

不同严重程度新型冠状病毒肺炎患者 肛拭子核酸检测阳性率及临床特点分析

徐彩云¹ 宋甲富² 刘素霞¹ 郑慧¹ 康秀文¹ 李勇¹ 徐慧玲¹ 刘克喜¹

¹连云港市第一人民医院重症医学科,江苏连云港 222061; ²连云港市第一人民医院呼吸科,江苏连云港 222061

通信作者:刘克喜, Email: liukexi2006@163.com

【摘要】目的 分析不同病情严重程度新型冠状病毒肺炎(简称新冠肺炎)患者肛拭子标本 2019 新型冠状病毒(2019-nCoV)核酸检测阳性率及临床特点。**方法** 回顾性分析 2020 年 2 月至 3 月连云港市第一人民医院收治的 18 例新冠肺炎确诊患者临床资料,按病情严重程度分为普通型组(11 例)和危重症组(7 例)。分析并比较两组性别、年龄、流行病学特点、入院后发热时间、有无基础疾病、入院及 2 次咽拭子 2019-nCoV 核酸检测阴性后肛拭子阳性率的差异。**结果** 两组性别、年龄和入院后发热时间及有无基础疾病等差异均无统计学意义。危重症组入院时肛拭子 2019-nCoV 核酸阳性例数明显多于普通型组(例:4 比 1, $P=0.047$), 2 次咽拭子核酸检测阴性后,危重症组肛拭子阳性例数仍多于普通型组(例:2 比 0),但差异无统计学意义($P=0.137$);危重症组非本地感染者较普通型组明显增多(例:4 比 0, $P=0.011$),4 例非本地感染者均有武汉旅居史。**结论** 肛拭子 2019-nCoV 核酸阳性可能预示更严重的病情,仅仅以两次咽拭子核酸阴性作为危重症患者转出隔离病房标准可能有风险;在武汉感染后返回当地的患者病情可能更严重。

【关键词】 新型冠状病毒肺炎; 肛拭子; 病情严重程度

基金项目:江苏省连云港市新冠肺炎应急防治科技专项(SF2009)

DOI: 10.3760/cma.j.cn121430-20200611-00631

Analysis of the positive rate of anal swab nucleic acid test and clinical characteristics in patients with different severity of coronavirus disease 2019

Xu Caiyun¹, Song Jiayu², Liu Suxia¹, Zheng Hui¹, Kang Xiwen¹, Li Yong¹, Xu Huiling¹, Liu Kexi¹

¹Department of Intensive Care Medicine, the First People's Hospital of Lianyungang City, Lianyungang 222061, Jiangsu, China; ²Department of Respiratory, the First People's Hospital of Lianyungang City, Lianyungang 222061, Jiangsu, China
Corresponding author: Liu Kexi, Email: liukexi2006@163.com

【Abstract】 Objective To compared the positive rate of anal swab nucleic acid test and clinical characteristics of critical and general coronavirus disease 2019 (COVID-19) patients. **Methods** Clinical data of 18 patients with COVID-19 admitted to the First People's Hospital of Lianyungang City from February to March 2020 were retrospectively analyzed. The patients were divided into general group ($n = 11$) and critical ill group ($n = 7$) according to the severity of the disease. The differences of gender, age, epidemiological characteristics, fever duration after admission, underlying disease, positive rate of anal swab nucleic acid test at admission and two times of negative pharyngeal swab test were compared between the two groups. **Results** There were no significant differences in gender, age, fever duration after admission or underlying disease between the two groups. The number of anorectal swab positive cases in critically ill group was significantly higher than that in general group (cases: 4 vs. 1, $P = 0.047$). After two negative pharyngeal swab nucleic acid test, the number of anal swab positive cases in critical illness group was still higher than that in general group (cases: 2 vs. 0), but the difference was not statistically significant ($P = 0.137$). The number of non-local infection in critical ill group was significantly higher than that in general group (cases: 4 vs. 0, $P = 0.047$). All of the 4 non-local infected patients had a history of living in Wuhan. **Conclusions** The patients with anorectal swab nucleic acid positive may have a more serious condition. It may be a risk to transfer ill patients out of the isolation ward by the criteria of only two times of negative pharyngeal swab nucleic acid test. Patients returning to our city after infection in Wuhan may be more serious.

