

·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相关研究进展

高文静 郑可 柯骥 李立明

北京大学公共卫生学院 100191

通信作者:李立明, Email:lmleeph@vip.163.com

【摘要】 我国新型冠状病毒肺炎疫情逐步控制,当下对无症状感染者的管理和风险评估成为亟待解决的问题。无症状感染者主要通过密切接触者筛查、聚集性疫情调查、传染源追踪调查、对部分人员开展主动检测等途径发现。目前关于无症状感染者造成疾病传播的风险研究有限,并且缺乏大规模社区人群无症状感染者分布的数据支持。以核酸检测为主要手段的病原学检测适用于已发现的确诊病例和无症状感染者密切接触者等重点人群筛查,应及早开始;而抗体检测更适用于传染来源不明的一般人群中无症状感染者的筛查。对无症状感染者的管理,目前按照“早发现、早报告、早隔离、早治疗”的要求,严格集中隔离和医学观察。

【关键词】 新型冠状病毒肺炎; 无症状感染者; 人群筛查; 疾病管理

基金项目:国家自然科学基金(82041027)

DOI: 10.3760/cma.j.cn112338-20200404-00514

Advances on the asymptomatic infection of COVID-19

Gao Wenjing, Zheng Ke, Ke Ji, Li Liming

School of Public Health, Peking University, Beijing 100191, China

Corresponding author: Li Liming, Email: lmleeph@vip.163.com

【Abstract】 The COVID-19 outbreak in China has been gradually controlled. At present, the management and risk assessment of asymptomatic infected cases has become an urgent problem to be addressed. Asymptomatic case is mainly detected by close contact screening, cluster epidemic investigation, infection source tracking investigation, and active detection of target population. Currently, research on the spread risk from asymptomatic cases was limited, and lacking the data relates to the distribution of asymptomatic cases in large community population. Pathogen detection using PCR is suitable for screening in close contacts of confirmed cases and should be started as early as possible. The antibody test is more suitable for screening in general population where the source of infection is unclear. The management of asymptomatic cases now in China focuses on isolation and medical observation according to the guideline of “early detection, early report, early isolation and early treatment”.

【Key words】 COVID-19; Asymptomatic cases; Mass screening; Disease management.

Fund program: National Natural Science Foundation of China (82041027)

DOI: 10.3760/cma.j.cn112338-20200404-00514

随着新型冠状病毒肺炎(新冠肺炎)疫情逐步控制,主动筛查进一步开展,无症状感染者呈现越来越多的态势。对于无症状感染者的管理和风险评估也成为当前疫情防控面临的主要矛盾之一。本文就无症状感染者的定义、发现、传染性、分布、筛查及其管理进行梳理。

本文整理了2020年4月4日前公开发表的研究证据,在PubMed中以“CoV asymptomatic”“CoV inapparent infection”“CoV subclinical infection”为检索词,共检索到164篇文献,其中新冠肺炎相关98篇,

根据题目和摘要手动选择相关文献22篇(国外16篇,国内6篇),同时参考WHO相关指南、我国政府发布的重要新闻、技术方案等6份文件。

1. 无症状感染者的定义:无临床症状的新冠病毒感染者,需满足2个必要条件:第一,无自我感知或可临床识别的症状与体征;第二,金标准病原学检测阳性。但是在界定时,2个必要条件均是可以变化的。自我感知主观性强,感染者耐受力及对自我健康关注程度均可能影响感染者对症状的“自我感知”程度。某些潜伏期的患者,虽然病原检测时无自

