

## 无症状感染者与不可溯源病例在 SARS-CoV-2 感染和防控中的地位分析

李凯<sup>1,4</sup>, 廖端芳<sup>1</sup>, 戴爱国<sup>2,3</sup>

(1. 湖南中医药大学科技创新中心干细胞中药调控与应用实验室, 2. 湖南中医药大学医学院呼吸疾病研究室, 3. 湖南中医药大学附属第一医院呼吸内科, 湖南省长沙市 410208; 4. 人和未来生物科技有限公司, 湖南省长沙市 410010)

[关键词] 无症状感染者; 不可溯源病例; SARS-CoV-2

[摘要] 传染性疾病爆发中的无症状感染者、症状轻重不同的感染者以及死亡者, 排除医疗条件的影响外, 一定程度上是病原体与宿主相互作用的结果。其中不可溯源病例与无症状感染者的相互关系及其对疫情的影响作用和对疫情发展的预测价值值得重视。

[中图分类号] R5

[文献标识码] A

### Analysis of the roles of asymptomatic and untraceable cases in SARS-CoV-2 spreading

LI Kai<sup>1,4</sup>, LIAO Duanfang<sup>1</sup>, DAI Aiguo<sup>2,3</sup>

(1. Division of Stem Cell Regulation and Application, Institute of Innovation and Applied Research in Chinese Medicine, Hunan University of Chinese Medicine, Changsha, Hunan 410208, China; 2. Department of Respiratory Diseases, Medical School, Hunan University of Chinese Medicine, Changsha, Hunan 410208, China; 3. Department of Respiratory Medicine, First Affiliated Hospital, Hunan University of Chinese Medicine, Changsha, Hunan 410208, China; 4. GeneTalks Biotech Co., Ltd., Changsha, Hunan 410010, China)

[KEY WORDS] infected cases without symptom; infected cases with untraceable epidemic origin; SARS-CoV-2

[ABSTRACT] Except for medical facilities, infected cases without symptom, with different severity of symptoms, and lethal cases are resulted from the interactions between the pathogen and the host. It is necessary to note that the relationship between epidemic untraceable and asymptomatic cases has some values in guiding the prevention and foreseeing the trends of a new outbreak of infectious disease.

由致病微生物导致的传染性疾病, 在宿主接触致病微生物后是否罹患疾病, 是感染源与宿主相互作用的结果。呼吸道传染病流行的后果, 取决于病原体人传人的强度即基本传染数 (basic reproduction number,  $R_0$ )。多种措施可以人为抑制  $R_0$ , 虽然一次新的呼吸道传染病爆发, 最终与病原体接触的个体总数难以改变, 但  $R_0$  的降低可以使疫情的发展速度减慢, 发病人数和死亡人数减少, 使爆发性流行得到有效控制<sup>[1-3]</sup>。

从流行病学角度分析, 传染源、传播途径、易感人群是各种人为干预措施可以针对的三个环节。对于有疫苗可以利用的传染病, 疫苗接种提高人群的抵抗力是最为有效的措施。但对于全新传染病 (如 2003 年的 SARS 和本次 COVID-19) 的爆发流行<sup>[4]</sup>, 因疫苗开发周期长, 可以采用的应对措施主要是控制传染源和传播途径。值得指出的是, 人传人的传染病与动物传人的传染病应对措施不同, 消灭传染源是人类进入文明社会之前的做法, 正确应对新的

[收稿日期] 2020-04-03

[修回日期] 2020-04-20

[基金项目] 湖南省中医药防治新冠肺炎科研攻关课题 (KYGG06, 湘中医药 [2020] 5 号); 湖南省科技厅“长株潭国家自主创新示范区专项 (2018XK2106)”

