

新型冠状病毒核酸、抗原和抗体联合检测的临床价值讨论

张 园¹, 周泽奇¹, 王志贤¹, 栗 艳¹, 肖 盟^{2,3}, 徐英春^{2,3}, 王 贺¹

(1. “侵袭性真菌病机制研究与精准诊断”北京市重点实验室丹娜生物分中心, 天津 300467; 2. 中国医学科学院北京协和医院检验科, 北京 100730; 3. “侵袭性真菌病机制研究与精准诊断”北京市重点实验室 (BZ0447), 北京 100730)

摘 要: 新型冠状病毒 (SARS-CoV-2) 核酸检测是金标准, 抗原抗体检测是核酸检测的重要辅助手段。核酸与抗原检测是患者早期感染的直接证据, 但不能提示患者是否既往感染。抗体检测是患者感染的间接证据, IgM 阳性提示急性感染, IgG 阳性提示病情中后期或既往感染。同时, 抗体检测可作为评价疫苗与抗体治疗药物临床效果的重要指标。虽然抗原检测可作为早期诊断的直接证据, 但灵敏度不高, 尚未获得认可。因此, 核酸、抗原和抗体联合检测能提高临床检测的敏感度和特异度, 为复工、复产提供重要依据。

关键词: 新型冠状病毒; 新型冠状病毒肺炎; 核酸; 抗原; 抗体; 联合检测

中图分类号: R195 **文献标识码:** A **文章编号:** 1671-7414 (2020) 05-099-05

doi: 10.3969/j.issn.1671-7414.2020.05.025

Discussion on the Clinical Value of Combined Detection of SARS-CoV-2 Nucleic Acid, Antigen and Antibody

ZHANG Yuan¹, ZHOU Ze-qi¹, WANG Zhi-xian¹, SU Yan¹, XIAO Meng^{2,3}, XU Ying-chun^{2,3}, WANG He¹,

(1. Dynamiker Sub-Center for Beijing Key Laboratory for Mechanisms Research and Precision Diagnosis of Invasive Fungal Disease, Tianjin 300467, China; 2. Department of Laboratory Medicine, Peking Union Medical College Hospital, Chinese Academy of Medical Sciences, Beijing 100730, China; 3. Beijing Key Laboratory for Mechanisms Research and Precision Diagnosis of Invasive Fungal Diseases (BZ0447), Beijing 100730, China)

Abstract: Novel coronavirus (SARS-CoV-2) nucleic acid detection is a gold standard. Antigen and antibody tests can be used as an aid for nucleic acid assay. Both nucleic acid and antigen detections are known as a direct evidence for the early infection, but they could not identify patients whether or not have a previous infection. Antibody testing is indirect evidence of patient infection. Positive IgM indicates acute infection, and IgG positive indicates previous infection. Simultaneously, antibody testing can be used as an important indicator to evaluate the clinical effects of vaccines and antibody therapeutics. Although antigen detection can be used as direct evidence for early diagnosis, the sensitivity is not high and has not yet been recognized. Therefore, the panel testing for nucleic acid/antigen/antibody can improve the sensitivity and specificity of clinical detection and provide an important basis for resuming work and resuming production.

Keywords: SARS-CoV-2; COVID-19; nucleic acid; antigen; antibody; combined detection

自2020年1月报道新型冠状病毒 (SARS-CoV-2) 在人与人之间传播以来, 早期识别新型冠状病毒肺炎 (COVID-19) 患者是所有疫情区的防控重点。截止5月底, 全球200多个国家和地区累计确诊500多万人, 近33万人丧生。研究观察 SARS-CoV-2 无症状患者的比例约占40%^[1-2], 加速了 SARS-CoV-2 在全球的迅速传播, 因此遏制该病毒面临严峻挑战。核酸和免疫学检测在诊断中发挥重要作用, 核酸、抗原和抗体联合检测可以显著提高

检出率, 在治疗监测、病程转归和预后等方面发挥重要作用, 本文将最新的研究进行总结, 具体如下。

1 核酸检测研究现状

1.1 核酸检测原理及机制 SARS-CoV-2 的核酸检测包括测序和靶标序列识别, 靶标序列一般是指高度保守的 ORF1ab 基因、核衣壳蛋白 N 基因、包膜蛋白 E 基因和刺突糖蛋白 S 基因。S 蛋白与宿主细胞表面的血管紧张素转化酶 2 (angiotensin converting enzyme2, ACE2) 受体结合致病^[3]。依据

