

DOI: 10.12138/j.issn.1671-9638.20217230

· 论 著 ·

550 例 COVID-19 患者血清 IgM 和 IgG 检测结果分析

章 波, 刘为勇, 侯红艳

(华中科技大学同济医学院附属同济医院检验科, 湖北 武汉 430030)

[摘要] **目的** 分析新型冠状病毒肺炎(COVID-19)患者血清抗体 IgM 和 IgG 水平, 为临床诊疗提供依据。**方法** 2020 年 2 月 27 日—3 月 5 日采用化学发光法定量检测法检测 COVID-19 确诊住院患者的血清抗体水平, 统计分析不同病程(<7 d、7~14 d、>14 d)、不同性别及不同年龄段(<18 岁、18~岁、41~岁、>65 岁)患者抗体检测阳性率及抗体水平的差异。**结果** 550 例确诊 COVID-19 患者中, 男性 253 例, 女性 297 例, 中位年龄为 61 (50, 69) 岁。IgM 和/或 IgG 抗体总体阳性率为 92.00%, IgG 总体阳性率为 91.45%, IgM 总体阳性率为 76.18%。IgM 或 IgG 阳性率随疾病进程逐渐升高, 阳性率从早期的 31.25% 上升至 94.82%。病程超过 14 d 后 IgG 抗体阳性率高于 IgM 抗体阳性率($\chi^2 = 49.697, P < 0.001$)。不同年龄组间抗体阳性率比较, 差异有统计学意义($\chi^2 = 15.339, P = 0.002$), 以 41~ 及 >65 岁年龄组阳性率较高; 不同性别组抗体阳性率比较, 差异无统计学意义($\chi^2 = 0.006, P = 0.094$)。IgM 在发病后 1~2 周内产生, 2~3 周内达到峰值, 4 周以后逐渐降低到正常水平; 而 IgG 在发病后 1 周左右开始产生, 3 周左右达到峰值, 50 d 仍持续保持稳定水平。不同年龄段及不同性别组患者抗体 IgM 和 IgG 水平比较, 差异无统计学意义(均 $P > 0.05$)。**结论** IgM 或 IgG 在病程早期的阳性率相对较低, 随疾病进程逐渐升高, 但抗体水平未呈现出年龄和性别的差异, 抗体检测能辅助 COVID-19 患者的诊断。

[关键词] 新型冠状病毒肺炎; 新型冠状病毒; 抗体; IgM; IgG

[中图分类号] R183

Detection results of serum IgM and IgG in 550 patients with COVID-19

ZHANG Bo, LIU Wei-yong, HOU Hong-yan (Department of Laboratory Medicine, Tongji Hospital, Tongji Medical College, Huazhong University of Science and Technology, Wuhan 430030, China)

[Abstract] **Objective** To analyze the serum antibody IgM and IgG levels of patients with coronavirus disease 2019 (COVID-19), and provide basis for clinical diagnosis and treatment. **Methods** Chemiluminescence method was used to quantitatively detect the serum antibody levels of hospitalized patients diagnosed with COVID-19 between February 27 and March 5, 2020. Difference in antibody detection positive rates and antibody levels in patients in different disease course (<7, 7-14, >14 days), different gender and age group (<18, 18-, 41-, >65 years old) were statistically analyzed. **Results** Among 550 patients with confirmed COVID-19, 253 were males and 297 were females, with a median age of 61 (50, 69) years. The overall positive rate of IgM and/or IgG antibody was 92.00%, overall positive rates of IgG and IgM were 91.45% and 76.18% respectively. Positive rate of IgM or IgG increased gradually with the progress of the disease, positive rate increased from 31.25% in the early stage to 94.82%. Positive rate of IgG antibody was higher than that of IgM antibody when disease course was more than 14 days ($\chi^2 = 49.697, P < 0.001$). Difference in antibody positive rate among different age groups was statistically significant ($\chi^2 = 15.339, P = 0.002$), positive rate was higher in 41- and >65 years old group; there was no significant difference in antibody positive rate between different gender groups ($\chi^2 = 0.006, P = 0.094$). IgM was pro-

[收稿日期] 2020-04-21

[基金项目] 国家重大传染病防治大型项目(2017ZX10103005-007); 国家重点研发计划(2018YFE0204500)

