

doi:10.3969/j.issn.1006-4931.2020.09.008

乙酰半胱氨酸诱导排痰减少新型冠状病毒核酸检测假阴性2例

徐岩^{1,2}, 朱卫京^{1,2}, 东黎光^{1,2}, 向平超^{1,2△}

(1. 北京大学首钢医院, 北京 100144; 2. 北京市石景山区定点医院, 北京 100144)

摘要:目的 减少新型冠状病毒核酸检测的假阴性结果。方法 对2例新型冠状病毒肺炎(COVID-19)患者给予口服乙酰半胱氨酸诱导排痰,收集痰标本,采用荧光定量反转录-聚合酶链反应(RT-PCR)法检测病毒核酸。结果 病例1中5次咽拭子标本病毒核酸检测结果均为阴性,痰标本4次阴性、1次阳性;病例2中11次咽拭子标本病毒核酸检测结果均为阴性,痰标本5次阴性、6次阳性/可疑。结论 与咽拭子采集标本比较,以乙酰半胱氨酸口服诱导排痰采集痰标本可明显减少病毒核酸检测结果的“假阴性”,避免出院患者病毒核酸“复阳”现象的发生。

关键词:新型冠状病毒肺炎;病毒核酸检测;假阴性;咽拭子标本;痰标本;临床诊断

中图分类号:R184;R974⁺.1

文献标识码:A

文章编号:1006-4931(2020)09-0030-03

Reducing the False-Negative Results of Nucleic Acid Testing of Severe Acute Respiratory Syndrome Coronavirus 2 in Sputum by Oral Administration of Acetylcysteine: A Report of 2 Cases

XU Yan^{1,2}, ZHU Weijing^{1,2}, DONG Liguang^{1,2}, XIANG Pingchao^{1,2}

(1. Peking University Shougang Hospital, Beijing, China 100144; 2. COVID-19 Designated Hospital in Shijingshan District, Beijing, China 100144)

Abstract: Objective To reduce the false-negative results of nucleic acid testing(NAT) of severe acute respiratory syndrome coronavirus 2(SARS-CoV-2). **Methods** Two patients with coronavirus disease 2019(COVID-19) were treated with oral administration of acetylcysteine to induce sputum excretion. Sputum specimens were collected and SARS-CoV-2 nucleic acid was detected by real-time quantitative reverse transcription polymerase chain reaction(RT-PCR). **Results** In the first case, the NAT results of SARS-CoV-2 in 5 pharyngeal swab specimens were all negative, while the NAT results of SARS-CoV-2 in sputum specimens were negative for 4 times, positive for once. In the second case, the NAT results of SARS-CoV-2 in 11 pharyngeal swab specimens were all negative, while the NAT results of SARS-CoV-2 in sputum specimens were negative for 5 times, positive/suspicious for 6 times. **Conclusion** Compared with the pharyngeal swab specimens, the sputum specimens collected by oral administration of acetylcysteine can significantly reduce the false-negative of virus NAT results and avoid the virus NAT results of discharged patients become positive again.

Key words: coronavirus disease 2019; virus nucleic acid testing; false-negative; pharyngeal swab specimens; sputum specimens; clinical diagnosis

国家卫生健康委员会(简称国家卫健委)发布的试行第二版到第七版《新型冠状病毒肺炎诊疗方案》均将新型冠状病毒(SARS-CoV-2)核酸检测阳性或病毒基因测序结果与已知的SARS-CoV-2高度同源作为确诊标准^[1]。但临床SARS-CoV-2核酸检测过程中存在较高比例的“假阴性”问题^[2]。近期多个省疾病预防控制中心报道,多例已治愈出院半个月的新冠状肺炎(COVID-19)患者,复检时发现病毒核酸再度呈阳性^[3]。广东省疾病预防控制中心确认省内有14%的出院患者出现病毒核酸“复阳”现象。本研究中对2例普通型COVID-19患者采用乙酰半胱氨酸口服诱导排痰,采集痰标本,患者痰液中SARS-CoV-2核酸检测“假阴性”情况明显减少。现报道如下。

1 临床资料

1.1 病例1

患者,女,32岁,汉族,山东省冠县人,职员。因“发

热伴咳嗽6天”于2020年2月7日转入北京市石景山区COVID-19定点医院。1月26日,患者与已确诊COVID-19的亲属有密切接触史。2月1日开始出现发热,体温(T)最高38.5℃,伴咳嗽,无畏寒、寒战,无咳嗽,无头痛、咽痛,无胸闷、胸痛、呼吸困难等表现。2月4日,就诊于北京市朝阳区医院西院发热门诊。2月5日,咽拭子SARS-CoV-2核酸检测阳性,胸部CT示双肺多发斑片状磨玻璃密度灶(见图1),确诊“COVID-19(普通型)”。既往体健。

