

· 综述 · 2019 新型冠状病毒感染 ·

无症状感染者对新型冠状病毒肺炎疫情影响及其防控措施

周启明 陈磊 王惟信 周璇

上海国际旅行卫生保健中心办公室 200335

通信作者:周璇,Email:13917747001@163.com,电话:021-62685072

【摘要】 部分新型冠状病毒肺炎(COVID-19)患者没有 COVID-19 相关症状或体征,属于无症状感染者,他们具备将疾病隐蔽传给他人的可能,形成高风险的传播途径,需要予以特别关注。本研究阐述 COVID-19 疫情中的无症状感染者情况及其实验室检测和公共卫生意义,并提出发现无症状感染者传染源、切断无症状感染者传播途径、保护无症状感染者易感人群 3 个方面的防控措施。

【关键词】 冠状病毒感染;无症状感染者;2019 新型冠状病毒;防控措施

DOI:10.3760/cma.j.cn311365-20210421-00145 中图分类号:R512.99

目前,新型冠状病毒肺炎(COVID-19)疫情仍在世界范围内广泛流行,部分国家甚至有所反弹。部分患者在实验室检测为 2019 新型冠状病毒(2019 novel coronavirus, 2019-nCoV)核酸阳性时,没有任何 COVID-19 相关症状或体征,属于 2019-nCoV 无症状感染者(以下简称无症状感染者),若未能实施保持社交距离、戴口罩等防护措施,则具备将疾病传染给他人的可能,形成隐蔽且高风险的病毒传播途径,助推 COVID-19 疫情蔓延,因而需要对此予以充分重视和及时应对。

一、无症状感染者的特点

(一)无症状感染者的类型

在感染后没有出现 COVID-19 相关症状或体征的人员,主要包括两类:① 无症状(asymptomatic)感染者,指实验室检测确定已感染,但整个感染期间都没有出现 COVID-19 相关症状的人员;② 有症状前(presymptomatic)感染者,指实验室检测确定已感染,当时未出现症状,但以后会有症状的人员。

(二)无症状感染者的分布情况

无症状感染者在 COVID-19 病例中占一定比例,但由于判断标准不一,对不同疫情中无症状感染者的数据统计结果差异较大。

2020 年第一季度,意大利北部城镇沃镇(Vo')为控制 COVID-19 疫情封城 14 d,研究者在封城第 1 天和最后 1 天对城内居民各采集 1 次鼻咽拭子,第 1 次采集 2 812 人(占总人口的 85.9%),核酸阳性 73 例,其中 30 例(41.1%)为无症状感染者;第 2 次采集 2 343 人(占总人口的 71.5%),核酸阳性 29 例,其中 13 例(44.8%)为无症状感染者。在 2 周的调查期内,上述无症状感染者没有任何 COVID-19 相关症状的表现,研究确认在第 2 次查出的新发病例中有些是被无症状感染者传染的^[1]。有研究认为,意大利 2020 年 8 月至 9 月的第二波 COVID-19 疫情是由无症状感染者导致的^[2]。

2020 年 3 月,“钻石公主号”邮轮 3 711 名旅客和船员进行了核酸检测,712 例阳性,其中 331 例(46.5%)为无症状感染者,又对其中 76 例进行 CT 检查,54% 显示肺部出现异常,说明虽然没有 COVID-19 相关症状,但感染后仍可能有肺部损伤^[3,4]。

我国在通报境外输入和本土 COVID-19 病例数时,通常会报告新增确诊病例及无症状感染者数量。

(三)无症状感染者的实验室检测

在疫情防控工作中可通过检测来发现无症状感染者。实验室检测方法主要有两种,病毒核酸检测和血清抗体检测。

1. 病毒核酸检测:目前,对 2019-nCoV 的病原学检测主要是用拭子对受检者鼻/咽部进行采样,使用反转录 PCR 检测 2019-nCoV 核酸。关于反转录 PCR 检测结果假阳性的报道很少,若检出病毒核酸阳性,即使受检者没有症状也可初步诊断感染 2019-nCoV。有些患者出现症状前 2~3 d 就可检出 2019-nCoV,在出现症状前后达到高峰;有患者在症状出现后 24 d 也可检出病毒,症状维持时间长的患者,其病毒检出的时间也长^[5-7]。

