

## 火神山医院 146 例新型冠状病毒肺炎康复者 特异性 IgM、IgG 抗体定量检测与分析

张兵华, 许朝晖, 王娟, 李双双, 郭玮, 雷燕, 郭永博, 陈亚强, 李照辉, 王晓坤, 谢晓燕

**[摘要]** 目的 探讨新型冠状病毒肺炎康复者新型冠状病毒(2019 novel coronavirus, 2019-nCoV) 特异性 IgM、IgG 抗体的产生规律。方法 收集 2020 年 2 月 10 日—3 月 10 日收治的 146 例新型冠状病毒肺炎康复者的血液标本, 依据发病时间到标本采集时间分为 A 组 20 例、B 组 58 例、C 组 46 例、D 组 22 例, 发病时间分别为  $\leq 30$  d、31~39 d、40~49 d、 $\geq 50$  d。检测 4 组 2019-nCoV 特异性 IgM、IgG 抗体浓度。结果 B、C、D 组 IgG 抗体浓度高于 A 组, 且 C、D 组高于 B 组 ( $P < 0.05$ ,  $P < 0.01$ ), 而 4 组 IgM 抗体浓度比较差异无统计学意义 ( $P > 0.05$ )。C、D 组 IgG 抗体浓度比较差异无统计学意义 ( $P > 0.05$ )。结论 新型冠状病毒肺炎康复者 IgM、IgG 抗体浓度均增高, 且持续时间较长。IgM 抗体浓度随发病时间的延长有下降趋势, IgG 抗体浓度随发病时间的延长而逐步增高, 发病 50 d 后仍维持较高水平。

**[关键词]** 新型冠状病毒肺炎; COVID-19; SARS-CoV-2; IgM 抗体; IgG 抗体; 康复期

**[中国图书资料分类号]** R563.1 **[文献标志码]** A **[文章编号]** 2095-140X(2020)07-0001-04

**[DOI]** 10.3969/j.issn.2095-140X.2020.07.001

### Quantitative Assay and Analysis of Specific IgM and IgG Antibodies in 146 Convalescent Patients with COVID-19 in Huoshenshan Hospital in Wuhan

ZHANG Bing-hua<sup>1a, 2</sup>, XU Zhao-hui<sup>1b, 2</sup>, WANG Juan<sup>1b, 2</sup>, LI Shuang-shuang<sup>1a, 2</sup>, GUO Wei<sup>1a, 2</sup>, LEI Yan<sup>1a, 2</sup>, GUO Yong-bo<sup>1a, 2</sup>, CHEN Ya-qiang<sup>1c, 2</sup>, LI Zhao-hui<sup>1b, 2</sup>, WANG Xiao-kun<sup>1b, 2</sup>, XIE Xiao-yan<sup>1a, 2</sup> (a. Department of Respiratory Diseases, b. Department of Infection Prevention and Control, c. Department of Critical Care Medicine, 1. the 986th Hospital of PLA Air Force, Xi'an 710054, China; 2. the Third Department of Infection Diseases, Huoshenshan Hospital of Wuhan, Wuhan 430000, China)

**[Abstract]** **Objective** To investigate regularity of specific immunoglobulin M (IgM) and immunoglobulin G (IgG) antibodies of novel coronavirus (2019-nCoV) in convalescent patients with corona virus disease 2019 (COVID-19). **Methods** Blood samples of 146 convalescent patients with COVID-19 admitted from February 10 to March 10 2020 were collected. and the patients were divided into group A ( $n = 20$ ), group B ( $n = 58$ ), group C ( $n = 46$ ) and group D ( $n = 22$ ) according to times from onset to specimen collection, and days of onset were equal or less than 30 days, 31-39 days, 40-49 days and larger than or equal 50 days respectively. Concentrations of specific IgM and IgG antibodies of 2019-nCoV were detected in four groups. **Results** IgG antibody concentrations in group B, C and D were significantly higher than that in group A, and the concentrations in group C and D were significantly higher than that in group B ( $P < 0.05$ ,  $P < 0.01$ ). There were no significant differences in IgM antibody concentrations of 2019-nCoV among four groups ( $P > 0.05$ ). There was no significant difference in IgG antibody concentration between group C and D ( $P > 0.05$ ). **Conclusion** IgM and IgG antibody concentrations in convalescent patients with COVID-19 are increased with long unremitting time. IgG antibody concentration is increased, while IgM antibody concentration is decreased with prolonging onset time, and the concentrations keep high levels in the 50<sup>th</sup> days after onset.

