

对 IgG 阳性 SARS 患者康复期血清免疫学指标的研究

阴赓宏 王超 文艳 姜利 刘颖 陈疆红 唐淑珍 岳茂兴 贺正一 张淑文 王宝恩

【摘要】目的 对严重急性呼吸综合征(SARS)康复期患者的血清免疫学指标进行前瞻性的临床研究。**方法** 动态观察 SARS 患者出院后 1、3 和 6 个月时康复期特异性 SARS-IgG、T 细胞亚群和血常规的变化。**结果** SARS 患者血清特异性抗体可作为 SARS 的确诊依据,在 SARS 患者出院后 6 个月时间内,SARS 患者血清 IgG 均呈较高水平,但随着时间的延长,IgG 水平呈下降趋势。首次复查时,55.9% 的患者 T 细胞亚群 CD4⁺ 低于正常,31.2% 的患者 CD3⁺ 低于正常,14.0% 的患者 CD8⁺ 低于正常;第 2 次复查时绝大部分患者的 T 细胞亚群恢复至正常。首次复查时,仍有少数患者外周血白细胞异常,至第 2 次复查时均恢复至正常水平。**结论** 部分 SARS 患者康复初期的 T 细胞亚群、白细胞计数均存在异常,至出院后 6 个月内绝大部分患者各项指标恢复正常;进一步观察 SARS 抗体水平变化规律,以及对相关异常指标进行跟踪观察研究是必要的。

【关键词】 严重急性呼吸综合征; IgG 阳性; 康复期; 免疫学

Prospective clinical study on serum immunity in IgG - antibodies positive patients convalescent from severe acute respiratory syndrome YIN Cheng - hong * , WANG Chao, WEN Yan, JIANG Li, LIU Ying, CHEN Jiang - hong, TANG Shu - zhen, YUE Mao - xing, HE Zheng - yi, ZHANG Shu - wen, WANG Bao - en. * Beijing Friendship Hospital Affiliated to Capital University of Medical Sciences, Beijing 100050, China

【Abstract】Objective To investigate the serum immunological characteristics in patients convalescent from severe acute respiratory syndrome (SARS). **Methods** In the 1 st, 3 rd, 6 th month after their discharge, eg. SARS - IgG, T cell subsets, blood routine, and the blood biochemistry were systemically determined in SARS convalescent patients. **Results** The SARS - antibodies could be used as the diagnostic evidence. During the 6 months after discharge, the titers of SARS - antibodies were high, but they lowered along with passage of time. At the first recheck, the CD4⁺ lymphocyte count was lower than normal level in 55.9% of patients, the CD3⁺ lymphocyte count was lower than normal level in 31.2% of patients, and the CD8⁺ lymphocyte count was lower than normal level in 14.0% of patients. At the second recheck, the levels of T cell subsets recovered to normal level in the most patients. **Conclusion** T cell subsets, and the number of leukocyte are abnormal in some patients convalescent from SARS. All the indexes examined recover to normal levels half year after discharge. Therefore, it is necessary to follow up the changes in the levels of SARS - antibodies.

【Key words】 severe acute respiratory syndrome; positive IgG; recovery phase; immunology

严重急性呼吸综合征(SARS)是由一种新型冠状病毒引起的急性呼吸道传染病^[1],2003 年在我国及世界范围内的 30 多个国家和地区传播流行,疫情控制后,大批 SARS 患者出院,进入了康复期。SARS 患者在发病期间的免疫学指标,如淋巴细胞和 T 细胞计数,是临床诊断的重要依据,其在康复期的变化情况尚少见报道。为进一步了解 SARS 患者的康复过程,我们进行了为期半年的随访研究,系统观察了 IgG 阳性 SARS 患者康复期血清免疫学

指标的变化,现将有关结果报告如下。

1 资料与方法

1.1 研究对象:北京市 SARS 定点医院 2003 年 3—5 月期间收治的 115 例临床诊断 SARS 患者,出院后 1 个月陆续进入本研究。

1.2 研究方法:应用统一设计的调查表,首先对 SARS 患者发病初期及治疗情况进行回顾性调查,然后对康复期患者进行前瞻性研究。患者于出院后 1、3 和 6 个月时进行复查,复查项目主要有 SARS 抗体、淋巴细胞亚群、血常规。上次复查异常的检查项目须进行下一次复查,共进行 3 次;上次检查结果正常的项目则不再进行该项目的下一次复查。

按照常规方法抽取患者静脉血,静置 2 h 后,1 500 r/min 离心分离血清,-20 ℃ 冻存。应用酶联免疫吸附法(ELISA)检测 SARS 抗体,使用北京华