鉴于无症状感染者情况较普遍,故检测范围应扩大,除了有症状人员还应包括无症状人员。为应对大规模检测,有时采用混样检测方法,将采集自 5 人的 5 支拭子集合于 1 个采集管进行核酸检测。检测结果阴性代表被检者均为阴性,若检出阳性,则对其中每个人的拭子再分别进行检测,以确定阳性被检者。混检方法可以提升检测效率,降低成本,被广泛应用于大规模社区核酸筛查。中国、韩国、德国和以色列都采用过这种方式^[8]。有研究指出,5 人一管的检测准确性、特异性和一人一管的检测几乎一致^[9];另有研究指出,30 人以下一管的混样检测仍能保证准确性^[10]。

反转录 PCR 存在假阴性情况。感染初期患者鼻咽部不存在 2019-nCoV,此时检出阴性不代表没有发生感染;感染数天后,受采样方式、采集部位、所使用的拭子、储存运输过程、病毒载量、检测过程等因素影响,受检者可出现检测为阴性的情况。通常鼻拭子样本比咽拭子检出率高,有研究发现鼻拭子阳性检出率为 63%,而咽拭子检出率为 32%^[11]。可通过由专业人员规范操作、多次采样等方法降低假阴性率。

肛拭子采集的粪便样本经处理后,使用反转录 PCR 方法检测 2019-nCoV,每 100 g 粪便中病毒含量在 50 个以上时就能检出病毒^[12]。无症状感染者在感染阶段经粪便排出病毒,可使用肛拭子检出 2019-nCoV。粪便中病毒数量在症状

期最多,随后几周逐渐减少,且因粪便样本中病毒分布差异性很大,检测前处理过程复杂,故较少使用这种病毒检测方法^[12-13]。

循环阈值(cycle threshold,Ct 值)指为检测到 2019-nCoV 实时荧光定量 PCR 所扩增循环的次数。循环阈值在 40 以下时说明病毒核酸阳性,循环阈值越低代表病毒载量越高。目前,有的反转录 PCR 检出限可达到 8~10 至 2 000 拷贝/mL,对应的循环阈值分别是 45 和 10^[14]。通过实时荧光定量 PCR 可识别存在 2019-nCoV,但不能确定病毒是否存在传染性。病毒传染性受多种因素影响,包括呼吸道分泌病毒的细胞部位、呼吸频率、是否由咳嗽排出、被排出时传染性病毒的数量、温度和湿度等环境条件等^[14-19]。

2. 血清抗体检测:血清抗体检测的准确性很高,在无法检测核酸时可通过检测抗体来判定人群感染情况。在血清抗体阳性而病毒核酸阴性(或没做过核酸)的受检者中,有很大比例既没有 COVID-19 相关症状,又没有接种过疫苗,也属于无症状感染者^[7,20]。

在感染 2019-nCoV 一段时间后机体才能产生抗体。因此在病程前期,虽然患者病毒载量可能较高,但抗体检测仍可能是阴性。随着病情发展,首先检出 IgM 抗体,之后可检出 IgG 抗体。IgM 抗体阳性说明正处于感染期或近期发生了感染,IgG 抗体阳性说明发生过感染。通常在检出病毒核酸 14 d 后,患者血清阳性率接近 90%,抗体会逐渐衰减,在感染较长时间后可能无法检出。这种情况下不能因为没有检出抗体,就认为没有感染过 2019-nCoV^[20-22]。在接种疫苗后可检出血清抗体,评估时需注意。

2020 年 4 月至 5 月,西班牙在全国范围内开展 COVID-19 血清流行病学调查,在对 61 075 人进行的血清检测中发现,在经历第一波疫情后,约 5% 的西班牙人(马德里等地 10% 以上,滨海区域 3% 以下)抗体检测阳性,近 1/3 抗体阳性者没有 COVID-19 相关症状,说明无症状感染者占比较高^[21]。

3. 2019-nCoV 检测方法的选择:临床医务人员在选择具体检测方法时需考虑患者可能感染的时间及具体情况。在感染的最初几天可能会检出 2019-nCoV 而无法检出抗体,病毒浓度达到峰值后又逐渐降低,同时抗体浓度增加^[22]。有研究显示在发病第 1 周出现抗体的受检者不到 40%,在发病 15 d 后,总抗体、IgM、IgG 的检出率分别达到 100%、94.3% 和 79.8%,而 2019-nCoV 检出率从前 7 d 的 66.7% 降至第 15 至 39 天的 45.5%^[23]。对疫情防控工作而言,合理选择检测方法可显著提高 COVID-19 诊断的灵敏性。

