

· 新型冠状病毒肺炎疫情防控 ·

新型冠状病毒感染者末次核酸阴性前后的传染性分析

褚衍茹¹ 张言武¹ 雷松¹ 陈奕¹ 张栋梁¹ 顾晓敏¹ 劳旭影¹ 王海波¹
沈贤东² 胡群雄³ 易波¹ 陈恩富⁴ 许国章¹

¹宁波市疾病预防控制中心, 宁波 315010; ²宁波市镇海区疾病预防控制中心, 宁波 315200; ³宁波市北仑区疾病预防控制中心, 宁波 315800; ⁴浙江省疾病预防控制中心, 杭州 310051

通信作者: 许国章, Email: xugz@nbcde.org.cn; 陈恩富, Email: enfchen@cdc.zj.cn

【摘要】目的 研究新型冠状病毒(新冠病毒)感染者末次核酸阴性前后密切接触者(密接)的感染率, 评估动态核酸检测结果在判断新冠病毒感染者传染性中的作用。**方法** 采用回顾性队列研究的方法, 收集新冠病毒感染者的动态核酸检测结果。选择新冠病毒感染者在首次核酸检测阳性前有核酸阴性结果者为研究对象, 对感染者的密接以及密接的密接(次密接)进行持续隔离医学观察, 评估密接和次密接的发病风险。**结果** 共纳入宁波市 2 起本土疫情的 89 例新冠病毒感染者, 均为确诊病例。追踪调查了 5 609 名密接, 密接的总感染率为 0.20%。感染者末次核酸阴性前的密接无感染, 末次核酸阴性后的密接感染率为 1.33%, 且均为与指示病例共同居住生活者。感染者涉及的所有次密接均未感染。**结论** 新冠病毒感染者末次核酸阴性前无传染性, 末次核酸阴性后开始具有传染性。

【关键词】 新型冠状病毒; 核酸检测; 传染性

基金项目: 宁波市科技重大专项-新型冠状病毒肺炎疫情防控应急科技攻关项目(2020C50001); 宁波市“科技创新 2025”重大专项(2021Z021); 宁波市医疗卫生品牌学科(PPXK2018-10); 宁波市应急科技攻关重大专项(2022Z034)

Analysis on infectivity of COVID-19 patients before and after last negative nucleic acid test

Chu Yanru¹, Zhang Yanwu¹, Lei Song¹, Chen Yi¹, Zhang Dongliang¹, Gu Xiaomin¹, Lao Xuying¹, Wang Haibo¹, Shen Xiandong², Hu Qunxiong³, Yi Bo¹, Chen Enfu⁴, Xu Guozhang¹

¹Ningbo Municipal Center for Disease Control and Prevention, Ningbo 315010, China; ²Zhenhai District of Ningbo Municipal Center for Disease Control and Prevention, Ningbo 315200, China; ³Beilun District Center for Disease Control and Prevention, Ningbo 315800, China; ⁴Zhejiang Provincial Center for Disease Control and Prevention, Hangzhou 310051, China

Corresponding authors: Xu Guozhang, Email: xugz@nbcde.org.cn; Chen Enfu, Email: enfchen@cdc.zj.cn

【Abstract】Objective To investigate the infection rate in close contacts of COVID-19 patients before and after the last negative nucleic acid test, evaluate the effect of dynamic nucleic acid test in determining the infectivity of COVID-19 patients. **Methods** Dynamic nucleic acid test results of COVID-19 cases were collected in a retrospective cohort study. COVID-19 cases with negative nucleic acid test results before their first positive nucleic acid tests were selected as study subjects. Close contacts of the index cases and the secondary close contacts were kept isolation for medical observation to assess their risk of infection. **Results** This study included 89 confirmed cases from two local COVID-19 epidemics in Ningbo. A total of 5 609 close contacts were surveyed,

DOI: 10.3760/cma.j.cn112338-20220301-00164

收稿日期 2022-03-01 本文编辑 张婧

引用格式: 褚衍茹, 张言武, 雷松, 等. 新型冠状病毒感染者末次核酸阴性前后的传染性分析[J]. 中华流行病学杂志, 2022, 43(6): 841-845. DOI: 10.3760/cma.j.cn112338-20220301-00164.

