

## · 新型冠状病毒肺炎疫情防控 ·

# 新型冠状病毒肺炎病例呼吸道病毒载量与密切接触者续发风险的关系

吴双胜 潘阳 孙瑛 马春娜 段玮 张莉 王全意 庞星火

北京市疾病预防控制中心/北京市预防医学研究中心 100013

通信作者:王全意, Email:bjcdcxm@126.com

**【摘要】目的** 分析新型冠状病毒肺炎(COVID-19)病例N基因 $C_t$ 值与其密切接触者续发风险的关系,进而探索呼吸道病毒载量与其传染力的关系。**方法** 选择北京市发病0~7 d内有N基因 $C_t$ 值记录的COVID-19确诊病例,将其密切接触者作为研究对象。收集密切接触者相关信息,主要包括性别、年龄、隔离方式、暴露方式、转归情况(发病与否)等变量。应用非条件多因素logistic回归模型分析COVID-19病例发病0~7 d内N基因 $C_t$ 值与其密切接触者转归之间关联。**结果** 在1 618名密切接触者中,77人转归为COVID-19确诊病例或无症状感染者,续发率为4.8%。多因素分析显示,通过同餐( $OR=2.741, P=0.054$ )、同住( $OR=9.721, P<0.001$ )方式暴露、非集中隔离( $OR=18.437, P<0.001$ )、对应病例发病0~7 d内N基因 $C_t$ 值 $<20$ ( $OR=8.998, P=0.004$ )或 $C_t$ 值在20~25之间( $OR=3.547, P=0.032$ )是密切接触者续发风险增加的危险因素。**结论** COVID-19病例呼吸道病毒载量与其传染力之间存在明确的正相关,提示COVID-19病例N基因 $C_t$ 值可以作为其密切接触者管理的参考指标之一。

**【关键词】** 新型冠状病毒肺炎; 新型冠状病毒; 病毒载量; 传染力; 密切接触者

**基金项目:**北京市科技计划(Z201100008920004);国家自然科学基金(82041027)

## Relationship between respiratory viral load of cases of COVID-19 and secondary attack risk in close contacts

Wu Shuangsheng, Pan Yang, Sun Ying, Ma Chunna, Duan Wei, Zhang Li, Wang Quanyi, Pang Xinghuo

Beijing Municipal Center for Disease Prevention and Control, Beijing Research Center for Preventive Medicine, Beijing 100013, China

Corresponding author: Wang Quanyi, Email:bjcdcxm@126.com

**【Abstract】 Objective** To analyze the relationship between the cycle threshold ( $C_t$ ) values of N gene of COVID-19 cases and the secondary attack risk in close contacts, and identify the relationship between respiratory viral load and infectivity in COVID-19 cases. **Methods** The COVID-19 cases with records of  $C_t$  values of N gene within 0-7 days of onset were selected, and their close contacts were recruited as the subjects of study. We collected the information of close contacts, including name, gender, age, isolation mode, exposure mode and outcome (whether they were infected with SARS-CoV-2 or not) and other variables. Multivariate logistic regression models were used to identify the relationship between  $C_t$  values of N gene of COVID-19 cases and secondary attack risk in close contacts. **Results** A total of 1 618 close contacts were recruited, in whom 77 were confirmed as symptomatic or asymptomatic COVID-19 patients with overall secondary attack rate of 4.8%. The multivariate logistic regression analysis indicated that eating together ( $OR=2.741, P=0.054$ ), living together ( $OR=9.721, P<0.001$ ), non-centralized isolation ( $OR=18.437, P<0.001$ ) and COVID-19 case's values of N gene within 0-7 days of onset being  $<20$  ( $OR=8.998, P=0.004$ ) or 20-25 ( $OR=3.547, P=0.032$ ) were significantly associated with higher likelihood of being infected with

DOI: 10.3760/cma.j.cn112338-20210224-00141

收稿日期 2021-02-24 本文编辑 万玉立

引用本文:吴双胜,潘阳,孙瑛,等.新型冠状病毒肺炎病例呼吸道病毒载量与密切接触者续发风险的关系[J].中华流行病学杂志,2021,42(6):1008-1011. DOI: 10.3760/cma.j.cn112338-20210224-00141.



