

首都医科大学医学检验优秀论文·论著

化学发光法用于注射新型冠状病毒疫苗后抗体监测和鉴别胶体金免疫层析法假阳性的价值*

刘 森^{1,2}, 赵思蒙^{3#}, 董一红¹, 张 岩¹, 车冬丽¹, 田 野¹,李卓敏¹, 李 杰⁴, 吴吉兵⁵, 蔡嘉镜⁵, 谭廷国^{1Δ}

1. 首都医科大学附属复兴医院检验科, 北京 100038; 2. 中国人民解放军总医院第四医学中心检验科, 北京 100142; 3. 首都医科大学医学检验系, 北京 100038; 4. 首都医科大学附属复兴医院急诊科, 北京 100038; 5. 迈克生物股份有限公司, 四川成都 611731

摘要:目的 探讨化学发光法在监测新型冠状病毒疫苗注射后机体产生抗体的效果及鉴别胶体金免疫层析法(金标法)假阳性中的应用价值。**方法** 注射新型冠状病毒疫苗的志愿者 22 例, 分别在注射第 2 剂后第 1、3、6 个月采集静脉血。每例患者标本用化学发光法检测新型冠状病毒抗体免疫球蛋白(Ig)M、IgG、IgA、总抗体(TAb)和中和抗体(NAb), 同时用金标法检测新型冠状病毒抗体 IgM 和 IgG。另外, 用化学发光法复核 74 例金标法检测新型冠状病毒抗体 IgM 或 IgG 疑为阳性者(核酸检测均阴性)的上述 5 种抗体。**结果** 在注射新型冠状病毒疫苗后 1、3、6 个月, 化学发光法检测的 IgG 阳性率均明显高于两种金标法试剂($P < 0.05$); 第 3 个月和 6 个月时, 除 IgA、TAbs, 化学发光法检测的其他抗体水平和阳性率均分别明显低于第 1 个月($P < 0.05$); 化学发光法检测的 IgG、TAbs 和 NAb 阳性率均从第 1 个月的 90.00% 分别降低到第 6 个月的 36.36%、63.64% 和 31.82%; TAb 和 IgG 分别与 NAb 显著相关($r = 0.873, P < 0.001$; $r = 0.862, P = 0.001$); 74 例金标法筛查疑为阳性者中, 化学发光法复核后阳性者仅 9 例, 此 9 例多数为两种或两种以上抗体阳性, 且均为疫苗接种者或既往感染者。**结论** 化学发光法在监测新型冠状病毒疫苗接种后抗体的产生上, 在疫苗接种后 1 个月和 6 个月时, 分别有 95.00% 和 63.64% 个体至少可检测到 5 种抗体中的 1 种, 检测 IgG 和 TAb 基本可以反映 NAb 的水平。化学发光法可用于鉴定金标法筛查疑为新型冠状病毒抗体阳性的标本。

关键词: 新型冠状病毒; 化学发光法; IgM; IgG; IgA; 总抗体; 中和抗体; 金标法

DOI: 10.3969/j.issn.1673-4130.2021.24.001

中图分类号: R446.5

文章编号: 1673-4130(2021)24-2945-05

文献标志码: A

Chemiluminescence method for antibody monitoring and identifying of colloidal gold method for false positives after SARS-CoV-2 vaccine*

LIU Miao^{1,2}, ZHAO Simeng^{3#}, DONG Yihong¹, ZNANG Yan¹, CHE Dongli¹,
TIAN Ye¹, LI Zhuomin¹, LI Jie⁴, WU Jibing⁵, CAI Jiajing⁵, TAN Yanguo^{1Δ}

1. Department of Clinical Laboratory, Fuxing Hospital, Capital Medical University, Beijing 100038, China; 2. Department of Clinical Laboratory, the Fourth Medical Center, Chinese PLA General Hospital, Beijing 100142, China; 3. Department of Clinical Laboratory Diagnosis, Capital Medical University, Beijing 100038, China; 4. Department of Emergency, Fuxing Hospital, Capital Medical University, Beijing 100038, China; 5. Maccura Biotechnology Co., Ltd, Chengdu, Sichuan 611731, China

