作者丨王生成  海南省儋州市人民医院呼吸内科

本文为作者授权医脉通发布，未经授权请勿转载。

新冠疫情蔓延全球以来，我们时常在新闻里看到某些国家领导人（总统、总理）、王子或某地出现多少人因核酸阳性而被隔离。

自从我国宣布进入新冠疫情常态化防控以来，很多地区都规定“凡是住院病人和陪人均需要做核酸检测”，武汉、牡丹江、北京等多地区最近先后进行了核酸检测全覆盖不遗漏，一旦出现阳性，无论有无症状均视为感染者并将其隔离。

然而，核酸检测不仅存在假阴性，还存在假阳性——既然核酸检测存在假阳性，会不会有很多人被冤枉了？

这个担忧不是没有道理，我们将心比心的想一想，虽然隔离是为了大众着想，但“被误诊”的人可能会遭到一系列被歧视，以及留下被隔离等痛苦心理和经历——扪心自问，如果我们自己哪天万一也因为“核酸检测假阳性”被当作感染者而被隔离，这种心理打击一定不好受。

那么，核酸检测阳性真的就是感染了新冠病毒感染吗？会不会被冤枉了？能不能用抗体检测来替代？

1. 抗体检测能替代核酸检测吗？

因为核酸检测存在假阴性，为了减少漏诊和误诊，国家卫生健康委员会发布的《新型冠状病毒肺炎诊疗方案（试行第五版）》开始指出：应用新型冠状病毒（2019-nCoV）抗体检测可以作为新型冠状病毒肺炎（COVID-19）的辅助诊断，同时指出，核酸结果阴性不能排除新型冠状病毒感染，需要采用血清样本进行抗体检测。

最新的《新型冠状病毒感染的肺炎诊疗方案（试行第七版）》将抗体检测结果列入到确诊病例标准，以有助弥补核酸检测漏检的风险，发挥其在新型冠状肺炎（COVID-19）的及时诊治及防控中的作用。

然而，抗体检测并不能取代核酸检测。

首先，因为感染可存在“窗口期”，且新冠病毒感染的“窗口期”一般是14天。也就是说，人体感染新冠病毒后一般需要14天才能在外周血中检测出病毒抗体的，而处于感染早期的“窗口期”内，无法检测血液中的病毒抗体，但此时核酸检测可呈阳性。

也就是说，核酸检测能更早的发现新冠病毒感染，帮助缩短感染检出的窗口期，有利于更早的及时发现感染者。

其次，影响抗体检测出现假阴性和假阳性的因素较多，且发生几率较高。

抗体检测过早体内尚未产生足够抗体，或标本处理不当、检测条件不足、试剂盒稳定性不高等问题，可出现假阴性结果。

内源性因素（如患者自身存在异常的类风湿因子、嗜异性抗体、补体等）和外源性因素（标本溶血、标本被细菌污染、标本贮存时间过长和标本凝固不全），以及试剂盒阳性判断值设定的偏差，可导致新冠病毒特异抗体(如：IgM、IgG）出现假阳性。

因此，新冠病毒特异IgM、IgG抗体仅作新型冠状病毒核酸检测阴性疑似病例的补充检测指标或疑似病例诊断中与核酸检测协同使用，不能完全作为新冠病毒感染的肺炎确诊和排除的依据，不能替代核酸检测。

2. 核酸检测阳性真的就是感染了新冠病毒感染吗？

虽然核酸检测存在较高的假阴性，但发生假阳性的几率极低，且能引起核酸检测假阳性的影响因素极少，一般仅见于标本受污染或试剂盒设定阳性判断值的偏差。

因此，核酸检测是目前新冠病毒感染筛查的最佳检测手段，也是最利于普及的检测手段，核酸检测阳性视为是新冠病毒感染的“金标准”几乎不会冤枉受检者。

3. 核酸检测阳性就是确诊病例吗？

新冠病毒核酸检测阳性只能说明体内存在该病毒，确定是感染了，但不一定就是确诊病例。

既然感染了为什么不是确诊病例？

因为感染不等于发病，只有感染并且发病了才能算是确诊病例。也就是说，新冠病毒核酸检测阳性只能确定是感染者（病毒携带者），但不等于就是“病”人，那是两个不同的定义和性质。

