

论著·临床研究

doi:10.3969/j.issn.1671-8348.2021.18.024

网络首发 [https://kns.cnki.net/kcms/detail/50.1097.R.20210722.0938.002.html\(2021-07-22\)](https://kns.cnki.net/kcms/detail/50.1097.R.20210722.0938.002.html(2021-07-22))

不同类型新型冠状病毒肺炎患者血清 IgM、IgG 动态变化特征分析*

鲁雁秋¹,池祥波¹,王静²,孙凤¹,张露¹,陈耀凯^{1△}

(重庆市公共卫生医疗救治中心;1.感染科;2.检验科 400036)

[摘要] **目的** 分析并比较不同类型新型冠状病毒肺炎患者 IgM、IgG 动态变化特征,为新型冠状病毒肺炎患者的临床诊疗提供循证医学证据并辅助临床医生判断患者病情与病程。**方法** 对 105 例新型冠状病毒肺炎住院患者的血清 IgM 与 IgG 检查结果进行分析,将患者分为无症状感染者、轻型/普通型和重型/危重型 3 种类型,分析比较不同类型患者在入院期间 IgM 与 IgG 的变化规律。**结果** 入院时,105 例新型冠状病毒肺炎患者的血清 IgM 阳性率为 70.5%,IgG 阳性率为 74.3%。在 4 周的治疗期内,轻型/普通型患者血清 IgM、IgG 阳性率均在 80.0% 以上,重型/危重型患者血清 IgM、IgG 阳性率达 100.0%,而无症状感染者血清 IgM 在入院时阳性率为 56.1%,而后降低,到治疗 4 周时阳性率为 14.3%。轻型/普通型和重型/危重型患者 IgM、IgG 阳性率在治疗后的第 1、2 周高于无症状感染者,差异有统计学意义($P < 0.05$)。轻型/普通型、重型/危重型和无症状感染者在入院时、治疗 1、2、3、4 周血清 IgG、IgM 滴度比较,差异有统计学意义($P < 0.05$)。重型/危重型患者血清 IgM 滴度在入院时、治疗后 1、2、3、4 周高于无症状感染者,IgG 滴度在治疗后 1、2、3、4 周也高于无症状感染者,差异有统计学意义($P < 0.05$)。**结论** 不同类型的新型冠状病毒肺炎患者血清 IgM、IgG 结果有所差异,血清抗体检测可作为核酸检测的重要补充,但不可单独用于疾病诊断和社区筛查。

[关键词] 冠状病毒感染;肺炎;新型冠状病毒;新型冠状病毒肺炎;抗体**[中图法分类号]** R512.99 **[文献标识码]** A **[文章编号]** 1671-8348(2021)18-3170-04

Analysis of dynamic changes of serum IgM, IgG in patients with different types of COVID-19*

LU Yanqiu¹, CHI Xiangbo¹, WANG Jing², SUN Feng¹, ZHANG Lu¹, CHEN Yaokai^{1△}

(1. Department of Infectious Diseases; 2. Department of Laboratory Medicine, Chongqing Municipal Public Health Medical Treatment Center, Chongqing 400036, China)

[Abstract] **Objective** Analyze and compare the dynamic changes of IgM and IgG in patients with different types of corona virus disease 2019 (COVID-19), provide evidence-based medical evidence for the clinical diagnosis and treatment of patients with COVID-19, and assist clinicians in judging the patient's condition and course of disease. **Methods** Serum IgM and IgG data of 105 hospitalized patients with COVID-19 were collected and analyzed, and the patients were divided into three types: asymptomatic, mild/common and severe/critical, to analyze and compare the IgM and IgG of different types of patients during admission. **Results** At the time of admission, among 105 patients with COVID-19, the positive rate of serum IgM was 70.5% and the positive rate of IgG was 74.3%. During the 4-week treatment period, the positive rate of serum IgM and IgG in patients with mild/common type was more than 80.0%, the positive rate of serum IgM and IgG in severe/critical patients reached 100.0%, the positive rate of serum IgM in asymptomatic patients at the time of admission was 56.1%, which decreased and reached 14.3% by 4 weeks of treatment. The positive rate of IgM and IgG in mild/common and severe/critical patients at the first and second weeks after treatment were significantly higher than those in asymptomatic infections, there was statistical significance ($P < 0.05$). There were statistically significant differences in serum IgG and IgM titers in patients with mild/common, severe/critical

