

临床诊疗

DOI: 10.13406/j.cnki.cyxh.002630

COVID-19 患者早期咽拭子病毒载量与临床特征的关联分析

王文龙¹, 许允¹, 庄思琪², 戴钰丰², 王敏², 项忠元², 胡敏², 蒋永芳¹, 唐玲丽², 唐浩能²

(中南大学湘雅二医院 1. 感染病科; 2. 检验科, 长沙 410011)

【摘要】目的:探讨新型冠状病毒肺炎(coronavirus disease 2019, COVID-19)患者早期咽拭子病毒载量与临床症状及肺部影像学表现的关系。**方法:**回顾性分析 2020 年 1 月 24 日至 2 月 9 日在中南大学湘雅二医院确诊的 30 例 COVID-19 患者早期咽拭子病毒核酸载量与临床症状、肺部影像学特征的具体关联。**结果:**30 例 COVID-19 患者就诊时, 4 例患者(13.33%)未出现临床症状, 23 例患者(76.67%)出现发热; 20 例患者(66.67%)出现 COVID-19 影像学改变, 10 例患者(33.33%)影像学无明显异常。COVID-19 无症状患者的咽拭子病毒核酸 Ct 值与有症状患者相比差异无统计学意义; 相比于影像学无异常的患者, 出现肺炎影像学表现的患者咽拭子病毒核酸 Ct 值更大($P=0.001$), 体温更高($P=0.014$); 通过 logistic 回归模型校正性别和年龄后, 咽拭子病毒核酸 Ct 值与出现肺炎影像学特征呈独立正相关($OR=1.34$, 95%CI=1.07~1.66, $P=0.009$)。**结论:**早期无临床症状的 COVID-19 患者与有症状患者的咽拭子病毒载量水平相当; COVID-19 患者早期咽拭子病毒载量与肺部影像学特征呈负向关联。

【关键词】新型冠状病毒肺炎; 咽拭子; 病毒载量; 临床特征; 影像学特征

【中图分类号】R446

【文献标志码】A

【收稿日期】2020-05-07

Association of early virus nucleic acid in throat swabs and clinical characteristics in COVID-19 patients early in their illness

Wang Wenlong¹, Xu Yun¹, Zhuang Siqi², Dai Yufeng², Wang Min², Xiang Zhongyuan², Hu Min²,
Jiang Yongfang¹, Tang Lingli², Tang Haoneng²(1. Department of Infectious Diseases; 2. Department of Laboratory Medicine,
The Second Xiangya Hospital, Central South University)

【Abstract】Objective: To investigate the relationship between early laboratory indexes and clinical manifestations and radiographic characteristics in coronavirus disease 2019 (COVID-19). **Methods:** In this retrospective study, 30 confirmed cases of COVID-19 in Second Xiangya Hospital (Changsha) from January 24th to February 9th, 2020 were enrolled, viral loads in throat swabs of the patients and their correlation with clinical manifestations and imaging characteristics were analyzed. **Results:** On admission, 4 out of 30 COVID-19 patients (13.33%) had no clinical symptoms, 23 patients (76.67%) had fever. Imaging findings were observed in 20 patients (66.67%), while no obvious abnormalities were observed in 10 patients (33.33%). Ct value of viral nucleic acid in throat swabs of asymptomatic COVID-19 patients was basically the same as in those patients with clinical symptoms. Compared with patients with no abnormality in imaging, patients with imaging manifestation of pneumonia had significantly increased Ct value ($P=0.001$) of viral nucleic acid and body temperature ($P=0.014$). After adjusted for gender and age by logistic regression model, Ct value of viral nucleic acid in throat swabs was positively correlated with the imaging characteristics of pneumonia ($OR=1.34$, 95%CI=1.07-1.66, $P=0.009$). **Conclusion:** Asymptomatic COVID-19 patients had a similar level of viral load of throat swabs as symptomatic COVID-19 patients at an early stage. The viral load of throat swabs was negatively correlated with pulmonary imaging characteristics at an early stage of COVID-19 patients.