基金项目: 1. 国家科技重大专项“艾滋病和病毒性肝炎等重大传染病防治”课题 (编号 2020ZX101015); 2. 天津市重大科技专项“新型冠状病毒感染应急防治”课题 (编号 20ZXGBSY00040); 3. 天津市科技计划“侵袭性真菌病新型体外诊断试剂及 POCT 自动化检验分析仪的研发”课题 (编号: 2020ZX101015); 4. 中国博士后科学基金“基于假病毒技术的新型冠状病毒中和抗体检测模型的建立及临床应用价值”课题 (编号 2020T1300011ZX)。

作者简介: 张园 (1978-), 女, 博士, 中级职称。E-mail: zhangyuan@dynamiker.com。

通讯作者: 王贺, E-mail: wanghe@dynamiker.com。

《新型冠状病毒感染的肺炎实验室检测技术指南》SARS-CoV-2 扩增位置常见于 ORF1ab 和 N 基因两个靶标^[4]。目前,同一份标本需满足核酸检测双靶标阳性或重复检测单靶标阳性,判定为阳性。核酸检测阴性不能完全排除 SARS-CoV-2 感染,需结合临床症状综合判断^[5]。中国药品监督管理局批准上市的核酸检测方法有实时荧光 PCR 法、恒温扩增芯片法、恒温扩增实时荧光法等。

1.2 核酸检测的临床价值 新型冠状病毒肺炎诊疗方案(试行第二版至第七版)核酸检测是疑似病例确诊依据之一,是出院标准的重要参考,也是早期病原学诊断方法,为疫情防控提供了有力保障。河南省疾病预防控制中心共纳入 6 714 份病人样本,确诊病例 1 200 例,疑似病例 2 178 例,无症状感染者 77 例。确诊病例呼吸道标本核酸阳性率 63.10%,鼻拭子、痰液和咽拭子的核酸阳性率分别为 50.80%, 58.71%, 65.21%。发病后 1 周、2 周、3 周、4 周、5 周及 5 周以上呼吸道样本确诊病例阳性率依次为 89.03%, 86.57%, 52.30%, 17.53%, 17.69% 和 24.14%,发病后 1 周内核酸检出率最高,表明核酸检测是最有效的早期病原学检测方法^[6]。国家传染病临床研究中心的研究结论相似,在病程的 1~7 天敏感度为 66.7%,在病程的 8~14 天敏感度为 54.0%,在病程的 15~39 天敏感度为 45.5%,提示在病程的中后期核酸检出率降低^[2]。还有研究在 738 例 COVID-19 家庭成员无症状医学观察中核酸阳性率高达 9.49%。70 例核酸检测阳性无症状患

者 45.71% 在 30 天内转为确诊,证明核酸检测时病毒已侵入体内,未引起全身免疫性反应,已具有一定的传染性^[7]。核酸检测有利于尽早发现无症状感染者,提前干预治疗,避免或缩短病程,减轻患者症状,有助于疫情早期防控^[8]。

1.3 核酸检测的局限性 核酸检测敏感度受病毒本身及采样、处理、运输、保存、受试者和试剂质量等影响,未完全满足临床需求^[9]。①病毒感染时间的延长,机体进入免疫应答,抗体可中和病毒,病毒复制被抑制,产生假阴性。②核酸检测样本包括鼻咽拭子、痰和其他下呼吸道分泌物、血液、粪便等^[10-11]。下呼吸道标本如痰液、气道抽取物或肺泡灌洗液更加准确。③核酸检测操作复杂、耗时长、技术人员要求高、传染风险大,不适宜用于疑似患者和密切接触人群的快速筛查。迫切需要多元化的检测方法,其中抗体检测是首选。

2 抗体检测的研究现状

2.1 抗体检测原理及机制 病毒入侵机体后作为免疫原被吞噬细胞吞噬,吞噬细胞呈递抗原给 T 细胞,再由 T 细胞呈递给 B 细胞产生特异性抗体。IgM 是初次免疫应答最早出现的抗体,提示急性感染,亲和力较低,持续时间短。IgG 发挥保护作用,是再次免疫应答的主要抗体,提示病情进入中后期或既往感染;持续时间长并且抗体滴度较高。抗体检测可作为判断病毒在不同时间窗的间接证据^[12-13],图 1 为核酸、抗原和抗体检测的时间窗。