(四)无症状感染者的传染性评估和超级传播者的传染性分析

虽然不能确定检出的 2019-nCoV 是否为有传染性的病毒颗粒,但已知的是病毒载量高与其传染性呈正相关。在感染最初几天,无症状感染者与有症状感染者病毒载量接近,提示无症状感染者具备类似的传染能力。对密切接触者追踪数据分析显示,约 65% 的患者在有症状前就已将疾病传染给他人^[24]。

COVID-19 疫情中超级传播现象较常见。多数患者传播概率较小,但有少数患者导致二代患者的数量显著超过基本

传播数,这些患者被认为是超级传播者。有些情况下 29% 的感染者会导致 85% 的继发感染^[25]。超级传播者中的无症状感染者通过气溶胶和飞沫排出大量传染性病毒颗粒,若附近有很多没有防护的接触者时,可能会发生 10 人以上的超级传播^[25-27]。因此,保持社交距离并做好个人防护非常关键。

(五)无症状感染者的公共卫生意义

掌握无症状感染者发生及其传播的真实情况,对决策者制订应对 COVID-19 疫情的公共卫生政策有很大帮助。第一,统计病死率时病例数通常采用有症状者,若病例数加上无症状感染者则病死率会下降,掌握真实病死率可更加客观地评估整个疫情。第二,无症状感染者具有隐秘传播的特性,有研究认为至少有 50% 的新发感染是由没有症状的患者导致的^[14],进一步说明人们应做好个人防护,减少被感染及传染给周围人的可能。第三,由于无症状感染者占比较高,实施干预措施时需特别关注,有些情况下应加大检测和追踪范围。第四,掌握人群中无症状感染者的其他特性以便今后开展相关工作,例如知晓人群中因无症状感染者而获得免疫力的情况,研究免疫力持续时间及是否可防止再次感染 2019-nCoV 等^[6,19,28]。

二、无症状感染的防控措施

做好 COVID-19 防控工作是我国经济社会正常运行的必要条件,社会各界都应知道遵守政府部门制订的针对 COVID-19 的公共卫生措施的重要性、必要性和紧迫性,持续遵守相关防疫措施。全社会应对无症状感染情况保持高度警觉,采取有效措施来发现无症状感染者、预防无症状感染者引发的 COVID-19 传播。

(一)发现无症状感染的情况

可通过对入境人员、高危地区/人群主动监测等发现无症状感染情况。

1. 对入境人员的管理:我国境内已有效防控 COVID-19,防止“外来输入”非常关键,我国对来自中、高风险国家或地区的人员实施严格管理。入境者在登机前需具备双阴(核酸和 IgM 抗体检测阴性)证明,并需获得我国驻外使领馆出具的绿码。入境后在口岸由海关逐一采样和核酸检测,然后转运到隔离点进行为期 14 d 的隔离,其间进行 2 次或以上的核酸检测。在入境人群中无症状感染情况时有发生,由于对无症状感染者进行及时治疗和隔离,对与其密切接触者进行隔离,所以很好地阻断了境外输入无症状感染者传播 2019-nCoV 的途径。

2. 对高危地区/人群的管理:COVID-19 患者活动过的区域属于高危地区,应进行覆盖该区域全人群的主动筛查以发现无症状感染者。入境口岸、医院、隔离酒店等场所及高风险行业的工作人员感染 2019-nCoV 的概率较大,属于高危人群,应定期进行全员核酸检测来发现无症状感染者。

(二)切断无症状感染的传播途径

在发现无症状感染者后,应对其进行隔离和治疗,并采取以下追踪措施:对其在检出阳性结果前若干天(根据当地政策而定)的活动轨迹和接触者进行追踪,并对密切接触者(无论是否有症状)进行隔离。对所有密切接触者(无论是否有症状)进行 2019-nCoV 核酸检测,并对其密切接触者进

