

# 七例 2019 冠状病毒病 (COVID-19) 普通型患者出院后病毒核酸随访结果

李游江<sup>1</sup>, 胡瑛瑛<sup>2</sup>, 张晓东<sup>1</sup>, 喻员员<sup>2</sup>, 李斌<sup>3</sup>, 吴建国<sup>1</sup>, 吴英萍<sup>1</sup>, 夏肖萍<sup>1</sup>, 徐键<sup>2</sup>

1. 浙江大学医学院附属第四医院检验医学中心, 浙江 义乌 322000

2. 浙江大学医学院附属第四医院妇产科, 浙江 义乌 322000

3. 浙江大学医学院附属第四医院感染科, 浙江 义乌 322000

**[摘要]** **目的:**随访研究 2019 冠状病毒病 (COVID-19) 患者在达到出院标准后病毒核酸检测结果, 为医疗机构对出院患者随访管理提供决策依据。**方法:**对浙江大学医学院附属第四医院经治疗后已符合出院标准的 COVID-19 患者采取院内继续隔离观察 7 d, 再居家隔离 4 周, 期间记录患者每日临床体征, 定期送检痰液行病毒核酸检测, 评估患者病情变化。**结果:**已符合现有出院标准的 7 例患者中有 3 例在 5~7 d 后再次出现痰液病毒核酸检测阳性, 持续阳性 2~6 d 后再次转阴; 复查患者血常规、C 反应蛋白、血生化以及胸部 CT 结果均无明显异常, 也无明显临床症状。其余 4 例患者随访 4 周, 痰液病毒核酸检测均为阴性, 未出现 COVID-19 相关临床症状, 实验室和影像学检查结果无异常。**结论:**COVID-19 患者按现有标准出院后复阳的比例较高, 建议有条件的医疗机构对满足现行出院标准的患者继续院内隔离观察 7 d 并进行连续的病毒核酸监测。



**[关键词]** 2019 冠状病毒病; 严重急性呼吸综合征冠状病毒 2; 新型冠状病毒肺炎; 出院标准; 核酸检测; 随访

**[中图分类号]** R512.99 **[文献标志码]** A

## Follow-up testing of viral nucleic acid in discharged patients with moderate type of COVID-19

LI Youjiang<sup>1</sup>, HU Yingying<sup>2</sup>, ZHANG Xiaodong<sup>1</sup>, YU Yuanyuan<sup>2</sup>, LI Bin<sup>3</sup>, WU Jianguo<sup>1</sup>, WU Yingping<sup>1</sup>, XIA Xiaoping<sup>1</sup>, XU Jian<sup>2</sup> (1. Clinical Laboratory, the Fourth Affiliated Hospital, Zhejiang University School of Medicine, Yiwu 322000, Zhejiang Province, China; 2. Department of Gynecology and Obstetrics, the Fourth Affiliated Hospital, Zhejiang University School of Medicine, Yiwu 322000, Zhejiang Province, China; 3. Department of Infection Diseases, the Fourth Affiliated Hospital, Zhejiang

收稿日期:2020-03-11 接受日期:2020-03-22 在线优先出版日期:2020-03-27

基金项目:浙江大学新型冠状病毒肺炎应急科研专项资金资助(2020XGZX064);金华市新型冠状病毒肺炎疫情应急防治科研攻关项目(2020XG-32)

第一作者:李游江(1987—),男,学士,主管技师,主要从事感染病相关临床检验诊断研究;E-mail:liyjiang26@zju.edu.cn; <https://orcid.org/0000-0002-5064-8767>

通信作者:徐键(1961—),男,博士,主任医师,博士生导师,主要从事生殖内分泌、辅助生殖技术、生育力保护等方面研究;E-mail:xuj@zju.edu.cn; <https://orcid.org/0000-0002-0307-3198>

University School of Medicine, Yiwu 322000, Zhejiang Province, China)

Corresponding author: XU Jian, E-mail: xuj@zju.edu.cn, <https://orcid.org/0000-0002-0307-3198>

