

DOI: 10.16781/j.CN31-2187/R.20220692

· 专题报道 ·

## 奥密克戎 BA.2 变异株感染者不同部位样本核酸阴转时间及影响因素分析

葛玲玲, 董旭, 王歆妤, 许明晓, 郭洪雷, 刘亚允, 徐爱静, 范文瀚, 梁雪松\*

海军军医大学(第二军医大学)第一附属医院感染科, 上海 200433

**[摘要]** **目的** 分析严重急性呼吸综合征冠状病毒2(SARS-CoV-2)奥密克戎BA.2变异株感染者不同部位样本的核酸阴转时间及其影响因素。**方法** 采用实时荧光PCR序贯检测海军军医大学(第二军医大学)第一附属医院217例确诊为新型冠状病毒肺炎(COVID-19)且基因测序确认病毒株为奥密克戎BA.2变异株患者的鼻咽拭子、痰液和肛拭子SARS-CoV-2核酸,比较不同部位样本核酸阴转时间。采用分层分析及多元线性回归分析法探讨不同部位样本核酸阴转时间的影响因素。**结果** 217例COVID-19确诊患者的年龄为32.0(24.0, 50.5)岁,男128例(59.0%)、女89例(41.0%);无症状感染者8例(3.7%)、轻型184例(84.8%)、普通型21例(9.7%)、重型3例(1.4%)、危重型1例(0.5%);接受莫努匹韦抗病毒治疗者70例(32.3%)。鼻咽拭子、痰液和肛拭子的SARS-CoV-2核酸阴转时间分别是13.0(11.0, 17.0)、16.5(13.0, 21.0)、10.0(5.3, 11.0)d,两两比较差异均有统计学意义( $P$ 均 $<0.001$ )。年龄 $\geq 60$ 岁、合并基础疾病尤其是高血压、冠状动脉疾病或神经系统疾病、临床分型为普通型是鼻咽拭子标本核酸阴转时间延长的危险因素;男性、合并基础疾病是痰液标本核酸阴转时间延长的危险因素;男性是肛拭子标本核酸阴转时间延长的危险因素。多元线性回归分析显示,临床分型为危重型是鼻咽拭子SARS-CoV-2核酸阴转时间延长的独立危险因素( $P<0.05$ ),男性和合并基础疾病是痰液核酸阴转时间延长的独立危险因素( $P$ 均 $<0.05$ )。**结论** 在奥密克戎BA.2变异株感染患者中,痰液标本核酸阳性持续时间最长、肛拭子最短;男性、合并基础疾病患者痰液标本核酸阴转时间较长。

**[关键词]** 严重急性呼吸综合征冠状病毒2;奥密克戎BA.2变异株;阴转时间;鼻咽拭子;痰液;肛拭子

**[中图分类号]** R 511 **[文献标志码]** A **[文章编号]** 2097-1338(2022)11-1240-07

### Viral shedding time and its influencing factors in different site samples of patients infected with severe acute respiratory syndrome coronavirus 2 omicron BA.2 variant

GE Ling-ling, DONG Xu, WANG Xin-yu, XU Ming-xiao, GUO Hong-lei, LIU Ya-yun, XU Ai-jing, FAN Wen-han, LIANG Xue-song\*  
Department of Infectious Diseases, The First Affiliated Hospital of Naval Medical University (Second Military Medical University), Shanghai 200433, China

**[Abstract]** **Objective** To analyze the viral shedding time and its influencing factors in different site samples of patients infected with severe acute respiratory syndrome coronavirus 2 (SARA-CoV-2) omicron BA.2 variant. **Methods** Real-time fluorescence polymerase chain reaction was used to detect SARS-CoV-2 nucleic acid in nasopharyngeal swab, sputum and anal swab from 217 patients with coronavirus disease 2019 (COVID-19) who were infected with severe acute respiratory syndrome coronavirus 2 omicron BA.2 variant confirmed by gene sequencing in The First Affiliated Hospital of Naval Medical University (Second Military Medical University). The differences of viral shedding time of different site samples were compared. Stratified analysis and multiple linear regression analysis were used to explore the influencing factors of viral shedding time in different site samples. **Results** The age of the 217 COVID-19 patients was 32.0 (24.0, 50.5) years old, 59.0% of them were males ( $n=128$ ), and 41.0% were females ( $n=89$ ). Eight (3.7%) cases were diagnosed with asymptomatic infection, 184 (84.8%) cases were mild type, 21 (9.7%) cases were moderate type, 3 (1.4%) cases were severe type, and 1 (0.5%) case was critical type. A total of 70 (32.3%) patients were treated with molnupiravir. The viral shedding time of SARS-CoV-2 nucleic acid in nasopharyngeal swab,