基金项目:北京市科技计划重大项目(H020920050230)

作者单位:100050 北京,首都医科大学附属北京友谊医院(阴赓宏,王超,文艳,刘颖,陈疆红,唐淑珍,贺正一,张淑文,王宝恩);首都医科大学附属复兴医院(姜利);解放军第三〇六医院(岳茂兴)

作者简介:阴赓宏(1965-),男(汉族),山西省芮城县人,医学博士,副研究员,主要从事感染与危重病医学的临床与实验研究,发表论文 40 余篇。

大吉比爱生物技术有限公司提供的 SARS 冠状病毒抗体 (IgG、IgM) 诊断试剂盒统一检测, 结果判定方法: 阴、阳性对照和被测样本底吸光度 (A 值) 减去空白对照 A 值即为计算值。若阴性对照 A 值小于 0.05 则按 0.05 计算。临界值 (cutoff 值) 的设定: SARS-IgG 的临界值 = 0.13 + 阴性对照 A 值均值, SARS-IgM 的临界值 = 0.11 + 阴性对照 A 值均值。被测样本的 A 值大于临界值判为 SARS 冠状病毒抗体阳性反应, 小于临界值判为阴性反应。T 细胞亚群检测应用 BD 公司 FACS Calibur; 血常规应用全自动血细胞分析仪; 血生化检查应用全自动血生化分析仪进行。

1.3 统计学方法: 采用 SPSS11.0 统计软件包进行统计, 用 Descriptive 模块中的 Frequencies 计算频数; 用 Descriptives 计算均数。两组间多个指标比较应用单因素方差分析, 显著性水平采用 $P < 0.05$ 。

2 结果

2.1 一般情况: 由 SARS 定点医院出院后进入本研究的临床诊断 SARS 患者 115 例, SARS-IgG 阳性者 96 例, 3 例患者在复查中途失访, 研究结束时 93 例患者先后完成了 3 次复查。93 例 SARS-IgG 阳性患者中, 男 30 例, 女 63 例; 年龄 15~71 岁, 平均 (39.8 ± 13.7) 岁, 其中青年 (15~44 岁) 60 例 (占 64.5%)、中年 (45~65 岁) 28 例 (占 30.1%)、老年 (66~71 岁) 5 例 (占 5.4%)。88.2% 的患者 (82/93 例) 在 2003 年 4 月发病, 17.7% 的患者为重症患者。累计住院时间 12~70 d, 平均 (42.1 ± 12.4) d。首次复查时间在病程的 58~135 d, 平均 (83.6 ± 13.5) d; 距出院时间 21~42 d, 平均 (40.0 ± 11.8) d。医务人员 34 例, 非医务人员 59 例; 汉族 83 例, 回族 3 例, 满族 3 例, 朝鲜族 2 例, 蒙古族 2 例; 已婚 69 例, 未婚 19 例, 离异 5 例; 北京人 91 例, 非北京人 2 例。73 例既往健康; 既往患 1 种疾病

13 例, 患 2 种疾病 5 例, 患 3 种疾病 2 例。68 例有明确接触史, 20 例无明确接触史, 5 例接触史不确定。

2.2 SARS 患者发病初期的症状及其一般诊治情况: 发病初期症状主要为发热、咳嗽、胸闷、肌肉痛、呼吸急促、头痛, 其他较常见的症状为腹泻、咳痰等。发病时体温 37.3~41.0 C, 平均 (39.80 ± 0.68) C, 高热 54 例 (占 58.1%), 中度热 31 例 (占 33.3%)。治疗过程中, 75 例 (占 80.6%) 使用了激素; 70 例 (占 75.3%) 未用呼吸机, 20 例 (占 21.5%) 使用无创呼吸机, 3 例 (占 3.2%) 使用有创呼吸机。

2.3 康复期复查结果

2.3.1 抗体水平 (表 1): SARS 患者的 SARS-IgG 水平随时间延长逐渐降低, 经单因素方差分析, 首次复查的抗体水平与第 2、3 次复查的抗体水平间差异有显著性, 第 2 次复查的抗体水平与第 3 次复查的抗体水平间差异无显著性。首次复查 SARS 患者 SARS-IgM 抗体水平时, 除 2 例患者 (男女各 1 例, 分别为 0.18 和 0.20) 仍为阳性外, 余均为阴性。

表 1 SARS-IgG 阳性者康复期抗体水平变化 ($\bar{x} \pm s$)

Table 1 Changes of SARS-IgG levels in the positive patients during the recovery phase ($\bar{x} \pm s$)

