

# SARS-CoV-2 核酸复阳患者 临床特点及不同标本核酸检测结果分析

姜 芬, 丁 坤, 李绍先, 徐 军, 徐艳丽

**[摘要]** **目的** 了解 SARS-CoV-2 核酸复阳的 2019 新型冠状病毒肺炎 (coronavirus disease 2019, COVID-19) 患者临床特征, 为实行针对性管理提供参考依据。**方法** 分析 SARS-CoV-2 核酸复阳 COVID-19 患者的临床表现和实验室检查结果, 对该类患者住院期间和出院后呼吸道及粪便标本病毒核酸持续时间进行分析评估。**结果** 43 例患者中有 15 例在住院期间 SARS-CoV-2 核酸检测短暂转阴后又出现“复阳”(复阳组), 复阳比例为 34.9%, 均为普通型患者。与病毒核酸未出现复阳患者(未复阳组)相比, 复阳组在入院时多表现为轻度发热, 咳嗽持续时间更短, ESR、CRP、血清淀粉样蛋白 A 水平更低 ( $P$  均  $< 0.05$ ); 2 组患者鼻咽拭子标本病毒核酸初始转阴时间差异无统计学意义, 但与未复阳组相比, 复阳组鼻咽拭子病毒最长脱落时间显著延长, 痰液中病毒脱落时间显著延长, 粪便核酸阳性率更高 ( $P$  均  $< 0.05$ )。呼吸道标本病毒核酸复阳和粪便标本中病毒核酸持续阳性患者均未发现胸部 CT 较前改变。**结论** SARS-CoV-2 核酸复阳 COVID-19 患者多表现为轻症感染和病毒持续阳性的特征, 同时该类患者存在痰液标本病毒脱落时间延长和粪便标本病毒核酸持续阳性的特点, 因而对病毒核酸复阳患者应给予特别关注和更长时间的医学观察, 以预防和控制疫情的再次传播。

**[关键词]** 新型冠状病毒肺炎; 病毒核酸复阳; 病毒核酸检测; 粪便; 标本

**[中国图书资料分类号]** R446.1; R373.9; R331.55 **[文献标志码]** A **[文章编号]** 1007-8134(2021)01-0020-06

**DOI:** 10.3969/j.issn.1007-8134.2021.01.004

## Analysis of clinical characteristics of re-detectable SARS-CoV-2 nucleic acid positive patients and results of nucleic acid test in different specimens

JIANG Fen, DING Kun, LI Shao-xian, XU Jun, XU Yan-li\*

Health Management Centre, Yantai City Hospital for Infectious Diseases, 264001, China

\*Corresponding author, E-mail: xyl198811@126.com

**[Abstract]** **Objective** To understand the clinical characteristics of COVID-19 patients with re-detectable positive in SARS-CoV-2 nucleic acid test, and provide reference for the implementation of targeted management. **Methods** The clinical manifestations and laboratory test results of COVID-19 patients with re-detectable positive in SARS-CoV-2 nucleic acid test were analyzed. The duration of viral nucleic acid test in both respiratory tracts and fecal excretions in patients during hospitalization and after discharge was analyzed and evaluated. **Results** Among the 43 patients, 15 patients were tested positive in SARS-CoV-2 nucleic acid test after a negative result for a short time during hospitalization (positive group). The re-detectable positive rate was 34.9% and the severity of the disease was common type. Compared with patients without re-detectable viral nucleic acid positive test (non-positive group), patients in positive group showed mild fever, shorter duration of expectoration, lower levels of ESR, CRP and serum amyloid A protein ( $P < 0.05$ ). There was no difference between 2 groups in the initial negative conversion time of viral nucleic acid test in nasopharyngeal swab specimens, but the maximum shedding time in nasopharyngeal swabs was significantly prolonged. The virus shedding time in sputum was significantly prolonged, and the nucleic acid positive rate of fecal excretions was increased in patients of positive group, compared to non-positive group ( $P < 0.05$ ). No changes of chest CT were founded in the patients tested positive in viral nucleic acid test of respiratory tract specimens and continuously positive in fecal excretions. **Conclusions** Patients with re-detectable positive in SARS-CoV-2 nucleic acid test are predominantly manifested with mild infection and continuously positive of viral nucleic acid. At the same time, such patients have the characteristics of prolonged virus shedding time in sputum specimens and continuously positive of viral nucleic acid in fecal specimens. Therefore, special attention and longer medical observation should be given to patients with re-detectable positive of viral nucleic acid, so as to prevent and control the recurrence of the epidemic.

