

· 新型冠状病毒肺炎疫情防控 ·

新型冠状病毒肺炎无症状感染者在疫情传播中的作用与防控策略

吴尊友

中国疾病预防控制中心性病艾滋病预防控制中心, 北京 102206

通信作者: 吴尊友, Email: wuzy@263.net

【摘要】 新型冠状病毒肺炎(新冠肺炎)无症状感染者成为我国防控疫情反弹的热点问题。本文介绍新冠肺炎无症状感染者现象、定义、发现过程与疫情报告和统计规则, 阐述初诊为无症状感染者在跟踪观察一个最长潜伏期后, 病情自然发展变化将其化分为隐性感染无症状感染者和潜伏期无症状感染者两大类, 利用现有数据分析无症状感染者的传染性及其对疫情传播扩散的作用, 探讨我国防止无症状感染者可能造成疫情反弹所面临的挑战, 并提出防控及研究相关建议。

【关键词】 新型冠状病毒肺炎; 无症状感染者; 传染性; 防控策略

DOI: 10.3760/cma.j.cn 112338-20200406-00517

Contribution of asymptomatic and pre-symptomatic cases of COVID-19 in spreading virus and targeted control strategies

Wu Zunyou

National Center for AIDS/STD Control and Prevention, Chinese Center for Disease Control and Prevention, Beijing 102206, China

Corresponding author: Wu Zunyou, Email: wuzy@263.net

【Abstract】 The asymptomatic carrier state of COVID-19 has become a topic of concern for preventing the rebound of possible epidemic. This review describes and defines the COVID-19 asymptomatic carrier state and outlines the methods for identifying, counting and reporting of these cases. The author elaborates that the asymptomatic carrier state can be further divided into asymptomatic infection and pre-symptomatic infection after extended follow-up based on the nature of the disease progression. The author presents the limited available data about the infectivity of asymptomatic and pre-symptomatic cases and their possible contributions to the overall epidemic of COVID-19 observed so far in China. Challenges of a possible second epidemic wave of COVID-19 caused by asymptomatic and pre-symptomatic cases are discussed and suggestions for control strategies and scientific research are provided.

【Key words】 COVID-19; Asymptomatic and pre-symptomatic cases; Infectiousness; Control strategy

DOI: 10.3760/cma.j.cn112338-20200406-00517

新型冠状病毒肺炎(新冠肺炎)在短短3个月席卷全球。新冠肺炎传播速度之快, 对人民群众生命安全危害之严重, 以及对社会稳定和经济发展影响之巨大, 近100年来没有任何一种传染病可以与之相比。我国新冠肺炎疫情已经得到基本控制^[1]。近日关于新冠肺炎无症状感染者是否引发我国疫情反弹, 成为社会广泛关注的热点问题。特别是《自然》杂志新闻述评文章, 介绍并解读我国华中科技大学公共卫生学院邬堂春教授团队3月6日在医学论文预印本平台medRxiv网站发布的论文^[2], 经国内媒体转载后, 引起舆论反响和社会关切。邬堂春教授团队用湖北省25 961名实验室确诊的新冠肺炎

病例数据, 按照1月11日前、1月11—22日、1月23日至2月1日、2月2—18日4个时间段, 描述流行特征, 并建立一个“易感者-接触暴露-感染-康复”4阶段模型, 评估新冠肺炎流行过程及防治效果。作者得出结论, 武汉市至少有59%的病例没有被诊断出来, 包括无症状或症状轻型的病例^[3]。此外, 《中华流行病学杂志》预发表的浙江省宁波市研究, 报告确诊病例与无症状感染者的密切接触者人群的感染率差异无统计学意义^[4]。短时间集中刊发无症状感染者传染性学术论文, 且都报告无症状感染者在新冠肺炎疫情传播扩散中的重要作用, 使得这个主题成为当前我国新冠肺炎防控的重点关注议题。本文阐述新冠