觉症状,但随着病毒在体内的蓄积和复制,无症状感染者可能最终转归为有症状者。而随着对新冠肺炎的认识不断深入,新冠感染金标准也由《新型冠状病毒感染的肺炎防控方案(第三版)》中单一的呼吸道标本病原学检测扩展到《新型冠状病毒肺炎防控方案(第六版)》中的不仅限于呼吸道标本^[1-2],检测手段除病原学阳性之外,增加血清特异性 IgM 抗体检测阳性者。4月6日,国务院应对新型冠状病毒感染肺炎疫情联防联控机制印发《新冠病毒无症状感染者管理规范》,将无症状感染者定义为“无相关临床表现,如发热、咳嗽、咽痛等可自我感知或可临床识别的症状与体征,但呼吸道等标本新冠病毒病原学检测呈阳性者。无症状感染者有两种情形:一是经14 d 的隔离医学观察,均无任何可自我感知或可临床识别的症状与体征;二是处于潜伏期的‘无症状感染’状态”^[3]。

2. 无症状感染者的发现:无症状感染者主要通过密切接触者筛查、聚集性疫情调查、传染源追踪调查、对部分有境内外新冠肺炎病例持续传播地区的旅行史和居住史的人员开展主动检测等途径发现^[3]。最早报告的无症状感染者来自于1月24日发表于 *Lancet* 上的一篇文章,此后在多个研究中陆续被报道^[4]。2月19日,广州一个家庭的3个成员 RT-PCR 均为阳性,但只有1例患者表现出临床症状,但每个人都可能是第1个受到感染的人,并将病毒传播给其他家庭成员^[5]。广东省顺德市3月19日报道3例无呼吸道症状感染者(其中1例的判定依据是密切接触史+CT 表现),强调综合严密的流行病学调查和多种检测方法的结合,对隐匿的无症状感染者的发现具有重要价值^[6]。目前的无症状感染者研究,在核酸检测阳性的同时,多强调CT 表现,而对白细胞或淋巴细胞水平交代不多。自1月28日起,国家卫生健康委员会发布的《新型冠状病毒感染的肺炎防控方案(第三版)》要求将“无症状感染者”与“疑似病例”“确诊病例”“轻症病例”并列进行监测和报告。

3. 无症状感染者的传染性:目前关于无症状感染者造成疾病传播的直接证据并不多^[4]。中国宁波市采用前瞻性研究方法进行的密切接触者感染流行病学特征分析显示,密切接触者总的感染率为6.15%,其中确诊病例的密切接触者感染率(6.30%)与无症状感染者的密切接触者感染率(4.11%)的差异无统计学意义^[7]。新加坡根据1月23日至3月16日报告的243例新冠肺炎境内病例调查发现,7组聚集性病例可能由于潜伏期无症状感染者传播,157例

本地获得性病例中10例(6.4%)属于潜伏期无症状感染者传播^[8]。

病毒学角度分析,3月19日中国广东省CDC一项研究比较了1名无症状感染者和17名有症状感染者鼻咽拭子和喉部拭子的病毒载量,认为无症状感染者中检测到的病毒载量和在有症状的患者中相似^[9]。4月1日德国团队利用9名患者进行的病毒学特征研究为病毒在上呼吸道组织中的主动复制提供了证据,并且发现相比SARS病毒,新冠病毒峰值出现时间更早,从病毒学角度支持感染者早期即具有传染性的观点^[10]。关于核酸在体内阳性持续的时间,3月4日中国南京市一项针对密切接触者的研究,发现中位感染期(communicable period, 即从核酸阳性检测的第1天到连续阴性检测的第1天)为9.5 d(最长的感染期为21 d)^[11]。