Chu YR, Zhang YW, Lei S, et al. Analysis on infectivity of COVID-19 patients before and after last negative nucleic acid test[J]. Chin J Epidemiol, 2022, 43(6): 841-845. DOI: 10.3760/cma.j.cn112338-20220301-00164.



the overall infection rate was 0.20%. No close contacts of the COVID-19 cases before the last negative nucleic acid test were infected, and the infection rate in the close contacts of the COVID-19 cases after the last negative nucleic acid test was 1.33%, all of these close contacts lived together with the index cases. No secondary close contacts were infected. **Conclusion** COVID-19 patient becomes infectious after the last nucleic acid is negative, and has no infectivity before the last nucleic acid negative.

【Key words】 2019-nCoV; Nucleic acid testing; Infectivity

Fund programs: Ningbo Science and Technology Major Project Emergency Science and Technology Project for Prevention and Control of COVID-19 (2020C50001); Major Special Project of Science and Technology Innovation 2025 in Ningbo (2021Z021); Ningbo Health Branding Subject Fund (PPXK2018-10); Ningbo Emergency Science and Technology Major Project (2022Z034)

自 2019 年 12 月新型冠状病毒(新冠病毒)引发肺炎疫情以来^[1], 全球疫情持续存在, 且仍处于大流行发展阶段。近期国内疫情呈现点多、面广、频发的特点^[2-4], 未来一段时间内我国可能持续面临同时多地发生本土聚集性疫情的高峰期。在坚持“外防输入、内防反弹”总策略和“动态清零”总方针的前提下, 做好科学防治、精准施策, 以最小的成本、最低的层级、最短的时间控制疫情, 保障人民生命健康是疫情防控工作重点。

第一时间精准判定密切接触者(密接), 隔离管控可能的感染者或传染源, 并精准划定管控范围, 是实现精准防控的前提。评估新冠病毒感染者末次核酸阴性前后密接和密接的密接(次密接)的感染风险, 科学调整密接的判定标准, 可以更好地落实精准防控和控制疫情防控的成本。2021 年末至 2022 年初, 宁波市报告的“1205 镇海疫情”和“1231 北仑疫情”2 起新冠病毒肺炎本土疫情, 累计报告本土确诊病例 112 例, 无症状感染者 0 例。本研究纳入新冠病毒感染者在首次核酸检测阳性前有核酸阴性结果的 89 例确诊病例为研究对象, 动态追踪每名病例的密接和次密接核酸检测结果和发病情况, 评估新冠病毒感染者末次核酸阴性前后其密接和次密接的发病风险, 为密接和次密接判定标准的进一步优化提供证据。

资料与方法

1. 研究设计: 采用回顾性队列研究的方法, 收集宁波市 2 起新冠病毒肺炎本土疫情感染者的动态核酸检测结果, 选择新冠病毒感染者在首次核酸阳性前有核酸阴性结果(均为疫情出现以后的检测结果)者为研究对象, 对符合条件的新冠病毒感染者的密接(来源于唯一感染者)以及次密接进行持续隔离医学观察, 评估其发病风险。本研究已通过

宁波市 CDC 伦理审查委员会审查(批准编号: 202001)。

2. 数据来源: 调查并收集 2021 年 12 月 5 日至 2022 年 1 月 8 日宁波市报告的所有本土新冠病毒肺炎确诊病例的流行病学调查报告信息和核酸检测信息, 结合公安大数据轨迹排查定位技术, 收集密接和次密接的信息(个人信息予以保密)。确诊病例、密接和次密接的判定在符合《新型冠状病毒肺炎防控方案(第八版)》要求的基础上^[5], 结合浙江省 CDC 要求, 将确诊病例发病日期前 5 d 或无症状感染者首次阳性标本采样日期前 5 d 开始, 与其有近距离接触但未采取有效防护的人员判定为密接。对密接和次密接实施居家或集中隔离医学观察, 包括 2 次/d 测量体温和询问健康状况并登记, 按照一定频次采集样本检测核酸, 追踪率达 100%。