**[Key words]** COVID-19; re-detectable positive; viral nucleic acid test; feces; specimen

2019 新型冠状病毒肺炎 (coronavirus disease 2019, COVID-19) 疫情在全球 200 多个国家和地区持续暴发<sup>[1-2]</sup>, 病原体为严重急性呼吸综合征冠状病毒 2 (severe acute respiratory syndrome coronavirus 2, SARS-CoV-2), 属  $\beta$  冠状病毒<sup>[3]</sup>。

**[基金项目]** 烟台市科技计划项目 (2020YJGG010, 2020YD086)  
**[作者单位]** 264001, 烟台市奇山医院健康管理中心 (姜芬、徐军), 综合内科 (丁坤), 重症医学科 (李绍先), 感染性疾病科 (徐艳丽)

**[通信作者]** 徐艳丽, E-mail: xyl198811@126.com

是继中东呼吸综合征冠状病毒和严重急性呼吸综合征冠状病毒之后的第三种引起人类严重呼吸道疾病的人畜共患病冠状病毒, 也是近 20 年来第一种引发全球大流行的冠状病毒。

对潜伏期患者、无症状感染者 SARS-CoV-2 脱落和播散的研究<sup>[4-5]</sup>以及从粪便中持续检出 SARS-CoV-2 的报道引发了相关研究者对该感染性疾病管理控制的广泛关注<sup>[6-7]</sup>。某些 COVID-19 患者病毒核酸检测出现复阳现象, 尽管大多推测与检测灵

敏度有关<sup>[8]</sup>,但亦可能与病毒载量低或病毒脱落规律不同有关。据统计,在出院患者中病毒核酸检测在短暂连续2次或以上阴性后复阳的患者数占出院患者总数的21.4%<sup>[9]</sup>;此外,超过20.0%的患者在呼吸道标本病毒核酸转阴后,其粪便标本的病毒核酸检测仍呈阳性<sup>[10]</sup>,部分出院患者胃肠道标本中病毒核酸检测持续阳性<sup>[11]</sup>。推测SARS-CoV-2可能通过粪-口途径传播,增加了二次传播的风险,也解释了医院感染的原因,如何根据各类患者特征进行针对性管理和预防控制尤为重要。本研究对COVID-19出院患者鼻咽拭子和粪便标本病毒脱落时间进行随访,以评价复阳患者的临床特征和病毒转阴时间,以期对COVID-19患者管理控制提供针对性指导意见。

## 1 对象和方法

**1.1 对象** 收集2019年1月15日—2020年2月10日烟台市奇山医院收治的43例COVID-19确诊患者为研究对象。根据住院期间是否出现鼻咽拭子或痰液标本病毒核酸检测复阳,将患者分为复阳组( $n=15$ )与未复阳组( $n=28$ )。出院后隔离期间每4~7d复查鼻咽拭子和粪便标本病毒核酸,因患者咳嗽症状均已消失,遂出院随访未采集痰液标本。本研究符合1975年赫尔斯基宣言并经过医院伦理委员会审查同意。

**1.2 方法** 收集所有研究对象的一般资料及临床特征、实验室检查结果、治疗措施(包括抗病毒、免疫调节剂、呼吸支持、抗生素治疗等)、流行病学史资料以及病毒核酸检测结果。所有患者均按照国家卫生健康委员会发布的《新型冠状病毒肺炎诊疗方案(试行第七版)》<sup>[12]</sup>进行诊断和治疗;采用实时荧光反转录-聚合酶链反应(reverse transcriptase-polymerase chain reaction, RT-PCR)进行SARS-CoV-2核酸检测。

**1.3 相关定义及标准** 患者出院标准:①体温恢复正常3d以上(不使用皮质类固醇或退热剂);②呼吸道症状明显好转;③肺部影像学显示炎症明显吸收;④连续2次呼吸道标本SARS-CoV-2核酸检测阴性(采样时间间隔 $\geq 24$ h)。初始病毒核酸转阴时间:SARS-CoV-2核酸检测至少2次连续阴性结果中首次阴性的时间。病毒核酸复阳患者:在至少连续3次病毒核酸检测阴性后(采样时间间隔 $> 24$ h),再次出现病毒核酸阳性者。病毒最长脱落时间:从发病之日起至连续2次病毒核酸检测阴性之日为止,且在至少2周的随访期间未出现核酸检测阳性结果。其中,对于病毒核酸复阳患者,病毒最长脱落时间为从发病

之日起至随访期间最后一次SARS-CoV-2核酸检测呈阳性之日。间断阴性状态:连续2次或以上病毒核酸RT-PCR检测为阴性后病毒核酸复阳之前的状态,时间计算为从第1d核酸检测为阴性到连续阴性检测结束。实验室检测指标正常参考值:白细胞计数( $3.5 \sim 9.5$ ) $\times 10^9/L$ 、中性粒细胞计数( $1.8 \sim 6.3$ ) $\times 10^9/L$ 、淋巴细胞计数( $1.1 \sim 3.2$ ) $\times 10^9/L$ 、血小板计数( $125 \sim 350$ ) $\times 10^9/L$ 、CRP 0~5 mg/L、血清淀粉样蛋白A (serum amyloid A, SAA)  $< 10$  mg/L。