**[Abstract]** **Objective:** To investigate the clinical outcome of patients with moderate type of coronavirus disease 2019 (COVID-19) after discharge by retesting viral nucleic acid. **Methods:** Seven patients with moderate COVID-19 met the discharge criteria enacted by National Health Commission were quarantined in hospital for 7 days, then continuously quarantined at home for 4 weeks after discharged. During the quarantined period, the symptoms and signs were documented, and sputum or nasal swab and feces samples were collected to test SARS-CoV-2 nucleic acid by RT-PCR method. **Results:** There was no symptoms and signs during the quarantine period in all 7 patients. However, respiratory swabs from 3 patients were confirmed positive of SARS-CoV-2 nucleic acid at 5 to 7 days after they met the discharge criteria. **Conclusion:** There is a relatively high incidence of positive viral nucleic acid in patients met the discharge criteria, and it is suggested that patients met the current discharge criteria should be quarantined in hospital for another 7 days and the follow-up viral testing is necessary.

**[Key words]** Coronavirus disease 2019; Severe acute respiratory syndrome coronavirus 2; Novel coronavirus pneumonia; Discharge criteria; Nucleic acid test; Follow-up

[J Zhejiang Univ (Med Sci), 2020,49(2):270-274.]

严重急性呼吸综合征冠状病毒2(severe acute respiratory syndrome coronavirus 2, SARS-CoV-2)感染所致2019冠状病毒病(coronavirus disease 2019, COVID-19)目前已在全球范围大流行。随着COVID-19疫情在中国的有效防控,治愈病例不断增加,对于患者预后的进一步监测及有效控制疫情再度兴起成为下一步的工作重点。

有报道,COVID-19患者出院后发现病毒核酸转阳,广东省近期出院的COVID-19患者中约14%出现核酸复检呈阳性<sup>[1]</sup>,目前无证据表明复阳患者不具有传染性。为疫情的进一步有效防控,减少出院患者可能带来的疾病传播风险,有必要评估现行出院标准在实际诊疗中应用的效果并完善对COVID-19的随访管理规范。本研究通过对浙江大学医学院附属第四医院符合《新型冠状病毒肺炎诊疗方案(试行第六版)》<sup>[2]</sup>中出院标准的COVID-19患者的跟踪随访,分析患者临床特征及病毒核酸检测结果,提出针对COVID-19出院患者的管理建议,为防控措施进一步完善提供依据。

## 1 对象与方法

### 1.1 病例纳入标准

浙江大学医学院附属第四医院感染科2020年2月11-19日符合《新型冠状病毒肺炎诊疗方案(试行第六版)》出院标准的COVID-19病例:①体温恢复正常3d以上;②呼吸道症状明显好转;③胸部影像学检查显示炎症明显吸收;④连续两次呼吸道病原核酸检测阴性(采样时间至少间隔24h)。

### 1.2 病例基本信息及临床特征

本研究共纳入病例7例,其中男性2例,女性5例,年龄24~73岁,平均年龄(53±20)岁,均为COVID-19确诊病例,从首发症状出现到确诊时间间隔为1~16d。7例患者中有2例是长期居住武汉回义乌人员,4例直接接触过武汉回义务人员,1例否认有流行病学接触史;7例均属于普通型病例,主要症状为发热、咳嗽、乏力、肌肉酸痛和咽痛等;实验室检查结果显示白细胞计数减少或正常6例,淋巴细胞计数减少6例,转氨酶结果均

正常,仅有 1 例 C 反应蛋白升高;所有病例 CT 检查结果均有斑片状磨玻璃影等典型的病毒性肺炎特征。主要的治疗方案为干扰素、口服抗病毒药物(洛匹那韦/利托那韦、阿比多尔)、抗菌治疗、吸氧治疗等,均未使用糖皮质激素。7 例患者从开始治疗到符合出院标准时间为 6~20 d(表 1)。