* 基金项目:重庆市新型冠状病毒感染肺炎疫情应急科技攻关专项(cstc2020jsex-fyzx0005);重庆市公共卫生医疗救治中心青年科研创新基金(19QNKYXM09)。作者简介:鲁雁秋(1990—),住院医师,本科,主要从事感染性疾病研究。△ 通信作者, E-mail: yaokaichen@hotmail.com。

and asymptomatic infections at the time of admission and 1,2,3 and 4 weeks of treatment ($P < 0.05$). The serum IgM titers in severe/critical patients were higher than those in asymptomatic infections at admission and 1,2,3 and 4 weeks after treatment, while IgG titers were also higher at 1,2,3 and 4 weeks after treatment, the difference was statistically significant ($P < 0.05$). **Conclusion** The results of serum IgM, IgG in different types of COVID-19 patients are different. Serum antibody testing can be used as an important supplement to nucleic acid testing, but cannot be used alone for disease diagnosis and community screening.

[Key words] coronavirus infections; pneumonia; severe acute respiratory syndrome coronavirus-2; coronavirus disease 2019; antibody

新型冠状病毒肺炎已成为影响全球的重大公共卫生事件^[1]。研究表明,新型冠状病毒抗体检测在新型冠状病毒肺炎的诊断中发挥着重要作用^[2]。多个研究均表明血清抗体检测可作为核酸检测的补充用于疾病早期诊断^[3-5]。虽然针对新型冠状病毒抗体的研究并不少见,但目前针对不同类型新型冠状病毒肺炎患者血清 IgM、IgG 特征的研究尚缺乏,不同类型的新型冠状病毒肺炎患者血清 IgM 与 IgG 是否存在差异尚不完全清楚。本文回顾性收集本院 105 例新型冠状病毒肺炎住院患者血清 IgM 与 IgG 资料,将患者分为无症状型、轻型/普通型和重型/危重型,分析不同类型新型冠状病毒肺炎患者 IgM、IgG 动态变化特征,以期明确血清抗体检测在不同时间点对不同类型新型冠状病毒肺炎患者的临床意义,为临床诊疗提供循证医学证据,辅助临床医生判断患者病情与病程,现报道如下。

1 资料与方法

1.1 一般资料

选取 2020 年 1—6 月本院收治的 105 例新型冠状病毒肺炎住院患者为研究对象。所有病例的新型冠状病毒肺炎诊断均符合《新型冠状病毒肺炎诊疗方案(试行第八版修订版)^[6]。105 例患者中男 56 例(53.3%),女 49 例(46.7%),年龄 7~77 岁,平均(42.3±15.9)岁,平均就诊时间(4.9±3.7)d,32 例(30.5%)有密切接触史。绝大多数患者有类流感症状,发热、咳嗽、乏力为主要临床表现,无症状感染者多为体检或社区筛查发现。本研究为回顾性研究,已

通过了医院医学伦理委员会批准(2020-003-01-KY)。

1.2 方法

通过查阅研究对象住院病历,收集人口学资料、临床表现、实验室检查、临床转归等信息,采用 Excel 2013 记录每个病例入院时、治疗后 1、2、3、4 周血清 IgM、IgG 定性及定量结果。将纳入病例分成 3 组,即轻型/普通型组、重型/危重型组和无症状组,比较 3 组不同时间点血清 IgM、IgG 的差异,分析不同类型新型冠状病毒肺炎患者血清 IgM、IgG 动态变化特征。

1.3 统计学处理

采用 SPSS19.0 软件进行数据分析,正态分布的计量资料以 $\bar{x} \pm s$ 表示,比较采用 t 检验;不符合正态分布的计量资料以 $M(Q1, Q3)$ 表示,比较采用 Wilcoxon 秩和检验;计数资料以频数或百分率表示,比较采用 χ^2 检验,以 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 不同时间点血清 IgG、IgM 阳性率的变化特征

105 例患者中,入院时血清 IgM 阳性率为 70.5% (74/105),血清 IgG 阳性率为 74.3% (78/105)。在 4 周的治疗期内,轻型/普通型患者血清 IgM、IgG 阳性率均在 80.0% 以上,重型/危重型患者血清 IgM、IgG 阳性率达 100.0%,而无症状感染者血清 IgM 在入院时阳性率为 56.1%,而后降低,到治疗 4 周时阳性率为 14.3%。轻型/普通型和重型/危重型患者 IgM、IgG 阳性率在治疗后的第 1、2 周高于无症状感染者,差异有统计学意义($P < 0.05$),见表 1、2。