4. 无症状感染者的分布:目前缺乏大规模社区人群无症状感染者分布的数据支持,本文仅检索到2个检测人数稍具规模的研究。日本研究纳入1月29—31日从中国武汉市撤侨的565人分析发现,截至3月6日,共有13人RT-PCR 阳性,其中4人无症状,根据贝叶斯理论计算感染后无症状的概率为30.8%(95%CI: 7.7%~53.8%)^[12]。截至2月21日,钻石公主号3 711名乘客和船员中,共634人检测阳性,其中328人无症状,由此推断无症状感染者在所有感染者的比例估计为17.9%(95%CI: 15.5%~20.2%)^[13]。3月20日,引用包括上述2个研究在内的6个研究结果指出,30%~60%的新冠感染者无症状或症状轻微^[14]。我国以报告病例为基础的数据显示,72 314例病例中无症状感染者共计889例,仅占总病例数的1.2%^[15],全国2 143例新冠肺炎儿童病例中,有94例(4.4%)为无症状感染者^[16]。截至3月30日,我国接受医学观察者的无症状感染者为15 41例,其中境外输入205例^[3]。

有综述提示,人类鼻病毒无症状感染者是有症状感染者的4倍,流感病毒无症状感染者在人群中比例为5.2%~35.5%不等^[17]。而对于新冠肺炎,无症状感染者在人群中的分布并不清晰。3月30日,中央应对新冠肺炎疫情工作领导小组会议要求有针对性地加大无症状感染者筛查力度,将检测范围进一步扩大至新冠肺炎病例和已发现的无症状感染者的密切接触者、有特殊要求的重点地区和重点人群等。抓紧在疫情重点地区抽取一定比例样本,开展无症状感染者调查和流行病学分析,研究完善防控措施^[18]。

5. 无症状感染者的筛查:根据新冠病毒在体内病毒载量和持续时间的特点^[9-11],以核酸检测为主要手段的病原学检测更适用于新冠肺炎病例和已发现的无症状感染者的密切接触者等重点人群,且筛查应及早开始。关于感染者抗体随疾病进展的动态,利用深圳市173例新冠患者的多个时间点标本,采用免疫分析法检测总抗体、IgM和IgG,发现抗体、IgM和IgG依次出现血清转化,中位时间分别为11、12和14 d。发病≤7 d抗体检出率<40%,发病后15 d抗体、IgM和IgG分别上升至100.0%、94.3%和79.8%;与之对应的核酸检测阳性率从发病≤7 d采集标本的66.7%(58/87)下降到第15~39天的45.5%(25/55)^[19]。根据抗体检出的时间特点,因存在检测时间窗口问题,限制了早期诊断作用,其更适用于传染来源不明的一般人群回顾性血清学调查,或者在多次核酸阴性情况下的诊断支持。

关于筛查的准确性,当筛查工具的灵敏度和特异度不能达到100%时,即使筛查结果是阳性,这个阳性者并不一定真正的感染者,这就是阳性预测值的概念。随着人群中感染率的升高,筛查工具对应的阳性预测值会随之升高。但是,当这些检测手段用于无症状的一般人群时,当预期感染率较低的情况下,阳性预测值受影响是肯定的。核酸检测可能会由于核酸污染、非特异性扩增、结果判读失误(基线设置不当)而出现假阳性^[20]。而由于疾病的自然史以及患者体内不同解剖部位病毒的含量和分布、样本采集的方法、核酸提取等众多环节可能导致无法提取出足量、有效的病毒核酸,导致后续检测出现假阴性结果。抗体检测的特异性主要与抗原位点的选择有关,基于N或S蛋白的抗体血清学检测,可能受其他冠状病毒感染影响而出现交叉反应导致假阳性结果^[21]。患者免疫功能异常、体内存在自身抗体、标本受到污染、检测技术不规范等原因同样会造成抗体血清学检测出现假阳性结果^[22]。而当抗体浓度低,IgM和IgG水平低于快速检测的检测限时,检测结果可能为假阴性。IgM抗体在2周后会减少并消失,由于很难确切地知道病例被感染了多长时间,当病例接受检测时,IgM水平可能低于其峰值,从而导致检测不能及时抓取信息^[23]。也就是说,无论是核酸检测还是抗体检测,都会面临假阴性和假阳性的问题。一项研究估计新冠肺炎患者RT-PCR一次检测的假阴性率高达30%~50%,即其灵敏度约为50%~70%^[24]。有研究采用定量RT-PCR方法对武汉地区4 880例有呼吸道症状或与新冠肺炎患者

