

• 短篇论著 •

3 岁以下新型冠状病毒感染患儿血清 IgM、IgG 抗体情况分析*

高媛媛¹, 钮文思², 王红英^{1,3}, 庄新荣², 丁磊^{3△}

1. 苏州大学附属儿童医院园区总院检验科, 江苏苏州 215000; 2. 苏州市吴江区儿童医院/

苏州大学附属儿童医院吴江院区感染科, 江苏苏州 215200; 3. 苏州市吴江区儿童医院/

苏州大学附属儿童医院吴江院区检验科, 江苏苏州 215200

摘要:目的 分析新型冠状病毒(简称新冠病毒)感染婴幼儿血清中特异性 IgM 抗体、特异性 IgG 抗体检测情况变化特点。方法 选取 2022 年 12 月至 2023 年 1 月苏州市吴江区儿童医院收治的 66 例首次感染新冠病毒婴幼儿作为研究组, 同期发热门诊排除新冠病毒感染的 50 例患儿作为对照组。在研究组入院后第 1 天($n=66$)、第 5 天($n=47$)、第 15 天($n=28$)、第 25 天($n=23$)分别采集血液标本并检查。采用化学发光免疫分析法检测新冠病毒 IgM、IgG。结果 研究组新冠病毒 IgM 检测值增长缓慢, 在第 15 天检测值达到高峰, 与对照组检测结果比较, 研究组第 1 天差异无统计学意义($P>0.05$), 第 5、15、25 天差异有统计学意义($P<0.05$)。研究组新冠病毒 IgG 检测值从第 5 天开始快速增高, 在第 15 天检测值达到高峰, 与对照组检测结果相比, 差异均有统计学意义($P<0.05$)。研究组第 1、5、15、25 天新冠病毒 IgM 阳性率分别为 0%、0%、3.57%、0%, 新冠病毒 IgG 阳性率分别为 0%、21.28%、85.71%、95.65%。受试者工作特征(ROC)曲线分析显示, 新冠病毒 IgM、IgG 重新定义的 cut-off 值分别为 0.225 AU/mL 和 1.070 AU/mL, 按此 cut-off 值, 新冠病毒 IgM 诊断的灵敏度和特异度分别为 55.49% 和 76.00%, 新冠病毒 IgG 诊断的灵敏度和特异度分别为 62.20% 和 100.00%。结论 3 岁以下婴幼儿感染新冠病毒后血清特异性抗体产生规律与成人相似, 但新冠病毒 IgM、IgG 检测结果可能不适合用试剂厂家推荐的阳性判断值来进一步分析, 各检测机构可针对儿童特别是婴幼儿设置适合其实验室的阳性判断值。

关键词: 婴幼儿; 新型冠状病毒; 感染; 抗体; 化学发光免疫分析法**DOI:** 10.3969/j.issn.1673-4130.2023.20.024**中图分类号:** R446.3**文章编号:** 1673-4130(2023)20-2558-03**文献标志码:** A

截至 2023 年 1 月, 全球新型冠状病毒(简称新冠病毒)感染已报告超过 6.64 亿例确诊病例和超过 670 万例死亡病例^[1]。随着我国防控政策的改变, 国内感染人数短期内激增, 儿童轻症和无症状感染者比例上升。研究表明, 人体注射新冠疫苗后免疫系统会产生免疫应答, 血清中会出现特异性抗体和中和抗体, 能起到防御新冠病毒感染的作用^[2]。2021 年国家卫生健康委员会《新型冠状病毒肺炎防控方案(第九版)》中, 鼓励 3 岁以上适龄无接种禁忌人群应接尽接新冠疫苗。在 2023 年 1 月 7 日实施的新冠病毒感染“乙类乙管”政策中提出了对 3 岁及以下婴幼儿等弱势人群的保护建议和检测策略, 以及需及时进行新冠病毒感染鉴别诊断^[3]。体液免疫在新冠病毒感染中起着关键作用, 检测血清中特异性抗体 IgM、IgG 可以对新冠病毒感染进行良好的辅助诊断和病程进展监测^[4-7]。儿童特别是婴幼儿的身体处于生长发育阶段, 机体各项功能还未完全成熟, 感染新冠病毒后血清特异性抗体的变化情况值得进一步研究。

1 资料与方法

1.1 一般资料 选择 2022 年 12 月至 2023 年 1 月苏

州市吴江区儿童医院(苏州市儿童新冠病毒感染定点收治单位)收治的首次感染 66 例新冠病毒的婴幼儿作为研究组, 并选取同期 50 例发热门诊核酸检测阴性, 临床排除新冠病毒感染的患儿作为对照组。纳入标准: (1) 未接种过新冠疫苗, 年龄 ≤ 3 岁; (2) 出生前母亲未感染过新冠病毒; (3) 入院前新冠病毒核酸检测结果阳性; (4) 自愿接受血清学新冠病毒抗体检测。排除标准: (1) 既往感染新冠病毒患儿; (2) 过敏、肿瘤、免疫缺陷及其他先天度疾病患儿。本研究经本院伦理委员会批准, 患者均自愿参加并签署知情同意书。两组患儿年龄、性别、发病至就诊时间等一般资料比较, 差异均无统计学意义($P>0.05$), 见表 1。

