

奥密克戎变异株咽拭子核酸持续阳性患者临床特点及肛拭子核酸检测分析

王贤华¹ 刘丁² 陈东风³ 黄富灵¹ 唐晓辉¹ 龙玲¹ 郑秀惠¹

¹陆军军医大学大坪医院妇产科,重庆 400042; ²陆军军医大学大坪医院疾病预防控制中心,重庆 400042; ³陆军军医大学大坪医院消化内科,重庆 400042

通信作者:郑秀惠, Email: lph1972@163.com

【摘要】目的 分析新型冠状病毒(新冠病毒)奥密克戎变异株咽拭子核酸持续阳性的无症状和轻型感染患者的临床特点及肛拭子核酸检测结果,为疫情防控提供参考依据。**方法** 收集2022年5月1日至24日在上海国际会展中心方舱医院陆军军医大学大坪医院管理病区收治的93例入组前咽拭子核酸持续阳性的新冠病毒奥密克戎变异株感染者的资料,对其性别、年龄、基础疾病、疫苗接种、临床症状、病毒感染与肛门采样间隔时间、住院时间、咽拭子和肛拭子核酸检测结果及转阴时间进行分析。**结果** 共纳入93例新冠病毒奥密克戎变异株感染者,其中男性30例(32.3%),女性63例(67.7%);年龄8~72岁,平均(46.0±16.0)岁;完成2~3剂疫苗接种者65例(69.9%),接种1剂疫苗和未接种者分别为2例(2.1%)和26例(28.0%);存在基础疾病者20例(21.5%),其中高血压[13例(14.0%)]及2型糖尿病[6例(6.5%)]最常见。无症状感染者24例(25.8%);轻型感染者69例(74.2%),以咳嗽[50例(53.8%)]和咽痛[28例(30.1%)]等呼吸道症状为主,仅6例(6.5%)出现消化道症状(5例为单纯腹泻,1例为腹泻伴呕吐)。在病毒感染第8~16天[平均(11.55±2.27)d]同期采集咽拭子和肛拭子,咽拭子核酸阳性者79例(85.0%),肛拭子核酸阳性者5例(5.4%)。所有患者咽拭子核酸转阴时间为(14.7±2.9)d,肛拭子阳性患者的咽拭子核酸转阴时间为(14.2±1.9)d;所有患者的平均住院时间为(16.7±2.9)d。**结论** 新冠病毒奥密克戎变异株核酸持续阳性的感染者中轻型多于无症状感染,临床表现主要为咳嗽、咽痛等上呼吸道症状,消化道传播的风险较低,消化道症状与病毒RNA在消化道中存在的相关性尚不确定。

【关键词】 新型冠状病毒; 奥密克戎变异株; 肛拭子; 咽拭子; 临床特征

基金项目: 重庆市卫生健康委项目(2022wsjk119)

DOI: 10.3760/cma.j.cn121430-20220802-00706

Clinical characteristics in patients with persistent positive pharyngeal swab of omicron variant and analysis on nucleic acid testing of anal swabs

Wang Xianhua¹, Liu Ding², Chen Dongfeng³, Huang Fuling¹, Tang Xiaohui¹, Long Ling¹, Zheng Xiuhui¹

¹Department of Gynecology and Obstetrics, Daping Hospital, Army Medical University (Third Military Medical University), Chongqing 400042, China; ²Department of Disease Prevention and Control, Daping Hospital, Army Medical University (Third Military Medical University), Chongqing 400042, China; ³Department of Gastroenterology, Daping Hospital, Army Medical University (Third Military Medical University), Chongqing 400042, China