表 1 不同时间点血清 IgM 阳性率的动态变化(n)

| 时间 | 轻型/普通型(n=44) | | | | 重型/危重型(n=20) | | | | 无症状感染者(n=41) | | | | χ^2 | P |
|--------|--------------|----|----|-------|--------------|----|----|--------|--------------|----|----|-------|----------|-------|
| | 阳性 | 阴性 | NA | 阳性率 | 阳性 | 阴性 | NA | 阳性率 | 阳性 | 阴性 | NA | 阳性率 | | |
| 入院时 | 34 | 10 | 0 | 77.3% | 17 | 3 | 0 | 85.0% | 23 | 18 | 0 | 56.1% | 6.7 | 0.04 |
| 治疗 1 周 | 21 | 1 | 22 | 95.5% | 20 | 0 | 0 | 100.0% | 15 | 19 | 7 | 68.2% | 50.6 | <0.01 |
| 治疗 2 周 | 23 | 1 | 20 | 95.8% | 17 | 0 | 3 | 100.0% | 13 | 18 | 10 | 56.5% | 35.7 | <0.01 |
| 治疗 3 周 | 13 | 2 | 29 | 86.7% | 8 | 0 | 12 | 100.0% | 9 | 8 | 24 | 27.3% | 7.9 | 0.08 |
| 治疗 4 周 | 13 | 3 | 28 | 81.3% | 3 | 0 | 17 | 100.0% | 5 | 6 | 30 | 14.3% | 7.2 | 0.11 |

NA:缺少数据;阳性率=阳性病例数/(总数-NA)×100%。

2.2 不同时间点血清 IgG、IgM 滴度的变化特征

轻型/普通型、重型/危重型和无症状感染者在入院时、治疗 1、2、3、4 周血清 IgG、IgM 滴度比较, 差异有统计学意义($P < 0.05$)。重型/危重型血清 IgM 滴

度在入院时、治疗后 1、2、3、4 周高于无症状感染者, IgG 滴度在治疗后 1、2、3、4 周也高于无症状感染者, 差异有统计学意义($P < 0.05$), 见表 3、4。

表 2 不同时间点血清 IgG 阳性率的动态变化(n)

| 时间 | 轻型/普通型($n=44$) | | | | 重型/危重型($n=20$) | | | | 无症状感染者($n=41$) | | | | χ^2 | P |
|--------|------------------|----|----|-------|------------------|----|----|--------|------------------|----|----|-------|----------|-------|
| | 阳性 | 阴性 | NA | 阳性率 | 阳性 | 阴性 | NA | 阳性率 | 阳性 | 阴性 | NA | 阳性率 | | |
| 入院时 | 32 | 11 | 1 | 74.4% | 13 | 7 | 0 | 65.0% | 33 | 8 | 0 | 80.5% | 3.3 | 0.52 |
| 治疗 1 周 | 19 | 2 | 23 | 90.5% | 20 | 0 | 0 | 100.0% | 27 | 7 | 7 | 79.4% | 28.9 | <0.01 |
| 治疗 2 周 | 22 | 1 | 21 | 95.7% | 17 | 0 | 3 | 100.0% | 25 | 6 | 10 | 80.6% | 13.2 | 0.01 |
| 治疗 3 周 | 13 | 1 | 30 | 92.9% | 8 | 0 | 12 | 100.0% | 15 | 2 | 24 | 88.2% | 1.9 | 0.79 |
| 治疗 4 周 | 13 | 3 | 28 | 81.3% | 3 | 0 | 17 | 100.0% | 9 | 1 | 31 | 90.0% | 3.5 | 0.47 |

NA: 缺少数据; 阳性率 = 阳性病例数 / (总数 - NA) \times 100%。

表 3 不同时间点血清 IgM 滴度的动态变化 [$M(Q1, Q3)$]

| 时间 | 轻型/普通型($n=44$) | 重型/危重型($n=20$) | 无症状感染者($n=41$) | P |
|--------|-------------------|--------------------|------------------|-------|
| 入院时 | 2.9(1.17, 14.1) | 8.3(4.0, 51.3) | 1.3(0.4, 4.3) | <0.01 |
| 治疗 1 周 | 36.2(15.0, 169.1) | 90.3(30.6, 270.0) | 0.9(0.3, 3.3) | <0.01 |
| 治疗 2 周 | 59.4(1.9, 260.3) | 159.6(51.2, 324.7) | 0.7(0.3, 3.5) | <0.01 |
| 治疗 3 周 | 15.9(0.2, 71.7) | 76.2(32.3, 132.3) | 1.1(0.4, 2.1) | <0.01 |
| 治疗 4 周 | 4.3(1.0, 15.7) | 27.8(8.9, —) | 0.6(0.3, 2.8) | 0.01 |