时间	例数 (例)	SARS-IgG 水平 (A 值)	P 值
首次复查	96	0.81 ± 0.52	
第 2 次复查	56	0.69 ± 0.44	0.002*
第 3 次复查	41	0.55 ± 0.41	0.013* 0.100 [△]

注: * 为与首次复查比较, [△] 为与第 2 次复查比较

2.3.2 血常规 (表 2): 93 例 SARS 患者首次复查时, 仍有 9 例白细胞 (WBC) 计数降低, 至第 2 次复查时均恢复至正常水平, 红细胞 (RBC)、血红蛋白 (Hb)、血小板计数 (PLT) 3 次复查几乎均正常。

2.2.3 T 细胞亚群 (表 3): 康复期患者首次复查时, CD3⁺ 异常率为 31.2%, CD4⁺ 异常率为 55.9%, CD8⁺ 异常率为 14.0%; 至第 2 次复查时, 除 1 例外, 其他患者均恢复至正常水平。

表 2 SARS-IgG 阳性者康复期患者血常规异常情况

Table 2 Abnormality of blood routine in the SARS-IgG positive patients during the recovery phase

时间	例数 (例)	RBC 降低		Hb 降低		WBC 降低		PLT 减少	
		例 (%)	$\bar{x} \pm s (\times 10^{12}/L)$	例 (%)	检测值 (g/L)	例 (%)	$\bar{x} \pm s (\times 10^9/L)$	例 (%)	
首次复查	93	2 (2.2)	6.0 ± 0.5	1 (1.1)	92	9 (9.7)	3.5 ± 0.5	0 (0)	
第 2 次复查	93	0 (0)		0 (0)		0 (0)		0 (0)	
第 3 次复查	93	0 (0)		1 (1.1)	73	3 (3.2)	3.5 ± 0.3	0 (0)	
时间	例数 (例)	淋巴细胞降低		淋巴细胞升高		中性粒细胞降低		中性粒细胞升高	
		例 (%)	$\bar{x} \pm s (\%)$	例 (%)	$\bar{x} \pm s (\%)$	例 (%)	$\bar{x} \pm s (\%)$	例 (%)	$\bar{x} \pm s (\%)$
首次复查	93	10 (10.8)	22.4 ± 19.0	23 (24.7)	73.9 ± 2.7	13 (14.0)	16.3 ± 4.3	21 (22.6)	45.9 ± 5.1
第 2 次复查	93	2 (2.2)	45.3 ± 3.5	3 (3.2)	75.5 ± 5.5	2 (2.2)	12.2 ± 0.8	22 (23.9)	47.4 ± 8.7
第 3 次复查	93	3 (3.2)	45.6 ± 4.4	4 (4.3)	70.2 ± 0.1	2 (2.2)	15.9 ± 0.6	2 (2.2)	47.7 ± 3.2

表 3 SARS - IgG 阳性康复期患者 T 细胞亚群异常情况

Table 3 Abnormality of T cell subpopulations in the SARS - IgG positive patients during the recovery phase

时间	例数 (例)	CD3 ⁺ 降低		CD4 ⁺ 降低		CD8 ⁺ 降低	
		例(%)	$\bar{x} \pm s$ (个/ μ l)	例(%)	$\bar{x} \pm s$ (个/ μ l)	例(%)	$\bar{x} \pm s$ (个/ μ l)
首次复查	93	29(31.2)	775.5 \pm 130.7	52(55.9)	400.5 \pm 87.5	13(14.0)	249.6 \pm 57.1
第 2 次复查	93	1(1.1)	276.0	1(1.1)	174.0	1(1.1)	102.0
第 3 次复查	93	1(1.1)	424.0	1(1.1)	272.0	1(1.1)	120.0

3 讨论

SARS 是由新型冠状病毒引起的一种呼吸道传染病^[1],2003 年爆发流行期北京市 SARS 的病死率为 7.6%^[2],发病机制尚未完全清楚,主要累及呼吸系统,引起弥漫性肺损伤等^[3]。本次回顾性调查结果显示,SARS 患者在患病初期症状主要为发热、胸闷、咳嗽、肌肉痛、呼吸急促、头痛,与文献报道结果一致^[4],发病以青年、中年为多见。在渡过急性期后,SARS 患者免疫功能恢复程度如何,各种治疗的远期效应如何评价,如抗病毒药物、糖皮质激素等治疗对 SARS 患者的长期影响如何,目前尚缺乏详细的观察资料,缺乏循证医学的支持^[5]。因此,SARS 患者经过急性期诊治后,对其康复期的研究将会为系统评价 SARS 患者康复过程和了解预后产生重要意义。