3. 变量信息: 根据感染者首次核酸检测阴性转阳性时处于的不同管控状态将研究对象分为 3 类: ①首次核酸检测阳性为非隔离点采样发现且首次核酸阳性前有核酸阴性结果的感染者(非隔离点核酸阴转阳者); ②首次核酸检测阳性为隔离点首次核酸采样发现且首次核酸阳性前有核酸阴性结果的感染者(隔离点核酸首阳者); ③在隔离点首次核酸采样检测结果为阴性且后续在隔离点核酸检测出阳性的感染者(隔离点核酸阴转阳者)。以密接与新冠病毒感染者的接触方式分为 6 类: 共同居住生活(家人、室友)、共同工作学习(同学、同事)、交通工具(同乘交通工具)、同栋楼(邻居)、同密闭场所(娱乐、就餐)和同公共场所(购物、就医)。根据新冠病毒感染者末次核酸阴性结果采样时间和与感染者末次接触时间将密接、次密接分为 2 类: 感染者核酸检测采样阴性前密接、次密接和感染者核酸检测采样阴性后密接、次密接。指示病例: 新冠病毒肺炎确诊病例和无症状感染者作为其密接的指示病例。

4. 实验室检测:采集研究对象的鼻咽/咽拭子和深咳痰液。核酸检测参照《新型冠状病毒肺炎防控方案(第八版)》中的新冠病毒样本采集和检测技术指南要求进行^[5]。

5. 统计学分析:用Excel软件建立感染者、密接和次密接的个案数据库,对数据进行录入与核对。使用SPSS 21.0软件进行统计学分析,定量资料呈偏态分布时用 $M(Q_1, Q_3)$ 表示,定性资料采用率和构成比描述;计算新冠病毒感染者密接和次密接的感染率、不同类型密接、次密接的感染率及其95%CI,用 χ^2 检验对密接的新冠病毒感染率差异以及感染者核酸阴性转阳性不同时间间隔传染力差异进行统计学分析,以 $P<0.05$ 为差异有统计学意义。

结 果

1. 基本情况:本研究共纳入符合条件的新冠病毒感染者89例,均为确诊病例。其中,男性49例,女性40例。感染者年龄最小2岁,最大92岁,平均年龄49.5岁,年龄 $M(Q_1, Q_3)$ 为49(37, 58)岁;职业以工人为主(61.80%, 55/89)。89例感染者中,全程接种新冠病毒疫苗者71例,接种加强针者9例,未全程接种者2例,无免疫史者7例。22例感染者发现方式为封控区内核酸采样发现,5例感染者为居家隔离发现,62例感染者为集中隔离点发现。经

感染来源流行病学调查,89例感染者均有与感染者密切接触史或共同密闭场所暴露史。隔离点核酸阴转阳者占比最多,为52.81%(47/89),其次为非隔离点核酸阴转阳者(28.09%, 25/89)以及隔离点核酸首阳者(19.10%, 17/89)。见图1。

