

• 案例分析 • DOI:10.3969/j.issn.1672-9455.2021.04.045

## 系统性红斑狼疮导致血清新型冠状病毒 IgM 和 IgG 抗体假阳性 1 例分析

夏成静,张润玲,刘小君,吴素芳,郭燕姝,蔡小明,瞿琴英,朱小荣

中国科学院大学深圳医院(光明)检验科,广东深圳 516180

关键词:新型冠状病毒抗体; 假阳性; 系统性红斑狼疮

中图分类号:R446.5

文献标志码:C

文章编号:1672-9455(2021)04-0573-03

新型冠状病毒肺炎已经成为人类疾病史上的第六次大流行疾病,中华人民共和国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)》,在原有对新型冠状病毒肺炎确诊需要核酸检测或测序基础上增加了血清学检测作为依据,即新型冠状病毒特异性 IgM 和 IgG 抗体阳性,或新型冠状病毒特异性 IgG 抗体由阴性转为阳性或恢复期较急性期 4 倍及以上升高也可确诊,并一直沿用。血清学检测由于检测条件容易实现、速度快、可以大量检测、患者接受度高等优点,与核酸检测联合成为新型冠状病毒肺炎确诊的一种重要方法,多篇文献也肯定了血清学抗体检测在临床诊断和流行病学方面的价值<sup>[1-2]</sup>,但临床应用中血清学抗体检测假阳性造成对诊断干扰的案例鲜有报道。本例患者入院时在新型冠状病毒核酸不能及时检测情况下先行血清抗体检测,可以及时获知病毒感染情况,以免造成院内感染。

## 1 病例资料

患者,女,26 岁,因“间断性胸闷气促 6 h 余”于 2020 年 4 月 27 日夜间接由急诊科收治入院,自诉无发热,无新型冠状病毒肺炎流行病学史。入院查体:体温 37.1℃;脉搏:115 次/分;血压:115/72 mm Hg;咽部无红肿,扁桃体无肿大,双肺未闻及明显干湿啰音。血常规示:白细胞计数  $4.05 \times 10^9/L$ ,中性粒细胞比例 62.5%,淋巴细胞比例 31.6%,淋巴细胞绝对值  $1.28 \times 10^9/L$ ,超敏 C 反应蛋白(hs-CRP)25.02 mg/L, B 型钠尿肽(BNP)451 pg/mL,电解质及肾功能正常,心肌酶谱除乳酸脱氢酶(LDH)轻度升高外,其余正常;患者诉 10 d 前有咳嗽症状,少许咳痰,伴有肌肉酸胀,无咽痛、鼻塞、流涕等症状,现咳嗽症状明显缓解,咳痰减少。心脏彩超示:三尖瓣少量返流,心包少量积液。于当日 22:14 接到危急值报告:血清新型冠状病毒 IgM 抗体阳性,血清新型冠状病毒 IgG 抗体阳性。2020 年 4 月 28 日 13:20 第二次复查血清新型冠状病毒 IgM、IgG 抗体阳性;同时风湿 4 项检查示:C 反应蛋白(CRP)30.1 mg/L,类风湿因子(RF)45.8 IU/mL( $<40.0$  IU/mL 正常),抗链球菌溶血素 O (ASO)190.4 IU/mL( $<180.0$  IU/mL 正常),抗环瓜

氨酸抗体(CCP)53 U/mL( $<35$  U/mL 正常);红细胞沉降率 99 mm/h,肌钙蛋白、降钙素原正常,白细胞计数  $3.67 \times 10^9/L$ ,中性粒细胞比例 66.2%,淋巴细胞比例 26.2%,淋巴细胞绝对值  $0.96 \times 10^9/L$ ,免疫球蛋白 IgM 3.85 g/L, IgG 28.32 g/L, IgA 4.99 g/L,以上指标均升高,补体 C3、C4 降低;胸部 CT 示:(1)双肺平扫未见典型新型冠状病毒肺炎影像表现;(2)双肺小叶间隔增厚,考虑间质性肺水肿;(3)左侧胸腔积液,并左肺下叶膨胀不全;(4)心包积液;(5)肝脾大。考虑患者无新型冠状病毒肺炎相关流行病学史,继续做好自我防护,同时关注咽拭子及肛拭子新型冠状病毒核酸检测结果。2020 年 4 月 28 日 14:00 新型冠状病毒核酸检测阴性,按照广东省新型冠状病毒肺炎防控办法,需要继续隔离医学观察 14 d,间隔 24 h 后再次采集咽拭子及肛拭子。于 2020 年 4 月 28 日下午进行全院大会诊,综合各科专家意见,诊断新型冠状病毒肺炎依据不足,各项免疫指标异常, IgM、IgG 抗体高表达, RF 升高,红细胞沉降率增加,脾脏增大,考虑为风湿免疫性疾病导致的胸腔积液、心包积液及肺部炎症。4 月 29 日采用亚辉龙 iFlash 3000-A 化学发光免疫分析仪检测抗双链 DNA(dsDNA)抗体阳性,抗 Sm 抗体、抗 SS-A 抗体、抗 SS-B 抗体、抗核小体抗体、抗组蛋白抗体均阳性。2020 年 4 月 30 日新型冠状病毒核酸检测阴性,结合美国风湿病学院 1997 年修订的系统性红斑狼疮(SLE)分类标准, 11 项诊断标准中符合 4 项:(1)浆膜炎;(2)白细胞减少,淋巴细胞减少;(3)抗双链 DNA 抗体、抗 Sm 抗体阳性;(4)抗核抗体阳性。结合患者病史及多项检验结果诊断为 SLE,再次复查新型冠状病毒核酸,结果为阴性,不考虑新型冠状病毒肺炎。

