

· 新型冠状病毒肺炎疫情防控 ·

新型冠状病毒肺炎潜伏期或隐性感染者传播研究进展

高文静 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】 新型冠状病毒肺炎正快速向人群传播,潜伏期患者和隐性感染者都有向体外排出病毒而成为传染源的可能,但是由于临床症状隐匿,这类传染源无法有效识别,容易形成防控措施的漏洞。目前有研究提示该病潜伏期患者或隐性感染者可能造成疾病传播,但是研究仍然十分有限,而且近一半文献尚处于未经同行评审的预印本状态。对于“感染者能否在潜伏期传播病毒、无症状感染者是否可以传播病毒、效率如何”,尚无明确且公认的回答。亟待更大的密切接触者或者一般人群中筛选感染者,并且评估他们传播疾病的风险。

【关键词】 新型冠状病毒肺炎; 潜伏期传播; 隐性感染者; 传染源

DOI:10.3760/cma.j.cn112338-20200228-00207

Advances on presymptomatic or asymptomatic carrier transmission of COVID-19

Gao Wenjing, Li Liming

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

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

【Abstract】 COVID-19 is rapidly spreading. Patients in incubation period and healthy carriers are possible sources for transmission. However, such sources of infection cannot be effectively identified due to the symptoms absent. The research evidence is very lacking so far, although there are a few studies suggesting that presymptomatic or asymptomatic carrier may cause COVID-19 transmission. Nearly half of the literature is in the state of preprint without peer review. The question of “the degree to which presymptomatic or asymptomatic infections can transmit” is not fully understood. There is an urgent need to screen infected carriers in larger close contacts or in the general population, and assess their risk for transmission.

【Key words】 COVID-19; Presymptomatic transmission; Asymptomatic transmission; Source of infection

DOI:10.3760/cma.j.cn112338-20200228-00207

潜伏期(incubation period)是指自病原体侵入机体到最早临床症状或体征出现的这一段时间。隐性感染(inapparent infection, subclinical infection, asymptomatic infection)又称亚临床感染,是指病原体侵入人体后,仅引起机体产生特异性的免疫应答,不引起或只引起轻微的组织损伤,因而在临床上不表现出任何症状、体征,甚至生化改变,只能通过实验室检查才能发现,隐性感染者又成为健康病原携带者(healthy carrier)。潜伏期患者和隐性感染者都有向体外排出病毒而成为传染源的可能,但是由于临床症状隐匿,这类传染源无法有效识别,容易形成防控措施的漏洞,因而潜伏期患者和隐性感染者具有重要的流行病学意义。

新型冠状病毒肺炎(COVID-19)疫情从2019年

12月12日首例患者入院治疗,不到3个月时间,在人群中造成快速传播。截至2020年2月28日,我国累计报告COVID-19确诊病例79 251例,累计死亡2 835例^[1]。目前认为野生动物(动物宿主)已经不再是当前疫情的主要传染源,而是新型冠状病毒感染的患者^[2]。因此我国有大量社区和场所正在采取测量体温、及时发现发热病例筛查的方式对可疑传染源进行排查,这种方式抓住了主要矛盾,释放病毒量较多的有症状的传染源得以有效控制。但是潜伏期患者和隐性感染者对于COVID-19的病毒传播力作用如何,尚缺乏证据总结,而这类传染源的危险性评估对于目前防控措施查漏补缺,以及最终消灭这种疾病是非常必要的,在COVID-19疫情紧急研究议程(传播和非药物缓役策略)中也明确列出了这2个

问题亟待回答^[3]。

本文将整理截至 2020 年 2 月 28 日在线发表的证据来源,其中包括 PubMed 及对应全文数据库,medRxiv 在线预印本数据库,根据“COVID-19”或“2019-nCoV”关键词,在 562 篇文献中通过阅读题目和摘要手动筛选文献 24 篇(其中国内 15 篇,国外 9 篇),了解目前对这两个问题的研究进展。

