疾病监测
DISEASE SURVEILANCE

新型冠状病毒血清学抗体检测试剂盒现状分析

罗雪莲 闫梅英 吴媛 戴琰 程雁鹏 徐建国

Analysis on current status of antibody detection kits for SARS-CoV-2

Luo Xuelian Yan Meiying Wu Yuan Dai Yan Cheng Yanpeng Xu Jianguo

在线阅读 View online: https://doi.org/10.3784/jbjc.202011230392

您可能感兴趣的其他文章

Articles you may be interested in

2020－2021年度新型冠状病毒肺炎疫情发展趋势分析与应对

Predictive analysis and countermeasures in response to COVID-19 epidemic in 20202021

疾病监测. 2020, 35(12): 1068 https://doi.org/10.3784/j.issn.1003-9961.2020.12.005

福建省福州市新型冠状病毒肺炎病例及其密切接触者感染情况分析

Infection status of coronavirus disease 2019 cases and close contacts in Fuzhou, Fujian

疾病监测. 2020, 35(7): 608 https://doi.org/10.3784/j.issn.1003-9961.2020.07.012

北京市海淀区新型冠状病毒肺炎确诊病例流行病学特征分析

Epidemiological characteristics of confirmed coronavirus disease 2019 cases in Haidian district, Beijing

疾病监测. 2020, 35(7): 602 https://doi.org/10.3784/j.issn.1003-9961.2020.07.011

四川省甘孜藏族自治州新型冠状病毒肺炎病例流行病学特征分析

Epidemiological characteristics of coronavirus disease 2019 outbreak in Ganzr Tibetan Autonomous Prefecture, Sichuan

疾病监测. 2020, 35(9): 793 https://doi.org/10.3784/j.issn.1003-9961.2020.09.006

沙门菌玻片凝集血清分型与多重荧光PCR血清分型检测试剂盒方法比较

Comparison of *Salmonella* serotyping methods of slide agglutination and multiple fluorescence PCR serotyping kit

疾病监测. 2020, 35(9): 827 https://doi.org/10.3784/j.issn.1003-9961.2020.09.013

新型冠状病毒肺炎疫情对浙江省宁波市艾滋病防制工作的影响评估

Impact of COVID-19 epidemic on AIDS prevention and control in Ningbo, Zhejiang

疾病监测. 2020, 35(9): 803 https://doi.org/10.3784/j.issn.1003-9961.2020.09.008

关注微信公众号，获得更多资讯信息

新型冠状病毒研究新进展

新型冠状病毒血清学抗体检测试剂盒现状分析

开放科学（OSID）

罗雪莲，闫梅英，吴媛，戴琰，程雁鹏，徐建国

摘要： 血清特异性抗体检测是诊断新型冠状病毒（SARS-CoV-2）感染的重要工具。然而在短时间内大量 SARS-CoV-2 血清学抗体检测试剂盒紧急上市，其准确性和有效性存在很大不确定性。本研究对国内外 SARS-CoV-2 血清学抗体检测试剂盒现状做简要综述，为医院和疾控人员的使用提供参考。

关键词： 新型冠状病毒；血清学诊断；抗体检测；试剂盒

中图分类号： R211；R373 **文献标志码：** A **文章编号：** 1003−9961（2021）01−0029−08

Current status of antibody detection kits for SARS-CoV-2

Luo Xuelian, Yan Meiying, Wu Yuan, Dai Yan, Cheng Yanpeng, Xu Jianguo. State Key Laboratory of Communicable Disease Prevention and Control, *National Institute for Communicable Disease Prevention and Control*, *Chinese Center for Disease Control and Prevention*, *Beijing* 102206, China

***Corresponding author**: Xu Jianguo,* Email: xujianguo@icdc.cn

Abstract: Serological detection of specific antibody is an important method in the diagnosis of SARS-CoV-2 infection. However, numerous antibody detection kits for SARS-CoV-2 have been available within a short period, their accuracy and effectiveness are uncertain. This paper summarizes the current status of antibody detection kits for SARS-CoV-2 at home and abroad to provide reference on their uses by staffs in hospitals and CDCs.

Key words: SARS-CoV-2; Serological diagnosis; Antibody detection; Kits

This study was supported by National Natural Science Foundation of China (No. 81802017)

新型冠状病毒肺炎（coronavirus disease 2019, COVID-19）是一种由新型冠状病毒（SARS-CoV-2）引起的急性呼吸道传染病[1–2]。该病潜伏期多为 1～14 d，《新型冠状病毒肺炎诊疗方案（试行第五版）》中将临床病例分为轻型、普通型、重型和危重型。普通型占大多数，临床表现主要为发热、干咳、乏力，部分患者伴有咽痛、肌肉酸痛或者腹泻[3–4]。重症患者可出现呼吸困难、低氧血症，严重者会出现急性呼吸窘迫综合征、脓毒症休克、多器官功能衰竭，甚至死亡[5]。目前全球疫情日趋严峻，截至 2020 年 11 月 11 日，COVID-19 已经波及超过 210 个国家和地区，全球累计确诊病例＞5 000 万例，累计死亡病例＞120 万例。“早发现、早隔离、早诊断、早治疗”是目前应对 COVID-19 的最有效手段[6–7]，准确和快速诊断 COVID-19 对控制其流行至关重要。

核酸检测是诊断 SARS-CoV-2 感染的“金标准”，然而，基于 PCR 方法的核酸检测在很大程度上依赖于病毒载量，低拷贝的病毒会产生假阴性结果。在低病毒载量情况下，血清学检测可以作为一种与核酸检测相结合、提高检测灵敏度和准确性的有益补充[8]。《新型冠状病毒肺炎诊疗方案（试行第七版）》将抗体检测结果纳入确诊病例的诊断标准以及疑似病例的排除标准。在短时间内，抗体检测试剂盒大量上市，已经超过了严格评估的速度，其准确性仍然存在不确定性。

本研究将围绕 SARS-CoV-2 的免疫动态过程、血清学检测技术、不同抗体检测试剂盒的优缺点等，对国内外 SARS-CoV-2 感染的血清学检测试剂盒现状做简要综述。

1 SARS-CoV-2 的免疫动态过程

1.1 不同种类抗体产生的意义 抗体是具有生物学活性的免疫球蛋白，能够与有害入侵者（细菌、病毒等）结合，协同免疫细胞清除或杀灭病原体。病原体感染产生的有意义的特异性抗体主要包括 IgM、IgG、IgA 等。通过对特异性抗体的检测，可协助进行疾病诊断、判断感染状态等。