[作者简介] 章波(1991-), 男(汉族), 湖北省武汉市人, 技师, 主要从事临床分子生物学诊断研究。

[通信作者] 侯红艳 E-mail: houhongyan89@163.com

duced within 1–2 weeks after disease onset, reached the peak within 2–3 weeks, and gradually decreased to the normal level after 4 weeks; IgG began to produce at about 1st week after disease onset, reached the peak at about the 3rd week, and still remained stable at 50th days. There was no significant difference in the levels of IgM and IgG among different age groups and gender groups (all $P > 0.05$). **Conclusion** Positive rate of IgM or IgG in the early stage of disease is relatively low, which increases with the disease process, but antibody level does not show the difference in age and gender, antibody detection can assist diagnosis of COVID-19 patients.

[**Key words**] coronavirus disease 2019; SARS-CoV-2; antibody; IgM; IgG

严重急性呼吸综合征冠状病毒 2(SARS-CoV-2) 在世界范围内的迅速传播引起了世界各地的关注。随着每日确诊的新型冠状病毒肺炎(新冠肺炎, Corona virus disease 2019, COVID-19)病例数量的急剧增加,世界卫生组织已于 2020 年 3 月 12 日宣布 COVID-19 为全球大流行。截至 2020 年 4 月 5 日,全球共确诊 1 218 991 例 COVID-19 病例,正在影响世界上 208 个国家和地区 and 2 个国际运输工具^[1]。抗体是病毒感染免疫反应的关键成分,在 COVID-19 患者血清中可检测到特异性免疫球蛋白 M(IgM)和免疫球蛋白 G(IgG)^[2-4]。在国家卫生健康委发布的《新型冠状病毒肺炎诊疗方案(试行第七版)》中^[5]指出,将新型冠状病毒抗体检测作为 COVID-19 的辅助诊断。对严重急性呼吸综合征(SARS)和中东呼吸综合征(MERS)的研究表明,80%~100%患者在发病后 2 周可检测到抗体,抗体可持续 3 个月以上^[6-9],但关于 SARS-CoV-2 感染后患者抗体产生的报道较少。本研究收集某院收治的 550 例 COVID-19 患者血清抗体检测结果,分析 SARS-CoV-2 感染患者抗体产生情况。

1 对象与方法

1.1 研究对象 对 2020 年 2 月 27 日—3 月 5 日华中科技大学同济医学院附属同济医院确诊的 COVID-19 住院患者进行回顾性研究。本研究经医院伦理审查委员会审核通过(伦理号:TJ-C20200126)。

1.2 诊断标准 SARS-CoV-2 感染确诊病例除具有明确的流行病学和符合的临床症状外,且具备以下病原学或血清学证据之一:(1)实时荧光 RT-PCR 检测 SARS-CoV-2 核酸阳性;(2)病毒基因测序,与已知的 SARS-CoV-2 高度同源;(3)血清 SARS-CoV-2 特异性 IgM 和 IgG 抗体阳性;血清 SARS-CoV-2 特异性 IgG 抗体由阴性转为阳性或恢复期较急性期 4 倍及以上升高。

1.3 抗体检测方法 采用 SARS-CoV-2 IgM 和

IgG 抗体检测试剂盒(化学发光法)及 iFlash3000 全自动化学发光免疫分析仪(购自深圳市亚辉龙生物科技股份有限公司)对所有研究对象的血清标本进行检测。标本 IgM 和 IgG 浓度 < 10.0 AU/mL 时,为无反应性(阴性);标本 IgM 和 IgG 浓度 ≥ 10.0 AU/mL 时,为有反应性(阳性),所有阳性标本均经过新型冠状病毒(2019-nCoV)IgM 和 IgG 抗体检测试剂盒(磁微粒化学发光法,购自博奥赛斯生物科技有限公司)进一步验证。

1.4 统计学分析 应用 SPSS 24.0 软件进行统计分析。计量资料进行正态性检验,符合正态性资料以均数 \pm 标准差表示,组间比较采用 t 检验;不符合正态资料以中位数(四分位数)表示,多组间比较采用 *kruskal-wallis* 秩和检验,组间两两比较采用 *Mann-Whitney U* 检验。计数资料以百分比表示,采用 χ^2 检验。以 $P \leq 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 一般情况 本研究纳入 550 例患者,其中男性 253 例,女性 297 例,中位年龄 61(50,69)岁。抗体阳性 506 例,抗体阴性 44 例,IgM 和/或 IgG 总体阳性率为 92.00%;IgG 总体阳性率为 91.45%,IgM 总体阳性率为 76.18%;IgG 与 IgM 均阳性 416 例(75.64%),单独 IgG 阳性 87 例(15.82%),单独 IgM 阳性 3 例(0.55%)。