SARS-CoV-2 in close contacts. **Conclusion** The results indicated that positive relationship exists between respiratory viral load and infectivity in COVID-19 cases, suggesting that *Ct* values of N gene can be used as an early warning indicator for the management of close contacts of COVID-19 cases.

**【Key words】** COVID-19; SARS-CoV-2; Viral load; Infectivity; Close contact

**Fund programs:** Beijing Science and Technology Plan Project (Z201100008920004); National Natural Science Foundation of China (82041027)

新型冠状病毒肺炎(COVID-19)全球大流行导致严重疾病负担<sup>[1-2]</sup>。COVID-19 病例传染性强,极易在密切接触者中引起续发病例。密切接触者追踪和隔离管理是减少 COVID-19 疫情传播的重要手段<sup>[3-4]</sup>。国内外关于 COVID-19 病例密切接触者续发风险的研究显示,年龄、暴露方式和时长、病程、病例严重程度等变量与 COVID-19 病例密切接触者的续发风险密切相关<sup>[3-13]</sup>。有研究显示,COVID-19 病例 N 基因 *Ct* 值可作为呼吸道病毒载量的指示指标,常用于病毒载量的定量,*Ct* 值越大病毒载量越低,*Ct* 值越小病毒载量越大<sup>[14]</sup>。本研究将 COVID-19 病例密切接触者的续发率作为传染力的指示指标,分析 COVID-19 病例感染的新型冠状病毒 N 基因 *Ct* 值与其密切接触者续发风险的关系,进而分析病毒载量与其传染力的关系。

## 对象与方法

1. 研究对象:选择北京市 2020 年 1-7 月 COVID-19 发病且有发病 0~7 d 内 N 基因 *Ct* 值记录的确诊病例,将其密切接触者作为研究对象。确诊病例的纳入标准:①有明确发病日期记录;②发病 0~7 d 内有 N 基因 *Ct* 值记录;③密切接触者信息记录完整。排除新发地市场从业人员(这部分病例的密切接触者很多有新发地市场共同暴露史)。

2. 研究方法:收集确诊病例的发病日期和采样日期,选择 COVID-19 确诊病例发病 0~7 d 内咽拭子标本核酸检测结果中 N 基因 *Ct* 值作为呼吸道病毒载量的指示指标。查询北京市全部确诊病例的实验室记录,获取 N 基因 *Ct* 值。收集纳入确诊病例的密切接触者相关信息,主要包括性别、年龄、隔离方式(集中隔离或居家、住院等其他隔离方式)、暴露方式(同住、同餐及其他暴露方式)、转归情况(发病与否)。

3. 统计学分析:采用 WPS 软件进行数据录入和整理,采用 SPSS 20.0 软件对数据进行统计学分析。采用 Pearson  $\chi^2$  检验进行单因素分析,比较不同特征的密切接触者转归情况。以密切接触者核酸检测结果(阴性=0,阳性=1)为因变量,以性别

(男=1,女=2)、年龄(<18 岁=1,≥18 岁=2)、暴露方式(同餐=1,同住=2,其他=3)、隔离方式(居家或住院等非集中隔离=1,集中隔离=2)、N 基因 *Ct* 值(*Ct* 值 < 20=1, *Ct* 值 20~=2, *Ct* 值 25~=3, *Ct* 值 30~=4, *Ct* 值 > 35=5),采用非条件多因素 logistic 回归模型分析 COVID-19 确诊病例密切接触者续发风险的影响因素。以  $P < 0.05$  为差异有统计学意义。