### 1.3 病例资料来源

纳入病例的基本信息、实验室检查结果、影像学检查结果、诊疗过程等资料均从浙江大学医学院附属第四医院电子病历系统获取。

本研究遵守国际协调理事会临床试验规范和赫尔辛基宣言,经医院伦理审查委员会审核通过(K2020030),纳入病例均签署知情同意书。

### 1.4 随访方法及监测指标

对于纳入病例发放随访调查表,要求在符合出院标准后应:①继续在医院隔离病房观察 7 d,

之后再居家隔离 4 周,外出时须佩戴口罩,与他人保持距离,减少接触;②在院内隔离期间定期采集痰液样本送 SARS-CoV-2 核酸检测,出院居家隔离后第一周、第二周、第四周到院复诊,复查痰液 SARS-CoV-2 核酸、血常规、C 反应蛋白、血生化和胸部 CT 扫描;③隔离期间每日监测体温和其他症状,如有发热、咳嗽、咽痛、乏力、肌肉酸痛等不适应立即到医院复诊,复查痰液病毒核酸。

### 1.5 SARS-CoV-2 核酸检测

采用实时荧光 RT-PCR 方法,SARS-CoV-2 核酸荧光定量 RT-PCR 检测试剂盒为中国疾病预防控制中心推荐试剂盒(上海之江生物科技有限公司),仪器为 EX2400 自动核酸提取仪(上海之江生物科技有限公司)、LightCycler 480II 实时荧光定量 PCR 仪(德国 Roche 公司),针对 SARS-CoV-2 基因组中的 *RdRP* 基因、*E* 基因和 *N* 基因进行检测,

表 1 七例 COVID-19 确诊病例流行病学史和临床特征

Table 1 Demographics and baseline characteristics of 7 patients with COVID-19

项目	病例 1	病例 2	病例 3	病例 4	病例 5	病例 6	病例 7
性别	女性	女性	女性	女性	女性	男性	男性
年龄(岁)	24	72	71	56	37	37	73
暴露情况	与武汉回义乌人员接触	与武汉回义乌人员接触	否认有暴露史	与武汉回义乌人员接触	武汉回义乌人员	武汉回义乌人员	与武汉回义乌人员接触
首发症状日期	1 月 23 日	1 月 23 日	1 月 20 日	1 月 22 日	1 月 23 日	1 月 23 日	1 月 15 日
确诊日期	2 月 2 日	1 月 30 日	2 月 6 日	1 月 23 日	1 月 26 日	1 月 26 日	1 月 28 日
符合出院标准日期	2 月 17 日	2 月 19 日	2 月 17 日	2 月 11 日	2 月 11 日	2 月 17 日	2 月 11 日
发热	是	是	是	是	否	是	是
咳嗽	否	是	是	否	否	是	是
肌肉酸痛	否	否	否	是	否	是	否
乏力	否	否	是	否	否	是	否
咽痛	是	否	否	否	是	是	否
呼吸困难	否	否	否	否	否	否	否
腹泻	否	否	否	否	否	否	否
白细胞计数正常或减少( $9.5 \times 10^9/L$ 以下)	是	否	是	是	是	是	是
淋巴细胞计数减少	是	否	是	是	是	是	否
ALT 超过 45 U/L	否	否	否	否	否	否	否
AST 超过 35 U/L	否	否	否	否	否	否	否
C 反应蛋白超过 6 mg/L	否	否	是	否	否	否	否
CT 表现典型病毒感染特征	是	是	是	是	是	是	是
出院时肺部影像	炎症明显吸收	炎症明显吸收	炎症明显吸收	炎症明显吸收	炎症明显吸收	炎症明显吸收	炎症明显吸收
鼻导管氧气支持	否	是	是	否	否	否	是
抗病毒药物	是	是	是	是	是	是	是
抗菌药物	否	是	否	否	否	是	否
糖皮质激素	否	否	否	否	否	否	否

