

• 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及其对疫情防控的挑战

高翔¹ 陈伟^{2,5} 郭丽^{3,5} 张天姿^{4,5} 赵红庆⁵¹北京市通州区疾病预防控制中心 101100; ²东北农业大学生命科学学院, 哈尔滨 150036; ³重庆医科大学公共卫生与管理学院 401331; ⁴河北北方学院医学检验学院, 张家口 075000; ⁵中国疾病预防控制中心传染病预防控制所, 北京 102206

高翔和陈伟对本文有同等贡献

通信作者:赵红庆, Email:zhaohongqing@icdc.cn

【摘要】 2019年12月湖北省武汉市出现新型冠状病毒肺炎疫情,随着研究的深入,发现了新型冠状病毒肺炎无症状感染者。本文通过梳理无症状感染者的发现过程,分析其转归及传播风险,提出现阶段针对无症状感染者防控存在的问题和建议。

【关键词】 新型冠状病毒肺炎; 无症状感染; 病原携带者; 潜伏期传播

基金项目: 国家科技重大专项“艾滋病和病毒性肝炎等重大传染病防治”项目(2018ZX10732401-001-006)

DOI:10.3760/cma.j.cn112338-20200427-00659

Asymptomatic infection of COVID-19 and its challenge to epidemic prevention and control

Gao Xiang¹, Chen Wei^{2,5}, Guo Li^{3,5}, Zhang Tianzi^{4,5}, Zhao Hongqing⁵
¹Tongzhou District Center for Disease Control and Prevention, Beijing 101100, China; ²College of Life Science, Northeast Agricultural University, Harbin 150036, China; ³Public Health and Management Institute, Chongqing Medical University, Chongqing 401331, China; ⁴College of Laboratory Medicine, Hebei North University, Zhangjiakou 075000, China; ⁵National Institute for Communicable Disease Control and Prevention, Chinese Center for Disease Control and Prevention, Beijing 102206, China

Gao Xiang and Chen Wei contributed equally to the article

Corresponding author: Zhao Hongqing, Email: zhaohongqing@icdc.cn

【Abstract】 COVID-19 had caused the epidemic in Wuhan of China in December 2019. The asymptomatic infection of COVID-19 was found with the further research. This paper summarizes the discovery of the asymptomatic infection cases, analyzes their outcomes and transmission risks, and put forward the targeted suggestions for the prevention and control of asymptomatic infection of COVID-19 according to the existing problems in epidemic response.

【Key words】 COVID-19; Asymptomatic infection; Pathogen carrier; Transmission in incubation period

Fund program: Project of “Prevention and Control of Major Infectious Diseases such as AIDS and Viral Hepatitis” from National Science and Technology Major Project of China (2018ZX10732401-001-006)

DOI:10.3760/cma.j.cn112338-20200427-00659

2019年12月湖北省武汉市出现了不明原因肺炎疫情。2020年1月8日,我国研究人员从武汉市确诊患者的支气管肺泡灌洗液中分离出一种新型冠状病毒,并确认为此次疫情的病原^[1-2]。1月12日,WHO将该病毒命名为2019新型冠状病毒(2019 novel coronavirus, 2019-nCoV)^[3]。1月20日,国家卫生健康委员会将新型冠状病毒感染的肺炎纳入《中华人民共和国传染病防治法》规定的乙类传染

病,并采取甲类传染病的预防和控制措施^[4]。1月30日,WHO宣布此次疫情为“国际关注的突发公共卫生事件”^[5]。2月8日,国家卫生健康委员会将这种疾病命名为新型冠状病毒肺炎(Novel Coronavirus Pneumonia, NCP)^[6]。2月11日,WHO将新型冠状病毒感染的疾病命名为冠状病毒病2019(Coronavirus Disease 2019, COVID-19)^[7]。同日,国际病毒分类委员会(International Committee