行隔离和检测,从而切断传播途径。

(三) 保护无症状感染易感人群

1. 加强疫苗接种:接种疫苗是预防无症状感染的最好办法,疫苗的防护作用分为三个层面:一是预防感染,减少发生无症状感染的可能;二是预防发病,减轻无症状感染者的隐性发病;三是预防再传染,防止接种过疫苗的无症状感染者把病毒传给他人。

2. 做好个人防护:由于无症状感染者会隐秘而深入地传播 2019-nCoV,所以每个人都应做好个人防护,保持社交距离、戴口罩、勤洗手、多通风,防止自己被无症状感染者感染及隐秘传给周围人。

三、总结

COVID-19 疫情存在相当比例的无症状感染者,应通过主动监控来发现无症状感染者,通过强化公共管理措施来切断隐秘传播途径,通过推进疫苗接种和做好个人防护来保护易感人群,从而减少无症状感染者,齐心协力战胜疫情。

利益冲突 所有作者均声明不存在利益冲突

作者贡献声明 周启明:研究选题和设计、文献检索、论文撰写;陈磊:文献检索、数据整理、论文撰写;王惟信:文献检索、数据分析、论文修改;周璇:文献检索、论文修改

参 考 文 献

- [1] Lavezzo E, Franchin E, Ciavarella C, et al. Suppression of a SARS-CoV-2 outbreak in the Italian municipality of Vo' [J]. *Nature*, 2020, 584 (7821): 425-429. DOI: 10. 1038/s41586-020-2488-1.
- [2] Atripaldi L, Sale S, Capone M, et al. Could asymptomatic carriers spread the SARS-CoV-2 infection? Experience from the Italian second wave [J/OL]. *J Transl Med*, 2021, 19 (1): 93 (2021-03-02) [2021-04-21]. <https://doi.org/10.1186/s12967-021-02762-0>.
- [3] Moriarty LF, Plucinski MM, Marston BJ, et al. Public health responses to COVID-19 outbreaks on cruise ships: worldwide, February-March 2020 [J]. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep*, 2020, 69 (12): 347-352. DOI: 10. 15585/mmwr.mm6912e3.
- [4] Inui S, Fujikawa A, Jitsu M, et al. Chest CT findings in cases from the cruise ship diamond princess with coronavirus disease (COVID-19) [J/OL]. *Radiol Cardiothorac Imaging*, 2020, 2 (2): e200110 (2020-03-17) [2021-04-21]. <https://doi.org/10.1148/ryct.2020200110>.
- [5] Wan XF, Tang CY, Ritter D, et al. SARS-CoV-2 show no infectivity at later stages in a prolonged COVID-19 patient despite positivity in RNA testing [J]. *J Med Virol*, 2021, 93 (7): 4570-4575. DOI: 10. 1002/jmv. 27001.
- [6] He X, Lau EHY, Wu P, et al. Temporal dynamics in viral shedding and transmissibility of COVID-19 [J]. *Nat Med*, 2020, 26 (5): 672-675. DOI: 10. 1038/s41591-020-0869-5.
- [7] Jin Y, Wang M, Zuo Z, et al. Diagnostic value and dynamic variance of serum antibody in coronavirus disease 2019 [J]. *Int J Infect Dis*, 2020, 94: 49-52. DOI: 10. 1016/j. ijid. 2020. 03. 065.
- [8] Fenichel EP, Koch RT, Gilbert A, et al. Understanding the barriers to pooled SARS-CoV-2 testing in the United States [J/OL]. *Microbiol Spectr*, 2021; e0031221 [2021-08-11]. <https://doi.org/10.1128/Spectrum.00312-21>.
- [9] Ricarte D, Gador A, Mendiola L, et al. Diagnostic performance of pooled RT-PCR testing for SARS-CoV-2 detection [J/OL]. *medRxiv*, 2021 (2021-02-19) [2021-04-21]. <https://doi.org/10.1101/2021.02.17.21251961>.
- [10] Lohse S, Pfuhl T, Berkó-Güttel B, et al. Pooling of samples for testing for SARS-CoV-2 in asymptomatic people [J]. *Lancet Infect Dis*, 2020, 20 (11): 1231-1232. DOI: 10. 1016/S1473-3099 (20) 30362-5.