**1.4 标本采集** 采集患者鼻咽拭子、痰和粪便标本,并将样本存放于2~8℃的病毒转运介质中。痰液标本,鼓励患者严重咳嗽,将痰液收集到一次性无菌旋转盖取样杯中,加入2 ml蛋白酶K(1 g/L),30 min内进行病毒核酸检测;血清样本收集于血清分离管中进行离心操作。

**1.5 SARS-CoV-2 核酸检测** 使用QIAamp病毒核酸迷你试剂盒试剂(德国凯杰)提取和纯化核酸。使用SARS-CoV-2核酸检测试剂盒(中山大学达安基因,中国广州)进行RT-PCR检测,针对SARS-CoV-2基因组的Orflab区域和N基因,使用QuantStudio 5 RT-PCR系统(美国应用生物系统公司)。阳性定义为2次独立重复试验至少1次成功扩增,周期阈值为40。中间阴性RT-PCR结果持续 $< 3$  d或 $< 2$ 次连续试验视为无效或假阴性结果<sup>[9]</sup>。患者入院后,每隔1d采集鼻咽拭子标本和痰标本进行病毒核酸检测,直至患者符合出院标准。出院后每4~7d收集患者鼻咽拭子标本和粪便标本,进行病毒核酸检测。

**1.6 统计学处理** 采用SAS 9.4软件进行数据分析。符合正态分布的计量资料用 $\bar{x} \pm s$ 表示,组间差异比较采用 $t$ 检验;非正态分布计量资料以中位数和四分位数 $[M(P_{25}, P_{75})]$ 表示,组间比较采用Mann-Whitney  $U$ 检验。计数资料以例数(%)表示,组间比较采用 $\chi^2$ 检验或Fisher精确检验。统计学检验均为双侧检验,以 $P < 0.05$ 为差异具有统计学意义。

## 2 结 果

**2.1 一般特征** 43例患者中男性22例(51.2%),女性21例(48.8%),中位年龄47.0(37.0, 54.0)岁,入院时发病中位时间为3.0(2.0, 6.0)d,住院中位时间为25.0(19.0, 29.0)d,10例(23.3%)患者具有基础疾病史(高血压、糖尿病、支气管哮喘、溃疡性结肠炎、冠心病及贫血),5例(11.6%)患者为重症患者。所有患者均接受抗病毒药物(利托那韦/洛匹那韦)治疗;21例(48.8%)患者接

受经验性抗生素治疗；41例（95.3%）患者从入院开始接受吸入IFN治疗（8000 U，2喷/次，3次/d）；12例（27.9%）患者CD4淋巴细胞计数异常下降，接受胸腺肽皮下注射治疗（1.6 mg，2次/周）；8例（18.6%）患者接受氧疗；经治疗后所有患者均

完全康复。复阳组和未复阳组在年龄、性别、入院时发病时间、基础疾病史等方面差异均无统计学意义（ $P$ 均 $> 0.05$ ），复阳组患者住院时间更长（ $Z=0.425$ ， $P=0.016$ ）。未复阳组患者接受抗生素治疗比例高于复阳组（ $P < 0.05$ ）。详见表1。

表1 43例COVID-19患者的一般资料  
Table 1 General information of 43 COVID-19 patients

临床项目	复阳组 (n=15)	未复阳组 (n=28)	$\chi^2/Z$ 值	$P$ 值
年龄 (岁)	49.0(38.0, 57.0)	45.5(36.5, 53.5)	0.548*	0.583
性别 [例 (%)]			2.216	0.137
男性	10(66.7)	12(42.9)		
女性	5(33.3)	16(57.1)		
入院时发病时间 (d)	3.0(2.0, 6.0)	4.0(2.0, 7.0)	0.425*	0.671
住院时间 (d)	28.0(23.0, 36.0)	24.0(16.0, 27.0)	2.405*	0.016
基础疾病史 [例 (%)]	5(33.3)	5(17.9)	0.587	0.444
疾病严重程度 [例 (%)]				
普通型	15(100)	23(82.1)	/	0.145
重型	0(0)	5(17.9)	/	0.145
治疗 [例 (%)]				
利托那韦 / 洛匹那韦	15(100)	28(100)	-	-
抗生素	3(20.0)	18(64.3)	7.667	0.006
免疫调节剂				
IFN	14(93.3)	27(96.4)	/	1.000
胸腺肽	5(33.3)	7(25.0)	0.050	0.823
氧疗	0(0.0)	8(28.6)	3.548	0.060

注：\* .  $Z$  值；/ . 采用 Fisher 精确检验；- . 未做统计分析

**2.2 临床表现和实验室检查结果** 43例患者最常见的症状为咳嗽（88.4%）、咳痰（79.1%）和发热（76.7%），上述症状的中位持续时间分别为18.0（8.0，26.0）d、10.5（5.0，20.0）d和7.0（3.5，10.5）d；大约1/3的患者伴有胸痛、焦虑/失眠等症状。入院时实验室检查结果显示25.6%患者白细胞计数减少，20.9%患者淋巴细胞计数下降，34.9%患者CRP水平升高，20.9%患者SAA水平升高。与未复阳组相比，复阳组患者均为普通型，最高体温更低，咳嗽持续时间更短，ESR、CRP、SAA水平更低（ $P$ 均 $< 0.05$ ）。详见表2。