Abstract: Objective To investigate the effect of chemiluminescent method in monitoring antibody production after vaccine injection and its use for the identification of false positive results by colloidal gold immunochromatography. **Methods** Venous blood samples were collected from 22 volunteers who received SARS-CoV-2 vaccine at the end of 1st, 3rd and 6th month after the second dose. Each sample's immunoglobulin (Ig) M, IgG, IgA, neutralizing antibody (NAb) and total antibody (TAbs) against SARS-CoV-2 were determined simultaneously by chemiluminescent method, and IgM and IgG were determined by colloidal gold immunochromatography method. Furthermore, 74 cases with suspected positive IgM or IgG results were re-tested by

* 基金项目:北京市临床重点专科医学检验科培育项目[京卫医(2020)129号]。

作者简介:刘森,女,技师,主要从事临床免疫学检验研究。 # 共同第一作者:赵思蒙,女,本科在读,主要从事临床检验研究。

Δ 通信作者, E-mail: tanyanguo61@126.com。

本文引用格式:刘森,赵思蒙,董一红,等.化学发光法用于注射新型冠状病毒疫苗后抗体监测和鉴别胶体金免疫层析法假阳性的价值[J].

chemiluminescent method (all sample's SARS-CoV-2 nucleic acids were negative). **Results** The positive rates of IgG detected by chemiluminescent method at the end of 1st, 3rd, and 6th month after the second dose were significantly higher than those of either colloidal gold immunochromatography method reagent ($P < 0.05$). At the end of 3rd and 6th month, except IgA and TAb, both levels and positive rates of other antibodies were significantly lower than those at the end of 1st month ($P < 0.05$). The positive rates of IgG, TAb and NAb detected by chemiluminescent decreased from 90.00% at the 1st month to 36.36%, 63.64% and 31.82% at end of the 6th month respectively. TAb and IgG level significantly correlated with NAb ($r = 0.873, P < 0.001; r = 0.862, P = 0.001$). Among the 74 cases suspected to be positive by colloidal gold immunochromatography method, only 9 cases were proved positive by chemiluminescent method (most were positive for two or more types of antibodies), and all of them were received SARS-CoV-2 vaccine or previous infected by the virus. **Conclusion** The chemiluminescent method is used in monitoring antibody production after SARS-CoV-2 vaccination at the end of 1st month and 6th month after vaccination, 95.00% and 63.64% of the individuals could be observed at least one type of antibody. IgG or TAb level could basically reflect the level of NAb, chemiluminescent method could be used to identify samples suspected to be positive by colloidal gold immunochromatography method.

Key words: SARS-CoV-2; chemiluminescence method; IgM; IgG; IgA; TAb; NAb; colloidal gold method

我国新型冠状病毒肺炎疫情虽得到有效控制,但全球疫情仍不容乐观^[1]。我国疫情防控的关键仍是内防反弹、外防输入。大面积推广新型冠状病毒疫苗接种是实现上述目标的重要手段^[2]。但关于采用适当的方法监测疫苗接种后机体的免疫反应和抗体的产生,以便及时发现接种无效者,为复种提供依据这一问题亟待解决。目前,临床常用的抗体检测方法为胶体金免疫层析法(金标法)和化学发光法,检测的抗体包括免疫球蛋白(Ig)M、IgG、IgA、总抗体(TAb)和中和抗体(NAb)^[3-5]。但使用哪种检测方法、检测哪种抗体更合适,鲜有相关研究。新型冠状病毒抗体是国家卫生健康委员会发布的《新型冠状病毒肺炎诊疗方案(试行第七版)》^[6]诊断标准中重要的一条。疫情初期,最先投入临床的检测方法为金标法,在迅速满足临床需求的同时,其假阳性率偏高等问题也给临床带来了困扰,急需使用适当的方法对筛查疑为阳性的结果予以鉴别^[7-9]。本研究就注射新型冠状病毒疫苗后抗体的产生规律及化学发光法在鉴别金标法初筛阳性标本中的应用价值进行探讨。

