

2019 冠状病毒病轻症患者的临床特点回顾

彭正良¹, 于紫英¹, 唐海波³, 雷正文¹, 黄华勇¹, 张宗荣¹, 姜志胜²

(1. 南华大学附属第一医院急诊科, 湖南省衡阳市 421001; 2. 南华大学心血管疾病研究所 动脉硬化化学
湖南省重点实验室 湖南省动脉硬化性疾病国际科技创新合作基地, 湖南省衡阳市 421001;
3. 南华大学附属第一医院感染科, 湖南衡阳市 421001)

[关键词] 2019 冠状病毒病; 核酸转阴; 临床特点

[摘要] **目的** 研究 2019 冠状病毒病(COVID-19)轻症患者的临床特点和核酸转阴时间。**方法** 回顾性纳入 2020 年 2 月 12 日至 2 月 29 日武汉黄陂方舱医院的 2019 新型冠状病毒(2019-nCoV)核酸阳性的患者, 分为轻型和普通型, 随访至 2020 年 3 月 10 日, 分析患者的临床特点和核酸检测结果。**结果** 本研究共纳入 75 例患者, 平均年龄 41.2 ± 11.5 岁, 男性占 52.0%。患者中有发热表现者 44.0%, CT 影像阳性者 54.7%。首次核酸检出阳性率 69.3%, 核酸转阴天数中位数为 9.0 天(6.0 ~ 14.0 天)。随访至 2020 年 3 月 10 日, 无患者转为重型或死亡。轻型(34 例)和普通型(41 例)患者的年龄、白细胞计数差异无显著性。与普通型组比较, 轻型组女性占 61.8%, 显著高于男性($P < 0.05$); 两组患者核酸转阴天数差异无显著性[8.5 天(7.0 ~ 13.8 天)比 9.0 天(5.0 ~ 14.0 天), $P = 0.973$]。亚组分析发现轻型患者中, 女性的核酸转阴时间少于男性($P = 0.020$), 服用连花清瘟胶囊亚组核酸转阴时间缩短($P = 0.026$)。**结论** 相同治疗下轻型和普通型患者核酸转阴时间差异无显著性, 轻型患者中女性和服用连花清瘟亚组核酸转阴时间缩短; 根据临床表现和影像学诊断 COVID-19 可能漏诊部分轻症患者, 急需准确及时的核酸检测或其它病原学、血清学检测方法。

[中图分类号] R51

[文献标识码] A

A retrospective analysis of clinical features of moderate patients with COVID-19

PENG Zhengliang¹, YU Ziyang¹, TANG Haibo³, LEI Zhengwen¹, HUANG Huayong¹, ZHANG Zongrong¹, JIANG Zhisheng²

(1. Emergency Department, the First Affiliated Hospital of University of South China, Hengyang, Hunan 421001, China;
2. Institute of Cardiovascular Disease & Key Laboratory for Arteriosclerosis of Hunan Province & International Laboratory for Scientific Innovation and Co-operation of Hunan Province, University of South China, Hengyang, Hunan 421001, China;
3. Department of Infection, the First Affiliated Hospital of University of South China, 421001, Hunan Province)

[KEY WORDS] COVID-19; nucleic acid conversion to negative; clinical characteristics

[ABSTRACT] **Aim** To study the clinical characteristics and the time of nucleic acid conversion to negative in patients with Corona Virus Disease 2019 (COVID-19). **Methods** This study is a retrospective study. Patients with laboratory-confirmed COVID-19 from a hospital in Wuhan from February 12, 2020 to February 29, 2020 were divided into mild and common types, followed up to March 10, 2020, the clinical characteristics and nucleic acid test results of the patients were analyzed. **Results** A total of 75 patients were included in this study, with an average age of 41.2 ± 11.5 years, and 52.0% were male. Among the patients, 44.0% had fever and 54.7% had positive CT images. The positive rate of the first nucleic acid detection was 69.3%, and the median time of nucleic acid conversion to negative was 9.0 days (6.0 ~ 14.0 days). Follow-up to March 10, 2020, no patients became severe or died. There were no significant differences in age and white blood cell count between patients with mild type (34 cases) and patients with common type (41 cases). Compared with the common group, women in the mild group accounted for 61.8%, which was significantly higher