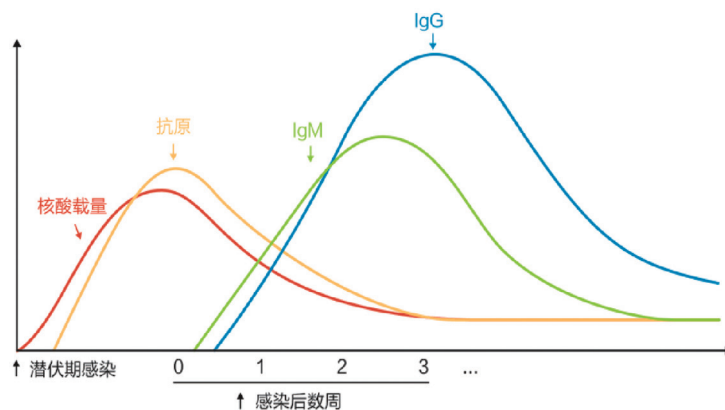


图1 核酸、抗原、抗体检测的时间窗

理论上,特异性抗体通过免疫复合物的形式中和病毒,使病毒失活并清除,抗体浓度越高越好,但研究证实恰恰相反。复旦大学针对 175 例患者的血浆样本研究发现总抗体滴度越高,患者病情越重^[12]。武汉大学人民医院研究证实 IgG 抗体和中性粒细胞与淋巴细胞的比值(NLR)对患者病情严重程度的预测及预后有关。NLR 代表先天性免疫,而 IgG 代表后天获得性免疫。研究发现 IgG 水平

越高,NLR 比值越高,患者病情越危重^[14]。以上研究揭示特异性抗体的产生是把双刃剑,既可以清除病毒,也可能促进病毒的复制,加重对机体的损害,可能是 IgG 抗体依赖性增强(antibody-dependent enhancement, ADE)起作用。通常,人体感染病毒,会产生中和抗体和非中和抗体。当体内中和抗体水平非常高,足以与病毒的关键蛋白结合阻断病毒感染,则不产生 ADE 效应。当中和抗体的浓度不够高,

不能与病毒表面蛋白充分结合,可促进病毒与细胞的结合,有可能引发 ADE 效应^[15-16]。

山东大学研究表明 SARS-CoV-2 可以在已产生特异性抗体的患者体内长期存在,1 例患者病毒和抗体共存长达 50 天,另 1 例在观察的 66 天内,一直没有产生抗体,最终核酸检测转阴,这表明抗体并不是清除病毒的必要条件,有些患者在感染后可能并不产生抗体^[17]。复旦大学研究对 175 例轻度症状康复者的血浆进行了筛选,发现这些患者中尽管病毒核酸检测阳性,但 30% 的患者抗体滴度很低,有 10 例患者未能检出抗体,即使出院后复查,也没有检测到,这些患者的康复更多是依靠 T 细胞免疫作用^[18]。

2.2 抗体检测的临床价值 广州呼吸健康研究院证实 IgM 和 IgG 抗体联合检测的敏感度高于单独的 IgM 或 IgG 抗体检测^[13]。武汉大学人民医院检验科对 205 例 COVID-19 患者进行抗体检测, IgM 和 IgG 敏感度分别为 70.24% 和 96.10%, 抗体联合检测敏感度提高^[19]。

天津市疾病预防控制中心研究不同病程患者 IgM 和 IgG 的抗体水平, IgM 抗体水平在病程早期和中期呈上升趋势,在中期最高,后期 IgM 抗体水平呈下降趋势。IgG 抗体水平在病程早期、中期及后期呈逐渐升高的趋势,尤其在病程的后期抗体水平最高,与早期相比呈 4 倍升高,这与机体免疫应答规律一致, IgM 抗体先升高后降低, IgG 抗体产生晚于 IgM 抗体,可较长时间高浓度存在。因此,如果要筛查出急性感染和复发感染患者,则需要核酸配合抗体检测,这对疫情防控有十分重要的价值^[20]。