就像乙肝病毒“小三阳”、“大三阳”的人，只能说明是感染了乙肝病毒，是属于乙肝病毒携带者，但不等于就是“肝炎”病人——是否为“肝炎”还要看是否有症状，以及肝功能、乙肝病毒DNA等指标是否有异常等情况。

换句话说，核酸检测阳性而无相关临床表现者，不能称之为确诊病例（因为不是病人），只能称为“无症状感染者”。只有核酸检测阳性且具有相关临床表现才可以称为确诊病例。

4. 核酸检测阳性说明就是具有传染性吗？

核酸检测阳性只能说明体内存在这种病毒，但不能判定这个病毒是活病毒还是死病毒，也不能通过核酸阳性来判定它的浓度和活性，以及是否有传染性。

因此，核酸检测阳性不等于一定具有传染性。

但根据目前的观察结果来看，很多无症状感染者确定是可以传染人，且很多无症状感染者最终会出现临床表现成为确诊病例，而核酸阳性要想完全排除其具有传染性很难。

因此，为了安全起见，核酸检测阳性的无症状感染者和确诊病人需要隔离，以防止疫情扩散。

**新型冠状病毒肺炎（COVID-19）是由新型冠状病毒（2019-nCoV）感染引起的传染病**。

　　目前新型冠状病毒的检测方法主要是核酸和抗体检测。核酸检测是目前新型冠状病毒检测的“金标准”，具有早期诊断、灵敏度和特异性高等特点；而抗体检测作为核酸检测的补充手段，具有操作便捷、检测迅速的特点。

　　核酸检测是检测体内有无新冠病毒的直接证据。

　　检测原理：目前临床上最常用的方法是荧光定量PCR，也是燕化医院检验科目前采用的方法学。该方法是用一段含有新冠病毒特有信息的探针找寻患者的标本里相应的序列。能够找到，代表检测阳性；没有找到，检测为阴性。目前荧光定量PCR，通常要选择至少两个探针，即2019-nCoV ORFlab基因和N基因，两个探针都检测到了才能确认新冠病毒核酸阳性。使用目前的方法学，一批标本从采样到最后出具检验报告需要经历6个多小时。

　　抗体检测是判断是否感染新冠病毒的间接证据。

　　新型冠状病毒肺炎发病3-5天后，血清特异性抗体逐渐产生。首先出现的是免疫球蛋白IgM抗体，约在5-7天产生；然后出现IgG抗体，约在10-15天产生。通常情况下，IgM 抗体产生早，一经感染，快速产生，维持时间短，消失快，血液中检测阳性可作为早期感染的指标。IgG 抗体产生晚，维持时间长，消失慢，血液中检测阳性可作为感染和既往感染的指标。

　　因此，通过检测患者血清中 IgM 和 IgG 的阳性情况，有助于临床医生判断患者所处病毒感染的不同时期。疑似病例的排除标准，需要同时满足病毒核酸检测结果阴性，以及发病7 天后血清IgM和IgG抗体仍为阴性两个条件。

　　IgM和IgG检测结果解读

　　1、当核酸检测结果为阳性时，血清学检测会出现以下四种情况：

　　（1）当核酸检测结果为阳性时，IgM（+）IgG（-）或IgM（-）IgG（-）：提示患者处于感染早期特别是对于核酸检测结果单独阳性，IgM（-）IgG（-）的情况，提示患者可能处于“窗口期”，体内尚未产生相关特异性抗体或抗体含量较低，导致实验室未检出。

　　（2）当核酸检测结果为阳性，IgM（-）IgG（+）时，提示患者可能处于感染中晚期或复发感染。在这一期间，人体内的病毒会逐渐被IgM抗体所中和，随着病情的恢复，IgM抗体逐渐减少，直至低于检测限。

