

三种化学发光法检测新型冠状病毒 (SARS-CoV-2) 抗体试剂盒的临床应用评价

胡纪文, 王恩运, 阚丽娟, 豆小文, 赖袖霞, 徐莎, 姜瑞伟, 张秀明

(深圳市罗湖医院集团医学检验中心, 广东深圳 518001)

摘要:目的 评价三种新型冠状病毒 (SARS-CoV-2) 抗体化学发光试剂盒的检测性能, 研究 SARS-CoV-2 抗体检测的临床应用价值。方法 采用 37 例临床确诊新型冠状病毒肺炎 (COVID-19) 患者恢复期血清样本和 100 例对照患者血清样本, 对三个不同厂家的化学发光新型冠状病毒抗体检测试剂盒进行评估。绘制 ROC 曲线分析三种试剂的检测性能。利用 Kappa 统计分析三种试剂的检测一致性。结果 对于 IgM 抗体检测, 试剂 A 和试剂 B 具有非常好的检测性能, 尤其是试剂 B 性能最优, 临床敏感度为 56.76%, 临床特异度为 99%; 对于 IgG 抗体检测, 三种试剂均具有非常好的检测性能, 三种试剂的临床特异度均为 97.00%, 而试剂 C 的临床敏感度最高, 为 97.29%。对于 IgM 抗体检测, 试剂 A 与试剂 B 检测结果具有中度一致性 ($Kappa=0.508, P<0.05$), 试剂 C 与试剂 B 检测结果仅具有微弱一致性 ($Kappa=0.065, P \geq 0.05$); 对于 IgG 抗体检测, 试剂 A 与试剂 C 检测结果具有高度一致性 ($Kappa=0.654, P<0.05$), 试剂 A 与试剂 B 检测结果为弱一致性 ($Kappa=0.102, P \geq 0.05$)。结论 三种化学发光法 SARS-CoV-2 IgM 和 IgG 抗体检测试剂盒均具有一定的临床敏感度和特异度, 但各厂家产品的检出一致性相差较大, 因此产品性能的标准化和工艺标准化亟待解决。

关键词: 新型冠状病毒; 化学发光免疫分析法; 抗体检测; 性能评价

中图分类号: R373.19; R446 文献标识码: A 文章编号: 1671-7414 (2020) 04-100-06

doi:10.3969/j.issn.1671-7414.2020.04.025

Evaluation of Clinical Application of Three Chemiluminescence Detection Kits for Detection of Novel Coronavirus (SARS-CoV-2) Antibody

HU Ji-wen, WANG En-yun, KAN Li-juan, DOU Xiao-wen, LAI You-xia, XU Sha, JIANG Rui-wei, ZHANG Xiu-ming

(Medical Laboratory Center, Shenzhen Luohu Hospital Group, Guangdong Shenzhen 518001, China)

Abstract: Objective To evaluate the performance of three kinds of chemiluminescence immunoassay (CLIA) kits for novel Coronavirus (SARS-CoV-2) antibody, and study the clinical application of SARS-CoV-2 immunoglobulin M (IgM) and immunoglobulin G (IgG) antibodies detection. **Methods** Three chemiluminescence novel coronavirus antibody detection kits from three different manufacturers were evaluated using serum samples from 37 clinically diagnosed COVID-19 patients in convalescence and 100 control patients. ROC curve was drawn to analyze the detection performance of the three kits. The detection consistency of the three reagents was analyzed using Kappa value. **Results** For IgM detection, both kit A and kit B had very good detection performance, especially performance of kit B was the best, the clinical sensitivity was 56.76%, the clinical specificity was 99%. For IgG detection, all three kits had perfect performance. The clinical specificity of all three kits was 97.00%, while kit C had the highest clinical sensitivity (97.29%). For IgM detection, the detection results of kit A and kit B were moderately consistent ($Kappa=0.508, P<0.05$), while those of kit C and kit B were only weakly consistent ($Kappa=0.065, P \geq 0.05$); For IgG detection, the detection results of kit A and kit C were highly consistent ($Kappa=0.654, P<0.05$), while the detection results of kit A and kit B were weakly consistent ($Kappa=0.102, P \geq 0.05$). **Conclusion** The three chemiluminescence IgM and IgG antibody detection kits all had certain clinical sensitivity and specificity, but the consistency of kits from different manufacturers was quite different, so the standardization of product performance and process needs to be solved.