表 1 两组一般资料比较($\bar{x}\pm s$ 或 n/n)

组别	n	年龄(月)	性别(男/女)	发病至就诊时间(d)
研究组	66	8.45 $\pm$ 9.45	41/25	1.97 $\pm$ 0.78
对照组	50	9.36 $\pm$ 6.02	25/25	2.18 $\pm$ 0.84

1.2 仪器与试剂 新冠病毒核酸检测仪器为 Light-Cycler480 实时荧光定量 PCR 仪[罗氏诊断产品(上海)有限公司], 检测试剂为武汉明德试剂(批号:

* 基金项目: 江苏省妇幼健康科研项目(F202119); 苏州市医学重点扶持学科项目(SZFCXK202134); 苏州市吴江区科教兴卫项目(WWK202215); 苏州市吴江区儿童医院青年研究项目(2021QN05)。

△ 通信作者, E-mail: dinglei_0126@126.com。

220302);特异性抗体检测采用 iFlash 3000 化学发光免疫分析仪(深圳亚辉龙生物医学有限公司),检测试剂为亚辉龙原厂试剂[新冠病毒 IgM(批号:20221001)、新冠病毒 IgG(批号:20221101)]。

1.3 方法 患儿就诊时均进行新冠病毒感染核酸检测,阳性患儿进入感染科治疗,在入院后第 1 天($n=66$)、第 5 天($n=47$)、第 15 天($n=28$)、第 25 天($n=23$)抽取静脉血 3 mL(患儿第 15、25 天抽血为门诊复诊),待血样本完全凝结后(凝结时间 ≥ 1 h)3 000 r/min 离心 5 min,分离血清备用。新冠病毒 IgM、新冠病毒 IgG 检测均采用化学发光免疫分析法,检测步骤完全按照产品说明书操作。检测值均以大于 10 AU/mL 判断为阳性。

1.4 统计学处理 采用 SPSS23.0 软件进行数据统计分析,对计量资料进行正态性检验,符合正态性资料以 $\bar{x} \pm s$ 表示,采用 t 检验;计数资料以率表示,采用 χ^2 检验。以 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 研究组各阶段新冠病毒 IgM、IgG 检测结果 研究组新冠病毒 IgM 检测结果显示增长缓慢,在第 15 天时检测值达到高峰,为 (4.63 ± 12.57) AU/mL,两组第 1 天检测值比较,差异无统计学意义($P > 0.05$),第 5、15、25 天检测值比较,差异有统计学意义($P < 0.05$)。研究组新冠病毒 IgG 从第 5 天开始快速增高,在第 15 天检测值达到高峰,第 1、5、15、25 天检测值比较,差异有统计学意义($P < 0.05$)。研究组第

1、5、15、25 天的新冠病毒 IgM 阳性率分别为 0%、0%、3.57%、0%,新冠病毒 IgG 阳性率分别为 0%、21.28%、85.71%、95.65%。见图 1、表 2。

2.2 研究组各阶段诊断价值分析 根据受试者工作特征(ROC)曲线分析,新冠病毒 IgM 和 IgG 诊断新冠病毒感染的 AUC 分别为 0.655 和 0.840, cut-off 值分别为 0.225 AU/mL 和 1.070 AU/mL。按此 cut-off 值,新冠病毒 IgM 的灵敏度和特异度分别为 55.49% 和 76.00%,新冠病毒 IgG 诊断的灵敏度和特异度分别为 62.20% 和 100.00%。根据本研究计算得出发病后数天内新冠病毒 IgM 的 cut-off 值 < 1.50 AU/mL,新冠病毒 IgG 的 cut-off 值 < 4.00 AU/mL。见图 2。

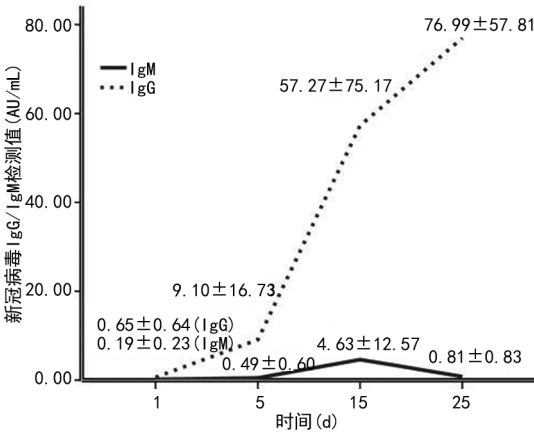


图 1 新冠病毒 IgM、IgG 检测结果趋势图

表 2 新冠病毒 IgM、IgG 检测阳性率 [$n/n(\%)$]