2.2 不同病程、性别及年龄组患者抗体阳性情况 不同病程组患者 SARS-CoV-2 抗体阳性率比较,差异有统计学意义($\chi^2 = 94.072, P < 0.001$)。IgM 或 IgG 在早期的阳性率相对较低,在疾病进展过程中逐渐升高,阳性率从早期的 31.25% 上升至 94.82%。进一步分析 IgG 和 IgM 阳性率发现,病程 < 14 d 组患者 IgG 与 IgM 阳性率比较未见明显差异,但 > 14 d 组患者 IgG 阳性率高于 IgM 阳性率。单独 IgG 阳性组患者的病程也长于单独 IgM 阳性组患者 [31(22,35) VS 11(9.5,17.5)]; $Z =$

- 2.126, $P = 0.034$]. 对年龄分层比较发现, 不同年龄组患者 SARS-CoV-2 抗体阳性率差异有统计学意义 ($P = 0.002$), 以 41~ 及 >65 岁年龄组阳性率较高。而不同性别的患者 SARS-CoV-2 抗体阳性率比较, 差异无统计学意义 ($P = 0.094$)。见表 1~2。

表 1 不同组别 COVID-19 患者 SARS-CoV-2 IgM 和/或 IgG 阳性情况

Table 1 Positive results of SARS-CoV-2 IgM and/or IgG in COVID-19 patients of different groups

项目	患者数 ($n = 550$)	IgM 和/或 IgG 阳性 患者数($n = 506$)	阳性率 (%)	χ^2	P
病程(d)				94.072	<0.001
<7	16	5	31.25		
7~	32	25	78.13		
>14	502	476	94.82		
性别				0.006	0.094
男性	253	233	92.09		
女性	297	273	91.92		
年龄(岁)				15.339	0.002
<18	4	3	75.00		
18~	75	61	81.33		
41~	275	258	93.82		
>65	196	184	93.88		

表 2 不同病程 COVID-19 患者 SARS-CoV-2 IgG 或 IgM 阳性情况[例(%)]

Table 2 Positive results of SARS-CoV-2 IgG or IgM in COVID-19 patients of different disease course (No. of cases [%])

抗体	<7 d ($n = 16$)	7~14 d ($n = 32$)	>14 d ($n = 502$)
IgG	5(31.25)	23(71.88)	475(94.62)
IgM	2(12.50)	16(50.00)	401(79.88)
χ^2	1.646	3.216	49.032
P	0.200	0.073	<0.001

2.3 病程中 IgG 及 IgM 抗体水平 SARS-CoV-2 IgM 在发病后 1~2 周内产生, 2~3 周内达到峰值, 4 周以后逐渐下降。而 SARS-CoV-2 IgG 在发病后

1 周左右开始产生, 3 周左右达到峰值, 直到病程 50 d 仍持续保持在较高的水平。见图 1。

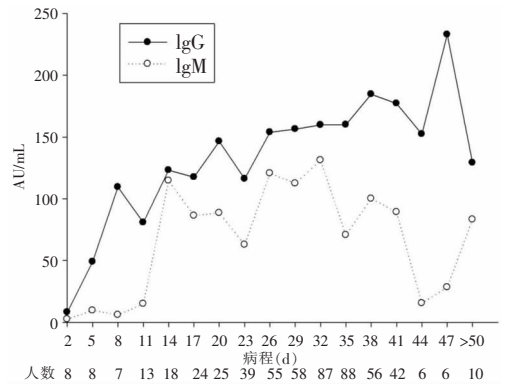


图 1 COVID-19 患者病程中 SARS-CoV-2 IgM 及 IgG 水平变化趋势

Figure 1 Change trend of SARS-CoV-2 IgM and IgG in COVID-19 patients during disease course