### 2.3 实验室检查

**2.3.1 呼吸道标本中 SARS-CoV-2 脱落时间** 43例患者鼻咽拭子和痰液标本中 SARS-CoV-2 核酸转阴的中位时间分别为15.5（13.0，23.0）d和24.0（14.0，31.0）d，鼻咽拭子短于痰液标本。虽然2组患者鼻咽拭子标本病毒核酸初始转阴时间差异无统计学意义，但复阳组鼻咽拭子标本病毒最长脱落时间显著延长，痰液标本中病毒脱落时间较未复阳组也显著延长，差异均具有统计学意义，详见表3。住院期间复阳组患者中以鼻咽拭子标本复阳比例较高为93.3%（14/15），痰液标本病毒核酸较少出现复阳现象，仅1例。

**2.3.2 粪便标本核酸检测结果及出院后随访** 本研究中共采集了10例患者住院期间的粪便标本并

进行 SARS-CoV-2 核酸检测，其中4例显示阳性，均为复阳组患者。更值得注意的是，这4例患者中，有3例在鼻咽拭子标本核酸检测结果转阴后粪便标本中仍能检测到病毒核酸。为进一步研究复阳患者病毒脱落模式，对康复患者鼻咽拭子和粪便样本病毒核酸进行追踪检测，发现共有7例患者治愈出院后经随访检测到病毒核酸阳性（5例粪便标本病毒核酸阳性，3例鼻咽拭子病毒核酸阳性），其中1例鼻咽拭子和粪便标本同时复阳。上述出院后随访病毒检测阳性者均为住院期间鼻咽拭子病毒复阳组患者，且患者粪便标本病毒核酸阳性持续时间最长可达出院后19 d。

**2.4 胸部 CT** 典型 COVID-19 患者胸部 CT 表现呈双肺多发斑片状磨玻璃影。本研究中所有患者出院时胸部 CT 表现均有改善，而呼吸道标本 SARS-CoV-2 核酸复阳和粪便标本中病毒核酸持续阳性患者均未发现胸部 CT 较前改变。

## 3 讨论

目前，SARS-CoV-2 核酸检测复阳现象被认为是 RT-PCR 检测假阴性的结果<sup>[11]</sup>，但尚未排除其他可能性。牛卫东等<sup>[13]</sup>的研究表明痰液标本的 SARS-CoV-2 核酸阳性检出率远远高于咽拭子标本和鼻拭子标本。病毒脱落通常被视作传染性的标志<sup>[14]</sup>，研究表明，非危重患者呼吸道标本中

表2 43例 COVID-19 患者的临床表现和实验室检查结果 [例 (%)]  
Table 2 Clinical manifestations and laboratory test results of 43 COVID-19 patients [cases (%)]

临床项目	复阳组 (n=15)	未复阳组 (n=28)	$\chi^2/Z$ 值	P 值
临床表现				
发热	11(73.3)	22(78.6)	0.000	0.993
最高体温 (°C)	37.8(37.5, 38.1)	38.4(37.9, 38.9)	2.414*	0.016
发热持续时间 (d)	8.0(7.0, 10.0)	6.5(3.0, 11.0)	0.602*	0.547
咳嗽	12(80.0)	26(92.9)	/	0.324
咳嗽持续时间 (d)	10.0(7.0, 20.0)	20.0(9.0, 26.0)	1.328*	0.184
咳痰	11(73.3)	23(82.1)	0.080	0.777
咳痰持续时间 (d)	5.0(2.0, 12.0)	17.0(7.0, 25.0)	2.841*	0.005
肌痛或疲劳	1(6.7)	6(21.4)	/	0.391
胸痛	4(26.7)	10(35.7)	0.069	0.793
焦虑 / 失眠	5(33.3)	9(32.1)	0.000	1.000
实验室检查				
白细胞计数 ( $\times 10^9/L$ )	4.8(4.1, 5.8)	4.4(3.6, 5.8)	1.127*	0.260
< 4	2(13.3)	9(32.1)	/	0.267
> 10	0(0.0)	1(3.8)	/	1.000
中性粒细胞计数 ( $\times 10^9/L$ )	3.1(2.6, 3.6)	2.4(2.1, 3.5)	1.742*	0.082
< 1.5	0(0)	0(0)	-	-
> 7.0	0(0)	0(0)	-	-
血小板计数 ( $\times 10^9/L$ )	222.5(191.0, 245.0)	212.0(179.0, 237.0)	0.542*	0.588
< 100	0(0)	1(3.8)	/	1.000
ESR	16.0(7.5, 25.0)	29.0(14.0, 49.0)	2.174*	0.030
异常	5(41.7)	10(66.7)	/	0.258
CRP(mg/L)	1.0(0.5, 1.9)	6.6(2.1, 14.0)	2.272*	0.023
> 5	2(15.4)	13(56.5)	/	0.033
SAA(mg/L)	0.5(0.4, 1.6)	6.3(1.2, 12.1)	2.428*	0.015

