

DOI: 10.13602/j.cnki.jcls.2020.06.01

新型冠状病毒 IgM/IgG 抗体在病程监测中的临床意义*

李闻, 郑宝璐, 于爱萍, 张维, 张咏梅, 刘广文, 刘小畅, 苏旭, 李晓燕(天津市疾病预防控制中心病原生物实验室, 天津 300011)

摘要:目的 评价新型冠状病毒(SARS-CoV-2) IgM/IgG 抗体检测(化学发光法)在新型冠状病毒肺炎(COVID-19)病程监测和转归方面的临床意义。方法 回顾性研究。收集 2020 年 1 月 20 日至 2020 年 3 月 1 日在天津市疾病预防控制中心核酸检测阳性的 COVID-19 确诊患者 88 例(115 例血清样本)作为疾病组,排除 COVID-19(核酸检测阴性)的其他疾病患者 245 例(245 例血清样本)作为对照组。用化学发光法检测 SARS-CoV-2 IgM 和 IgG 抗体。结果 SARS-CoV-2 IgM 抗体检测的敏感性、特异性分别为 90.91%、100%;SARS-CoV-2 IgG 抗体检测的敏感性、特异性分别为 88.64%、100%;IgM 和 IgG 抗体联合检测敏感性显著提高至 96.59%,特异性为 100%,与核酸检测的总符合率高达 99.10%。SARS-CoV-2 IgM 抗体水平在 COVID-19 病程中呈现先升高后降低的趋势,IgG 抗体水平随着病程的进展逐渐升高。结论 SARS-CoV-2 IgM 和 IgG 抗体化学发光法联合检测敏感性高,可作为 COVID-19 一种有效的辅助诊断,在病程监测和转归方面有一定的意义。

关键词:新型冠状病毒;新型冠状病毒肺炎;IgM 抗体;IgG 抗体

中图分类号:R446.5

文献标志码:A

Clinical significance of SARS-CoV-2 IgM/IgG antibodies in monitoring of COVID-19

LI Wen, ZHENG Baolu, YU Aiping, ZHANG Wei, ZHANG Yongmei, LIU Guangwen, LIU Xiaochang, SU Xu, LI Xiaoyan (Pathogen Biology Laboratory, Tianjin Center for Disease Control and Prevention, Tianjin 300011, China)

Abstract: Objective To evaluate the diagnostic value of severe acute respiratory syndrome coronavirus 2 (SARS-CoV-2) IgM/IgG antibodies (chemiluminescence assay) in monitoring the prognosis of Corona Virus Disease 2019 (COVID-19). **Methods** A retrospective study was performed. A total of 88 patients (115 serum samples) diagnosed as COVID-19 at Tianjin Center for Disease Control and Prevention from January 20, 2020 to March 1, 2020 were divided into disease group and 245 cases (245 serum samples) of the patients with other diseases excluding COVID-19 (negative nucleic acid test) were used as control group. SARS-CoV-2 IgM/IgG antibodies was detected by chemiluminescence immunoassay. **Results** The sensitivity and specificity of SARS-CoV-2 IgM antibody detection were 90.91% and 100% and those of IgG antibody were 88.64% and 100%, respectively. The sensitivity of combined detection for IgM and IgG antibodies significantly improved the sensitivity to 96.59% and the specificity of 100%. The total coincidence rate of the detection IgM/IgG with nucleic acid detection was as high as 99.10%. The level of SARS-CoV-2 IgM antibody showed an increased trend firstly and then decreased during the course of COVID-19, but the level of IgG antibody increased gradually with the progression of the disease. **Conclusion** The simultaneous detection of SARS-CoV-2 IgM and IgG antibody with chemiluminescence method displayed high sensitivity, so it could be used as an effective helpful diagnostic method of COVID-19 for monitoring prognosis of the disease.