入院体格检查示T37.6℃、呼吸频率(R)20次/分、脉搏(P)96次/分、血压(BP)143/109 mmHg,血氧饱和度(SO₂)99%;双肺呼吸音粗。实验室检查,血常规示白细胞计数4.33×10⁹/L,中性粒细胞百分比56.5%,淋巴细胞百分比30.9%,淋巴细胞绝对值1.34×10⁹/L,血红蛋白141 g/L,血小板计数146×10⁹/L;C反应蛋白(CRP)15.3 mg/L,降钙素原(PCT)0.1 μg/L;肝肾功

第一作者:徐岩,女,博士研究生,主治医师,研究方向为糖尿病及脂质代谢,(电子邮箱)xuyan9250@163.com。

△通信作者:向平超,男,大学本科,硕士研究生导师,主任医师,研究方向为慢阻肺、哮喘、肺部感染、呼吸衰竭无创通气等呼吸道常见病与多发病的诊治,(电子信箱)xpcemail@163.com。

能示丙氨酸氨基转移酶 35 U/L, 天门冬氨酸氨基转移酶 23 U/L, 总胆红素 16.9 $\mu\text{mol/L}$, 直接胆红素 6.17 $\mu\text{mol/L}$, 总蛋白 68.5 g/L, 白蛋白 37 g/L, 肌酐 36.6 $\mu\text{mol/L}$; 凝血功能示凝血酶原时间 8.9 s, 活化部分凝血酶原时间 26.9 s, 纤维蛋白原 3.43 g/L, D-二聚体 0.31 mg/L; 酶学标志物肌酸激酶 79 U/L, 肌酸激酶同工酶 5 U/L, 乳酸脱氢酶 196 U/L, 肌红蛋白 14.4 $\mu\text{g/L}$, 肌钙蛋白 0.03 $\mu\text{g/L}$ 。

治疗经过: 单间隔离; 抗病毒, 阿比多尔片(0.2 g, 口服, 每日3次, 2月5日至12日); 抗感染, 盐酸莫西沙星片(0.4 g, 口服, 每日1次, 2月5日至8日), 头孢哌酮钠舒巴坦(3.0 g, 静脉滴注, 每日2次, 2月9日至15日), 头孢克肟分散片(0.2 g, 口服, 每日2次, 2月15日至17日); 诱导排痰, 2月17日加用乙酰半胱氨酸(0.2 g, 口服, 每日3次); 中药汤剂及对症支持治疗。

病程中 SARS-CoV-2 核酸检测结果见表1。2月25日胸部X线摄片示双肺斑片影明显吸收(见图2)。

表1 病例1 SARS-CoV-2 核酸检测结果

采样标本	2月17日	2月19日	2月24日	2月26日	2月27日
咽拭子	阴性	阴性	阴性	阴性	阴性
痰	阴性	阳性	阴性	阴性	阴性

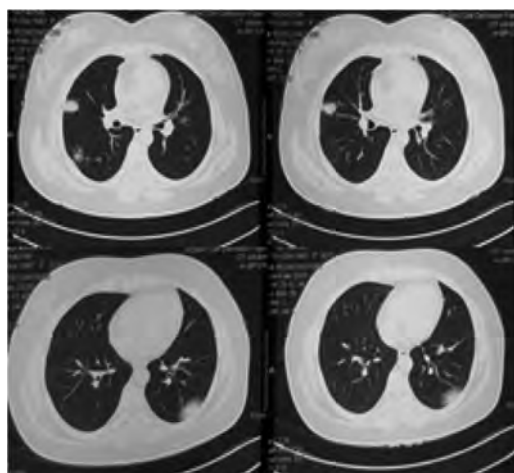


图1 胸CT(2月5日)



图2 胸片(左:2月17日;右:2月25日)

结合患者症状消失, 体温正常, 病灶基本吸收, 3次(间隔24 h)SARS-CoV-2 核酸检测阴性, 符合《新型冠状病毒肺炎诊疗方案(试行第六版)》出院标准, 经区专家组会诊, 准予出院。出院后2周、4周咽拭子和痰SARS-CoV-2 核酸检测均为阴性。