on Taxonomy of Viruses, ICTV) 冠状病毒研究组将该病毒命名为严重急性呼吸道综合征冠状病毒 2 (Severe Acute Respiratory Syndrome Coronavirus 2, SARS-CoV-2)^[8]。2 月 22 日, 国家卫生健康委员会将新型冠状病毒肺炎英文名称修订为 COVID-19, 中文名称保持不变^[9]。3 月 11 日, WHO 正式宣布新型冠状病毒肺炎疫情已具备全球大流行的特征^[10]。为了阻止疫情的不断传播和扩散, 各国均采取了不同的管控措施。我国积极执行了强有力的防控举措。截止目前, 境内疫情已经得到较好的控制。随着疫情后期主动筛查工作的开展, 无症状感染者开始成为疫情防控的重点。特别是在境外病例输入压力增大的情况下, 无症状感染者引起了小范围聚集性疫情。本文阐述了国内 COVID-19 无症状感染者的最新报告数据及其传播风险, 并对现阶段的疫情防控策略给予相关建议。

一、无症状感染者的发现及定义

2020 年 1 月 17 日, 广东省 CDC 在对确诊病例的密切接触者进行主动筛查时, 发现 2 名核酸检测阳性但未出现症状的无症状感染者 (asymptomatic infection)^[11]。1 月 28 日国家卫生健康委员会印发的《新型冠状病毒感染的肺炎防控方案 (第三版)》中首次提出无症状感染者的概念, 并指出其监测定义为无临床症状, 呼吸道标本新型冠状病毒病原学检测为阳性者^[12]。4 月 6 日, 国家卫生健康委员会在发布的《新型冠状病毒无症状感染者管理规范》中^[13], 对无症状感染者的定义修订为无相关临床症状, 如发热、咳嗽、咽痛等可自我感知或临床识别的症状与体征, 但呼吸道等标本新型冠状病毒病原学检测阳性者。目前我国发现无症状感染者主要通过以下的途径: 对密切接触者开展医学观察期间的主动检测; 对聚集性疫情地区居住人员的主动检测; 传染源追踪过程中对暴露人群的主动检测; 对有境内外疫情传播地区旅行史和居住史人员的主动检测; 在流行病学调查和机会性筛查过程中发现; 对复工复产复学人群开展主动检测等。

二、无症状感染者的报告及管理措施

对 COVID-19 无症状感染者 WHO 将其纳入确诊病例进行统计, 而我国未将其纳入确诊病例中进行统计, 但是鉴于无症状感染者也具有传染性, 所以采取了与确诊病例相同的隔离管理措施。早在 1 月 28 日, 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)》中已将无症状感染者纳入动态防控管理范围, 在其后修订的《新型冠

病毒无症状感染者管理规范》中, 对无症状感染者的报告、管理等提出了具体的要求^[14]。其中明确指出各级各类医疗卫生机构发现无症状感染者应于 2 h 内进行网络直报。县级 CDC 接到无症状感染者报告后, 24 h 内完成个案调查, 并及时进行其密切接触者 (指无症状感染者标本采样前 2 d 开始, 未采取有效防护与其有近距离接触的人员) 登记, 将个案调查表或调查报告及时通过传染病报告管理信息系统进行上报。无症状感染者应按照确诊病例的要求进行集中隔离 14 d, 原则上集中隔离满 14 d 且两次连续标本核酸检测阴性者 (采样时间至少间隔 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果出现临床表现, 应及时转归为确诊病例进行治疗。无症状感染者的密切接触者也需要进行 14 d 的集中隔离医学观察。解除隔离的无症状感染者应当继续进行为期 14 d 的医学观察、随访, 并于解除隔离后的第 2 周和第 4 周到定点医院随访复诊, 及时了解其健康状况; 如果病毒核酸检测仍为阳性, 则继续进行隔离医学观察。根据 2020 年 4 月 15 日的国务院联防联控机制新闻发布会上公布的情况, 截至 2020 年 4 月 14 日 24:00, 全国累计报告的无症状感染者为 6 764 例 (其中境外输入 588 例); 累计转归确诊病例为 1 297 例 (其中境外输入 251 例), 累计解除医学观察者为 4 444 例 (其中境外输入 109 例); 尚处于医学观察期的无症状感染者为 1 023 例 (其中境外输入 228 例)。