Corresponding author: Zheng Xiuhui, Email: lph1972@163.com

【Abstract】 Objective To analyze the clinical characteristics in patients with persistent positive pharyngeal swab of 2019 novel coronavirus Omicron variant and results of nucleic acid testing of anal swabs to provide basis for prevention and control measures. **Methods** This study included 93 patients whose pharyngeal swab nucleic acid test were persistent positive and admitted to the ward of Daping Hospital in the National Exhibition and Convention Center (Shanghai) Makeshift Hospital from May 1 to May 24, 2022. The gender, age, underlying diseases, vaccination status, clinical symptoms, interval between infection onset and anal sampling, length of hospital stay, the nucleic acid test result of pharyngeal swabs and anal swabs and the time turning negative were collected and analyzed. **Results** The age of 93 patients ranged from 8 to 72 years old with a median of (46.0±16.0) years old. Among them, 30 cases (32.3%) were male and 63 cases (67.7%) were female. Sixty-five patients (69.9%) received 2-3 shots of vaccine, 2 patients (2.1%) received 1 shot, and 26 patients (28.0%) did not receive any vaccination. Twenty patients (21.5%) had underlying diseases, of which hypertension (13 cases, 14.0%) and type 2 diabetes mellitus (6 cases, 6.5%) were the most common. Twenty-four patients (25.8%) had asymptomatic infection and the rest (69 cases, 74.2%) had mild symptoms. Cough (50 cases, 53.8%) and sore throat (28 cases, 30.1%) were the most common clinical manifestations of the upper respiratory tract in these patients. Only 6 patients (6.5%) had gastrointestinal symptoms (including diarrhea in 5 patients and diarrhea with vomiting in 1 patient). Pharyngeal and anal swabs were collected simultaneously from all 93 patients at 8-16th days [(11.55±2.27) days] after 2019 novel coronavirus Omicron variant infection. The pharyngeal swabs were

positive in 79 patients (85.0%) and the anal swabs were positive in 5 patients (5.4%). The time of pharyngeal swabs turning negative was (14.7 ± 2.9) days, and that of anal swab turning positive was (14.2 ± 1.9) days. The median length of hospital stay was (16.7 ± 2.9) days. **Conclusions** In patients with persistent positive nucleic acid of the 2019 novel coronavirus Omicron variant, there were more mild infection than asymptomatic. The upper respiratory tract symptoms such as cough and sore throat were the most. The likelihood of transmission of 2019 novel coronavirus Omicron variant through the digestive tract may be low. The correlation between gastrointestinal symptoms and 2019 novel coronavirus Omicron variant RNA in the digestive tract is uncertain.

【Key words】 2019 novel coronavirus; Omicron variant; Anal swab; Pharyngeal swab; Clinical characteristic

Fund program: Project of Chongqing Health Commission (2022wsjk119)

DOI: 10.3760/cma.j.cn121430-20220802-00706

新型冠状病毒(新冠病毒)奥密克戎变异株自2021年11月在南非被首次报道后,目前已成为全球优势流行株^[1],该变异株具有传染性高和致病力低的特点^[2]。有研究显示,既往新冠病毒肛拭子检测阳性率接近咽拭子,病毒可在消化道内长时间存在,即使咽拭子转阴后粪便中仍可呈阳性,可作为呼吸道标本检测的补充,用于判断患者病情严重程度及指导疫情防控^[3-4]。近期出现的奥密克戎变异株的传播力、抗体抗性、免疫逃逸等能力均有所增强^[5],可通过气溶胶和飞沫传播,但是否能通过消化道传播目前未见报道。鉴于不同病毒株对组织器官的相对倾向性可能有所不同^[6],本文对上海国际会展中心方舱医院收治的93例感染新冠病毒且咽拭子核酸持续阳性者的临床特征及肛拭子检测结果进行分析,旨在为疫情防控与临床诊治提供参考依据。

1 资料与方法

1.1 一般资料:纳入2022年5月1日至24日上海国际会展中心方舱医院陆军军医大学大坪医院管理病区收治的93例入组前咽拭子核酸持续阳性的新冠病毒无症状和轻型感染者。所有感染者均按照国家卫健委制定的《新型冠状病毒肺炎诊疗方案(试行第九版)》诊断标准^[7],住院期间每日进行咽拭子核酸检测,咽拭子阳性超过本病区平均住院时间(7 d),即 ≥ 8 d,定义为核酸持续阳性。

出院标准:体温恢复正常3 d以上,呼吸道临床症状明显好转,连续2次咽拭子新冠病毒核酸N基因和ORF基因Ct值均 ≥ 35 〔荧光定量聚合酶链反应(quantitative polymerase chain reaction, qPCR),界限值为40,采样时间至少间隔24 h〕。