2.3 抗体检测的局限性 ①抗原选择是否与 SARS-CoV 或其亚属冠状病毒有交叉反应;②抗体检测方法学所涉及的试剂盒阳性判断值的设定要合理,一些处于阳性判断值附近的弱阳性很可能是假阳性;③患者标本中存在导致免疫测定假阳性的内源性或外源性干扰物质的存在,内源性干扰物质一般包括类风湿因子(RF)、嗜异性抗体、补体、因使用鼠抗体治疗或诊断诱导的抗鼠 Ig 抗体等。

3 抗原检测的研究现状

3.1 抗原检测的原理及机制 抗原是指 SARS-CoV-2 病原体引发免疫反应的部分。SARS-CoV-2 的 N 蛋白和 S 蛋白具有很强的抗原性,在诱导宿主免疫应答与发病机制中发挥重要作用。抗原可用作 SARS-CoV-2 检测的抗原位点,类似于 PCR 检测,抗原检测可用于 COVID-19 早期病原体感染的直接证据。

3.2 抗原检测局限性 ①抗原制备时间长。获得特异度高、纯度高、活性高的抗原需要数月时间,包括完成抗原重组表达、筛选、分离、纯化、鉴定与制备等工艺流程。②抗原检测试剂盒的开发需要获得敏感

度高、特异度高的抗体,该类抗体的选择与制备有很多困难,需要数月乃至更长时间。③抗原检测不像核酸检测获得较高的检测灵敏度。④ SARS-CoV-2 N 蛋白与其它 SARS-CoV N 蛋白存在交叉反应的干扰。虽然有一些研发团队在开发此类产品,因制备难度大、技术不够成熟,尚未获得临床认可。抗原检测方法有待进一步开发与优化,早日获准上市。

4 联合检测优势和结果判读

WHO 发布 COVID-19 疑似病例实验室检测指南中核酸检测仍是金标准,血清学检测可以辅助调查现有疫情暴发情况以及回顾性评价发病率或者疫情蔓延趋势。当患者核酸检测呈阴性,但有 COVID-19 流行病学史,血清学检测可作为辅助诊断^[21]。

深圳市疾病预防控制中心的研究结果证实第 2 周核酸已转阴患者的抗体水平显著高于核酸阳性患者的抗体水平,证明在病程早期高水平 IgG 抗体对病毒清除具有一定作用^[22]。华中科技大学附属同济医院的研究结果显示 COVID-19 患者的 IgM 高峰时间为核酸检测转阴后第 4 天,随后 IgM 水平下降; IgG 水平在核酸阴性前 4 天就已升高至正常值约 20 倍,在核酸检测转阴后 4 天已达到高峰,随后稳定在峰值。IgM 和 IgG 抗体检测可减少核酸检测假阴性。湖南中医药大学研究结果核酸检测转阴后血清 IgM 抗体阳性率为 52.9%, 低于核酸检测转阴前 IgM 抗体阳性率 88.2%^[23]。

武汉大学人民医院检验科研究证实抗体检测可以弥补核酸检测不足,19 例具有临床症状及 CT 影像学特征但核酸检测阴性临床诊断 COVID-19 患者,16 例 IgM 抗体检测呈阳性,占 84.21%;18 例 IgG 抗体检测呈阳性,占 94.74%^[19]。国家传染病临床研究中心的研究结果证实抗体联合核酸检测敏感性高,在病程的 1~7 天共 94 例,核酸检测敏感性为 66.7%,联合检测的敏感性为 78.7%;在病程的 8-14 天共 135 例,核酸检测敏感度为 54.0%,联合检测的敏感度为 97%;在病程的 15~39 天共 90 例,核酸检测敏感度为 45.5%,联合检测的敏感度为 100%^[2]。由此可见,在 COVID-19 患者病程的中后期,联合检测可显著提高检出率。

IgM 和 IgG 抗体联合检测优劣势在于:①可以弥补核酸检测不足而显著提高敏感度,尤其在临床上有症状的患者或高风险人群,使用抗体检测是非常有效的手段。②较核酸检测更准确地判断疾病的进程,抗体检测是 SARS-CoV2 感染的间接证据,其中 IgM 呈阳性指示患者为急性感染;而 IgG 呈阳性指示患者为既往感染。③通过核酸及抗体联合检测可进行健康人群的流行病学调查,抗体检测更适合在流行率高的人群进行,当人群流行率低,特别