SARS 患者血清特异性抗体可作为 SARS 的确诊依据。有研究发现:SARS 患者血清 IgM 消失较早,其存在是近期感染的标志;IgG 在感染后的第 2 周就可以检测到,在第 4 周达到高水平并维持至 12 周,IgG 的持续存在可能是获得病后免疫力的标志^[6]。本研究表明,115 例临床诊断的 SARS 患者,康复期内有 96 例血清中 SARS - IgG 阳性,阳性率为 83.5%,与解立新等的研究^[7]相似。提示 SARS 的临床诊断可能有“过渡诊断”存在。本组 SARS 患者在出院〔其住院时间平均为(42.1 \pm 12.4)d〕后半年内,其血清 IgG 均呈较高水平,但随着时间的延长,IgG 水平呈下降趋势。96 例患者中,2 例患者的 SARS - IgM 抗体于首次复查时仍为阳性,表明少数患者的 SARS - IgM 抗体在血清中可持续至感染后 2~3 个月左右,但患者并不具有传染性。

SARS 患者的 WBC 一般不升高或降低,多数患者淋巴细胞明显减少^[8,9]。本研究中,在康复初期,仍有 9 例患者 WBC 计数降低,但是随着康复期的延长而恢复至正常水平。在康复过程中,RBC、Hb 几乎均在正常水平,PLT 在 3 次复查中也均无异常,提示 SARS 患者在发病过程中损害的主要是 WBC 中的淋巴细胞亚群,而对 RBC、Hb、PLT 影响

较小。本研究表明,在首次复查时,55.9%的患者 CD4⁺ 低于正常,31.2%的患者 CD3⁺ 低于正常,14.0%的患者 CD8⁺ 低于正常,表明 SARS 病毒对免疫系统的损伤仍然存在。至康复期的第 2 次复查时,除 1 例患者外,其他患者的 T 细胞亚群均恢复至正常水平,表明随着康复期的延长,病毒对 T 细胞活化的影响逐渐消失^[10]。

研究所揭示的 SARS 康复期临床特征、实验室检查以及影像学变化,有利于总结 SARS 的发病规律和指导康复期的治疗。本研究表明,SARS 患者出院后半年内,IgG 仍处于较高水平;SARS 患者康复初期虽然 WBC 计数正常,但是部分患者 T 细胞亚群中的 CD3⁺、CD4⁺、CD8⁺ 还低于正常。随着康复期的延长,至出院后 6 个月时间内绝大部分患者的各项指标均恢复至正常。进一步观察 SARS 患者抗体水平的变化规律以及对相关异常指标进行跟踪观察研究是必要的。

参考文献:

- 1 Lee N, Hui D, Wu A, et al. A major outbreak of severe acute respiratory syndrome in Hong Kong [J]. N Engl J Med, 2003, 348:1986 - 1994.
- 2 陈琦, 刘民, 梁万年, 等. 北京市传染性非典型肺炎病死率分析 [J]. 中国公共卫生, 2004, 20:134 - 135.
- 3 阴赓宏, 王超, 汤哲, 等. SARS 患者并发多器官功能障碍的临床分析 [J]. 中国危重病急救医学, 2004, 16:646 - 650.
- 4 阴赓宏, 王超, 汤哲, 等. 146 例成人重症 SARS 的临床分析 [J]. 中华急诊医学杂志, 2004, 13:12 - 16.
- 5 阴赓宏, 王超, 张淑文, 等. SARS 患者的康复治疗研究 [J]. 中国全科医学, 2003, 6:602 - 603.
- 6 李刚, 陈雪娟, 陈文思, 等. 20 例 SARS 患者特异性抗体的变化规律 [J]. 中国免疫学杂志, 2003, 19:372 - 374.
- 7 解立新, 刘又宁, 郝凤英, 等. 258 例严重急性呼吸综合征康复期患者肺功能与影像学动态随访与分析 [J]. 中华结核和呼吸杂志, 2004, 23:147 - 150.
- 8 罗翌, 李际强, 彭意莲, 等. 急诊 SARS 患者初诊时血常规特点分析 [J]. 中国中西医结合急救杂志, 2003, 10:375 - 377.
- 9 庄俊华, 黄宪章, 周强, 等. SARS 患者免疫球蛋白抗体动态监测及意义 [J]. 中国危重病急救医学, 2003, 15:579 - 581.
- 10 于雪莹, 张远春, 韩呈武, 等. 240 例 SARS 患者 T 淋巴细胞及活化亚群的变化 [J]. 中国医学科学院学报, 2003, 25:542 - 546.

(收稿日期:2005-04-07 修回日期:2005-05-26)

(本文编辑:李银平)