注: \*. Z 值; /. 采用 Fisher 精确检验; -. 未做统计分析

表3 43例 COVID-19 患者的病毒核酸检测 / 持续时间 (d)  
Table 3 Viral nucleic acid test/duration of 43 COVID-19 patients(d)

项目	复阳组 (n=15)	未复阳组 (n=28)	Z 值	P 值
鼻咽拭子				
初始转阴时间	14.0(11.0, 24.0)	16.0(13.0, 23.0)	0.434	0.664
最长脱落时间	28.0(25.0, 34.0)	16.0(13.0, 23.0)	3.721	0.000
间歇阴性时间	8.0(3.0, 11.0)	0.0(0.0, 0.0)	6.275	0.000
痰液				
初始转阴时间	31.0(27.0, 35.0)	17.0(7.0, 25.0)	3.637	0.000

SARS-CoV-2 脱落中位时间约为 18 ~ 20 d, 下呼吸道比上呼吸道标本病毒脱落时间更长<sup>[15-19]</sup>。另有报道称约 21.4% 的患者在连续 2 次 SARS-CoV-2 核酸检测结果转阴后出现复阳, 连续 3 次鼻咽拭子阴性的患者肺中仍然有 SARS-CoV-2 残留<sup>[9]</sup>。本研究中 34.9% 的患者在短暂的病毒核酸检测转阴后又复阳, 且与未复阳组患者相比, 该类患者多表现为轻度感染、轻度发热、咳痰时间短, 痰液标本中病毒脱落时间较上呼吸道标本更长, 粪便标本病毒核酸阳性率更高, 与上述研究结果吻合。有研究结果显示, 在患者肠道原位检测到病毒复制信号<sup>[20]</sup>或肠道高表达 SARS-CoV-2 感染所需受体<sup>[21]</sup>。根据本研究中病毒核酸复阳患者不同部位采集标本病毒清除时间、病毒持续脱落趋势特征, 推测胃肠道存在病毒受体的可能。有学者将患者病毒核酸检测复阳现象归因于取样、RT-PCR 检测

假阴性和核酸转阴时间延长等因素, 然而, 病毒感染在某些靶细胞潜伏或与相应受体反应的可能性并没有被排除, 这须要进一步研究病毒载量、分离测序病毒株等。

有研究报道, 较高病毒载量、上呼吸道较长的病毒脱落时间与疾病严重程度有关<sup>[14, 16, 22]</sup>。本研究尚未发现病毒脱落时间延长与疾病严重程度相关的证据, 恰恰相反, 本研究中复阳组患者更多表现为轻症, 且 5 例重症患者均未发生病毒核酸检测结果复阳的现象。考虑结论不一致的原因可能为多方面, 首先, 本研究中的复阳组并不能代表全部病毒清除延迟患者群体; 其次, 考虑慢性病毒脱落或病毒变异株产生<sup>[23-24]</sup>、机体适应性免疫应答变化等因素导致患者病毒核酸检测复阳或病毒清除延迟, 而与疾病严重程度无关。

最近从 COVID-19 患者粪便样本中分离得到 SARS-CoV-2 的研究证实, 该病毒可能通过胃肠道传播<sup>[25-28]</sup>, 其他研究也发现 57.1% 的病毒核酸检测复阳患者在其粪便样本中检测出 SARS-CoV-2 核酸, 且持续时间比呼吸道样本更长, 病毒载量峰值出现更晚<sup>[29-31]</sup>。本研究中也存在部分复阳患者在其呼吸道样本中几乎检测不到病毒核酸的情况下, 粪便标本依然呈现持续病毒核酸阳性, 且

无临床症状,与上述研究结果吻合,提示粪便标本病毒检测是判断患者出院和解除隔离的另一种可行性指标,特别是针对核酸检测复阳患者。另外,本研究中未发现粪便标本中病毒核酸检出率和持续时间与疾病严重程度、疾病进展的关系,与既往研究一致<sup>[32]</sup>,考虑可能与宿主免疫应答或胃肠道黏膜免疫有关<sup>[33]</sup>。

综上所述,SARS-CoV-2核酸复阳患者更可能表现为轻症感染,同时该类患者存在痰液标本病毒脱落延迟和粪便标本病毒核酸持续阳性的特点,因而对病毒核酸复阳患者应给予特别关注和更长时间的医学观察,以预防和控制疫情的再次传播。