**[Key words]** Corona virus disease 2019; COVID-19; SARS-CoV-2; IgM antibody; IgG antibody; Convalescent period

**[作者单位]** 710054 西安, 中国人民解放军空军第九八六医院呼吸科(张兵华、李双双、郭玮、雷燕、郭永博、谢晓燕), 感染预防控制科(许朝晖、王娟、李照辉、王晓坤), 重症医学科(陈亚强); 430000 武汉, 武汉火神山医院感染三科(张兵华、许朝晖、王娟、李双双、郭玮、雷燕、郭永博、陈亚强、李照辉、王晓坤、谢晓燕)

**[通讯作者]** 谢晓燕, E-mail: 3455434521@qq.com

2019 年 12 月以来武汉发生多起不明原因肺炎<sup>[1]</sup> 随后病原体被分离并确认为一种新型冠状病毒<sup>[2]</sup> 2020 年 1 月 12 日被世界卫生组织命名为 2019 新型冠状病毒(2019 novel coronavirus, 2019-nCoV)。冠状病毒是一个大型病毒家族,已知可引起严重急性呼吸综合征(SARS)和中东呼吸综合征(MERS)等较严重的呼吸系统疾病。截止 2020 年 3 月 15 日,全国已累计确诊新型冠状病毒肺炎患者 81 099 例,累计死亡 3218 例,危害巨大。已有研究显示患者感染 2019-nCoV 后,约在 7 d 产生针对病毒的 IgM 抗体,约在 14 d 产生 IgG 抗体<sup>[3]</sup>,然而新型冠状病毒肺炎康复者体内 IgM、IgG 抗体水平及变化规律尚不清楚。近期我们对武汉火神山医院出院的 146 例新型冠状病毒肺炎患者的 2019-nCoV 特异性 IgM、IgG 抗体进行检测,分析了患者康复后短期内抗体水平产生规律,为新型冠状病毒肺炎的预防、

干预和康复提供线索。

### 1 资料与方法

**1.1 血液标本来源** 2020 年 2 月 10 日—3 月 10 日于武汉火神山医院感染三科住院的 146 例新型冠状病毒肺炎患者,均符合国家卫生健康委办公厅、国家中医药管理局办公室 2020 年 2 月 18 日颁布的《新型冠状病毒肺炎诊疗方案(试行第六版)》<sup>[4]</sup>。出院前 1 天收集患者血液标本,将患者依据发病时间到标本采集时间分为 A 组 20 例、B 组 58 例、C 组 46 例、D 组 22 例,发病时间分别为 ≤30 d、31~39 d、40~49 d、≥50 d。4 组年龄、性别及临床分型比较差异无统计学意义( $P > 0.05$ ),具有可比性。见表 1。

表 1 146 例新型冠状病毒肺炎康复患者一般情况比较

组别	例数	性别[例(%)]		年龄 ( $\bar{x} \pm s$ , 岁)	临床分型[例(%)]	
		男	女		普通型	重型
A 组	20	10(50.00)	10(50.00)	58.15 ± 15.81	15(75.00)	5(25.00)
B 组	58	36(62.07)	22(37.93)	57.38 ± 14.14	39(67.24)	19(32.76)
C 组	46	21(45.65)	25(54.35)	57.30 ± 14.00	29(63.04)	17(36.96)
D 组	22	13(59.09)	9(40.91)	62.09 ± 10.85	15(68.18)	7(31.82)