肺炎无症状感染者在疫情传播中究竟起到了什么作用,在防控策略方面如何考虑,供新冠肺炎防控决策者和工作者参考。

一、无症状感染者定义

1. 定义:根据国家卫生健康委员会发布的《新型冠状病毒肺炎防控方案(第六版)》,新冠肺炎无症状感染者的定义为无临床症状,呼吸道等标本新型冠状病毒病原学或血清特异性IgM抗体检测阳性者。主要通过密切接触者筛查、聚集性疫情调查和传染源追踪调查等途径发现^[5]。

2. 隐性感染无症状感染者与潜伏期无症状感染者:无症状感染者有2种可能(图1),一种是自始至终都是无症状感染者,即查出新冠病毒核酸阳性或血清特异性IgM抗体阳性后,随访观察,感染者始终不发病,即真正的无症状感染者,医学上通常称为隐性感染者。另一种无症状感染者实质是疾病发展过程中的过渡性无症状感染者,即潜伏期患者在出现临床症状前的短暂过程。因此,判定无症状感染者究竟是隐性感染者,还是潜伏期患者,需要动态观察一段时间,看其变化情况。

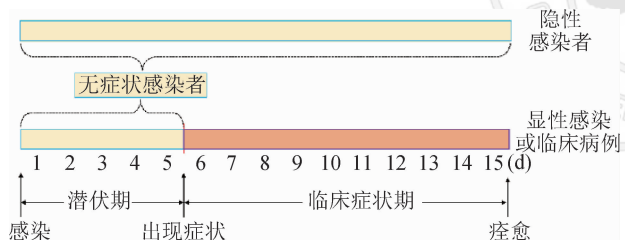


图1 隐性感染无症状感染者与潜伏期无症状感染者示意图

目前,我国对密切接触者、归国或来华人员等重点人群实行集中隔离观察,并对他们进行筛查检测,同时对传染源追踪调查的人员也开展检测,这些主动检测中发现的无症状感染者,只是某个时点的状态,当时无法判定是隐性感染无症状感染者,还是潜伏期无症状感染者,故统称为无症状感染者。

二、无症状感染者数量

传染性疾病的关于隐性感染的研究,通常是在疫情过后开展人群血清流行病学调查,那些产生了特异性的抗体而又没有出现临床症状的人,诊断为隐性感染者。这种调查一般都是回顾性的。无症状感染者由于没有症状,如果不开展主动检测,是难以发现的。

1. 无症状感染者的发现与报告:我国针对新冠肺炎采取阻断策略和措施。从控制传染源和保护易感人群的角度来看,采取的主要措施包括主动搜寻、隔离和治疗患者,确定患者的密切接触者并进行隔

离观察,防止密切接触者发病后再传播。为了尽早发现患者,各地对隔离的密切接触者开展了主动检测,发现了无症状感染者现象。

最早发现无症状感染者现象的是广东省CDC。2020年1月17日,在对输入病例的家庭成员密切接触者开展检测时,广东省CDC发现了2名无症状感染者,经跟踪观察,1名转为确诊病例,1名为隐性感染者。

随后,国家卫生健康委员会对新冠肺炎防控指南进行了调整,在1月28日修订的《新型冠状病毒肺炎病例监测方案(第三版)》增加了2个类别,即轻症病例和无症状感染者。前者指临床症状轻微,无明显肺炎表现,但呼吸道标本新型冠状病毒病原学检测阳性。后者指无临床症状,呼吸道标本新型冠状病毒病原学检测阳性。方案还进一步明确了具体报告方式,对轻症病例和无症状感染者,统一报告为“阳性检测”^[6]。

2. 无症状感染者规模:截至2020年4月7日,我国累计报告确诊新冠肺炎病例81 802例,现有确诊病例1 190例,尚在医学观察的无症状感染者1 095例^[7]。

Kimball等^[8]在美国一家养老院的调查显示,23例新冠肺炎病毒RT-PCR检测阳性者,10名有症状,13名无症状;随访观察1周后,13名无症状者中10名出现症状,3名持续无症状,提示隐性感染者占感染者总数比例约为13%(3/23)。