1 资料与方法

1.1 一般资料 注射新型冠状病毒疫苗的志愿者共 22 例,其中男 7 例,女 15 例;年龄 27~52 岁。均于 2020 年 8 月 19 日完成第 2 针疫苗(北京科兴中维生物技术有限公司生产的新型冠状病毒灭活疫苗克尔来福)注射(两针间隔 14 d),分别于第 2 针疫苗注射后约 1、3、6 个月采集静脉血。临床日常检测中采用金标法检测新型冠状病毒抗体疑为阳性者共 74 例,均为使用金标法试剂 1[英诺特(唐山)生物技术有限公司]或金标法试剂 2(珠海丽珠试剂股份有限公司)筛查新型冠状病毒抗体 IgM 或 IgG 疑为阳性者。

1.2 方法

1.2.1 标本采集 采用含分离胶的真空采血管采集志愿者空腹静脉血 4 mL,4 000 r/min 离心 10 min 分离血清,未能及时检测时储存于 $-80\text{ }^{\circ}\text{C}$ 冰箱,恢复至室温后再进行检测。

1.2.2 检测方法 所有标本同时使用两种金标法试剂检测新型冠状病毒抗体 IgG 和 IgM,化学发光法检测新型冠状病毒抗体 IgM、IgG、IgA、NAb 及 TAb。使用 i3000 全自动化学发光免疫分析仪(迈克生物科技股份有限公司生产)及配套试剂(磁微粒化学发光法)完成 5 种新型冠状病毒抗体的检测。检测原理: IgM 和 IgA 为捕获法, IgG 为间接法, TAb 为夹心法, NAb 为竞争法。NAb 为针对病毒 RBD 受体结合位点的抗体,其余 4 种是针对 S 蛋白和 N 蛋白的抗体^[10]。当 NAb 检测结果 $> 6.0\text{ AU/mL}$ 时为阳性,以定量方式出具结果;其余 4 种抗体当 $S/CO > 1.0$ 时判断为阳性,以半定量的方式出具结果。

1.3 统计学处理 采用 SPSS20.0 统计软件进行数据处理及统计分析。不符合正态分布的计量资料以 $M(P_{25}, P_{75})$ 表示,组间比较采用秩和检验;计数资料以百分率表示,组间比较采用 χ^2 检验。以 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 注射新型冠状病毒疫苗后抗体阳性率的变化

2.1.1 化学发光法检测 5 种抗体的变化规律 注射疫苗后第 1 个月, IgG、TAb 和 NAb 阳性率均为 90.00%, IgG 和 TAb 联合检测阳性率为 95.00%;除 TAb 和 IgA 外,其他抗体第 3 个月和第 6 个月的阳性率均明显低于第 1 个月,差异有统计学意义(均为 $P < 0.05$); TAb 在注射疫苗后第 6 个月时,仍有 63.64% 的个体为阳性。IgA 的血清阳性率不高,注射疫苗后第 1 个月仅为 10.00%。见表 1、图 1。

2.1.2 金标法与化学发光法检测新型冠状病毒抗体 IgM 和 IgG 阳性率比较 在注射新型冠状病毒疫苗后的第 1、3、6 个月, IgG 的阳性率由高到低依次为化学发光法、金标法试剂 1、金标法试剂 2, 差异有统计学意义($P < 0.05$), 而各种方法检测的 IgM 阳性率比较, 差异无统计学意义($P > 0.05$)。见表 1。

2.2 注射新型冠状病毒疫苗后化学发光法检测抗体水平的变化 注射疫苗后的第 3 个月和第 6 个月, IgG、IgM、TAb 及 NAb 水平均明显低于第 1 个月, 差异有统计学意义($P < 0.05$); 第 3 个月和第 6 个月各种抗体水平比较, 差异无统计学意义($P > 0.05$)。