[作者简介] 李凯, 博士, 教授, 博士研究生导师, 研究方向为基因编辑与肿瘤早筛, E-mail 为 kaili34@yahoo.com。通信作者廖端芳, 博士, 教授, 博士研究生导师, 研究方向为药理与病理生理, E-mail 为 dfliao@hnucm.edu.cn。通信作者戴爱国, 博士, 主任医师, 教授, 博士研究生导师, 研究方向为慢性阻塞性肺病, E-mail 为 daiaiguo@126.com。

传染病流行应该是:在加强“控制传染源、切断传播途径、保护易感人群”三个环节的同时,积极治疗患者,并加强对不可溯源病例和无症状感染者地位及作用的认识,以指导预防和预测疫情发展趋势。

## 1 无症状感染者的存在和原因

传染病中存在大量无症状感染者<sup>[5-6]</sup>,是医学实践已经证实的事实,同时也获得学术界和社会大众广泛认可。不仅如此,无症状感染者具有传染性,同样也获得了广泛认可。无症状感染者涵盖多种传染性疾病,涉及病原体从寄生虫、细菌到病毒。其中感染人数相对较多的如阿米巴原虫、幽门螺杆菌、EBV、HBV、HCV、HIV、HPV 等等。因此,在新的病原体导致流行病爆发时,无论是学术期刊还是公众媒体,再次提出无症状感染者“也许具有传染性”实际上会误导疫情控制相关措施的实施<sup>[7-8]</sup>。因为传染病中传播的是病原体,不是传播症状。除开病原体基因变异的细小变化,几乎可以说,一次大的传染病爆发和流行,传染过程中的病原体是基本一致的,而每个接触病原体的个体所表现的临床反应则可能完全不同,可呈现为不感染者、无症状感染者、症状轻重不一感染者和致死者。

人类基因的多态性决定人类不同个体对不同病原体的天然抵抗力有所不同。后天生活环境(尤其是个体是否提前被流行病大爆发的病原体感染,类似病原体天然免疫而获得部分特异性免疫力,等等)因素,决定不同个体是否在新的病原体引起流行病爆发时仍能成为不感染或无症状感染的亚人群。无论是新发现的病原体还是流行多年的病原体,对单一个体而言,人群暴露于病原体之后,暴露剂量和被暴露易感人群个体免疫力之间的较量,决定个体呈现不感染、无症状感染还是有症状感染<sup>[7-9]</sup>。若暴露剂量低于免疫力就会出现不感染、无症状感染或者轻微感染;而一旦暴露剂量超过免疫力,个体无法抵抗暴露剂量的攻击就会出现明显感染甚至重症感染。

病原体的毒力(或传染力)与群体抵抗力的关系决定是否出现流行病的爆发<sup>[10]</sup>;而暴露剂量与被暴露者个体抵抗力的关系则决定个体是否成为感染性疾病患者。感染性疾病是由病原体感染宿主导致宿主生理功能出现短期或长期破坏、不能维持正常生理功能而进入病理状态所致。对于物理性和化学性致病因子,决定病与非病以及疾病的严重

程度基本上都依从量效关系。但是,对生物学致病因子如细菌或病毒,除了量效关系之外,少部分人的疾病严重性还取决于机体的免疫应答,如经典链球菌感染所致的肾功能障碍和 SARS-CoV-2 感染引起的炎症风暴就是有力证明<sup>[11]</sup>。由于 SARS-CoV-2 导致的 COVID-19 存在不可预测的、免疫系统参与的炎症因子风暴,给治疗带来极大的不确定性,因此,相应的防控措施在针对传染病三个环节中的一个理想追求目标是希望更多的人群成为不感染和无症状感染者,而重症和死亡病例则尽可能降低,以阻遏传染病的扩散。

## 2 无症状感染者与不可溯源病例的关系

流行病爆发后对于“零号病人”<sup>[12-13]</sup>的溯源,是探讨新病原体进化起源的重要任务,但常常并不能得到答案。在疾病爆发得到公共医疗体系的关注之后,在传染源-传播途径-易感人群三环节中,对新确诊的病例进行流行病学溯源,是为了对传播途径进行更有效控制。