【Key words】 Coronavirus disease 2019; Anal swab; Severity

Fund program: Emergency Prevention and Control Technology Special Project of Coronavirus Disease 2019 in Lianyungang of Jiangsu Province of China (SF2009)

DOI: 10.3760/cma.j.cn121430-20200611-00631

依据国家卫生健康委员会公布的《新型冠状病毒感染的肺炎诊疗方案(试行第四版)》^[1],新型冠状病毒感染的肺炎(简称新冠肺炎)患者临床症状明显好转、

体温恢复正常 3 d 以上、且连续 2 次呼吸道 2019 新型冠状病毒(2019-nCoV)核酸检测阴性,可解除隔离出院或根据病情转至相应科室治疗其他疾病。然

而,目前对于新冠肺炎的了解还不全面,部分患者多次核酸检测阴性后确诊^[2];还有部分患者达到出院标准,随后粪便 2019-nCoV 核酸复阳^[3-4]。因此,为防止复阳,《新型冠状病毒肺炎诊疗方案(试行第七版)》^[5]开始建议患者出院后进行 14 d 隔离管理和健康状况监测。虽然各版诊疗方案推荐的出院标准中核酸检测标本为痰、鼻及咽拭子等,但同时方案也提醒我们:由于在粪便及尿液中可分离到 2019-nCoV,应注意粪便及尿液对环境污染造成气溶胶感染或接触传播。现有的证据还不能排除粪便传播,有研究显示,粪便的排毒时间更长^[6]。提示:按照呼吸道标本 2 次核酸检测阴性标准出院或转出隔离病房有一定风险。因此,需要明确哪些患者粪便带毒时间更长,并联合其他标本进行核酸检测。新冠肺炎疫情期间,本院负责连云港市轻型以外新冠肺炎患者的收治。本研究通过回顾性分析本院收治的 18 例新冠肺炎患者的临床资料,比较重型、危重型与普通型患者肛拭子阳性率及其他临床特点的差异,以期为新冠肺炎的防治提供一定依据。

1 资料与方法

1.1 研究对象:选择 2020 年 2 月至 3 月本院收治的 18 例新冠肺炎确诊患者,诊断依据《新型冠状病毒感染的肺炎诊疗方案(试行第四版)》标准^[1]。

1.2 研究分组:将确诊患者按《新型冠状病毒感染的肺炎诊疗方案(试行第四版)》^[1]分为普通型组(11 例)和危重症组(重型/危重型,7 例)。

1.3 伦理学:本研究符合医学伦理学标准,并经医院伦理委员会批准(审批号:LW-20200630001),对于患者采取的治疗及检测均参照新冠肺炎实时诊疗方案。

1.4 指标收集:分析并比较不同严重程度两组患者性别、年龄(≥65 岁或<65 岁)、流行病学特点(本地感染、非本地感染)、入院后发热时间(≥3 d 或<3 d)、有无基础疾病,以及入院和 2 次咽拭子 2019-nCoV 核酸检测阴性后肛拭子病毒核酸阳性的差异。

1.5 统计学方法:使用 SPSS 20.0 统计软件分析数

据,计数资料以频数表示,采用 Fisher 精确概率检验, $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

表 1 结果显示,两组性别、年龄和入院后发热时间、有无基础疾病比较差异均无统计学意义(均 $P > 0.05$)。危重症组入院时肛拭子 2019-nCoV 核酸检测阴性例数明显多于普通型组($P < 0.05$),2 次咽拭子核酸检测阴性后,危重症组 2019-nCoV 肛拭子阳性例数仍多于普通型组,但差异无统计学意义($P > 0.05$);危重症组非本地感染者较普通型组更多($P < 0.05$),4 例非本地感染患者均有武汉旅居史。

3 讨论

新冠肺炎已全球流行,病原体为 2019-nCoV,虽然目前已有大量临床报道,但人们对其了解仍很有限。人体多部位标本中均可检测出 2019-nCoV,但各部位标本检测阳性率不同。有研究表明,呼吸道标本中,阳性率最高的是痰标本,其次是咽拭子;血标本阳性率明显低于呼吸道标本^[7]。也有研究表明,确诊的新冠肺炎患者在治疗过程中复查 2019-nCoV 核酸,粪便与咽拭子标本的阳性率相当,且粪便标本 2019-nCoV 核酸阳性率与咽拭子标本重叠较少,可作为呼吸道标本的补充,进一步提高病毒检出率^[8]。更有研究者进一步统计分析发现,呼吸道以外的标本中,肛拭子 2019-nCoV 核酸检测阴性率很高,超过了血标本核酸阳性率;血液和粪便中 2019-nCoV 核酸阳性患者病情严重程度远高于阴性者^[9]。说明肺外标本的核酸检测不仅能作为呼吸道标本检测的补充,也可预示疾病的严重程度。这一点与本研究结果相似,本研究危重症组入院时肛拭子 2019-nCoV 核酸阳性患者较普通型组更多,差异有统计学意义,这可能与危重患者病毒载量更高有关。虽然本院所有患者均成功出院,但总体而言,危重症组患者需要耗费更多的医疗资源,若能尽早发现重症患者,优化管理,可减少不必要的医疗资源浪费。