Keywords: SARS-Cov-2; chemiluminescence immunoassay; antibody detection; performance evaluation

新型冠状病毒的流行和传播已经成为影响世界 “早隔离、早诊断、早治疗” 对控制疫情蔓延至关重要。各国的严重公共卫生事件, 感染患者的 “早发现、 新型冠状病毒属于 β 属的冠状病毒, 其基因特征

基金项目: 国家自然科学基金面上项目 (81872076); 深圳市医疗卫生三名工程项目 (SZSM201601062)。

作者简介: 胡纪文 (1967-) 男, 学士, 主任技师, 研究方向: 临床免疫、免疫学检验方法与质量控制, E-mail: shenzhenaw@163.com。

通讯作者: 张秀明 (1964-) 男, 硕士, 主任技师, 研究方向: 临床生化、临床实验室标准化, E-mail: zxm0760@163.com。

与急性呼吸综合征相关冠状病毒 (severe acute respiratory syndrome-related coronavirus, SARSr-CoV) 和中东呼吸综合征冠状病毒 (middle east respiratory syndrome-related coronavirus, MERSr-CoV) 有明显区别。有研究结果显示, 新型冠状病毒与蝙蝠严重急性呼吸综合征样冠状病毒 (bat-SL-CoVZC45) 同源性达 85% 以上^[1-2], 国际病毒分类委员会冠状病毒研究小组将其命名为“严重急性呼吸综合征冠状病毒” (severe acute respiratory syndrome coronavirus 2, SARS-CoV-2)^[3], 由其引发的疾病被世界卫生组织 (World Health Organization, WHO) 正式命名为新型冠状病毒肺炎 (coronavirus disease 2019, COVID-19)。从目前的认知来看, 在毒性上, 新型冠状病毒比 SARS 弱, 而在传染性上, 新型冠状病毒比 SARS 更强。因新型冠状病毒潜伏期长, 无症状感染者也存在传染性, 且人群全部易感, 因此研究快速且有效的实验室检测方法, 对 SARS-CoV-2 感染的筛查和诊断具有重要价值。《新型冠状病毒肺炎诊疗方案 (试行第七版)》明确将抗体检测结果纳入确诊病例的诊断标准, 以及疑似病例的排除标准。如果疑似病例血清特异性 IgM 和 IgG 抗体阳性, IgG 抗体由阴性转为阳性或恢复期较急性期有 4 倍及以上升高, 则可以诊断其感染了新型冠状病毒。疑似病例的排除标准需要同时满足病毒核酸检测结果阴性以及发病 7d 后新型冠状病毒 IgM 和 IgG 抗体仍为阴性两个条件^[2]。化学发光免疫分析技术 (chemiluminescence immunoassay, CLIA) 检测新型冠状病毒血清 IgM 和 IgG 抗体具备高通量、方法稳定、安全性高、可以定量等特点而成为 SARS-CoV-2 抗体检测的主要手段。自疫情暴发以来, 国内已有多个厂家生产的新型冠状病毒血清 IgM 和 IgG 抗体化学发光检测试剂盒在临床上应用。本文评估比较了三个不同厂家化学发光法试剂盒对 SARS-CoV-2 IgM 和 IgG 抗体的检测性能, 并探讨了抗体检测对新型冠状病毒肺炎 (COVID-19) 的临床诊断价值。

1 材料与方法

1.1 研究对象 选取 2020 年 1~4 月深圳市已确诊的 COVID-19 患者 37 例为病例组, 均为康复期患者, 病程 ≥ 20 天; 选取同期罗湖医院门诊和住院患者 100 例作为对照组, 核酸检测均为阴性, 临床排除新型冠状病毒感染。动态观察 1 例患者来自罗湖医院发热门诊。实验方案获得罗湖区人民医院伦理委员会批准。

1.2 仪器与试剂

1.2.1 仪器: 实验仪器分别采用新产业全自动化学

发光测定仪 (Maglumi 800)、博奥赛斯 A exceed260 化学发光测定仪和亚辉龙 iModules 化学发光测定仪。

1.2.2 试剂: 三种 SARS-CoV-2 抗体化学发光检测试剂盒分别为试剂 A (IgM 批号: 20200304; IgG 批号: 20200304)、试剂 B (IgM 批号: G202004305; IgG 批号: G202004307)、试剂 C (IgM 批号: 2722000202; IgG 批号: 2722000201)。新型冠状病毒 (SARS-CoV-2) 核酸检测试剂盒购自上海伯杰公司 (批号: 20200424C)。

