

# 西安地区新型冠状病毒肺炎患者康复期 2019-nCoV 核酸检测复阳结果分析

赵海卫, 孙 珉, 王 娟, 杨丽华, 成蒙蒙, 薛婧雯, 王 友, 樊爱琳

(西安秦皇医院医学检验中心, 西安 710600)

**摘要:** **目的** 研究西安地区新型冠状病毒肺炎 (corona virus disease 2019, COVID-19) 患者康复期新型冠状病毒 (2019-nCoV) 核酸检测复阳情况。**方法** 对 2021 年 12 月~2022 年 2 月在西安秦皇医院的 873 例 COVID-19 患者康复期采集口咽和鼻咽拭子, 应用实时荧光定量 PCR 进行 2019-nCoV 核酸检测, 核酸复阳结果按性别、年龄、标本类型、靶标基因和 Ct 值与转阴时间分别进行分组比较。**结果** 核酸检测复阳患者共 201 例, 阳性率为 23.02%。不同性别 (21.58% vs 24.81%) 和年龄组 (24.70 % vs 25.90%) 核酸复阳率之间差异无统计学意义 ( $\chi^2=1.272, 3.223$ , 均  $P>0.05$ )。双拭子 (鼻咽 + 口咽) 联合检测复阳率明显高于单鼻咽或单口咽拭子 (23.02% vs 19.01%, 5.84%), 且鼻咽拭子核酸复阳率明显高于口咽拭子, 差异均有统计学意义 ( $\chi^2=8.699, 121.5, 69.59$ , 均  $P<0.05$ )。双靶标基因阳性标本数明显高于单靶标 N 或 ORF1ab 基因 (55.30% vs 28.57%, 16.13%), 且单靶标 N 基因阳性标本数明显高于 ORF1ab 基因, 差异均有统计学意义 ( $\chi^2=31.83, 72.51, 9.679$ , 均  $P<0.05$ )。不同区间 Ct 值组间核酸转阴时间差异有统计学意义 ( $F=16.66, P<0.001$ ), 且转阴时间与复阳时的 Ct 值呈显著负相关性 ( $r=-0.539, P<0.05$ )。**结论** COVID-19 患者康复期核酸复阳率仍较高, 机制和原因尚不明确, 仍需加强隔离管理和健康监测。

**关键词:** 新型冠状病毒肺炎; 新型冠状病毒; 核酸检测; 核酸检测结果复阳

**中图分类号:** R373.193; R446.5 **文献标识码:** A **文章编号:** 1671-7414 (2023) 01-175-04

**doi:**10.3969/j.issn.1671-7414.2023.01.033

## Analysis of the Results of 2019-nCoV Nucleic Acid Detection in Patients with COVID-19 During Convalescence in Xi'an

ZHAO Hai-wei, SUN Min, WANG Juan, YANG Li-hua, CHENG Meng-meng, XUE Jin-wen, WANG You, FAN Ai-lin (Department of Clinical Laboratory Center, Xi'an Qinhuang Hospital, Xi'an 710600, China)

**Abstract:** **Objective** To investigate the reintroduction of 2019-nCoV nucleic acid detection in corona virus disease 2019 (COVID-19) patients during convalescence in Xi'an. **Methods** From December 2021 to February 2022, Oropharyngeal and nasopharyngeal swabs were collected from 873 patients in Xi'an Qinhuang Hospital during the recovery period. Real-time PCR was used to detect 2019-nCoV nucleic acid. The results were grouped and compared according to gender, age, specimen type, target gene, Ct value and time to turn negative. **Results** 201 patients were repositive, and the repositive rate was 23.02%. There was no significant difference between different genders (21.58% vs 24.81%) and age groups (24.70 % vs 25.90%), and there was no significant difference between different genders and age groups ( $\chi^2=1.272, 3.223$ , all  $P>0.05$ ). The combined detection rate of double swabs (nasopharynx and oropharynx) was significantly higher than that of single nasopharynx or single oropharynx swabs (23.02% vs 19.01%, 5.84%), and the rate of nucleic acid reactivation of nasopharynx swabs was significantly higher than that of oropharynx swabs, and the differences were statistically significant ( $\chi^2=8.699, 121.5, 69.59$ , all  $P<0.05$ ). The number of double target gene positive specimens was significantly higher than that of single target N or ORF1ab genes (55.30% vs 28.57%, 16.13%), and the number of single target N gene positive specimens was significantly higher than that of ORF1ab gene, and the differences were statistically significant ( $\chi^2=31.83, 72.51, 9.679$ , all  $P<0.05$ ). There was a significant difference in the time of nucleic acid negative transformation between different Ct values ( $F=16.66, P<0.001$ ), and there was a significant negative correlation between the time of nucleic acid negative transformation and the Ct value at repositive time ( $r=-0.539, P<0.05$ ). **Conclusion** The rate of nucleic acid reactivation was still high in COVID-19 patients during the recovery period. The mechanism and cause of reactivation are unknown, and isolation management and health monitoring are still needed to be strengthened.