IgA 抗体水平变化不大, 均处于较低水平。见表 2。

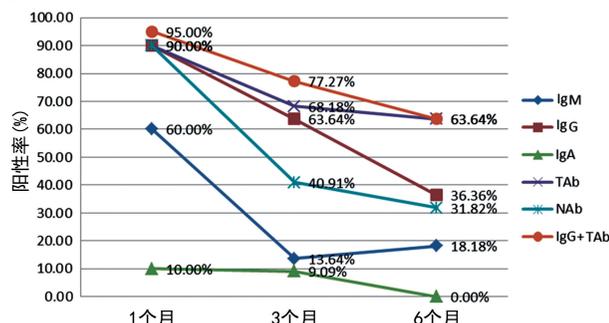


图 1 注射疫苗后第 1、3、6 个月各种抗体阳性率变化情况

表 1 新型冠状病毒疫苗注射后第 1、3 和 6 个月化学发光法对抗体的检出情况(%, $n = 22$)

时间	化学发光法					金标法试剂 1		金标法试剂 2		
	IgM	IgG	IgA	TAb	NAb	IgG+TAb	IgM	IgG	IgM	IgG
第 1 个月	60.00	90.00	10.00	90.00	90.00	95.00	35.00	75.00	25.00	35.00
第 3 个月	13.64	63.64	9.09	68.18	40.91	77.27	4.55	18.18	0.00	9.09
第 6 个月	18.18	36.36	0.00	63.64	31.82	63.64	4.55	18.18	0.00	4.55
P	0.020	0.020	0.323	0.122	< 0.001	0.049	0.050	< 0.001	0.030	0.150

表 2 注射疫苗后第 1、3、6 个月化学发光法检测抗体水平变化情况 [$M(P_{25}, P_{75}), n = 22$]

时间点	IgM	IgG	IgA	TAb	NAb
第 1 个月	1.882(0.446, 3.889)	5.340(3.119, 7.298)	0.516(0.356, 0.611)	6.295(1.905, 27.004)	15.588(10.005, 21.595)
第 3 个月	0.093(0.068, 0.630)	1.375(0.747, 3.145)	0.379(0.295, 0.447)	1.866(0.798, 8.200)	5.128(3.702, 7.717)
第 6 个月	0.156(0.079, 0.304)	0.719(0.276, 1.706)	0.371(0.310, 0.516)	1.697(0.738, 5.159)	4.696(3.680, 7.342)
P_1	< 0.001	0.001	0.078	0.030	< 0.001
P_2	< 0.001	< 0.001	0.136	0.013	0.001
P_3	0.457	0.070	0.753	0.617	0.725

注: P_1 为第 1 个月与第 3 个月比较; P_2 为第 1 个月与第 6 个月比较; P_3 为第 3 个月与第 6 个月比较。

2.3 NAb、TAb 和 IgG 间的相关性 NAb 分别与 IgG、TAb 呈高度正相关($r = 0.873, P < 0.001; r = 0.862, P = 0.001$), IgG 与 TAb 间无相关($P > 0.05$)。

2.4 化学发光法对金标法检测新型冠状病毒抗体疑为阳性者的鉴定价值

2.4.1 化学发光法对金标法的假阳性鉴别价值 74 例采用金标法筛查疑为新型冠状病毒抗体阳性者中, 9 例采用化学发光法复核后至少有 1 种抗体为阳性,

且其中 5 例化学发光法检测的 5 种抗体中除 IgA 外, 其余 4 种抗体均为阳性。这 9 例患者金标法结果如下: 5 例 IgM 和 IgG 抗体双阳性, 3 例 IgG 抗体单阳性, 1 例 IgM 抗体单阳性。经询问病史, 9 例中有 7 例注射过新型冠状病毒疫苗, 1 例为既往感染者, 1 例接种及既往感染情况不详。其余化学发光法检测结果阴性者均无疫苗接种史和新型冠状病毒感染史, 且 74 例患者新型冠状病毒核酸检测结果均为阴性。见表 3。