Key words: severe acute respiratory syndrome coronavirus 2; Corona Virus Disease 2019; IgM antibody; IgG antibody

在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)》中,新型冠状病毒肺炎(COVID-19)的确诊标准在原有核酸检测的基础之上增加了抗体检测^[1]。理论上特异性 IgM 抗体升高通常提示急性感染,表明机体已经暴露于病原体,产生对急性感染的首次应答。IgM 抗体多在发病 3~5 d 后开始出现阳性,一般存在 2~3 周,可用于感染的早期筛查。特异性 IgG 抗体升高通常提示既往感染。IgG 抗体出现较 IgM 晚,可以存在较长

时间,恢复期 IgG 抗体滴度较急性期有 4 倍及以上增高^[2-3]。本研究基于链霉亲和素-磁微粒的间接法化学发光免疫分析技术,定量检测 COVID-19 患者血清/血浆样本中的新型冠状病毒(SARS-CoV-2) IgM 和 IgG 抗体,评估特异性 IgM 和 IgG 抗体的临床应用价值。

1 材料和方法

1.1 研究对象 收集 2020 年 1 月 20 日至 2020 年

* 基金项目:国家科技重大专项“传染病监测技术平台”项目(2017ZX10103007-002)。

作者简介:李闻,1981 年生,女,主管技师,硕士,从事病原生物检测工作。

通信作者:李晓燕,主任技师,博士,E-mail:xiaoyanli1291@163.com。

3月1日天津市疾病预防控制中心 333 例患者的血清样本(血清样本共 360 份),其中,疾病组包括 COVID-19 确诊患者 88 例(血清样本 115 份),男性 38 例,女性 50 例,平均年龄 40 岁;对照组 245 例(血清样本 245 份),男性 130 例,女性 115 例,平均年龄 37 岁。入组及排除标准:疾病组为核酸检测阳性;对照组为排除 SARS-CoV-2 感染的患者(核酸检测阴性)。

1.2 试剂与仪器 新型冠状病毒 IgM 和 IgG 抗体检测试剂(磁微粒化学发光法,天津丹娜生物公司),新型冠状病毒 2019-nCoV 核酸检测试剂盒(荧光 PCR 法,上海伯杰公司);SMART 6500 全自动化学发光测定仪(科斯迈公司),7500 FAST 型荧光定量 PCR 仪(ABI 公司)。

1.3 标本采集 以 COVID-19 确诊患者开始出现临床症状(发热或咳嗽)计为发病。采集不同病程血清样本,包括早期(发病后 1~7 d)血清样本 38 份,中期(发病后 8~14 d)血清样本 27 份,后期(发病 \geq 15 d)血清样本 50 份。其中有 25 例患者收集 2~3 个病程的血清样本进行 SARS-CoV-2 IgM 和 IgG 抗体的连续监测。

1.4 方法 用磁微粒化学发光法检测 SARS-CoV-2 IgM 和 IgG 抗体,检测的抗原位点是 SARS-CoV-2 核衣壳蛋白和棘突蛋白,按试剂盒说明书进行操作,每次实验均同时检测阳性质控品和阴性质控品。计算待测样本的指数(I)=待测样本发光强度值/(阳性质控品发光强度值的平均值 \times 0.2+阴性质控品发光强度值的平均值)。阳性质控品的 I 值为 4.0~5.5,如 I<1.0,则判定为阴性;如 I \geq 1.0,则判定为阳性。

1.5 统计学分析 用 SPSS 24.0 软件对资料进行正态性检验,用 GraphPad Prism 7.0 软件进行二项式数据拟合,计量资料组间比较采用秩和检验(Mann-Whitney U 检验)。以 $P<0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 SARS-CoV-2 IgM 和 IgG 抗体在 COVID-19 不同病程中的阳性率 SARS-CoV-2 IgM 和 IgG 抗体检测对处于 COVID-19 病程早期的确诊样本阳性率为 65.79% 和 52.63%,病程中期和后期的样本 IgM 和 IgG 抗体阳性率分别为 92.59%、88.89% 和 96.00%、98.00%,见表 1。

2.2 SARS-CoV-2 IgM 和 IgG 抗体及联合检测的临床检测性能 按照病例数统计分析抗体的临床检测

性能,同一受试者不同病程的多个样本仅取一次阳性结果进行统计时,IgM 和 IgG 抗体在 COVID-19 患者中检测的敏感性分别为 90.91%(80/88) 和 88.64%(78/88),特异性均为 100%。IgM 和 IgG 抗体联合检测敏感性和特异性可高达 96.59%(85/88) 和 100%,与核酸检测的总符合率为 99.10%(330/333)。