一、潜伏期

1. COVID-19 潜伏期时间到底有多长? 目前关于 COVID-19 潜伏期的研究较多,多数研究认为潜伏期 < 14 d,中位数从 3 ~ 7 d 不等。有 2 项研究认为潜伏期平均是 5.2d,分别是中国 CDC 对于流行初期 10 例病例的回顾分析(95%CI: 4.1 ~ 7.0, 95% 的患者为 12.5 d 以内)和美国约翰霍普金斯大学根据 38 个省、地区或国家公开的 101 例确诊病例估计(95%CI: 4.4 ~ 6.0, 97.5% 的患者为 10.5 d 以内)^[4-5]。日本研究者根据截至 1 月 31 日在网络上公开的 158 例病例数据,计算潜伏期平均约 5(95%CI: 2 ~ 14) d^[6]。韩国研究者利用 24 例确诊患者估算平均潜伏期为 3.6 d(中位数 4 d)^[7]。我国 31 个省市抽取的 291 例临床确诊病例分析也显示潜伏期中位数为 4(IQR: 2 ~ 7) d^[8]。荷兰研究者在 88 位具有中国武汉市旅行史、于 COVID-19 暴发早期阶段确诊患者的基础上,估算潜伏期范围为 2.1 ~ 11.1 d,平均潜伏期为 6.4(95%CI: 5.6 ~ 7.7) d^[9]。中国浙江省东部 5 家医院 91 例病例显示潜伏期为 6(IQR: 3 ~ 8) d^[10]。值得注意的是,中国河南省 483 例病例流行病学分析计算潜伏期中位数为 7 d,且该研究发现仍有 7.45% 的患者潜伏期 > 14 d^[11]。

2. 潜伏期患者是否会造成疾病传播? 2 月 13 日,medRxiv 在线刊出一篇日本学者论文^[12],针对 26 对原发病例-继发病例的研究发现,COVID-19 病例间隔时间(serial interval,是指原发病例和继发病例的临床疾病出现的时间间隔)中位数为 2.6 d,远低于 COVID-19 的潜伏期中位数(5 d),该研究提示大量传染发生在 COVID-19 患者出现症状之前。同时,该研究也将 COVID-19 与 SARS 的病例间隔时间(8.4 d)进行比较,COVID-19 病例间隔时间低于 SARS,这也解释了为什么 COVID-19 的传染性要显著高于 SARS。关于病例间隔时间,不同研究也有差异,中国 CDC 对 6 对病例回顾分析的结果是 7.5(95%CI: 5.3 ~ 19) d,并不小于潜伏期的中位数^[4]。中国香港地区学者根据香港公开监测数据确定的 21 个传播链,计算病例间隔时间平均为 4.4(95%CI:

2.9 ~ 6.7) d,标准差为 3(95%CI: 1.8 ~ 5.8) d^[13]。另有学者根据 1 月 21 日至 2 月 8 日我国 18 个省卫生部门报告的 468 对已确诊 COVID-19 的感染者,发现间隔时间 11 ~ 20 d 不等,平均为 3.96(95%CI: 3.53 ~ 4.39) d,12.1% 的报告显示有症状前传播^[14]。