本研究符合医学伦理学标准,经陆军特色医学中心伦理委员会批准(审批号:2022第122-01号)。

1.2 治疗措施:根据试行第九版诊疗方案对无症状及轻型感染者实行集中隔离管理,隔离期间做好对症治疗和病情监测,若病情加重,则转至定点医院治疗。

1.3 观察指标:收集患者的年龄、基础疾病、疫苗

接种、症状体征以及咽拭子和肛拭子核酸检测结果等信息并进行总结分析。

1.4 取样与检测方法:入组后对所有患者同时进行咽拭子和肛拭子集中采样3 d(采样时患者处于新冠病毒感染的第8~16天),期间肛拭子阳性者重新取样行肛拭子检测。标本采集方法如下:①咽拭子:清水漱口后,使用医用灭菌棉签在患者的咽侧壁及咽后壁擦拭数次,再将棉签放入采样管中密封;②肛拭子:使用医用灭菌棉签,插入肛管3 cm深度,旋转大约5 s,拿出棉签置入采样管密封。采集完毕后所有标本立即由专人送医学检验所检测。新冠病毒核酸检测采用qPCR方法。

1.5 统计学处理:使用SPSS 21.0软件对资料进行统计处理。计量资料以均数 \pm 标准差($\bar{x} \pm s$)表示,两组间比较采用两独立样本 t 检验;计数资料以频数(百分比)表示,两组间比较采用 χ^2 检验或Fisher精确概率法。 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 患者一般资料及流行病学特征(表1):共纳入93例咽拭子持续阳性的新冠病毒感染者,男性30例,女性63例(其中绝经者25例);年龄8~72岁,平均 (46.0 ± 16.0) 岁;完成2~3剂疫苗接种者65例(69.9%),仅接种1剂和未接种者分别为2例(2.1%)和26例(28.0%)。存在基础疾病者20例(21.5%),其中高血压最多(13例,14.0%);其次为2型糖尿病(6例,6.5%);其他疾病6例(分别为膝关节置换术后、人流术后1周、癫痫、肺气肿、冠心病、桥本甲状腺炎各1例),5例患者同时存在2种基础疾病(高血压和2型糖尿病3例,2型糖尿病和冠心病1例,高血压和膝关节置换术后1例)。93例感染者平均住院时间为 (16.7 ± 2.9) d。新冠病毒感染与肛门采样之间的间隔时间8~16 d,平均 (11.6 ± 2.3) d。

2.2 临床症状(表2):93例患者中,无症状感染者24例(占25.8%),轻型患者69例(占74.2%),主要表现为咳嗽、咽痛、肌痛、发热($> 38^\circ\text{C}$)。

表1 新冠病毒奥密克戎变异株无症状和轻型感染患者的基本临床资料

项目	总计 (n=93)	无症状感染者 (n=24)	轻型感染者 (n=69)	t/ χ ² 值	P值	项目	总计 (n=93)	无症状感染者 (n=24)	轻型感染者 (n=69)	χ ² / t值	P值
年龄(岁, $\bar{x} \pm s$)	46.0 ± 16.0	46.8 ± 17.9	45.7 ± 15.4	0.295	0.769	基础疾病种类[例(%)]					
性别[例(%)]				1.310	0.252	慢性高血压	13(14.0)	1(4.2)	12(17.4)	Fisher	0.172
男性	30(32.3)	10(41.7)	20(29.0)			2型糖尿病	6(6.5)	1(4.2)	5(7.3)	Fisher	>0.999
女性	63(67.7)	14(58.3)	49(71.0)			膝关节置换术后	1(1.1)	0(0)	1(1.5)	Fisher	>0.999
绝经状态[例(%)]				0.801	0.371	人术后1周	1(1.1)	0(0)	1(1.5)	Fisher	>0.999
绝经后	25(26.9)	7(29.2)	18(26.1)			癫痫	1(1.1)	1(4.2)	0(0)	Fisher	0.258
育龄期	38(40.9)	7(29.2)	31(44.9)			肺气肿	1(1.1)	0(0)	1(1.5)	Fisher	>0.999
接种疫苗[例(%)]				2.054	0.152	冠心病	1(1.1)	0(0)	1(1.5)	Fisher	>0.999
完成2~3剂	65(69.9)	14(58.3)	51(73.9)			桥本甲状腺炎	1(1.1)	1(4.2)	0(0)	Fisher	0.258
完成1剂	2(2.1)	0(0)	2(2.9)			肛拭子核酸阳性	5(5.4)	0(0)	5(7.3)	Fisher	0.320
未接种	26(28.0)	10(41.7)	16(23.2)			[例(%)]					
基础疾病[例(%)]				1.554	0.213	住院时间(d, $\bar{x} \pm s$)	16.7 ± 2.9	16.3 ± 3.2	16.9 ± 2.9	-0.930	0.355
无	73(78.5)	21(87.5)	52(75.4)			核酸转阴时间(d, $\bar{x} \pm s$)	14.7 ± 2.9	14.3 ± 3.2	14.9 ± 2.9	-0.931	0.355
有	20(21.5)	3(12.5)	17(24.6)			病毒感染与肛门采样	11.6 ± 2.3	11.6 ± 2.3	11.5 ± 2.3	0.087	0.931
						间隔时间(d, $\bar{x} \pm s$)					