不可溯源病例<sup>[14]</sup>的产生,除疾病爆发早期尚未引起医疗体系关注之前(无法溯源)和爆发中心疫情严重程度超出医疗体系的承受能力(难以溯源/无暇溯源)之外,基本都是接触无症状感染状态的个体所导致,这些个体可以是无症状感染者,也可以是传播时仍处于潜伏期的病人。理论上,新发传染病的潜伏期越长,潜伏期病人导致的不可溯源病例就越多;反之,不可溯源病例则主要由无症状感染者所导致。

## 3 无症状感染者与聚集感染的关系

本次 COVID-19 的传播表现出较明显的散发与聚集感染交替进行的蔓延方式,其中较大的几次聚集感染包括日本钻石公主号游轮事件和韩国大邱教会事件<sup>[15]</sup>,以及四月初的美国纽约舒适号医疗船事件。当然更多的小规模全家感染、全聚会成员感染和中等规模的聚集感染事件更是不停出现在各地的疫情公告中<sup>[16-17]</sup>。

与消化道传染病存在一些明确的超级传染者不同,呼吸道传染病需要强调的不是超级传染者<sup>[18-19]</sup>,而是可以导致超强感染事件发生的微环境。一些全家感染甚至全家死亡的小规模超级感染事件,虽然最后结果是患者死亡,但在感染发生

的早期,既可以由患者向非患者传染,也可以由无症状感染者向非感染者传染。考虑到 SARS-CoV-2 潜伏期相对较长的生物学特性<sup>[20]</sup>,许多家庭聚集性和朋友聚会聚集性感染,更大可能是由无症状感染者或尚处于潜伏期的患者导致的感染扩散。

强调导致聚集感染的微环境<sup>[21]</sup>,对防控呼吸道传染病具有实际可操作的价值。上述各种聚集感染事件已经表明,对呼吸道传染病而言,无症状感染者、潜伏期患者和有症状患者,人人都具有成为超级传染源的能力。而这种能力的本质是一种局部微环境的赋能,即相对密闭的空间和相对高密度的人群。在任何具有上述赋能的微环境,提前确定传染源具有极大的难度,除医院体系的交叉感染是已知传染源之外,其他聚集性感染的传染源大都是无症状感染者,具有难以确定和难以管控的双重难度,需要对可疑(有接触史)的人群进行核酸检测<sup>[22-23]</sup>。因此,避免上述具有赋能微环境的形成、或采取对必须聚会的场所改善通风设施和要求参与聚会者均佩戴口罩等措施,即从易感人群和传播途径两个环节进行干预,而不是采取一味强调消灭超级传染源等难以实施的策略,将对减少聚集性感染发生具有帮助。

#### 4 不可溯源病例的多重价值

理论上,若能对新发传染病早期为数不多、难以溯源的病例进行有效隔离和治疗,即可切断传染源-传播途径-易感人群链条,使传染病在极早期得到控制,避免局部爆发甚至全球爆发。然而,这种理想的疾病控制在现实中很难实现。例如,在中国采取了封城等极其严格措施并获得良好效果的情况下,欧美多国仍未能像中国一样对传染源-传播途径-易感人群链条的第一和第二环节采取必要、有效的防控措施,最后导致了世界卫生组织定义的全球大流行<sup>[24]</sup>。

不可溯源病例在传染病全球大流行的传播过程中是一个不可忽视的负性因素;不可溯源病例的确诊表明无症状感染者导致的病原体扩散已经形成。不过,不可溯源病例的出现在认识定性疫情方面有其特殊价值。不可溯源病例的数量和出现时程,是衡量一个地区病原体社区蔓延最有价值的定性与定量指标。这种病例越多,区域内潜在的获得自然免疫的人群就相应越多,人群平均特异性抵抗力就越高,使传染源导致区域内大流行的机会就相应减少。再次,由于社区已经存在病原体的蔓延,