—: 数据太少, 无法得出。

表 4 不同时间点血清 IgG 滴度的动态变化 [$M(Q1, Q3)$]

| 时间 | 轻型/普通型($n=44$) | 重型/危重型($n=20$) | 无症状感染者($n=41$) | P |
|--------|------------------|---------------------|------------------|-------|
| 入院时 | 2.9(43.0, 0.9) | 2.1(0.9, 35.3) | 6.3(1.7, 11.8) | 0.79 |
| 治疗 1 周 | 11.9(13.0, 2.1) | 142.7(3.7, 372.6) | 4.4(1.4, 17.1) | 0.01 |
| 治疗 2 周 | 124.7(17.0, 7.3) | 292.4(97.5, 514.4) | 4.8(1.7, 14.5) | <0.01 |
| 治疗 3 周 | 159.7(6.0, 5.5) | 210.6(135.6, 544.7) | 6.9(1.9, 13.9) | <0.01 |
| 治疗 4 周 | 27.1(13.0, 8.3) | 179.6(179.6, —) | 7.7(2.7, 15.2) | 0.02 |

—: 数据太少, 无法得出。

3 讨论

血清抗体检测取样方便、操作简单, 研究表明血清 IgM、IgG 抗体检测的灵敏度和特异度均能达到约 90%^[3-4, 7-9], 可作为病毒核酸检测的重要补充方法^[10]。但不同类型新型冠状病毒肺炎患者抗体检测是否存在差异, 尚不清楚。

本研究对 105 例不同类型新型冠状病毒肺炎患者的血清 IgM、IgG 抗体结果进行了为期 4 周的动态观察。结果显示, 105 例确诊新型冠状病毒肺炎患者在入院时血清 IgM、IgG 阳性率均超过 50%, 表明血清抗体检测在疾病早期对诊断具有重要补充意义, 这与既往多个研究结论类似^[2, 11-13]。但笔者发现, 在 4 周的治疗期内, 轻型/普通型患者血清 IgM、IgG 阳性率均可达到 90% 左右, 重型/危重型可达 100.0%, 而无症状感染者血清 IgM 阳性率常低于 50%, 血清 IgG

阳性率约为 80%。这说明不同类型新型冠状病毒肺炎患者之间抗体反应存在明显差异。其中, 无症状感染者血清 IgM 阳性率在入院时、治疗 1、2 周的阳性率均明显低于轻型/普通型和重型/危重型患者, 差异有统计学意义($P < 0.05$)。而 IgM 检测是诊断急性感染的重要手段, 本研究结果显示在疾病早期, 绝大多数有症状的患者(包括轻型/普通型和重型/危重型)血清 IgM 均可被检测到, 而对于无症状感染者而言, 血清 IgM 几乎在各个时间点的阳性率都低于 70%, 这意味着可能有超过 30% 的无症状感染者存在巨大的漏诊风险, 此类无症状人群或将成为重要传播源导致疾病进一步扩散, 加大了新型冠状病毒肺炎防控难度。所以核酸检测仍是筛查诊断的第一首选, 抗体检测可作为补充手段之一具有一定参考价值, 但不可单独用于社区筛查和早期诊断。

本研究还发现,轻型/普通型患者、重型/危重型患者和无症状感染者的血清 IgM、IgG 抗体滴度存在明显差异,重型/危重型血清 IgM 滴度在入院时、治疗后 1、2、3、4 周高于无症状感染者,IgG 滴度在治疗后 1、2、3、4 周也高于无症状感染者,差异有统计学意义 ($P < 0.05$)。这表明新型冠状病毒肺炎患者体内抗体反应因临床表现和疾病严重程度不同而不同,有症状的患者抗体反应较强而无症状感染者抗体反应较弱,且疾病程度越重抗体反应越强,这与宋云等^[14]、LEE 等^[15]、王玉珀等^[16]研究结果类似。一方面,这说明对于有症状的新型冠状病毒肺炎患者而言,特别是重型/危重型患者,即使是临床症状得到了有效缓解,体内特异性 IgM、IgG 抗体仍可持续存在,出院时机需综合考虑核酸检测结果和血清抗体检测结果谨慎选择,即使达到了出院标准(连续 2 次核酸检测阴性)仍需隔离观察一段时间在血清抗体检测结果(尤其是血清 IgM 结果)转阴后方可解除隔离。另一方面,无症状感染者由于体内抗体反应较弱,血清抗体检测出现假阴性的可能性较大。不仅如此,LEE 等^[15]研究发现,有症状且有新型冠状病毒 IgM 抗体的患者与无症状且无新型冠状病毒 IgM 抗体的患者相比,新型冠状病毒核酸检测结果阳性的持续时间更短。这提示,无症状感染者虽然症状较轻、早期 IgM 抗体检测多呈阴性、中后期 IgG 抗体检测阳性率可达 80% 左右,但核酸检测可能持续阳性,是潜在的重要传播源,需加强对这类患者的隔离与监控以减少疾病传播。