表2 93例新冠病毒奥密克戎变异株无症状和轻型感染患者的临床症状

临床症状	例数[例(%)]	临床症状	例数[例(%)]
无症状	24(25.8)	流涕	3(3.2)
有症状	69(74.2)	心慌	2(2.2)
咳嗽	50(53.8)	嗅觉减退	2(2.2)
咽痛	28(30.1)	畏寒	1(1.1)
肌痛	14(15.1)	味觉减退	4(4.3)
发热(>38℃)	13(14.0)	腹泻	6(6.5)
乏力	7(7.5)	单纯腹泻	5(5.4)
胸闷	3(3.2)	腹泻伴呕吐	1(1.1)
鼻塞	3(3.2)		

2.3 入组后核酸检测结果:入组后,咽拭子检出阳性79例(占85.0%),肛拭子检出阳性5例(占5.4%)。

2.4 肛拭子阳性患者的临床症状及转归(表3):肛拭子阳性患者的主要临床症状是咳嗽和咽痛,有1例出现消化道症状(表现为腹泻)。肛拭子阳性患者的平均核酸转阴时间为(14.2 ± 1.9)d,平均住院时间为(16.2 ± 1.9)d。

表3 5例新冠病毒奥密克戎变异株感染肛拭子阳性患者的临床症状及转归

临床症状	数值	临床症状	数值
咳嗽[例(%)]	3(60.0)	腹泻[例(%)]	1(20.0)
咽痛[例(%)]	2(40.0)	核酸转阴时间 (d, $\bar{x} \pm s$)	14.2 ± 1.9
肌肉酸痛[例(%)]	1(20.0)	住院时间 (d, $\bar{x} \pm s$)	16.2 ± 1.9
发热(>38℃) [例(%)]	1(20.0)		

3 讨论

新冠病毒是单股正链RNA病毒,容易出现随机变异,通过“变异-选择-适应”的进化过程来适应新的宿主^[8],意味着复制能力强又不引起大多数

宿主致病的毒株在流行过程中有机会被选择出来成为主要流行株。新冠病毒需要宿主细胞通过表面受体主动抓取才能进入体内,病毒随着进化,与宿主细胞表面受体血管紧张素转换酶2(angiotensin-converting enzyme 2, ACE2)亲和力逐渐提高,感染所需病毒浓度则不断降低,因此,病毒的进化方向是传播能力越来越强、致病力越来越弱^[8-9]。

自新冠肺炎疫情暴发以来,已在鼻咽分泌物、粪便、尿液、精液和眼泪中发现了新冠病毒的存在^[10]。其中,对分泌物或排泄物标本的研究以消化道居多,且多集中在重症患者,研究显示,病毒在消化道存在持续时间长,肛拭子病毒核酸检测的阳性率与咽拭子相当,并与疾病严重程度相关,因此可作为呼吸道标本检测的补充^[3-4]。Natarajan等^[11]首次对轻度至中度新冠肺炎患者的粪便进行研究,发现在诊断感染后的第1周,即有49.2%的患者粪便中新冠病毒RNA呈阳性,随着治疗时间延长,阳性率逐渐降低,诊断后7个月仍有3.8%的患者粪便中可检测到病毒RNA的存在。

