



病毒学报
Chinese Journal of Virology
ISSN 1000-8721, CN 11-1865/R

《病毒学报》网络首发论文

题目: 2019 新型冠状病毒感染血清学检测的临床和公共卫生意义探讨
作者: 黄悦, 庄春兰, 葛胜祥, 袁权, 吴婷, 张军
DOI: 10.13242/j.cnki.bingduxuebao.003678
收稿日期: 2020-03-13
网络首发日期: 2020-03-27
引用格式: 黄悦, 庄春兰, 葛胜祥, 袁权, 吴婷, 张军. 2019 新型冠状病毒感染血清学检测的临床和公共卫生意义探讨[J/OL]. 病毒学报.
<https://doi.org/10.13242/j.cnki.bingduxuebao.003678>



网络首发: 在编辑部工作流程中, 稿件从录用到出版要经历录用定稿、排版定稿、整期汇编定稿等阶段。录用定稿指内容已经确定, 且通过同行评议、主编终审同意刊用的稿件。排版定稿指录用定稿按照期刊特定版式(包括网络呈现版式)排版后的稿件, 可暂不确定出版年、卷、期和页码。整期汇编定稿指出版年、卷、期、页码均已确定的印刷或数字出版的整期汇编稿件。录用定稿网络首发稿件内容必须符合《出版管理条例》和《期刊出版管理规定》的有关规定; 学术研究成果具有创新性、科学性和先进性, 符合编辑部对刊文的录用要求, 不存在学术不端行为及其他侵权行为; 稿件内容应基本符合国家有关书刊编辑、出版的技术标准, 正确使用和统一规范语言文字、符号、数字、外文字母、法定计量单位及地图标注等。为确保录用定稿网络首发的严肃性, 录用定稿一经发布, 不得修改论文题目、作者、机构名称和学术内容, 只可基于编辑规范进行少量文字的修改。

出版确认: 纸质期刊编辑部通过与《中国学术期刊(光盘版)》电子杂志社有限公司签约, 在《中国学术期刊(网络版)》出版传播平台上创办与纸质期刊内容一致的网络版, 以单篇或整期出版形式, 在印刷出版之前刊发论文的录用定稿、排版定稿、整期汇编定稿。因为《中国学术期刊(网络版)》是国家新闻出版广电总局批准的网络连续型出版物(ISSN 2096-4188, CN 11-6037/Z), 所以签约期刊的网络版上网络首发论文视为正式出版。

2019新型冠状病毒感染血清学检测的临床和公共卫生意义探讨



开放科学
(OSID)

黄悦, 庄春兰, 葛胜祥, 袁权, 吴婷, 张军*

(厦门大学公共卫生学院, 国家传染病诊断试剂与疫苗工程技术研究中心, 分子疫苗学和分子诊断学国家重点实验室, 医用生物制品省部共建协同创新中心, 厦门 361102)

摘要: 目前对2019新型冠状病毒感染的病原体确诊主要依靠病毒核酸检测, 但各种原因所致核酸检测灵敏度低的问题成为疫情防控的瓶颈。病毒核酸检测结合血清学检测可在维持特异性的前提下明显提高检测灵敏度, 具有重要的临床和公共卫生价值。

关键词: 新型冠状病毒; COVID-19; 诊断; 抗体; 血清学; 公共卫生

中图分类号: R446.61 R373.1 **文献标识码:** A

2020年3月11日, 世界卫生组织(World Health Organization, WHO)更新的数据显示, 新型冠状病毒病(COVID-19)已蔓延至全球114个国家, 共报告超过11万病例(其中中国逾8万例), 造成4千余人死亡^[1]。鉴于全球疫情形势严峻, WHO于当日评估COVID-19已具有大流行的特征, 并指出这是首次由冠状病毒引发的大流行, 也是首个可以得到控制的大流行, 呼吁各国政府将疫情的遏制放在最优先的位置上^[1]。迄今为止, 对2019新型冠状病毒(SARS-CoV-2)感染的确诊主要依靠实时荧光反转录PCR和/或病毒基因测序。但在实践中发现病毒核酸检测的阳性率并不令人满意, 许多确诊病例在首次就诊时并未检出SARS-CoV-2核酸阳性, 而需要在多次、多种样本检测之后才能确认感染, 甚至许多临床和流行病学证据高度怀疑的患者一直无法得到核酸确诊。此外, 核酸检测对采样质量、检验人员、实验室操作管理均有较高的要求, 这些问题使SARS-CoV-2感染的检测成为当前疫情防控工作的重大瓶颈之一。