**作者简介:** 赵海卫 (1987-), 男, 硕士, 主管技师, 研究方向: 病原微生物感染及分子诊断, E-mail: 18706880678@163.com。

**通讯作者:** 樊爱琳 (1970-), 女, 博士, 副主任医师, E-mail: 1703315223@qq.com。

**Keywords:** COVID-19; 2019-nCoV; nucleic acid test; the results repositive of nucleic acid test

新型冠状病毒肺炎 (corona virus disease 2019, COVID-19) 是由新型冠状病毒 (2019-nCoV) 感染引起的急性呼吸道传染病, 临床症状主要表现为干咳、发热和乏力<sup>[1]</sup>。自疫情暴发以来, 经过两年多的抗疫, 我国在 COVID-19 防治方面已取得了阶段性的成果<sup>[2]</sup>。随着 COVID-19 患者大量治愈出院, 健康监测成为了医学研究关注的焦点。

2019-nCoV 核酸检测仍是 COVID-19 康复患者健康监测的重要指标。随着对治愈出院患者的持续观察, 陆续有报道发现治愈患者出现核酸检测复阳, 复阳原因及机制目前尚不明确, 但截至目前, 国内尚未报道核酸复阳者具有传染性<sup>[3-5]</sup>。国务院在《新冠肺炎出院患者复诊复检工作方案 (试行)》中明确要求新冠肺炎患者治愈出院后应当继续隔离医学观察 14 天 (康复期), 康复期满进行核酸检测, 并规定了核酸复阳的管理措施<sup>[6]</sup>。目前为止, 针对 COVID-19 患者康复期核酸检测复阳结果报道较少, 本文对我院 873 例 COVID-19 患者康复期的 2019-nCoV 核酸检测复阳结果进行分析, 为 COVID-19 患者康复期核酸检测及隔离管理提供参考。

## 1 材料与方法

**1.1 研究对象** 收集 2021 年 12 月~2022 年 2 月在西安秦皇医院进行康复的 COVID-19 患者共计 873 例, 入院时核酸检测均为阴性。男性 482 例, 女性 391 例; 按年龄分组, < 30 岁 311 例, 30~60 岁 477 例, > 60 岁 85 例。基因测序证实毒株亚型为德尔塔变异株。

**1.2 仪器和试剂** 重庆中元汇吉全自动核酸提取仪, 西安天隆全自动医用 PCR 分析系统, 重庆中元汇吉核酸提取试剂盒 (磁珠法), 重庆中元汇吉 2019-nCoV 核酸检测试剂盒, 北京康彻思坦生物 2019-nCoV 核酸 (液体) 质控品 S3 (浓度为 5 000copies/ml)。

**1.3 方法** 按西安疫情指挥部医疗专家组要求, 同时采集康复期患者口咽和鼻咽拭子两份标本进行 2019-nCoV 核酸检测, 取 200  $\mu$ l 病毒液提取核酸, 将 10  $\mu$ l 核酸提取液加入到扩增试剂中, 配置成 20  $\mu$ l 体系扩增, 内标基因、N 和 (或) ORF1ab 基因扩增曲线同时呈 S 型, 且  $Ct < 40$ , 结果判为阳性, 每批含三个阴性和一个弱阳性质控 (S3 稀释 10 倍)。两份标本均为阴性认为该患者达到出院标准, 若有一份标本阳性则判该患者核酸复阳。复阳患者无临床表现和影像学进展的, 留院观察, 并继续进行核酸检测, 采样间隔 24h, 连续两次检测均为阴性, 则该患者达到出院标准。