**[收稿日期]** 2022-08-26 **[接受日期]** 2022-11-03

**[基金项目]** 海军军医大学(第二军医大学)第一附属医院新型冠状病毒感染科研攻关项目(COVID-ZD-011)。Supported by Key Research Project of Coronavirus Disease 2019 of The First Affiliated Hospital of Naval Medical University (Second Military Medical University) (COVID-ZD-011).

**[作者简介]** 葛玲玲, 硕士, 住院医师. E-mail: 18351977696@163.com

\*通信作者( Corresponding author ). Tel: 021-31161907, E-mail: liangxuesong2000@163.com

sputum and anal swab was 13.0 (11.0, 17.0) d, 16.5 (13.0, 21.0) d and 10.0 (5.3, 11.0) d, respectively, with the differences being significant between them (all  $P < 0.001$ ). Age  $\geq 60$  years old, underlying diseases (especially hypertension, coronary artery diseases, or neurological diseases), and clinical classification of moderate type were risk factors for prolonged viral shedding time in nasopharyngeal swab; male sex and underlying diseases were risk factors for prolonged viral shedding time in sputum; and male sex was a risk factor for prolonged viral shedding time in anal swab. Multiple linear regression analysis showed that critical type was an independent risk factor for prolonged viral shedding time in nasopharyngeal swab ( $P < 0.05$ ), and male sex and underlying diseases were independent risk factors for prolonged viral shedding time in sputum (both  $P < 0.05$ ). **Conclusion** Among patients infected with omicron BA.2 variant, the viral shedding time in sputum is the longest and that in anal swab is the shortest. Male patients and/or patients with underlying diseases have longer viral shedding time in sputum.

[ **Key words** ] severe acute respiratory syndrome coronavirus 2; omicron BA.2 variant; shedding time; nasopharyngeal swab; sputum; anal swab

[ Acad J Naval Med Univ, 2022, 43(11): 1240-1246 ]

由严重急性呼吸综合征冠状病毒 2 (severe acute respiratory syndrome coronavirus 2, SARS-CoV-2) 感染引起的新型冠状病毒肺炎 (coronavirus disease 2019, COVID-19) 目前仍是全球面临的重大公共卫生挑战。SARS-CoV-2 具有高度变异性, 奥密克戎 (omicron) 变异株自 2021 年 11 月首次由南非报告后迅速取代德尔塔变异株成为全球主要流行毒株, 其潜伏期缩短、传播能力大幅增强, 但致病力有所减弱<sup>[1]</sup>。鼻咽拭子 SARS-CoV-2 核酸检测是 COVID-19 患者出院和解除隔离的重要判别标准, 但临床实践发现不同病例、同一病例不同部位标本核酸阴转时间存在差异, 部分病例解除隔离后出现复阳。既往研究发现, COVID-19 患者多个部位标本中均可检测到 SARS-CoV-2, 其中下呼吸道标本如支气管肺泡灌洗液、深部咳痰标本检出率最高, 粪便或肛拭子也可检测到存活 SARS-CoV-2<sup>[2]</sup>。不同部位标本病毒清除差异的流行病学意义不同, 对于军队、高校等人员聚集性场所, 需要制定更严格的解除隔离标准以避免疫情扩散。目前关于奥密克戎变异株在不同部位标本中的存续时间研究较少, 本研究采用实时荧光 PCR 对 217 例奥密克戎 BA.2 变异株感染患者的鼻咽拭子、痰液、肛拭子进行了 1 159 例次 SARS-CoV-2 核酸检测, 拟分析不同部位标本的核酸阴转时间及其影响因素, 从而为疫情防控策略的制订提供更充足的依据。

## 1 资料和方法

1.1 研究对象 序贯入组 2022 年 3 月 27 日至 6 月 7 日海军军医大学 (第二军医大学) 第一附属医院

收治的 SARS-CoV-2 奥密克戎 BA.2 变异株感染患者 217 例。纳入标准: (1) 年龄  $\geq 18$  岁; (2) 诊断标准、临床分型及解除隔离标准严格参照国家卫生健康委员会颁布的《新型冠状病毒肺炎诊疗方案 (试行第九版)》<sup>[3]</sup> 执行; (3) 病毒株经基因测序确认为奥密克戎 BA.2 变异株; (4) 同意进行多样本病毒核酸采样。排除标准: (1) SARS-CoV-2 核酸复阳患者; (2) 服用免疫抑制剂的患者。本研究通过海军军医大学 (第二军医大学) 第一附属医院伦理委员会审批 (CHEC2022-055)。

