒿叶霞,颜新生,杨荟荟,等. SARS-CoV-2 病毒载量预测 COVID-19 疾病严重程度的价值[J]. 检验医学, 2020,35(11):1140-1142. DOI:10.3969/j.issn.1673-8640.2020.11.013.
- [13] Gao Z, Xu Y, Guo Y, et al. A systematic review of re-detectable positive virus nucleic acid among COVID-19 patients in recovery phase[J]. Infect Genet Evol, 2020,85:104494. DOI: 10.1016/j.meegid.2020.104494.
- [14] 李新刚,关春爽,鹿星梦,等. 糖皮质激素在早期干预快速进展新型冠状病毒肺炎患者的临床研究[J]. 中国药物警戒, 2021,18(10):910-914,919. DOI:10.19803/j.1672-8629.2021.10.03.
- [15] Leneva IA, Falynskova IN, Makhmudova NR, et al. Umifenovir susceptibility monitoring and characterization of influenza viruses isolated during ARBITR clinical study[J]. J Med Virol, 2019, 91(4): 588-597. DOI: 10.1002/jmv.25358.
- [16] Chan JF, Yao Y, Yeung ML, et al. Treatment with lopinavir/ritonavir or interferon-β1b improves outcome of MERS-CoV Infection in a nonhuman primate model of common marmoset[J]. J Infect Dis, 2015, 212(12):1904-1913. DOI: 10.1093/infdis/jiv392.
- [17] 叶婵媛,张珊妍,章晓莉,等. 糖尿病对 COVID-19 疾病进展及预后的影响[J]. 中国感染控制杂志, 2021, 20(9): 788-794. DOI:10.12138/j.issn.1671-9638.20217967.
- [18] 张宇宇,耿立梅,马蕴蕾,等. 新型冠状病毒感染患者核酸复阳病因分析及相应舌苔变化[J]. 四川中医, 2020, 38(11): 9-12.
- [19] 叶碧峰,王晓光,梅建华,等. 浙江省丽水市一例输入性新型冠状病毒核酸复阳病例的全基因组序列特征[J]. 国际流行病学传染病学杂志, 2021, 48 (3): 211-214. DOI: 10.3760/cma.j.cn331340-20210219-00031.

(收稿日期:2022-04-07)