## 结果

1. 一般特征:共纳入 81 例发病 0~7 d 内有 N 基因 *Ct* 值记录的确诊病例,将其 1 618 名密切接触者作为研究对象。其中男性 926 人(占 57.2%),女性 692 人(占 42.8%);儿童 81 人(占 5.0%),成年人 1 537 人(占 95.0%);暴露方式为同餐、同住或其他分别为 102 人(占 6.3%)、163 人(占 10.1%)和 1 353 人(占 83.6%);隔离方式为集中隔离 1 295 人(占 80.0%),其他隔离方式 323 人(占 20.0%)。见表 1。

2. 不同特征密切接触者的 COVID-19 续发率:1 618 名密切接触者中,77 人转归为 COVID-19 确诊病例或无症状感染者,续发率为 4.8%。单因素分析结果显示,不同性别、不同 N 基因 *Ct* 值分组之间的密切接触者续发率的差异无统计学意义( $P > 0.05$ ),成年人与儿童、不同隔离方式、不同暴露方式之间的密切接触者续发率的差异有统计学意义( $P < 0.05$ )。见表 1。

3. 影响 COVID-19 密切接触者续发风险的多因素分析:非条件多因素 logistic 回归分析的结果显示,调整性别、年龄这两个人口学变量后,通过同餐( $OR=2.741, P=0.054$ )、同住( $OR=9.721, P<0.001$ )方式暴露、非集中隔离( $OR=18.437, P<0.001$ )、对应病例发病 0~7 d 内 N 基因 *Ct* 值 < 20 ( $OR=8.998, P=0.004$ )或 *Ct* 值 20~25 ( $OR=3.547, P=0.032$ )是影响密切接触者续发风险的危险因素。见表 2。

## 讨论

相关研究显示,COVID-19 密切接触者感染危

**表 1** 不同特征密切接触者的 COVID-19 续发率的比较

| 变量                     | 研究对象  |         | 密切接触者续发 |       | $\chi^2$ 值 | P 值    |
|------------------------|-------|---------|---------|-------|------------|--------|
|                        | 人数    | 构成比 (%) | 人数      | 率 (%) |            |        |
| 性别                     |       |         |         |       | 0.922      | 0.337  |
| 男                      | 926   | 57.2    | 40      | 4.3   |            |        |
| 女                      | 692   | 42.8    | 37      | 5.3   |            |        |
| 年龄组(岁)                 |       |         |         |       | 4.927      | 0.026  |
| ≥18                    | 1 537 | 95.0    | 69      | 4.5   |            |        |
| <18                    | 81    | 5.0     | 8       | 9.9   |            |        |
| 暴露方式                   |       |         |         |       | 228.000    | <0.001 |
| 其他                     | 1 353 | 83.6    | 23      | 1.7   |            |        |
| 同餐                     | 102   | 6.3     | 8       | 7.8   |            |        |
| 同住                     | 163   | 10.1    | 46      | 28.2  |            |        |
| 隔离方式                   |       |         |         |       | 193.600    | <0.001 |
| 集中                     | 1 295 | 80.0    | 14      | 1.1   |            |        |
| 非集中                    | 323   | 20.0    | 63      | 19.5  |            |        |
| N 基因 Ct 值 <sup>a</sup> |       |         |         |       | 3.764      | 0.439  |
| <20                    | 136   | 8.4     | 6       | 4.4   |            |        |
| 20~                    | 392   | 24.2    | 23      | 5.9   |            |        |
| 25~                    | 644   | 39.8    | 28      | 4.3   |            |        |
| 30~                    | 370   | 22.9    | 14      | 3.8   |            |        |
| >35                    | 76    | 4.7     | 6       | 7.9   |            |        |
| 合计                     | 1 618 | 100.0   | 77      | 4.8   |            |        |