阳性判读标准参照试剂说明书。样本采集、处理、实验室操作流程均严格按照试剂盒说明书和WHO实时荧光RT-PCR推荐的操作规程,出现可疑结果时通知临床重新采样复查。

## 2 结果

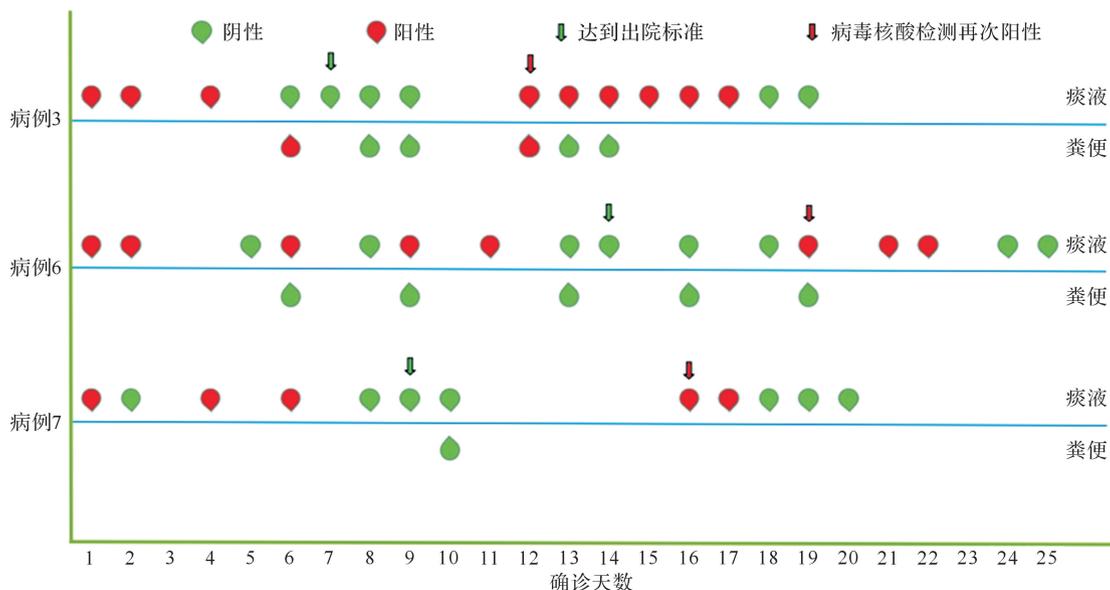
所有病例均积极配合出院后随访计划。病例3在符合出院标准后第5天复查痰液SARS-CoV-2核酸阳性,并且持续阳性6d,复阳后第7天痰液核酸转阴;病例6在符合出院标准后第5天复查痰液SARS-CoV-2核酸阳性,并且持续阳性4d,复阳后第7天复查痰液核酸转阴;病例7在符合出院标准后第7天复查痰液SARS-CoV-2核酸阳性,持续阳性2d,复阳后第3天痰液检测转阴(图1)。以上3个病例复查血常规、C反应蛋白、血生化以及胸部CT结果均无明显异常,也未出现临床症状。其余4例患者随访截至3月19日均已满4周,痰液病毒核酸检测均为阴性,未出现COVID-19相关临床症状,实验室和影像学检查结果无异常。

## 3 讨论

关于COVID-19出院患者核酸复阳相关文献资料有限,以个案居多。2020年2月25日,广东省疾病预防控制中心宋铁称广东省内有14%的出

院患者出现复阳现象<sup>[1]</sup>。2020年2月27日,Lan等<sup>[3]</sup>发现在对4例已治愈的COVID-19医护人员复诊中,4例均出现咽拭子核酸检测复阳的现象。本研究中7例符合出院标准的COVID-19患者在后期随访中有3例再次出现痰液病毒核酸检测阳性,病毒核酸转阳的时间间隔为5~7d,转阳比例为3/7。

符合出院标准的患者出现核酸复阳可能存在三种情况。一是样本采集不当,从目前报道咽拭子标本首次SARS-CoV-2核酸阳性率仅30%~50%,痰液阳性率高于鼻拭子,两者均高于口拭子<sup>[4]</sup>,可以通过采集患者深部痰液、肺泡灌洗液,增加粪便送检、多次连续送检等方法有效减少此类假阴性结果。在本研究中,病例3和病例6在核酸复阳前已连续送检4次痰液,2次粪便样本;病例7已连续送检3次痰液,1次粪便样本,检测结果均为阴性,提示3例患者核酸复阳因采样不当造成假阴性可能性不大。第二种情况是患者体内病毒并未完全清除,当体内病毒载量已处在极低的水平时,相关部位采集不到病毒或采集到的病毒量太少,低于检测试剂盒检测限,检测结果也会阴性。当机体免疫力发生变化,可能出现病毒再次低载量地生长,出现核酸检测复阳情况。第三种情况是已经治愈患者因再次接触到病毒传染源,发生二次感染,引发COVID-19。在一项关于