三、无症状感染者的转归及比例

根据对无症状感染者的检测时间点和后续转归, 存在 3 种可能的情况 (图 1)。第一种情况是处于疾病感染的潜伏末期, 后续会发展为确诊病例。有文献报道潜伏期无症状感染者在其发病前 1~2 d 已具有传染性^[15]。然而, 由于潜伏期无症状感染者没有出现相关临床症状, 所以在病毒载量相近的情况下其传染性比确诊病例的传染性相对较弱。第二种是超出目前方法检测限的无症状病原携带者, 经 14 d 潜伏期医学观察后不会出现相关临床症状。这种情况在医学观察期满之前无法与第一种情况区分开, 推测其病毒载量可能与潜伏末期的病毒载量相当或稍低。第三种情况是病例出院后的复阳性, 即确诊病例经治疗后达到出院的标准, 但在随访复诊时出现核酸检测阳性的现象。造成此现象的原因可能是判定出院时的核酸检测结果出现了假阴性。目前还未发现复阳患者造成传播的案例报道, 推测复阳患者的传染力不强, 这可能是由于患者恢复后期

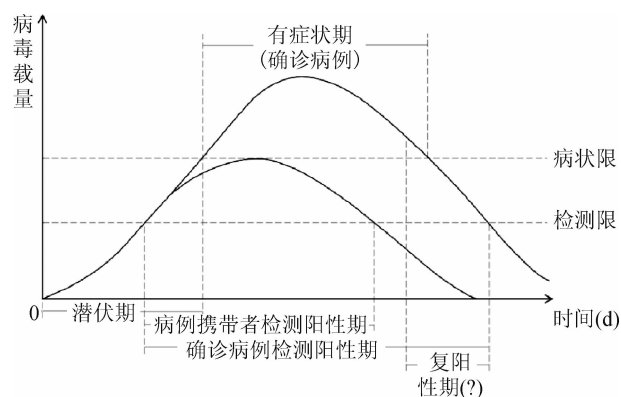


图1 无症状感染者不同时间病毒载量示意图

体内的病毒载量不高,且产生了针对病毒的特异性抗体使病毒活性降低或不完整。

有研究运用模型分析法估计日本“钻石公主号”游轮核酸检测阳性的COVID-19病例中无症状者约占17.9%(95%CI: 15.5~20.2)^[13,16]。某省未公开的数据显示截至3月13日累计报告阳性检测者290人,医学观察14 d后,176人(60.69%)转为确诊病例,114人(39.31%)为无症状病原携带者。截至3月24日,密切接触者中阳性检测516人,其中449人(87.02%)转为确诊病例,67人(12.98%)为无症状病原携带者。转确诊的中位数时间为10.4 d,最短1.5 d,最长可达26 d。高文静等^[13]通过对检测人数稍具规模的6项研究结果进行分析,指出30%~60%的新型冠状病毒感染者无临床症状或症状轻微。截至3月23日,我国26个省份密切接触者健康监测数据显示,在1 219例核酸检测阳性者中,隔离14 d后有336人(27.56%)无症状,为无症状病原携带者。王晟等^[17]通过对某定点隔离酒店内738例以COVID-19病例家庭成员为主的无症状医学观察人员进行核酸检测筛查,发现阳性率高达9.49%,并指出核酸检测呈阴性的人员在观察期内仍有发病的情况。由于无症状感染者来源于近乎随机的主动筛查,只能反映特定人群中潜伏期患者和健康病原携带者的比例,所以并不能说明无症状感染者在人群总体中的分布情况。吴尊友^[11]认为,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%之间。若低于10%,提示未针对高危人群进行主动检测;高于10%,说明有效地做到早发现。转确诊比例与目标人群和检测能力相关。