Guan W等^[2]对来自中国30个省份的1099例实验室确诊病例分析, 在轻症患者中有17.9%缺乏影像学证据, 且仅87.7%和67.8%的COVID-19患者在整个住院期间出现发热及咳嗽等典型症状。Wu

Z等^[3]的研究表明, 在72 314名病人中, 有889(1%)例无症状表现。无症状感染者、轻症病例以及处于潜伏期的患者不易被发现, 成为当前国内外COVID-19传染源控制的一个突出的空白点, 尤其需要引入便于大规模筛查的血清学诊断方法。

对于许多已知病毒性疾病, 血清学检测应用于病原体感染诊断已有多多年且多已成为临床常规。与核酸检测相比, 血清学检测通常具有检测门槛低、样品采集便捷稳定、容易实现高通量、工作负荷较小等优点。最近, 中国食品药品监督管理局陆续批准了多种SARS-CoV-2抗体检测试剂应用于SARS-CoV-2感染的辅助诊断, 包括检测SARS-CoV-2总抗体, 以及分别检测IgM和IgG的试剂盒等。在2020年3月3日发布的《新型冠状病毒肺炎诊疗方案(试行第七版)》中^[4], 提出新型冠状病毒特异性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4倍及以上升高均可以成为病例确诊的依据之一。然而, 抗体检测结果的临床意义解读很大程度上取决于对感染者体内抗体应答动力学的科学认识。对于SARS-CoV-2来说, 由于抗体检测试剂问世不久, 这方面的报道仍十分有限。

2020年3月2日, 深圳市第三人民医院和厦门大学等联合预印发表的一项研究, 首次系统报道了COVID-19患者中的SARS-CoV-2抗体应答规律^[5]。该研究对173名COVID-19确诊患者的SARS-CoV-2总抗体(Ab)、IgM抗体和IgG抗体进行检测, 发现: ①COVID-19患者中普遍出现典型的急性感染抗体应答。总抗体、IgM和IgG的血清阳转率分别为93.1%、82.7%和64.7%, 未检出抗体阳

收稿日期: 2020-03-13

作者简介: 黄悦(1991-), 女, 在读博士研究生, 从事传染病流行病学研究及疫苗临床研究, E-mail: yuehuang_xmu@outlook.com

***通讯作者:** 张军(1972-), 男, 教授, 从事诊断试剂、疫苗等生物制品的研发与临床研究、传染病防控及流行病学相关研究, E-mail: zhangj@xmu.edu.cn

转的患者均因为只采集到了发病早期血样;②单独采用RNA检测的灵敏度为67.1%,联合RNA和血清总抗体检测可将灵敏度提高至99.4%,灵敏度提升32.3%;③即使在发病早期(就诊后1~7d),联合检测的灵敏度为78.7%,相比RNA单独检测(66.7%),灵敏度提高了12.0%。上述数据显示RNA联合血清总抗体检测可进一步提高病原诊断的敏感性,具有重要的临床和公共卫生价值。

根据《科学》杂志2020年2月27日的报道^[6],新加坡国家传染中心调查人员在无法确认确诊病例的感染源头时,将抗体检测用于病毒接触者追踪,在一名核酸检测阴性无症状接触者体内检测出SARS-CoV-2抗体,成功建立两起聚集性发病事件间的流行病学联系。这一案例首次证实了在新型冠状病毒疫情防控工作中,抗体检测对于追踪隐性感染传染源、揭示无明确暴露史确诊病例的传播链条具有重要意义。

一般而言,急性病毒感染后首先产生IgM抗体并迅速达到高峰,但维持时间相对较短,IgG抗体主要在感染中后期产生,疾病恢复后其滴度仍可在高水平持续较长一段时间。通常而言,总抗体检测采用的双抗原夹心方法在方法学上比 μ 链捕获法(常用于IgM抗体检测)和间接法(常用于IgG抗体检测)更具有优势:①可同时检测包括IgM、IgG、IgA等各种类型抗体;②利用抗体分子的两个Fab臂分别结合到包被抗原和标记抗原才能被检出的特性,显著降低了包被抗原和标记抗原中杂蛋白导致的非特异性结合,因此特异性得以更好地保障;③由于抗原中杂蛋白对反应的干扰十分有限,因此在反应孔中可以使用更高浓度的包被抗原和标记抗原,从而进一步提升检测灵敏度。因此,目前在对灵敏度要求较高的场合下,如对献血员的艾滋病、丙型肝炎病毒感染筛查,总抗体的检测早已全面取代了单一抗体类型的检测。