1.2 病例2

患者, 女, 26岁, 汉族, 内蒙古呼和浩特市人, 职员。因“发热伴咳嗽8天”于2020年2月7日转入北京市石景山区COVID-19定点医院。1月21日至26日, 患者有境外旅游史。1月31日, 开始出现发热, T最高38.3℃, 以夜间为主, 伴畏寒、关节酸痛、咽痛, 偶尔咳嗽, 咳黄痰, 无恶心、腹泻, 无气喘、呼吸困难等。2月3日, 就诊于北京市朝阳区医院西院发热门诊。2月4日, 咽拭子和鼻拭子SARS-CoV-2 核酸检测阳性, 胸部CT示右下肺炎症(见图3), 确诊“COVID-19(普通型)”。既往体健。

入院体格检查示T37.1℃, R20次/分, P102次/分, BP104/71 mmHg, SO298%; 神清语利, 咽红, 双侧扁桃体无红肿, 全身浅表淋巴结不大, 双肺呼吸音粗。实验室检查, 血常规示白细胞计数 $7.6 \times 10^9/\text{L}$, 中性粒细胞百分比64.3%, 淋巴细胞百分比26.4%, 淋巴细胞绝对值 $2.01 \times 10^9/\text{L}$, 血红蛋白115 g/L, 血小板计数 $225 \times 10^9/\text{L}$, CRP 30.3 mg/L, PCT 0.1 $\mu\text{g/L}$; 肝肾功能示丙氨酸氨基转移酶16 U/L, 天门冬氨酸氨基转移酶18 U/L, 总胆红素13.1 $\mu\text{mol/L}$, 直接胆红素5.29 $\mu\text{mol/L}$, 总蛋白65.5 g/L, 白蛋白35.3 g/L, 肌酐20.5 $\mu\text{mol/L}$; 凝血功能示凝血酶原时间8.7 s, 活化部分凝血酶原时间21.7 s, 纤维蛋白原5.5 g/L, D-二聚体0.47 mg/L; 酶学标志物示肌酸激酶127 U/L, 肌酸激酶同工酶12 U/L, 乳酸脱氢酶258 U/L, 肌红蛋白15.1 $\mu\text{g/L}$, 肌钙蛋白0.08 $\mu\text{g/L}$ 。

治疗经过: 单间隔离; 抗病毒, 阿比多尔片(0.2 g, 口服, 每日3次, 2月4日至11日); 抗感染, 盐酸莫西沙星片(0.4 g, 口服, 每日1次, 2月4日至8日), 头孢哌酮钠舒巴坦(3.0 g, 静脉滴注, 每日2次, 2月9日至16日), 头孢克肟分散片(0.2 g, 口服, 每日2次, 2月17日至20日); 诱导排痰, 2月17日加用乙酰半胱氨酸(0.2 g, 口服, 每日3次); 中药汤剂及对症支持治疗。

病程中 SARS-CoV-2 核酸检测结果见表2。3月11日, 胸部X线摄片示右下肺炎症明显吸收(见图4)。结合患者症状消失, 体温正常, 病灶基本吸收, 3次(间隔24 h)SARS-CoV-2 核酸检测阴性, 符合《新型冠状病毒肺炎诊疗方案(试行第六版)》出院标准, 经区专家组会诊, 准予出院。出院后2周、4周咽拭子和痰SARS-CoV-2 核酸检测均为阴性。

表2 病例2 SARS-CoV-2 核酸检测结果

采样标本	2月17日	2月19日	2月24日	2月26日	2月27日	2月29日	3月3日	3月5日	3月9日	3月10日	3月11日
咽拭子	阴性	阴性	阴性	阴性	阴性	阴性	阴性	阴性	阴性	阴性	阴性
痰	阴性	阳性	阴性	可疑	可疑	可疑	可疑	阳性	阴性	阴性	阴性

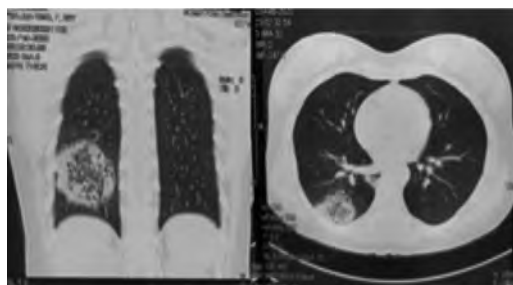


图3 胸CT(2月4日)



图4 胸片(左:2月9日;中:2月16日;右:3月11日)