四、无症状感染者的传染风险

根据国家和部分省份开展的密切接触者监测数据,无症状感染者的密切接触者存在二代病例续发的情况,流行病学调查中也发现了无症状感染者引

起的小范围聚集性疫情。有研究证据提示处于潜伏期和恢复早期的患者可能存在一定的传染性^[18]。所以,综合目前的疫情监测和相关研究资料,可以确定无症状感染者存在传染性^[19],而其传染期长短、传染性强弱、传播方式等尚需进一步的研究。关于无症状感染者的传染风险研究主要可从两个方面开展,一是比较确诊病例和无症状感染者的病毒载量,通过带毒量间接反映传播力的大小;二是对确诊病例和无症状感染者进行流行病学分析。有小样本量的研究显示无症状感染者与确诊病例相比,两者呼吸道样本中的病毒载量没有太大差异^[20],但影响传染性的因素除了病毒载量外,还包括病程、排毒量和排毒途径等因素。无症状感染者因无咳嗽、打喷嚏等临床症状,使其病原排出体外的机会较确诊病例相对减少,理论上所造成的传播概率会降低。然而,无症状感染者在人群中难以被及时发现,其本人及密切接触者在未知已被感染的情况下缺乏较强的防控意识,这可能会导致实际的传染性不低于确诊病例。日本学者通过对26例COVID-19原发病例-继发病例的研究^[21],发现两种病例出现临床病症的间隔时间(serial interval) M 为2.6 d,远低于其潜伏期 M (5 d),这提示大量的传染可能是发生在患者出现症状之前。一项针对宁波市确诊病例和无症状感染者的密切接触者续发感染风险研究显示,2 147名密切接触者中共有132例感染者(总感染率为6.15%),其中确诊病例和无症状感染者的密切接触者感染率分别为6.30%和4.11%,感染率差异无统计学意义($P>0.05$)^[22]。由于部分无症状感染者始终无症状,所以实际防控工作中应当加大主动检测范围,尽早全面地发现无症状感染者及其密切接触者,并及时采取相应的管控措施,从而最大程度地降低此次疫情反弹的风险。

五、疫情防控存在问题及建议

目前全国本土疫情传播已基本阻断,疫情防控转为了境外输入为主的新阶段。无症状感染者是在疫情防控过程中主动检测发现的,这表明我们的防控措施做到了“关口前移”,防控体系更加完善,对控制疫情的传播具有积极意义。为及时发现无症状感染者,有效防止其在人群中的传播,应将检测范围扩大至无症状感染者的密切接触者,聚集性疫情调查和传染源追踪过程中可能有感染风险的人员,同时加大复工复产复学等重点地区人群的筛查力度。然而,现有的检测方法还无法确定有多少无症状感染者未被发现,所造成的传播风险和概率也是未知

的。而且在新型冠状病毒的实际核酸检测工作中也存在假阴性的现象。因此,应加强致病机制、不同病程阶段病毒在各部位的分布、病原携带者和潜伏期的排毒量等研究,建立更加灵敏和准确的病原学检测方法,从而减少假阴性和假阳性结果的出现。建议在原有核酸检测的基础上进行大规模血清流行病学调查,查明无症状感染者感染率与传染性,从而更加有效地修订针对性疫情防控措施。在 COVID-19 疫情防控的新形势下制订相应的防控措施时,应考虑到无症状感染者易感人群不但会涉及自身机体免疫低下或存在基础疾病的人员,而且会涉及感染后恢复的出院人员。所以,应加强对新型冠状病毒感染患者康复后体内的保护抗体滴度、持续时间等研究,同时考虑可能存在的抗体依赖性增强作用(Antibody Dependent Enhancement)。另外,建议将无症状感染者转确诊率改为潜伏期病例所占比例,并将潜伏期病原携带者与无症状病原携带者区分开,分别进行流行病学特别是疫情防控关键点的研究分析,所获得的信息更能反映当前疫情动态的真实情况。