疫情防御的重点应从发现和隔离传染源向避免聚集性感染的控制传播环节转移。具体措施包括如严格禁止大型聚会、强烈要求个人佩戴口罩、保持社交距离等。确诊不可溯源病例的另一个价值是评估一个地区是否存在未来爆发流行或二次流行的可能。对呼吸道疾病而言,人为的干预措施可以使医疗设施与发病人数控制在比较匹配的状态。几乎完全的隔离行为,可以让一个地方短时期免受病原体的侵入。然而,任何一个没有一定数量的不可溯源病例的地区,都可以认为是新发病原体的处女地,存在未来流行的极大风险。

#### 5 无症状感染者在疫情发展中的双重性

对于没有疫苗可以普遍提高人群抵抗力的新发传染病,其发生发展和消退过程一定程度上仍可以受到人为防控措施的明显影响。人为干预疾病爆发后的流行过程,其目的不仅是为了让传播过程早日结束,同时也是为了让流行过程变缓慢,让指数上升不出现或至少不大面积出现;通过延长传播时程,使传播过程中易感人群接触的暴露剂量相对减少。减少暴露剂量对控制疫情具有相互关联的重要意义;首先,如我们已发表文章<sup>[9]</sup>所强调的,低剂量暴露可以使接受暴露人群的临床表现向不感染、无症状感染和轻症状感染的方向移动,减少重症患者和致死病例;另外,正是由于减少暴露剂量对致病后果的影响,为保障医疗设施的运行提供了帮助。

完全避免传染病社区蔓延可以在严格隔离条件下一段时间内得以维持,但却难以达到长期效果。社区蔓延,以大量出现的无症状感染者和不可溯源病例为标志。一场新的传染病疫情的最终严重程度主要取决于三个因素:①病原体的毒力;②疾病爆发时的季节;③针对识别和隔离无临床症状的患者和感染者的预防策略。实际上,第三个因素是可以在一定程度上主动控制的因素。SARS-CoV-2 在中国的第一波传播即将结束,这归功于中国政府及时采取的严格隔离措施。根据人口密度、交通系统、体育赛事和宗教活动、天气以及社会活动和学校规模等因素造成聚集感染的风险,何时以及如何启动隔离策略是一个高度敏感的问题,各国之间的差异可能很大。

最后,可以说是意义更为重大的一点,无症状感染者除了可能成为传染源外,也是构建群体特异性抵抗力的主要力量。在没有疫苗可资利用的情



况下,如何合理控制疫情发展速度,减少生命和财产短期损失和长期损失,合理利用无症状感染者已获得的免疫力(包括利用其血清),发挥人类基因多态性抗击外来物种对人类生命挑战的潜力,是本次抗击 COVID-19 给人类提出的新课题。