2. 密接和次密接感染情况:89例感染者共判定符合条件的密接5 609例,其中感染者末次核酸阴性之前的密接占85.27%(4 783/5 609),之后的密接占14.73%(826/5 609)。感染者末次核酸阴性前的密接无感染,末次核酸阴性后的密接感染率为1.33%(11/826),密接总感染率为0.20%(11/5 609)。11例续发感染者中,男性6例,女性5例;年龄最小15岁,最大92岁,年龄 $M(Q_1, Q_3)$ 为52(37, 68)岁;全程接种新冠病毒疫苗者9例,接种加强针者1例,无免疫史者1例。非隔离点核酸阴转阳者和隔离点核酸首阳者末次核酸阴性之后的密接感染率分别为1.02%(6/588)和2.10%(5/238),差异无统计学意义($\chi^2=0.80, P=0.373$)。由于只有非隔离点核酸阴转阳者和隔离点核酸首阳者在末次核酸阴性后存在密接且密接均有续发感染,而隔离点核酸阴转阳者末次核酸阴性后在隔离点隔离没有产生密接,进一步比较了非隔离点核酸阴转阳者和隔离点核酸首阳者末次核酸阴性到首次阳性不同时间间隔感染者的传染力。非隔离点核酸阴转阳者和隔离点核酸首阳者核酸阴转阳的间隔时间均在1~3 d,其中,间隔1 d者和2 d者均为20例,

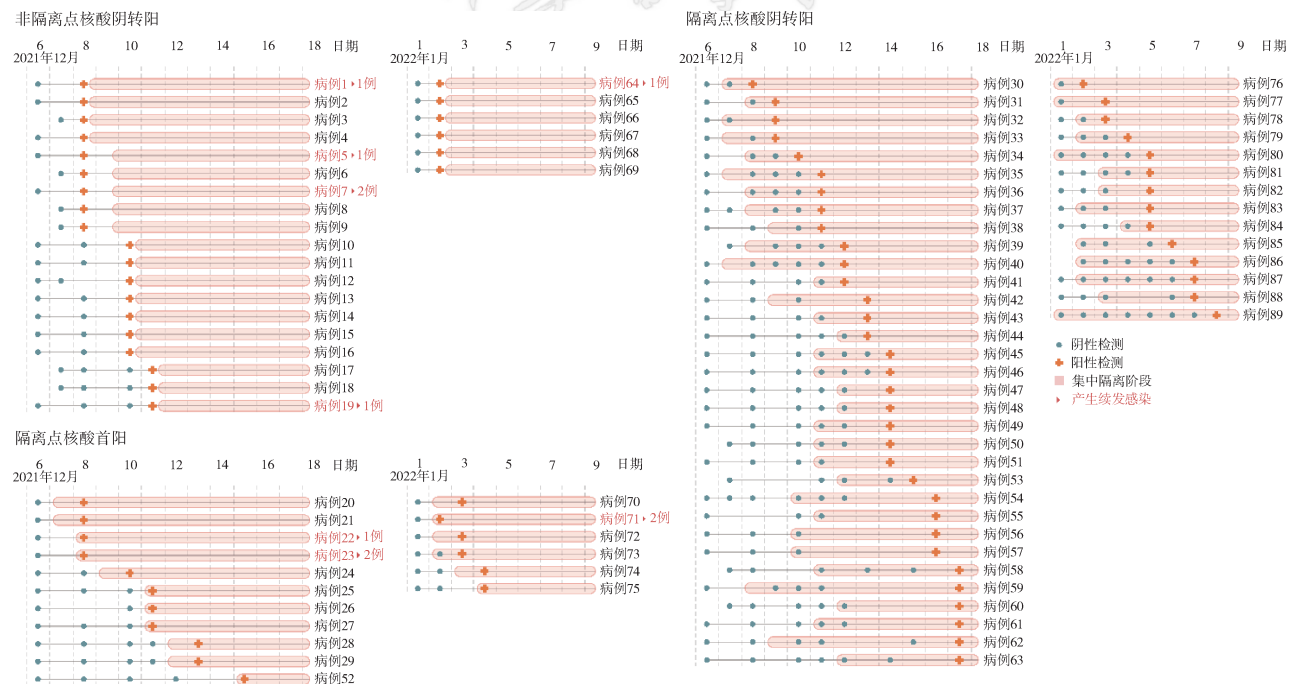


图1 纳入研究的宁波市89例新型冠状病毒感染者的动态核酸检测结果

间隔 3 d 者仅 2 例。将感染者核酸阴转阳的间隔时间分为 ≤1 d 和 >1 d, 间隔时间 ≤1 d 者中有 3 例感染者的密接有续发感染, 间隔时间 >1 d 者中有 5 例感染者的密接有续发感染, 核酸阴转阳不同间隔时间感染者的传染力差异无统计学意义 ($\chi^2=0.06, P=0.808$)。共判定符合条件的次密接 1 794 例, 其中感染者末次核酸阴性之前的次密接占 84.00% (1 507/1 794), 之后的次密接占 16.00% (287/1 794)。次密接均未发生新冠病毒感染。见表 1。