陈奕等^[4]报告无症状感染者占总感染人数的15.7%(30/191),其中,输入的新冠病毒感染者中,无症状感染者占13.6%(8/59),在当地传播的续发感染者中无症状感染者占16.7%(22/132)。

南方某省报告,已康复及尚在医学观察的无症状感染者占全部报告病例(确诊病例1 490例和无症状感染者140例)的比例为8.6%(140/1 630,会议交流材料)。

3. 现有病例无症状感染者:现有病例中无症状感染者的比例,更多地体现了发现早期病例的能力,尤其是尚未出现症状的感染者。假设人群中的新冠肺炎隐性感染者比例为10%。根据新冠肺炎前期研究初步结果,假设新冠肺炎病例的平均潜伏期为5 d^[9],除死亡病例外,康复病例的病程平均为10 d。为了简化起见,以9例临床病例和1名隐性感染者为例(图2),演示无症状感染者占现有感染人数的比例与早发现之间的关系。如果检测力度大,如在10人感染病毒的前5 d内都能捕获到这些感染的

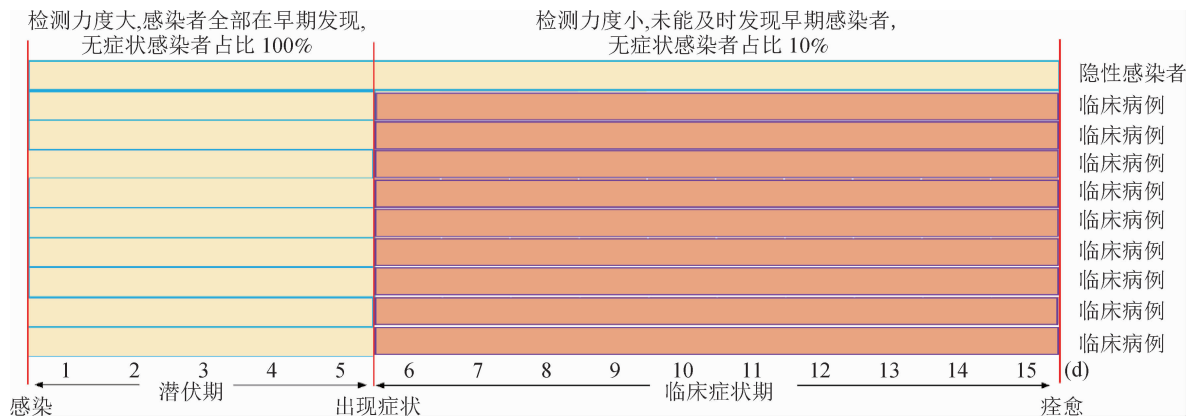


图2 无症状感染者比例与疾病进程和早发现力度之间的关系示意图

人,那么,无症状感染者的占比为100%;如果在感染5 d后才能捕获,那么,无症状感染者所占比例为10%。在真实世界里,出现第一种情景的可能性几乎是零,而出现第二种可能性极大,尤其检测不力,或者在疫情接近终止流行时。在疫情尚未完全终止以前,无症状感染者的占比应该在10%~100%。低于10%,说明未开展主动搜寻病例;高于10%,说明开展了主动搜寻有效地发现了感染早期的病例。

Kimball等^[8]3月13日对美国某养老院76名住客检测新冠肺炎病毒,发现23人(30%,23/76)RT-PCR阳性,其中10人(43%,10/23)在检测日有症状,13人(57%,13/23)无症状。1周后,13名无症状感染者中10人(77%,10/13)出现临床症状。美国的这项调查,虽然观察的无症状感染者样本量比较小,但还是说明在感染相对早期的3月13日检测时无症状感染者占比为57%,1周后,无症状感染者占比为13%,说明检测越早,无症状感染者占比越高。