**1.4 统计学分析** 采用 SPSS20.0 软件对数据进行

统计学分析, 计量资料采用均数  $\pm$  标准差 ( $\bar{x} \pm s$ ) 表示, 两组间比较采用  $t$  检验, 多组间比较采用方差分析, 计数资料采用卡方 ( $\chi^2$ ) 检验, 采用 Pearson 线性相关进行相关性分析,  $P < 0.05$  为差异有统计学意义。

## 2 结果

**2.1 COVID-19 患者康复期核酸复阳率及不同性别、年龄组之间的比较** 873 例患者康复期共检出核酸复阳患者 201 例, 阳性率为 23.02% (201/873)。男性患者复阳率为 21.58% (104/482), 女性患者复阳率为 24.81% (97/391), 不同性别之间的差异无统计学意义 ( $\chi^2=1.272$ ,  $P=0.259$ )。< 30 岁患者复阳率为 19.61% (61/311), 30~60 岁患者复阳率为 24.74% (118/477), > 60 岁患者复阳率为 25.88% (22/85), 不同年龄组之间的差异无统计学意义 ( $\chi^2=3.223$ ,  $P=0.199$ )。

**2.2 不同类型标本核酸阳性检出率比较** 201 例核酸阳性患者中, 口咽拭子阳性患者 35 例, 鼻咽拭子阳性患者 150 例, 口咽拭子和鼻咽拭子均为阳性患者 16 例, 鼻咽拭子阳性检出率为 19.01% (166/873), 口咽拭子阳性检出率为 5.84% (51/873), 双拭子 (鼻咽 + 口咽) 阳性检出率 (23.02%, 201/873) 明显高于单鼻咽 ( $\chi^2=8.699$ ,  $P=0.003$ ) 或单口咽拭子 ( $\chi^2=121.5$ ,  $P<0.001$ ), 鼻咽拭子阳性检出率明显高于口咽拭子 ( $\chi^2=69.59$ ,  $P<0.001$ ), 差异均有统计学意义。

**2.3 不同靶标基因核酸复阳标本占比及  $Ct$  值分析** 见表 1。217 份核酸阳性的口咽和鼻咽拭子标本中, 双靶标基因阳性标本数明显高于单靶标基因 (N 或 ORF1ab), 差异有统计学意义 (N:  $\chi^2=31.83$ ,  $P<0.001$ ; ORF1ab:  $\chi^2=72.51$ ,  $P<0.001$ ), 单靶标 N 基因阳性标本数明显高于 ORF1ab 基因, 差异有统计学意义 ( $\chi^2=9.679$ ,  $P=0.002$ )。双靶标基因阳性标本的 N 和 ORF1ab 基因  $Ct$  值均明显低于单靶标基因阳性标本, 差异有统计学意义 (N:  $t=6.274$ ,  $P<0.001$ ; ORF1ab:  $t=5.186$ ,  $P<0.001$ )。

表 1 不同靶标基因核酸复阳标本占比 (%) 及

$Ct$  值 ( $\bar{x} \pm s$ ) 分析 ( $n=217$ )

靶标基因	阳性标本数	占比 (%)	$Ct$ 值
N	62	28.57	37.62 $\pm$ 0.83
ORF1ab	35	16.13	38.16 $\pm$ 0.96
N + ORF1ab	120	55.30	35.33 $\pm$ 2.80 / 35.56 $\pm$ 2.92

**2.4 不同区间  $Ct$  值核酸复阳患者占比及核酸转阴时间分析** 见表 2。201 例核酸复阳患者中, 以靶标基因  $Ct$  值  $\geq 35$  的患者为主, 靶标基因  $Ct$  值

$\leq 30$  的患者较少。不同区间  $Ct$  值组间核酸转阴时间差异有统计学意义 ( $F=16.66, P<0.001$ ), 且转阴时间与复阳时的  $Ct$  值呈显著负相关性 ( $r=-0.539, P<0.05$ )。

表2 不同区间  $Ct$  值核酸复阳患者占比及核酸转阴

时间 ( $n=201, \bar{x} \pm s$ )			
组别	阳性患者数	阳性占比 (%)	转阴时间 (天)
$Ct \geq 35$	155	77.11	$1.63 \pm 1.46$
$30 < Ct < 35$	41	20.40	$2.78 \pm 2.01$
$Ct \leq 30$	5	2.49	$4.80 \pm 2.17$