综上所述,针对不同类型的新型冠状病毒肺炎患者而言,血清抗体检测的价值有所差异,对于有症状的新型冠状病毒肺炎患者,尤其是重型/危重型患者而言,抗体反应不仅对诊断具有重要补充意义,且对辅助判断疾病病程及预后也有重要意义;但对于无症状感染者而言,抗体检测灵敏度和特异度仍有不足,假阴性风险较大,只能作为核酸检测的重要补充手段,在疾病的诊疗过程中具有一定参考价值。

参考文献

[1] Coronavirus disease 2019 (COVID-19) situation report: 86 [EB/OL]. [https://www.who.int/publications/i/item/coronavirus-disease-2019-\(covid-19\)](https://www.who.int/publications/i/item/coronavirus-disease-2019-(covid-19)).

[2] 李晖,李咏茵,张志高,等. 2019 新型冠状病毒抗体胶体金检测方法的建立与临床性能评价[J]. 中华传染病杂志,2020,38(3):139-144.

[3] XIANG F, WANG X, HE X, et al. Antibody detection and dynamic characteristics in patients with coronavirus disease 2019 [J]. Clin Infect Dis, 2020, 71(8): 1930-1934.

[4] LING Z, CHUAN J, BO G, et al. Detection of serum IgM and IgG for COVID-19 diagnosis [J]. Sci China Life Sci, 2020, 63(5): 777-780.

[5] TO K K, TSANG O T, WAI-SHING L, et al. Temporal profiles of viral load in posterior oropharyngeal saliva samples and serum antibody responses during infection by SARS-CoV-2: an observational cohort study [J]. Lancet Infect Dis, 2020, 20(5): 565-574.

[6] 国家卫生健康委办公厅, 国家中医药管理局办公室. 新型冠状病毒肺炎诊疗方案(试行第八版修订版) [EB/OL]. http://www.gov.cn/zhengce/zhengceku/2021-04/15/content_5599795.htm.

[7] 邹明园, 吴国球. 抗原交叉反应对新型冠状病毒血清特异性抗体检测的影响[J]. 临床检验杂志, 2020, 38(3): 161-163.

[8] 田鹏鹏, 王娴默, 伍嘉豪, 等. 新型冠状病毒特异性 IgM/IgG 抗体检测的临床应用价值[J]. 临床检验杂志, 2020, 38(4): 244-247.

[9] 莫展, 余莉华, 冉季于, 等. 2019 冠状病毒病患者血清 IgM 和 IgG 动态变化趋势分析[J]. 中国感染与化疗杂志, 2020, 20(6): 634-637.

[10] 王俊丹, 叶菊凤, 伍梓健, 等. 血清 IgG 和 IgM 抗体对新型冠状病毒肺炎诊断价值的 Meta 分析 [J]. 实用医学杂志, 2020, 36(18): 2459-2464.

[11] 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.

[12] 梁颖, 曾斯敏, 刘婷, 等. 病毒特异性抗体检测在新型冠状病毒肺炎诊断中的应用价值 [J]. 武汉大学学报(医学版), 2020, 41(5): 693-696.

[13] 王晨, 周乙华, 杨慧霞. 如何根据特异性 IgM 和 IgG 评价新型冠状病毒宫内垂直传播 [J]. 中华围产医学杂志, 2020, 23(4): 217-219.

[14] 宋云, 毋碧聪, 卢世栋, 等. 新型冠状病毒肺炎患者血清 IgM 和 IgG 抗体动态变化分析 [J]. 中华微生物学和免疫学杂志, 2021, 41(6): 417-422.

[15] LEE Y L, LIAO C H, LIU P Y, et al. Dynamics of anti-SARS-Cov-2 IgM and IgG antibodies among COVID-19 patients [J]. J Infect, 2020, 81(2): e55-58.

[16] 王玉珀, 任丽萍, 张明霞. 新型冠状病毒 IgM 和 IgG 抗体检测结果分析及抗体数值变化监测 [J]. 中国药物与临床, 2021, 21(6): 1021-1022.