注: A、B、C、D 组发病时间分别为 ≤30 d、31~39 d、40~49 d、≥50 d

**1.2 IgM、IgG 抗体检测** 采用化学发光法检测血清 2019-nCoV 特异性 IgM、IgG 抗体,样本 IgM 和 IgG 浓度 < 10.0 AU/ml 时,为无反应性(阴性),样本 IgM 和 IgG 浓度 ≥ 10.0 AU/ml 时,为有反应性(阳性)。IgM、IgG 抗体检测试剂盒及 iFlash3000 全自动化学发光免疫分析仪均购自深圳市亚辉龙生物科技股份有限公司。

**1.3 统计学方法** 采用 SPSS 17.0 软件进行统计分析。计量资料进行正态性检验,符合正态性分布资料以均数 ± 标准差( $\bar{x} \pm s$ )表示,多个样本均数间比较采用单因素方差分析,多重比较采用 SNK- $q$  检验;计数资料以率(%)表示,采用  $\chi^2$  检验。 $\alpha = 0.05$  为检验水准。

## 2 结果

**2.1 IgM、IgG 抗体与发病时间的变化趋势** 新型冠状病毒肺炎康复者血清 IgM 抗体浓度随发病时间延长呈下降趋势(图 1),而 IgG 抗体随发病时间延长呈上升趋势(图 2)。

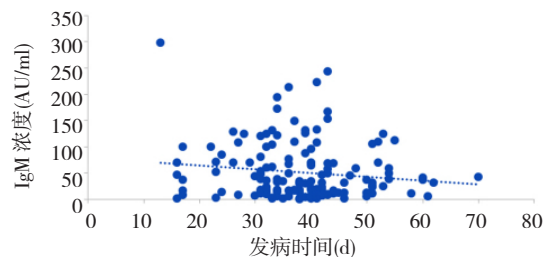


图 1 146 例新型冠状病毒肺炎康复者血清 IgM 浓度与发病时间散点图

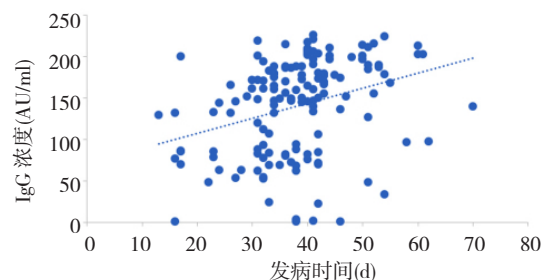


图 2 146 例新型冠状病毒肺炎康复者血清 IgG 浓度与发病时间散点图

**2.2 IgM、IgG 抗体浓度结果比较** B、C、D 组 IgG 抗体浓度高于 A 组,且 C、D 组高于 B 组( $P < 0.05$ ,  $P < 0.01$ ),而 4 组 IgM 抗体浓度比较差异无统计学

意义 ( $P > 0.05$ )。C、D 组 IgG 抗体浓度比较差异无统计学意义 ( $P > 0.05$ )。见表 2。

表 2 4 组新型冠状病毒肺炎康复者血清 IgM、IgG 抗体浓度比较 ( $\bar{x} \pm s$ , AU/ml)

组别	例数	IgM 抗体	IgG 抗体
A 组	20	70.41 ± 15.12	102.20 ± 10.89
B 组	58	51.80 ± 6.99	131.55 ± 7.20 <sup>a</sup>
C 组	46	45.49 ± 7.73	157.16 ± 8.43 <sup>bc</sup>
D 组	22	45.65 ± 7.73	167.21 ± 11.66 <sup>bc</sup>