注: 分组依据患者核酸结果靶基因最低  $Ct$  值。

### 3 讨论

我国在疫情防控中积极采取有效措施, 大多数感染患者得到了及时治疗并康复出院。随着康复患者出院, 陆续报道出现核酸复阳, 其机制目前尚不清楚, 需进一步研究<sup>[7]</sup>。本研究对 873 例 COVID-19 康复期核酸检测结果调查发现, 核酸复阳率为 23.02%, 高于胡星星等<sup>[8]</sup>报道的 15.96%, 与 ZOU 等<sup>[5]</sup>报道的 20% 接近, 这种差异可能与患者人数及地域差异有关, 也不排除与感染毒株亚型有关。本研究发现不同性别之间的核酸复阳率差异无统计学意义, 与赵本南等<sup>[9]</sup>研究结果一致, 不同年龄组之间核酸复阳率差异无统计学意义, 因本研究未考虑患者免疫机制、基础疾病和治疗情况等因素, 性别和年龄因素是否会直接影响核酸复阳尚待进一步研究。

COVID-19 属于呼吸道疾病, 口咽和鼻咽拭子是主要检测标本, 针对 COVID-19 患者康复期核酸复阳结果, 本研究表明鼻咽拭子阳性检出率明显高于口咽拭子 ( $P<0.001$ ), 机制为鼻咽部病毒受体血管紧张素转移酶 2 (Angiotensin converting enzyme 2, ACE2) 表达量较高, 康复期鼻咽部病毒载量 (或核酸片段) 高于口咽部<sup>[10]</sup>。此外, 双拭子 (鼻咽和口咽) 联合阳性检出率明显高于单鼻咽或单口咽拭子 ( $P<0.05$ ), 表明多重样本联合检测可提高康复期核酸复阳检出率。近期有研究报道 COVID-19 治愈患者粪便中检测出核酸阳性<sup>[11]</sup>, 因此, 康复期患者粪便标本可用于核酸复阳检测。同时, 也可联合抗原、抗体等多种生物标志物提高诊疗特异度<sup>[12]</sup>。

目前, 2019-nCoV 核酸检测主要采用实时荧光定量 PCR 法, 依据《新冠病毒样本采样和检测技术指南》, 核酸阳性是 COVID-19 确诊的首要标准, 检测靶点以 2019-nCoV 特异基因 ORF1ab 和 N 基因为主。理论上 N 和 ORF1ab 基因检测呈一致性, 但由于两个基因的序列特点, 也会出现单靶标基

因 (N 或 ORF1ab) 阳性<sup>[13]</sup>。本研究发现阳性标本以双靶标基因检出为主, 双靶标基因阳性标本的 N 和 ORF1ab 基因的  $Ct$  值均明显低于单靶标基因标本, 且平均  $Ct$  值均  $>35$  (见表 1), 依据  $Ct$  值与病毒载量 (或核酸拷贝数) 呈负相关可推测, 康复期患者体内病毒载量 (或核酸拷贝数) 普遍较低。此外, 单靶标 N 基因阳性标本数明显高于 ORF1ab 基因, 原因主要为康复期患者体内病毒载量 (或核酸拷贝数) 处于较低水平时, N 基因检出灵敏度高于 ORF1ab 基因。

依据《新型冠状病毒肺炎诊疗方案 (试行第九版)》规定, 新冠康复期患者核酸检测 N 和 ORF 基因  $Ct$  值均  $\geq 35$  (荧光定量 PCR 方法, 界限值为 40) 即可出院<sup>[14]</sup>。本研究 201 例核酸复阳患者中, 以靶标基因  $Ct$  值  $\geq 35$  为主, 复阳后在较短时间即可转阴 (见表 2), 该结果在一定程度上佐证了新出院标准的科学性; 而靶标基因  $Ct$  值  $<35$  复阳患者占比较低, 核酸转阴时间相比较长 (见表 2), 原因可能因不同个体免疫清除能力差异所致。此外, 核酸转阴时间与复阳  $Ct$  值呈显著负相关, 以此为依据, 可为后续核酸复阳患者制定个性化核酸检测提供决策依据, 降低复阳后持续核酸检测成本。新出院标准的实施将极大地提高康复医院床位周转, 降低医疗救治压力和成本, 在常态化疫情防控下释放更多医疗资源用于其它疾病救治。然而有研究发现  $Ct$  值  $>35$  的样本仍有携带活病毒<sup>[15]</sup>, 因此, 对于新冠康复患者仍需做好必要的隔离管理和健康监测。