表 1 IgM 和 IgG 抗体检测在 COVID-19 不同病程中的阳性率

病程	n	IgM 抗体阳性 [n(%)]	IgG 抗体阳性 [n(%)]
早期(1~7 d)	38	25(65.79)	20(52.63)
中期(8~14 d)	27	25(92.59)	24(88.89)
后期(\geq 15 d)	50	48(96.00)	49(98.00)

2.3 SARS-CoV-2 IgM 和 IgG 抗体水平在不同病程间的比较 病程中期、后期 IgM、IgG 抗体水平(I 值)与早期相比,差异均有统计学意义(P 均 $<$ 0.01),中期、后期之间 IgG 抗体水平差异有统计学意义($P<$ 0.01),而中期和后期 IgM 抗体水平差异无统计学意义($P=0.0866$),见表 2。

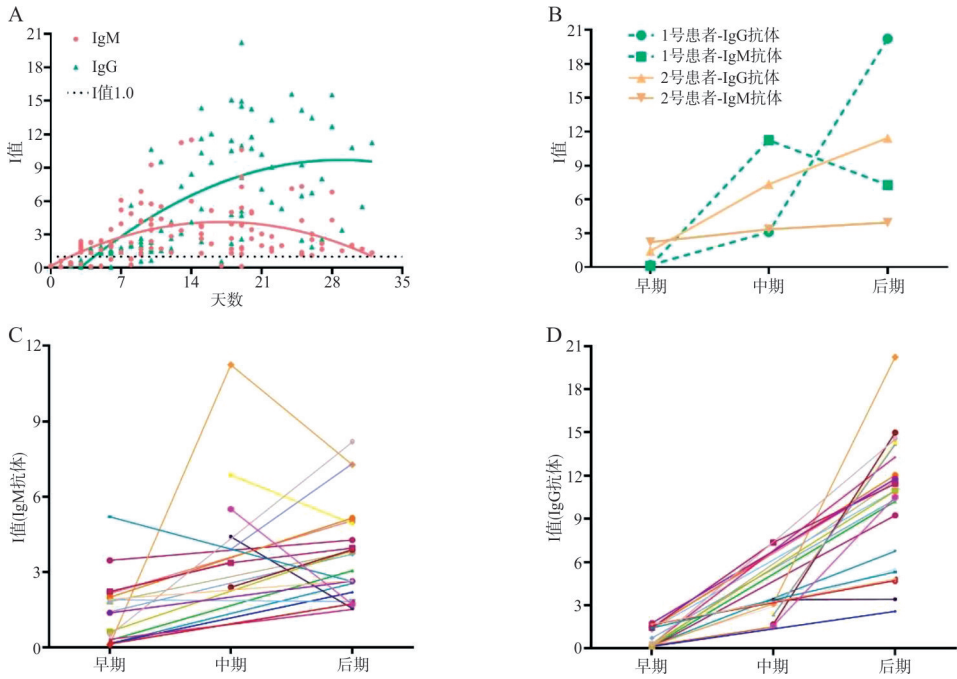
表 2 不同病程间 IgM 和 IgG 抗体水平的比较

病程	n	IgM 抗体水平	IgG 抗体水平
早期(1~7 d)	38	1.70 \pm 1.41	0.94 \pm 0.70
中期(8~14 d)	27	4.25 \pm 2.90	3.31 \pm 2.69
后期(\geq 15 d)	50	3.23 \pm 2.20	9.22 \pm 4.62

2.4 COVID-19 患者 SARS-CoV-2 IgM 和 IgG 抗体连续监测的临床价值 观察 COVID-19 患者 IgM 和 IgG 抗体水平动态变化,发现 SARS-CoV-2 IgM 抗体水平在患者 32 d 的病程中呈现先升高、后下降的趋势;而 IgG 抗体水平随着病程的发展逐渐升高,并长时间维持在一个较高的水平,见图 1A。

对 3 个不同病程均有采样的 2 例患者进行 IgM 和 IgG 抗体水平分析,1 号患者早期 IgM 和 IgG 抗体检测均为阴性,中期和后期为阳性,IgM 抗体水平在中期最高,后期下降,而 IgG 抗体水平在后期显著升高。2 号患者早期、中期、后期 IgM 和 IgG 抗体检测均为阳性,IgM 和 IgG 抗体水平均呈缓慢升高,在中期和后期 IgG 抗体水平均高于 IgM 抗体,见图 1B。