【Key words】 coronavirus disease 2019; throat swab; viral load; clinical characteristics; imaging findings

作者介绍: 王文龙, Email: wangwenlong@csu.edu.cn,

研究方向: 感染性疾病。

通信作者: 唐浩能, Email: 505462@csu.edu.cn。

基金项目: 湖南省自然科学基金资助项目(编号: 2018JJ2559)。

优先出版: <https://kns.cnki.net/kcms/detail/50.1046.R.20200814.0923.006.html>
(2020-08-15)

新型冠状病毒肺炎(coronavirus disease 2019, COVID-19)患者在临床症状及肺部影像学表现等方面均具有一定的特点^[1-2]。有报告称 30%~60% 的 COVID-19 患者无症状或者症状轻微, 影像学也未出现典型的病毒性肺炎表现, 但他们传播病毒的能力并不低^[3-4]。如何有效防控十分关键。病毒核酸检测作为确诊的金标准之一, 已广泛应用于临床诊疗^[1-2, 5]。这

些早期无临床症状或症状轻微患者与典型的 COVID-19 患者相比,其上呼吸道病毒载量有无差别,目前尚未完全阐明。本研究回顾性分析了 2020 年 1 月 24 日至 2 月 9 日在长沙确诊的 30 例 COVID-19 患者早期咽拭子病毒载量与临床症状及肺部影像学特征的相关性,以期为新型冠状病毒(2019 novel coronavirus, 2019-nCoV)感染疫情防控提供建议。

1 对象和方法

1.1 研究对象

选取 2020 年 1 月 24 日至 2 月 9 日在中南大学湘雅二医院感染病科急诊及内科急诊、儿科急诊就诊的 30 例 COVID-19 患者进行回顾性研究分析。其中男性 14 例,女性 16 例,最小的患者年龄 2 岁,最大 78 岁,平均年龄 48.53 岁。收集患者的一般临床资料,包括性别、年龄、流行病史、首发临床症状及影像资料等。本研究已获得中南大学湘雅二医院伦理委员会批准。

1.2 诊断方法

所有患者均符合当时段国家卫生健康委员会发布的《新型冠状病毒感染的肺炎诊疗方案》相应版本中的 COVID-19 诊断标准,最终经咽拭子病毒核酸检测阳性确诊。核酸检测结果的循环阈值(cycle threshold, C_t) ≤ 37.0 ,则认为结果为阳性; $C_t > 40$ 则认为结果为阴性; $C_t = 37 \sim 40$ 需重复测定,如果重复结果与初始结果一致且 $C_t < 40$ 时,则被认为是阳性;如果重复无法检测到 C_t 值或 $C_t > 40$,则被认为是阴性。COVID-19 确诊患者咽拭子病毒载量与病毒核酸 C_t 值呈反比关系。2019-nCoV 核酸检测试剂来自圣湘生物有限公司。

1.3 统计学处理

对收集的临床资料及实验室指标应用易统计与 R 软件进行统计。符合正态分布的计量资料采用均数 $\pm$ 标准差($\bar{x} \pm s$)表示,不符合正态分布的采用中位数(四分位间距)表示;计数资料采用频数(构成比)表示。2 组连续变量之间比较采用 Mann-Whitney U 检验,样本率的比较采用卡方检验;多组间连续变量之间比较采用 Kruskal-Wallis 检验;多元 logistic 回归分析用于检验病毒核酸 C_t 值与是否出现肺炎影像学特征的关联性。所有检验均为双侧,检验水准 $\alpha = 0.05$ 。

2 结果

2.1 一般临床资料

COVID-19 患者的流行病史及主要临床特点见表 1。所有确诊患者均有明确的流行病学史。其中 18 例患者(60.00%)发病前 14 d 内有武汉市及周边地区或其他有病例报告社区的旅居史;1 例患者(3.33%)发病前 14 d 内曾接触来自武汉市及周边地区或其他有病例报告社区的发热或有呼吸道症状的患者;11 例患者(36.67%)发病前 14 d 内与 2019-nCoV 感染者有接触史,其中 7 人(23.33%)涉及聚集性发病。

表 1 30 例 COVID-19 患者基本资料

基本资料及临床特征	例数	构成比(%)
性别		
男	14	46.67
女	16	53.33
年龄(岁)		
≥ 45	17	56.67
14~45	12	40.00
< 14	1	3.33
流行病史		
1. 发病前 14 d 内有武汉市及周边地区,或其他有病例报告社区的旅行史或居住史	18	60.00
2. 发病前 14 d 内曾接触来自武汉市及周边地区,或其他有病例报告社区的发热或有呼吸道症状的患者	1	3.33
3. 聚集性发病	7	23.33
4. 与新型冠状病毒感染者有接触史	11	36.67
临床症状		
无临床症状	4	13.33
有临床症状	26	86.67
1. 发热	23	76.67
2. 咳嗽	13	43.33
3. 咳痰	11	36.67
4. 胸闷	5	16.67
5. 气促	6	20.00
6. 乏力	6	20.00
7. 鼻塞	2	6.67
8. 流涕	5	16.67
9. 头痛	2	6.67
10. 腹泻	5	16.67
影像学表现		
1. 单发或多发斑片、片状影	15	50.00
2. 磨玻璃影	6	20.00
3. 支气管血管束增多	7	23.33
4. 条索状影	3	10.00
5. 支气管充气征	3	10.00
6. 小叶间隔增厚	1	3.33
7. 胸腔积液	3	10.00
8. 肺实变	2	6.67