基金项目：国家自然科学基金（No. 81802017）

作者单位：中国疾病预防控制中心传染病预防控制所，北京 102206

作者简介：罗雪莲，女，湖北省荆门市人，博士，副研究员，主要从事新发病原体的分离鉴定及遗传进化研究，Email：luoxuelian@icdc.cn

通信作者：徐建国，Tel：010–58900701，Email：xujianguo@icdc.cn

收稿日期：2020−11−23 网络出版日期：2020−01−12

IgM 由机体初次免疫应答产生，产生速度快，能够对机体起临时保护作用。但其浓度低、维持时间短、亲和力差，主要提示现阶段被感染的状态，常作为早期感染的指标。IgG 是血液和组织液中主要的免疫球蛋白，对抗原亲和力高，有助于机体抵御二次感染。IgG 的产生较 IgM 晚，但维持时间长，消失较慢，对机体多有保护作用。血液中 IgG 检测阳性可作为感染和既往感染的指标。IgA 分布于血液和黏膜，在黏膜（如呼吸道、消化道黏膜等）局部免疫中发挥重要作用。

1.2　*其他冠状病毒的免疫反应动态过程*　研究表明，在严重急性呼吸综合征病毒（SARS-CoV）感染期和恢复期都能检测到 IgG、IgM 和 IgA 抗体反应。Mo 等[9]分析 18 例严重急性呼吸综合征（SARS）患者从发病到恢复一年半期间血浆中特异性抗体含量动力学特征，病例发病 7 d 内，没有检测到 IgG 和 IgM，但在第 15 天，IgG 反应急剧增加，在第 60 天达到高峰，到第 180 天一直保持高水平，直到第 540 天逐渐降低。第 15 天检测到 IgM，迅速达到峰值，然后逐渐下降，直到第 180 天检测不到 IgM。Chen 等[10]对 135 例 SARS 患者不同时期的 376 份血液样本进行检测，结果显示，IgM 在恢复期 11 周后下降，无法检测。然而，IgG 在超过 11 周的时间内仍然可以检测到。

对中东呼吸综合征（MERS）患者血清中特异性 IgG 和 IgM 抗体动力学的研究结果表明，大多数患者在症状出现后的第 2 周或第 3 周可以检测到强烈的血清学反应，特异性 IgM 抗体可在同一时间或略晚于 IgG 出现[11–12]。抗体产生的时间越早，疾病的严重程度越低[11]，大约一半的死亡患者未产生 IgG 和中和抗体[13]。对 11 例 MERS 患者进行为期 1 年的抗体动力学研究表明，所有重症患者感染后一年内仍可检测到中东呼吸综合征冠状病毒（MERS-CoV）特异性 IgG，而 6 例轻症患者中，4 例检测不到抗体[14]。

1.3　*SARS-CoV-2 免疫反应动态过程*　研究表明，SARS-CoV-2 感染机体后，特异性 IgM 最早在感染第 3 天就被检测到，峰值出现在感染后 2～3 周，特异性 IgG 抗体最早可在 4 d 出现，17 d 后达到高峰[15–16]。在 63 例 COVID-19 患者中，IgM 和 IgG 的血清转化没有表现出特定的时间顺序[15]。

研究人员分析了 222 例 COVID-19 患者，与低 IgG 水平的患者相比，高 IgG 水平的患者更容易出现严重临床表现，因此认为 COVID-19 严重程度与 IgG 反应增强有关[15–16]。Zhao 等[17]分析 9 例 COVID-19 患者的总抗体水平，发现非危重症组与危重症组之间差异有统计学意义。Zhao 等[18]发现，与幸存者相比，COVID-19 死亡患者的 IgG、IgA 和 IgE 水平更高。然而，Hou 等[19]的研究表明，IgM 和 IgG 抗体水平在轻症、重症和危重症组之间差异无统计学意义。重症和危重症患者的 IgM 水平高于轻症患者，而危重症患者的 IgG 水平低于轻、重症患者。死亡患者的 IgM 抗体水平略高于康复患者，但这两组的 IgG 水平差异无统计学意义。抗体的纵向检测显示，康复患者中 IgM 水平迅速下降，而死亡病例中，要么 IgM 水平仍然很高，要么在病程中无法检测到 IgM 和 IgG。

2　SARS-CoV-2 感染的血清学检测技术

SARS-CoV-2 感染的血清学检测技术目前包括特异性抗体（IgG 与 IgM）检测以及中和抗体检测。特异性抗体检测主要采用酶联免疫吸附法（enzyme linked immunosorbent assay, ELISA）、胶体金法、化学发光免疫法等技术，针对特定的抗原靶标进行检测，简便、快速、易推广。中和抗体主要基于真病毒或假病毒进行体外中和实验，需要三级生物安全实验室或特定的检测设备，且检测技术水平要求高，不适合大规模血清样本检测，因此，临床上常采用特异性抗体检测。

3　SARS-CoV-2 特异性抗体检测

3.1　*抗原靶标的选择*　SARS-CoV-2 基因组主要编码 4 个结构蛋白，包括刺突蛋白（Spike protein，S 蛋白）、包膜糖蛋白（Envelope protein，E 蛋白）、膜蛋白（Membrane protein，M 蛋白）和核衣壳蛋白（Nucleocapsid protein，N 蛋白）[1–2]。S 蛋白是最重要的表面蛋白，含有 2 个亚基 S1 和 S2。其中 S1 包含受体结合区（RBD），同时也是宿主中和抗体的重要作用位点以及疫苗设计的关键靶点。N 蛋白是病毒中含量最丰富的蛋白，序列保守且具有很高的免疫原性。因此 S 蛋白和 N 蛋白是 SARS-CoV-2 检测的主要抗原位点。利用抗原与抗体特异性结合的原理，通过已知抗原检测抗体的存在。在抗原的设计上主要包括 N 蛋白全长、S 蛋白全长、S1 区域、RBD 区域以及 N 蛋白＋S 蛋白等。

3.2　*常见的 SARS-CoV-2 特异性抗体检测方法*

3.2.1　胶体金法　使用胶体金试纸进行检测，也就是目前常说的快速检测试纸。其原理是利用金颗粒的高电子密度特性，以胶体金作为示踪标记物应用于免疫分析，实质上就是蛋白质等高分子吸附到胶