1.2 临床资料收集 收集所有研究对象的性别、年龄、身高、体重、既往病史、临床症状、诊断分型、治疗药物等人口学资料和临床资料。核酸阴转时间定义为首次 SARS-CoV-2 核酸阳性至首次出现连续 2 次阴性或 SARS-CoV-2 基因组中开放阅读框 1ab (open reading frame 1ab, *ORF1ab*) 和核衣壳蛋白 (nucleocapsid protein, *N*) 基因的循环阈值数 (cycle threshold, Ct 值) 均  $\geq 35$  (实时荧光 PCR 法) 的间隔时间, 2 次采样间隔时间  $\geq 24$  h。

1.3 标本采集与 SARS-CoV-2 核酸 Ct 值测定 采集患者标本, 包括鼻咽拭子、痰液、肛拭子。鼻咽拭子包含口咽拭子, 置于同一标本采集管内; 痰液标本为 2 mL 3% 氯化钠溶液雾化吸入后深部咳痰标本。

所有标本使用专用试管采集, 用磁珠分离试剂盒 (货号 Z-ME-0092-96A, 上海之江生物科技股份有限公司) 和核酸自动提取仪 (型号 EX3600, 上海之江生物科技股份有限公司) 抽提核酸, 然后采用 SARS-CoV-2 核酸检测试剂盒 (货号 Z-RR-0479-02-50, 上海之江生物科技股份有限公司) 在荧光

定量PCR仪(型号LightCycler 480 II, 瑞士Roche公司)上进行扩增、鉴定,操作流程严格按照核酸检测试剂盒说明书进行。设 $ORF1ab/N$ 基因的Ct值界限值为40。

1.4 统计学处理 应用SPSS 26.0软件进行统计学分析。符合正态分布的计量资料以 $\bar{x}\pm s$ 表示,两组间比较采用独立样本 $t$ 检验,多组间比较采用单因素方差分析;不符合正态分布的计量资料以中位数(下四分位数,上四分位数)表示,两组间比较采用Mann-Whitney  $U$ 检验,多组间比较采用Kruskal-Wallis  $H$ 检验;计数资料以例数和百分数表示,组间比较采用 $\chi^2$ 检验或Fisher确切概率法。对单因素分析中差异有统计学意义的变量进行多元线性回归或简单线性回归分析。绘制Kaplan-Meier生存曲线观察不同样本的病毒累积清除率,采用log-rank法比较组间差异。检验水准( $\alpha$ )为0.05。

## 2 结果

2.1 一般资料 共纳入SARS-CoV-2奥密克戎BA.2变异株感染患者217例,其中男128例(59.0%)、女89例(41.0%),年龄为32.0(24.0, 50.5)岁。47例(21.7%) COVID-19患者合并1种及以上基础疾病,其中患病率排名前3位的基础合并症为高血压(34例, 15.7%)、冠状动脉疾病(12例, 5.5%)、糖尿病(9例, 4.1%)。COVID-19起病症状主要包括发热(80例, 36.9%)、咳嗽(140例, 64.5%)、咽部不适(108例, 49.8%),其他症状包括咳痰(42例, 19.4%)、头痛(15例, 6.9%)、乏力(10例, 4.6%)、嗅觉及味觉减退(5例, 2.3%)、腹泻(4例, 1.8%)等;诊断分型以轻型最多,共184例(84.8%),另有无症状感染者8例(3.7%)、普通型21例(9.7%)、重型3例(1.4%)、危重型1例(0.5%);70例(32.3%)患者接受了莫努匹韦(molnupiravir)抗病毒治疗。

2.2 不同部位标本核酸阴转时间比较 217例患者住院期间均严密监测鼻咽拭子SARS-CoV-2核酸Ct值,其中46例同时完成了痰液SARS-CoV-2核酸Ct值的监测,44例同时完成了肛拭子SARS-CoV-2核酸Ct值的监测,共累计完成1 159例次核酸检测;