表 3 9 例采用化学发光法复核后至少有 1 种抗体为阳性者

金标法检测结果模式	金标法试剂 1		金标法试剂 2		n	化学发光法					是否接种疫苗
	IgM	IgG	IgM	IgG		IgM	IgG	TAb	NAb	IgA	
模式 1	+	+	-	-	3	10.29	5.76	67.06	23.86	0.62	是
						1.20	6.43	20.66	20.41	0.49	是
						1.58	0.78	2.69	4.85	0.34	是
模式 2	-	+	-	+	2	0.05	1.25	0.08	< 2.00	0.34	是

续表 3 9 例采用化学发光法复核后至少有 1 种抗体为阳性者

金标法检测 结果模式	金标法试剂 1		金标法试剂 2		n	化学发光法					是否接种 疫苗
	IgM	IgG	IgM	IgG		IgM	IgG	TAb	NAb	IgA	
						3.24	9.37	22.61	>130.00	0.32	是
模式 3	+	+	-	+	1	3.29	7.76	72.93	73.75	0.49	既往感染
模式 4	+	+	+	+	1	33.35	8.34	90.95	>130.00	0.44	是
模式 5	+	-	+	-	1	0.03	1.93	78.30	27.32	0.32	不详
模式 6	-	+	-	-	1	0.05	8.80	0.14	0.20	0.29	是

注：+为阳性；-为阴性。

2.4.2 金标法的预测价值及金标法间相互复核的价值 74 例采用金标法筛查疑为新型冠状病毒抗体阳性者中,金标法试剂 1 和(或)金标法试剂 2 IgM 和 IgG 双阳性者共 8 例,其中 4 例化学发光法为阳性;两种金标法试剂均为 IgG 单阳性者共 4 例,化学发光法复核后 2 例为阳性;金标法试剂 1 或金标法试剂 2 IgG 单阳性者共 8 例,化学发光法复核后仅 1 例为阳性;两种金标法试剂均为 IgM 单阳性者共 12 例,化学发光法复核后仅 1 例为阳性;金标法试剂 1 或金标法试剂 2 IgM 单阳性者共 42 例,化学发光法复核后结果均为阴性。

3 讨论

本研究显示,新型冠状病毒疫苗注射后第 1 个月,至少有 95.00% 的个体可产生包括 TAb、NAb、IgG 和 IgM 在内的 1 种或多种抗体,虽然抗体水平和阳性率在注射疫苗后第 3 个月和第 6 个月时明显降低,但第 6 个月时仍有 63.64% 的个体至少可检测出 1 种抗体。一份来自新型冠状病毒自然感染者的数据显示,IgM 在新型冠状病毒肺炎症状发作后第 2 周达到峰值,阳性率为 86.49%;IgG 在新型冠状病毒肺炎症状发作后的第 5 周阳性率达到 100.00%^[11],这与本文来自疫苗接种者的研究结果相似。但自然感染者康复 6 个月后,仍有 80% (12/15) 的个体 IgG 抗体呈阳性^[12],高于本研究中的 36.36%。分析原因,可能与自然感染相比,注射疫苗在接触病毒抗原量和进入机体方式上有本质区别,也可能与本研究纳入标本数量较少有关。另外,疫苗接种后,看似抗体的持续时间有限,但根据北京科兴中维生物技术有限公司公布的信息及自然感染者的研究数据显示,患者或疫苗接种者体内存在 B 细胞及 T 细胞的免疫记忆和应答,再次接触病毒时仍可有效地应对病毒感染的^[12]。

本研究显示,在监测注射疫苗后 IgG 和 IgM 的产生上,化学发光法明显优于金标法,但是某些金标法试剂也具有较高的阳性率(如金标法试剂 1 在注射疫苗后 1 个月时即有 75% 的阳性率)。