体金颗粒表面的包被过程[20]。例如，用鼠抗人 IgM（μ 链）单克隆抗体以及羊抗鼠 IgG 抗体（质控品）包被硝酸纤维索膜，胶体金标记 SARS-CoV-2 重组抗原和鼠 IgG 抗体为示踪物。如样本中含有 SARS-CoV-2 IgM 抗体，则可与胶体金标记的 SARS-CoV-2 抗原结合形成复合物，该复合物在包被的鼠抗人 IgM 抗体处被捕获，与鼠抗人 IgM 抗体结合形成复合物，从而显色；胶体金标记的鼠 IgG 抗体在包被的羊抗鼠 IgG 抗体处与其结合显色，作为质控线。

胶体金法操作简单，不需要额外的仪器便可进行 IgG 和/或 IgM 的定性分析。但灵敏度较差，无法进行定量检测。因此，适用于对临床疑似病例进行快速筛查，特别是在无其他免疫分析所需配套检测仪器的地方。

3.2.2 ELISA 该方法是最常用的一种免疫分析方法，主要包括双抗夹心法、一步法、间接法、竞争法、捕获法等。其原理是将酶分子与抗体（抗原）分子共价结合，然后将酶标记的复合物与吸附在固相载体上的抗原或抗体接触反应，发生特异性结合，最后加入酶的反应底物，根据底物的颜色反应进行定性和定量分析。检测结果可通过肉眼观察颜色或使用酶标仪进行吸光度测量来判断。该方法检测成本低，且可以定量分析，但操作步骤繁琐，检测范围受底物反应影响大[21]。

3.2.3 化学发光免疫分析法（chemiluminescent immunoassays, CLIA）/磁微粒化学发光免疫分析法（chemiluminescent microparticle immunoassays, CMIA） CLIA 通过将化学发光物质或催化化学物质发光的酶标记在抗原或抗体上，作为示踪标记物对抗原或抗体进行检测。CMIA 综合了磁微粒载体技术和 CLIA 技术，将磁微粒作为固相载体。以 CMIA 为例，其检测过程如下：将样本、SARS-CoV-2 重组抗原包被的磁微粒以及反应稀释液混合，样本中 SARS-CoV-2 抗体结合到磁微粒上，洗涤后加入 SARS-CoV-2 重组抗原标记的吖啶酯，形成 SARS-CoV-2 重组抗原包被的磁微粒- SARS-CoV-2 抗体-SARS-CoV-2 抗原标记的吖啶酯复合物。再次洗涤加入预激发液和激发液，然后采用全自动化学发光检测平台测量产生的化学发光反应信号，以相对发光单位（RLU）表示[22]。

CLIA/CMIA 的检测灵敏度高、范围宽，可实现全封闭、全自动、高通量的定量检测。但检测成本较高，需要专门的化学发光检测仪器。

3.3 紧急批准的 SARS-CoV-2 特异性抗体检测试剂盒 为应对突如其来的 COVID-19 疫情，美国食品药品监督管理局（FDA）紧急批准了一批 SARS-CoV-2 抗体检测试剂盒。截至 2020 年 10 月 14 日，美国 FDA 共批准 56 种试剂盒（https://www.fda.gov/medical-devices/coronavirus-disease-2019-covid-19-emergency-use-authorizations-medical-devices/vitro-diagnostics-euas#individual-serological），其中包括我国研发生产的 7 种试剂盒（表 1）。这些试剂盒以单独检测 IgG 或同时检测 IgG/IgM 为主；检测方法以 CLIA、基于侧向流免疫层析（Lateral Flow Immunoassays, LFIA）的快速检测试剂以及 ELISA 为主（图 1）。

截至 2020 年 10 月 14 日中国国家药品监督管理局批准的 SARS-CoV-2 抗体检测试剂盒共 22 种（表 2），检测方法以胶体金和 CMIA 法为主。

表 1 美国食品药品监督管理局紧急批准的新型冠状病毒抗体检测试剂盒

Table 1 Antibody detection kits for SARS-CoV-2 authorized by FDA, US

编号	公司名称	试剂盒名称	靶向蛋白	检测抗体类型/检测方法
1	Abbott Laboratories Inc.	AdviseDx SARS-CoV-2 IgM	S	IgM, CMIA
2	Beckman Coulter, Inc.	Access SARS-CoV-2 IgM	S	IgM, CLIA
3	Genalyte, Inc.	Maverick SARS-CoV-2 Multi-Antigen Serology Panel v2	S and N	Total Antibody, photonic ring immunoassay
4	Thermo Fisher Scientific	OmniPATH COVID-19 Total Antibody ELISA Test	S	Total Antibody, ELISA
5	ZEUS Scientific, Inc.	ZEUS ELISA SARS-CoV-2 IgG Test System	S	IgG, ELISA
6	DiaSorin, Inc.	DiaSorin LIAISON SARS-CoV-2 IgM Assay	S	IgM, Indirect CLIA
7	NanoEntek America, Inc.	FREND COVID-19 total Ab	N	Total Antibody, FIA
8	Nirmidas Biotech, Inc.	Nirmidas COVID-19（SARS-CoV-2）IgM/IgG Antibody Detection Kit	S	IgM and IgG, Lateral Flow
9	Quotient Suisse SA	MosaiQ COVID-19 Antibody Magazine	S	Total Antibody, photometric immunoassay
10	Assure Tech.（Hangzhou Co., Ltd）	Assure COVID-19 IgG/IgM Rapid Test Device	S and N	IgM and IgG, Lateral Flow
11[a]	Jiangsu Well Biotech Co., Ltd.	Orawell IgM/IgG Rapid Test	S	IgM and IgG, Lateral Flow
12	Abbott Laboratories Inc.	SARS-CoV-2 IgG assay	S	IgG, CMIA
13[a]	Shenzhen New Industries Biomedical Engineering Co., Ltd.	MAGLUMI 2019-nCoV IgM/IgG	S and N	IgM and IgG, CLIA
14	BioCheck, Inc.	BioCheck SARS-CoV-2 IgM Antibody Test Kit	S	IgM, CLIA