注: A、B、C、D 组发病时间分别为  $\leq 30$  d、31 ~ 39 d、40 ~ 49 d、 $\geq 50$  d; 与 A 组比较, <sup>a</sup> $P < 0.05$ , <sup>b</sup> $P < 0.01$ ; 与 B 组比较, <sup>c</sup> $P < 0.05$

### 3 讨论

《新型冠状病毒肺炎诊疗方案(试行第七版)》提出,新型冠状病毒肺炎疑似病例具备病原学或血清学证据之一者即为确诊病例<sup>[5]</sup>,首次将 2019-nCoV 特异性 IgM、IgG 抗体作为确诊的依据之一。机体遭受病原体感染后,最早出现的抗体即为 IgM,通常发病后 1 周内即可在血清中检测到特异性 IgM 抗体,其升高能够为呼吸道感染患者病原学诊断提供重要参考<sup>[6]</sup>,特异性 IgM 抗体产生最早,但浓度低、维持时间短、亲和力较低,而 IgG 抗体产生晚,但浓度高、维持时间长、亲和力高,血清 IgG 抗体阳性往往提示中后期感染或既往感染。有研究发现 2019-nCoV IgG、IgM 检测具有较好临床特异度和较高的检出敏感度,可以作为临床新型冠状病毒肺炎筛查和诊断的必要补充<sup>[7]</sup>。

检测 IgM、IgG 抗体不仅用于诊断,还可以动态监测 2019-nCoV 感染后人体 IgM 和 IgG 的浓度变化,明确其变化规律,对于明确治疗效果、评估患者状态及判断病情转归具有重要意义。本研究采用化学发光法对符合新型冠状病毒肺炎出院标准患者的 IgM、IgG 抗体进行检测,初步观察到新型冠状病毒肺炎康复者 IgM、IgG 抗体的产生有以下几个特点:①IgM 抗体浓度增高。本研究结果显示,与正常参考值相比, A 组 IgM 抗体的水平显著升高,但组间比较差异无统计学意义;②IgM 抗体浓度呈现随发病时间延长而逐渐下降趋势,但发病 30 d 后 IgM 抗体下降缓慢,1 例患者在发病 70 d 时多次核酸检测阴性,已符合出院标准,但 IgM 抗体仍高达 42.66 AU/ml,这与 SARS 患者明显不同, SARS 患者在康复 60 d 时所有 IgM 抗体均转为阴性<sup>[8]</sup>;③IgG 抗体浓度明显增高。本研究结果显示, B、C、D 组血清 IgG 抗体浓度高于 A 组,且 C、D 组高于 B 组。提

示发病 30 d 后 IgG 抗体浓度明显高于发病 30 d 内的抗体浓度,但有少量患者在发病 30 d 后 IgG 抗体浓度仍无明显增高;④IgG 抗体浓度呈现随发病时间延长而逐渐增高的趋势。本研究结果显示, C、D 组 IgG 抗体浓度比较差异无统计学意义。提示 IgG 抗体可能在发病 40 d 后达到峰值。

2019-nCoV 属于  $\beta$  属的冠状病毒,经过病毒序列比对分析,推测 2019-nCoV 的自然宿主可能是蝙蝠等野生动物<sup>[9]</sup>, N 蛋白包裹病毒基因组,可作为诊断抗原<sup>[10]</sup>,目前对其理化特性的认识多来自 SARS 冠状病毒 (SARS-CoV) 和 MERS 冠状病毒 (MERS-CoV)。纳入本研究患者在行 2019-nCoV 特异性 IgM、IgG 抗体检测前,已经至少 2 次检测核酸阴性,但是患者 IgM、IgG 抗体浓度增高程度不一,应结合患者症状、血常规、炎症指标及 IgM、IgG 抗体浓度做综合判断:①当 IgM 抗体浓度明显增高,而 IgG 抗体阴性,需对核酸检测结果存疑,应复查核酸检测<sup>[11]</sup>;②当 IgM 抗体阴性、IgG 抗体阳性,提示患者既往感染,体内病毒已经被清除<sup>[12]</sup>;③当 IgM、IgG 抗体浓度均增高,患者可能处于恢复期,也可能为核酸检测假阴性<sup>[11]</sup>,此时可计算 IgG 抗体浓度与 IgM 抗体浓度比值,若比值  $> 5$ ,考虑患者近期感染 2019-nCoV,但病毒已被清除,目前处于恢复期,若比值  $< 5$ ,可能处于恢复期,也可能为核酸检测假阴性,应复查核酸检测,结合患者临床表现综合判断,这种方法是否符合患者实际情况尚需进一步研究证实。