密切接触史的病例进行感染监测,总阳性率为38.42%^[25]。1 014例新冠肺炎疑似患者的RT-PCR诊断阳性率为59%(601/1 014)^[26]。针对抗体检测,广州市研究者开发了一种新型快速IgG-IgM联合抗体检测试剂盒,该方法总体检测灵敏度为88.66%,特异度为90.63%^[23]。在筛查工具无法达到完全准确的现实条件下,严格的检测质量控制、多个时间点检测、多种方法相互验证才能最大限度地发现无症状感染者。需要强调的是,规范的标本采集是筛查准确的必要前提。

6. 无症状感染者的管理:关于无症状感染者的管理,根据WHO推荐,SARS和MERS各自采取不同的措施。SARS基于流行病学证据认为无症状感染不构成重大公共卫生风险,因此WHO要求各国只报告有症状的SARS病例^[27]。MERS的无症状感染者,WHO推荐应予隔离,每天检查是否出现症状,并且至少每周检测1次;若出现症状,则应缩短检测间隔。隔离地点(医院或居家)取决于卫生保健系统内的隔离床位或者卫生系统外的无症状感染者每天开展监测的能力以及相关家庭及其成员的状况。隔离应持续到2次连续间隔≥24 h上呼吸道标本RT-PCR检测结果为阴性^[28]。新冠病毒无症状感染者对于疫情传播的风险有待进一步评估,我国现行的管理措施包括一旦发现无症状感染者,要立即按“早发现、早报告、早隔离、早治疗”的要求,严格集中隔离和医学观察,对无症状感染者密切接触者也要实施隔离医学观察。无症状感染者应集中隔离14 d,原则上集中隔离满14 d且2次连续标本核酸检测阴性者(采样时间间隔≥24 h)可解除隔离;如果核酸检测仍为阳性者,则继续隔离医学观察。隔离医学观察期间如出现临床表现,应及时转归为确诊病例,立即转运至定点医疗机构进行救治^[3]。无症状感染者是否需要治疗、如何治疗尚需要进一步研究证据支持和指导。

利益冲突 所有作者均声明不存在利益冲突

参 考 文 献

- [1] 国家卫生健康委员会.新型冠状病毒感染的肺炎防控方案(第三版)[EB/OL].(2020-01-28)[2020-04-04].http://www.gov.cn/zhengce/zhengceku/2020-01/29/content_5472893.htm. National Health Commission. New coronavirus infection pneumonia prevention and control guideline (3rd Edition) [EB/OL]. (2020-01-28)[2020-04-04]. http://www.gov.cn/zhengce/zhengceku/2020-01/29/content_5472893.htm.
- [2] 国家卫生健康委员会.新型冠状病毒肺炎防控方案(第六版)[EB/OL].(2020-03-07)[2020-04-04].<http://www.nhc.gov.cn/jkj/s3577/202003/4856d5b0458141fa9f376853224d41d7.shtml>. National Health Commission . New coronavirus infection