　　（3）当核酸检测结果为阳性，IgM（+）IgG（+）时，提示患者处于感染活跃期，但已产生持久免疫力的IgG抗体。

　　2、当核酸检测结果为阴性时，血清学检测会出现以下四种情况：

　　（1）当核酸检测结果为阴性，IgM（-）IgG（+）时，提示为既往感染者，体内病毒已被清除。

　　（2）当核酸检测结果为阴性，IgM（+）IgG（+）时，提示为恢复期患者，体内IgM（+）含量尚未低至检测下限。

　　（3）当核酸检测结果为阴性，IgM（+）IgG（-）时，须考虑以下几个方面的因素：

　　a. 核酸检测过程中标本采集、运送及检测过程中是否受到影响，同时应重新获取该病人标本进行核酸复测；

　　b. 是否由于患者的其他疾病，或服用的某些药物，引起IgM（+）抗体的假阳性，这也是核酸检测相对于血清抗体检测的一个优势。

　　核酸与抗体联合检测

　　核酸检测用于检测受试者是否携带病毒，而抗体检测用于核酸检测的补充检测或者联合核酸检测。核酸检测用于疾病的鉴别诊断，确保“不错”，抗体检测用于疾病的初筛，确保“不漏”。

　　因此在实际检测过程中需要二者联合检测，综合判读，弥补不足，提高病毒携带者的阳性检出率，减少社会传播的风险。

自2019年底，新型冠状病毒（SARS-CoV-2）引发的肺炎疫情迅速传播，给人民的生命安全和身体健康造成了严重危害。截止2020年3月8日，全国累计确诊人数80868例。目前国际上疫情形势不容乐观，国内各行业也处于待复工复课阶段，所以做好防疫工作仍然是我们当前的艰巨任务。

在疫情发生后，我国的生物医学工作者迅速分离了SARS-CoV-2病毒，做了病毒基因序列分析，研发出了许多SARS-CoV-2的检测试剂盒。经国家药品监督管理局快速审批后，试剂迅速运抵一线，在新型冠状病毒肺炎的诊断中发挥了重要作用。目前，还有很多不同试剂在研发和等待审批阶段，我们就已有的检测方法做一个简单总结讨论。

目前新型冠状病毒的诊断标准是根据国家卫生健康委2020年3月3日最新公布的《新型冠状病毒肺炎诊疗方案（试行第七版）》[1]。

疑似病例

结合下述流行病学史和临床表现综合分析：

1.流行病学史

（1）发病前14天内有武汉市及周边地区，或者有其他病例报告社区的旅行史或居住史；

（2）发病前14天内与新型冠状病毒感染者（核酸检测阳性者）有接触史；

（3）发病前14天内曾接触过来自武汉市及周边地区，或来自有病例报告社区的发热或有呼吸道症状的患者；

（4）聚集性发病（2周内在小范围如家庭、办公室、学校班级等场所，出现2例及以上发热和/或呼吸道症状的病例）。

2. 临床表现

（1）发热和/或呼吸道症状；

（2）具有新型冠状病毒肺炎影像学特征；

（3）发病早期白细胞总数正常或降低，淋巴细胞计数正常或减少。

有流行病学史中的任何一条，且符合临床表现中的任意2条。无流行病学史的，符合临床表现中的3条。

确诊病例

疑似病例同时具备以下病原学或血清学证据之一者：

1. 实时荧光RT-PCR检测新型冠状病毒核酸阳性；

2. 病毒基因测序，与已知的新型冠状病毒高度同源；

3. 血清新型冠状病毒特异性IgM抗体和IgG抗体阳性；血清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。

新冠病毒各种检测方法

根据上述诊断标准，确诊病例仍然需要具备病原学或者血清学的证据，因此对各种检测方法有足够认识，才能更好地辅助临床诊断。

**具体方法**

1. 病毒基因的测序

由于耗时较长且费用较高，不适用于大样本量的临床诊断。

2. SARS-CoV-2病毒的核酸检测

目前许多厂商都积极研发了试剂盒，并投入使用，但核酸检测的结果容易受到多种因素影响。这其中涉及到样本采集与存放，病毒感染的部位，RNA提取方法，核酸检测试剂盒质量问题等多方面因素，给新冠感染诊断及防疫防控带来巨大的影响。多家实验室都出现了核酸检测假阴性的情况，从而导致核酸检测结果与临床症状、影像学检查不相符。