续表 1

编号	公司名称	试剂盒名称	靶向蛋白	检测抗体类型/检测方法
15	BioCheck, Inc.	BioCheck SARS-CoV-2 IgG Antibody Test Kit	S	IgG, CLIA
16	Sugentech, Inc.	SGTi-flex COVID-19 IgG	S and N	IgG, Lateral Flow
17[a]	Hangzhou Biotest Biotech Co., Ltd.	RightSign COVID-19 IgG/IgM Rapid Test Cassette	S	IgM and IgG Lateral Flow
18	TBG Biotechnology Corp.	TBG SARS-CoV-2 IgG / IgM Rapid Test Kit	S and N	IgM and IgG, Lateral Flow
19	University of Arizona Genetics Core for Clinical Services	COVID-19 ELISA pan-Ig Antibody Test	S	Total Antibody, ELISA
20	Biocan Diagnostics Inc.	Tell Me Fast Novel Coronavirus（COVID-19）IgG/IgM Antibody Test - Letter of Authorization	S and N	IgM and IgG/Lateral Flow
21	BioCheck, Inc.	BioCheck SARS-CoV-2 IgG and IgM Combo Test	S	IgM and IgG/CLIA
22	Diazyme Laboratories, Inc.	Diazyme DZ-Lite SARS-CoV-2 IgM CLIA Kit	S and N	IgM/CLIA
23[a]	Hangzhou Laihe Biotech Co., Ltd.	LYHER Novel Coronavirus（2019-nCoV）IgM/IgG Antibody Combo Test Kit（Colloidal Gold）	S	IgM and IgG/Lateral Flow
24	Siemens Healthcare Diagnostics Inc.	Dimension Vista SARS-CoV-2 Total antibody assay（COV2T）	S	Total Antibody/CLIA
25	Siemens Healthcare Diagnostics Inc.	Dimension EXL SARS-CoV-2 Total antibody assay（CV2T）	S	Total Antibody/CLIA
26	bioMérieux SA	VIDAS SARS-CoV-2 IgM	S	IgM/ELFA
27	bioMérieux SA	VIDAS SARS-CoV-2 IgG	S	IgG/ELFA
28[a]	Beijing Wantai Biological Pharmacy Enterprise Co., Ltd.	WANTAI SARS-CoV-2 Ab ELISA	S	Total Antibody/ELISA
29	Biohit Healthcare（Hefei）Co. Ltd.	Biohit SARS-CoV-2 IgM/IgG Antibody Test Kit	N	IgM and IgG/Lateral Flow
30	Siemens Healthcare Diagnostics Inc.	Atellica IM SARS-CoV-2 IgG（COV2G）	S	IgG/ELISA
31	Siemens Healthcare Diagnostics Inc.	ADVIA Centaur SARS-CoV-2 IgG（COV2G）	S	IgG/ELISA
32[a]	Xiamen Biotime Biotechnology Co., Ltd.	BIOTIME SARS-CoV-2 IgG/IgM Rapid Qualitative Test	S	IgM and IgG/Lateral Flow
33	Access Bio, Inc.	CareStart COVID-19 IgM/IgG	S and N	IgM and IgG/Lateral Flow
34	DiaSorin Inc.	LIAISON SARS-CoV-2 S1/S2 IgG	S	IgG/CLIA
35	Bio-Rad Laboratories, Inc.	Platelia SARS-CoV-2 Total Ab assay	N	Total Antibody/ELISA
36	Roche Diagnostics	Elecsys Anti-SARS-CoV-2	N	Total Antibody/ECLIA
37	Megna Health, Inc.	Rapid COVID-19 IgM/IgG Combo Test Kit	N	IgM and IgG/Lateral Flow
38	Luminex Corporation	xMAP SARS-CoV-2 Multi-Antigen IgG Assay	S and N	IgG/FMIA
39	Salofa Oy	Sienna-Clarity COVIBLOCK COVID-19 IgG/IgM Rapid Test Cassette	S	IgM and IgG/Lateral Flow
40[a]	Beijing Wantai Biological Pharmacy Enterprise Co., Ltd.	WANTAI SARS-CoV-2 Ab Rapid Test	S	Total Antibody/Lateral Flow
41	Diazyme Laboratories, Inc.	Diazyme DZ-Lite SARS-CoV-2 IgG CLIA Kit	S and N	IgG/CLIA
42	InBios International, Inc.	SCoV-2 Detect IgM ELISA	S	IgM/ELISA
43	Beckman Coulter, Inc.	Access SARS-CoV-2 IgG	S	IgG/CLIA
44	Babson Diagnostics, Inc.	Babson Diagnostics aC19G1	S	IgG/CLIA
45	Emory Medical Laboratories	SARS-CoV-2 RBD IgG test	S	IgG/ELISA
46	Cellex Inc.	qSARS-CoV-2 IgG/IgM Rapid Test	S and N	IgM and IgG/Lateral Flow
47	InBios International, Inc.	SCoV-2 Detect IgG ELISA	S	IgG/ ELISA
48	Vibrant America Clinical Labs	Vibrant COVID-19 Ab Assay	S and N	IgM and IgG/CLIA
49	Healgen Scientific LLC	COVID-19 IgG/IgM Rapid Test Cassette（Whole Blood/Serum/Plasma）	S	IgM and IgG/Lateral Flow
50	Siemens Healthcare Diagnostics Inc.	Atellica IM SARS-CoV-2 Total（COV2T）	S	Total Antibody/CLIA
51	Siemens Healthcare Diagnostics Inc.	ADVIA Centaur SARS-CoV-2 Total（COV2T）	S	Total Antibody/CLIA
52	EUROIMMUN US Inc.	Anti-SARS-CoV-2 ELISA（IgG）	S	IgG/ELISA
53	Wadsworth left, New York State Department of Health	New York SARS-CoV Microsphere Immunoassay for Antibody Detection	N	Total Antibody/FMIA
54	Ortho Clinical Diagnostics, Inc.	VITROS Immunodiagnostic Products Anti-SARS-CoV-2 Total Reagent Pack	S	Total Antibody/CLIA
55	Ortho-Clinical Diagnostics, Inc.	VITROS Immunodiagnostic Products Anti-SARS-CoV-2 IgG Reagent Pack	S	IgG/CLIA
56	Mount Sinai Laboratory	COVID-19 ELISA IgG Antibody Test	S	IgG/ELISA

注：a. 中国公司研发生产的试剂盒；CMIA. chemiluminescent microparticle immunoassay; CLIA. chemiluminescent immunoassays; ELISA. enzyme-linked immunosorbent assay; FIA. fluorescent immunoassay; ELFA. enzyme-linked fluorescence assay; ECLIA. electrochemiluminescence immunoassay; FMIA. fluorescent microsphere immunoassay