NAb 被认为是抵御病毒的最有效、最直接的抗体,但由于条件有限,绝大多数机构仍无法检测该抗体^[13]。本研究结果显示,IgG、TAb 分别与 NAb 有较强相关性,其阳性率也基本一致,故临床上使用化

学发光法检测 IgG 和 TAb,基本可反映 NAb 的情况。

另外,虽然金标法检测新型冠状病毒抗体较为方便,不需要特殊设备,但存在较多的假阳性^[14-15],对其结果进行鉴别非常必要。本研究结果显示,在 74 例金标法检测疑似阳性者中,化学发光法复核后仅 9 例阳性,此 9 例研究对象的检测结果与流行病学史高度一致,故认为化学发光法结果更接近真实结果,为鉴别金标法假阳性的理想方法。

化学发光法复核金标法检测新型冠状病毒抗体 IgG 和 IgM 的不同阳性模式,并分析两种金标法试剂检测结果的符合性,发现化学发光法对真阳性结果也有一定的预测价值。当任何 1 种金标法试剂 IgM 和 IgG 均为阳性时,或者两种金标法试剂 IgG 均为阳性时,真阳性可能性大;而 1 种金标法试剂 IgM 单阳或两种金标法试剂 IgM 均阳性,其真阳性的概率很低。

化学发光法在监测新型冠状病毒疫苗接种后抗体的产生上,在接种后 1 个月和 6 个月时,分别有 95.00% 和 63.64% 个体至少可检测到 5 种抗体中的 1 种,检测 IgG 和 TAb 基本可以反映 NAb 的水平。化学发光法可用于鉴定金标法筛查疑为新型冠状病毒抗体阳性的标本。

参考文献

- [1] 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.
- [2] 吴尊友. 群体免疫作为新型冠状病毒肺炎防控策略可行性分析[J]. 中华流行病学, 2020, 41(7): 986-989.
- [3] 吕志文, 申爱华, 陈小三, 等. 化学发光法与免疫印迹法检测抗 SSA 和 SSB 抗体的临床对比研究[J]. 国际检验医学杂志, 2018, 39(15): 1845-1852.
- [4] ZHAO J, YUAN Q, WANG H, et al. Antibody responses to SARS-CoV-2 in patients of novel coronavirus disease 2019 [J]. Clin Infect Dis, 2020, 71(16): 2027-2034.
- [5] 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.
- [6] 中华人民共和国国家卫生健康委员会办公厅. 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)(下转第 2952 页)

不良、免疫抑制、抗菌药物滥用等多种原因均可引起多种病原体的合并感染。

按年龄分组进一步分析发现, INFB、MP 及 CP 的易感年龄为 0~<18 岁, 可能与未成年人抵抗力低、学龄期儿童所处场所人口密集有关; LP 及 INFA 总检出率最高的年龄组为 18~<40 岁成人, 可能与该年龄段人群社交活跃、接触传染源机会多有关。RSV 易感年龄为 >65 岁, 可能与老年人免疫力低下有关。除 PIVSS 外, 其他病原体在不同年龄组间检出率比较, 差异均有统计学意义 ($P < 0.05$), 而既往研究未发现此类现象^[8], 具体原因不明。本研究还发现, >65 岁年龄组无论总检出率还是合并感染检出率在各年龄组中均为最低, 可能与老年人 B 细胞功能紊乱, 初次免疫反应降低、产生抗体活性降低、IgM 抗体水平下降或产生时间较晚有关^[9]。

不同性别患者病原体总检出率差异并不明显, 仅 RSV 及 MP 检出率有明显差异, 其中男性 RSV 检出率高于女性, MP 则相反。可能与不同性别间免疫状态有关, 其详细机制有待研究。

本研究主要为定性分析, 无法确定病原体的含量, 且只检测 IgM 抗体, 对 IgM 阴性的患者, 需要连续监测其特异性 IgG 抗体滴度的升高倍数方可确定是否感染某种病原体。但因本研究为回顾性分析, 无法进一步追踪, 因此存在一定的漏诊可能。

综上所述, 呼吸道病原体的流行具有明显的年度性和季节性特征, 而且不同年龄组患者常见的病原体谱也存在较大的差异。

参考文献

[1] 世界中医药学会联合会急症专业委员会, 中国医师协会 (上接第 2948 页)
[2021-05-06]. http://www.gov.cn/zhengce/zhengceku/2020-03/04/content_5486705.htm.