[收稿日期] 2020-03-16

[修回日期] 2020-03-23

[基金项目] 国家自然科学基金项目(91839103, 81670429); 湖南省卫生健康委课题(20201927); 2020 年度创新型省份建设专项抗击新冠肺炎疫情应急专题(2020SK3010, NO. 2020-20)

[作者简介] 彭正良, 博士, 副主任医师, 研究方向为急性心衰和脓毒症, E-mail 为 pengzhil-2001@163.com。通信作者姜志胜, 博士, 教授, 博士研究生导师, 从事动脉粥样硬化病因发病学以及心肌缺血损伤的细胞分子机制与防治研究, E-mail 为 zsjiang2005@163.com。

than men ($P < 0.05$); there was no statistical difference in the time required for nucleic acid conversion to negative between the two groups (8.5 (7.0 ~ 13.8) vs 9.0 (5.0 ~ 14.0), $P = 0.973$). The subgroup analysis found that in mild patients, women had less nucleic acid conversion time than men ($P = 0.020$), and the Lianhuaqingwen capsule subgroup had less nucleic acid conversion time ($P = 0.026$). **Conclusions** There was no significant difference in the time of nucleic acid conversion to negative between mild and common patients under the same treatment, and the time of nucleic acid conversion for females and the patients taking Lianhuaqingwen was shortened in mild group. Many patients with moderate COVID-19 may be missed based on clinical manifestations and imaging findings, and accurate and prompt nucleic acid testing or other etiological determination methods are needed.

2020年2月11日世界卫生组织(WHO)将新型冠状病毒引发的疾病正式命名为2019冠状病毒病(corona virus disease 2019, COVID-19)。该疾病于2020年1月30日被WHO宣布为“国际关注的突发公共卫生事件”(a public health emergency of international concern)以来,已蔓延至100多个国家,截止2020年3月10日,全球确诊病例数超过10万,对世界卫生、健康、经济和社会等造成了巨大影响^[1]。经鉴定,该病原体为一种新的具有包膜的RNA冠状病毒,被命名为严重急性呼吸综合征冠状病毒2(SARS-CoV-2)^[2]。流行病学调查发现80%左右的病例属于轻症^[1],对应于第六版指南临床分型的轻型和普通型^[3],这些SARS-CoV-2感染者是重要的传染源^[3]。在疫情最严重的湖北武汉,创新性应用方舱医院集中收治这部分轻症COVID-19患者,目前的临床研究对于这类患者少有涉及,本研究以武汉黄陂方舱医院收治的轻症患者为研究对象,分析其临床特征,有助于更全面地了解该疾病的特点,以利于科学防控、精准施策。

1 资料和方法

1.1 研究设计

这是一项回顾性观察性队列研究,纳入2020年2月12日至2月29日武汉黄陂方舱医院收治的新冠病毒核酸检测阳性的轻症患者,随访至2020年3月10日。因为迫切需要收集有关这种新型病原体的数据,因此,南华大学附属第一医院伦理委员会和该方舱医院批准豁免知情同意,研究对象均匿名。

1.2 数据收集

COVID-19确诊标准见新型冠状病毒肺炎诊疗方案(第六版)^[3]。本研究纳入经实验室确认核酸检测阳性的轻症患者75例。使用标准化的病例报告表格收集有关人口学和临床资料,包括起病日期,核酸检测日期、核酸检测次数、核酸阳性日期、核酸转阴日期,临床检验检查和药物治疗的信息。