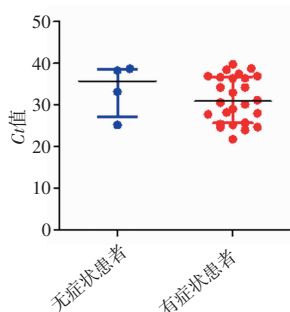
30 例 COVID-19 患者中,就诊时有 4 例患者无临床症状;23 例患者(76.67%)出现发热,以低热和中热为主;近一半患者出现不同程度的临床症状,包括咳嗽(43.33%)、咳痰(36.67%)、气促(20.00%)、胸闷(16.67%);其他常见症状包括乏力(20.00%)、鼻塞(6.67%)、流涕(16.67%)、头痛(6.67%);5 例患者(16.67%)出现腹泻。

所有患者入院时均接受肺部影像学检查,20 例患者出现疑似 COVID-19 影像学改变,其中 3 例患者(10.00%)累及单肺;17 例患者(56.67%)累及双肺,尚有 10 例患者(33.33%)影像学未见明显异常。20 例影像学异常患者的主要表现特点包括单发或多发斑片状、片状影 15 例(50.00%)、磨玻璃影 6 例(20.00%)、条索状影 3 例(10.00%)、支气管血管束增多 7 例(23.33%)、支气管充气征 3 例(10.00%)、小叶间隔增厚

1 例(3.33%);此外,3 例患者(10.00%)出现少量胸腔积液,2 例患者(6.67%)出现肺实变。基于目前推荐的 COVID-19 患者影像学分期^[6-7],本研究影像学异常患者中,5 例患者表现为影像学早期,15 例患者表现影像学进展期。

2.2 咽拭子病毒载量与主要临床特征的关联分析

进一步将早期无临床症状患者与有临床症状患者的咽拭子病毒核酸 C_t 值进行分析,结果显示 2 组患者的病毒核酸 C_t 值无统计学差异(图 1)。此外,本研究分析比较了早期无临床症状患者与有临床症状患者的体温、年龄、性别分布情况,结果显示 2 组间除体温外,年龄、性别分布等均无统计学差异,而 1 例早期无症状患者在隔离留观期间出现了肺部影像学异常(表 2)。



注:有症状患者、无症状患者的病毒核酸 C_t 值(与病毒载量成反比)差异比较,2 组间比较采用 Kruskal Wallis 检验

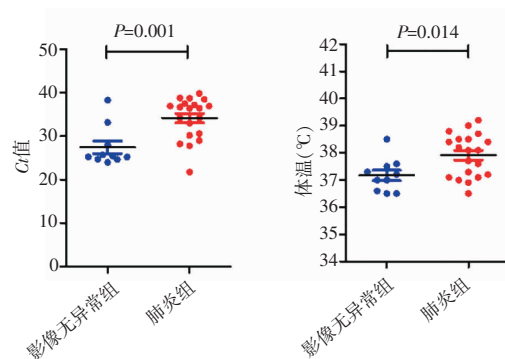
图 1 有症状患者与无症状患者咽拭子病毒载量差异

2.3 咽拭子病毒载量与肺部影像学特征的关联分析

基于肺部影像学表现,将所有患者分为肺炎组和影像无异常组,比较 2 组咽拭子病毒载量差异(图 2)。结果显示肺炎组患者的中位病毒核酸 C_t 值(与病毒载量成反比)明显高于影像无异常组($P=0.001$);同时,肺炎组患者体温明显高于影像无异常组($P=0.014$)。进一步比较分析 COVID-19 影像学表现为早期、进展期患者的病毒核酸 C_t 值(图 3),结果显示进展期影像学表现患者的中位病毒核酸 C_t 值(与病毒载量成反比)明显高于影像无异常患者($P=0.003$);但与早期影像学表现的患者相比,其病毒核酸 C_t 值差异尚无统计学意义($P=0.399$)。

进一步以是否出现肺炎影像学表现为因变量,以相应的指标为自变量,进行二元 logistic 回归分析(表 3)。结果显示,体温与 C_t 值与出现肺炎影像学异常具有明显关联;进一步校正性别和年龄后,结果显示体温升高仍然与出现肺炎影像学特征明显正相关($OR=1.29, 95\%CI=1.05\sim 1.59, P=0.016$);咽拭子病毒核酸 C_t 值升高与出现肺炎影像学特征存在明显正相