世界卫生组织（WHO）在 SARS-CoV-2 防控指南中推荐检测总抗体或者 IgG；因考虑到各国各实验室的设配条件差异，推荐 ELISA 和快检试剂。其中快检试剂推荐 Panbio COVID-19 Ag Rapid Test Device（NASOPHARYNGEAL）和 STANDARD Q COVID-19 Ag Test。ELISA 推荐万泰生物总抗体检测试剂和德国欧蒙（EUROIMMUN）IgG 抗体检测试剂（https://www.who.int/emergencies/diseases/novel-coronavirus-2019/technical-guidance/early-investigations）。

4　SARS-CoV-2 特异性抗体检测试剂盒现状

4.1　*现有试剂盒的敏感性、特异性和适用条件*　根据已获得 5 种国内试剂盒的产品说明书，各产品的特点如下：4 家机构的临床研究（包括确诊病例 282 例和排除病例 402 例）结果显示，博奥赛斯（重庆）生

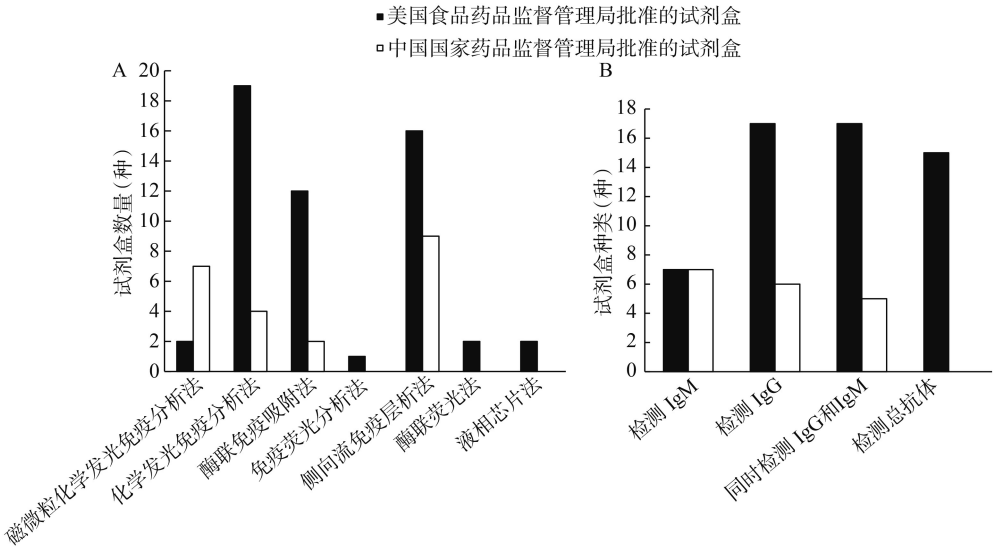

图 1　已批准新型冠状病毒抗体检测试剂盒的检测方法（A）及检测抗体类型（B）

Figure 1　Methods（A）and antibody types（B）of approved antibody detection kits for SARS-CoV-2

表 2　中国国家药品监督管理局批准的新型冠状病毒抗体检测试剂盒

Table 2　Antibody detection kits for SARS-CoV-2 authorized by National Medical Products Administration, China

编号	公司名称	试剂盒名称	检测抗体类型/检测方法	注册编号
1	珠海经济特区海泰生物制药有限公司	新型冠状病毒N-蛋白检测试剂盒	IgG/酶联免疫吸附法	国械注准20173401143
2	博奥赛斯（天津）生物科技有限公司	新型冠状病毒（2019-nCoV）IgM抗体检测试剂盒	IgM/化学发光免疫分析法	国械注准20203400499
3	博奥赛斯（天津）生物科技有限公司	新型冠状病毒（2019-nCoV）IgG抗体检测试剂盒	IgG/化学发光免疫分析法	国械注准20203400498
4	北京新兴四寰生物技术有限公司	新型冠状病毒（2019-nCoV）IgM抗体检测试剂盒	IgM/胶体金法	国械注准20203400457
5	珠海丽珠试剂股份有限公司	新型冠状病毒（2019-nCoV）IgM/IgG抗体检测试剂盒	IgG/IgM/胶体金法	国械注准20203400240
6	上海芯超生物科技有限公司	新型冠状病毒（2019-nCoV）抗体检测试剂盒	胶体金法	国械注准20203400367
7	广州万孚生物技术股份有限公司	新型冠状病毒（2019-nCoV）抗体检测试剂盒	胶体金法	国械注准20203400176
8	英诺特（唐山）生物技术有限公司	新型冠状病毒（2019-nCoV）IgM/IgG抗体检测试剂盒	IgM/IgG/胶体金法	国械注准20203400177
9	南京诺唯赞医疗科技有限公司	新型冠状病毒（2019-nCoV）IgM / IgG抗体检测试剂盒	IgM/IgG/胶体金法	国械注准20203400239
10	广东和信健康科技有限公司	新型冠状病毒（2019-nCoV）IgM抗体检测试剂盒	IgM/胶体金法	国械注准20203400199
11	迈克生物股份有限公司	新型冠状病毒（2019-nCoV）IgM抗体检测试剂盒	IgM/化学发光免疫分析法	国械注准20203400497
12	迈克生物股份有限公司	新型冠状病毒（2019-nCoV）IgG抗体检测试剂盒	IgG/化学发光免疫分析法	国械注准20203400496
13	北京热景生物技术股份有限公司	新型冠状病毒（2019-nCoV）抗体检测试剂盒	上转发光免疫层析法	国械注准20203400523
14	郑州安图生物工程股份有限公司	新型冠状病毒（2019-nCoV）IgM抗体检测试剂盒	IgM/磁微粒化学发光免疫分析法	国械注准20203400494
15	郑州安图生物工程股份有限公司	新型冠状病毒（2019-nCoV）IgG抗体检测试剂盒	IgG/磁微粒化学发光免疫分析法	国械注准20203400495
16	丹娜（天津）生物科技有限公司	新型冠状病毒（2019-nCoV）IgG抗体检测试剂盒	IgG/磁微粒化学发光免疫分析法	国械注准20203400365
17	丹娜（天津）生物科技有限公司	新型冠状病毒（2019-nCoV）IgM抗体检测试剂盒	IgM/磁微粒化学发光免疫分析法	国械注准20203400366
18	博奥赛斯（重庆）生物科技有限公司	新型冠状病毒（2019-nCoV）IgM抗体检测试剂盒	IgM/磁微粒化学发光免疫分析法	国械注准20203400182
19	博奥赛斯（重庆）生物科技有限公司	新型冠状病毒（2019-nCoV）IgG抗体检测试剂盒	IgG/磁微粒化学发光免疫分析法	国械注准20203400183
20	北京金豪制药股份有限公司	新型冠状病毒（2019-nCoV）IgM/IgG抗体检测试剂盒	IgM/IgG量子点荧光免疫层析法	国械注准20203400536
21	北京华大吉比爱生物技术有限公司	新型冠状病毒（2019-nCoV）IgM/IgG抗体检测试剂盒	IgM/IgG酶联免疫吸附法	国械注准20203400567
22	厦门万泰凯瑞生物技术有限公司	新型冠状病毒（2019-nCoV）抗体检测试剂盒	磁微粒化学发光免疫分析法	国械注准20203400198