目前SARS-CoV-2核酸检测结果假阴性有多种原因，包括标本质量不合格，标本收集的过早或过晚，没有正确的保存、运输和处理标本，以及技术本身存在的原因如病毒变异等。[2][3] 首先，考虑到初期疫情传播迅速，试剂盒的研发任务紧急，针对这种情况，建议核酸检测试剂盒能增加检测灵敏度和特异度的临床验证，而且一定要有内参的合理设计和使用。此外，因为分泌物和灌洗液等标本的病毒拷贝数可能较少，因此在保证检测性能的情况下尽可能降低检出限并扩大适用的样本类型是临床的迫切需求。最后，希望实验室人员能够协助临床规范样本的采集和保存过程，尽可能减少试验的分析前误差。

3.血清学抗体检测

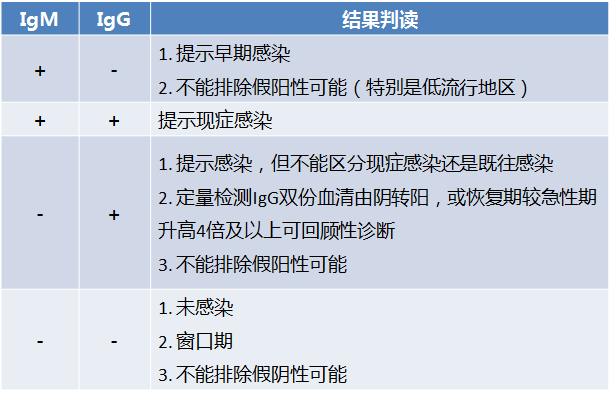
新型冠状病毒肺炎诊疗方案（试行第七版）》[1]里关于新冠肺炎的诊断最主要的修订就是添加了SARS-CoV-2病毒血清学抗体的检测作为疑似病例确诊的证据之一。

抗体（antibody, Ab）是由抗原刺激产生并能与对应抗原特异结合的、具有免疫功能的糖蛋白。抗体可分为五类：IgM、IgG、IgA、IgE和IgD，最常见的功能是中和毒素和阻止病原体入侵。病毒感染机体后，免疫系统对病毒进行免疫防御并产生特异性抗体。其中临床主要检测的是IgM和IgG抗体。SARS-CoV-2的IgM抗体多在发病3-5天后开始出现阳性，可提示近期感染。IgG抗体是再次免疫应答产生的主要抗体，通常提示病情进入恢复期或存在既往感染。现行的诊断新冠肺炎的血清学证据要求，血清新型冠状病毒特异性IgM抗体和IgG抗体阳性，或者血清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。[1]

目前，临床使用的抗体检测方法主要有酶联免疫法、化学发光法以及胶体金法。酶联免疫法和化学发光法都可以进行定量检测，是抗体检测的主要方法。有研究报道，化学发光法检测血清SARS-CoV-2 IgM和SARS-CoV-2 IgG的临床敏感度分别为70.24%和96.10%，临床特异度分别为96.20%和92.41%。SARS-CoV-2抗体检测的阳性预测值为95.63%，阴性预测值为91.03%。[4] 胶体金法则是一种即时检测(point- of-care testing，POCT）方法，具有快速出具结果、检测场地不受限制以及对操作者要求低的优点。但是，胶体金法只能进行定性检测，作为POCT检测方法，主要目的是快速且相对准确地检验。因此，对比抗体的定量检测方法，灵敏度和特异度相对欠佳。

值得注意的是，不管抗体的定性检测还是定量检测，检测结果同样会有假阴性和假阳性的情况出现。个别患者血液中含有类风湿因子、异嗜性抗体、自身抗体，以及药物和肿瘤细胞等，易造成试验的交叉反应，故偶现假阳性的结果。因此，建议临床医生结合患者的流行病学史，临床表现，新冠肺炎影像学特征及实验室检0测结果进行综合判断及评估。

表1 新型冠状病毒血清抗体的检测结果解读



截止目前，生物医学工作者仍然在不懈努力，研发新的检测方法，例如已有报道的流式免疫层析法和恒温扩增芯片法等。随着疫情防控工作进入关键阶段，医务人员对新冠的认识不断深入以及临床和实验室之间的有效沟通，能够有助于合理选用多种检测手段，不断地提高诊断效率和准确性，从而构建起有效的监控检测体系。