利益冲突 所有作者均声明不存在利益冲突

参 考 文 献

- [1] Chan JF, Kok KH, Zhu Z, et al. Genomic characterization of the 2019 novel human-pathogenic coronavirus isolated from a patient with atypical pneumonia after visiting Wuhan [J]. *Emerg Microbes Infect*, 2020, 9(1): 221-236. DOI: 10.1080/22221751.2020.1719902.
- [2] Chan JF, Yuan S, 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.
- [3] World Health Organization. Novel coronavirus-China [EB/OL]. (2020-01-12) [2020-04-20]. <https://www.who.int/csr/don/12-january-2020-novel-coronavirus-china/en/>.
- [4] 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.
- [5] World Health Organization. Statement on the second meeting of the International Health Regulations (2005) Emergency Committee regarding the outbreak of novel coronavirus (2019-nCoV) [EB/OL]. (2020-01-30) [2020-04-20]. [https://www.who.int/news-room/detail/30-01-2020-statement-on-the-second-meeting-of-the-international-health-regulations-\(2005\)-emergency-committee-regarding-the-outbreak-of-novel-coronavirus-\(2019-ncov\)](https://www.who.int/news-room/detail/30-01-2020-statement-on-the-second-meeting-of-the-international-health-regulations-(2005)-emergency-committee-regarding-the-outbreak-of-novel-coronavirus-(2019-ncov)).
- [6] 国家卫生健康委员会. 国家卫生健康委关于新型冠状病毒肺炎暂命名事宜的通知 [EB/OL]. (2020-02-08) [2020-04-20]. http://www.gov.cn/zhengce/zhengceku/2020-02/08/content_5476248.htm.
- [7] World Health Organization. WHO Director-General's remarks at the media briefing on 2019-nCoV on 11 February 2020 [EB/OL]. (2020-02-11) [2020-04-20]. <https://www.who.int/dg/speeches/detail/who-director-general-s-remarks-at-the-media-briefing-on-2019-ncov-on-11-february-2020>.
- [8] Gorbelenya AE, Baker SC, Baric RS, et al. The species severe acute respiratory syndrome-related coronavirus: classifying 2019-nCoV and naming it SARS-CoV-2 [J]. *Nat Microbiol*, 2020, 5(4): 536-544. DOI: 10.1038/s41564-020-0695-z.
- [9] 国家卫生健康委员会. 国家卫生健康委关于修订新型冠状病毒肺炎英文命名事宜的通知 [EB/OL]. (2020-02-22) [2020-04-20]. <http://www.nhc.gov.cn/xcs/zhengcwj/202002/6ed7614bc35244cab117d5a03c2b4861.shtml>.
- [10] National Health Commission of the People's Republic of China. Notification of English name for novel coronavirus pneumonia revised by the National Health Commission [EB/OL]. (2020-02-22) [2020-04-20]. <http://www.nhc.gov.cn/xcs/zhengcwj/202002/6ed7614bc35244cab117d5a03c2b4861.shtml>.
- [11] World Health Organization. WHO Director-General's opening remarks at the media briefing on COVID-19-11 March 2020 [EB/OL]. (2020-03-11) [2020-04-20]. <https://www.who.int/dg/speeches/detail/who-director-general-s-opening-remarks-at-the-media-briefing-on-covid-19-11-march-2020>.
- [12] 吴尊友. 新型冠状病毒肺炎无症状感染者在传播中的作用与防控策略 [J/OL]. *中华流行病学杂志*, 2020, 41(6): 801-805. DOI: 10.3760/cma.j.issn.112338-20200406-00517.
- [13] Wu ZY. Contribution of asymptomatic and pre-symptomatic cases of COVID-19 to spreading the virus and targeted control strategies [J/OL]. *Chin J Epidemiol*, 2020, 41(6): 801-805. DOI: 10.3760/cma.j.issn.112338-20200406-00517.
