



[DOI]10.3969/j.issn.1001-9057.2020.03.032

http://www.lcnkzz.com/CN/10.3969/j.issn.1001-9057.2020.03.032

· 新型冠状病毒肺炎专栏 ·

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

周灵 刘威 方媛媛 刘旭 邓燕 刘辉国

【摘要】 目的 探讨 11 例出院后新型冠状病毒核酸复阳的新型冠状病毒肺炎(简称新冠肺炎)患者的临床特点。**方法** 纳入 2019 年 12 月 30 日~2020 年 2 月 20 日于华中科技大学同济医学院附属同济医院和华中科技大学同济医学院附属武汉市中心医院确诊为新冠肺炎且在出院 2 周内新型冠状病毒核酸复阳的患者 11 例,回顾性分析其一般资料[包括性别、年龄、流行病学史、吸烟史、合并症(慢性阻塞性肺疾病、恶性肿瘤、高血压、糖尿病、冠心病等)]和临床资料[包括首发症状、治疗时间、生命体征、治疗药物及用量、呼吸支持治疗情况],比较其出院前和出院后 2 周内复查时的相关实验室检查结果(血常规、白蛋白、红细胞沉降率、降钙素原、C 反应蛋白、D-二聚体等)及胸部高分辨率 CT(HRCT)检查结果。**结果** 11 例患者中男 7 例(63.6%),女 4 例(36.4%),年龄 31~80 岁,平均年龄(58.55 ± 19.35)岁,6 例(54.5%)为老年人(年龄 ≥ 60 岁),5 例(45.5%)有合并症,4 例(36.4%)在病程中出现呼吸衰竭;5 例(45.5%)的临床分型为重型或危重型,6 例(54.5%)为普通型;3 例(27.3%)的治疗时间超过 20 天,所有患者出院后未再接触新冠肺炎感染者;首诊时 10 例(90.9%)出现发热,出院后 8 例(72.8%)再次出现临床症状。所有患者均使用抗病毒治疗,其中使用利巴韦林者最多(9 例,81.8%);6 例(54.5%)使用抗菌治疗;9 例(81.8%)使用全身糖皮质激素;少部分(2 例,18.2%)患者使用胸腺肽、人 γ -免疫球蛋白(3 例,27.3%)和中药(2 例,18.2%)治疗。所有患者均接受呼吸支持治疗,其中接受鼻导管给氧的患者最多(8 例,72.7%)。11 例患者出院后复查时的 C 反应蛋白水平高于出院前,差异有统计学意义($P < 0.05$),而出院前和出院后复查时的白细胞计数、淋巴细胞计数、中性粒细胞计数、血小板计数、D-二聚体、白蛋白、红细胞沉降率、降钙素原水平及胸部 HRCT 检查中肺部病灶范围比较,差异均无统计学意义($P > 0.05$)。所有患者均未发现合并其他微生物感染,9 例患者于在院期间进行了淋巴细胞亚群分析,其中 3 例(33.3%) $CD4^+$ T 淋巴细胞占总淋巴细胞的比例低于正常参考值范围下限,2 例(22.2%) $CD8^+$ T 淋巴细胞占总淋巴细胞的比例低于正常参考值范围下限。**结论** 新冠肺炎患者出院后新型冠状病毒核酸复阳可能与高龄、存在合并症、使用糖皮质激素等有关,对患者应采用严格的出院评估标准并在出院后及时随访可减少出院后新型冠状病毒核酸复阳,防止出院患者再次造成疾病传播。

【关键词】 新型冠状病毒肺炎; 出院; 复阳; 临床特点

新型冠状病毒肺炎(简称新冠肺炎)自 2019 年 12 月底开始流行,随着新冠肺炎患者大量出院,全国各地陆续出现散在的复阳病例报道(出院后 2 周内复查新型冠状病毒核酸阳性伴或不伴临床症状)。我们通过回顾性分析 11 例出院后新型冠状病毒核酸复阳新冠肺炎患者的临床特点及诊疗经过,旨在为临床新冠肺炎患者的治疗提供参考,从而减少复阳病例。