3. 不同接触方式下感染者密接和次密接的感染情况: 感染者末次核酸阴性前不同接触方式的密接均未发生感染。虽然感染者末次核酸阴性后共同居住生活者仅占感染者末次核酸阴性后密接的 11.02% (91/826), 感染者末次核酸阴性后仅与感染者共同生活的 11 名密接发生感染, 同居住生活密接的感染率为 12.09% (11/91)。见表 2。感染者末次核酸阴性前后不同接触方式的次密接均未发生新冠病毒感染。

讨 论

本研究获取了新冠病毒感染者的动态核酸检测结果以及感染者末次核酸阴性前后密接、次密接的感染情况, 尤为关注感染者末次核酸阴性前的传染性。感染者末次核酸阴性前的 4 783 名密接均未出现新的感染者, 不管是共同居住生活的家人、工作的同事还是密闭空间接触人员, 提示新冠病毒感染者末次核酸阴性前发生传染的可能性低。值得注意的是, 新冠病毒感染者末次核酸阴性前的密接数量占有所有密接的 85.27%, 而由其产生的次密接占有所有次密接的 84.00%。因此, 探究感染者末次核酸阴性之前的传染性, 可以为科学调整密接的判定提供证据, 而相应公共卫生政策的制定和执行能够大幅减少新冠病毒感染者密接及其次密接的判定数量, 这也为更好地平衡疫情防控和正常生产生活的关系以及快速做到精准“动态清零”提供重要保证^[6]。

隔离点核酸阴转阳者末次核酸阴性后无密接, 故未产生感染者。而非隔离点核酸阴转阳者以及隔离点核酸首阳者在末次核酸阴性到首次核酸阳性这段时间无隔离管理, 密接均出现新冠病毒感染。值得注意的是, 虽然感染者末次核酸阴性后的密接与确诊病例的接触方式以同公共场所、同栋楼为主, 共同居住生活者仅占感染者末次核酸阴性后

表 1 宁波市新型冠状病毒感染者的密切接触者(密接)和密接的密接(次密接)的感染情况

感染者分类	感染者人数			末次核酸阴性前密接			末次核酸阴性后密接			末次核酸阴性前次密接			末次核酸阴性后次密接		
	人数	感染人数	感染率(%), 95%CI	人数	感染人数	感染率(%), 95%CI	人数	感染人数	感染率(%), 95%CI	人数	感染人数	感染率(%), 95%CI	人数	感染人数	感染率(%), 95%CI
非隔离点核酸阴转阳者	25	2 861	0	0.00(0.00-0.17)	588	6	1.02(0.42-2.32)	1 194	0	0.00(0.00-0.40)	68	0	0.00(0.00-6.67)		
隔离点核酸首阳者	17	540	0	0.00(0.00-0.88)	238	5	2.10(0.78-5.11)	156	0	0.00(0.00-3.00)	219	0	0.00(0.00-2.15)		
隔离点核酸阴转阳者	47	1 382	0	0.00(0.00-0.35)	-	-	-	157	0	0.00(0.00-2.98)	-	-	-		
合计	89	4 783	0	0.00(0.00-0.10)	826	11	1.33(0.70-2.44)	1 507	0	0.00(0.00-0.32)	287	0	0.00(0.00-1.65)		