[7] 孙永, 何军, 蔡芬, 等. 新型冠状病毒 IgG/IgM 抗体双重检测免疫层析方法的建立研究[J]. 合肥工业大学学报(自然科学版), 2020, 43(5): 700-705.

[8] 肖秀美, 段京京, 吴思沂, 等. 新型冠状病毒 IgM 和 IgG 抗体胶体金免疫层析检测的假阳性分析[J]. 中华检验医学杂志, 2020, 43(11): 1080-1085.

[9] 谭明凯, 区静怡, 黄颖, 等. 新型冠状病毒 3 种抗体试剂盒的性能评估及临床应用初探[J]. 中华微生物学和免疫学杂志, 2020, 40(4): 250-255.

[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.

[11] ZHANG X, LU S, LI H, et al. Viral and antibody kinetics of COVID-19 patients with different disease severities in acute and convalescent phases: a 6-month follow-up study

急诊医师分会, 中国中西医结合学会, 等. 急性上呼吸道感染中成药应用专家共识[J]. 中国中西医结合急救杂志, 2019, 14(2): 129-138.

[2] 姚瑶, 李爱华, 宋文琪. 2016—2018 年北京地区儿童呼吸道感染病原体流行特征分析[J]. 中华微生物学和免疫学杂志, 2019, 39(2): 88-93.

[3] 江丽, 欧启水, 陈静. 福州地区 4 060 例呼吸道感染患者病原体检测结果分析[J]. 检验医学与临床, 2014, 11(4): 483-484.

[4] 莫伟平, 张泳仪. 13 240 例呼吸道感染患者 9 种呼吸道感染病原体 IgM 抗体检测结果分析[J]. 国际检验医学杂志, 2015, 36(17): 2577-2579.

[5] 中国国家流感中心. 中国流感流行情况概要(截至 2018 年 1 月 14 日)[EB/OL]. (2018-01-21)[2021-07-05]. http://ivdc.chinacdc.cn/cnic/zyzx/lgz/b/201801/t2018_0121_158316.htm.

[6] STEFANSKA I, ROMANOWSKA M, DONEVSKI S, et al. Co-infections with influenza and other respiratory viruses[J]. Adv Exp Med Biol, 2013, 756: 291-301.

[7] HE Y, LIN G Y, WANG Q, et al. A 3-year prospective study of the epidemiology of acute respiratory viral infections in hospitalized children in Shenzhen, China[J]. Influenza Other Res, 2014, 8(4): 443-451.

[8] 何秀娟, 李全亭, 叶慧娟. 2 730 例呼吸道病原体谱抗体 IgM 检测结果分析[J]. 中国卫生检验杂志, 2016, 26(15): 2246-2248.

[9] BURGER D, DAYER J M. Cytokines, acute-phase proteins, and hormones: IL-1 and TNF-alpha production in contact-mediated activation of monocytes by T lymphocytes[J]. Ann N Y Acad Sci, 2002, 966: 464-473.

(收稿日期: 2021-07-12 修回日期: 2021-08-17)

[J]. Virol Sin, 2020, 35(6): 820-829.

[12] SHERINA N, PIRALLA A, DU L, et al. Persistence of SARS-CoV-2-specific B and T cell responses in convalescent COVID-19 patients 6—8 months after the infection [J]. Med (N Y), 2021, 2(3): 281-295.

[13] ALI M G, ZHANG Z N, GAO Q, et al. Recent advances in therapeutic applications of neutralizing antibodies for virus infections: an overview[J]. Immunol Res, 2020, 68(6): 325-339.

[14] 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.

[15] 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.

(收稿日期: 2021-05-16 修回日期: 2021-10-17)