3. 潜隐期结束和感染期起始的分界线在哪里? 潜伏期一般由潜隐期(latent period)和一段感染期(infectious period)组成。潜隐期是指病毒侵入机体到机体开始具有感染性的时间间隔。感染期则是感染个体能够将病毒传播给另一个易感者的时间间隔。潜隐期和感染期的分界线,是潜伏期患者造成疾病传播的重要证据,也是密切接触者划定范围的重要依据。1 月 30 日,新英格兰杂志发文,德国发现 4 例患者可能通过潜伏期的患者而获得感染^[15],原因是其中 3 例病例仅与 1 名指示病例(index patient)在其发病前 3 d 内有过交集(共同参加会议或者有过接触),这名指示病例在返回中国后立即被确诊。但是针对德国的这起案例,2 月 3 日 Science 报道“事实证明信息有误”,研究人员在发表论文之前,仅依赖于德国 4 名患者提供的信息,并没有真正与指示病例对话。但指示病例在德国期间已“感到乏力、肌肉酸痛、并服用退热药”,并不是“无症状”^[16]。2 月 24 日,美国 CDC EID(Emerging infectious diseases)期刊在线发表中国浙江省舟山市 CDC 报告的 2 起家族聚集性病例,调查怀疑 1 位来自武汉地区的确诊病例,在其出现症状(1 月 8 日)的前 2 d(1 月 6 日),通过共进晚餐和出席会议可能造成 2 位患者感染,进而在这 2 位患者的家庭中造成疾病传播^[17]。也就在 2 月 24 日当天,中国 CDC 公布《新型冠状病毒肺炎病例密切接触者调查与管理指南(试行版)》,根据国内开展的传染者-感染者传播链分析、WHO 对新发疾病研究提出的对病例发病前 4 d 的密切接触者进行调查和医学观察、以及日本学者研究和基于对绝大多数传染病的基本认识,将病例发病前 2 d(即潜伏期最后 2 d)作为调查和判断密切接触者的时间范围^[18]。

潜伏期的长短有助于追溯传染源和确定传播途径,也决定了密切接触者的留验、检疫和医学观察期限。目前关于潜伏期时长的研究中位数不等,最长潜伏期也不一致。除了由于显而易见的病例数量和数据来源的差别之外,更重要的是,由于武汉市内外流行特征不同,感染时间的定义也不同,流行早期关注野生动物接触史、华南海鲜市场及相关环境接触史,但是随着主要传染源的变化,确诊病例接触史、武汉市旅居史等就显得更为重要。数据分析策略也

不尽相同,多数研究认为按照对数正态分布分析,但也有研究认为Weibull分布拟合更好。此外,未见根据病例特征进行具体分层分析,例如聚集病例/散发病例、一代病例/续发病例,这些病例在追踪核实传染源的过程中,采用的策略不同,都需要在未来的研究中进一步深入探索。而关于潜伏期患者是否造成疾病的传播以及潜伏期结束和感染期起始的分界线,目前仅有个别案例的数据支持,围绕这两个问题的研究证据亟待进一步积累。

二、隐性感染者

潜伏期患者可以通过回顾的方式追溯,但是当隐性感染者有传染性时,由于其无明显症状,仅能依靠免疫学或基因检测技术获知感染情况,其对于防控难度的增加,意义更大于潜伏期患者。

1. COVID-19是否存在隐性感染者? 1月24日 *Lancet* 刊文,深圳市一个具有武汉市旅行史的6人家庭中,5人出现症状,1名10岁儿童无明显症状,但是CT显示典型的COVID-19表现“肺部磨玻璃样病变”,这名儿童在随后的RT-PCR中证实被一种新的冠状病毒感染^[19]。2月6日 medRxiv 刊发广东省CDC文章^[20],在3例轻微呼吸道症状和2例无症状者中检测到新型冠状病毒,提示隐性感染者的存在。而甘肃CDC和兰州市肺科医院2月17日发文,在一个有家族聚集性的7例患者中,4例无症状,但是COVID-19特异性IgM呈阳性^[21]。

2. 隐性感染者在人群中分布如何? 1月29—31日,日本从中国武汉市撤侨565人,2月2日筛查数据显示,从武汉市撤回的565人中,8人(1.4%)被RT-PCR确诊,这8人中,仅有3人表现有COVID-19症状,5人为无症状隐性感染者^[22]。到2月11日,研究者追加一篇报告,因又有1人出现症状,至此有症状和无症状感染者各占一半。研究者据此做出估计,即可能无症状感染者在感染者中占比为37.5%~50.0% (95%CI:12.5%~87.5%)^[23]。韩国早期24例确诊病例中,2例(8.3%)无症状^[7]。而中国CDC根据72 314例病例的分析显示,无症状感染者共计889例,仅占总病例数的1.2%^[24],与日本、韩国资料分析结果差别显著,可能的原因是我国的分析基于病例报告系统数据,而日本、韩国资料则基于高危人群筛查。