近期,我国报告现有病例中,无症状感染者人数和比例明显增加,说明我们的防控措施能够及时捕获更多处于感染早期的人。

4. 无症状感染者转为确诊病例比例: Kimball等^[8]在美国开展的小样本研究发现,初诊为无症状感染者的人,在随后观察中,约77%发展为临床确诊病例。我国南方某省较大样本的连续观察发现,在初诊为无症状感染的275人中,在观察期间184人(66.9%)发展为确诊病例,91例为隐性感染无症状感染者解除医学观察(会议交流材料)。

5. 社会层面无症状感染者情况: 目前发现的无症状感染者,主要是在确诊病例或疑似病例的密切接触者中、或者从回国或来华人员中发现的。大家普遍关心社会上是否还存在大量的无症状感染者未被发现,是否会成为我国出现二次流行的潜在风

险? 中国-世界卫生组织联合考察团2月份在广东省考察期间发现,广东省对发热门诊32万人次检测,发现新冠肺炎检测阳性率为0.1%,对流感样病例监测样本15 000份检测,发现1份阳性,新冠肺炎检测阳性率<0.1%^[10]。这组数据提示,在密切接触者之外的重点人群中,新冠肺炎的检测阳性率也是极低的。

在当前我国基本控制了国内新冠疫情的情况下,特别是全国范围内都全面实施了至少2周以上的居家隔离。如果有人在隔离前就感染了,那么,超过一个最长潜伏期后他们应该已经发病,即使是无症状感染者,也会因2周以上隔离而不会继续带病毒^[10]。因此,在我国当前形势下,社会层面不可能存在数量可观的无症状感染者。

三、无症状感染者的传染性

最关心的还是无症状感染者是否具有传染性,及其对疫情的传播作用有多大。

1. 无症状感染者传染性: 无症状感染者首先是感染者,携带新冠肺炎病毒,具有传染性。

对于潜伏期无症状感染者的传染性是明确的。病毒学研究发现,感染者在出现临床症状前1~2 d可以检测到病毒核酸^[10]。因此,属于潜伏期病例的无症状感染者在其出现症状前1~2 d就具有传染性。目前公开发表的科学论文,基本是报告确诊病例在潜伏期无症状阶段可以造成传播^[11-13]。

隐性感染无症状感染者是否有传染性,一般来说,其传染性应该没有潜伏期无症状感染者强,也没有显示临床症状的确诊病例强。一方面,隐性感染无症状感染者感染的病毒量或者病毒在体内复制的量,没有潜伏期无症状感染者或确诊病例多。另一方面,没有咳嗽等症状,也减弱了隐性感染无症状感染者的传染性。

2. 宁波市无症状感染者传染性研究:陈奕等^[4]比较了无症状感染者与确诊病例的传染性,共追踪调查了 2 147 名密切接触者,发现总感染率为 6.15%,确诊病例、无症状感染者的密切接触者感染率分别为 6.30% 和 4.11%,差异无统计学意义($P > 0.05$)。这是目前第一篇公开发表的关于无症状感染者的传染性量化研究。绝大多数读者获得的信息是无症状感染者的传染性与确诊病例的传染性差异无统计学意义。

3. 解读宁波市无症状感染者观察数据:梳理宁波市的观察数据,59 例输入感染(51 例确诊病例+8 例无症状感染者),造成了本地 132 人感染(110 例确诊病例+22 例无症状感染者),其中,由确诊病例传播(可能包括后续传播)的 126 人,由无症状感染者传播(可能包括后续传播)6 人。这组数据有几个方面的重要信息。一是从个体水平来看,平均每例确诊患者能够传播近 3 人,平均每例无症状感染者能够传播不到 1 人。也就是说,无症状感染者的传播效率大约相当于确诊病例的 1/3。二是从群体水平来看,由无症状感染者传播的感染占总感染人数的构成比只有 4.4%(6/132)。也就是说,无症状感染者对疫情的扩散作用比较小。三是确诊病例与无症状感染者的密切接触者感染率(分别为 6.30% 和 4.11%)差异无统计学意义,主要是受样本量小的影响。