1.3 变量定义

发热定义为腋温 37.5°C 或更高。SARS-CoV-2核酸的实验室确认遵照WHO建立的RT-PCR分析方案,由经过国家认证的实验室实施。起病日期为出现呼吸道症状的时间,无症状患者则为核酸检测日期。入院前病程定义为起病日期到入院日期的天数。核酸阳性日期为第一次核酸检出阳性的时间。经治疗后连续两次核酸检测阴性(采样时间间隔24h以上),此时,前一次核酸检测日期定义为核酸转阴日期。核酸转阴天数=核酸转阴日期-核酸阳性日期。CT阳性定义为入院前或入院后CT影像有肺炎表现(由影像科医师判定)。血常规、C反应蛋白(CRP)均取入院后第一次检测结果。CT影像未见肺炎表现定义为轻型,有肺炎表现但不符合重型标准的定义为普通型。出院标准参照第六版指南^[3]:至少3天无发热,连续两次核酸检测阴性(采样时间间隔24h以上),并且胸部CT影像学改善。

1.4 统计学分析

连续性变量表示为 $\bar{x} \pm s$ 或中位数和四分位数范围(IQR),而分类变量表示为绝对频数和百分比。正态分布的两组间比较采用 t 检验,非正态和分类数据使用Mann-Whitney秩和和卡方检验确定两组的均值和比例之间差异是否存在显著性。亚组分析进一步确定核酸转阴天数的影响因素,多元回归分析调整影响核酸转阴天数的因素,以比值比(OR)和95%置信区间(CI)表示。使用R统计包(<http://www.R-project.org>)和Empower Stats(<http://www.empowerstats.com>; X&Y Solutions, Boston, MA)进行统计分析。 $P < 0.05$ (双侧)定义为差异有统计学意义。

2 结果

共纳入75名轻症COVID-19患者,根据CT影像是否有肺炎表现将患者分为轻型(34例)和普通型(41例),截至2020年3月10日全部患者核酸转

阴,无患者转为重型,无患者死亡,其中 71 名患者达到出院标准。

2.1 患者的基本资料和临床特点

患者的基本资料和临床特点如表 1 所示,平均年龄(41.2 ± 11.5)岁(18~62 岁),男性占比 52.0%(39/75)。入院前病程的中位数为 11.0 天(IQR:

2.0~20.5)。有发热的患者为 44.0%(33/75)。入院时平均心率为(88.6 ± 13.7)次/分,白细胞计数为(5.7 ± 1.2) $\times 10^9$ /L,中性粒细胞计数(3.3 ± 0.9) $\times 10^9$ /L,淋巴细胞计数(1.8 ± 0.6) $\times 10^9$ /L,C 反应蛋白为 6.6(2.2~7.4) mg/L。

表 1. 轻症 COVID-19 患者的基本资料和临床特点

Table 1. Demographics and Clinical characteristics of patients with Mild COVID-19

临床指标	合计($n=75$)	轻型($n=34$)	普通型($n=41$)	P
年龄(岁)	41.2 ± 11.5	38.8 ± 11.8	43.2 ± 11.0	0.102
男性[例(%)]	39(52.0)	13(38.2)	26(63.4)	0.030
吸烟[例(%)]	14(18.7)	4(11.8)	10(24.4)	0.162
BMI(kg/m^2)	23.1 ± 3.1	22.1 ± 2.9	23.9 ± 3.0	0.011
入院前病程(天)	11.0(2.0~20.5)	2.0(2.0~8.5)	17.0(11.0~21.0)	<0.001
发热[例(%)]	33(44.0)	4(11.8)	29(70.7)	<0.001
心率(次/分)	88.6 ± 13.7	83.4 ± 10.9	93.0 ± 14.3	0.002
白细胞计数($\times 10^9$ /L)	5.7 ± 1.2	5.7 ± 1.4	5.7 ± 1.1	0.843
淋巴细胞计数($\times 10^9$ /L)	1.8 ± 0.6	1.9 ± 0.6	1.8 ± 0.6	0.592
中性粒细胞计数($\times 10^9$ /L)	3.3 ± 0.9	3.3 ± 1.0	3.3 ± 0.8	0.941
血小板计数($\times 10^9$ /L)	215.8 ± 60.5	208.0 ± 48.6	222.3 ± 68.7	0.310
CRP(mg/L)	6.6(2.2~7.4)	6.6(1.0~7.6)	6.7(6.1~7.3)	0.529