物科技有限公司的新型冠状病毒（2019-nCoV）IgM 抗体检测试剂盒的灵敏度为 88.30%（95%*CI*: 83.96%～91.81%），特异性为 99.50%（95%*CI*: 98.21%～99.94%），新型冠状病毒（2019-nCoV）IgG 抗体检测试剂盒灵敏度为 87.23%（95%*CI*: 82.77%～90.90%），特异性为 99.25%（95%*CI*: 97.83%～99.85%）。当 2 种试剂盒联合使用时，灵敏度和特异性均有所提高，分别为 94.33%（95%*CI*: 90.95%～96.72%）和 99.50%（95%*CI*: 98.21%～99.94%）。对于厦门万泰凯瑞生物技术有限公司的试剂盒，3 家机构进行的临床研究（入组疑似病例共 386 例，包括确诊病例 222 例、排除病例 155 例）结果表明其特异性为 98.06%（95%*CI*: 94.46%～99.34%），灵敏度随病例发病时间的延长有所增加。发病第 1 周灵敏度为 41.54%（95%*CI*: 30.36%～53.66%），第 2 周为 85.51%（95%*CI*: 78.67%～90.42%），2 周后为 92.52%（95%*CI*: 87.10%～95.77%）。经 126 例临床确诊病例的试验表明，英诺特（唐山）生物技术有限公司试剂盒的灵敏度为 87.3%（95%*CI*: 80.4%～92.0%），特异性为 100.0%（95%*CI*: 94.2%～100.0%）。5 家机构进行的临床研究（入组病例包括确诊病例 201 例，含早期病例 51 例，排除病例 369 例）结果显示，南京诺唯赞医疗科技有限公司试剂盒的灵敏度为 91.54%（95%*CI*: 86.87%～94.65%），特异性为 97.02%（95%*CI*: 94.74%～98.33%）。而 5 家临床机构对北京华大吉比爱生物技术有限公司的试剂盒进行的临床研究（包括确诊病例 490 例，排除病例 372 例）表明，其灵敏度为 92.24%（95%*CI*: 89.51%～94.45%），特异性为 95.70%（95%*CI*: 93.11%～97.52%）。

因试剂盒原理不同，其适用条件也有所差别。其中，胶体金法适用于血清、血浆以及静脉全血样本，不需要配备额外设备。CLIA/CMIA 适用于血清或血浆样本，需要配套化学发光免疫分析仪。

4.2　对试剂盒的评价情况　目前对 SARS-CoV-2 特异性抗体检测试剂盒的评价，主要集中在 WHO 推荐以及欧美主流品牌试剂盒。而国内大多数试剂盒仅应用于科研，对其评价也多采用匿名形式[20–23]。

GeurtsvanKessel 等[24]比较了诊断应用较广泛的 3 种检测方法共 7 种检测试剂，包括 3 种快检试剂（Cellex 公司、Intec 公司和 Orient/Healgen 公司）和 4 种 ELISA 试剂盒［厦门万泰凯瑞生物技术有限公司（万泰）检测总抗体、IgM，德国 Euroimmun 公司检测 IgG、IgA］以及 1 种高通量化学发光免疫分析试剂盒（Liaison）。综合疾病不同严重程度、不同分期的患者以及发病＞14 d 患者的实验室检测结果，基于 RBD 抗原的万泰总抗体 ELISA 试剂盒最好。另外，在万泰总抗体 ELISA 法检测阳性且 *A*＞10 的样品中都可检测到中和抗体，提示检测中可以使用一个 cut-off 值来指示样品中是否存在中和抗体。对于快检试剂，3 个试剂盒的特异性为 85%～99%，但在阳性流行率估值（PPV）＜5% 的情况下，准确率太低而无法得到可信结果，提示大规模人群筛查不推荐使用快检试剂。

另外，DomBourian 等[25]对德国 Euroimmun（针对 S1 抗原）和美国 Epitope（针对 N 抗原）的 IgG ELISA 试剂盒进行了评价。在 102 份 SARS-CoV-2 PCR 检测阳性的患者标本中，Euroimmun 的敏感性（92%）高于 Epitope（85%），但特异性（96.8%）略低于 Epitope（99%），且在 1 份腺病毒、人偏肺病毒、鼻病毒和肠道病毒核酸阳性的样本中出现了“假阳性”。ROC 曲线分析表明官方提供的 Euroimmun 和 Epitope 敏感性、特异性数值与实际值略有差异。

5　SARS-CoV-2 特异性抗体的交叉反应

目前有 7 种冠状病毒能引起人类感染，分别是 hCoV-229E、hCoV-NL63、hCoV-OC43、hCoV-HKU1、MERS-CoV、SARS-CoV 和 SARS-CoV-2。前 2 种属于 α 属冠状病毒，后 5 种为 β 属冠状病毒。

大量研究表明，不同种冠状病毒 N 蛋白或 S 蛋白存在免疫交叉反应，且不仅存在于亚属内，也存在于不同亚属间[26–28]。Western blot 分析提示，α 属的 hCoV-229E 和 hCoV-NL63 的 N 蛋白存在免疫交叉反应[26]。同时，ELISA 分析证实 β 属的 hCoV-OC43 和 hCoV-HKU1 存在免疫交叉反应[27]。β 属 SARS-CoV 与 α 属的 hCoV-229E 和 hCoV-NL63 也可能存在 N 蛋白和 S 蛋白的免疫交叉反应[28]。邹明园和吴国球[29]对包括 SARS-CoV-2 在内的 7 种冠状病毒 N 蛋白和 S 蛋白的氨基酸序列进行同源性分析，结果显示 SARS-CoV-2 与其他 6 种冠状病毒的 N 蛋白和 S 蛋白的相似指数分别为 24.1%～90.0% 和 29.3%～75.3%。根据 Woo 等[28]的报道，相似指数仅为 23.2% 的 SARS-CoV 与 hCoV-229E 都可出现 N 蛋白交叉反应。因此，基于 N 或 S 蛋白的抗体血清学检测，可能会因与其他冠状病毒抗体交叉反应而导致假阳性结果，需在临床检测中进一步证实。