与以往出现的新冠病毒毒株相比,奥密克戎变异株发生了实质性突变,棘突蛋白上的突变位点高达37个,其中15个位于受体结合区(receptor-binding domain, RBD)^[5],而RBD正是ACE2受体介导病毒-细胞相互作用的关键位置^[12],也是感染或接种新冠疫苗后中和抗体的主要靶点^[11]。有研究表明,奥密克戎毒株RBD与人类ACE2的亲合力较前期流行病株增加了2.4倍^[5],其感染能力可能比原始毒株高10倍以上,大约是德尔塔毒株的2倍^[13]。接种3剂疫苗的志愿者血清中,针对奥密克戎变异

株和德尔塔变异株的中和抗体滴度较原始毒株分别降低了 16.5 倍和 3.3 倍^[14],提示奥密克戎变异株的基因突变传播能力增强的同时,病毒逃避抗体的能力也有所增强,必然形成新的传播特点,因此,有必要针对其感染患者进行研究,以确定是否存在不同于以往的传播途径,从而有效阻止病毒传播。

鉴于此,我们针对上海国际会展中心方舱医院本院管理病区收治的咽拭子核酸持续阳性时间(≥ 8 d)超过本病区平均住院时间(7 d)的 93 例感染者进行了肛拭子核酸检测,仅有 5 例(5.4%)阳性,与同时采集的咽拭子(阳性率 85.0%)形成鲜明对比,也远低于既往研究^[3-4, 11]。提示在该类患者中新冠病毒奥密克戎变异株侵入消化道的能力有限,粪口途径传播的可能性低。

本研究对纳入病例的临床特征进行了初步分析,患者年龄 8~72 岁,平均(46.0 \pm 16.0)岁,轻型感染者比例明显高于无症状感染者。新冠病毒感染的严重程度取决于疫苗接种率、毒株特性、人口特征等多种因素^[15]。本研究中疫苗接种 2 针以上者 65 例(69.9%),其轻症的发生率与未完成疫苗接种组相比无明显差异,而 5 例肛拭子阳性患者均是接种 2 针以上疫苗者,提示奥密克戎变异株的基因突变可能削弱了新冠疫苗的有效性。但有研究显示,疫苗接种对降低重症发生率、死亡风险及传播风险等仍有一定保护作用^[16]。

统计分析结果显示,核酸持续阳性的感染者中,不同性别、年龄及是否合并基础疾病等因素,对感染后是否出现症状(无症状/轻症)无明显影响,可能与研究样本量较少有关。轻症患者临床表现以咳嗽、咽痛等上呼吸道症状为主,可能与奥密克戎变异株在支气管上皮细胞中的复制速度最快,而在肺泡细胞中的复制能力较弱有关^[17]。本研究中有消化道症状者仅 6 例,主要表现为腹泻,其中仅 1 例患者肛拭子阳性,因此,患者的消化道症状与病毒 RNA 在消化道中存在的相关性尚不确定,可能更大程度上属于感染后全身症状的表现。

本研究存在一定局限性,仅采集感染后 8~16 d 的样本,而没有对其他时期进行动态观察;研究对象为无症状和轻型感染者,虽然在一定程度上可以与以往研究互补,但缺少与其他分型奥密克戎变异株感染患者的对比,因此需要进一步开展更为深入全面的流行病学研究。

综上,新冠病毒奥密克戎变异株核酸持续阳性

的感染者中,轻症比无症状感染更多见,临床表现主要为咳嗽、咽痛等上呼吸道症状;该病毒通过消化道传播的风险较低,消化道症状与病毒 RNA 在消化道中存在的相关性尚不确定。当前奥密克戎变异株感染患者数量在全球范围内持续增加,似乎新冠病毒变异与传播已然成为一种常态。本研究将为新冠肺炎疫情防控措施提供有益的参考。