SARS-CoV-2: 严重急性呼吸综合征冠状病毒 2。

图1 三例符合出院标准后痰液SARS-CoV-2核酸复阳病例历次核酸检测结果

Figure 1 Recurrence of SARS-CoV-2 nucleic acid in 3 patients after discharge

COVID-19 的早期研究中发现,16 例经治疗约 10 d 的 COVID-19 患者,血清特异性抗体 IgM 和 IgG 的阳性率分别是 50% (8/16) 和 81% (13/16), 治疗后第 15 天特异性抗体 IgM 和 IgG 的阳性率分别高达 81% (13/16) 和 100% (16/16)<sup>[5]</sup>, 说明 COVID-19 患者在疾病早期已普遍产生保护性特异性抗体。另一项关于 SARS-CoV 的研究表明, 在 SARS 患者中, 特异性的 IgG 抗体可在体内持续 12 年<sup>[6]</sup>。这些研究均提示, SARS-CoV-2 感染者康复后体内存在保护性的特异性抗体, 并且可保持长时间的免疫力, 短期内发生二次感染的可能性非常小。本研究中 3 例病毒核酸检测复阳患者在后期的随访中均未出现临床症状, 胸部 CT 检查结果也无新的进展, 说明这 3 例核酸复阳患者疾病复发的可能性不大。

SARS-CoV-2 传播力强, 传播速度快, 老年人和有慢性基础疾病者预后较差<sup>[7]</sup>。目前所见传染源均是 COVID-19 患者, 无症状病毒携带者也可能成为传染源。本研究结果说明在现行出院标准下, 可能仍有一定比例的出院患者是病毒携带者。此类复阳患者, 是否也是传染源可能需从两方面来考虑, 一是复阳患者体内病毒核酸载量的高低; 二是复阳患者体内的核酸是病毒残留片段, 还是病毒仍在活跃复制。在未有明确证据证明此类出院患者不具备疾病传播性前, 若是在患者出院后未进行科学的随访和严格隔离, 可能会增加疾病传播的风险。

鉴于本研究中在现行出院标准下, 出院患者核酸再次转阳率高, 3 例患者核酸复阳时间均在 5~7 d, 我们提出以下建议: 一是可能需要重新评估现行的出院标准中“连续两次呼吸道分泌物核酸检测阴性(至少间隔 1 d)”的适宜性, 是否可以增加连续检测阴性的天数或间隔时间; 二是在有出院标准下, 在有条件的地区符合出院标准的患者可在定点医院继续隔离观察 7 d, 并连续监测痰液核酸检测结果。但是, 本研究样本量较小, COVID-19 患者出院后病毒核酸复阳的概率及其对疾病传播的风险仍有待进一步研究。

## 参考文献

[1] 广东省政府新闻办疫情防控第三十一场新闻发布

会[EB/OL]. (2020-02-25) [2020-02-25]. [http://gdio.southcn.com/g/2020-02/25/content\\_190429333.htm](http://gdio.southcn.com/g/2020-02/25/content_190429333.htm).

The 31st press conference on epidemic prevention and control from Guangdong Provincial Government Information Office[EB/OL]. (2020-02-25) [2020-02-25]. [http://gdio.southcn.com/g/2020-02/25/content\\_190429333.htm](http://gdio.southcn.com/g/2020-02/25/content_190429333.htm). (in Chinese)

[2] 中华人民共和国国家卫生健康委员会办公厅, 国家中医药管理局办公室. 新型冠状病毒感染的肺炎诊疗方案(试行第六版)[A/OL]. 国卫办医函[2020]145号. (2020-02-18) [2020-02-28]. <http://www.nhc.gov.cn/yzygj/s7653p/202002/8334a8326dd94d329d351d7da8aefc2.shtml>.

General Office of National Health Commission of the People's Republic of China, Office of National Administration of Traditional Chinese Medicine. Diagnosis and treatment of novel coronavirus pneumonia (trial version 6) [A/OL]. No. 145 [2020] of the General Office of the National Health Commission. (2020-02-18) [2020-02-28]. <http://www.nhc.gov.cn/yzygj/s7653p/202002/8334a8326dd94d329d351d7da8aefc2.shtml>. (in Chinese)

[3] LAN L, XU D, YE G, et al. Positive RT-PCR test results in patients recovered from COVID-19[J/OL]. **JAMA**, 2020; e202783. DOI: 10.1001/jama.2020.2783.