是显著低于试剂的假阳性率,适用性显著降低。

综上所述,SARS-CoV-2核酸检测是金标准,为早期检测病原体的直接证据,抗体检测是有效的辅助诊断,是核酸检测的重要补充,为检测病原体的间接证据,也是未来疫苗研发和应用判断的重要指标。核酸、抗原和抗体检测与临床症状和CT影像学特征有机结合,在精准诊疗有十分重要的临床价值。

参考文献:

- [1] ORAN D P, TOPOL E J. Getting a handle on asymptomatic SARS-CoV-2 infection[EB/OL]. [2020-04-24].<https://www.scripps.edu/science-and-medicine/translational-institute/about/news/sars-cov-2-infection/index.html>.
- [2] BAI Yan, YAO Lingsheng, WEI Tao, et al. Presumed asymptomatic carrier transmission of COVID-19 [J]. JAMA, 2020.DOI:10.1001/jama.2020.2565.
- [3] CORMAN VICTOR M, LANDT O, KAISER M, et al. Detection of 2019 novel coronavirus (2019-nCoV) by real-time RT-PCR[J]. Euro Surveill, 2020,25(3):2000045.
- [4] 中华人民共和国国家卫生健康委员会. 国卫办疾控函(2020)80号:新型冠状病毒感染的肺炎实验室检测技术指南(第三版)[EB/OL].(2020-01-28)<http://www.nhc.gov.cn/xcs/zhengcwj/202001/f492c9153ea9437bb587ce2ffcbee1fa/files/39e7578d85964dbe81117736dd789d8f.pdf>.
General Office for National Health Commission and National Administration of Traditional Chinese Medicine. CDC Letter(2020)NO 80: 2019 novel coronavirus (2019-nCoV) Infection Laboratory Testing Technical Guide[EB/OL].(2020-01-28)<http://www.nhc.gov.cn/xcs/zhengcwj/202001/f492c9153ea9437bb587ce2ffcbee1fa/files/39e7578d85964dbe81117736dd789d8f.pdf>.
- [5] 中华医学会检验学分会. 新型冠状病毒肺炎病毒核酸检测专家共识[J/OL]. 中华医学杂志, 2020,100(13):968-973.
Laboratory Medicine Branch of Chinese Medical Association. Expert consensus on NUCLEic acid testing for COVID-19 virus[J/OL]. National Medical Journal of China, 2020,100(13):968-973.
- [6] 马红霞, 潘静静, 李懿, 等. 实时荧光 RT-PCR 方法检测新型冠状病毒核酸结果分析[J]. 中华微生物学和免疫学杂志, 2020,40(4): 245-249.
MA Hongxia, PAN Jingjing, LI Yi, et al. Real-time RT-PCR for the detection of SARS-CoV-2 nucleic acid [J]. Chin J Microbiol Immunol, 2020,40(4): 245-249.
- [7] 王晟, 刘兴志, 秦军, 等. 738 例新型冠状病毒肺炎病例密切接触者核酸筛查结果分析[J]. 中国感染控制杂志, 2020,19(4): 297-300.
WANG Sheng, LIU Xingtai, QIN Jun, et al. Nucleic acid screening results of 738 close contacts of coronavirus disease 2019[J]. Chinese Journal of Infection Control, 2020,19(4): 297-300.
- [8] 苑伟, 陈相军, 黄应德, 等. 某大型综合医院发热门诊 1 770 例发热患者临床资料分析[J]. 中国感染控制杂志, 2020,19(3): 277-280.
YUAN Wei, CHEN Xiangjun, HUANG Yingde, et al. Clinical data of 1 770 patients with fever in the fever clinic of a large general hospital [J]. Chinese Journal of Infection Control, 2020,19(3): 277-280.