关($OR=1.34, 95\%CI=1.07\sim 1.66, P=0.009$)。由于病毒载量与核酸 C_t 值成反比,因此咽拭子病毒载量与出现肺炎影像学特征存在负向关联。



注:肺炎组与影像无异常组患者之间病毒核酸 C_t 值(与病毒载量成反比)、体温差异比较,2 组间比较采用 Mann-Whitney U 检验

图 2 具有肺炎影像学表现患者与影像无异常患者的病毒载量及体温差异

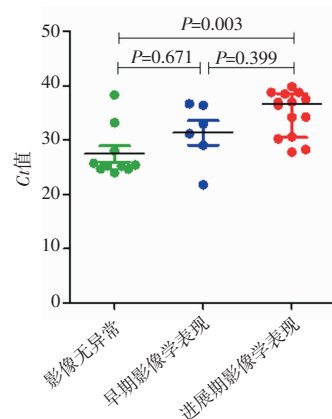


图 3 不同肺炎影像学表现患者病毒核酸 C_t 值的差异

表 2 无症状患者与有症状患者的相关指标差异

变量	无症状患者 (n=4)	有症状患者 (n=26)	P 值
年龄(岁, $\bar{x} \pm s$)	50.25 $\pm$ 17.11	48.27 $\pm$ 19.02	0.846
性别(n, %)			0.464
男	3(75.00)	11(42.30)	
女	1(25.00)	15(57.70)	
体温(°C, $\bar{x} \pm s$)	36.80 $\pm$ 0.29	37.80 $\pm$ 0.78	0.018
肺部影像学特征(n, %)			0.058
影像无异常	3(75.00)	7(26.92)	
肺炎特征	1(25.00)	19(73.08)	

表 3 Logistic 回归分析体温、病毒载量与 COVID-19 患者肺炎影像学异常的关联

指标	未校正模型			校正后模型		
	OR	95%CI	P	OR	95%CI	P
体温(°C)	1.16	1.02~1.32	0.0275	1.29	1.05~1.59	0.016
核酸 C_t 值	1.31	1.08~1.59	0.0067	1.34	1.07~1.66	0.009

注:未校正模型没有调整其他混杂因素;校正后模型通过“向前”回归模式,调整了性别和年龄这 2 种混杂因素。结果以体温每升高 0.1 °C、核酸 C_t 值每增加 1 个循环,出现肺炎影像学特征的优势比(OR 值)变化来表示 COVID-19 患者体温和病毒载量与肺炎影像学特征的关联性

3 讨论

目前已有大量研究报道 COVID-19 患者的临床症状特点、主要实验室指标变化、病程监测及预后转归,但对于早期无症状患者及无肺炎影像改变患者的咽拭子病毒载量的特点鲜有报道。本研究对 COVID-19 患者早期咽拭子病毒载量与是否具有临床症状及肺部影像学特征进行了初步的关联分析。

本研究的 30 例患者均具有明确的流行病史,主要临床特征与已有的研究报道基本一致^[2,8-10]。随着疫情的进展,研究者对于无症状或轻微症状患者的关注越来越多,有研究报道这类患者具有病毒传播潜力^[3,11]。本研究的 4 例无症状患者都是主动前往医院筛查 2019-nCoV 核酸而确诊,结果显示其咽拭子病毒载量与有症状患者无统计学差异,表明患者发病早期无论是否出现症状,均可能在咽部检测到一定载量的病毒。本研究结果与 Zou 等^[11]报道的无症状感染者具有较高病毒载量的现象一致,提示 COVID-19 无症状感染者在潜伏期内可能具有与有症状患者相同的传染性。最新一项来自德国的研究发现,2019-nCoV 的传染模式完全不同于 SARS^[12]。对 SARS 而言,潜伏期是没有传染性的,一般在出现症状的 7~10 d 后,体内病毒的 RNA 水平才会达到峰值。而 2019-nCoV 在出现症状的 5 d 内,RNA 水平就达到峰值且可在上呼吸道组织中复制活跃。这意味着 2019-nCoV 感染者会在症状出现的前 5 d 内大量脱落或散播病毒。因此,轻微症状甚至是无症状感染阶段可能最具传染性,及时发现并有效隔离无症状感染阶段的感染者对疫情防控尤其重要。