1.3 方法

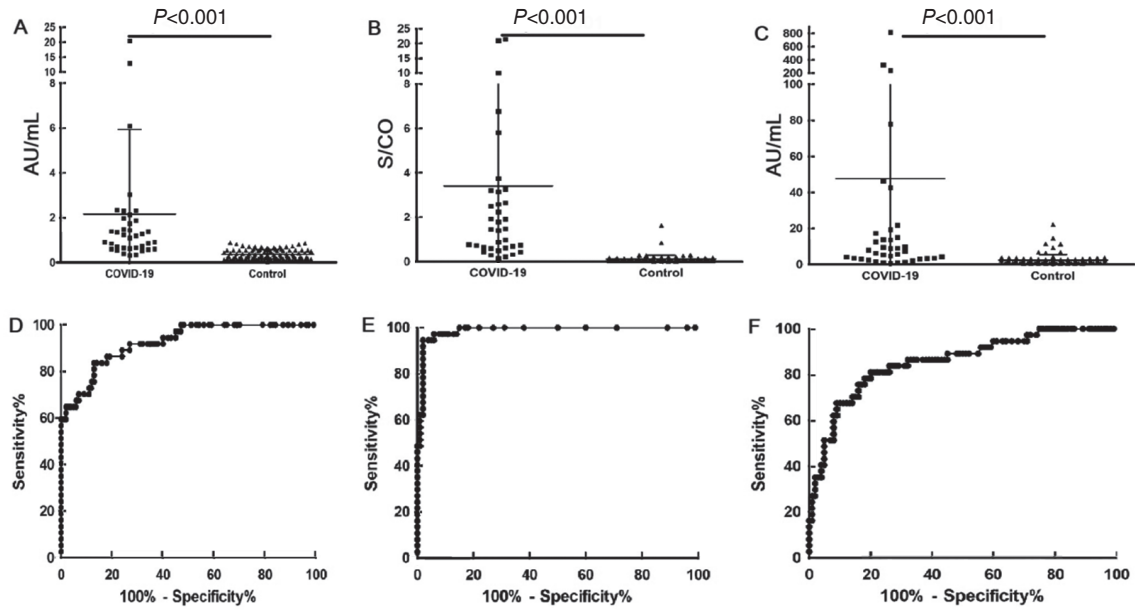
1.3.1 使用病毒采集管采集受试者鼻咽拭子标本, 按照 SARS-CoV-2 核酸检测试剂盒说明书操作进行样本处理、核酸提取和 PCR 扩增。

1.3.2 采集受试者 3 ml 静脉血, 置于含惰性分离胶的真空干燥管中, 3 000 r/min 离心 10 min 分离血清, 检测 SARS-CoV-2 抗体。所有操作严格按照仪器和试剂盒说明书进行, 结果判读参照各试剂盒说明书。

1.4 统计学分析 运用 GraphPad Prism 5 软件绘制 ROC 曲线, 试剂 A 的临界值 (Cut off 值) 为 $S/CO \geq 1$ AU/ml, 试剂 B 的 Cut off 值为 ≥ 1.0 , 试剂 C 的 Cut off 值为 ≥ 10 AU/ml; \geq Cut off 值判定为阳性, $<$ Cut off 值判定为阴性, 并计算灵敏度与特异度。采用 SPSS22.0 软件进行数据统计和分析。一致性分析采用 Kappa 一致性检验, $0 \leq Kappa \leq 0.2$ 为微弱一致性, $0.2 < Kappa \leq 0.4$ 为弱一致性, $0.4 < Kappa \leq 0.6$ 为中度一致性, $0.6 < Kappa \leq 0.8$ 为高度一致性, $0.8 < Kappa \leq 1.0$ 为极强一致性。