连续观察 25 例 COVID-19 患者 IgM 和 IgG 抗体水平随病程的变化趋势,7 例患者在中期和后期进行了 IgM 抗体的检测,其中有 4 例患者 IgM 抗体水平在病程后期相比于中期呈下降的趋势,见图 1C。25 例患者 IgG 抗体水平在病程后期相比于早期和中期均呈上升的趋势,见图 1D。



注:A, COVID-19 患者在病程的不同天数, SARS-CoV-2 IgM 和 IgG 抗体水平变化趋势; B, 2 例 COVID-19 患者在病程的早、中、后期 SARS-CoV-2 IgM 和 IgG 抗体水平变化趋势; C, 25 例 COVID-19 患者在病程的早、中、后期 SARS-CoV-2 IgM 抗体水平变化趋势; D, 25 例 COVID-19 患者在病程的早、中、后期 SARS-CoV-2 IgG 抗体水平变化趋势。

图 1 SARS-CoV-2 IgM 和 IgG 抗体连续监测的临床价值

3 讨论

徐万洲等^[4]研究 SARS-CoV-2 IgM 和 IgG 抗体对 COVID-19 检测的敏感性分别为 70.24% 和 96.10%, 特异性分别为 96.20% 和 92.41%, 抗体与核酸检测的总符合率为 88.03%。其中, 19 例核酸阴性但临床诊断的 COVID-19 患者中, 16 例 IgM 抗体检测阳性, 阳性率达 84.21%, 18 例 IgG 抗体检测阳性, 阳性率达 94.74%。由此可见, 抗体检测可以有效地弥补核酸检测的不足, 两者联合检测提高检出率。在本研究中有 4 例患者在发病后 1 周内同时进行核酸和抗体检测, 核酸检测均为阴性, 但 2 例患者 IgM 抗体检测阳性, 2 例患者 IgG 抗体检测阳性。随后 4 例患者又进行 1~3 次不等的核酸复测, 最后均核酸检测阳性, 确诊为 COVID-19。分析前期出现核酸多次检测阴性可能受检测窗口期、样本采集、运输、保存等因素影响。抗体联合检测可以有效地弥补核酸检测的局限性, 显著提高 COVID-19 患者检测的敏感性。

Zhao 等^[5]观察核酸和抗体检测在 COVID-19 不同病程的临床价值, 结果显示病程早期核酸检测的敏感性最高, 达 66.7%, 而抗体检测敏感性仅有 38.3%; 在病程中期, IgM 和 IgG 抗体检测的敏感性为 73.3% 和 54.1%, 高于核酸检测的敏感性 54.0%; 在病程后期, IgM 和 IgG 的敏感性分别为 94.3% 和

79.8%, 相比之下, 核酸检测的阳性率只有 45.5%。本研究与其一致, COVID-19 患者 SARS-CoV-2 IgM 抗体的阳性率在病程早期和中期为 65.79% 和 92.59%, 均高于 IgG 抗体阳性率 (52.63% 和 88.89%), 当 COVID-19 患者处于病程的后期时, IgG 阳性率显著升高, 达到 98.00%。

进一步分析不同病程患者 IgM 和 IgG 的抗体水平, 结果显示 IgM 抗体水平在病程早期和中期呈上升趋势, 在中期时 I 值最高 (4.25 ± 2.90), 当病程进入后期, IgM 抗体水平呈下降趋势, I 值为 3.23 ± 2.20 。而 IgG 抗体水平在病程早期、中期及后期呈逐渐升高的趋势, 尤其在病程的后期时 I 值最高为 9.22 ± 4.62 , 与早期 (0.94 ± 0.7) 相比呈现大于 4 倍以上升高。观察 COVID-19 患者 32 d 病程中 IgM 和 IgG 抗体水平的动态变化, 发现 SARS-CoV-2 IgM 抗体水平呈现先升高、后下降的趋势; 随着病程的发展 IgG 抗体水平逐渐升高, 并可长时间维持在一个较高的水平。这与机体免疫应答规律相一致: IgM 抗体先升高后降低, IgG 抗体出现晚于 IgM 抗体, 但可较长时间存在。3 个不同病程均有采样的 2 例患者抗体水平分析结果提示, 不同患者抗体产生可能存在差异, 1 号患者在病程早期无抗体产生, 此时核酸检测更有价值, 2 号患者在病程早期就产生抗体, 这可能因为患者临床症状不明显, 实际病程要长于主