4. 其他省无症状感染者传染性相关数据:南方某省对无症状感染者的 1 518 名密切接触者跟踪观察,共发现 7 人感染。经进一步调查核实,发现这些密切接触者均为共同暴露感染(6 例为家庭成员,1 例为工友),他们既与无症状感染者接触了,又与确诊病例接触了,不能判定为无症状感染者造成的传播。故认为暂未发现“因无症状阳性检测者造成后续传播的病例”(0/1 518,会议交流材料)。

还有,安徽省某市对 17 名无症状感染者的 335 名密切接触者跟踪观察,未发现续发病例(会议交流材料)。

5. 共同暴露问题:需要特别注意的是,无症状感染者通常是在密切接触者中发现的,确定无症状感染者的密切接触者,就相当于确定确诊病例密切接触者的密切接触者。在真实世界中,无症状感染者的密切接触者,往往同时还是确诊病例的密切接触者。如果流行病学调查不细致,未能问出与确诊病例的密切接触史,则可能高估了无症状感染者的传播能力。

6. 全国报告病例溯源调查:从全国总体疫情来

看,超过 85% 病例都是能够找到明确传染来源^[1],那些没有找到传染来源的,部分是流行病学调查质量问题,或者病例不配合,或者由于各种原因隐瞒了发病经过,或者回忆不清,部分可能是无症状感染者传播。这个数据也提示,由无症状感染者造成的传播,对我国新冠肺炎疫情的总体影响是有限的。

四、对疫情防控策略的影响

从新冠肺炎流行以来的 3 个月时间里,国家卫生健康委员会对新冠肺炎防控方案进行了多次修订更新,从第三版防控方案开始,已经把无症状感染者的发现、管理和控制传播,纳入到整体防控措施之中^[6]。目前修订的第六版防控方案已经对境外回国或来华人员加强了防控措施力度,更加突出“四早”等措施^[5]。

1. 对无症状感染者的管理:目前的防控措施对新冠肺炎确诊或疑似病例的密切接触者、归国或来华人员等重点人员进行集中隔离观察,只要是检测阳性,都需要送专门医疗机构隔离观察 14 d。属于隐性感染的无症状感染者,在观察 14 d 后自动转阴^[10]。属于潜伏期的无症状感染者,在观察 14 d 的过程中会逐渐发病,成为确诊病例。由于我国防控力度加大并持续维持,特别是加强了对密切接触者的管控后,在国内疫情基本控制的当前阶段,隐性感染的无症状感染者和潜伏期的无症状感染者都主要在管理的密切接触者和入境隔离人员中产生,都在管控范围之内,不会造成社会层面传播和扩散。

2. 对防控策略影响:对于决策者来说,当前防控策略暂时无需调整,继续保持当前各项防治措施落实力度。对于各地疾病控制工作人员来说,一是要做好输入确诊病例或疑似病例的流行病学调查工作,保证不遗漏任何密切接触者,二是重点加强监测工作,确保出现病例后能够及时发现、及时处置。对于普通百姓来说,继续做好个人防护,在人员密集处,还是要戴口罩,要坚持经常洗手等防护措施。

五、挑战与建议

尽管我国基本控制了新冠肺炎疫情,但疫情反弹的风险很大,防范疫情反弹还面临着诸多挑战。

1. 易感人群广泛存在:我国取得有效控制疫情阶段性成果,主要是依靠强大的组织动员和管理,把传染源同易感人群隔离开超过一个最长潜伏期,切断传播,初步终止流行。应该看到,我国 14 亿人口感染总人数不到 10 万人,绝大多数人对新型冠状病毒还是易感的。一旦传染源引入,如果未能及时发现或控制,则难以避免疫情反弹。