- [9] 李彩玉, 陈梦媛, 张师音, 等. 新型冠状病毒核酸检测“假阴性”原因分析及控制要点[J]. 厦门大学学报(自然科学版), 2020, 59(3): 310-316.
LI Caiyu, CHEN Mengyuan, ZHANG Shiyin, et al. Cause analysis and control points of false negative nucleic acid test for severe acute respiratory syndrome coronavirus 2 [J]. Journal of Xiamen University (Nat Sci), 2020, 59(3): 310-316.
- [10] LI Xiaowei, GENG Manman, PENG Yizhao et al. Molecular immune pathogenesis and diagnosis of COVID-19[J] Journal of Pharmaceutical Analysis, 2020, 10(2):102-108.
- [11] YANG Yang, YANG Minghui, SHEN Chenguang, et al. Evaluating the accuracy of different respiratory specimens in the laboratory diagnosis and monitoring the viral shedding of 2019-nCoV infections [J]. medRxiv, 2020. DOI: <https://doi.org/10.1101/2020.02.11.20021493>.
- [12] ZHAO Juanjuan, YUAN Quan, WANG Haiyan, et al. Antibody responses to SARS-CoV-2 in patients of novel coronavirus disease 2019 [J]. Clin Infect Dis, 2020. DOI:10.1093/cid/ciaa344.
- [13] LI Zhengtu, YI Yongxiang, LUO Xiaomei, 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): 25727.
- [14] ZHANG Bicheng, ZHOU Xiaoyang, ZHU Chengliang, et al. Immune phenotyping based on the neutrophil-to-lymphocyte ratio and IgG level predicts disease severity and outcome for patients with COVID-19[J]. medRxiv, 2020, 7:157.
- [15] HALSTEAD S B, MAHALINGAM S, MAROVICH M A, et al. Intrinsic antibody-dependent enhancement of microbial infection in macrophages: disease regulation by immune complexes [J]. Lancet Infect Dis., 2010, 10(10):712-722.
- [16] LIDBURY B A, MAHALINGAM S. Specific ablation of antiviral gene expression in macrophages by antibody-dependent enhancement of Ross River virus infection [J]. J Virol, 2000, 74(18):8376-8381.
- [17] WANG Bin, WANG Li, KONG Xianggen, et al. Long-term coexistence of severe acute respiratory syndrome coronavirus 2 (SARS-CoV-2) with antibody response in coronavirus disease 2019 (COVID-19) patients[J]. medRxiv, 2020. DOI: <https://doi.org/10.1101/2020.04.13.20040980>.
- [18] WU Fan, WANG Aojie, LIU Mei, et al. Neutralizing antibody responses to SARS-CoV-2 in a COVID-19 recovered patient cohort and their implications [J]. medRxiv, 2020. DOI: <https://doi.org/10.1101/2020.03.30.20047365>.
- [19] 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/OL]. 中华检验医学杂志, 2020,43(2020-02-27).DOI: 10.3760/cma.j.cn114452-20200223-00109.