注:<sup>a</sup>咽拭子标本核酸检测结果

**表 2** 影响 COVID-19 密切接触者续发风险的非条件多因素 logistic 回归分析

| 变量                     | $\beta$ | $s_e$ | Wald $\chi^2$ 值 | P 值    | OR 值(95%CI)          |
|------------------------|---------|-------|-----------------|--------|----------------------|
| 暴露方式                   |         |       |                 |        |                      |
| 同餐                     | 1.008   | 0.523 | 3.717           | 0.054  | 2.741(0.983~7.640)   |
| 同住                     | 2.274   | 0.303 | 56.235          | <0.001 | 9.721(5.365~17.615)  |
| 其他                     |         |       |                 |        | 1.000                |
| 隔离方式                   |         |       |                 |        |                      |
| 非集中                    | 2.914   | 0.365 | 63.589          | <0.001 | 18.437(9.007~37.738) |
| 集中                     |         |       |                 |        | 1.000                |
| N 基因 Ct 值 <sup>a</sup> |         |       |                 |        |                      |
| <20                    | 2.197   | 0.757 | 8.422           | 0.004  | 8.998(2.041~39.677)  |
| 20~                    | 1.266   | 0.590 | 4.612           | 0.032  | 3.547(1.117~11.263)  |
| 25~                    | 0.692   | 0.590 | 1.378           | 0.240  | 1.998(0.629~6.349)   |
| 30~                    | 0.379   | 0.606 | 0.392           | 0.531  | 1.461(0.446~4.790)   |
| >35                    |         |       |                 |        | 1.000                |

注:<sup>a</sup>密切接触者对应病例的咽拭子标本核酸检测结果中 N 基因 Ct 值

险因素为同餐、同住、住院隔离方式等<sup>[3]</sup>,辽宁省为年龄、亲属、同住<sup>[5]</sup>,广州市为年龄、亲属、同餐、经常接触<sup>[6]</sup>,福建省为年龄、接触程度<sup>[7]</sup>,宁波市为同住、聚餐娱乐、乘坐同一交通工具<sup>[8]</sup>,青岛市为女性

病例、接触时间>2 d、病例严重程度<sup>[9]</sup>,广东省为年龄、女性、接触频次、病例病程、严重程度<sup>[10]</sup>,杭州市为接触程度、同住<sup>[11]</sup>,深圳市为同住、乘坐同一交通工具<sup>[12]</sup>,中国台湾地区为病例病程、同住<sup>[13]</sup>。本研究也发现同餐、同住是密切接触者感染的危险因素,但是各个研究之间纳入分析的变量存在差异。

我国 COVID-19 防控方案明确要求对于密切接触者首选集中隔离医学观察,只有在特定条件下才进行居家隔离医学观察<sup>[15]</sup>,但是在疫情早期往往不能严格执行,不能保证单人单间等要求。本研究比较了集中隔离与非集中隔离两种不同方式下的密切接触者续发风险,发现非集中隔离是密切接触者续发风险增高的危险因素,提示集中隔离医学观察对于减少密切接触者聚集性活动、增加社交距离至关重要,从而减少密切接触者的续发风险。

本研究将 N 基因 Ct 值作为呼吸道病毒载量的指示指标,密切接触者的续发率作为传染力的指示指标。研究结果显示,与发病 0~7 d 内 N 基因 Ct 值>35 的确诊病例相比较,N 基因 Ct 值<20 及在 20~25 之间的确诊病例的密切接触者续发风险均增加。

本研究存在局限性。第一,应用 COVID-19 病例 N 基因 Ct 值作为呼吸道病毒载量的指示指标,没有直接使用病毒分离方法确定病毒载量。目前 N 基因 Ct 值常用于对病毒载量分析,Ct 值越大病毒载量越低,Ct 值越小病毒载量越大,N 基因 Ct 值为 22、25、30 和 35 分别对应的病毒载量为 10 000 000、1 000 000、21 000 和 400 拷贝/ml<sup>[14]</sup>。第二,有研究显示 COVID-19 呼吸道病毒载量在发病前后最高,但是在发病 7 d 后下降<sup>[16]</sup>,本研究仅纳入发病 0~7 d 内的确诊病例,部分排除采样时间对病毒载量的影响。但是由于数据可及性问题,本研究仅纳入部分有 N 基因 Ct 值记录的确诊病例,未纳入全部确诊病例。同时,确诊病例核酸检测时间和暴露时间等变量受到数据可及性影响未能纳入分析。第三,由于无症状感染者没有明确发病时间,无法判断病程,因而未纳入本研究。有研究显示无症状感染者与有症状的确诊病例排毒过程类似<sup>[17]</sup>,因此本研究针对确诊病例的研究结果也能一定程度上反应无症状感染者的情况。