Zhao J等^[5]对173例COVID-19确诊患者发病后不同时间的535份系列血浆进行多种抗体检测,发现在临床患者中总抗体中位阳转时间为发病后11d,比IgM或IgG分别提早1d和3d;总抗体的灵敏度高于IgM和IgG抗体的分别单独检测,也高于二者阳性结果的合并灵敏度,而特异性相当。这一结果证实了总抗体指标能够在保持特异性的前提下提高诊断的灵敏度,可能是更优越的血清学早期诊断指标。李暉等^[7]的研究也显示出联合IgM和IgG指标的灵敏度高于单一指标,而特异性基本维持不

变。特别需要指出的是,由于SARS-CoV-2是在2019年12月前后首次侵入人类社会,迄今仅三个月左右,现有各种已上市抗体检测试剂的特异性评价结果表明,人类体内的SARS-CoV-2抗体的本底流行率几乎为零。因此至少在本次疫情期间,疑似病例或密切接触者体内任何一种SARS-CoV-2特异性抗体的检出,都意味着近期感染以及潜在带毒的风险,值得多次、多样本地进行核酸检测验证。

综合看来,SARS-CoV-2特异性抗体检测的主要应用场景大致可以概括为以下方面:

1 COVID-19病例及密切接触人群的辅助诊断

①初次就诊的疑似患者或临床诊断患者(无核酸结果或核酸阴性)。若单次标本抗体阳性,可高度怀疑为COVID-19病例,需要多次、多样本地进行核酸检测验证,并进行间隔1周左右的抗体随访检测,如核酸阳性或抗体呈明显升高,可予确诊。

②无临床症状的密切接触者。若抗体阴性,并不足以进行排除诊断,仍需继续隔离并在解除隔离前再次进行抗体检测和核酸检测。若抗体阳性,提示该密切接触者可能携带病毒,需要进行多次、多样本地进行核酸检测验证,并进行间隔1周左右的抗体随访检测,如核酸阳性或抗体呈明显升高,可予确诊感染。

③已经核酸确诊的患者。在病程中进行抗体的连续定量检测,可以为医生提供患者体内抗病毒免疫状态变化的信息,并可以藉此探索抗体应答、病毒载量、其他实验室指标等因素之间的相关性以及与危重症风险、疾病预后等临床结局之间的相关性,指导临床治疗。对于临床治愈、核酸连续阴性的患者,伴有高滴度抗体是否意味着“复阳”的可能性较低也有待进一步的研究。

④康复患者。对于康复病人进行抗体定量检测,可以筛选出具有高滴度抗体的志愿者用于治疗性恢复期血浆的制备,以保障恢复期血浆对重症患者的疗效。

2 对重点人群的筛查

对于输入性传播防控的重点人群,如来自高危国家或地区入境人员、重大会议或集会活动参与者、高流行区复工复学人员等,联合核酸和抗体检测,可进一步提高对带毒者的筛查敏感性,及时发现潜在传染源、控制传播范围、降低传播风险。

3 科学研究

①绘制SARS-CoV-2感染的完整疾病谱

受限于此前感染发现及诊断方法,迄今国内外

对于 SARS-CoV-2 感染疾病谱的了解仅限于有呼吸系统症状和/或肺炎的临床型感染,而对于隐性感染、轻症患者、不典型患者(如呼吸系统以外表现为主要的患者)所占的相对比例仍缺乏认知。对于密切接触者开展较全面的血清学研究,可填补这一认知空白,绘制出完整的感染疾病谱,并可进一步揭示不同感染类型,尤其是隐性感染者、轻症/不典型患者对病毒和疾病传播的公共卫生意义。

②揭示病毒传播的流行病学特点

开展人群血清学调查,全面了解病毒在不同年龄、不同时间、不同地区、不同气候环境、不同职业、不同基础性疾病人群中的流行率和致病力,指导未来 SARS-CoV-2 疫情再次发生时的防控预案的制定。

③临床病例观察队列研究

对确诊病例,在病程中进行抗体的连续定量检测,可以藉此探索抗体应答、病毒载量、其他实验室指标等因素之间的相关性以及与危重症风险、疾病预后等临床结局之间的相关性,指导临床治疗。对康复患者的长期血清学随访,则可揭示抗体的持久性,以及是否能有效预防病毒的再次感染,指导疫苗的研制和应用策略。