2.4 不同性别患者 IgG 及 IgM 抗体水平 253 例男性患者病程为 32(24,36)d, 297 例女性患者病程为 31(25.5,35)d, 两组患者病程比较, 差异无统计学意义 ($Z = -6.484, P < 0.001$)。SARS-CoV-2 IgG 抗体水平男性组患者为 157.75 (110.38, 185.92) AU/mL, 女性组患者为 159.38 (107.71, 191.53) AU/mL, 两组患者 IgG 抗体水平比较差异无统计学意义 ($Z = -0.746, P = 0.445$)。见图 2A。IgM 抗体水平男性组患者为 35.86 (11.85, 93.30) AU/mL, 女性组患者为 42.28 (10.72, 101.35) AU/mL, 两组患者抗体 IgM 抗体水平比较, 差异无统计学意义 ($Z = -0.760, P = 0.0447$)。见图 2B。

2.5 不同年龄组患者的抗体水平 为尽量减少病程的混杂效应, 进行配对病例对照研究。各组病程: <18 岁组为 (23.00 ± 7.44)d, 18~ 岁组为 (28.55 ± 9.55)d, 41~ 岁组为 (30.16 ± 7.78)d, >65 岁组为 (30.41 ± 7.30)d, 各组患者病程比较差异无统计学意义 ($\chi^2 = 5.213, P = 0.157$)。各年龄组 SARS-CoV-2 IgG 抗体水平比较, 差异无统计学意义 ($\chi^2 = 6.221, P = 0.101$); 各年龄组 SARS-CoV-2 IgM 抗体水平比较, 差异也无统计学意义 ($\chi^2 = 6.751, P = 0.080$)。见图 3。

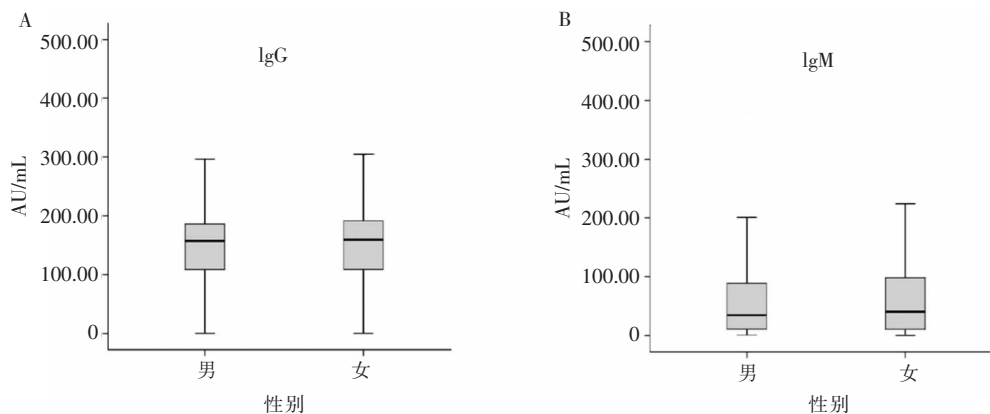


图 2 不同性别 COVID-19 患者 SARS-CoV-2 IgG 及 IgM 检测结果

Figure 2 Detection results of SARS-CoV-2 IgG and IgM in COVID-19 patients of different genders

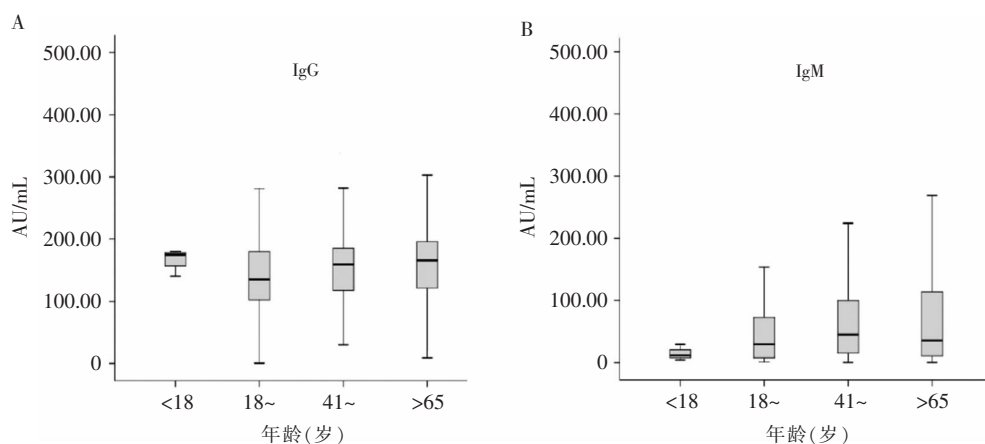


图 3 不同年龄组 COVID-19 患者 SARS-CoV-2 IgG 及 IgM 抗体水平检测结果

Figure 3 Detection results of SARS-CoV-2 IgG and IgM antibody levels in COVID-19 patients of different age groups