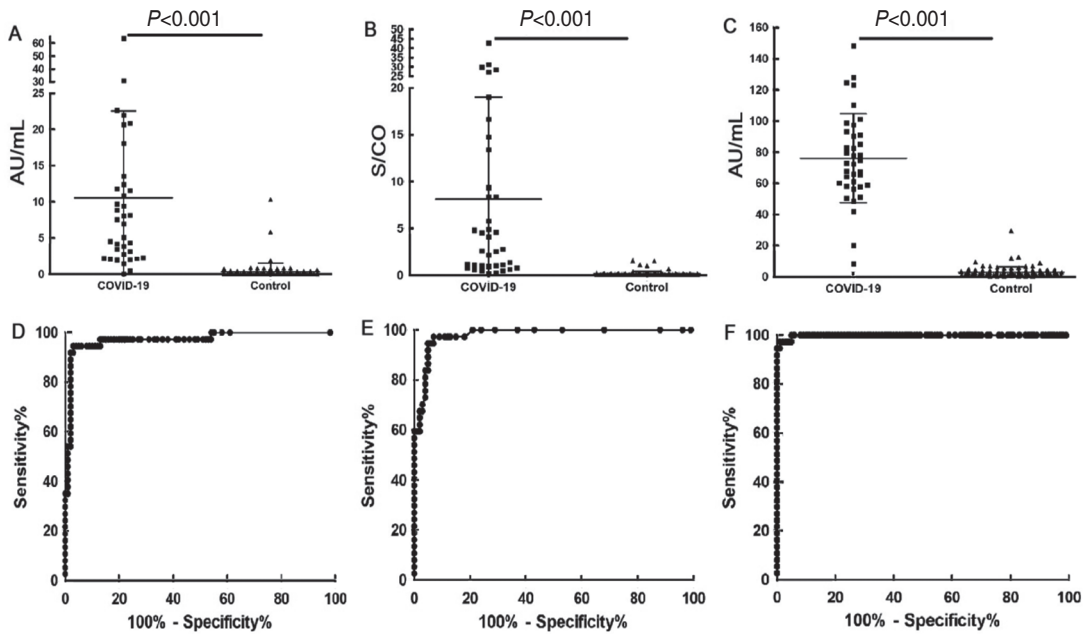
2 结果

2.1 三种化学发光新型冠状病毒抗体检测试剂盒的性能评估 采用 37 例临床确诊的 COVID-19 患者康复期血清样本和 100 例对照组血清样本对三种不同厂家的化学发光新型冠状病毒抗体检测试剂盒进行评估, 结果显示康复期 COVID-19 患者血清 IgM 和 IgG 水平显著高于对照组。对于 IgM 抗体检测, 除试剂 C 外, 试剂 A 和试剂 B 的 AUC 值均大于 0.9, 表明试剂 A 和试剂 B 对于新型冠状病毒 IgM 抗体检测具有非常好的检测性能, 尤其是试剂 B 性能最优, 临床敏感度为 56.76%, 临床特异度为 99%。对于 IgG 抗体检测, 三种试剂的 AUC 值均大于 0.9, 均具有非常好的检测性能, 三种试剂的临床特异度均为 97.00%, 而试剂 C 的临床敏感度最高, 为 97.29%。见图 1, 图 2, 表 1。



A 和 D 为试剂 A 检测散点图和 ROC 曲线；B 和 E 为试剂 B 检测散点图和 ROC 曲线；C 和 F 为试剂 C 检测散点图和 ROC 曲线。

图 1 三种化学发光试剂新型冠状病毒 IgM 抗体检测性能



A 和 D 为试剂 A 检测散点图和 ROC 曲线；B 和 E 为试剂 B 检测散点图和 ROC 曲线；C 和 F 为试剂 C 检测散点图和 ROC 曲线。

图 2 三种化学发光试剂新型冠状病毒 IgG 抗体检测性能

三种新型冠状病毒化学发光试剂盒 IgM 和 IgG 抗体检测性能评估

表 1

类别	试剂 A		试剂 B		试剂 C	
	IgM	IgG	IgM	IgG	IgM	IgG
AUC	0.924	0.972	0.987	0.910	0.855	0.998
Cutoff 值	≥ 1 AU/ml		≥ 1.0		≥ 10 AU/ml	
临床敏感度 (%)	54.05	94.59	56.76	75.67	35.13	97.29
临床特异度 (%)	100	97.00	99.00	97.00	96.00	97.00

2.2 三种化学发光试剂盒检测结果一致性评价 见表 2, 表 3。利用 Kappa 值对化学发光免疫分析法试剂 A,B,C 的抗体检测结果一致性进行评价。

结果显示, 对于 IgM 抗体检测, 试剂 A 与试剂 B 的 Kappa 值最高, 为 0.508, 试剂 C 与试剂 B 的 Kappa 值最低, 为 0.065, 提示试剂 A 与试剂