④分析康复患者的抗体表位谱,尤其是中和表位谱、优势表位谱、交叉表位谱,为疫苗、治疗性抗体的设计和评估提供参考,并指导抗体和抗原检测试剂的进一步优化。

⑤自然界动物宿主的搜索

由于采用双抗原夹心法进行的总抗体检测不受种属限制,因此可以在 SARS-CoV-2 及亲源冠状病毒的自然界动物宿主搜索上发挥重要作用,预防及预警相似疫情的再次发生。

综上所述,在 2019 新型冠状病毒的当前疫情防控工作中,以及对未来防控工作的指导性研究中,血清学检测均将具有不可替代的重要临床和公共卫生价值。在血清学检测方法的选择上,应根据不同的检测目的,选择合适的方法和可靠的试剂来源,并预先对试剂的真实检测效能进行充分的验证。

参考文献:

- [1] World Health Organization. Coronavirus disease 2019 (COVID-19) Situation Report-51[EB/OL].(2020-03-11)[2020-03-11].https://www.who.int/docs/default-source/coronaviruse/situation-reports/20200311-sitrep-51-covid-19.pdf?sfvrsn=1ba62e57_4
- [2] Guan W, Ni Z, Hu Y, Liang W, Ou C, He J, Liu L, Shan H, Lei C, Hui D, Du B, Li L, Zeng G, Yuen K, Chen R, Tang C, Wang T, Chen P, Xiang J, Li S, Wang J, Liang Z, Peng Y, Wei L, Liu Y, Hu Y, Peng P, Wang J, Liu J, Chen Z, Li G, Zheng Z, Qiu S, Luo J, Ye C, Zhu S, Zhong N. Clinical characteristics of coronavirus disease 2019 in China [J]. *N Engl J Med*, 2020. DOI:10.1056/NEJMoa2002032.
- [3] Wu Z, Mcgoogan J M. Characteristics of and important lessons from the coronavirus disease 2019 (COVID-19) outbreak in China: summary of a report of 72 314 cases from the Chinese Center for Disease Control and Prevention [J]. *JAMA*, 2020. DOI: 10.1001/jama.2020.2648.
- [4] 新型冠状病毒肺炎诊疗方案(试行第七版)[EB/OL]. 2020 [2020-03-11]. <http://www.nhc.gov.cn/zwygj/s7653p/202003/46c9294a7dfe4cef80dc7f5912eb1989/files/ce3e6945832a438eaae415350a8ce964.pdf>.
- [5] Zhao J, Yuan Q, Wang H, Liu W, Liao X, Su Y, Wang X, Yuan J, Li T, Li J, Qian S, Hong C, Wang F, Liu Y, Wang Z, He Q, Li Z, He B, Zhang T, Ge S, Liu L, Zhang J, Xia N, Zhang Z. Antibody responses to SARS - CoV - 2 in patients of novel coronavirus disease 2019 [J]. *medRxiv*, 2020: 2020 - 2023. DOI:10.1101/2020.03.02.20030189.
- [6] Normile D. Singapore claims first use of antibody test to track coronavirus infections [N]. *Science*, (2020-02-27) [2020 - 03 - 11]. <https://www.sciencemag.org/news/2020/02/singapore-claims-first-use-antibody-test-track-coronavirus-infections>.
- [7] 李晖,李咏茵,张志高,卢振,王奕,林冠峰,安泰学,胡秀梅,赖钦涛,易璇,刘智泓,翟向明,孙剑,郭亚兵,陆家韬,张小勇,吴英松,侯金林. 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(00):E17.

The Values of Serological Test in Clinical and Public Health Practices of SARS-CoV-2 Infection

HUANG Yue, ZHUANG Chunlan, GE Shengxiang, YUAN Quan, WU Ting, ZHANG Jun*

(National Institute of Diagnostics and Vaccine Development in Infectious Diseases, State Key Laboratory of Molecular Vaccinology and Molecular Diagnostics, Collaborative Innovation Center of Biologic Products, School of Public Health, Xiamen University, Xiamen 361102, China)

Abstract: Currently, viral RNA detection is almost the only way to confirm the infection of SARS-CoV-2 in the real-world. However, varied reasons lead to the unsatisfied sensitivity of RNA detection, which proposes serious challenge to infection prevention and control. Viral RNA testing combining with serological testing could increase the sensitivity of pathogenic diagnosis, while remaining the high specificity, which indicates great values in clinical and public health practices.

Key words: SARS-CoV-2; COVID-19; Diagnosis; Antibody; Serology; Public health

* Corresponding author : ZHANG Jun, E-mail: zhangj@xmu.edu.cn