2.2 轻型与普通型患者的临床特点比较

如表 2 所示,患者首次核酸检出阳性率 69.3%(52/75),核酸转阴天数的中位数为 9.0 天。在药物治疗方面,100% 的患者服用中药清肺排毒汤,89.3%(67/75)的患者服用阿比朵尔,61.3%(46/75)的患者使用连花清瘟胶囊。轻型和普通型患者的基本资料和临床特点比较见表 1、表 2,两组患者在年龄、白细胞计数和分类计数上差异无显著性,药物治疗差异也没有显著性。轻型患者男性占比 38.2%(13/34),女性占比显著高于男性;普通型男性占比 63.4%(26/41),显著高于女性($P=0.030$)。轻型患者中有发热表型的患者显著低于普通型($P<0.001$)。普通型患者入院时心率更快($P=0.002$)。普通型患者核酸检测次数多于轻型($P=0.017$),但两组患者核酸转阴所需天数差异无显著性($P=0.973$)。

2.3 核酸转阴天数与临床表型的关系

为探讨核酸转阴时间可能的影响因素,通过亚组分析不同临床分组情况下核酸转阴天数的差异。如表 1 和图 1 所示,轻型患者中女性显著多于男性,发热比例、心率和核酸检测次数显著低于普通型,

普通型中男性比例显著高于女性。轻型和普通型两组患者在年龄、白细胞计数、淋巴细胞计数、中性粒细胞计数、CRP、药物使用情况以及核酸转阴时间均差异无显著性。亚组分析提示轻型患者女性的核酸转阴时间少于男性($P=0.020$),服用连花清瘟胶囊亚组核酸转阴时间缩短($P=0.026$)。进一步使用多元回归模型分析轻型与普通型患者核酸转阴天数的差异,在考虑了年龄、性别、阿比朵尔和连花清瘟的使用对转阴时间的影响后,两组患者的核酸转阴时间差异无显著性($P=0.286$)。

3 讨论

随着核酸检测技术的进步和供应增加,实验室确诊的 COVID-19 人数迅速增加,一大批症状不重,甚至是无症状或处于潜伏期的病例被检出在方舱医院隔离治疗。这一部分病例与早期收治的 COVID-19 病例的临床特征不同。本研究发现经实验室核酸检测阳性的患者中 CT 影像阳性仅 54.7%,有发热表现的为 44.0%,首次核酸检出阳性率为 69.3%。轻症患者中,核酸转阴天数中位数

表 2. 患者的核酸检查和药物治疗比较

Table 2. Comparison of nucleic acid tests and medication in patients with COVID-19

指标	合计(<i>n</i> =75)	轻型(<i>n</i> =34)	普通型(<i>n</i> =41)	<i>P</i>
核酸检测				
次数(次)	4.3±0.9	4.0±0.8	4.5±1.0	0.017
阳性次数[例(%)]				0.592
1次者	43(57.3)	20(58.8)	23(56.1)	
2次者	27(36.0)	12(35.3)	15(36.6)	
3次者	4(5.3)	1(2.9)	3(7.3)	
4次者	1(1.3)	1(2.9)	0(0.0)	
第几次阳性[例(%)]				0.432
第1次者	52(69.3)	26(76.5)	26(63.4)	
第2次者	19(25.3)	7(20.6)	12(29.3)	
第3次者	4(5.3)	1(2.9)	3(7.3)	
转阴天数(天)	9.0(6.0~14.0)	8.5(7.0~13.8)	9.0(5.0~14.0)	0.973
药物治疗[例(%)]				
清肺排毒汤	75(100.0)	34(100.0)	41(100.0)	1.000
连花清瘟胶囊	46(61.3)	23(67.6)	23(56.1)	0.307
阿比朵尔	67(89.3)	28(82.4)	39(95.1)	0.075