对象与方法

1. 对象:2019 年 12 月 30 日~2020 年 2 月 20 日因发热或

其他临床表现于华中科技大学同济医学院附属同济医院和华中科技大学同济医学院附属武汉市中心医院经胸部 CT 检查和核酸检测确诊为新冠肺炎并进行住院隔离治疗且达到《新型冠状病毒肺炎诊疗方案(试行第六版)》^[1]中所规定的出院标准后出院的患者 194 例,纳入其中出院后 2 周内因临床症状或定期复查时新型冠状病毒核酸阳性的患者 11 例。

2. 方法:所有患者均采集鼻或咽拭子、痰液标本,经实时荧光定量聚合酶链反应(RT-PCR)法检测确诊为新型冠状病毒感染。收集所有患者的一般资料[包括性别、年龄、流行病学史、吸烟史、合并症(慢性阻塞性肺疾病、恶性肿瘤、高血压、糖尿病、冠心病等)]和临床资料[包括首发症状、治疗时间、生命体征、治疗药物及用量、呼吸支持治疗情况、出院前和出院后 2 周内复查时的相关实验室检查结果(血常规、白蛋白、红细胞沉降

作者单位:430030 武汉,华中科技大学同济医学院附属同济医院呼吸与危重症医学科(周灵、方媛媛、刘旭、邓燕、刘辉国);华中科技大学同济医学院附属武汉市中心医院呼吸与危重症医学科(刘威)

通讯作者:刘辉国, E-mail: hgliu@tjh.tjmu.edu.cn

率、降钙素原、C 反应蛋白、D-二聚体等)]。新冠肺炎的临床分型参照《新型冠状病毒感染的肺炎诊疗方案(试行第六版) 》分为轻型、普通型、重型、危重型。

3. 统计学处理:应用 SPSS 25. 0 软件进行统计分析。符合正态分布的计量资料以 $\bar{x} \pm s$ 表示,同组患者不同时间的比较采用配对样本 t 检验;不符合正态分布的计量资料以 $M(P_{25}, P_{75})$ 表示,同组患者不同时间的比较采用 Mann-Whitney U 检验;计数资料以例数和百分比表示,组间比较采用 χ^2 检验。以 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

结 果

1. 11 例患者的总体特征:11 例患者中,男 7 例(63. 6%) ,女 4 例(36. 4%) ,年龄 31 ~ 80 岁,平均年龄(58. 55 \pm 19. 35) 岁,6 例(54. 5%) 为老年人(年龄 ≥ 60 岁) ,5 例(45. 5%) 的职业为医护人员,5 例(45. 5%) 有合并症[合并糖尿病 3 例(27. 3%) ,高血压 2 例(18. 2%)]。4 例(36. 4%) 在病程中发生呼吸衰竭,7 例(63. 6%) 呼吸频率 > 20 次/分,5 例(45. 5%) 临床分型为重型或危重型,6 例(54. 5%) 为普通型。3 例(27. 3%) 的治疗时间 > 20 天,且所有患者出院后未再接触新冠肺炎患者。最常见的临床症状为发热(10 例,90. 9%) ,其次为咳嗽(6 例,54. 5%) 。出院后 8 例(72. 7%) 患者再次出现临床症状,包括发热、咳嗽、腹泻。所有患者入院时胸部 CT 检查结果均为双肺受累;出院时肺部病灶均未完全吸收,6 例(54. 5%) 为单肺病灶,5 例(45. 5%) 仍有双肺病灶。所有患者出院后复查时均完成咽拭子取样,其中 1 例加取痰液标本,其新型冠状病毒核酸均为阳性。