- [11] Wang W, Xu Y, Gao R, et al. Detection of SARS-CoV-2 in different types of clinical specimens [J]. *JAMA*, 2020, 323 (18): 1843-1844. DOI: 10. 1001/jama. 2020. 3786.
- [12] Li T, Garcia-Gutierrez E, Scadden J, et al. An optimised protocol for detection of SARS-CoV-2 in stool [J/OL]. *medRxiv*, 2021 (2021-01-15) [2021-04-21]. <https://www.medrxiv.org/content/10.1101/2021.01.11.20248606v1>. DOI: 10. 1101/2021. 01. 11. 20248606.
- [13] Jones DL, Baluja MQ, Graham DW, et al. Shedding of SARS-CoV-2 in feces and urine and its potential role in person-to-person transmission and the environment-based spread of COVID-19 [J]. *Sci Total Environ*, 2020, 749: 141364. DOI: 10. 1016/j. scitotenv. 2020. 141364.
- [14] Sahahjpal NS, Hon ECL, Dallaire S, et al. COVID-19 RT-PCR diagnostic assay sensitivity and SARS-CoV-2 transmission: a missing link? [J/OL]. *medRxiv*, 2021 (2021-03-26) [2021-04-21]. <https://doi.org/10.1101/2021.03.24.21254271>.
- [15] Loeffelholz MJ, Tang YW. Laboratory diagnosis of emerging human coronavirus infections: the state of the art [J]. *Emerg Microbes Infect*, 2020, 9 (1): 747-756. DOI: 10. 1080/22221751. 2020. 1745095.
- [16] Corman VM, Landt O, Kaiser M, et al. Detection of 2019 novel coronavirus (2019-nCoV) by real-time RT-PCR [J/OL]. *Euro Surveill*, 2020, 25 (3): 2000045 (2020-01-23) [2021-04-21]. <https://doi.org/10.2807/1560-7917.ES.2020.25.3.2000045>.
- [17] Wölfel R, Corman VM, Guggemos W, et al. Virological assessment of hospitalized patients with COVID-2019 [J]. *Nature*, 2020, 581 (7809): 465-469. DOI: 10. 1038/s41586-020-2196-x.
- [18] Rasmussen AL, Popescu SV. SARS-CoV-2 transmission without symptoms [J]. *Science*, 2021, 371 (6535): 1206-1207. DOI: 10. 1126/science. abf9569.
- [19] Arons MM, Hatfield KM, Reddy SC, et al. Presymptomatic SARS-CoV-2 infections and transmission in a skilled nursing facility [J]. *N Engl J Med*, 2020, 382 (22): 2081-2090. DOI: 10. 1056/NEJMoa2008457.
- [20] Yong SEF, Anderson DE, Wei WE, et al. Connecting clusters of COVID-19: an epidemiological and serological investigation [J]. *Lancet Infect Dis*, 2020, 20 (7): 809-815. DOI: 10. 1016/S1473-3099 (20) 30273-5.
- [21] Pollán M, Pérez-Gómez B, Pastor-Barriuso R, et al. Prevalence of SARS-CoV-2 in Spain (ENE-COVID): a nationwide, population-based seroepidemiological study [J]. *Lancet*, 2020, 396 (10250): 535-544. DOI: 10. 1016/S0140-6736 (20) 31483-5.
- [22] Mahajan A, Manchikanti L. Value and validity of coronavirus antibody testing [J]. *Pain Physician*, 2020, 23 (4S): S381-S390.
- [23] Zhao J, Yuan Q, Wang H, et al. Antibody responses to SARS-