(下转第 109 页)

- [2] GUAN Wenjie, NI Zhengyi, HU Yu, et al. Clinical characteristics of 2019 novel coronavirus infection in China[J]. medRxiv. [2020-02-09]. doi: <https://doi.org/10.1101/2020.02.06.20020974>
- [3] LI Qun, GUAN Xuhua, WU Peng, et al. Early transmission dynamics in Wuhan, China, of novel Coronavirus-Infected pneumonia[J]. The New England Journal of Medicine, 2020, 382(13): 1199-1207.
- [4] 何雪梅, 陈勇, 王丽, 等. 2019 新型冠状病毒肺炎疫情防控中临床实验室的应对措施 [J]. 现代检验医学杂志, 2020, 35 (2): 76-79.
- HE Xuemei, CHEN Yong, WANG Li, et al. 2019 novel coronavirus pneumonia prevention and control measures in clinical laboratory [J]. Journal of Modern Laboratory Medicine, 2020, 35 (2): 76-79.
- [5] 中华人民共和国国家卫生健康委员会. 截止 3 月 28 日 24 时新型冠状病毒肺炎疫情最新情况 [EB/OL]. (2020-03-29). <http://www.nhc.gov.cn/xcs/yqfkdt/202003/8721a8bc007b448db32489ea74b321fc.shtml>.
- National Health Commission of the People's Republic of China. As of 24:00 on March 28th, the latest situation of COVID-19's epidemic situation.[EB/OL]. (2020-03-29). <http://www.nhc.gov.cn/xcs/yqfkdt/202003/8721a8bc007b448db32489ea74b321fc.shtml>.
- [6] 中华人民共和国国家卫生健康委员会. 关于印发新型冠状病毒感染肺炎诊疗方案(试行第七版): 国卫办医函〔2020〕184 号 [EB/OL]. 北京: 中华人民共和国国家卫生健康委员会, 2020.
- National Health Commission of the people's Republic of China. On the issuance of novel coronavirus pneumonia diagnosis and treatment Plan (trial Seventh Edition): national health office medical letter (2020) No. 184 [EB/OL]. Beijing: National Health Commission of the People's Republic of China, 2020.
- [7] HUANG Chaolin, WANG Yeming, LI Xingwang, et al. Clinical features of patients infected with 2019 novel coronavirus in Wuhan, China[J]. Lancet, 2020, 395(1223): 497-506.
- [8] BORAS E, SLEVIN M, ALEXANDER M Y, et al. Monomeric C-reactive protein and Notch-3 co-operatively increase angiogenesis through PI3K signalling pathway[J]. Cytokine, 2014, 69(2): 165-179.
- [9] LIU Chunyu, HUANG Linju, CHUNG-HSU L, et al. Clinical characteristics, management and prognostic factors in patients with probable severe acute respiratory syndrome (SARS) in a SARS center in Taiwan[J]. Journal of the Chinese Medical Association, 2005, 68(3): 110-117.
- [10] 陈蕾, 刘辉国, 刘威, 等. 2019 新型冠状病毒肺炎 29 例临床特征分析 [J/OL]. 中华结核和呼吸杂志, 2020, 43 (3): 203-208.
- CHEN Lei, LIU Huiguo, LIU Wei, et al. Analysis of clinical features of 29 patients with 2019 novel coronavirus pneumonia[J/OL]. Chinese Journal of Tuberculosis and Respiratory Diseases, 2020, 43 (3): 203-208.
- [11] 夏炯炯, 陈罡, 刘温馨. 社区获得性肺炎合并低蛋白血症的调查及危险因素分析 [J]. 临床急诊杂志, 2020, 21(2): 115-119.
- XIA Xianxian, CHEN Gang, LIU Wenxin. Investigation and risk factors analysis of community acquired pneumonia with hypoproteinemia [J]. Journal of Clinical Emergency, 2020, 21 (2): 115-119.
- [12] 周收平, 王昌兵, 顾恒. 急性肾损伤早期生物学标志物的研究现状 [J]. 东南国防医药, 2018, 20(2): 168-171.
- ZHOU Shouping, WANG Changbing, GU Heng. Research status of biomarkers in the early stage of acute renal injury [J]. Military Medical Journal of Southeast China, 2018. 20 (2): 168-171.
- [13] CHEN Tao, WU Di, CHEN Huilong, et al. Clinical characteristics of 113 deceased patients with coronavirus disease 2019: retrospective study[J]. BMJ (Clinical research ed.), 2020, 368:m1091.

收稿日期: 2020-05-29

修回日期: 2020-06-06

(上接第 102 页)

- XU Wanzhou, LI Juan, HE Xiaoyun, et al. The diagnostic value of joint detection of serum IgM and IgG antibodies to 2019-nCoV in 2019-nCoV infection[J/OL]. Chin J Lab Med, 2020, 43(2020-02-27). DOI: 10.3760/cma.j.cn114452-20200223-00109.
- [20] 李闻, 郑宝璐, 于爱萍, 等. 新型冠状病毒 IgM/IgG 抗体病程监测中的临床意义 [J]. 临床检验杂志, 2020, 38 (6): 401-404.
- LI Wen, ZHENG Baolu, Yu Aiping, et al. Clinical significance of SARS-Cov-2 IgM/IgG antibodies in monitoring of COVID-19[J]. Chinese Journal of Clinical Laboratory Science, 2020, 38(6): 401-404.
- [21] World Health Organization. Laboratory testing for 2019 novel coronavirus (2019-nCoV) in suspected human cases[EB/OL]. (2020-01-14). <https://www.who.int/publications/i/item/laboratory-testing-for-2019-novel-coronavirus-in-suspected-human-cases-20200117>.
- [22] 黄亚兰, 孟君, 孙颖, 等. 新型冠状病毒肺炎患者住院时间和病程的影响因素分析 [J/OL]. 热带医学杂志, 2020. <http://kns.cnki.net/kcms/detail/44.1503.r.20200403.1532.002.html>.
- HUANG Yalan, MENG Jun, SUN Ying, et al. Influencing factors of virus clearance of COVID-19 patients[J/OL]. Journal of Tropical Medicine, 2020. <http://kns.cnki.net/kcms/detail/44.1503.r.20200403.1532.002.html>.
- [23] 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.

收稿日期: 2020-05-28

修回日期: 2020-06-30