B IgM 检测结果具有中度一致性, 试剂 C 与试剂 BIgM 检测结果仅具有微弱一致性。对于 IgG 抗体检测, 试剂 A 与试剂 C 的 Kappa 值最高, 为 0.654,

试剂 A 与试剂 B 的 Kappa 值最低, 为 0.102, 提示试剂 A 与试剂 C IgM 检测结果具有高度一致性, 试剂 A 与试剂 B IgM 检测结果为弱一致性。

表 2 三种化学发光试剂盒 IgM 检测结果的一致性分析

试剂	试剂 B				试剂 C				
	阳性	阴性	Kappa 值	P	阳性	阴性	Kappa 值	P	
试剂 A	阳性	16	4	0.508	< 0.05	10	11	0.273	≥ 0.05
	阴性	5	12			3	13		
试剂 B	阳性	-	-	-	-	8	13	0.065	≥ 0.05
	阴性	-	-	-	-	5	11		

表 3 三种化学发光试剂盒 IgG 检测结果的一致性分析

试剂	试剂 B				试剂 C				
	阳性	阴性	Kappa 值	P	阳性	阴性	Kappa 值	P	
试剂 A	阳性	27	8	0.102	≥ 0.05	35	0	0.654	< 0.05
	阴性	1	1			1	1		
试剂 B	阳性	-	-	-	-	28	0	0.159	≥ 0.05
	阴性	-	-	-	-	8	1		

2.3 1 例患者新型冠状病毒抗体水平和核酸水平变化的动态观察 见表 4。患者男性, 32 岁, 于 2020 年 4 月 18 日从武汉返回深圳, 鼻咽拭子核酸检测阴性, 未做抗体检测, 在深圳某酒店隔离, 隔离期间于 24 日再次采集鼻咽拭子核酸检测仍阴性, 但特异性 IgM 和 IgG 抗体阳性 (试剂 B), 结合流行病学史和有轻微流涕, 以疑似病例收入我院隔离病区。入院第 3 天, 核酸检测仍为阴性, 特异性 IgM 和 IgG 抗体检测仍为阳性。入院第 5 天, 新型冠状病毒核酸检测呈现非常弱的阳性 (ORF1ab 基因 Ct 值 38.36, N 基因 Ct 值 37.51, Cut-off 值 ≤ 38), 经深圳市 CDC 二次采样咽拭子复核结果呈阳性。

表 4 1 例新冠患者的抗体 (S/CO) 和核酸检测的动态观察

检验指标	首诊 (24 日)	第 3 天 (26 日)	第 5 天 (28 日)
IgM	16.47 (+)	34.79 (+)	未检
IgG	16.15 (+)	13.78 (+)	未检
鼻咽拭子核酸	(-)	(-)	(+)

3 讨论

当人体受到新型冠状病毒感染时, 免疫细胞会分泌产生特异性抗体。IgM 抗体在急性感染 3~7 天后产生, 可以反映机体是否处于急性感染早期; IgG 抗体在感染 7 天左右开始产生, 可作为诊断现症感染和既往感染的指标; IgM 和 IgG 抗体联合检测可以监测患者整个疾病过程中的抗体表达水平, 同时检测 IgM 和 IgG 抗体有助于提高检测的阳性率^[4-6]。抗体检测可以作为核酸检测的重要补充, 在临床诊断中也广泛使用。但是由于疫情突发, 研制抗

体检测试剂时间紧迫, 导致临床所使用试剂检测性能存在较大差异, 为此本研究对三种不同厂家的化学发光检测试剂盒进行了评估和比较, 以期抗体检测试剂的临床应用提供借鉴。