注: $\chi^2=0.80, P=0.373$

表 2 不同接触方式下密切接触者(密接)的感染情况

感染者分类	末次核酸阴性前密接感染率(%)										末次核酸阴性后密接感染率(%)									
	同居生活	同工作学习	同栋楼	同密闭空间	同交通工具	同公共场所	同居生活	同工作学习	同栋楼	同密闭空间	同交通工具	同公共场所	同居生活	同工作学习	同栋楼	同密闭空间	同交通工具	同公共场所		
非隔离点核酸阴转阳者	0.00(0/0)	0.00(0/2 507)	0.00(0/85)	0.00(0/103)	0.00(0/82)	0.00(0/84)	8.57(6/70)	0.00(0/32)	0.00(0/32)	0.00(0/14)	0.00(0/8)	0.00(0/432)								
隔离点核酸首阳者	0.00(0/13)	0.00(0/68)	0.00(0/126)	0.00(0/140)	0.00(0/4)	0.00(0/189)	23.81(5/21)	0.00(0/10)	0.00(0/192)	0.00(0/2)	0.00(0/0)	0.00(0/13)								
隔离点核酸阴转阳者	0.00(0/65)	0.00(0/234)	0.00(0/548)	0.00(0/43)	0.00(0/243)	0.00(0/249)	-	-	-	-	-	-								
合计	0.00(0/78)	0.00(0/2 809)	0.00(0/759)	0.00(0/286)	0.00(0/329)	0.00(0/522)	12.09(11/91)	0.00(0/42)	0.00(0/224)	0.00(0/16)	0.00(0/8)	0.00(0/445)								

密接的 11.02%, 但 11 例续发感染者与指示病例的接触方式均为共同居住生活, 这不仅提示新冠病毒感染者末次核酸阴性后有传染性, 也表明与感染者有不同接触方式的密接续发感染风险的不同。纳入研究的感染者被发现时, 通常疫情已经发生, 相应风险地区的管控措施已经落实, 风险地区人员外出时的个人防护意识也提高, 而共同生活居住者存在较多与感染者密切接触的机会, 容易引发家庭聚集性疫情^[7-8]。因此, 加强家庭防护的健康宣传和指导对于预防聚集性疫情的发生十分必要。新冠病毒感染者末次核酸阴性后的密接仅占有密接的 14.73%, 精准发现风险人群并采取有效的防控措施, 在一定程度上将防控影响降到最低, 提高我国疫情防控的成本效益比。

我国疫情防控工作已取得了阶段性的成果, 而现阶段严峻的疫情形势给防控工作提出了更高的要求, 需要充分发挥专家作用, 持续完善防控措施, 使之更符合国情, 更适应国家经济社会恢复和发展。本研究表明新冠病毒感染者末次核酸阴性前密接未发生感染, 提示新冠病毒感染者末次核酸阴性前接触的相关人员不需要判定为密接, 但感染者末次核酸阴性后的密接存在感染风险, 依然需要关注相关密接的判定。研究结果为密接、次密接的精准研判提供一定的参考价值, 有助于实现以最小社会成本获得最大防控成效的全链条精准防控。

本研究存在局限性, 此次调查分析仅对宁波市 2021 年末至 2022 年初 2 起本土聚集性疫情新冠病毒感染者末次核酸阴性前后传染性的探索, 基于疫情发生初期即及时开展大规模核酸检测等有效防控措施的疫情处置状况, 多地区、多样本量的分析对于本研究结果的验证也十分必要; 另外, 宁波市 2 次疫情均是由 Delta 变异株引起的本土聚集性疫情, 鉴于 Omicron 比 Delta 变异株传播能力更强、传播更具隐匿性的特点^[9-10], 新冠病毒感染者末次核酸阴性前无传染性的结论也需要进一步的数据验证。

利益冲突 所有作者声明无利益冲突

作者贡献声明 褚衍茹: 实施研究、采集数据、分析解释数据、起草文章; 张言武: 实施研究、采集数据、分析解释数据; 雷松、陈奕、张栋梁、顾晓敏、劳旭影、王海波、沈贤东、胡群雄、易波: 分析解释数据、对文章的知识性内容作批评性审阅、统计分析; 陈恩富、许国章: 酝酿和设计实验、分析解释数据、对文章的知识性内容作批评性审阅