本研究不足之处在于观察时间较短,未能明确 2019-nCoV 特异性 IgM、IgG 抗体转为阴性的时间,需延长时间做进一步观察。另外,我们收治的患者均为普通型及重型患者,缺乏轻型及危重型患者,可能对结果的判断产生选择性偏倚。最后,当 2019-nCoV 核酸阴性, IgM、IgG 抗体浓度均增高时, IgG 抗体浓度与 IgM 抗体浓度比值与病毒清除之间的关系尚需进一步研究。

### 【参考文献】

- [1] Lu H, Stratton C W, Tang Y W. Outbreak of pneumonia of unknown etiology in Wuhan, China: The mystery and the miracle [J]. J Med Virol, 2020, 92(4): 401-402.
- [2] Zhu N, Zhang D, Wang W, et al. A Novel Coronavirus from Patients with Pneumonia in China, 2019 [J]. N Engl J Med, 2020, 382(8): 727-733.
- [3] 里进, 叶光明, 陈良君, 等. 新型冠状病毒核酸检测假阴性结果原因分析及对策 [J]. 中华检验医学杂志, 2020, 43(3): 221-225.
- [4] 中华人民共和国卫生健康委员会. 新型冠状病毒肺炎

- 诊疗方案(试行第六版) [EB/OL]. (2020-02-28) [2020-03-20] <http://www.nhc.gov.cn/zyygj/s7653p/202002/8334a8326dd94d329df351d7da8aefc2/files/b218cfeb1bc54639af227f922bf6b817.pdf>.
- [5] 中华人民共和国卫生健康委员会. 新型冠状病毒肺炎诊疗方案(试行第七版) [EB/OL]. (2020-03-03) [2020-03-20] <http://www.gov.cn/zhengce/zhengceku/2020-03/04/5486705/files/ae61004f930d47598711a0d4cbf874a9.pdf>.
- [6] Haagmans B L, Al Dhahiry S H, Reusken C B, *et al.* Middle East respiratory syndrome coronavirus in dromedary camels: an outbreak investigation [J]. *Lancet Infect Dis*, 2014, 14(2): 140-145.
- [7] 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.
- [8] 刘又宁,范保星,郝峰英,等. 严重急性呼吸综合征康复者冠状病毒特异性抗体定量检测与分析[J]. *解放军医学杂志* 2003, 28(9): 783-784.
- [9] Benvenuto D, Giovanetti M, Ciccozzi A, *et al.* The 2019-new coronavirus epidemic: Evidence for virus evolution [J]. *J Med Virol*, 2020, 92(4): 455-459.
- [10] Gralinski L E, Menachery V D. Return of the Coronavirus: 2019-nCoV [J]. *Viruses*, 2020, 12(2): 135.
- [11] 宁雅婷,侯欣,陆旻雅,等. 新型冠状病毒血清特异性抗体检测技术应用探讨[J/OL]. *协和医学杂志*: 1-9 [2020-03-20]. <http://kns.cnki.net/kcms/detail/11.5882.R.20200305.1652.002.html>.
- [12] 范保星,解立新,田庆,等. 传染性非典型肺炎康复者 IgG 抗体水平及其持续时间与预后的关系[J]. *中国临床康复* 2004, 8(9): 1702-1703.
- (收稿时间: 2020-04-07 修回时间: 2020-04-27)