综上所述, COVID-19 患者康复期核酸复阳率较高, 具体原因尚待研究, 但与以下因素有关: ① 康复期患者免疫功能降低, 病毒增殖; ② 出院和康复期采用不同最低检出限的核酸检测试剂盒; ③ 康复期患者再次被 2019-nCoV 感染; ④ 机体残留部分核酸片段, 而非完整的病毒颗粒。2019-nCoV 核酸复阳患者是活病毒携带还是核酸片段残留, 必需通过病毒培养或基因组测序进一步鉴别。

### 参考文献:

- [1] WANG Chen, HORBY P W, HAYDEN F G, et al. A novel coronavirus outbreak of global health concern[J]. Lancet, 2020, 395(10223):470-473.
- [2] HUANG Chaolin, WANG Yeming, LI Xingwang, et al. Clinical features of patients infected with 2019 novel coronavirus in Wuhan, China. [J]. Lancet, 2020, 395(10223):497-506.
- [3] LAN Lan, XU Dan, YE Guangming, et al. Positive RT-PCR test results in patients recovered from COVID-19[J]. JAMA, 2020, 323(15):1502-1503.
- [4] YE Guangming, PAN Zhenyu, PAN Yunbao, et al. Clinical characteristics of severe acute respiratory syndrome coronavirus 2 reactivation[J]. The Journal of