3. 隐性感染者有何特点,核酸在体内阳性持续多长时间? 来自江苏省南京市的一项针对密切接触者的研究,发现24例无症状核酸筛查阳性者(有5例在核酸确诊之后出现发热、咳嗽、乏力等症状),其中12例(50.0%)CT显示为典型的磨玻璃样病变,5例

(20.8%)表现为肺部条纹影,其余7例(29.2%)CT正常。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 (24例无症状病例中最长的感染期为21 d)^[25]。

4. 隐性感染者是否造成疾病的传播? 2月21日 *JAMA* 一篇来自河南省安阳市的研究提示,1名从接触传染源到经核酸确诊经历19 d的无症状感染者,可能造成了包括5人在内的传播^[26]。这是目前唯一一篇能够检索到的有关隐性感染者造成传播的案例研究。

5. 隐性感染者是否已造成疾病的超级传播? 那些把病毒传染给10人以上的感染者称为超级传播者(super spreader),隐性感染者由于表现隐匿,难以发现,有条件成为病毒的超级传播者。目前在全球疫情中,除了英国一位53岁的男性COVID-19患者可能导致11位感染者和韩国一位61岁女性患者(第31号病例)可能造成至少11名感染者(截至2月19日)之外的新闻报道之外^[27-28],尚未发现有隐性感染者造成超级传播的科学研究报告。

隐性感染者作为传染源的意义取决于其在人群中的分布、排出病毒的数量和持续时间、以及隐性感染者的职业、行为习惯、生活习惯、活动范围和卫生防疫措施等。目前的研究仅提供少量的线索,隐性感染者的特征有待进一步明确。密切接触者相比一般人群有更多的机会成为隐性感染者,在密切接触者中进行隐性感染者筛查,并且评估其传播疾病的风险在现阶段看来具有更高的效率。随着COVID-19的发展,了解隐性感染者在一般人群中的比例,对于明确人群中是否已经建立免疫屏障也有重要意义。

根据上述文献回顾,目前有研究提示COVID-19潜伏期患者或隐性感染者可能造成疾病传播,但是研究证据仍然十分有限,而且近一半文献尚处于未经同行评审的预印本状态。对于“感染者能否在潜伏期传播病毒、无症状感染者是否可以传播病毒、效率如何”,尚无明确且公认的回答。目前的证据尚不能形成特别具有指导意义的实践建议。2月19日,新英格兰杂志再次呼吁亟待流行病学调查提供相关证据^[29]。

利益冲突 所有作者均声明不存在利益冲突

志谢 感谢彭和香、郑可两位同学在整理文献中所付出的努力

参 考 文 献

- [1] 国家卫生健康委员会. 截至2月28日24时新型冠状病毒肺炎疫情最新情况[EB/OL]. (2020-02-29) [2020-02-29]. http://www.xinhuanet.com/politics/2020-02/21/c_1125605008.htm. National Health Commission of the People's Republic of China.