[4] CHAN J F W, YUAN S F, 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. DOI: 10.1016/S0140-6736(20)30154-9.

[5] ZHANG W, DU RH, 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. DOI: 10.1080/22221751.2020.1729071.

[6] YANG Y, YANG M, SHEN C, et al. Laboratory diagnosis and monitoring the viral shedding of 2019-nCoV infections[J/OL]. **medRxiv**, 2020. DOI: 10.1101/2020.02.11.20021493.

[7] LIU K, FANG Y Y, DENG Y, et al. Clinical characteristics of novel coronavirus cases in tertiary hospitals in Hubei Province[J]. **Chin Med J (Engl)**, 2020. DOI: 10.1097/CM9.0000000000000744.

[本文审编 徐凯进 沈敏余方]

# 《浙江大学学报(医学版)》稿约

《浙江大学学报(医学版)》是由中华人民共和国教育部主管、浙江大学主办、浙江大学出版社出版的综合性医药学学术刊物,登载医学、药学、卫生学、生物医学及相关学科论文,主要读者对象为从事医学、药学、生物学等方面的教学、科研、临床工作人员。目前为双月刊。

本刊创办于1958年,是中华人民共和国早期创办的期刊之一。本刊将秉承立足医学前沿、弘扬求是学风的宗旨,敏锐捕捉、科学甄别、及时传播医学创新和转化成果,悉心育人、谨慎著文,致力于中国医药学基础研究领域的知识创新和临床诊疗水平的提高。

## 1 征稿范围

本刊设有述评、指南与实践、专题报道、原著、meta分析、综述、会议亮点、学术动态、消息等栏目,征稿内容包括医学、药学、卫生学、生物医学领域相关问题的热点评论,实验研究、临床研究、转化医学研究成果,国内外学术会议报道和期刊论文荟萃等。

## 2 投稿要求

2.1 作者投稿通过编辑部邮箱(zdxbyxb@zju.edu.cn)或“作者在线投稿”系统([http://www.zjujournals.com/journalx\\_zjuyxb/authorLogOn.action](http://www.zjujournals.com/journalx_zjuyxb/authorLogOn.action))均可。原著需提供作者单位推荐信,注明单位或科室对稿件的审评意见以及无一稿两投、不涉及保密、署名无争议等事项。

2.2 稿件首页内容包括题名,每位作者的姓名、出生年份、学位、专业技术职称、工作单位及科室,第一作者和通信作者的姓名及其通信地址、电话、电子邮箱、开放研究者与贡献者身份识别码(ORCID)。

2.3 论文所涉及的课题如取得国家或部、省级以上基金或攻关项目资助,请标注基金项目全称以及基金编号,并附课题标书首页扫描件。

2.4 本刊对重大研究成果将使用“快速通道”,论文将在最短时间内发表。凡要求以“快速通道”发表的论文,作者应提供关于论文创新性的书面说明和查新报告。

2.5 编辑部收到稿件后通过电子邮箱返回稿件编号回函。接到本刊回函3个月后未接到稿件处理通知,系该稿仍在审阅中。作者若欲改投他刊,请先与编辑部联系。切勿一稿两投,另有约定者除外。一旦发现一稿两投,立即退稿;而一旦发现一稿两用,本刊将刊登该文系重复发表的声明,并拒绝该文第一作者的其他来稿。

2.6 本刊采用同行评议审稿制度,录用稿件至少需两位同行专家审稿通过。若对审稿意见有异议可以书面形式提出。

2.7 来稿文责自负。根据《中华人民共和国著作权法》,结合本刊具体情况,编辑部对稿件作必要的文字修改和删节,并征得作者同意。凡涉及原意的重大修改,则提请作者考虑。修改稿逾期两个月不返回者,按自动退稿处理。

2.8 稿件一经接受拟刊用,由全部作者亲笔签署论文著作权授权协议书,授权该论文复制、发行、翻译、汇编等专有使用权为《浙江大学学报(医学版)》编辑部所有。未经编辑部同意,该发表论文包括版式不得转载他处。