目前，Guo 等[30]利用 Western blot 和 ELISA

评估 SARS-CoV-2 与其他人类冠状病毒之间 N 蛋白的潜在交叉反应性，结果表明，SARS-CoV-2 的 N 蛋白与 hCoV-NL63、hCoV-229E、hCoV-OC43 和 hCoV-HKU1 的 IgG 抗体无交叉反应，而与 SARS-CoV 存在强烈的交叉反应。Beavis 等[31]采用德国欧蒙 IgA ELISA 检测试剂盒在对 28 份普通呼吸道病毒感染患者血清进行特异性检测时，1 例 hCoV-NL63 感染患者血清和 1 例 hCoV-OC43 与鼻病毒共感染的患者血清中检测到 IgA 的临界交叉反应。在中和抗体方面，Ju 等[32]研究发现，尽管 Western blot 显示 S 蛋白有明显交叉反应，但抗 SARS-CoV-2 抗体和感染的血浆没有与 SARS-CoV 或 MERS-CoV 的 RBD 发生交叉反应。Ou 等[33]利用慢病毒的假病毒系统证实 SARS-CoV-2 与 SARS-CoV 患者恢复期血清之间的交叉中和作用有限。

6 结论

基于病毒 RNA 的核酸检测和基于抗 SARS-CoV-2 免疫球蛋白的血清学检测是目前早期快速检测的主要手段。与核酸检测相比，血清学抗体检测简单、快捷，受采样偏差的影响小，可以识别低病毒载量的感染，区分既往感染。因此，对于 SARS-CoV-2 的鉴别诊断，血清学抗体检测是非常重要的工具。然而，由于缺乏大量临床样品的测评，目前上市的血清学抗体检测试剂盒的准确性和有效性有待进一步确认。因此，血清学抗体检测在发病早期阳性率较低的情况下，可作为核酸检测的辅助手段。在对大规模人群进行筛查时（如筛查密切接触人群、出入境筛查或区域内全员筛查），血清学抗体检测应评估阳性预测值、阴性预测值等，在阳性预测值较低的情况下出现的阳性样本应谨慎研判。充分考虑与其他冠状病毒的交叉反应，特别是 N 蛋白的交叉反应，必要时可进行中和抗体检测，以保证诊断的准确性。

利益冲突 所有作者均声明不存在利益冲突

参 考 文 献

[1] Zhou P, Yang XL, Wang XG, et al. A pneumonia outbreak associated with a new coronavirus of probable bat origin[J]. *Nature*, 2020, 579(7798): 270 –273. DOI: 10.1038/s41586-020-2012-7.

[2] Wu F, Zhao S, Yu B, et al. A new coronavirus associated with human respiratory disease in China[J]. *Nature*, 2020, 579(7798): 265–269. DOI: 10.1038/s41586-020-2008-3.

[3] Huang CL, Wang YM, Li XW, et al. Clinical features of patients infected with 2019 novel coronavirus in Wuhan, China[J]. *Lancet*, 2020, 395(10223): 497 –506. DOI: 10.1016/S0140-6736(20)30183-5.

[4] Wang DW, Hu B, Hu C, et al. Clinical characteristics of 138 hospitalized patients with 2019 novel coronavirus-infected pneumonia in Wuhan, China[J]. *JAMA*, 2020, 323(11): 1061–1069. DOI: 10.1001/jama.2020.1585.

[5] Esakandari H, Nabi-Afjadi M, Fakkari-Afjadi J, et al. A comprehensive review of COVID-19 characteristics[J]. *Biol Proced Online*, 2020, 22: 19. DOI: 10.1186/s12575-020-00128-2.

[6] Ahn DG, Shin HJ, Kim MH, et al. Current status of epidemiology, diagnosis, therapeutics, and vaccines for novel coronavirus disease 2019 (COVID-19)[J]. *J Microbiol Biotechnol*, 2020, 30(3): 313–324. DOI: 10.4014/jmb.2003.03011.

[7] Pascarella G, Strumia A, Piliego C, et al. COVID-19 diagnosis and management: a comprehensive review[J]. *J Intern Med*, 2020, 288(2): 192–206. DOI: 10.1111/joim.13091.

[8] Bastos ML, Tavaziva G, Abidi SK, et al. Diagnostic accuracy of serological tests for COVID-19: systematic review and meta-analysis[J]. *BMJ*, 2020, 370: m2516. DOI: 10.1136/bmj.m2516.

[9] Mo HY, Xu J, Ren XL, et al. Evaluation by indirect immunofluorescent assay and enzyme linked immunosorbent assay of the dynamic changes of serum antibody responses against severe acute respiratory syndrome coronavirus[J]. *Chin Med J (Engl)*, 2005, 118(6): 446–450.

[10] Chen WJ, Xu ZY, Mu JS, et al. Antibody response and viraemia during the course of severe acute respiratory syndrome (SARS)-associated coronavirus infection[J]. *J Med Microbiol*, 2004, 53(Pt 5): 435–438. DOI: 10.1099/jmm.0.45561-0.

[11] Park WB, Perera RAPM, 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. DOI: 10.3201/eid2112.151421.

[12] Wang WL, Wang HJ, Deng Y, et al. Characterization of anti-MERS-CoV antibodies against various recombinant structural antigens of MERS-CoV in an imported case in China[J]. *Emerg Microbes Infect*, 2016, 5(11): e113. DOI: 10.1038/emi.2016.114.

[13] Corman VM, Albarrak 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. DOI: 10.1093/cid/civ951.

[14] Choe PG, Perera RAPM, Park WB, et al. MERS-CoV antibody responses 1 year after symptom onset, South Korea, 2015[J]. *Emerg Infect Dis*, 2017, 23(7): 1079–1084. DOI: 10.3201/eid2307.170310.

[15] Long QX, Liu BZ, Deng HJ, et al. Antibody responses to SARS-CoV-2 in patients with COVID-19[J]. *Nat Med*, 2020, 26(6): 845–848. DOI: 10.1038/s41591-020-0897-1.

[16] Zhang BC, Zhou XY, Zhu CL, 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]. *Front Mol Biosci*, 2020, 7: 157. DOI: 10.3389/fmolb.2020.00157.