## 2 讨论

截至 2020 年 3 月 7 日,国家药品监督管理局共批准新型冠状病毒抗体检测试剂 5 种,检测此患者标本所用试剂为英诺特(唐山)生物技术有限公司和广州万孚生物技术有限公司生产的新型冠状病毒胶体金法抗体检测试剂盒,包括在这 5 种试剂内,英诺特(唐山)生物技术有限公司的试剂可以分别检测血清

新型冠状病毒 IgM 和 IgG 抗体,广州万孚生物技术有限公司试剂是同时检测 IgM 和 IgG 抗体,两种试剂都是阳性,说明不是试剂差异造成,而引起抗体检测结果假阳性的常见原因如下:(1)标记抗原位点选择特异性不够,冠状病毒至少编码棘突蛋白(S蛋白)、小包膜糖蛋白(E蛋白)、膜糖蛋白(M蛋白)及核衣壳蛋白(N蛋白)4种结构蛋白,N蛋白和S蛋白是新型冠状病毒抗体检测的主要候选抗原,尤以N蛋白在β属冠状病毒中最为保守,具有很强抗原性,进行适当优化后,可作为新型冠状病毒抗体检测的抗原位点,应用S蛋白和N蛋白的融合片段作为抗原,可以提高血清学检测的特异度<sup>[3]</sup>,虽然英诺特(唐山)生物技术有限公司试剂说明书中未指明标记抗原的成分,但明确指出常见β属冠状病毒 HKU1、OC43 及 NL63、229E 等其他冠状病毒 IgM 与 IgG 抗体与试剂标记抗原无交叉反应,但未指明与新型冠状病毒氨基酸序列同源性最高的严重急性呼吸综合征病毒(SARS-CoV)是否有交叉反应,但根据病情可以排除 SARS-CoV 感染的可能,所以可以排除其他冠状病毒感染引起假阳性。(2)体内存在自身抗体、嗜异性抗体等,RF 是一种抗人或动物 IgG 分子 Fc 片段的抗体,在 SLE 等风湿免疫性疾病患者血清中常大量存在,可与许多动物

免疫球蛋白的 Fc 和 Fab 表位非特异结合,同时桥联标记抗原,从而引起假阳性,干扰测定<sup>[4-5]</sup>,此患者诊断为 SLE 并且 RF 升高,多项抗核抗体阳性,免疫球蛋白升高,可见免疫系统已经诱导体细胞突变,产生各种非特异性的抗体,如果产生可以与标记抗原结合的抗体,就会产生假阳性结果,从而影响临床的诊断,此患者体内的 RF 等自身抗体不仅影响到新型冠状病毒抗体的检测,同时 D-二聚体也假性升高,呼吸道病原体 9 项检测同时假阳性,从另一方面也证明了自身抗体对新型冠状病毒抗体检测的干扰。所以,新型冠状病毒胶体金法抗体检测试剂盒都在说明书上清楚写明仅用作对新型冠状病毒核酸检测阴性疑似病例的补充检测,或在疑似病例诊断中与核酸检测协同使用,不能作为新型冠状病毒肺炎确诊和排除的依据,不适用于一般人群的筛查,建议结合临床表现和其他实验室检测进行综合分析。因此,新型冠状病毒核酸与抗体联合检测尤为重要,联合检测可提高诊断效率,既可以避免核酸检测结果假阴性引起的漏诊,造成疾病的扩散和疫情的暴发,又可以避免抗体假阳性造成不必要的恐慌和防控资源的浪费,表 1 为新型冠状病毒核酸与抗体检测不同结果的解读<sup>[6]</sup>。