在成人新冠肺炎患者中,咽拭子、肛拭子、血标本均有 2019-nCoV 核酸检测阴性,且在疾病晚期肛

表 1 普通型组及危重症组新型冠状病毒肺炎患者临床特点及肛拭子核酸阳性情况比较

组别	例数 (例)	性别(例)		年龄(例)		流行病学特点(例)		发热时间(例)		基础疾病(例)		入院时肛拭子 核酸检测(例)		2 次咽拭子阴性后 肛拭子核酸检测(例)	
		男性	女性	≥65 岁	<65 岁	非本地感染	本地感染	≥3 d	<3 d	有	无	阳性	阴性	阳性	阴性
普通型组	11	6	5	1	10	0	11	5	6	1	10	1	10	0	11
危重症组	7	6	1	1	6	4	3	2	5	2	5	4	3	2	5
P 值		0.316		1.000		0.011		0.637		0.528		0.047		0.137	

注:两组间比较采用 Fisher 精确概率检验

拭子的阳性率超过了咽拭子^[10]。多项研究表明,成人新冠肺炎患者肛拭子带毒时间长,部分患者咽拭子转阴后粪便核酸检测仍阳性^[3-4]。这在婴幼儿中也有相似发现,1例3月龄新冠肺炎患儿的个案报道显示,发病14d鼻咽拭子2019-nCoV核酸检测均已阴性,而肛拭子至28d仍为阳性^[6]。本研究危重症组在2次咽拭子核酸检测阴性后仍有少数患者肛拭子2019-nCoV核酸检测呈阳性,其中1例危重患者鼻咽拭子多次阴性后肛拭子检测仍为阳性。这一现象对于我们制定转出和出院决定有一定指导意义,对于出院患者进行医学观察,转出患者采取单间隔离,将有助于降低风险。儿童患者肛拭子阳性率高^[11],但重症比例远低于成人,这可能与儿童无症状和轻症及迅速缓解的比例大有关。

研究显示,越具有进化优势的病原体对宿主造成的危害越小,因为毒性小才能最大限度传播自身,才有利于病原体的长期传播^[12]。冠状病毒同样如此,目前的数据表明,2019-nCoV比急性呼吸综合征冠状病毒(SARS-CoV)毒性弱,但传播力强^[13]。埃博拉病毒(致死率可高达90%)和中东呼吸综合征冠状病毒(致死率约40%)致死率高,但传播能力均远低于2019-nCoV。本研究显示,普通型组与危重症组流行病学特点比较差异有统计学意义,危重症组非本地获得感染(武汉)者更多,而接触武汉返回当地感染的患者病情相对轻。虽然没有文献支持,但众所周知,2019-nCoV在传播过程中毒性逐渐减弱,重症患者逐渐减少,无症状感染者比例增加。

本研究也有不足之处,首先,由于本院仅负责救治普通至危重型患者,对于数量更庞大的轻型患者未纳入研究,导致研究病例数量少,结果不全面,研究结论不能推导至所有患者。关于肛拭子2019-nCoV核酸检测阳性时间长是否代表具有传染性和需要更长时间的隔离并无结论。本研究结果仅提供一种临床管理思路和方向。

利益冲突 所有作者均声明不存在利益冲突

参考文献

[1] 国家卫生健康委员会. 新型冠状病毒感染的肺炎诊疗方案(试行第四版)[EB/OL]. (2020-01-27) [2020-05-30]. <http://www.nhc.gov.cn/xcs/zhengcwj/202001/4294563ed35b43209b31739bd0785e67.shtml>. National Health Commission of the People's Republic of China. Diagnosis and treatment of pneumonia caused by 2019 novel coronavirus (trial version 4) [EB/OL]. (2020-01-27) [2020-05-30]. <http://www.nhc.gov.cn/xcs/zhengcwj/202001/4294563ed35b43209b31739bd0785e67.shtml>.

[2] 张晨,董红,任玮,等. 五次鼻咽拭子核酸检测阴性的新型冠状病毒肺炎确诊病例一例[DB/OL]. 中国临床案例成果数据库,

2020(2020-03-03) [2020-04-15]. DOI: 10.3760/ema.j.emer.2020.e00009.

Zhang C, Dong H, Ren W, et al. A confirmed case of COVID-19 with 5 times of 2019-nCoV RT-PCR test in nasopharyngeal swabs all showed negative [DB/OL]. Chin Med Care Repository, 2020(2020-03-03) [2020-04-15]. DOI: 10.3760/ema.j.emer.2020.e00009.