肺部 COVID-19 患者的最主要受累器官,出现影像学改变是 COVID-19 患者疾病进展的重要表现^[1-2]。本研究中,COVID-19 患者的主要影像学表现为单发或多发斑片或片状影、磨玻璃影、条索状影等,且影像学表现大都属于进展期患者。然而,仍有 1/3 的患者就诊时并未出现肺部影像学异常。通过分析该部分患者的咽拭子病毒载量特点,意外发现影像学无异常患者的咽拭子病毒载量甚至高于肺炎患者。进一步的关联分析也显示咽拭子病毒载量与是否出现肺炎影像学表现呈负相关,推测患者起病初期,病毒在咽拭子等上呼吸道部位的载量较高,并未明显累及肺部。随着病情进展,病毒向下呼吸道转移,导致肺部逐渐受累而形成炎性病灶^[13],从而出现上呼吸道病毒载量低而肺炎影像学特征明显的现象。一项最新研究证实,COVID-19 患者感染早期上呼吸道咽拭子载量较高且在短时间内即可达到峰值,而后则出现降低^[12]。因此,本研究推测 COVID-19 患者出现明显影像学表现时,病毒在上呼吸道的峰值可能已经过去,此时可能主要累积下呼吸道。已有研究显示,COVID-19 患者肺泡灌洗液中检测到的病毒载量可能是疾病严重程度的预测指标^[14]。本研究虽未检测下呼吸道的病毒核酸,但推测上呼吸道病毒载量的变化或可间接反映 COVID-19 患者肺炎病情的局部进展。因此,在没有条件采集下呼吸道标本进行核酸检测时,连续监测上呼吸道病毒载量对症状不明显或无肺炎影像学表现的 COVID-19 患者仍具有重要临床价值。

本研究具有一定的局限性。作为一项单中心回顾性研究,由于所在医院为非定点救治医院,样本量偏少且无法对患者进行全病程的动态监测;另外,所有病例并未进行下呼吸道标本的病毒检测,因此部分结论仍有待进一步研究证实。总之,本研究结果表明 COVID-19 患者早期咽拭子病毒载量在有临床症状患者和无症状患者间无统计学差异,而与肺部影像学特征呈反向关联,对于肺部局部病情进展具有一定的提示作用。

致谢

感谢所有参与研究的患者及其家属;感谢湘雅二医院检验科分子组、门诊临检中心所有工作人员在样本检测过程中付出的努力。

参考文献

- [1] 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. 新型冠状病毒肺炎诊疗方案(试行第七版)[J]. 中国医药, 2020, 15(6): 801-805.
- [2] She J, Jiang JJ, Ye L, et al. 2019 novel coronavirus of pneumonia in Wuhan, China: emerging attack and management strategies[J]. Clin Transl Med, 2020, 9(1): 19.
- [3] Qiu J. Covert coronavirus infections could be seeding new outbreaks[J]. Nature, 2020[Epub ahead of print]. DOI: 10.1038/d41586-020-00822-x.
- [4] Hu ZL, Song C, Xu CJ, et al. Clinical characteristics of 24 asymptomatic infections with COVID-19 screened among close contacts in Nanjing, China[J]. Sci China Life Sci, 2020, 63(5): 706-711.
- [5] Pan Y, Zhang DT, Yang P, et al. Viral load of SARS-CoV-2 in clinical samples[J]. Lancet Infect Dis, 2020, 20(4): 411-412.
- [6] 梁琪. 新型冠状病毒肺炎影像学检查、诊断及医院内感染预防与控制: 湖南省放射学专家共识[J]. 中南大学学报(医学版), 2020, 45(3): 221-228.
- [7] 李宏军. 新型冠状病毒肺炎影像学辅助诊断指南[J]. 中国医学影像技术, 2020, 36(3): 321-331.
- [8] Guan WJ, Ni ZY, Hu Y, et al. Clinical characteristics of coronavirus disease 2019 in China[J]. N Engl J Med, 2020, 382(18): 1708-1720.
- [9] 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.
- [10] 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.
- [11] Zou L, Ruan F, Huang M, et al. SARS-CoV-2 viral load in upper respiratory specimens of infected patients[J]. N Engl J Med, 2020, 382(12): 1177-1179.
- [12] Wölfel R, Corman VM, Guggemos W, et al. Virological assessment of hospitalized patients with COVID-2019[J]. Nature, 2020, 581(7809): 465-469.
- [13] Nicholls JM, Poon LL, Lee KC, et al. Lung pathology of severe acute respiratory syndrome[J]. Lancet, 2003, 361(9371): 1773-1778.
- [14] Liu YX, Yang Y, Zhang C, et al. Clinical and biochemical indexes from 2019-nCoV infected patients linked to viral loads and lung injury[J]. Sci China Life Sci, 2020, 63(3): 364-374.

(责任编辑:唐秋姗)