- CoV-2 in patients with novel coronavirus disease 2019 [J]. Clin Infect Dis, 2020, 71 (16): 2027-2034. DOI: 10.1093/cid/ciaa344.
- [24] Tindale LC, Stockdale JE, Coombe M, et al. Evidence for transmission of COVID-19 prior to symptom onset [J/OL]. Elife, 2020, 9: e57149 (2020-06-22) [2021-04-21]. <http://doi.org/10.7554/eLife.57149>.
- [25] Lemieux JE, Siddle KJ, Shaw BM, et al. Phylogenetic analysis of SARS-CoV-2 in Boston highlights the impact of superspreading events [J/OL]. Science, 2021, 371(6529): eabe3261 (2020-12-10) [2021-04-21]. <https://doi.org/10.1126/science.abe3261>.
- [26] Chen PZ, Bobrovitz N, Premji Z, et al. Heterogeneity in transmissibility and shedding SARS-CoV-2 via droplets and aerosols [J/OL]. Elife, 2021, 10: e65774 (2021-04-16) [2021-04-21]. <https://doi.org/10.7554/eLife.65774>.
- [27] Goyal A, Reeves DB, Cardozo-Ojeda EF, et al. Viral load and contact heterogeneity predict SARS-CoV-2 transmission and super-spreading events [J/OL]. Elife, 2021, 10: e63537 (2021-02-23) [2021-04-21]. <https://doi.org/10.7554/eLife.63537>.
- [28] Johansson MA, Quandelacy TM, Kada S, et al. SARS-CoV-2 transmission from people without COVID-19 symptoms [J/OL]. JAMA Netw Open, 2021, 4(1): e2035057 (2021-01-07) [2021-04-21]. <https://doi.org/10.1001/jamanetworkopen.2020.35057>.
- (收稿日期:2021-04-21)
(本文编辑:蒋蔚娜)

· 读者 · 作者 · 编者 ·

2021 年本刊一些常用词汇可直接用缩写

2021 年本刊对一些大家都比较熟悉的常用词汇将允许直接用缩写,即第 1 次出现时,可以不标注中文,它们是:

AFP(甲胎蛋白)	HAART(高效抗反转录病毒治疗)	PBS(磷酸盐缓冲液)
AIDS(艾滋病)	HAV(甲型肝炎病毒)	PCR(聚合酶链反应)
ALT(丙氨酸转氨酶)	HBeAg(乙型肝炎核心抗原)	PET-CT(正电子发射计算机断层成像)
APTT(活化部分凝血活酶时间)	HBeAg(乙型肝炎 e 抗原)	PPD(精制结核菌素试验)
AST(天冬氨酸转氨酶)	HBsAg(乙型肝炎表面抗原)	PT(凝血酶原时间)
cccDNA(共价闭环环状脱氧核糖核酸)	HBV(乙型肝炎病毒)	PTA(凝血酶原活动度)
CDC(疾病预防控制中心)	HCC(肝细胞癌)	PVDF(聚偏二氟乙烯)
CHB(慢性乙型肝炎)	HCV(丙型肝炎病毒)	RR(相对危险度)
CHC(慢性丙型肝炎)	HDV(丁型肝炎病毒)	SDS-PAGE(十二烷基硫酸钠-聚丙烯酰胺凝胶电泳)
CK-MB(肌酸激酶同工酶)	HEV(戊型肝炎病毒)	TGF(转换生长因子)
CMV(巨细胞病毒)	HIV(人类免疫缺陷病毒)	Th(辅助性 T 淋巴细胞)
CRP(C 反应蛋白)	HR(风险比)	TLR(Toll 样受体)
CT(计算机断层成像)	HRP(辣根过氧化物酶)	TNF(肿瘤坏死因子)
CTL(细胞毒性 T 淋巴细胞)	H-E 染色(苏木精-伊红染色)	Treg(调节性 T 淋巴细胞)
DAB(二氨基联苯胺)	ICU(重症监护病房)	Tris-HCl(三羟甲基氨基甲烷盐酸盐)
DBil(直接胆红素)	IL(白细胞介素)	T-SPOT.TB(结核感染 T 淋巴细胞斑点试验)
DC(树突状细胞)	INR(国际标准化比值)	WHO(世界卫生组织)
dNTP(脱氧核苷三磷酸)	IPTG(异丙基-β-D-硫代半乳糖苷)	γ-GT(γ-谷氨酰转肽酶)
D-GalN(D-氨基半乳糖)	miRNA(微 RNA)	抗-HBe(乙型肝炎核心抗体)
EDTA(乙二胺四乙酸)	MRI(磁共振成像)	抗-HBe(乙型肝炎 e 抗体)
ELISA(酶联免疫吸附测定)	MSM(男男同性性行为者)	抗-HBs(乙型肝炎表面抗体)
ESR(红细胞沉降率)	NAAs[核苷(酸)类似物]	95%CI(95%可信区间)
FITC(异硫氰酸荧光素)	OR(比值比)	
GAPDH(甘油醛-3-磷酸脱氢酶)	PBMC(外周血单个核细胞)	