2. 11 例患者的治疗情况:所有患者均使用抗病毒治疗,其中使用利巴韦林者最多(9 例,81. 8%) ,其次为奥司他韦(2 例,18. 2%) ;6 例(54. 5%) 使用抗细菌治疗;9 例(81. 8%) 使用全身糖皮质激素,其中大部分(9 例,81. 8%) 患者使用糖皮质激素的剂量为 21 ~ 40 mg/d,少部分(2 例,18. 2%) 患者使用胸腺肽、人 γ -免疫球蛋白(3 例,27. 3%) 和中药(18. 2%) 治疗。所有患者均接受呼吸支持治疗,其中接受鼻导管给氧的患者最多(8 例,72. 7%) ,其次为接受高流量吸氧(2 例,18. 2%) 和无创呼吸机治疗(1 例,9. 1%) 。见表 1。

3. 11 例患者出院前和出院后复查时实验室检查及胸部高分辨率 CT(HRCT) 检查结果比较:11 例患者出院后复查时的 C 反应蛋白水平高于出院前,差异有统计学意义($P < 0.05$) ,而出院前和出院后复查时的白细胞计数、淋巴细胞计数、中性粒细胞计

表 1 11 例患者的治疗情况

治疗情况	例数	百分比
抗病毒治疗	11	100. 0%
利巴韦林	9	81. 8%
奥司他韦	2	18. 2%
洛匹那韦	0	0
抗细菌治疗	6	54. 6%
喹诺酮类	2	18. 2%
头孢菌素类/青霉素类	3	27. 3%
碳青霉烯类/利奈唑胺	1	9. 1%
糖皮质激素用量	9	81. 8%
≤ 20 mg/d	1	9. 1%
21 ~ 40 mg/d	7	63. 6%
41 ~ 60 mg/d	0	0
> 60 mg/d	1	9. 1%
干扰素	0	0
人 γ -免疫球蛋白	3	27. 3%
胸腺肽	2	18. 2%
中药	2	18. 2%
呼吸支持	11	100. 0%
鼻导管	8	72. 7%
无创呼吸机	1	9. 1%
经鼻高流量	2	18. 2%
有创呼吸机	0	0
ECMO	0	0

注:ECMO:体外膜肺氧合

数、血小板计数、D-二聚体、白蛋白、红细胞沉降率、降钙素原水平及胸部 HRCT 检查中肺部病灶范围比较,差异均无统计学意义($P > 0.05$) 。见表 2。所有患者均未发现合并其他微生物感染,9 例患者于住院期间进行了淋巴细胞亚群分析,其中 3 例(33. 3%) $CD4^+$ T 淋巴细胞占总淋巴细胞的比例低于正常参考值范围下限(正常参考值范围为 30% ~ 46%) ,2 例(22. 2%) $CD8^+$ T 淋巴细胞占总淋巴细胞的比例低于正常参考值范围下限(正常参考值范围为 19. 17% ~ 33. 63%) 。

讨 论

随着新冠肺炎患者大量出院,各地陆续报道部分患者出院后再次出现发热、新型冠状病毒核酸复阳。Lan 等^[2] 报道某医院 4 名医务工作者出院后复查新型冠状病毒核酸阳性,这是患者自身因素导致疾病复阳、再燃,还是出院标准过于宽松,具体原因目前尚未明确。

表 2 11 例患者出院前和出院后复查时实验室检查及胸部 HRCT 检查结果比较[$M(P_{25}, P_{75})$]