综上所述,除了暴露方式、隔离方式影响 COVID-19 密切接触者的续发风险,COVID-19 病例呼吸道病毒载量与其传染性之间存在正相关,COVID-19 病例 N 基因 Ct 值可作为其密切接触者管

理的参考指标之一。

利益冲突 所有作者均声明不存在利益冲突

### 参 考 文 献

- [1] 张雪莹, 王涛. 全球新型冠状病毒肺炎疫情流行趋势分析[J]. 国际病毒学杂志, 2020, 27(5):356-361. DOI:10.3760/cma.j.issn.1673-4092.2020.05.002.  
Zhang XY, Wang T. Analysis on global trends of COVID-19 epidemics[J]. Int J Virol, 2020, 27(5): 356-361. DOI: 10.3760/cma.j.issn.1673-4092.2020.05.002.
- [2] 马春娜, 吴双胜, 孙瑛, 等. 2020 年 1-7 月北京市不同阶段新型冠状病毒肺炎疫情特征分析[J]. 国际病毒学杂志, 2020, 27(6):448-454. DOI:10.3760/cma.j.issn.1673-4092.2020.06.003.  
Ma CN, Wu SS, Sun Y, et al. Characteristics of COVID-19 epidemics at different stages in Beijing from January to July, 2020[J]. Int J Virol, 2020, 27(6): 448-454. DOI: 10.3760/cma.j.issn.1673-4092.2020.06.003.
- [3] 贾海先, 姜金茹, 王鸿飞, 等. 北京市境外输入新冠肺炎病例密切接触的流行病学特征分析[J]. 国际病毒学杂志, 2020, 27(5):367-371. DOI:10.3760/cma.j.issn.1673-4092.2020.05.004.  
Jia HX, Jiang JR, Wang HF, et al. Epidemiological characteristics of close contacts of imported COVID-19 cases in Beijing[J]. Int J Virol, 2020, 27(5):367-371. DOI: 10.3760/cma.j.issn.1673-4092.2020.05.004.
- [4] 黄梨煜, 张楠, 李富辉, 等. 北京市新型冠状病毒肺炎病例相关的医务人员密切接触者流行病学特征调查与分析[J]. 国际病毒学杂志, 2020, 27(5):362-366. DOI:10.3760/cma.j.issn.1673-4092.2020.05.003.  
Huang LY, Zhang N, Li FH, et al. Investigation and analysis of epidemiological characteristics of close contacts of medical personnel associated with COVID-19 cases in Beijing[J]. Int J Virol, 2020, 27(5):362-366. DOI:10.3760/cma.j.issn.1673-4092.2020.05.003.
- [5] 张蕊, 礼彦侠, 于丽娅, 等. 辽宁省新型冠状病毒肺炎病例密切接触者感染风险及其影响因素分析[J]. 中国公共卫生, 2020, 36(4):477-480. DOI:10.11847/zgggws1128910.  
Zhang R, Li YX, Yu LY, et al. Infection risk and its influencing factors among close contacts of patients with novel coronavirus disease 2019 in Liaoning province[J]. Chin J Public Health, 2020, 36(4):477-480. DOI:10.11847/zgggws1128910.
- [6] 马钰, 马蒙蒙, 罗业飞, 等. 广州市新型冠状病毒肺炎密切接触者感染危险因素分析[J]. 中国公共卫生, 2020, 36(4):507-511. DOI:10.11847/zgggws1129419.  
Ma Y, Ma MM, Luo YF, et al. Risk factors of 2019 novel coronavirus infection among close contacts in Guangzhou city[J]. Chin J Public Health, 2020, 36(4): 507-511. DOI: 10.11847/zgggws1129419.
- [7] 陈武, 林嘉威, 吴生根, 等. 福建省新型冠状病毒肺炎患者密切接触者的流行病学特征与感染危险因素[J]. 中华疾病控制杂志, 2020, 24(5):562-566, 585. DOI: 10.16462/j.cnki.zhjbkz.2020.05.013.  
Chen W, Lin JW, Wu SG, et al. Epidemiological characteristics and infection risk factors of people with close contact with coronavirus disease 2019 patients in Fujian Province[J]. Chin J Dis Control Prev, 2020, 24(5): 562-566, 585. DOI:10.16462/j.cnki.zhjbkz.2020.05.013.