[17] Zhao JJ, Yuan Q, Wang HY, et al. Antibody responses to SARS-CoV-2 in patients with novel coronavirus disease 2019[J]. *Clin Infect Dis*, 2020, 71(16): 2027–2034. DOI: 10.1093/cid/ciaa344.

[18] Zhao Y, Nie HX, Hu K, et al. Abnormal immunity of non-

survivors with COVID-19: predictors for mortality[J]. *Infect Dis Poverty*, 2020, 9(1): 108. DOI: 10.1186/s40249-020-00723-1.

[19] Hou HY, Wang T, Zhang B, et al. Detection of IgM and IgG antibodies in patients with coronavirus disease 2019[J]. *Clin Transl Immunol*, 2020, 9(5): e01136. DOI: 10.1002/cti2.1136.

[20] 邓杰伦, 王远芳, 王婷婷, 等. 胶体金免疫层析法检测 SARS-CoV-2 血清抗体的临床价值探讨[J]. 国际检验医学杂志, 2020, 41(8): 964 –966, 970. DOI: 10.3969/j.issn.1673-4130.2020.08.017.

Deng JL, Wang YF, Wang TT, et al. The clinical value of GICA in the detection of serum antibodies to SARS-CoV-2[J]. *Int J Lab Med*, 2020, 41(8): 964 –966, 970. DOI: 10.3969/j.issn.1673-4130.2020.08.017.

[21] 李德昌, 张明霞, 林大川, 等. 新型冠状病毒 ELISA 试剂盒灵敏度和特异度评价[J]. 深圳大学学报: 理工版, 2020, 37(3): 224–226. DOI: 10.3724/SP.J.1249.2020.03224.

Li DC, Zhang MX, Lin DC, et al. Evaluation of the sensitivity and specificity of ELISA kits for the SARS-CoV-2 diagnosis[J]. *J Shenzhen Univ : Sci Eng*, 2020, 37(3): 224–226. DOI: 10.3724/SP.J.1249.2020.03224.

[22] 胡纪文, 王恩运, 阚丽娟, 等. 三种化学发光法检测新型冠状病毒（SARS-CoV-2）抗体试剂盒的临床应用评价[J]. 现代检验医学杂志, 2020, 35(4): 100–105. DOI: 10.3969/j.issn.1671-7414.2020.04.025.

Hu JW, Wang EY, Kan LJ, et al. Evaluation of clinical application of three chemiluminescence detection kits for detection of novel coronavirus (SARS-CoV-2) antibody[J]. *J Mod Lab Med*, 2020, 35(4): 100–105. DOI: 10.3969/j.issn.1671-7414.2020.04.025.

[23] 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]. 中华微生物和免疫学杂志, 2020, 40(4): 250 –255. DOI: 10.3760/cma.j.cn112309-20200303-00097.

Tan MK, Ou JY, Huang Y, et al. Performance evaluation and clinical application of three antibody test kits for novel coronavirus[J]. *Clin J Microbiol Immunol*, 2020, 40(4): 250–255. DOI: 10.3760/cma.j.cn112309-20200303-00097.

[24] GeurtsvanKessel CH, Okba NMA, Igloi Z, et al. An evaluation of COVID-19 serological assays informs future diagnostics and exposure assessment[J]. *Nat Commun*, 2020, 11(1): 3436. DOI: 10.1038/s41467-020-17317-y.

[25] DomBourian MG, Annen K, Huey L, et al. Analysis of COVID-19 convalescent plasma for SARS-CoV-2 IgG using two commercial immunoassays[J]. *J Immunol Methods*, 2020, 486: 112837. DOI: 10.1016/j.jim.2020.112837.

[26] Shao XP, Guo XJ, Esper F, et al. Seroepidemiology of group I human coronaviruses in children[J]. *J Clin Virol*, 2007, 40(3): 207–213. DOI: 10.1016/j.jcv.2007.08.007.

[27] Dijkman R, Jebbink MF, Gaunt E, et al. The dominance of human coronavirus OC43 and NL63 infections in infants[J]. *J Clin Virol*, 2012, 53(2): 135–139. DOI: 10.1016/j.jcv.2011.11.011.

[28] Woo PCY, Lau SKP, Wong BHL, et al. False-positive results in a recombinant severe acute respiratory syndrome-associated coronavirus (SARS-CoV) nucleocapsid enzyme-linked immunosorbent assay due to HCoV-OC43 and HCoV-229E rectified by Western blotting with recombinant SARS-CoV spike polypeptide[J]. *J Clin Microbiol*, 2004, 42(12): 5885 –5888. DOI: 10.1128/JCM.42.12.5885-5888.2004.

[29] 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. DOI: 10.13602/j.cnki.jcls.2020.03.01.

Zou MY, Wu GQ. Effect of cross reaction on detection of serum-specific antibodies by SARS-CoV-2[J]. *Chin J Clin Lab Sci*, 2020, 38(3): 161–163. DOI: 10.13602/j.cnki.jcls.2020.03.01.

[30] Guo L, Ren LL, Yang SY, et al. Profiling early humoral response to diagnose novel coronavirus disease (COVID-19)[J]. *Clin Infect Dis*, 2020, 71(15): 778–785. DOI: 10.1093/cid/ciaa310.

[31] Beavis KG, Matushek SM, Abeleda APF, et al. Evaluation of the EUROIMMUN Anti-SARS-CoV-2 ELISA assay for detection of IgA and IgG antibodies[J]. *J Clin Virol*, 2020, 129: 104468. DOI: 10.1016/j.jcv.2020.104468.

[32] Ju B, Zhang Q, Ge JW, et al. Human neutralizing antibodies elicited by SARS-CoV-2 infection[J]. *Nature*, 2020, 584(7819): 115–119. DOI: 10.1038/s41586-020-2380-z.

[33] Ou XY, Liu Y, Lei XB, et al. Characterization of spike glycoprotein of SARS-CoV-2 on virus entry and its immune cross-reactivity with SARS-CoV[J]. *Nat Commun*, 2020, 11(1): 1620. DOI: 10.1038/s41467-020-15562-9.

罗雪莲

ORCID: 0000-0002-5058-4695

作者贡献：

罗雪莲：文献检索、论文撰写

闫梅英、吴媛、戴琰：文献检索

程雁鹏：图表润色

徐建国：论文选题、总体设计、论文修改

本文创新点和学术评论句见开放科学（OSID）平台，欢迎扫描开放科学（OSID）二维码，与作者开展交流互动