时间	例数	白细胞计数 ($\times 10^9/L, \bar{x} \pm s$)	淋巴细胞计数 ($\times 10^9/L$)	中性粒细胞计数 ($\times 10^9/L, \bar{x} \pm s$)	血小板计数 ($\times 10^9/L, \bar{x} \pm s$)	D-二聚体 (ng/ml)	白蛋白 (g/L, $\bar{x} \pm s$)
出院前	11	5. 46 \pm 2. 67	1. 01(0. 59, 1. 26)	4. 18 \pm 2. 14	208. 40 \pm 75. 49	0. 51(0. 24, 1. 02)	38. 40 \pm 21. 34
出院后复查时	11	7. 32 \pm 3. 31	1. 12(0. 62, 1. 34)	3. 97 \pm 1. 67	189. 20 \pm 93. 65	0. 62(0. 31, 1. 14)	39. 20 \pm 18. 77
t/u 值		1. 237	0. 356	1. 046	1. 489	1. 382	2. 734
P 值		0. 276	0. 332	0. 254	0. 671	0. 158	0. 342
时间	例数	红细胞沉降率 (mm/h, $\bar{x} \pm s$)	降钙素原 (ng/ml)	C 反应蛋白 (mg/L)	合并其他微生物感染 [例, (%)]	肺部病灶范围[例, (%)]	
						单侧	双侧
出院前	11	40. 42 \pm 27. 81	0. 09(0. 04, 0. 48)	0. 78(0. 10, 3. 12)	0(0)	5(45. 5)	6(54. 5)
出院后复查时	11	42. 12 \pm 25. 45	0. 12(0. 05, 0. 14)	1. 12(0. 12, 4. 45)	—	4(36. 4)	7(63. 0)
t/u 值		0. 244	0. 463	1. 214	—		0. 188
P 值		0. 226	0. 086	0. 023	—		0. 665

本研究发现,出院后新型冠状病毒核酸复阳的新冠肺炎患者具有以下特点:(1)男性患者较多:本研究中 63.6% 的患者为男性,男性多于女性,但由于新冠肺炎患者本身以男性居多,Huang 等^[3]的研究发现 73% 的新冠肺炎患者为男性,推测性别在复阳原因中并无特征性;(2)≥60 岁的患者较多:11 例患者中,≥60 岁患者有 6 例,占 54.5%,虽然 Chen 等^[4]的研究结果提示新冠肺炎患者平均年龄为 55.5 岁,≥60 岁者也不少见,但从结果来看,≥60 岁的老年新冠肺炎患者比例较其他年龄段明显增加,值得关注;(3)有合并症的患者较多:虽然 Huang 等^[3]的研究发现 32% 新冠肺炎患者有合并症,其中合并糖尿病患者最多,其次为高血压和心血管疾病,但本研究的 11 例患者中 45.5% 有合并症,有合并症患者的比例明显增加,尤其是合并糖尿病患者最多,提示基础疾病可能影响免疫功能,如糖尿病可通过影响机体免疫细胞的功能降低机体免疫力^[5],导致机体对病原体的清除延缓;(4)重型或危重型患者的比例较高:本研究中 36.4% 的患者为重型或危重型,比例相对较高。一般来说,新冠肺炎患者中重型或危重型的比例约为 20%,如 Chen 等^[4]的研究结果显示,23% 的新冠肺炎患者为重型,重型患者起病时往往双肺受累严重,机体免疫力严重受损,病情恢复较慢,且体内病毒荷载量较大,因此在出院后更易复阳;(5)出院时胸部 HRCT 检查结果示双肺病灶减少率较低:本研究中所有患者入院时胸部 CT 检查结果均提示双肺受累,经治疗后病情好转,其中 54.5% 出院时残留单肺病灶,45.5% 残留双肺病灶。但由于病灶稳定加上 2 次以上新型冠状病毒核酸阴性达到出院标准而出院,在这 11 例新型冠状病毒核酸复阳患者中均可见病灶未吸收的情况,提示对肺部病灶仍较明显的患者要慎重,虽然并非所有患者肺部的病灶均可完全吸收,但吸收不满意者应当增加观察时间,防止复阳。此外,从住院时间上看也支持这个观点,本研究中治疗时间超过 20 天的患者仅占 27.3%,提示新冠肺炎患者尤其是肺部受损严重患者治疗时间过短可能是导致出院后新型冠状病毒核酸复阳的原因;(6)糖皮质激素使用率较高:糖皮质激素治疗后患者携带病毒时间延长,停用糖皮质激素后病情波动,本研究中 81.8% 的患者在住院期间使用糖皮质激素,而大部分患者仅为轻型或普通型,对于轻型或普通型患者而言,糖皮质激素的使用率明显较高。淋巴细胞亚群分析是临床上反应机体免疫功能的重要指标,本研究中淋巴细胞亚群分析结果显示,33.3% 患者 CD4⁺T 淋巴细胞占总淋巴细胞的比例低于正常参考值范围下限,22.2% 患者 CD8⁺T 淋巴细胞占总淋巴细胞的比例低于正常参考值范围下限,提示部分患者免疫功能下降,这可能是导致疾病反复的原因之一,且只有少数患者使用胸腺肽(18.2%)和人 γ-免疫球蛋白(27.3%)增强免疫治疗,提示糖皮质激素治疗可较好地缓解症状,但病毒复制可能仍然存在,这可能导致患者出院后新型冠状病毒核酸复阳。C 反应蛋白是反映机体炎症的重要指标,其水平通常在感染后上升,本研究中的患者出院后复查时 C 反应蛋白水平较出院前明显升高,因此密切监测 C 反应蛋白等炎症指标的动态变化有