表 1 新型冠状病毒核酸与抗体检测不同结果的解读

检测结果	IgM 抗体	IgG 抗体	可能原因
核酸阳性(排除假阳性)	-	-	病毒感染窗口期
	+	-	感染早期
	-	+	感染中晚期或复发感染
	+	+	感染活跃期
核酸阴性	+	-	感染急性期、核酸检测假阴性(标本采集及保存不当、病毒变异或 PCR 抑制)或 IgM 抗体假阳性
	-	+	既往感染
	+-	-	初次感染时病毒量极低,低于核酸检测下限,或 IgM 抗体假阳性
	+	+	患者近期感染并处于恢复期,体内病毒被清除,IgM 抗体尚可检测;核酸检测结果假阴性,患者处于感染活跃期;IgM、IgG 抗体假阳性。

注:-为阴性;+为阳性;+-为弱阳性。

### 3 展 望

有报道称化学发光免疫分析法用于新型冠状病毒抗体检测有更高的灵敏度和特异度,以及更宽的线性范围,结果更稳定<sup>[7-8]</sup>,能够为实验室提供更好的选择,同时用适当浓度的尿素裂解可以避免 RF 引起的假阳性<sup>[5]</sup>,但操作复杂,所以相关医疗机构应尽早建立新型冠状病毒核酸和血清抗体联合检测方法,既可以避免一种技术的弊端,又可指导临床对疾病进展的判断。同时应尽快建立试剂评价的血清盘,两者协同使用,取长补短,为取得抗疫的最终胜利提供强有力的保障。

### 参考文献

[1] 姜中毅,毛乃颖,朱贞,等.基于三种试剂盒分析新型冠状病毒

病毒特异性抗体的动态变化[J/OL]. 病毒学报, 2020 (2020-03-08)[2020-03-21]. [https://xueshu.baidu.com/usercenter/paper/show?paperid=165p0840jf1k0g301e2k0j60nf256097&site=xueshu\\_se](https://xueshu.baidu.com/usercenter/paper/show?paperid=165p0840jf1k0g301e2k0j60nf256097&site=xueshu_se).

[2] IMAI K, TABATA S, IKEDA M, et al. Clinical evaluation of an immunochromatographic IgM/IgG antibody assay and chest computed tomography for the diagnosis of COVID-19[J]. J Clin Virol, 2020, 128: 104393.

[3] 郝春绪,沈晓玲,谭文杰.人冠状病毒感染的血清学检测技术进展[J]. 生物技术通讯, 2014, 25(3): 444-447.

[4] 裘宇容,李欣,孙德华,等.嗜异性抗体对检测结果干扰的两例临床病例分析[J]. 中华检验医学杂志, 2013, 36(5): 470-471.

[5] WANG Q, DU Q, GUO B, et al. A method to prevent SARS-CoV-2 IgM false positives in gold immunochroma-

tography and enzyme-linked immunosorbent assays[J]. J Clin Microbiol, 2020, 58(6): e00375-20.

- [6] 宁雅婷, 侯欣, 陆旻雅, 等. 新型冠状病毒血清特异性抗体检测技术应用探讨[J/OL]. 协和医学杂志, 2020(2020-03-06)[2020-03-21]. <https://kns8.cnki.net/KCMS/detail/11.5882.R.20200305.1652.002.html>.
- [7] 唐鹏, 赵自武, 刘颖娟, 等. 化学发光和胶体金法检测新型冠状病毒特异性抗体比较及其临床意义[J/OL]. 武汉大学学报(医学版), 2020(2020-03-08)[2020-03-21]. <http://www.doc88.com/p-25329052970498.html>.

- [8] 李晓非, 刘贵明, 李婉澜, 等. 化学发光法检测新型冠状病毒抗体在临床的应用价值[J/OL]. 山东大学学报(医学版), 2020(2020-06-12)[2020-06-13]. [http://med.wanfangdata.com.cn/Paper/Detail?id=PeriodicalPaper\\_shandykdx202005007](http://med.wanfangdata.com.cn/Paper/Detail?id=PeriodicalPaper_shandykdx202005007).

(收稿日期: 2020-07-23 修回日期: 2020-12-12)

• 案例分析 • DOI: 10.3969/j.issn.1672-9455.2021.04.046

## 急性秋水仙碱中毒致骨髓抑制 1 例分析

于 汝<sup>1</sup>, 赵士兵<sup>2</sup>, 姜玉玉<sup>1</sup>, 梅 静<sup>2</sup>, 梁启胜<sup>1△</sup>