鼻咽拭子、痰液、肛拭子的核酸中位阴转时间分别是13.0(11.0, 17.0)、16.5(13.0, 21.0)、10.0(5.3, 11.0)d,两两比较差异均有统计学意义( $P$ 均 $<0.001$ )。进一步绘制Kaplan-Meier生存曲线观察不同时间点、不同样本的病毒清除率,用log-rank法比较组间差异,结果(图1)显示肛拭子的累积病毒清除率最高,鼻咽拭子次之,痰液最低( $P<0.001$ )。

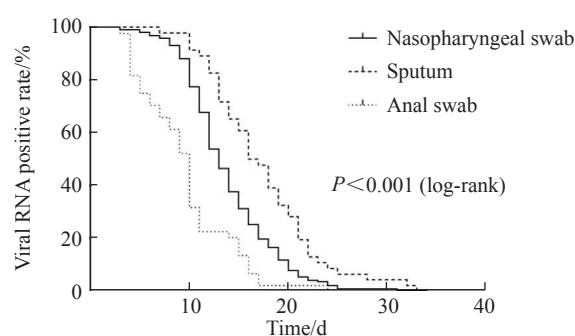


图1 Kaplan-Meier生存曲线分析不同部位标本的SARS-CoV-2病毒清除率

Fig 1 Kaplan-Meier survival curve analysis of SARS-CoV-2 viral clearance rates in samples from different sources SARS-CoV-2: Severe acute respiratory syndrome coronavirus 2.

2.3 鼻咽拭子SARS-CoV-2核酸阴转时间影响因素 分层分析(表1)显示,与对照组相比,年龄 $\geq 60$ 岁组、合并基础疾病组患者的鼻咽拭子SARS-CoV-2核酸阴转时间均延长( $P$ 均 $<0.05$ );按照基础疾病种类分组分析,合并高血压、冠状动脉疾病或神经系统疾病组患者的鼻咽拭子核酸阴转时间均较未合并组延长( $P$ 均 $<0.05$ ),而合并糖尿病或慢性肺疾病对于鼻咽拭子核酸阴转无显著影响( $P$ 均 $>0.05$ );普通型患者相较于轻型患者鼻咽拭子核酸阴转时间延长( $P<0.05$ )。以核酸阴转时间为因变量,将上述差异具有统计学意义的因素作为自变量进行多元线性回归分析,结果显示回归模型有统计学意义( $F=2.778, P<0.05$ ),临床分型为危重型是COVID-19患者鼻咽拭子SARS-CoV-2核酸阴转时间延长的独立危险因素[偏回归系数(partial regression coefficient,  $B$ )=11.072,标准误(standard error,  $SE$ )=4.605,标准化回归系数(standardized regression coefficient,  $\beta$ )=0.163,  $t=2.404, P=0.017$ ]。

表 1 SARS-CoV-2 奥密克戎 BA.2 变异株感染者鼻咽拭子病毒核酸阴转时间的影响因素分析  
Tab 1 Analysis of influencing factors of viral shedding time in nasopharyngeal swabs of patients infected with SARS-CoV-2 omicron BA.2 variant

Variable	Case, <i>n</i> (%)	Viral shedding time/d, <i>M</i> ( <i>Q<sub>L</sub></i> , <i>Q<sub>U</sub></i> )	Statistic	<i>P</i> value
N=217				
Gender			Z=-0.533	0.594
Male	128 (59.0)	13.0 (11.0, 16.8)		
Female	89 (41.0)	13.0 (10.5, 17.0)		
Age/year			Z=-3.289	0.001
18-<60	174 (80.2)	12.0 (10.0, 16.0)		
≥60	43 (19.8)	16.0 (12.0, 19.0)		
Body mass index/(kg·m <sup>-2</sup> )			H=0.340	0.844
<18.5	12 (5.5)	14.5 (10.3, 18.3)		
18.5-<24.0	141 (65.0)	13.0 (11.0, 16.0)		
≥24.0	64 (29.5)	13.0 (11.0, 17.0)		
Comorbidity			Z=-3.250	0.001
Yes	47 (21.7)	15.0 (12.0, 20.0)		
No	170 (78.3)	12.0 (10.0, 16.0)		
Hypertension			Z=-3.061	0.002
Yes	34 (15.7)	15.5 (12.8, 20.0)		
No	183 (84.3)	12.0 (11.0, 16.0)		
Diabetes mellitus			Z=-1.589	0.112
Yes	9 (4.1)	16.0 (13.0, 19.5)		
No	208 (95.9)	13.0 (11.0, 16.8)		
Coronary artery disease			Z=-2.426	0.015
Yes	12 (5.5)	17.5 (12.3, 20.8)		
No	205 (94.5)	13.0 (11.0, 16.0)		
Neurological disease			Z=-2.251	0.024
Yes	8 (3.7)	18.0 (12.5, 20.8)		
No	209 (96.3)	13.0 (11.0, 16.0)		
Chronic pulmonary disease			Z=-1.012	0.311
Yes	4 (1.8)	18.5 (9.5, 24.5)		
No	213 (98.2)	13.0 (11.0, 16.5)		
Clinical classification			H=16.876	0.002
Asymptomatic infection	8 (3.7)	13.5 (6.0, 17.8)		
Mild type	184 (84.8)	12.5 (11.0, 16.0)		
Moderate type	21 (9.7)	18.0 (12.5, 20.0)*		
Severe type	3 (1.4)	14.0/17.0/24.0 <sup>a</sup>		
Critical type	1 (0.5)	25.0 <sup>a</sup>		
Antiviral therapy			Z=-0.477	0.633
Yes	70 (32.3)	13.0 (11.0, 17.3)		
No	147 (67.7)	13.0 (11.0, 16.0)		