助于评估患者病情转归情况,并为临床治疗提供指导。随着疫情的进展,中药在新冠肺炎治疗中初显成效,但本研究纳入的患者初诊时间多为疫情早期,中药治疗的参与率较低,中药使用不足可能在一定程度上导致病情反复。此外核酸检测的敏感性有限,为防止病毒未被完全清除的情况出现,患者出院后应进行隔离,避免与人群接触。尽管新型冠状病毒感染人体后,机体会产生相应的特异性抗体抵抗病毒,对机体产生一段时间的保护作用^[6],但从目前的临床资料来看,抗体的产生具有个体差异,与新型冠状病毒核酸复阳的关系尚不明确,需要进一步研究。

本研究为回顾性病例研究,仅进行了描述性分析,尚未进行前瞻性对照研究,若条件允许我们将对部分患者出院后定期进行新型冠状病毒核酸检测,并对新型冠状病毒核酸阴性和阳性患者的相关资料进行比较,以期得出更加明确的结论。此外,本研究的样本量较小,且不同的检测地点和不同批次的检测试剂均可能造成新型冠状病毒核酸呈假阴性^[7],导致患者出院时尚未完全痊愈,这可能造成对新冠肺炎的认识产生一定偏向。但经过仔细分析和解读本研究结果仍可发现新型冠状病毒核酸复阳的初步规律,对临床具有一定的指导参考价值。

根据本研究初步研究结果,为减少临床治疗中出现新型冠状病毒核酸复阳的现象,我们建议可从以下几个方面考虑:高龄、伴有基础疾病、肺部病灶吸收不满意者,建议适当延长住院隔离时间,延缓出院;住院治疗过程中,为了减少病毒滞留时间,应谨慎使用糖皮质激素,单纯发热患者尽量避免使用糖皮质激素退热,经严格评估有糖皮质激素适应证者需在监测下进行个体化诊疗,尽量缩短糖皮质激素治疗时间,避免糖皮质激素治疗后患者携带病毒时间延长,停用糖皮质激素后病情波动,同时应加强免疫增强剂的使用,以提高机体抗病毒能力。

参 考 文 献

- [1] 国家卫生健康委办公厅,国家中医药管理局办公室. 新型冠状病毒肺炎诊疗方案(试行第六版)[S]. 国卫办医函[2020]145 号.
- [2] 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.
- [3] 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.
- [4] 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.
- [5] Popovic M, Blum CA, Nigro N, et al. Benefit of adjunct corticosteroids for community-acquired pneumonia in diabetic patients [J]. Diabetologia, 2016, 59(12): 2552-2560.
- [6] 周灵, 刘旭, 刘辉国, 等. 新型冠状病毒肺炎患者出院后“复发”原因分析及治疗策略[J]. 中华结核和呼吸杂志, 2020, 43(4): 281-284.
- [7] 里进, 叶光明, 陈良君, 等. 新型冠状病毒(2019-nCoV)核酸检测假阴性结果原因分析及对策[J]. 中华检验医学杂志, 2020, 43(3): 221-225.

(收稿日期:2020-03-29)

(本文编辑:周三凤)