3 讨论

SARS-CoV-2 与严重急性呼吸综合征冠状病毒 (SARS-CoV) 相比, 具有较高的传播趋势和较弱的致病性^[10], 因此及时、快速诊断有利于疾病的控制和传播。在《新型冠状病毒肺炎诊疗方案(试行第七版)》中^[5], 强调病原学检测阳性对 COVID-19 确诊的必要性。虽然 SARS-CoV-2 核酸检测是病原学检测金标准, 但受多种因素影响, 假阴性率高^[11]。而抗体检测简单、快速、易操作, 能够较好地辅助 COVID-19 的诊断。同时, 抗体监测对将来隔离感染患者, 以及为最佳抗病毒干预措施提供了依据。

本研究通过对 550 例确诊的 COVID-19 患者 SARS-CoV-2 抗体阳性检测结果统计分析发现, 总体阳性率达 92.00%, IgG 总体阳性率为 91.45%, IgM 总体阳性率为 76.18%, 与相关研究^[12] 结果基本一

致。仅有 44 例患者 IgM、IgG 检测阴性, 但在后续持续研究监测中部分检测出抗体, 可能与检测时患者所处病程有关。因此, SARS-CoV-2 抗体检测在 COVID-19 患者中有较高的检出率, 是核酸检测漏检的良好互补, 能够作为 SARS-CoV-2 感染的筛查和辅助诊断。

进一步分析 SARS-CoV-2 抗体阳性率与年龄、性别及病程的关系发现, SARS-CoV-2 抗体阳性率与病程和年龄有关, 病程 > 2 周抗体阳性率增加, 并且抗体 IgG 阳性率高于抗体 IgM, 2 周后 IgG 与 IgM 也均维持在较高水平。研究^[13-14] 表明, COVID-19 与 SARS 和 MERS 具有相似的临床遗传和流行病学特征。因此, SARS-CoV-2 抗体的产生过程可能与 SARS-CoV、中东呼吸综合征病毒 (MERS-CoV) 抗体产生相似, IgM 和 IgG 抗体的检测可以提供病毒感染的时间过程。在 SARS-CoV 感染过程中, 3~6 d 后可检测到 IgM, 8 d 后可检测到 IgG^[15]。一般情况下, 病原微生物刺激机体产生

免疫应答的规律通常是感染后 IgM 先升高,然后很快下降直到消失。而 IgG 通常在 IgM 之后出现,并且一直上升且长时间在体内保持很高的水平。本研究发现 IgM 抗体水平有类似变化,而 IgG 未观察到在 IgM 后产生,可能是本研究研究对象病程早期人数较少。患者在发病前有 14 d 左右的潜伏期^[16],因此发病时研究对象已处于感染中期或恢复期,从而造成早期结果偏差。

文献^[17]报道,采用核酸检测 4 880 例有呼吸道感染症状或与 COVID-19 患者密切接触的病例发现,男性和老年人口的阳性率显著较高。但本研究对 COVID-19 患者检测发现,不同性别患者抗体阳性率并无区别。为减轻病程对研究结果的影响,经配对研究发现,虽然中老年患者抗体阳性率较高,但是不同年龄段患者产生 IgM 和 IgG 抗体水平并无差异,提示中老年患者也能较好的产生免疫应答。

本研究也存在局限性。首先,抗体检测的假阴性和假阳性结果可能影响抗体阳性率的分析。其次,从症状发作到检测抗体的时间可能过长,发病初期 IgM 及 IgG 水平检测存在偏差,并且需要对一例患者的持续监测数据。第三,抗体水平与病情的严重程度及病毒拷贝数在同一患者中的关系有待进一步研究。

综上所述,COVID-19 患者以中老年患者 SARS-CoV-2 抗体阳性率最高,IgM 或 IgG 在病程早期的阳性率相对较低,IgM 在疾病进展过程中逐渐增加,而 IgG 一直维持较高水平,但是相同病程情况下不同年龄段 SARS-CoV-2 抗体水平无明显差异。