<sup>a</sup>: Measured values are listed because the sample size was too small to calculate the median. \**P*<0.05 vs mild type group. SARS-CoV-2: Severe acute respiratory syndrome coronavirus 2; *M* (*Q<sub>L</sub>*, *Q<sub>U</sub>*): Median (lower quartile, upper quartile).

2.4 痰液 SARS-CoV-2 核酸阴转时间影响因素 分层分析结果如表 2 所示, 男性、合并基础疾病是痰液 SARS-CoV-2 核酸阴转延长的危险因素 (*P*<0.05), 而年龄、BMI、诊断分型、是否抗病毒治疗对痰液核酸阴转时间无显著影响 (*P*均>0.05)。多元线性回归分析显示, 回归模型有统计学意义 (*F*=8.869, *P*<0.05), 男性和合并基础疾病均是痰液 SARS-CoV-2 核酸阴转时间延长的独立危险因素 (*B*=6.286、4.060, *SE*=1.975、1.663, *β*=0.410、

0.315, *t*=3.183、2.441, *P*=0.003、0.019)。

2.5 肛拭子 SARS-CoV-2 核酸阴转时间影响因素 由表 3 可见, 男性 COVID-19 患者肛拭子 SARS-CoV-2 核酸阴转时间长于女性 (*P*<0.05), 年龄、BMI、是否合并基础疾病、诊断分型、是否抗病毒治疗对肛拭子 SARS-CoV-2 核酸阴转时间无显著影响 (*P*均>0.05)。简单线性回归分析显示, 男性肛拭子核酸阴转时间比女性延长 2.74 d (*F*=4.102, *P*<0.05)。

表2 SARS-CoV-2 奥密克戎 BA.2 变异株感染者痰液病毒核酸阴转时间的影响因素分析

Tab 2 Analysis of influencing factors of viral shedding time in sputum of patients infected with SARS-CoV-2 omicron BA.2 variant

N=46				
Variable	Case, n (%)	Viral shedding time/d	Statistic	P value
Gender			Z=-3.204	0.001
Male	39 (84.8)	18.0 (14.0, 21.0) <sup>a</sup>		
Female	7 (15.2)	12.0 (10.0, 15.0) <sup>a</sup>		
Age/year			Z=-1.235	0.217
18-<60	38 (82.6)	16.0 (13.0, 20.0) <sup>a</sup>		
≥60	8 (17.4)	21.0 (13.5, 22.3) <sup>a</sup>		
Body mass index/(kg·m <sup>-2</sup> )			F=2.304	0.112
<18.5	2 (4.3)	17.85±0.78 <sup>b</sup>		
18.5-<24.0	31 (67.4)	16.32±0.85 <sup>b</sup>		
≥24.0	13 (28.3)	20.15±1.88 <sup>b</sup>		
Comorbidity			t=-2.510	0.016
Yes	11 (23.9)	20.91±2.25 <sup>b</sup>		
No	35 (76.1)	16.34±0.75 <sup>b</sup>		
Clinical classification			t=1.636	0.207
Mild type	40 (87.0)	16.90±0.84 <sup>b</sup>		
Moderate type	5 (10.9)	21.60±3.17 <sup>b</sup>		
Severe type	1 (2.2)	25.0 <sup>c</sup>		
Antiviral therapy			t=-0.087	0.931
Yes	17 (37.0)	17.53±1.61 <sup>b</sup>		
No	29 (63.0)	17.38±0.92 <sup>b</sup>		

<sup>a</sup>: Median (lower quartile, upper quartile); <sup>b</sup>:  $\bar{x}\pm s$ ; <sup>c</sup>: Measured values are listed because the sample size was too small to calculate the median. SARS-CoV-2: Severe acute respiratory syndrome coronavirus 2.