诉病程,在入院时体内已产生抗体。本研究中有 4 例 COVID-19 患者 IgG 和 IgM 抗体检测始终为阴性,这可能与患者自身的免疫状态有关。COVID-19 患者伴有免疫缺陷或低下(长期使用免疫抑制剂)时,抗体的产生可能会受影响,这些患者的诊断需结合临床和其他诊断方法综合考虑^[6]。

目前,已获批的 SARS-CoV-2 IgM 和 IgG 抗体试剂盒主要包括胶体金法和化学发光法 2 种方法。武汉大学中南医院对化学发光法和胶体金法检测 SARS-CoV-2 特异性抗体进行了研究比较,发现化学发光法具有较高的临床特异性,能达到 100%^[7],这与本文的研究结果一致。

综上,SARS-CoV-2 IgM 和 IgG 抗体化学发光法联合检测敏感性高,可作为 COVID-19 有效的辅助诊断,弥补核酸检测的不足。抗体与核酸联合检测可显著提高 COVID-19 患者的检出率,降低漏诊率,在病程监测和转归方面具有重要意义。

4 参考文献

[1] 国家卫生健康委员会办公厅.新型冠状病毒肺炎诊疗方案(试行

第七版)[EB/OL].[2020-04-10].<http://www.nhc.gov.cn/yzygj/s7653p/202003/46c9294a7dfe4cef80dc7f5912eb1989.shtml>.

[2] 黄丹. 献血者血液样本核酸检测降低经血传播感染性疾病风险的效果分析[J]. 泰山医学院学报, 2017, 38(9): 1043-1044.

[3] Murat JB, Dard C, Fricker Hidalgo H, et al. Comparison of the Vidas system and two recent fully automated assays for diagnosis and follow-up of toxoplasmosis in pregnant women and newborns[J]. Clin Vaccine Immunol, 2013, 20(8): 1203-1212.

[4] 徐万洲, 李娟, 何晓云, 等. 血清 2019 新型冠状病毒 IgM 和 IgG 抗体联合检测在新型冠状病毒感染中的诊断价值[J]. 中华检验医学杂志, 2020, 43(3): 230-233.

[5] Zhao J, Yuan Q, Wang H, et al. Antibody responses to SARS-CoV-2 in patients of novel coronavirus disease 2019[J]. Clin Infect Dis, 2020, ciaa344.

[6] 陆海英, 霍娜, 王广发, 等. 影响 SARS 患者血清特异性 IgG 抗体产生的因素[J]. 世界华人消化杂志, 2004, 12(3): 225-227.

[7] 唐鹏, 赵自武, 刘颖娟, 等. 化学发光和胶体金法检测新型冠状病毒特异性抗体比较及其临床意义[J]. 武汉大学学报(医学版), 2020, 41(4): 517-520.

(收稿日期:2020-04-02)

(本文编辑:刘群)

· 读者 · 作者 · 编者 ·

《临床检验杂志》可直接使用缩略形式的常用词汇

对于以下医学检验工作者比较熟悉的常用词汇,本刊允许在论文撰写中直接使用其缩略语,可以不标注中文。

磷酸盐缓冲液(PBS)	白细胞介素(IL)	乙型肝炎表面抗原(HBsAg)
核糖核酸(RNA)	肿瘤坏死因子(TNF)	乙型肝炎 e 抗原(HBeAg)
脱氧核糖核酸(DNA)	干扰素(IFN)	抗 HBsAg 抗体(抗 HBs)
聚合酶链反应(PCR)	人类白细胞抗原(HLA)	抗 HBeAg 抗体(抗 HBe)
酶联免疫吸附试验(ELISA)	系统性红斑狼疮(SLE)	抗 HBcAg 抗体(抗 HBc)
免疫球蛋白 G(IgG)	类风湿关节炎(RA)	严重急性呼吸综合征(SARS)
免疫球蛋白 A(IgA)	人类免疫缺陷病毒(HIV)	红细胞(RBC)
免疫球蛋白 M(IgM)	甲型肝炎病毒(HAV)	白细胞(WBC)
免疫球蛋白 D(IgD)	乙型肝炎病毒(HBV)	血红蛋白(Hb)
免疫球蛋白 E(IgE)	丙型肝炎病毒(HCV)	