蚌埠医学院第一附属医院: 1. 麻醉科; 2. 重症医学科, 安徽蚌埠 233070

关键词: 秋水仙碱; 中毒; 骨髓抑制

中图分类号: R992

文献标志码: C

文章编号: 1672-9455(2021)04-0575-02

秋水仙碱是治疗痛风的常用药物, 一般在痛风急性发作时使用。其通过抑制粒细胞的游走及降低中性粒细胞的活性来发挥抗炎作用。它是从成熟的秋番红花中提取出来的生物碱, 可以抑制细胞的有丝分裂, 可作为一种化疗药物应用于临床<sup>[1]</sup>。但是秋水仙碱过量往往易引起中毒, 且患者病死率较高, 目前临床上无特效治疗药物。本文报道急性秋水仙碱中毒致骨髓抑制 1 例, 在急性秋水仙碱致骨髓抑制时被及时发现并尽早清除了体内毒物, 辅以连续性肾脏替代疗法(CRRT)解除了骨髓抑制, 并获得临床康复。

### 1 临床资料

患者, 男, 22 岁, 既往体健, 因临近考研, 精神压力大, 于 2018 年 12 月 19 日 19:00 在家中自服秋水仙碱 75 片(规格为每片 0.5 mg), 服药 4 h 后出现腹痛、恶心, 并伴有腹泻, 腹泻次数及性质不详, 自诉呕吐数次, 呕吐物为胃内容物, 未见成型药片, 当时未引起重视, 但因持续上腹部隐痛、恶心、呕吐频繁, 于当日 24:00 左右告知家属, 后家属立即将其送往当地医院就诊, 入院后急诊予以洗胃、灌肠、补液、利尿、胃肠减压、抗感染等对症支持治疗, 并行血液透析 1 次, 病情未见明显改善, 且呈进行性加重, 患者仍自觉腹胀、腹痛明显, 呕吐频繁, 遂转入本院重症医学科进行进一步治疗。

入院时生命体征: 体温 38.7 °C, 心率 132 次/分, 呼吸频率 22 次/分, 血压 117/85 mm Hg, 血氧饱和度 96%。查体: 患者神志清楚, 痛苦面容, 查体合作, 对答切题, 双侧瞳孔等大等圆, 直径约 3 mm, 对光反射敏感, 全身浅表淋巴结未扪及肿大, 口唇发绀, 双肺听诊呼吸音稍粗, 未闻及明显干湿啰音; 腹部稍膨隆,

肝脾肋下未触及, 肠鸣音 5 次/分; 患者四肢肌力及肌张力基本正常, 生理反射正常, 病理征(-)。该患者既往体健, 无基础疾病, 入本院重症医学科时距服用秋水仙碱药片已有 38 h 余。入科后首次实验室检查显示, 血常规: 红细胞计数(RBC)  $3.19 \times 10^{12}/L$ , 白细胞计数(WBC)  $19.64 \times 10^9/L$ , 血小板计数(PLT)  $144 \times 10^9/L$ , 血红蛋白(Hb) 175 g/L; 血生化: 丙氨酸氨基转移酶(ALT) 129 U/L, 天门冬氨酸氨基转移酶(AST) 493 U/L, 血钙 2.06 mmol/L, 血钾 3.43 mmol/L, 清蛋白 51.20 g/L, CRP 56.18 mg/L。入院诊断: (1) 急性秋水仙碱中毒并发多器官功能障碍综合征(MODS, 药物性肝损伤、药物性心肌损伤、药物性间质性肾炎); (2) 药物性骨髓抑制。立即给予患者心电监护, 文丘里面罩吸氧(50%)改善患者氧合功能, 治疗期间行 CRRT 治疗 1 次(共运行 10 h)、血浆置换治疗 1 次(期间共置换血浆 2 650 mL), 并予以奥美拉唑 40 mg(每 12 h 1 次)抑酸护胃, 还原性谷胱苷肽 2.7 g(每天 1 次)治疗肝损伤, 异甘草酸镁保肝, 开塞露灌肠缓解腹胀, 盐酸格拉司琼止吐等对症支持治疗, 常规监测血常规、凝血功能、血生化、心肌酶谱等指标。入本院第 2 天, 患者血常规示: RBC  $3.19 \times 10^{12}/L$ , WBC  $3.41 \times 10^9/L$ , PLT  $19 \times 10^9/L$ , Hb 96 g/L。考虑秋水仙碱引起骨髓抑制, 予以重组人粒细胞集落刺激因子升白细胞数, 并输注机采血小板 2 U 后, 入本院第 3 天复查血常规结果显示: RBC  $2.85 \times 10^{12}/L$ , WBC  $4.24 \times 10^9/L$ , PLT  $85 \times 10^9/L$ , Hb 86 g/L。各项实验室指标明显好转, 肝功能、骨髓抑制状况稍有减轻, 尿量增多至 2 200 mL/d, 停用 CRRT。患者入院第 4 天复查各项实验室指标, PLT 再次出现

△ 通信作者, E-mail: bbyemenlqs@126.com.