目前 SARS-CoV-2 抗体检测试剂盒主要选择刺突糖蛋白 (spike glycoprotein, S) 和核衣壳蛋白 (nucleocapsid protein, N) 融合片段作为包被抗原, 也有单独使用 S 蛋白或 N 蛋白作为包被抗原。S 蛋白是病毒感染人体细胞的武器^[4], 针对 S 蛋白受体结合区 SRBD 蛋白的抗体具中和病毒的作用, 采用 SRBD 蛋白作为抗原检测到的 IgG 抗体的出现并持续升高, 应具有很好的预后及康复指示价值。SARS-CoV-2 N 蛋白与 SARS 病毒 N 蛋白有高度同源性^[7], N 蛋白是冠状病毒中产生最早且含量较多的蛋白质, 具有较强的免疫原性和特异性, 是抗体诊断材料的主要材料之一, 由于 N 蛋白抗体在发病 10 天左右才开始大量产生, 有研究认为 N 蛋白抗体作为早期诊断指标可能存在一定的不足^[8-9]。目前已有大量研究提示, 不同种冠状病毒 N 蛋白或 S 蛋白存在免疫交叉反应。因此, SARS-CoV-2 抗体检测可受其他种类冠状病毒的影响, 可能具有一定的假阳性率, 但还需在临床检测中进一步证实^[10]。本研究结果显示, 三种试剂盒间的临床敏感度及一致性有较大的差异, 主要原因是不同厂家试剂盒选择了不同的包被抗原以及采用不同的生产工艺, 其中试剂 A 采用 S 蛋白与 N 蛋白混合包被, 试剂 B 采用 S 蛋白包被, 试剂 C 采用 S 蛋白与 N 蛋白融合片段包被。除了包被抗原种类选择的不同, 不同

厂家选择的体外重组蛋白表达系统也有差异。体外重组蛋白表达系统主要包括真核表达系统和原核表达系统。其中原核表达系统以大肠埃希菌表达为主,真核表达系统包括哺乳动物细胞表达、酵母表达系统和昆虫表达系统,不同的表达系统对于抗体检测的敏感性和特异性也有影响。此外,针对抗体的不同检测方法(双抗原夹心法、间接法、捕获法等)的差异也会对试剂盒的敏感度、特异度产生影响。因此产品性能的标准化和产品工艺的标准化亟待解决。

病毒核酸检测作为诊断的“金标准”其特异度较其他方法学都高,但是目前的临床应用中发现其出现不少假阴性的结果,这意味着一些感染了病毒的患者会被漏诊,国外文献报道假阴性率为2%~18%,主要原因包括目前PCR技术存在低拷贝数漏检问题、样本采集不当导致检测失败、样本提取过程因污染导致核酸降解^[11-12]。而SARS-CoV-2特异性抗体可以作为核酸检测的重要补充,若疑似患者的核酸检测是阴性,可以对抗体进行连续监测,若抗体检测出现阳性,应引起临床的高度怀疑。在本研究中,动态观察1例患者SARS-CoV-2抗体(IgM,IgG)的抗体水平和核酸水平变化,该患者在首诊和第3天时核酸检测均为阴性,但是IgM和IgG抗体呈现双阳,且IgM第3天滴度比首诊高1倍,高度疑似新型冠状病毒感染。到第5天时,患者核酸检测转变为弱阳性,经过复核后最终确诊。研究结果提示,对于此类临床表现隐匿,且核酸水平非常低导致早期核酸检测结果呈现阴性的患者,血清抗体水平动态监测有助于新型冠状病毒感染的明确诊断,避免漏检。

采用化学发光法检测SARS-CoV-2 IgM和IgG抗体有较高的敏感度和特异度,可以作为SARS-CoV-2筛查和诊断的有效手段^[13]。

参考文献:

- [1] ZHU Na, ZHANG Dingyu, WANG Wenling, et al. A novel coronavirus from patients with pneumonia in China, 2019[J]. *the New England Journal of Medicine*, 2020, 382(8): 727-733.
- [2] 中华人民共和国国家卫生健康委员会. (国卫办医函〔2020〕184号):关于印发新型冠状病毒感染的肺炎诊疗方案(试行第七版)的通知[EB/OL]. (2020-03-04). <http://www.nhc.gov.cn/xcs/zhengcwj/202003/46c9294a7dfe4cef80dc7f5912eb1989.shtml>. National Health Commission of the People's Republic of China .Medical Letter of the State Health Office [2020] No. 187: Notification on the issuance of COVID-19 medical program (trial seventh edition) [EB/OL].(2020-03-04). <http://www.nhc.gov.cn/xcs/zhengcwj/202003/46c9294a7dfe4cef80dc7f5912eb1989.shtml>.
- [3] GORBALENYA A E, BAKER S C, BARIC R S, et al. Severe acute respiratory syndrome-related coronavirus: The species and its viruses – a statement of the Coronavirus Study Group[J]. *bioRxiv* (2020-02-07) DOI: <https://doi.org/10.1101/2020.02.07.937862>.
- [4] 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. LI Hui, LI Yongyin, ZHANG Zhigao, et al. Establishment and clinical performance evaluation of 2019 novel coronavirus antibody colloidal gold detection method[J]. *Chinese Journal of Infectious Diseases*, 2020, 38(3): 139-144.
- [5] 高原,陈川,王晶. 2019新型冠状病毒的抗原抗体检测[J]. *计量学报*, 2020, 41(5): 513-517. GAO Yuang, CHEN Chuan, WANG Jing. Antigen and antibody detection of SARS-CoV-2[J]. *Acta Metrologica Sinica*, 2020, 41(5): 513-517.
- [6] 李萍,李志勇,赵四林,等. 血清2019-nCoV IgM和IgG抗体用于诊断新型冠状病毒肺炎的初探[J]. *中华检验医学杂志*, 2020, 43(4): 352-357. LI Ping, LI Zhiyong, ZHAO Silin, et al. Preliminary study of serum 2019-nCoV IgM and IgG antibodies in the diagnosis of COVID-19 [J]. *Chin J Lab Med*, 2020,43(4): 352-357.
- [7] QING Enya, HANTAK M, PERLMAN S, et al. Distinct roles for sialoside and protein receptors in coronavirus infection [J]. *mBio*, 2020, 11(1): e02764-19.
- [8] AHMED S F, QUADEER A A, MCKAY M R. Preliminary identification of potential vaccine targets for the COVID-19 coronavirus (SARS-CoV-2) based on SARS-CoV immunological studies[J]. *Viruses*, 2020, 12(3): E254.
- [9] 貌盼勇,朱雷,王佑春,等. SARS-CoV特异性抗体产生规律的初步研究[J]. *中华流行病学杂志*, 2004, 25(10): 856-858. MAO Panyong, ZHU Lei, WANG Yuochun, et al. Study on the response of specific antibodies against SARS-CoV in patients infected with SARS[J]. *Chinese Journal of Epidemiology*, 2004, 25(10): 856-858.
- [10] 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. ZOU Mingyuan, WU Guoqiu. Effect of novel coronavirus cross-reaction on serum specific antibody detection [J]. *Chinese Journal of Clinical Laboratory Science*, 2020, 38(3): 161-163.
- [11] 莫茜,秦炜,傅启华,等. 正确认识新型冠状病毒核酸检测的影响因素[J]. *中华检验医学杂志*, 2020, 43(3): 213-216. MO Qian, QIN Wei, FU Qihua, et al. Understanding the influence factors in viral nucleic acid test of 2019 novel coronavirus[J]. *Chinese Journal of Laboratory Medicine*, 2020, 43(3): 213-216.
- [12] 张瑞,李金明,张媛. 如何减少新型冠状病毒核酸

- 检测的假阴性[J]. 中华医学杂志, 2020, 100(11): 801-804.
- ZHANG Rui, LI Jinming. The way to reduce the false negative results of 2019 novel coronavirus nucleic acid detection [J]. National Medical Journal of China, 2020, 100(11): 801-804.
- [13] 郑培明, 崔发财, 张福明, 等. 新型冠状病毒 IgM 和 IgG 抗体不同检测方法在新型冠状病毒感染中

- 的临床应用评价[J]. 检验医学, 2020, 35(4): 291-294.
- ZHENG Peiming, CUI Facai, ZHANG Fuming, et al. Clinical evaluation of different detection methods of SARS-CoV-2 IgM and IgG antibodies in the COVID-19 diagnosis [J]. Laboratory Medicine, 2020,35(4):291-294.
- 收稿日期: 2020-06-12
修回日期: 2020-06-30

(上接 96 页) 病情评估的一个指标。当然, NK 细胞水平存在明显的个体差异, 建议联合其他指标综合判断。

综上所述, 对 COVID-19 患者外周血淋巴细胞及淋巴细胞亚群进行分析, 在反映 COVID-19 患者机体免疫系统受损程度及评估病情方面具有一定的临床应用价值。

参考文献:

- [1] 童伟, 陈登奕, 陈俊文, 等. 2019-nCoV 总抗体两种免疫学检测方法的应用评价[J]. 现代检验医学杂志, 2020, 35(2): 80-82.
- TONG Wei, CHEN Dengyi, CHEN Junwen, et al. Application evaluation of two immunological detection methods of 2019-nCoV specific antibodies[J]. Journal of Modern Laboratory Medicine. 2020,35(2):80-82.
- [2] 吕晓艳, 肖贺欣, 王言, 等. 儿童呼吸系统感染性疾病中淋巴细胞亚群的变化及临床价值[J]. 国际检验医学杂志, 2019, 40(18): 2177-2180, 2185.
- LÜ Xiaoyan, XIAO Hexin, WANG Yan, et al. Changes and clinical value of lymphocyte subsets in children with respiratory infectious diseases[J]. International Journal of Laboratory Medicine, 2019,40(18):2177-2185.
- [3] 赵晨旭, 鲍文华, 赵锦程, 等. T 淋巴细胞亚群在呼吸系统疾病发生发展中作用的研究进展[J]. 中国医学创新, 2019, 16(20): 169-172.
- ZHAO Chenxu, BAO Wenhua, ZHAO Jincheng, et al. Research progress of T lymphocyte subsets in the occurrence and development of respiratory diseases[J]. Medical Innovation of China, 2019,16(20):169-172.
- [4] 中华人民共和国国家卫生健康委员会. 国卫办医函〔2020〕145号: 关于印发新型冠状病毒肺炎诊疗方案(试行第六版)的通知[EB/OL]. (2020-02-19). <http://www.nhc.gov.cn/xcs/zhengcwj/202002/8334a8326dd94d329df351d7da8aefc2.shtml>.
- National Health Commission of the People's Republic of China. Medical Letter of the State Health Office [2020] No. 145: Notification on the issuance of COVID-19 medical program (trial sixth edition) [EB/OL]. (2020-02-19). <http://www.nhc.gov.cn/xcs/zhengcwj/202002/8334a8326dd94d329df351d7da8aefc2.shtml>.
- [5] 石亚玲, 区静怡, 陈星, 等. 多种炎症指标在新冠

- 状病毒肺炎的表达水平及临床应用价值[J]. 中华检验医学杂志, 2020,43(4): 346-351.
- SHI Yaling, OU Jingyi, CHEN Xing, et al. Expressions of multiple inflammation markers in the patients with COVID-19 and their clinical values [J]. Chin J Lab Med, 2020,43(4): 346-351.
- [6] MANSON J, COLE E, DE'ATH H D, et al. Early changes within the lymphocyte population are associated with the development of multiple organ dysfunction syndrome in trauma patients.[J]. Critical Care (London, England), 2016,20(1): 176.
- [7] 周玉平, 朱传新, 龚娇芳, 等. 新冠肺炎患者临床实验室检测结果分析[J]. 现代检验医学杂志, 2020, 35(2): 83-87.
- ZHOU Yuping, ZHU Chuanxin, GONG Jiaofang, et al. Analysis of clinical laboratory test results in patients with novel coronavirus pneumonia[J]. Journal of Modern Laboratory Medicine, 2020,35(2):83-87.
- [8] 袁红瑛, 王勇, 张继学, 等. 成人病毒性肺炎患者肺泡灌洗液中 T 细胞亚群检测的临床意义[J]. 中国现代医学杂志, 2015, 25(7): 41-43.
- YUAN Hongying, WANG Yong, ZHANG Jixue, et al. Clinical significance of T cell subsets detection of broncho alveolar lavage fluid in adult patients with virus pneumonia[J]. China Journal of Modern Medicine, 2015,25(7): 41-43.
- [9] GUPTA K K, KHAN M A, SINGH S K. Constitutive inflammatory cytokine storm: A major threat to human health [J]. Journal of Interferon & Cytokine Research, 2020,40(1):19-23.
- [10] DIAO Bo, WANG Chenhui, TAN Yingjun, et al. Reduction and functional exhaustion of T cells in patients with coronavirus disease 2019 (COVID-19).[J]. Frontiers in Immunology, 2020,11:827.
- [11] GIAMARELLOS-BOURBOULIS E J, TSAGANOS T, SPYRIDAKI E, et al. Early changes of CD4-positive lymphocytes and NK cells in patients with severe Gram-negative sepsis[J]. Critical care (London, England), 2006,10(6): R166.
- 收稿日期: 2020-04-22
修回日期: 2020-05-22