- [8] 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):667-671. DOI:10.3760/cma.j.cn112338-20200304-00251.  
Chen Y, Wang AH, Yi B, et al. Epidemiological characteristics of infection in COVID-19 close contacts in Ningbo city[J]. Chin J Epidemiol, 2020, 41(5): 667-671. DOI:10.3760/cma.j.cn112338-20200304-00251.
- [9] Xin HL, Jiang FC, Xue AL, et al. Risk factors associated with occurrence of COVID-19 among household persons exposed to patients with confirmed COVID-19 in Qingdao Municipal, China[J]. Transbound Emerg Dis, 2020. DOI: 10.1111/tbed.13743.
- [10] Liu T, Liang WJ, Zhong HJ, et al. Risk factors associated with COVID-19 infection: a retrospective cohort study based on contacts tracing[J]. Emerg Microbes Infect, 2020, 9(1): 1546-1553. DOI: 10.1080/22221751.2020.1787799.
- [11] Wu Y, Song S, Kao Q, et al. Risk of SARS-CoV-2 infection among contacts of individuals with COVID-19 in Hangzhou, China[J]. Public Health, 2020, 185:57-59. DOI: 10.1016/j.puhe.2020.05.016.
- [12] Bi QF, Wu YS, Mei SJ, et al. Epidemiology and transmission of COVID-19 in 391 cases and 1286 of their close contacts in Shenzhen, China: a retrospective cohort study[J]. Lancet Infect Dis, 2020, 20(8):911-919. DOI:10.1016/S1473-3099(20)30287-5.
- [13] Cheng HY, Jian SW, Liu DP, et al. Contact tracing assessment of COVID-19 transmission dynamics in Taiwan and risk at different exposure periods before and after symptom onset[J]. JAMA Intern Med, 2020, 180(9): 1156-1163. DOI:10.1001/jamainternmed.2020.2020.
- [14] 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. DOI:10.1016/S1473-3099(20)30113-4.
- [15] 国家卫生健康委办公厅. 国家卫生健康委办公厅关于印发新型冠状病毒肺炎防控方案(第六版)的通知[EB/OL]. (2020-03-07) [2021-02-01]. <http://www.nhc.gov.cn/xcs/zhengcwj/202003/4856d5b0458141fa9f376853224d41d7.shtml>.  
General Office of National Health Commission. Protocol on prevention and control of novel coronavirus pneumonia (Edition 6) [EB/OL]. (2020-03-07) [2021-02-01]. <http://www.nhc.gov.cn/xcs/zhengcwj/202003/4856d5b0458141fa9f376853224d41d7.shtml>.
- [16] Omar S, Bartz C, Becker S, et al. Duration of SARS-CoV-2 RNA detection in COVID-19 patients in home isolation, Rhineland-Palatinate, Germany, 2020—an interval-censored survival analysis[J]. Euro Surveill, 2020, 25(30):2001292. DOI:10.2807/1560-7917.ES.2020.25.30.2001292.
- [17] Lee S, Kim T, Lee E, et al. Clinical course and molecular viral shedding among asymptomatic and symptomatic patients with SARS-CoV-2 infection in a community treatment center in the republic of Korea[J]. JAMA Intern Med, 2020, 180(11):1447-1452. DOI:10.1001/jamainternmed.2020.3862.