2 讨论

2019年12月以来,COVID-19疫情的暴发引发了全世界的关注^[4]。目前,病毒核酸检测结果是确诊COVID-19的“金标准”^[5]。在解除隔离和出院标准中,将连续2次呼吸道病原核酸检测阴性(采样时间至少间隔24h)作为重要参照依据^[1]。此2例普通型COVID-19患者,采用口服乙酰半胱氨酸胶囊诱导排痰,与咽拭子比较,患者痰液中SARS-CoV-2核酸检测结果的“假阴性”明显减少,避免了出院患者出现核酸“复阳”现象。

SARS-CoV-2核酸检测采用荧光定量反转录-聚合酶链反应(RT-PCR)法^[6]。出院检测出现“假阴性”结果,最主要的影响因素是试剂盒灵敏度和采样标本,前者受试剂盒质量的影响,而采样标本病毒含量过低或核酸分解也可能导致检测结果“假阴性”。目前《新型冠状病毒肺炎诊疗方案(试行第七版)》对出院标准采样的要求为痰、鼻咽拭子等呼吸道样本。与鼻咽拭子标本比较,诱导痰标本阳性率高,目前尚无直接的循证医学证据解释其原因^[7]。

乙酰半胱氨酸诱导排痰的机制为,其分子中所含巯基能使痰液中糖蛋白多肽链的二硫键断裂,降低痰液黏度,刺激纤毛摆动,促进痰液排出,增加气道内黏液的清除能力^[8-9]。此2例患者均采用RT-PCR法检测病毒

核酸,发病早期均因咽拭子病毒核酸检测阳性而确诊COVID-19。随着病情进展,在抗病毒、抗感染治疗基础上加用乙酰半胱氨酸胶囊口服诱导排痰后,患者均诉痰液较前增多,且稀薄、易咳出,之后多次出现咽拭子病毒核酸检测阴性,而痰标本病毒核酸检测可疑/阳性。可见,采用乙酰半胱氨酸对多次咽拭子病毒核酸检测阴性的患者进行诱导排痰送检,明显提高了病毒核酸检测结果的阳性率。

综上所述,对于普通型COVID-19患者,尽早使用乙酰半胱氨酸诱导排痰,进行下呼吸道标本(如痰)病毒核酸检测,可明显提高阳性率,减少已“治愈”出院患者复检时核酸“复阳”现象,从而减少SARS-CoV-2传播扩散的机会,有利于疾病预后监测。

参考文献:

- [1] 国家卫生健康委办公厅,国家中医药管理局办公室. 关于印发新型冠状病毒肺炎诊疗方案(试行第七版)的通知[EB/OL]. (2020-03-04)[2020-03-12]. <http://www.nhc.gov.cn/yzygj/s7653p/202003/46c9294a7dfe4cef80dc7f5912eb1989.shtml>.
- [2] 复旦大学附属中山医院新冠肺炎诊治专家组,宋元林. 复旦大学附属中山医院新型冠状病毒肺炎疑似病例诊治方案(2020v.1)[J]. 中国临床医学,2020,27(1):13-15.
- [3] 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. doi:10.1001/jama.2020.2783.
- [4] 陈大明,赵晓勤,缪有刚,等. 全球冠状病毒研究态势分析及其启示[J]. 中国临床医学,2020,27(1):1-12.
- [5] 中华医学会检验医学分会.《新型冠状病毒肺炎病毒核酸检测专家共识》[J/OL]. 中华医学杂志,2020,100(00):E003-E003. DOI:10.3760/cma.j.issn.0376-2491.2020.0003.
- [6] CORMAN VM, LANDT O, KAISER M, et al. Detection of 2019 novel coronavirus (2019-nCoV) by real-time RT-PCR[J]. Euro Surveill, 2020, 25(3):2000045.
- [7] 廖华,陈荣昌,关文达,等. 慢性阻塞性肺疾病患者鼻部及下气道的鼻病毒检出率及载量比较[J]. 中华结核和呼吸杂志, 2014, 37(1):21-23.
- [8] ALDINI G, AHOMARE A, BARON G, et al. N-Acetylcysteine as an antioxidant and disulphide breaking agent: the reasons why[J]. Free Radic Res, 2018, 52(7):751-762.
- [9] SAMUNI Y, GOLDSTEIN S, DEAN OM, et al. The chemistry and biological activities of N-acetylcysteine[J]. Biochim Biophys Acta, 2013, 1830(8):4117-4129.

(收稿日期:2020-03-20)