表3 SARS-CoV-2 奥密克戎 BA.2 变异株感染者肛拭子病毒核酸阴转时间的影响因素分析

Tab 3 Analysis of influencing factors of viral shedding time in anal swabs of patients infected with SARS-CoV-2 omicron BA.2 variant

N=44				
Variable	Case, n (%)	Viral shedding time/d	Statistic	P value
Gender			Z=-1.989	0.047
Male	21 (47.7)	10.0 (8.0, 15.0) <sup>a</sup>		
Female	23 (52.3)	8.0 (4.0, 10.0) <sup>a</sup>		
Age/year			Z=-0.959	0.338
18-<60	21 (47.7)	9.0 (4.5, 11.0) <sup>a</sup>		
≥60	23 (52.3)	10.0 (7.0, 15.0) <sup>a</sup>		
Body mass index/(kg·m <sup>-2</sup> )			t=-1.681	0.100
18.5-<24.0	26 (59.1)	8.65±0.78 <sup>b</sup>		
≥24.0	18 (40.9)	11.00±1.25 <sup>b</sup>		
Comorbidity			t=0.966	0.339
Yes	23 (52.3)	10.26±1.10 <sup>b</sup>		
No	21 (47.7)	8.90±0.84 <sup>b</sup>		
Clinical classification			H=7.179	0.066
Asymptomatic infection	2 (4.5)	4.0/3.0 <sup>c</sup>		
Mild type	31 (70.5)	10.0 (5.0, 11.0) <sup>a</sup>		
Moderate type	8 (18.2)	10.0 (8.3, 16.3) <sup>a</sup>		
Severe type	3 (6.8)	7.0/15.0/16.0 <sup>c</sup>		
Antiviral therapy			t=1.302	0.200
Yes	23 (52.3)	10.48±1.04 <sup>b</sup>		
No	21 (47.7)	8.67±0.90 <sup>b</sup>		

<sup>a</sup>: Median (lower quartile, upper quartile); <sup>b</sup>:  $\bar{x}\pm s$ ; <sup>c</sup>: Measured values are listed because the sample size was too small to calculate the median. SARS-CoV-2: Severe acute respiratory syndrome coronavirus 2.

### 3 讨论

有研究认为 SARS-CoV-2 核酸阴转时间并不等同于具有传染性的时间<sup>[4]</sup>, 需要进一步完善病毒培养以明确, 但病毒培养操作可行性低, 所以鼻咽部分泌物的病毒核酸检测始终是我国制订 COVID-19 患者出院和解除隔离标准的重要依据。SARS-CoV-2 在其他部位标本中的存续时间仍待进一步探索。有研究提示下呼吸道标本中的 SARS-CoV-2 核酸阳性持续时间更久, 也有研究指出呼吸道病毒清除后 8~20 d 仍可在粪便中检测到 SARS-CoV-2<sup>[2,5]</sup>。因此, 了解不同部位标本中病毒核酸阴转时间及其影响因素, 有助于优化当前的 COVID-19 疫情防控策略。