- pneumonia prevention and control guideline (6th edition) [EB/OL]. (2020-03-07) [2020-04-04]. <http://www.nhc.gov.cn/jkj/s3577/202003/4856d5b0458141fa9f376853224d41d7.shtml>.
- [3] 国务院应对新型冠状病毒感染肺炎疫情联防联控机制. 新冠病毒无症状感染者管理规范[EB/OL]. (2020-04-08) [2020-04-08]. http://www.gov.cn/zhengce/content/2020-04/08/content_550371.htm.
- COVID-19 Joint Prevention and Control Mechanism of the State Council. Management standards for asymptomatic COVID-19 cases [EB/OL]. (2020-04-08) [2020-04-08]. http://www.gov.cn/zhengce/content/2020-04/08/content_5500371.htm.
- [4] 高文静,李立明. 新型冠状病毒肺炎潜伏期或隐性感染者传播研究进展[J]. 中华流行病学杂志,2020,41(4):485-488. DOI: 10.3760/cma.j.cn112338-20200228-00207.
- Gao WJ, Li LM. Advances on presymptomatic or asymptomatic carrier transmission of COVID-19 [J]. Chin J Epidemiol, 2020, 41(4):485-488. DOI: 10.3760/cma.j.cn112338-20200228-00207.
- [5] Pan X, Chen D, Xia Y, et al. Asymptomatic cases in a family cluster with SARS-CoV-2 infection [J]. Lancet Infect Dis, 2020, 20(4):410-411. DOI: 10.1016/S1473-3099(20)30114-6.
- [6] Lu S, Lin J, Zhang Z, et al. Alert for non-respiratory symptoms of coronavirus disease 2019 (COVID-19) patients in epidemic period: a case report of familial cluster with three asymptomatic COVID-19 patients [J]. J Med Virol, 2020. DOI: 10.1002/jmv.25776.
- [7] 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.
- [8] Wei WE, Li Z, Chiew CJ, et al. Presymptomatic transmission of SARS-CoV-2 — Singapore, January 23–March 16, 2020 [J]. MMWR, 2020. DOI: <http://dx.doi.org/10.15585/mmwr.mm6914e1>.
- [9] Yu J, Yen H, Huang H, et al. SARS-CoV-2 viral load in upper respiratory specimens of infected patients [J]. NEJM, 2020, 382 (12):1177-1179.
- [10] Wölfel R, Corman VM, Guggemos W, et al. Virological assessment of hospitalized patients with COVID-2019 [J]. Nature, 2020. DOI: 10.1038/s41586-020-2196-x.
- [11] Hu Z, Song C, Xu C, et al. Clinical characteristics of 24 asymptomatic infections with COVID-19 screened among close contacts in Nanjing, China [J]. Sci China Life Sci, 2020. DOI: 10.1007/s11427-020-1661-4.
- [12] Nishiura H, Kobayashi T, Suzuki A, et al. Estimation of the asymptomatic ratio of novel coronavirus infections (COVID-19) [J]. Int J Infect Dis, 2020. DOI: 10.1016/j.ijid.2020.03.020.
- [13] Mizumoto K, Kagaya K, Zarebski A, et al. Estimating the asymptomatic proportion of coronavirus disease 2019 (COVID-19) cases on board the Diamond Princess cruise ship, Yokohama, Japan, 2020 [J]. Euro Surveill, 2020. DOI: 10.2807/1560-7917.ES.2020.25.10.2000180.
- [14] Qiu J. Covert coronavirus infections could be seeding new outbreaks [J]. Nature, 2020. DOI: 10.1038/d41586-020-00822-x.
- [15] 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.
- Epidemiology Working Group for NCIP Epidemic Response, Chinese Center for Disease Control and Prevention. The epidemiological characteristics of an outbreak of 2019 novel coronavirus diseases (COVID-19) in China [J]. Chin J Epidemiol, 2020, 41 (2) : 145-151. DOI: 10.3760/cma.j.issn.0254-6450.2020.02.003.
- 0254-6450.2020.02.003.