利益冲突 所有作者均声明不存在利益冲突

参考文献

- [1] Vaughan A. Omicron emerges [J]. *New Sci*, 2021, 252 (3363): 7. DOI: 10.1016/S0262-4079(21)02140-0.
- [2] Guo Z, Zhao S, Lee SS, et al. Superspreading potential of COVID-19 outbreak seeded by Omicron variants of SARS-CoV-2 in Hong Kong [J]. *J Travel Med*, 2022, 29 (6): taac049. DOI: 10.1093/jtm/taac049.
- [3] 徐采云,宋甲富,刘素霞,等.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[J].*中华危重病急救医学*, 2020, 32 (10): 1171-1173. DOI: 10.3760/cma.j.cn121430-20200611-00631.
- [4] 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.
- [5] Cameroni E, Bowen JE, Rosen LE, et al. Broadly neutralizing antibodies overcome SARS-CoV-2 Omicron antigenic shift [J]. *Nature*, 2022, 602 (7898): 664-670. DOI: 10.1038/s41586-021-04386-2.
- [6] Chertov D, Stein S, Ramelli S, et al. SARS-CoV-2 infection and persistence throughout the human body and brain [J]. *Res Square*, 2021. DOI: 10.21203/rs.3.rs-1139035/v1.
- [7] 国家卫生健康委员会.新型冠状病毒肺炎诊疗方案(试行第九版)[EB/OL]. (2022-03-14) [2022-05-10]. <http://www.nhc.gov.cn/yzygj/s7653p/202203/b74ade1ba4494583805a3d2e40093d88.shtml>.
- [8] 曹广文.新型冠状病毒病毒进化、相关流行特征和特异性防控中的关键问题[J].*上海预防医学*, 2020, 32 (9): 697-703. DOI: 10.19428/j.cnki.sjpm.2020.20587.
- [9] Liu JL, Chen X, Liu Y, et al. Characterization of SARS-CoV-2 worldwide transmission based on evolutionary dynamics and specific viral mutations in the spike protein [J]. *Infect Dis Poverty*, 2021, 10 (1): 112. DOI: 10.1186/s40249-021-00895-4.
- [10] Wang LS, Wang YR, Ye DW, et al. Review of the 2019 novel coronavirus (SARS-CoV-2) based on current evidence [J]. *Int J Antimicrob Agents*, 2020, 55 (6): 105948. DOI: 10.1016/j.ijantimicag.2020.105948.
- [11] Natarajan A, Zlitni S, Brooks EF, et al. Gastrointestinal symptoms and fecal shedding of SARS-CoV-2 RNA suggest prolonged gastrointestinal infection [J]. *Med (N Y)*, 2022, 3 (6): 371-387. e9. DOI: 10.1016/j.medj.2022.04.001.
- [12] Dimitrov DS. The secret life of ACE2 as a receptor for the SARS virus [J]. *Cell*, 2003, 115 (6): 652-653. DOI: 10.1016/s0092-8674(03)00976-0.
- [13] Tian DD, Sun YH, Xu HH, et al. The emergence and epidemic characteristics of the highly mutated SARS-CoV-2 Omicron variant [J]. *J Med Virol*, 2022, 94 (6): 2376-2383. DOI: 10.1002/jmv.27643.
- [14] Wang K, Jia ZJ, Bao LL, et al. Memory B cell repertoire from triple vaccinees against diverse SARS-CoV-2 variants [J]. *Nature*, 2022, 603 (7903): 919-925. DOI: 10.1038/s41586-022-04466-x.
- [15] Chen XH, Yan XM, Sun KY, et al. Estimation of disease burden and clinical severity of COVID-19 caused by Omicron BA.2 in Shanghai, February-June 2022 [J]. *Emerg Microbes Infect*, 2022, 1-10. DOI: 10.1080/22221751.2022.2128435.
- [16] Puhach O, Adea K, Hulo N, et al. Infectious viral load in unvaccinated and vaccinated individuals infected with ancestral, Delta or Omicron SARS-CoV-2 [J]. *Nat Med*, 2022, 28 (7): 1491-1500. DOI: 10.1038/s41591-022-01816-0.
- [17] Hui KPY, Ho JCW, Cheung MC, et al. SARS-CoV-2 Omicron variant replication in human bronchus and lung *ex vivo* [J]. *Nature*, 2022, 603 (7902): 715-720. DOI: 10.1038/s41586-022-04479-6. (收稿日期: 2022-08-02)