2. 早期发现和识别无症状感染者:新冠肺炎病毒传播快,危害大,任何疏忽或麻痹大意,都有可能造成无法挽回的灾难。由于无症状感染者不易被发现,尤其是潜伏期的无症状感染者的传染性已经证实,作为疫情反弹的风险,确实需要高度关注。只有早发现、快发现、全部发现早期感染者(无症状感染者),才有可能堵住漏洞。

3. 高质量流行病学调查:当前境外疫情继续呈现快速蔓延状态,境外输入病例成为我国当前最主要的报告病例来源,高质量的流行病学调查,能够尽早、尽快、全面地发现输入病例的密切接触者,并及时采取隔离措施。流行病学调查不仅需要扎实的流行病学基本功,还需要有丰富的调查技术和经验,同时还要有交流技巧,能引导患者回溯过去1周内每天的活动轨迹及每个节点接触的人员情况。只有高质量的流行病学调查,才能尽可能地发现所有的密切接触者,对其进行及时的追踪和管理,减少密切接触者可能导致的潜在传播风险。因此,高质量的流行病学调查对于早、快、全地发现密切接触者及由此发生的早期无症状感染者,防止疫情反弹发挥了关键作用。

4. 无症状感染者比例研究:通过血清流行病学调查研究,明确无症状感染者在人群的感染比例。血清学调查要包括医务人员、患者的家庭成员密切接触者、归国或来华集中隔离人群,以及一般人群。

5. 无症状感染者传染性研究:认识无症状感染者的传染性,需要分为隐性感染无症状感染者的传染性和潜伏期无症状感染者的传染性。需要从两个方面着手开展科学研究。一是对发现的无症状感染者采取连续采样,观察感染者随时间变化的排毒规律,跟踪观察也自然将无症状感染者区分为隐性感染无症状感染者和潜伏期无症状感染者,可以比较两类无症状感染者的排毒规律异同,判断其传染性差异。二是组织各地梳理、整理前期对密切接触者观察的相关数据,分析无症状感染者的密切接触者中的发病情况。特别需要注意,对于那些初诊为无症状感染者的密切接触者,当无症状感染者发展成为临床病例后,他们的密切接触者在分类上需要及时修订为确诊病例的密切接触者。对于那些同时接触了无症状感染者和确诊病例的密切接触者,在数据分析时,要谨慎处理。在这种情况下,一般来说,确诊病例的传播可能性更大。及时分析前期防控工作数据,既是对前期工作的总结,分析结果也可供全球抗击新冠肺炎提供有借鉴意义的科学数据。