参 考 文 献

- [1] Li Q, Guan XH, Wu P, et al. Early transmission dynamics in Wuhan, China, of novel coronavirus-infected Pneumonia [J]. *N Engl J Med*, 2020, 382(13):1199-1207. DOI:10.1056/NEJMoa2001316.
- [2] 赵文恒, 马钰, 汪慧, 等. 广州市 3 起本地新型冠状病毒肺炎疫情流行特征及分析 [J]. *中华流行病学杂志*, 2021, 42(12):2088-2095. DOI: 10.3760/cma.j.cn112338-20210728-00592.
Zhao WH, Ma Y, Wang H, et al. Epidemiological characteristics of three local epidemics of COVID-19 in Guangzhou [J]. *Chin J Epidemiol*, 2021, 42(12):2088-2095. DOI:10.3760/cma.j.cn112338-20210728-00592.
- [3] 吴俣, 刘珏, 刘民, 等. 新型冠状病毒 Omicron 变异株的流行病学特征及防控研究 [J]. *中国全科医学*, 2022, 25(1):14-19. DOI:10.12114/j.issn.1007-9572.2021.00.348.
Wu Y, Liu J, Liu M, et al. Epidemiologic features and containment of SARS-CoV-2 omicron variant [J]. *Chin General Prac*, 2022, 25(1):14-19. DOI: 10.12114/j.issn.1007-9572.2021.00.348.
- [4] Gu HG, Krishnan P, Ng DYM, et al. Probable transmission of SARS-CoV-2 Omicron variant in Quarantine hotel, Hong Kong, China, November 2021 [J]. *Emerg Infect Dis*, 2022, 28(2):460-462. DOI:10.3201/eid2802.212422.
- [5] 国务院应对新型冠状病毒肺炎疫情联防联控机制综合组. 关于印发新型冠状病毒肺炎防控方案(第八版)的通知 [EB/OL]. (2021-05-14) [2022-03-01]. <http://www.nhc.gov.cn/jkj/s3577/202105/6f1e8ec6c4a540d99fafef52fc86d0f8.shtml>.
- [6] 梁万年, 刘民, 刘珏, 等. 我国新型冠状病毒肺炎疫情防控的“动态清零”策略 [J]. *中华医学杂志*, 2022, 102(4):239-242. DOI:10.3760/cma.j.cn112137-20211205-02710.
Liang WN, Liu M, Liu J, et al. The dynamic COVID - zero strategy on prevention and control of COVID - 19 in China [J]. *Natl Med J China*, 2022, 102(4):239-242. DOI:10.3760/cma.j.cn112137-20211205-02710.
- [7] Ghinai I, Woods S, Ritger KA, et al. Community transmission of SARS-CoV-2 at two family gatherings-Chicago, Illinois, February-March 2020 [J]. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep*, 2020, 69(15):446-450. DOI: 10.15585/mmwr.mm6915e1.
- [8] Grijalva CG, Rolfes MA, Zhu YW, et al. Transmission of SARS-COV-2 infections in households-Tennessee and Wisconsin, April-September 2020 [J]. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep*, 2020, 69(44):1631-1634. DOI: 10.15585/mmwr.mm6944e1.
- [9] Saxena SK, Kumar S, Ansari S, et al. Characterization of the novel SARS-CoV-2 Omicron (B. 1.1.529) variant of concern and its global perspective [J]. *J Med Virol*, 2022, 94(4):1738-1744. DOI:10.1002/jmv.27524.
- [10] Meo SA, Meo AS, Al-Jassir FF, et al. Omicron SARS-CoV-2 new variant: global prevalence and biological and clinical characteristics [J]. *Eur Rev Med Pharmacol Sci*, 2021, 25(24):8012-8018. DOI:10.26355/eurrev_202112_27652.