- An update of Novel Coronavirus Pneumonia outbreak as of 24:00 on 28 February [EB/OL]. (2020-02-29) [2020-02-29]. http://www.xinhuanet.com/politics/2020-02/21/c_1125605008.htm.
- [2] 中华预防医学会新型冠状病毒肺炎防控专家组. 新型冠状病毒肺炎流行病学特征的最新认识[J]. 中华流行病学杂志, 2020, 41(2):139-144. DOI:10.3760/cma.j.issn.0254-6450.2020.02.002. Special Expert Group for Control of the Epidemic of Novel Coronavirus Pneumonia of the Chinese Preventive Medicine Association. An update on the epidemiological characteristics of novel coronavirus pneumonia (COVID-19) [J]. Chin J Epidemiol, 2020, 41(2): 139-144. DOI: 10.3760/cma.j.issn.0254-6450.2020.02.002.
 - [3] 中国疾病预防控制中心新型冠状病毒感染的肺炎疫情防控技术组. 新型冠状病毒感染的肺炎疫情紧急研究议程: 传播和非药物干预策略[J]. 中华流行病学杂志, 2020, 41(2):135-138. DOI:10.3760/cma.j.issn.0254-6450.2020.02.001. Strategy and Policy Working Group for NCIP Epidemic Response, Chinese Center for Disease Control and Prevention. Urgent research agenda for the novel coronavirus epidemic: transmission and non-pharmaceutical mitigation strategies [J]. Chin J Epidemiol, 2020, 41(2): 135-138. DOI: 10.3760/cma.j.issn.0254-6450.2020.02.001.
 - [4] 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. DOI:10.1056/NEJMoa2001316.
 - [5] Lauer SA, Grantz KH, Bi QF, et al. The incubation period of 2019-nCoV from publicly reported confirmed cases: estimation and application [J]. medRxiv preprint 2020. DOI: 2020.02.02. 20020016.
 - [6] Linton NM, Kobayashi T, Yang YC, et al. Incubation period and other epidemiological characteristics of 2019 novel coronavirus infections with right truncation: a statistical analysis of publicly available case data [J]. J Clin Med, 2020, 9(2): E538. DOI:10.3390/jcm9020538.
 - [7] Ki M, Task Force for 2019-nCoV. Epidemiologic characteristics of early cases with 2019 novel coronavirus (2019-nCoV) disease in Republic of Korea [J]. Epidemiol Health, 2020: e2020007. DOI:10.4178/epih.e2020007.
 - [8] Guan WJ, Ni ZY, Hu Y, et al. Clinical characteristics of coronavirus Disease 2019 in China. N Engl J Med. 2020. DOI: 10.1056/NEJM002002032.
 - [9] Backer JA, Klinkenberg D, Wallinga J. Incubation period of 2019 novel coronavirus (2019-nCoV) infections among travellers from Wuhan, China, 20-28 January 2020 [J]. Euro Surveill, 2020, 25(5). DOI: 10.2807/1560-7917.ES.2020.25.5.2000062.
 - [10] Qian GQ, Yang NB, Ding F, et al. Epidemiologic and Clinical Characteristics of 91 Hospitalized Patients with COVID-19 in Zhejiang, China: A retrospective, multi-centre case series [J]. medRxiv preprint 2020. DOI:10.1101/2020.02.23.20026856v1.
 - [11] Wang P, Lu JA, Jin YY, et al. Epidemiological characteristics of 1212 COVID-19 patients in Henan, China [J]. medRxiv preprint 2020. DOI:10.1101/2020.02.21.20026112.
 - [12] Nishiura H, Linton NM, Akhmetzhanov AR. Serial interval of novel coronavirus (2019-nCoV) infections [J]. medRxiv preprint 2020. DOI:10.1101/2020.02.03.20019497.
 - [13] Zhao S, Gao DZ, Zhuang Z, et al. Estimating the serial interval of the novel coronavirus disease (COVID-19): A statistical analysis using the public data in Hong Kong from January 16 to February 15, 2020 [J]. medRxiv preprint 2020. DOI:10.1101/2020.02.21.20026559.
 - [14] Du ZW, Wang L, Xu XK, et al. The serial interval of COVID-19 from publicly reported confirmed cases [J]. medRxiv preprint 2020. DOI:10.1101/2020.02.19.20025452.