当然,本研究也存在一定局限性,首先,本研究样本量较小,对COVID-19患者的治疗方案是经验性的,实施的药物干预特别是抗病毒药物和免疫调节剂对病毒排出的影响尚未确定被排除;其次,本研究未进行病毒载量和活病毒颗粒分离,不能从病毒核酸痕迹中得出具体的传染性结论;再次,未进行SARS-CoV-2的IgG或IgM抗体检测来描述不同标本阳性检测的精确时间窗。COVID-19作为一种新发传染病,我们对于SARS-CoV-2在临床特征等方面的认识尚有不足,仍须进一步持续跟踪探究,用以指导临床、预后判断和传播控制。

#### 【参考文献】

- [1] Li Q, Guan X, Wu P, *et al.* Early transmission dynamics in Wuhan, China, of novel coronavirus-infected pneumonia [J]. *N Engl J Med*, 2020, 382(13):1199-1207.
- [2] Chan JF, Yuan S, Kok KH, *et al.* A familial cluster of pneumonia associated with the 2019 novel coronavirus indicating person-to-person transmission: a study of a family cluster [J]. *Lancet*, 2020, 395(10223):514-523.
- [3] Zhou P, Yang XL, Wang XG, *et al.* A pneumonia outbreak associated with a new coronavirus of probable bat origin [J]. *Nature*, 2020, 579(7798):270-273.
- [4] Bai Y, Yao L, Wei T, *et al.* Presumed asymptomatic carrier transmission of COVID-19 [J]. *JAMA*, 2020, 323(14):1406-1407.
- [5] Zhang W, Cheng W, Luo L, *et al.* Secondary transmission of coronavirus disease from presymptomatic persons, China [J]. *Emerg Infect Dis*, 2020, 26(8):1924-1926.
- [6] Xu Y, Li X, Zhu B, *et al.* Characteristics of pediatric SARS-CoV-2 infection and potential evidence for persistent fecal viral shedding [J]. *Nat Med*, 2020, 26(4):502-505.
- [7] Cai J, Xu J, Lin D, *et al.* A case series of children with 2019 novel coronavirus infection: clinical and epidemiological features [J]. *Clin Infect Dis*, 2020, 146(1):e20201056. DOI: <https://doi.org/10.1542/peds.2020-1056>.
- [8] Lan L, Xu D, Ye G, *et al.* Positive RT-PCR test results in patients recovered from COVID-19 [J]. *JAMA*, 2020, 323(15):1502-1503.
- [9] Xiao AT, Tong YX, Zhang S, *et al.* False-negative of RT-PCR and prolonged nucleic acid conversion in COVID-19: rather than recurrence [J]. *J Med Virol*, 2020. DOI: 10.1002/jmv.25855.
- [10] Xiao F, Tang M, Zheng X, *et al.* Evidence for gastrointestinal infection of SARS-CoV-2 [J]. *Gastroenterology*, 2020, 158(6):1831-1833.
- [11] Wu J, Liu X, Liu J, *et al.* Coronavirus disease 2019 test results after clinical recovery and hospital discharge among patients in China [J]. *JAMA Netw Open*, 2020, 3(5):e209759. DOI:10.1001/jamanetworkopen.2020.9759.
- [12] 国家卫生健康委办公厅. 新型冠状病毒肺炎诊疗方案(试行第七版) [J]. 传染病信息, 2020, 33(1):1-6, 26.
- [13] 牛卫东, 段江洋, 蒋诗苑, 等. 咽拭子、鼻拭子、痰液中SARS-CoV-2核酸检测结果一致性及其检出率分析 [J]. 传染病信息, 2020, 33(4):307-311.
- [14] Xu K, Chen Y, Yuan J, *et al.* Factors associated with prolonged viral RNA shedding in patients with COVID-19 [J]. *Clin Infect Dis*, 2020, 71(15):799-806.
- [15] Wang L, Gao YH, Lou LL, *et al.* The clinical dynamics of 18 cases of COVID-19 outside of Wuhan, China [J]. *Eur Respir J*, 2020, 55:2000398. DOI: 10.1183/13993003.00398-2020.
- [16] Zhou F, Yu T, Du R, *et al.* Clinical course and risk factors for mortality of adult inpatients with COVID-19 in Wuhan, China: a retrospective cohort study [J]. *Lancet*, 2020, 395(10229):1054-1062.
- [17] Chu CM, Leung WS, Cheng VC, *et al.* Duration of RT-PCR positivity in severe acute respiratory syndrome [J]. *Eur Respir J*, 2005, 25(1):12-14.
- [18] Bin SY, Heo JY, Song MS, *et al.* Environmental contamination and viral shedding in MERS patients during MERS-CoV outbreak in South Korea [J]. *Clin Infect Dis*, 2016, 62(6):755-760.
- [19] Killerby ME, Biggs HM, Midgley CM, *et al.* Middle East respiratory syndrome coronavirus transmission [J]. *Emerg Infect Dis*, 2020, 26(2):191-198.
- [20] Qian Q, Fan L, Liu W, *et al.* Direct evidence of active SARS-CoV-2 replication in the intestine [J]. *Clin Infect Dis*, 2020. DOI: 10.1093/cid/ciaa925.
- [21] Zhang H, Kang Z, Gong H, *et al.* The digestive system is a potential route of 2019-nCoV infection: a bioinformatics analysis based on single-cell transcriptomes [J]. *BioRxiv*, 2020. DOI: 10.1101/2020.01.30.927806.
- [22] Liu Y, Yan LM, Wan L, *et al.* Viral dynamics in mild and severe cases of COVID-19 [J]. *Lancet Infect Dis*, 2020, 20(6):656-657.
- [23] Bok K, Green KY. Norovirus gastroenteritis in immunocompromised patients [J]. *N Engl J Med*, 2012, 367(22):2126-2132.
- [24] Sukhrie FH, Siebenga JJ, Beersma MF, *et al.* Chronic shedders as reservoir for nosocomial transmission of norovirus [J]. *J Clin Microbiol*, 2010, 48(11):4303-4305.
- [25] Xiao F, Tang M, Zheng X, *et al.* Evidence for gastrointestinal infection of SARS-CoV-2 [J]. *Gastroenterology*, 2020, 158(6):1831-1833.
- [26] Tomasetti C, Vogelstein B. Cancer etiology. Variation in cancer risk among tissues can be explained by the number of stem cell divisions [J]. *Science*, 2015, 347(6217):78-81.
- [27] Sanford JA, Nogiec CD, Lindholm ME, *et al.* Molecular transducers of physical activity consortium (MoTrPAC): mapping the dynamic responses to exercise [J]. *Cell*, 2020, 181(7):1464-1474.
- [28] Zang R, Castro MFG, Mccune BT, *et al.* TMPRSS2 and TMPRSS4 promote SARS-CoV-2 infection of human small intestinal enterocytes [J]. *Sci Immunol*, 2020, 5(47):eabc3582. DOI: 10.1126/sciimmunol.abc3582.
- [29] Holshue ML, DeBolt C, Lindquist S, *et al.* First case of 2019 novel coronavirus in the United States [J]. *N Engl J Med*, 2020, 382(10):929-936.
- [30] Zheng S, Fan J, Yu F, *et al.* Viral load dynamics and disease severity in patients infected with SARS-CoV-2 in Zhejiang Province, China, January-March 2020: retrospective cohort study [J]. *BMJ*, 2020, 369:m1443. DOI: 10.1136/bmj.m1443.