本研究结果显示, 奥密克戎 BA.2 变异株感染患者鼻咽拭子、痰液、肛拭子 3 个部位标本的病毒核酸阴转时间存在差异, 其中痰液中病毒核酸阴转时间最长, 肛拭子阴转时间最短。SARS-CoV-2 在肺部的高病毒载量可能是痰液中核酸阴转时间较长的原因之一, 《新型冠状病毒肺炎防控方案(第九版)》也指出重型病例应优先采集下呼吸道标本, 其中就包括深咳痰液<sup>[1]</sup>。虽然没有确切证据表明 SARS-CoV-2 可以通过粪-口途径传播, 但是既往研究提示 COVID-19 患者粪便或肛拭子中可检测到病毒核酸。SARS-CoV-2 主要借助血管紧张素转换酶 2 (angiotensin-converting enzyme 2, ACE2) 进入宿主细胞, 消化道中亦存在这些受体, 病毒逃脱免疫防御后可直接感染肠道细胞并导致病毒脱落, 粪便核酸阴转时间平均为 14~21 d<sup>[5]</sup>; 徐采云等<sup>[6]</sup>研究发现 2 次咽拭子核酸阴性后仍可检测到一定比例的肛拭子核酸阳性, 但本研究中肛拭子的核酸阴转时间最短。本研究中仅有 4 例 (1.8%) 确诊患者出现腹泻等消化道症状; 2022 年上海市 COVID-19 疫情数据显示患者的消化道症状罕见<sup>[7]</sup>; 英国一项纳入 6 万余例奥密克戎变异株感染患者的前瞻性观察研究亦发现, 患者的胃肠道不适症状较少见<sup>[8]</sup>; Miyakawa 等<sup>[9]</sup>研究表明在肠道模型中, 奥密克戎变异株的增殖效率较低, 这可能是肛拭子核酸时间较短的原因。

本研究单因素分析结果显示, 年龄 $\geq 60$ 岁、合并基础疾病、患有高血压或冠状动脉疾病或神经系统疾病、临床分型为普通型可能延长鼻咽拭

子核酸阴转时间。临床上老年患者合并基础疾病的可能性更高, Chen 等<sup>[10]</sup>的研究同样指出高血压是 COVID-19 患者核酸阴转时间延长的重要危险因素, 可能原因是高血压患者 ACE2 的高表达有助于 SARS-CoV-2 进入呼吸系统的靶细胞中<sup>[11]</sup>。Xue 等<sup>[12]</sup>则指出除了高血压这一因素, 年龄增长本身也会导致病毒清除时间的延长。本研究多元线性回归分析得出临床分型为危重型与鼻咽拭子核酸阴转时间延长有关, 考虑危重型患者免疫功能受到抑制、体内病毒载量高, 从而导致病毒清除时间延长。然而由于奥密克戎变异株的轻症化特点, 本研究中危重型病例较少, 后续如有可能应扩大样本量进一步验证。

本研究得出男性、合并基础疾病的患者痰液核酸阴转时间更长, 这与既往研究结果一致<sup>[13]</sup>。同时, 男性患者的肛拭子病毒核酸阴转时间也较女性延长。Motoc 等<sup>[14]</sup>也报道了男性 COVID-19 患者的病毒存续时间明显比女性长; 刘军等<sup>[15]</sup>研究发现, 男性患者更容易出现急性呼吸窘迫综合征, 进而发展成重型、危重型病例, 这似乎与激素水平相关, 但仍需进一步研究。

本研究结果还显示, 莫努匹韦抗病毒治疗对鼻咽拭子、痰液、肛拭子 3 种样本核酸阴转时间均无显著影响。Xue 等<sup>[12]</sup>根据病毒清除时间是否超过 20 d 将 48 例 COVID-19 患者分为两组 (延长组与正常组), 同样发现抗病毒治疗在两组间差异无统计学意义。但 Liu 等<sup>[16]</sup>发现对于 60 岁以上老年患者, 早期使用莫努匹韦可以更快地清除病毒及缩短住院时间, 提示对于老年 COVID-19 患者, 莫努匹韦仍是一种可以选择的治疗药物。

综上所述, COVID-19 患者痰液中 SARS-CoV-2 核酸阴转时间最长、肛拭子阴转时间最短, 男性、合并基础疾病患者更容易出现痰液中核酸阴转时间延长。目前鼻咽拭子 SARS-CoV-2 核酸检测仍是疫情防控的主要评判标准, 对于遏制我国的疫情贡献颇多, 但对有上述危险因素的患者, 在疫情防控要求较高的环境如军队、高校等, 可以选择痰液核酸检测作为出院与解除隔离的标准, 以最大程度地巩固疫情防控成果。