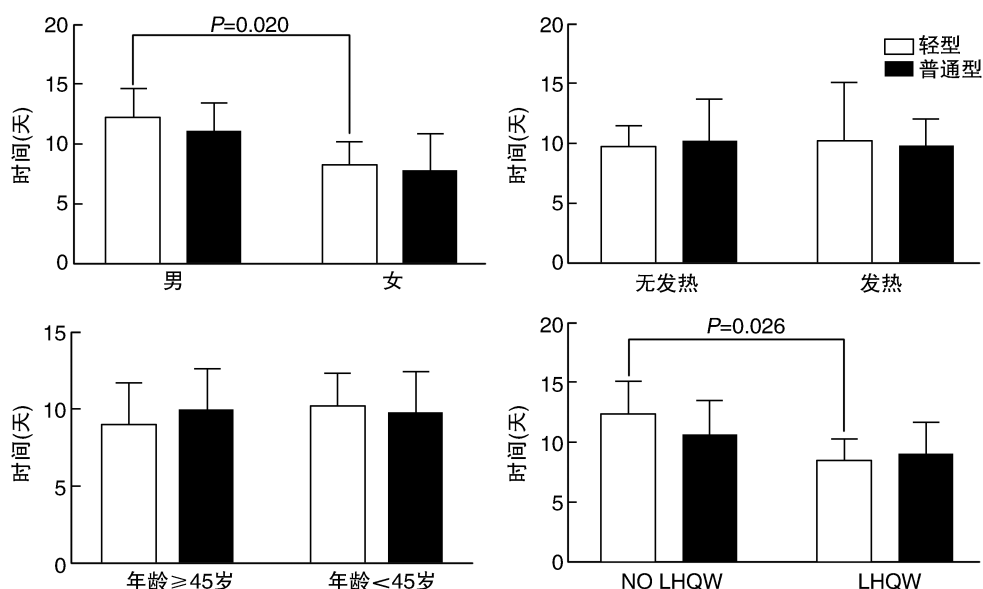


图 1. 轻型与普通型患者核酸转阴时间的亚组分析 在不同的亚组中,轻型与普通型患者核酸转阴时间差异无显著性。轻型患者女性的核酸转阴时间少于男性,使用连花清瘟胶囊亚组核酸转阴时间缩短。LHQW=连花清瘟胶囊,NO LHQW=未服用连花清瘟胶囊。

Figure 1. Subgroup analysis of the time of nucleic acid conversion to negative between mild and common groups

为 9.0 天。轻型患者中女性比例更高,女性的核酸转阴时间更少,使用连花清瘟胶囊亚组核酸转阴时间缩短。

本研究发现 COVID-19 患者中,呼吸道核酸转阴所需天数为 9.0 天,更有意义的是,对于轻型和普通型两组不同临床表型的患者而言,两组病例核酸

转阴所需天数差异没有显著性,进一步分层分析和多元回归分析亦证实此结果。另外,亚组分析发现在轻型患者中,女性和服用连花清瘟胶囊亚组的核酸转阴时间缩短。有研究结果表明连花清瘟胶囊可以体外抑制新型冠状病毒活性,并显著改善 COVID-19 患者的发热、咳嗽、乏力等症状^[4-5],本研