- [14] 国家卫生健康委员会. 新型冠状病毒肺炎防控方案(第三版) [EB/OL]. (2020-04-20). <http://www.nhc.gov.cn/xcs/zhengcwj/202001/470b128513fe46f086d79667db9f76a5.shtml>.
- [15] Bureau of Disease Control and Prevention, National Health Commission of the People's Republic of China. Protocol on prevention and control of COVID-19 (Edition 3) [EB/OL]. (2020-04-20). <http://www.nhc.gov.cn/xcs/zhengcwj/202001/470b128513fe46f086d79667db9f76a5.shtml>.
- [16] 高文静, 李立明. 新型冠状病毒肺炎无症状感染者相关研究进展 [J]. *中华流行病学杂志*, 2020, 41(4): 485-488. DOI: 10.3760/cma.j.issn.112338-20200228-00207.
- [17] 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.issn.112338-20200228-00207.
- [18] 国务院应对新型冠状病毒感染肺炎疫情联防联控机制. 新型冠状病毒肺炎无症状感染者管理规范 [EB/OL]. (2020-04-08) [2020-04-20]. <http://www.nhc.gov.cn/xcs/zhengcwj/202004/9d3edaabbb9a4c369f42c61039be35fe.shtml>.
- [19] Prevention and Control Mechanism of Response to COVID-19 of the State Council. Management standard of novel coronavirus asymptomatic infection [EB/OL]. (2020-04-08) [2020-04-20]. <http://www.nhc.gov.cn/xcs/zhengcwj/202004/9d3edaabbb9a4c369f42c61039be35fe.shtml>.
- [20] 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, 382(10): 970-971. DOI: 10.1056/NEJMc2001468.
- [21] Mizumoto K, Kagaya K, Zarebski A, et al. Estimating the asymptomatic proportion of 2019 novel coronavirus onboard the Princess Cruises Ship, Yokohama, Japan, 2020 [J]. *Euro Surveill*, 2020, 25(10): pii=2000180. DOI: 10.2807/1560-7917.ES.2020.25.10.2000180.
- [22] 王晟, 刘兴志, 秦军, 等. 738 例新型冠状病毒肺炎病例密切接触者核酸检测结果分析 [J]. *中国感染控制杂志*, 2020, 19(4): 1-4. DOI: 10.12138/j.issn.1671-9638.20206439.
- [23] Wang S, Liu XT, Qin J, et al. Nucleic acid screening results of 738 close contacts of coronavirus disease 2019 [J]. *Chin J Infect Control*, 2020, 19(4): 1-4. DOI: 10.12138/j.issn.1671-9638.20206439.
- [24] Guan WJ, Ni ZY, Hu Y, et al. Clinical characteristics of coronavirus disease 2019 in China [J]. *N Engl J Med*, 2020, 382(18): 1708-1720. DOI: 10.1056/NEJMoA2002032.
- [25] 国家卫生健康委办公厅. 国家中医药管理局办公室. 新型冠状病毒肺炎诊疗方案(试行第七版) [EB/OL]. (2020-03-04) [2020-04-20]. <http://www.nhc.gov.cn/yzygj/s7653p/202003/46c9294a7dfe4cef80dc7f5912eb1989.shtml>.
- [26] General Office of National Health Commission of the People's Republic of China, General Office of National Administration of Traditional Chinese Medicine of the People's Republic of China. Protocol on diagnostic and treatment of COVID-19 (Trial version 7) [EB/OL]. (2020-03-04) [2020-04-20]. <http://www.nhc.gov.cn/yzygj/s7653p/202003/46c9294a7dfe4cef80dc7f5912eb1989.shtml>.
- [27] Zou LR, Ruan F, Huang MX, et al. SARS-CoV-2 Viral Load in Upper Respiratory Specimens of Infected Patients [J]. *N Engl J Med*, 2020, 382(12): 1177-1179. DOI: 10.1056/NEJMc2001737.
- [28] Nishiura H, Linton NM, Akhmetzhanov AR. Serial interval of novel coronavirus (COVID-19) infections [J]. *Int J Infect Dis*, 2020, 93: 284-286. DOI: 10.1016/j.ijid.2020.02.060.
- [29] 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.issn.112338-20200304-00251.
- [30] 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.issn.112338-20200304-00251.

(收稿日期: 2020-04-27)

(本文编辑: 万玉立)