 - [15] 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. DOI:10.1056/NEJMc2001468.
 - [16] Kupferschmidt K. Study claiming new coronavirus can be transmitted by people without symptoms was flawed [EB/OL]. (2020-02-03) [2020-02-25]. <https://www.sciencemag.org/news/2020/02/paper-non-symptomatic-patient-transmitting-coronavirus-wrong>.
 - [17] Tong ZD, Tang A, Li KF, et al. Potential Presymptomatic Transmission of SARS-CoV-2, Zhejiang Province, China, 2020 [J]. Emerg Infect Dis, 2020, 26(5). DOI: 10.3201/eid2605.200198.
 - [18] 中国疾病预防控制中心. 新型冠状病毒肺炎病例密切接触者调查与管理指南(试行版) [EB/OL]. (2020-02-24) [2020-02-25]. http://www.chinacdc.cn/jkzt/crb/zl/szkb_11803/jszl_11815/202002/W020200224476120708558.pdf. Chinese Center for Disease Control and Prevention. Investigation and management guide for close contacts of novel coronavirus pneumonia case (Trial Version) [EB/OL]. (2020-02-24) [2020-02-25]. http://www.chinacdc.cn/jkzt/crb/zl/szkb_11803/jszl_11815/202002/W020200224476120708558.pdf.
 - [19] Chan JFW, Yuan SF, Kok KH, et al. A familial cluster of pneumonia associated with the 2019 novel coronavirus indicating person-to-person transmission: a study of a family cluster [J]. Lancet, 2020, 395(10223): 514-523. DOI: 10.1016/S0140-6736(20)30154-9.
 - [20] Kang M, Wu J, Ma WJ, et al. Evidence and characteristics of human-to-human transmission of SARS-CoV-2 [J]. medRxiv preprint 2020. DOI:10.1101/2020.02.03.20019141.
 - [21] 白少丽, 王建云, 周莹荃, 等. 甘肃省首起新型冠状病毒肺炎家庭聚集性疫情分析[J]. 中华预防医学杂志, 2020, 54(2): E005. DOI:10.3760/cma.j.cn112150-20200204-00065. Bai SL, Wang JY, Zhou YQ, et al. Analysis of the first cluster of cases in a family of novel coronavirus pneumonia in Gansu Province [J]. Chin J Prev Med 2020, 54(2): E005. DOI: 10.3760/cma.j.issn.0253-9624.2020.0005.
 - [22] Nishiura H, Kobayashi T, Yang YC, et al. The rate of underascertainment of novel coronavirus (2019-nCoV) infection: estimation using Japanese passengers data on evacuation flights [J]. J Clin Med, 2020, 9(2): E419. DOI:10.3390/jcm9020419.
 - [23] Nishiura H, Kobayashi T, Miyama T, et al. Estimation of the asymptomatic ratio of novel coronavirus infections (COVID-19) [J]. medRxiv preprint 2020. DOI: <https://doi.org/10.1101/2020.02.03.20020248>.
 - [24] 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. The epidemiological characteristics of an outbreak of 2019 novel coronavirus diseases (COVID-19) in China [J]. Chin J of Epidemiol, 2020, 41(2): 145-151. DOI: 10.3760/cma.j.issn.0254-6450.2020.02.003.
 - [25] 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]. medRxiv preprint 2020. DOI: 10.1101/2020.02.20.20025619.
 - [26] Bai Y, Yao LS, Wei T, et al. Presumed asymptomatic carrier transmission of COVID-19 [J]. JAMA, 2020. DOI: 10.1001/jama.2020.2565.
 - [27] Gulland A. Could you be a coronavirus super spreader? [EB/OL]. (2020-02-11) [2020-02-25]. <https://www.telegraph.co.uk/health-fitness/body/could-coronavirus-super-spreader/>.
 - [28] Yonhap. (3rd LD) Coronavirus 'super spreader' in S. Korea raises concerns of more cases coming [EB/OL]. (2020-02-19) [2020-02-25]. <https://en.yna.co.kr/view/AEN20200219004653320>.
 - [29] Lipsitch M, Swerdlow DL, Finelli L. Defining the epidemiology of covid-19—studies needed [J]. N Engl J Med, 2020. DOI: 10.1056/NEJMp2002125.

(收稿日期:2020-02-28)

(本文编辑:李银鸽)