#### [参考文献]

- [1] Prem K, Liu Y, Russell TW, et al. The effect of control strategies to reduce social mixing on outcomes of the COVID-19 epidemic in Wuhan, China: a modelling study [J]. *Lancet Glob Health*, 2020. DOI: 10.1016/S2468-2667(20)30073-6.
- [2] Zhao S, Lin Q, Ran J, et al. Preliminary estimation of the basic reproduction number of novel coronavirus (2019-nCoV) in China, from 2019 to 2020: a data-driven analysis in the early phase of the outbreak [J]. *Int J Infect Dis*, 2020, 92: 214-217.
- [3] Li K, Deng J, Huang RB, et al. Suppressing R0 requires the identification of super spreader by genetic screening of individuals without fever[J]. *Int J Family Med P Care*, 2020. DOI: <https://dx.doi.org/10.25107/IJFMPC-v1-id1006>.
- [4] Wang C, Horby PW, Hayden FG, et al. A novel coronavirus outbreak of global health concern [J]. *Lancet*, 2020, 395(10223): 470-473.
- [5] Bai Y, Yao L, Wei T, et al. Presumed asymptomatic carrier transmission of COVID-19 [J]. *JAMA*, 2020. DOI: 10.1001/jama.2020.2565.
- [6] 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.
- [7] 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.
- [8] Day M. Covid-19: four fifths of cases are asymptomatic, China figures indicate [J]. *BMJ*, 2020. DOI:10.1136/bmj.m1375.
- [9] 杨冬梅, 传 军, 罗迪贤, 等. SARS-CoV-2 暴露剂量与 COVID-19 潜伏期及病情发展趋势的相关性研究[J]. *中南医学科学杂志*, 2020, 48(2): 122-127.
- [10] Jin Y, Yang H, Ji W, et al. Virology, epidemiology, pathogenesis, and control of COVID-19 [J]. *Viruses*, 2020, 12(4): E372.
- [11] Sarzi-Putini P, Giorgi V, Sirotti S, et al. COVID-19, cytokines and immunosuppression: what can we learn from severe acute respiratory syndrome? [J]. *Clin Exp Rheumatol*, 2020, 38(2): 337-342.
- [12] Carinci F. Covid-19: preparedness, decentralisation, and the hunt for patient zero [J]. *BMJ*, 2020. DOI: 10.1136/bmj.m799.
- [13] How researchers cleared the name of HIV Patient Zero [J]. *Nature*, 2016, 538(7626): 428.
- [14] Nishiura H, Jung SM, Linton NM, et al. The extent of transmission of novel coronavirus in Wuhan, China, 2020 [J]. *J Clin Med*, 2020, 9(2): 330.
- [15] Mario Ritter Jr. Thousands trapped on cruise ship in Japan over COVID-19 virus fears[R/OL]. (2020-02-14) [2020-03-28]. [https://www.51voa.com/VOA\\_Special\\_English/thousands-trapped-on-cruise-ship-in-japan-over-covid-virus-fears-83897.html](https://www.51voa.com/VOA_Special_English/thousands-trapped-on-cruise-ship-in-japan-over-covid-virus-fears-83897.html).
- [16] Zhang J, Tian S, Lou J, et al. Familial cluster of COVID-19 infection from an asymptomatic [J]. *Crit Care*, 2020, 24(1): 119.
- [17] Yu P, Zhu J, Zhang Z, et al. A familial cluster of infection associated with the 2019 novel coronavirus indicating potential person-to-person transmission during the incubation period[J]. *J Infect Dis*, 2020. DOI: 10.1093/infdis/jiaa077.
- [18] Lee RS, Proulx JF, McIntosh F, et al. Previously undetected super-spreading of Mycobacterium tuberculosis revealed by deep sequencing [J]. *Elife*, 2020. DOI: 10.7554/eLife.53245.
- [19] Wilson ME, Chen LH. Travellers give wings to novel coronavirus (2019-nCoV) [J]. *J Travel Med*, 2020, 27(2). DOI: 10.1093/jtm/taaa015.
- [20] Lauer SA, Grantz KH, Bi Q, et al. The incubation period of coronavirus disease 2019 (COVID-19) from publicly reported confirmed cases: estimation and application [J]. *Ann Intern Med*, 2020. DOI: 10.7326/M20-0504.
- [21] Pedersen SF, Ho YC. SARS-CoV-2: a storm is raging [J]. *J Clin Invest*, 2020. DOI: 10.1172/JCI137647.
- [22] Yan Y, Chang L, Wang L. Laboratory testing of SARS-CoV, MERS-CoV, and SARS-CoV-2 (2019-nCoV): current status, challenges, and countermeasures [J]. *Rev Med Virol*, 2020. DOI: 10.1002/rmv.2106.
- [23] Zhai P, Ding Y, Wu X, et al. The epidemiology, diagnosis and treatment of COVID-19 [J]. *Int J Antimicrob Agents*, 2020. DOI: 10.1016/j.ijantimicag.2020.105955.
- [24] Cucinotta D, Vanelli M. WHO declares COVID-19 a pandemic [J]. *Acta Biomed*, 2020, 91(1): 157-160.

(此文编辑 许雪梅)