究进一步证实服用莲花清瘟胶囊可缩短轻型患者的核酸转阴时间。当然,这是亚组分析的结果,尚需设计严谨的临床试验进一步明确莲花清瘟胶囊的临床效果。

由于存在部分经实验室核酸检测确诊但没有明显影像学表现的新型冠状病毒感染患者,WHO 把新型冠状病毒肺炎正式命名为 COVID-19。有研究报道核酸检测阳性患者中有 8.9% 不发展为病毒性肺炎^[6],本研究在不包含重型患者的队列中发现这一比例更高,达到 54.7%,在排除核酸假阳性的情况下,这对于疫情防控有重要的临床意义。当然,对于轻型患者的传染性还需要进一步调查。本研究还发现在 COVID-19 的整个诊治过程中,平均要进行 4 次核酸检测,而通过一次核酸检查就检出阳性的比例是 69.3%,这提示为减少漏诊对临床疑似病例进行多次核酸检测是必要的。COVID-19 中无发热的情况常见,特别是 2 月份开始通过核酸检测确诊的无症状或症状轻微的病例,最近的一项大样本研究报道入院前出现发热的患者只占 43.8%^[6],这与本研究调查结果很接近(44.0%)。因此如果疑似病例的判断侧重于发热的临床表现,则可能遗漏大量无发热的 COVID-19 患者。

COVID-19 特别是重型患者中,白细胞减少和淋巴细胞减少非常常见,在某些情况下还很严重^[6-8]。而本研究中患者的白细胞和淋巴细胞计数降低的比例低,这可能一方面是由于病例纳入标准不同,本研究纳入的都是方舱医院的轻症病例;再则,本研究的血常规和 CRP 采用的是入院后的检查结果,而这些轻症病例从起病到入院的间隔时间相对较长。

本研究存在局限性,首先,这是一个单中心研究,样本量较少,仅纳入 75 例确诊的 COVID-19 患者,所发现的临床特征谱代表性上存在不足。尽可能多的纳入患者有助于更全面的了解 COVID-19 临床特征谱。其次,本研究纳入的是轻症病人,有些检验检查未完善,没有纳入到最后的分析。此外,

部分患者自发病到入院的间隔时间较长,可能导致临床观察出现偏差。

总之,COVID-19 显示出非常强的传染性。轻症 COVID-19 的患者在最初表现时没有发热或影像学异常,这使 COVID-19 的诊断更加复杂,准确及时的核酸检测或其它病原学、血清学(IgM、IgG)确诊方法的重要性显而易见,应尽快施行。

[参考文献]

- [1] World Health Organization. Coronavirus disease (COVID-19) outbreak [OL]. (2020-03-10). [2020-03-16]. <https://www.who.int/emergencies/diseases/novel-coronavirus-2019/events-as-they-happen>.
- [2] Zhu N, Zhang D, Wang W, et al. A novel coronavirus from patients with pneumonia in China, 2019 [J]. *N Engl J Med*, 2020, 382(8): 727-733.
- [3] 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(试行第六版)[J]. *中国感染控制杂志*, 2020, 19(2): 192-195.
- [4] 李红蓉,常丽萍,魏聪,等. 莲花清瘟治疗新型冠状病毒肺炎的理论研究基础和临床疗效[J/OL]. *世界中医药*, 2020. <http://kns.cnki.net/kcms/detail/11.5529.R.20200309.1642.036.html>.
- [5] 程德忠,王文菊,李毅,等. 51 例新型冠状病毒肺炎患者应用中药莲花清瘟疗效分析:多中心回顾性研究[J/OL]. *天津中医药*, 2020. <http://kns.cnki.net/kcms/detail/12.1349.R.20200310.1024.004.html>.
- [6] Guan WJ, Ni ZY, Hu Y, et al. Clinical characteristics of coronavirus disease 2019 in China [J]. *N Engl J Med*, 2020. DOI: 10.1056/NEJMoa2002032.
- [7] Huang C, Wang Y, Li X, et al. Clinical features of patients infected with 2019 novel coronavirus in Wuhan, China [J]. *Lancet*, 2020, 395(10223): 497-506.
- [8] Chen N, Zhou M, Dong X, et al. Epidemiological and clinical characteristics of 99 cases of 2019 novel coronavirus pneumonia in Wuhan, China: a descriptive study [J]. *Lancet*, 2020, 395(10223): 507-513.

(此文编辑 朱雯霞)