HBV 相关的肝细胞癌中发挥作用还有待于进一步深入研究<sup>[29]</sup>。

【参考文献】

- [1] 李元元, 周文靖, 靳婕华, 等. 慢性乙型肝炎新型治疗药物研究进展 [J]. 传染病信息, 2017, 30(4):197-202.
- [2] Umbach JL, Cullen BR. The role of RNAi and microRNAs in animal virus replication and antiviral immunity [J]. Genes Dev, 2009, 23(10):1151-1164.
- [3] Russo A, Potenza N. Antiviral effects of human microRNAs and conservation of their target sites [J]. FEBS Lett, 2011, 585(16):2551-2555.
- [4] Bartel DP. MicroRNAs: target recognition and regulatory functions [J]. Cell, 2009, 136(2):215-233.
- [5] Friedman RC, Farh KK, Burge CB, et al. Most mammalian mRNAs are conserved targets of microRNAs [J]. Genome Res, 2009, 19(1):92-105.
- [6] Sarkar N, Chakravarty R. Hepatitis B virus infection, microRNAs and liver disease [J]. Int J Mol Sci, 2015, 16(8):17746-17762.
- [7] Dai X, Zhang W, Zhang H, et al. Modulation of HBV replication by microRNA-15b through targeting hepatocyte nuclear factor 1 $\alpha$  [J]. Nucleic Acids Res, 2014, 42(10):6578-6590.
- [8] Livak KJ, Schmittgen TD. Analysis of relative gene expression data using real-time quantitative PCR and the 2 $^{-\Delta\Delta C_T}$  method [J]. Methods, 2001, 25(4):402-408.
- [9] Chen Y, Shen A, Rider PJ, et al. A liver-specific microRNA binds to a highly conserved RNA sequence of hepatitis B virus and negatively regulates viral gene expression and replication [J]. FASEB J, 2011, 25(12):4511-4521.
- [10] Zhang GL, Li YX, Zheng SQ, et al. Suppression of hepatitis B virus replication by microRNA-199a-3p and microRNA-210 [J]. Antiviral Res, 2010, 88(2):169-175.
- [11] Potenza N, Papa U, Mosca N, et al. Human microRNA hsa-miR-125a-5p interferes with expression of hepatitis B virus surface antigen [J]. Nucleic Acids Res, 2011, 39(12):5157-5163.
- [12] Qiu L, Fan H, Jin W, et al. miR-122-induced down-regulation of HO-1 negatively affects miR-122-mediated suppression of HBV [J]. Biochem Biophys Res Commun, 2010, 398(4):771-777.
- [13] Fan CG, Wang CM, Tian C, et al. miR-122 inhibits viral replication and cell proliferation in hepatitis B virus-related hepatocellular carcinoma and targets NDRG3 [J]. Oncol Rep, 2011, 26(5):1281-1286.
- [14] Wang CM, Wang Y, Fan CG, et al. miR-29c targets TNFAIP3, inhibits cell proliferation and induces apoptosis in hepatitis B virus-related hepatocellular carcinoma [J]. Biochem Biophys Res Commun, 2011, 411(3):586-592.
- [15] Zhang Z, Chen J, He Y, et al. miR-125b inhibits hepatitis B virus expression in vitro through targeting of the SCNN1A gene [J]. Arch Virol, 2014, 159(12):3335-3343.
- [16] Hu W, Wang X, Ding X, et al. MicroRNA-141 represses HBV replication by targeting PPARA [J]. PLoS One, 2012, 7(3):e34165.
- [17] Sarkar N, Panigrahi R, Pal A, et al. Expression of microRNA-155 correlates positively with the expression of Toll-like receptor 7 and modulates hepatitis B virus via C/EBP- $\beta$  in hepatocytes [J]. J Viral Hepat, 2015, 22(10):817-827.