利益冲突 所有作者均声明不存在利益冲突

参 考 文 献

- [1] 中国疾病预防控制中心新型冠状病毒肺炎应急响应机制流行病学组. 新型冠状病毒肺炎流行病学特征分析[J]. 中华流行病学杂志, 2020, 41(2): 145-151. DOI: 10.3760/cma.j.issn.0254-6450.2020.02.003
The Novel Coronavirus Pneumonia Emergency Response Epidemiology Team. The epidemiological characteristics of an outbreak of 2019 novel coronavirus disease (COVID-19) in China [J]. Chin J Epidemiol, 2020, 41(2): 145-151. DOI: 10.3760/cma.j.issn.0254-6450.2020.02.003
- [2] Qiu J. Covert coronavirus infections could be seeding new outbreaks [J/OL]. Nature, 2020, March 20. <https://www.nature.com/articles/d41586-020-00822-x>.
- [3] Wang C, Liu L, Hao X, et al. Evolving Epidemiology and Impact of Non-pharmaceutical Interventions on the Outbreak of Coronavirus Disease 2019 in Wuhan, China [J]. medRxiv preprint. DOI: <https://doi.org/10.1101/2020.03.03.20030593>
- [4] 陈奕, 王爱红, 易波, 等. 宁波市新型冠状病毒肺炎密切接触者感染流行病学特征分析[J]. 中华流行病学杂志, 2020, 41(5): 668-672. DOI: 10.3760/cma.j.cn112338-20200304-00251.
Chen Y, Wang AH, Yi B, et al. The epidemiological characteristics of infection in close contacts of COVID-19 in Ningbo city [J]. Chin J Epidemiol, 2020, 41(5): 668-672. DOI: 10.3760/cma.j.cn112338-20200304-00251.
- [5] 国家卫生健康委员会疾控局. 新型冠状病毒肺炎防控方案(第六版) [EB/OL]. (2020-03-07) [2020-03-30]. <http://www.nhc.gov.cn/jkj/s3577/202003/4856d5b0458141fa9f376853224d41d7.shtml>.
Bureau of Disease Control and Prevention, National Health Commission. Protocol on Prevention and Control of Novel Coronavirus Pneumonia (Edition 6) [EB/OL]. (2020-03-07) [2020-03-30]. <http://www.nhc.gov.cn/jkj/s3577/202003/4856d5b0458141fa9f376853224d41d7.shtml>.
- [6] 国家卫生健康委员会疾控局. 新型冠状病毒肺炎防控方案(第三版) [EB/OL]. (2020-01-28) [2020-03-30]. <http://www.nhc.gov.cn/jkj/s7923/202001/470b128513fe46f086d79667db9f76a5.shtml>.
Bureau of Disease Control and Prevention, National Health Commission of the People's Republic of China. Protocol on Prevention and Control of Novel Coronavirus Pneumonia (Edition 3) [EB/OL]. (2020-01-28) [2020-03-30]. <http://www.nhc.gov.cn/jkj/s7923/202001/470b128513fe46f086d79667db9f76a5.shtml>.
- [7] 国家卫生健康委员会. 截至4月7日24时新型冠状病毒肺炎疫情最新情况 [EB/OL]. [2020-03-30]. <http://www.nhc.gov.cn/xcs/yqfkdt/202004/5e2b6f0bd47d48559582242e3878447d.shtml>.
National Health Commission. Update COVID-19 in China as of 24th hour on April 7, 2020 [EB/OL]. [2020-03-30]. <http://www.nhc.gov.cn/xcs/yqfkdt/202004/5e2b6f0bd47d48559582242e3878447d.shtml>.
- [8] Kimball A, Hatfield KM, Arons M, et al. Asymptomatic and presymptomatic SARS-CoV-2 infections in residents of a long-term care skilled nursing facility-King County, Washington, March 2020 [J]. MMWR Morb Mortal Wkly Rep, 2020, 69(13): 377-381. DOI: 10.15585/mmwr.mm6913e1.
- [9] Lauer SA, Grantz KH, Bi QF, et al. The incubation period of coronavirus disease 2019 (COVID-19) from publicly reported confirmed cases: estimation and application [J]. Ann Intern Med, 2020. DOI: 10.7326/M20-0504.
- [10] WHO-China Joint Mission on COVID-19. Report of the WHO-China Joint Mission on Coronavirus Disease 2019 (COVID-19) [EB/OL]. (2020-02-24) [2020-03-30]. <http://www.nhc.gov.cn/xcs/fkdt/202002/87fd92510d094e4b9bad597608f5cc2c.shtml>.
- [11] Liu YC, Liao CH, Chang CF, et al. A locally transmitted case of SARS-CoV-2 infection in Taiwan [J]. N Engl J Med, 2020 Feb 12. <https://doi.org/10.1056/NEJMc2001573>.
- [12] Rothe C, Schunk M, Sothmann P, et al. Transmission of 2019-nCoV infection from an asymptomatic contact in Germany [J]. N Engl J Med, 2020 Jan 30. <https://doi.org/10.1056/NEJMc2001468>.
- [13] Yu P, Zhu J, Zhang Z, et al. A familial cluster of infection associated with the 2019 novel coronavirus indicating potential person-to-person transmission during the incubation period [J]. Infect Dis, 2020 Feb 18. <https://doi.org/10.1093/infdis/jiaa077.pii:jiaa077>.

(收稿日期:2020-04-06)

(本文编辑:王岚)