### [参考文献]

[1] 国家卫生健康委员会办公厅. 新型冠状病毒肺炎防控

- 方案(第九版)[EB/OL].(2022-06-27)[2022-08-25].  
<http://www.gov.cn/xinwen/2022-06/28/5698168/files/9585944023424f45a4b4d522b5f5c034.pdf>.
- [2] WANG W, XU Y, GAO R, LU R, HAN K, WU G, et al. Detection of SARS-CoV-2 in different types of clinical specimens[J]. *JAMA*, 2020, 323: 1843-1844.
- [3] 国家卫生健康委员会办公厅,国家中医药管理局办公室.新型冠状病毒肺炎诊疗方案(试行第九版)[EB/OL].(2022-03-14)[2022-08-25].<http://www.nhc.gov.cn/yzygj/s7653p/202203/74ade1ba4494583805a3d2e40093d88.shtml>.
- [4] KIM M C, CUI C G, SHIN K R, BAE J Y, KWEON O J, LEE M K, et al. Duration of culturable SARS-CoV-2 in hospitalized patients with COVID-19[J]. *N Engl J Med*, 2021, 384: 671-673.
- [5] LAVANIA M, JOSHI M S, RANSHING S S, POTDAR V A, SHINDE M, CHAVAN N, et al. Prolonged shedding of SARS-CoV-2 in feces of COVID-19 positive patients: trends in genomic variation in first and second wave[J/OL]. *Front Med (Lausanne)*, 2022, 9: 835168. DOI: 10.3389/fmed.2022.835168.
- [6] 徐采云,宋甲富,刘素霞,郑慧,康秀文,李勇,等.不同严重程度新型冠状病毒肺炎患者肛拭子核酸检测阳性率及临床特点分析[J]. *中华危重病急救医学*, 2020, 32: 1171-1173.
- [7] AO Y Y, LI J J, WEI Z Q, WANG Z L, TIAN H, QIU Y, et al. Clinical and virological characteristics of SARS-CoV-2 omicron BA.2.2 variant outbreaks during April to May, 2022, Shanghai, China[J]. *J Infect*, 2022, 85: 573-607.
- [8] MENNI C, VALDES A M, POLIDORI L, ANTONELLI M, PENAMAKURI S, NOGAL A, et al. Symptom prevalence, duration, and risk of hospital admission in individuals infected with SARS-CoV-2 during periods of omicron and delta variant dominance: a prospective observational study from the ZOE COVID Study[J]. *Lancet*, 2022, 399: 1618-1624.
- [9] MIYAKAWA K, MACHIDA M, KAWASAKI T, NISHI M, AKUTSU H, RYO A. Reduced replication efficacy of severe acute respiratory syndrome coronavirus 2 omicron variant in “mini-gut” organoids[J]. *Gastroenterology*, 2022, 163: 514-516.
- [10] CHEN X P, HU M T W, YANG M, LING J X, ZHANG Y X, DENG L P, et al. Risk factors for the delayed viral clearance in COVID-19 patients[J]. *J Clin Hypertens (Greenwich)*, 2021, 23: 1483-1489.
- [11] FANG L, KARAKIULAKIS G, ROTH M. Are patients with hypertension and diabetes mellitus at increased risk for COVID-19 infection? [J/OL]. *Lancet Respir Med*, 2020, 8: e21. DOI: 10.1016/S2213-2600(20)30116-8.
- [12] XUE J, ZHENG J, SHANG X Y, QIN E Q, ZHAO P, HE Y, et al. Risk factors for prolonged viral clearance in adult patients with COVID-19 in Beijing, China: a prospective observational study[J/OL]. *Int Immunopharmacol*, 2020, 89: 107031. DOI: 10.1016/j.intimp.2020.107031.
- [13] ZHANG S, ZHU H, YE H H, HU Y R, ZHENG N H, HUANG Z A, et al. Risk factors for prolonged virus shedding of respiratory tract and fecal in adults with severe acute respiratory syndrome coronavirus-2 infection[J/OL]. *J Clin Lab Anal*, 2021, 35: e23923. DOI: 10.1002/jcla.23923.
- [14] MOTOC N S, RUTA V M, MAN M A, UNGUR R A, CIORTEA V M, IRSAY L, et al. Factors associated with prolonged RT-PCR SARS-CoV-2 positive testing in patients with mild and moderate forms of COVID-19: a retrospective study[J/OL]. *Medicina (Kaunas)*, 2022, 58: 707. DOI: 10.3390/medicina58060707.
- [15] 刘军,李欢,张仕玉,张鹏,艾思奇,田飞,等.湖北省新型冠状病毒肺炎患者发生重型、危重型的影响因素[J]. *山东大学学报(医学版)*, 2020, 58: 60-65.
- [16] LIU Y Y, GE L L, FAN S Y, XU A J, WANG X Y, DONG X, et al. Disease progression of hospitalized elderly patients with omicron BA.2 treated with molnupiravir[J]. *Infect Dis Ther*, 2022, 11: 2241-2251.

[本文编辑] 杨亚红