- [18] Huang JY, Chou SF, Lee JW, et al. MicroRNA-130a can inhibit hepatitis B virus replication via targeting PGC1 $\alpha$  and PPAR $\gamma$  [J]. RNA, 2015, 21(3):385-400.
- [19] Geisler F, Strazzabosco M. Emerging roles of Notch signaling in liver disease [J]. Hepatology, 2015, 61(1):382-392.
- [20] Morell CM, Strazzabosco M. Notch signaling and new therapeutic options in liver disease [J]. J Hepatol, 2014, 60(4):885-890.
- [21] Wang Z, Kawaguchi K, Honda M, et al. Notch signaling facilitates hepatitis B virus covalently closed circular DNA transcription via cAMP response element-binding protein with E3 ubiquitin ligase-modulation [J]. Sci Rep, 2019, 9(1). DOI: 10.1038/s41598-018-38139-5.
- [22] Zhang HD, Sun DW, Mao L, et al. MiR-139-5p inhibits the biological function of breast cancer cells by targeting Notch1 and mediates chemosensitivity to docetaxel [J]. Biochem Biophys Res Commun, 2015, 465(4):702-713.
- [23] Li J, Li Q, Lin L, et al. Targeting the Notch1 oncogene by miR-139-5p inhibits glioma metastasis and epithelial-mesenchymal transition (EMT) [J]. BMC Neurol, 2018, 18(1). DOI: 10.1186/s12883-018-1139-8.
- [24] Hu HQ, Sun LG, Guo WJ. Decreased miRNA-146a in glioblastoma multiforme and regulation of cell proliferation and apoptosis by target Notch1 [J]. Int J Biol Markers, 2016, 31(3):270-275.
- [25] Mitchell PS, Parkin RK, Kroh EM, et al. Circulating microRNAs as stable blood-based markers for cancer detection [J]. Proc Natl Acad Sci U S A, 2008, 105(30):10513-10518.
- [26] Wang Y, Jiang L, Ji X, et al. Hepatitis B viral RNA directly mediates down-regulation of the tumor suppressor microRNA miR-15a/miR-16-1 in hepatocytes [J]. J Biol Chem, 2013, 288(25):18484-18493.
- [27] Zhang T, Zhang J, Cui M, et al. Hepatitis B virus X protein inhibits tumor suppressor miR-205 through inducing hypermethylation of miR-205 promoter to enhance carcinogenesis [J]. Neoplasia, 2013, 15(11):1282-1291.
- [28] Hayes CN, Akamatsu S, Tsuge M, et al. Hepatitis B virus-specific miRNAs and argonaute2 play a role in the viral life cycle [J]. PLoS One, 2012, 7(10):e47490.
- [29] Liu J, Liu S, Deng X, et al. MicroRNA-582-5p suppresses non-small cell lung cancer cells growth and invasion via downregulating Notch1 [J]. PLoS One, 2019, 14(6):e0217652.

(2020-11-06 收稿 2020-11-26 修回)  
(本文编辑 闫晶晶)

(上接第24页)

- [31] Cheung KS, Hung IF, Chan PP, et al. Gastrointestinal manifestations of SARS-CoV-2 infection and virus load in fecal samples from the Hong Kong cohort and systematic review and meta-analysis [J]. Gastroenterology, 2020, 159(1):81-95.
- [32] Han C, Duan C, Zhang S, et al. Digestive symptoms in COVID-19 patients with mild disease severity: clinical presentation, stool viral RNA testing, and outcomes [J]. Am J Gastroenterol, 2020, 115(6):916-923.
- [33] Lu B, Huang Y, Huang L, et al. Effect of mucosal and systemic immunization with virus-like particles of severe acute respiratory syndrome coronavirus in mice [J]. Immunology, 2010, 130(2):254-261.

(2020-08-19 收稿 2021-01-31 修回)  
(本文编辑 赵雅琳)