项目	对照组	研究组			
		第 1 天	第 5 天	第 15 天	第 25 天
新冠病毒 IgM	0/50(0)	0/66(0)	0/47(0)	1/28(3.57)	0/23(0)
新冠病毒 IgG	0/50(0)	0/66(0)	10/47(21.28)	24/28(85.71)	22/23(95.65)

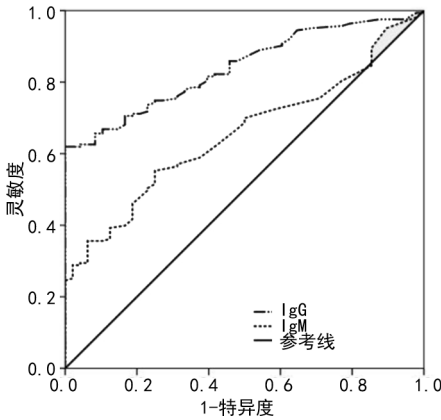


图 2 新冠病毒 IgM、IgG 诊断 COVID-19 的 ROC 曲线

3 讨论

儿童作为特殊群体,感染新冠病毒后大多为轻症或者无症状感染者,经过对症治疗后可自愈,这可能与儿童 ACE2 受体成熟度较低^[7]、先天性免疫反应较强^[8]等有关。在流行早期已有学者对新冠病毒感染

轻症患儿进行血清新冠病毒 IgM、IgG 抗体检测,但由于患儿数量少的原因,仅做出血清特异性抗体阳性率低的阐述而未对其规律及作用做进一步深入研究^[9]。VINER 等^[10]研究发现,儿童与成人感染新冠病毒相比,在 10 岁以下儿童的血清特异性抗体阳性率低于成人,10~19 岁青少年的血清特异性阳性率与成人接近。儿童特别是婴幼儿的身体处于生长发育阶段,机体各项功能还未完全成熟,其感染新冠病毒后血清特异性抗体的变化情况仍需进一步研究。

IgM 的抗原结合价最高,是高效能的抗菌抗体,但是 IgM 的半衰期较短(约 5 d),因此 IgM 是早期抗感染和血液中抗感染的重要因素。IgG 是血清中含量最高的免疫球蛋白,其半衰期最长可达 23 d, IgG 是机体内主要的抗菌抗体,当 IgG 快速增高表明机体处于感染中后期。新冠病毒 IgM、IgG 阳性表明机体逐步获得对新冠病毒的免疫力,同时检测新冠病毒 IgM、IgG 抗体可用于辅助诊断疾病处于感染早期、感

染恢复期和无症状感染期,用于补充核酸检测结果进行临床诊断,并且有着不可替代的价值^[11]。

除了接种新冠疫苗后机体会产生血清特异性抗体外,感染新冠病毒的孕妇生产的新生儿也有感染的风险,导致婴儿出生后体内存在一定水平的新冠病毒 IgM、IgG^[12-13]。新冠病毒感染患者血清新冠病毒 IgM、IgG 可能存在交叉反应,干扰新冠病毒抗体检测的准确性。为更准确地了解儿童感染新冠病毒后体内血清特异性抗体的特点,本研究选取未接种过新冠疫苗的 3 岁以下婴幼儿作为研究组,并确认患儿出生前母亲无新冠病毒感染史。

有研究表明,新冠病毒感染者首次出现症状后的第 1 周内血清特异性抗体逐渐被检出,在第 2 周内检出率呈现快速上升趋势、第 3~4 周检出率达到最高值^[14-15]。本研究结果显示,3 岁及以下儿童首次新冠病毒感染后新冠病毒 IgM 整体阳性率较低,从出现症状第 5 天开始逐渐升高,在第 15 天达到高峰,在第 25 天基本恢复到原始状态,呈现缓慢升高和缓慢下降的趋势。新冠病毒 IgG 整体阳性率较高,出现症状后即逐渐升高,直至第 25 天达到高峰。这表明 3 岁以下婴幼儿的抗体产生规律与成人相似,但其新冠病毒 IgM 阳性率较低,其在高峰时的检测值仅为 (4.63 ± 12.57) AU/mL。这可能是由于婴幼儿年龄较小、病情较轻且接触病毒时间较短造成的,婴幼儿机体受到新冠病毒的免疫刺激时间较短,产生新冠病毒 IgM 水平比较低^[16-17]。本研究结果表明,发病后数天内新冠病毒 IgM 的 cut-off 值 <1.50 AU/mL,新冠病毒 IgG 的 cut-off 值 <4.00 AU/mL,均低于制造商宣称的 10 AU/mL。