[3] 任彬彬,陈海君,张德和,等. 新型冠状病毒肺炎恢复期咽拭子核酸检测阴性但粪便检测阳性三例分析[J]. 中华临床感染病杂志, 2020, 13(1): 33-35, 38. DOI: 10.3760/ema.j.issn.1674-2397.2020.01.008.

Ren BB, Chen HJ, Zhang DH, et al. Three cases of COVID-19 with viral nucleic acid negative in pharynx swab and positive in stool specimens during recovery period [J]. Chin J Clin Infect Dis, 2020, 13(1): 33-35, 38. DOI: 10.3760/ema.j.issn.1674-2397.2020.01.008.

[4] 杨智炜,李干文,戴小灵,等. 新型冠状病毒肺炎咽拭子核酸检测转阴但粪便核酸检测仍阳性三例[J]. 中华消化杂志, 2020, 40(2): 77-79. DOI: 10.3760/ema.j.issn.0254-1432.2020.02.002.

Yang ZW, Li GW, Dai XL, et al. Three cases of novel coronavirus pneumonia with viral nucleic acids still positive in stool after throat swab detection turned negative [J]. Chin J Dig, 2020, 40(2): 77-79. DOI: 10.3760/ema.j.issn.0254-1432.2020.02.002.

[5] 国家卫生健康委员会. 新型冠状病毒肺炎诊疗方案(试行第七版)[EB/OL]. (2020-03-04) [2020-05-30]. <http://www.nhc.gov.cn/xcs/zhengcwj/202003/46c9294a7dfe4cef80dc7f5912eb1989.shtml>. National Health Commission of the People's Republic of China. Diagnosis and treatment protocol for coronavirus disease 2019 (trial version 7) [EB/OL]. (2020-03-04) [2020-05-30]. <http://www.nhc.gov.cn/xcs/zhengcwj/202003/46c9294a7dfe4cef80dc7f5912eb1989.shtml>.

[6] Fan QH, Pan Y, Wu QC, et al. Anal swab findings in an infant with COVID-19 [J]. Pediatr Investig, 2020, 4(1): 48-50. DOI: 10.1002/ped4.12186.

[7] 陈晴晴,何军,俞俊岭,等. 安徽省 COVID-19 病例临床标本检测分析[J]. 中华实验和临床病毒学杂志, 2020, 34(4): 382-384. DOI: 10.3760/ema.j.cn112866-20200304-00042.

Chen QQ, He J, Yu JL, et al. Detection and analysis of clinical specimens of COVID-19 in Anhui province [J]. Chin J Exp Clin Virol, 2020, 34(4): 382-384. DOI: 10.3760/ema.j.cn112866-20200304-00042.

[8] 李波,张浩,李伯安,等. 新型冠状病毒肺炎病例粪便及咽拭子核酸平行检测结果比对分析[J/OL]. 中华实验和临床病毒学杂志, 2020, 34 [2020-04-04]. DOI: 10.3760/ema.j.cn112866-20200303-00041. [优先发表].

Li B, Zhang H, Li BA, et al. The comparison of nucleic acid detections between throat swab and stool specimens in SARS-CoV-2 infection patients [J/OL]. Chin J Exp Clin Virol, 2020, 34 [2020-04-04]. [published online ahead of print April 3, 2020].

[9] Chen WL, Lan Y, Yuan XZ, et al. Detectable 2019-nCoV viral RNA in blood is a strong indicator for the further clinical severity [J]. Emerg Microbes Infect, 2020, 9: 469-473.

[10] 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.

[11] Yang ZD, Zhou GJ, Jin RM, et al. Clinical and transmission dynamics characteristics of 406 children with coronavirus disease 2019 in China: a review [J]. J Infect, 2020, 81(2): e11-e15. DOI: 10.1016/j.jinf.2020.04.030.

[12] 钟江. 病原体毒力的进化[J]. 国外医学微生物学分册, 2003, 26(5): 1-4. DOI: 10.3969/j.issn.1673-6184.2003.05.001.

Zhong J. Evolution of virulence of pathogens [J]. Foreign Med (Microbiology Section), 2003, 26(5): 1-4. DOI: 10.3969/j.issn.1673-6184.2003.05.001.

[13] 田怀玉. 2019-nCoV: 来自冠状病毒的新挑战[J]. 中华预防医学杂志, 2020, 54(3): 235-238. DOI: 10.3760/ema.j.issn.0253-9624.2020.03.002.

Tian HY. 2019-nCoV: new challenges from coronavirus [J]. Chin J Prevent Med, 2020, 54(3): 235-238. DOI: 10.3760/ema.j.issn.0253-9624.2020.03.002.

(收稿日期: 2020-06-11)