- [16] Dong Y, Mo X, Hu Y, et al. Epidemiological characteristics of 2 143 pediatric patients with 2019 coronavirus disease in China [J]. Pediatrics, 2020. DOI: 10.1542/peds.2020-0702
- [17] Al-Tawfiq JA. Asymptomatic coronavirus infection: MERS-CoV and SARS-CoV-2 (COVID-19) [J]. Travel Med Infect Dis, 2020. DOI: 10.1016/j.tmaid.2020.101608.
- [18] 李克强主持召开中央应对新冠肺炎疫情工作领导小组会议 要求抓好疫情防控成效各项工作 突出做好无症状感染者防控 [EB/OL]. (2020-03-30) [2020-04-04]. http://www.gov.cn/xinwen/2020-03/30/content_5497208.htm.
- Li Keqiang chaired the central leading group meeting on the new coronary pneumonia control, requesting consolidating prevention and control improvement and focusing on the prevention and control of asymptomatic cases [EB/OL]. (2020-03-30) [2020-04-04]. http://www.gov.cn/xinwen/2020-03/30/content_5497208.htm.
- [19] Zhao J, Yuan Q, Wang H, et al. Antibody responses to SARS-CoV-2 in patients of novel coronavirus disease 2019 [J]. Clin Infect Dis, 2020. DOI: 10.1093/cid/ciaa344.
- [20] 李振昊,高小玲,杨小娟,等. 新型冠状病毒核酸检测分析[J]. 检验医学与临床,2020. DOI: 50.1167.R.20200317.1710.002.
- Li ZH, Gao XL, Yang XJ, et al . The interference factors in coronavirus 2 nucleic acid detection [J]. Lab Med & Clin, 2020. DOI: 50.1167.R.20200317.1710.002.
- [21] 邹明园,吴国球. 抗原交叉反应用于新型冠状病毒血清特异性抗体检测的影响[J]. 临床检验杂志,2020. DOI: 10.13602/j.cnki.jcls.2020.03.01.
- Zhou MY, Wu GQ. The effect of antigen cross-reaction on the detection of new coronavirus serum specific antibodies [J]. Chin J Clin Lab Sci, 2020. DOI: 10.13602/j.cnki.jcls.2020.03.01.
- [22] 宁雅婷,侯欣,陆曼雅,等. 新型冠状病毒血清特异性抗体检测技术应用探讨[J]. 协和医学杂志,2020. DOI: 10.3969/j.issn.1674-9081.20200050.
- Ning YT, Hou X, Lu MY , et al. Application of the technology of serum specific antibody in detecting 2019 novel coronavirus [J]. Med J PUMCH, 2020. DOI: 10.3969/j.issn.1674-9081.20200050.
- [23] Li Z, Yi Y, Luo X, et al. Development and clinical application of a rapid IgM-IgG combined antibody test for SARS-CoV-2 infection diagnosis [J]. J Med Virol, 2020. DOI: 10.1002/jmv.25727.
- [24] Wang Y, Kang H, Liu X, et al. Combination of RT-qPCR testing and clinical features for diagnosis of COVID-19 facilitates management of SARS-CoV-2 outbreak [J]. J Med Virol, 2020. DOI: 10.1002/jmv.25721.
- [25] Liu R, Han H, Liu F, et al. Positive rate of RT-PCR detection of SARS-CoV-2 infection in 4 880 cases from one hospital in Wuhan, China, from Jan to Feb 2020 [J]. Clin Chim Acta, 2020. DOI: 10.1016/j.cca.2020.03.009.
- [26] Ai T, Yang Z, Hou H, et al. Correlation of Chest CT and RT-PCR Testing in coronavirus disease 2019 (COVID-19) in China: a report of 1 014 cases [J]. Radiology, 2020. DOI: 10.1148/radiol.2020200642.
- [27] World Health Organization. WHO guidelines for the global surveillance of severe acute respiratory syndrome (SARS) [EB/OL]. (2004-10-01) [2020-04-04]. https://www.who.int/csr/resources/publications/WHO_CDS_CSR_ARO_2004_1.pdf?ua=1.
- [28] World Health Organization. Management of asymptomatic persons who are RTPCR positive for Middle East respiratory syndrome coronavirus (MERS-CoV) [EB/OL]. (2018-01-03) [2020-04-04]. https://apps.who.int/iris/bitstream/handle/10665/180973/WHO_MERS_IPC_15.2_eng.pdf?sequence=1

(收稿日期:2020-04-04)

(本文编辑:李银鸽)