综上所述,3 岁以下婴幼儿感染新冠病毒后血清中新冠病毒 IgM、IgG 水平偏低,不推荐按照试剂说明书上的阳性判断值进行临床诊断,各地区检测机构应针对儿童特别是婴幼儿患者设置本实验室新冠病毒特异性抗体阳性判断值。但由于本研究纳入患儿数量较少,仅使用了一种检测试剂,且缺少重症和危重症患儿,可能无法全面地反映婴幼儿感染新冠病毒后特异性抗体的变化特点。因此,本结论还需要更多的数据进一步验证和分析。

参考文献

- [1] World Health Organization. Weekly epidemiological update on COVID-19[R]. WHO, 2023.
- [2] 邹辉鑫,杜伟鹏,闫彬,等.接种新型冠状病毒灭活疫苗后抗体水平变化分析[J].检验医学与临床,2022,19(15):2059-2062.
- [3] 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防控方案(第十版)的通知[EB/OL]. [2023-01-30]. <http://www.nhc.gov.cn/xcs/zhengcwj/202301/bdc1ff75feb94934ae1dade176d30936.shtml>.
- [4] HSUEH P R, HUANG L M, CHEN P J, et al. Chronological evolution of IgM, IgA, IgG and neutralisation antibodies after infection with SARS-associated coronavirus [J]. Clin Microbiol Infect, 2004, 10(12): 1062-1066.
- [5] MAZZINI L, MARTINUZZI D, HYSENI I, et al. Comparative analyses of SARS-CoV-2 binding (IgG, IgM, IgA) and neutralizing antibodies from human serum samples[J]. J Immunol Methods, 2021, 489: 112937.
- [6] KANEKO Y, SUGIYAMA A, TANAKA T, et al. The serological diversity of serum IgG/IgA/IgM against SARS-CoV-2 nucleoprotein, spike, and receptor-binding domain and neutralizing antibodies in patients with COVID-19 in Japan[J]. Health Sci Rep, 2022, 5(3): e572.
- [7] CHAUHAN N, SONI S, JAIN U. Optimizing testing regimens for the detection of COVID-19 in children and older adults[J]. Expert Rev Mol Diagn, 2021, 21(10): 999-1016.
- [8] MICK E, TSITSIKLIS A, SPOTTISWOODE N, et al. Upper airway gene expression shows a more robust adaptive immune response to SARS-CoV-2 in children[J]. Nat Commun, 2022, 13(1): 3937.
- [9] 田继东,谢敏,温在驰,等.轻症 COVID-19 患儿流行病学和临床特征分析[J].中国当代儿科杂志,2021,23(5): 460-465.
- [10] VINER R M, MYTTON O T, BONELI C, et al. Susceptibility to SARS-CoV-2 infection among children and adolescents compared with adults: a systematic review and meta-analysis[J]. JAMA Pediatr, 2021, 175(2): 143-156.
- [11] TO K K, TSANG O T, LEUNG W S, et al. Temporal profiles of viral load in posterior oropharyngeal saliva samples and serum antibody responses during infection by SARS-CoV-2: an observational cohort study[J]. Lancet Infect Dis, 2020, 20(5): 565-574.
- [12] ZENG H, XU C, FAN J, et al. Antibodies in infants born to mothers with COVID-19 pneumonia[J]. JAMA, 2020, 323(18): 1848-1849.
- [13] MUSA S S, BELLO U M, ZHAO S, et al. Vertical transmission of SARS-CoV-2: a systematic review of systematic reviews[J]. Viruses, 2021, 13(9): 1877.
- [14] FOX T, GEPPERT J, DINNES J, et al. Antibody tests for identification of current and past infection with SARS-CoV-2[J]. Cochrane Database Syst Rev, 2022, 11(11): CD013652.
- [15] EMERIBE A U, ABDULLAHI I N, SHUWA H A, et al. Humoral immunological kinetics of severe acute respiratory syndrome coronavirus 2 infection and diagnostic performance of serological assays for coronavirus disease 2019: an analysis of global reports[J]. Int Health, 2022, 14(1): 18-52.
- [16] JEEWANDARA C, JAYATHILAKA D, GOMES L, et al. SARS-CoV-2 neutralizing antibodies in patients with varying severity of acute COVID-19 illness[J]. Sci Rep, 2021, 11(1): 2062.
- [17] 刘莹,李美瑜,李锋,等.广州市输入性 2019 新型冠状病毒奥密克戎与德尔塔变异株感染者的临床特征分析[J].中华传染病杂志,2022,40(10): 584-590.

(收稿日期:2023-03-03 修回日期:2023-05-11)