[参 考 文 献]

- [1] Worldometer. COVID-19 coronavirus pandemic[EB/OL]. [2020-04-05]. <https://www.worldometers.info/coronavirus/>.
- [2] Dibo M, Battocchio EC, Dos Santos Souza LM, et al. Antibody therapy for the control of viral diseases: an update[J]. *Curr Pharm Biotechnol*, 2019, 20(13): 1108-1121.
- [3] Channappanavar R, Perlman S. Pathogenic human coronavirus infections: causes and consequences of cytokine storm and immunopathology[J]. *Semin Immunopathol*, 2017, 39(5): 529-539.
- [4] Li ZT, Yi YX, Luo XM, et al. Development and clinical application of a rapid IgM-IgG combined antibody test for SARS-CoV-2 infection diagnosis[J]. *J Med Virol*, 2020, 92(9): 1518-1524.
- [5] 中华人民共和国国家卫生健康委员会医政医管局. 关于印发新型冠状病毒肺炎诊疗方案(试行第七版)的通知-国卫办医函[2020]184号[EB/OL]. (2020-03-04)[2020-04-01]. <http://www.nhc.gov.cn/xcs/zhengcwj/202003/46c9294a7dfe4cef80dc7f5912eb1989.shtml>.
- [6] Meyer B, Drosten C, Müller MA. Serological assays for emerging coronaviruses: challenges and pitfalls[J]. *Virus Res*, 2014, 194: 175-183.
- [7] Corman VM, Albarak AM, Omrani AS, et al. Viral shedding and antibody response in 37 patients with Middle East respiratory syndrome coronavirus infection[J]. *Clin Infect Dis*, 2016, 62(4): 477-483.
- [8] Li G, Chen XJ, Xu AL. Profile of specific antibodies to the SARS-associated coronavirus[J]. *N Engl J Med*, 2003, 349(5): 508-509.
- [9] Park WB, Perera RA, Choe PG, et al. Kinetics of serologic responses to MERS coronavirus infection in humans, South Korea[J]. *Emerg Infect Dis*, 2015, 21(12): 2186-2189.
- [10] Kucharski AJ, Russell TW, Diamond C, et al. Early dynamics of transmission and control of COVID-19: a mathematical modelling study[J]. *Lancet Infect Dis*, 2020, 20(5): 553-558.
- [11] 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.
- [12] 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.
- [13] Yang XB, Yu Y, Xu JQ, et al. Clinical course and outcomes of critically ill patients with SARS-CoV-2 pneumonia in Wuhan, China: a single-centered, retrospective, observational study[J]. *Lancet Respir Med*, 2020, 8(5): 475-481.
- [14] Chan JF, Kok KH, Zhu Z, et al. Genomic characterization of the 2019 novel human-pathogenic coronavirus isolated from a patient with atypical pneumonia after visiting Wuhan[J]. *Emerg Microbes Infect*, 2020, 9(1): 221-236.
- [15] Lee HK, Lee BH, Seok SH, et al. Production of specific antibodies against SARS-coronavirus nucleocapsid protein without cross reactivity with human coronaviruses 229E and OC43[J]. *J Vet Sci*, 2010, 11(2): 165-167.
- [16] Lauer SA, Grantz KH, Bi QF, et al. The incubation period of coronavirus disease 2019 (COVID-19) from publicly reported confirmed cases: estimation and application[J]. *Ann Intern Med*, 2020, 172(9): 577-582.
- [17] Liu R, Han H, Liu F, et al. Positive rate of RT-PCR detection of SARS-CoV-2 infection in 4 880 cases from one hospital in Wuhan, China, from Jan to Feb 2020[J]. *Clin Chim Acta*, 2020, 505: 172-175.

(本文编辑:文细毛)

本文引用格式:章波,刘为勇,侯红艳. 550 例 COVID-19 患者血清 IgM 和 IgG 检测结果分析[J]. *中国感染控制杂志*, 2021, 20(7): 592-596. DOI: 10.12138/j.issn.1671-9638.20217230.

Cite this article as: ZHANG Bo, LIU Wei-yong, HOU Hong-yan. Detection results of serum IgM and IgG in 550 patients with COVID-19[J]. *Chin J Infect Control*, 2021, 20(7): 592-596. DOI: 10.12138/j.issn.1671-9638.20217230.