- Infectious, 2020, 80(5):e14-e17.
- [5] ZOU You, WANG Binru, SUN Liu, et al. The issue of recurrently positive patients who recovered from COVID-19 according to the current discharge criteria: investigation of patients from multiple medical institutions in Wuhan, China[J]. The Journal of Infectious Diseases, 2020, 222(11):1784-1788.
- [6] 国务院应对新型冠状病毒感染肺炎疫情联防联控机制. 国办发明电(2020)22号:关于印发进一步推进新冠病毒核酸检测能力建设工作方案的通知[Z].(2020-08-27)(2020-08-31) 中华人民共和国国务院公报. [http://www.gov.cn/gongbao/content/2020/content\\_5541484.htm](http://www.gov.cn/gongbao/content/2020/content_5541484.htm).  
The State Council Joint Prevention and Control Mechanism for Novel Coronavirus Coronavirus Infection Pneumonia Epidemic Notice. State Office of Invention Electricity (2020)22: Working plan for further promoting the capacity building of novel coronavirus nucleic acid testing [Z].(2020-08-27)(2020-08-31) Gazette of the National Health Commission of People's Republic of China. [http://www.gov.cn/gongbao/content/2020/content\\_5541484.htm](http://www.gov.cn/gongbao/content/2020/content_5541484.htm).
- [7] AN Jianghong, LIAO Xuejiao, XIAO Tongyang, et al. Clinical characteristics of recovered COVID-19 patients with re-detectable positive RNA test[J]. Annals of Translational Medicine, 2020, 8(17):1084.
- [8] 胡星星,倪岚,陈毅斐,等.新型冠状病毒肺炎患者恢复期核酸检测复阳的临床分析[J].武汉大学学报(医学版), 2021, 42(6):867-871.  
HU Xingxing, NI Lan, CHEN Yifei, et al. Clinical characteristics of discharged COVID-19 patients with reappeared positive nucleic acid test[J]. Medical Journal of Wuhan University(Medical Edition), 2021, 42(6):867-871.
- [9] 赵本南,杜清,兰丽娟,等.新型冠状病毒肺炎核酸检测复阳者与未复阳者的临床特征比较[J].热带医学, 2022, 22(2):212-217.  
ZHAO Bennan, DU Qing, LAN Lijuan, et al. A comparison of clinical characteristics between COVID-19 patients with and without repositive nucleic acid test[J]. Journal of Tropical Medicine, 2022, 22(2):212-217.
- [10] MAWADDAH A, GENDEH H S, LUM S G, et al. Upper respiratory tract sampling in COVID-19[J]. The Malaysian Journal of Pathology, 2020, 42(1):23-35.
- [11] 杜伟平,陈延平,阳央,等.新型冠状病毒肺炎患者多类型样本 SARS-CoV-2 核酸检测在临床诊疗中的意义[J].现代检验医学杂志, 2020, 35(3):87-89.  
DU Weiping, CHEN Yanping, YANG Yang, et al. Clinical significance of detection of SARS-CoV-2 nucleic acid in patients with COVID-19[J]. Journal of Modern Laboratory Medicine, 2020, 35(3):87-89.
- [12] 张园,周泽奇,王志贤,等.新型冠状病毒核酸、抗原和抗体联合检测的临床价值讨论[J].现代检验医学杂志, 2020, 35(5):99-102, 109.  
ZHANG Yuan, ZHOU Zeqi, WANG Zhixian, et al. Discussion on the clinical value of combined detection of SARS-CoV-2 nucleic acid, antigen and antibody[J]. Journal of Modern Laboratory Medicine, 2020, 35(5):99-102, 109.
- [13] YU Fengting, YAN Liting, WANG Nan, et al. Quantitative detection and viral load analysis of SARS-CoV-2 in infected patients[J]. Clin Infect Dis, 2020, 71(15):793-798.
- [14] 国家中医药管理局办公室,国家卫生健康委员会办公厅. 国卫办医函〔2022〕71号:关于印发新型冠状病毒肺炎诊疗方案(试行第九版)的通知[EB/OL].(2022-03-14)<http://www.nhc.gov.cn/cms-search/downloadFiles/ef09aa4070244620b010951b088b8a27.pdf>.  
Office of National Administration of Traditional Chinese Medicine, General Office of the National Health Commission. Medical Letter No. 71 of the National Health Office (2022): Notice on the issuance of the novel coronavirus pneumonia diagnosis and treatment protocol (Trial Version 9) [EB/OL].(2022-03-14)<http://www.nhc.gov.cn/cms-search/downloadFiles/ef09aa4070244620b010951b088b8a27.pdf>.
- [15] JAAFAR R, AHERFI S, WURTZ N, et al. Correlation between 3 790 quantitative polymerase chain reaction-positives samples and positive cell cultures, including 1941 severe acute respiratory syndrome Coronavirus 2 isolates[J]. Clin Infect Dis, 2021, 72(11):e921.

收稿日期: 2022-07-30

修回日期: 2022-10-19

(上接 168 页)

- [11] KATRANGI W, GREBE S K G, ALGECIRAS-SCHIMNICH A. Analytical and clinical performance of thyroglobulin autoantibody assays in thyroid cancer follow-up[J]. Clinical Chemistry & Laboratory Medicine, 2017, 55(12):1987-1994.
- [12] 刘佳,徐援,高霞,等.甲状腺球蛋白基因多态性与自身免疫性甲状腺疾病易感性的 meta 分析[J].中华内分泌代谢杂志, 2014, 30(3):221-224.  
LIU Jia, XU Yuan, GAO Xia, et al. A meta-analysis of the association between thyroglobulin gene polymorphism and autoimmune thyroid disease [J]. Chinese Journal of Endocrinology and Metabolism, 2014, 30(3):221-224.
- [13] CLARK P, FRANKLYN J. Can we interpret serum thyroglobulin results[J]. Annals of Clinical Biochemistry, 2012, 49(Pt 4):313-322.
- [14] VERBURG F A, LUSTER M, CUPINI C, et al. Implications of thyroglobulin antibody positivity in patients with differentiated thyroid cancer: a clinical position statement[J]. Thyroid, 2013, 23(10):1211-1225.
- [15] ALGECIRAS-SCHIMNICH A, LASHO M A, NESS K M, et al. The Roche Elecsys and Siemens-Centaur thyroglobulin autoantibody assays show comparable clinical performance to the recently unavailable Beckman-Coulter access thyroglobulin autoantibody assay in identifying samples with potentially false-low thyroglobulin measurements due to thyroglobulin autoantibody interference[J]. Thyroid, 2011, 21(7):813-814.

收稿日期: 2022-07-22

修回日期: 2022-11-19