

DOI: 10.16781/j.CN31-2187/R.20211050

· 论 著 ·

院内新型冠状病毒肺炎患者 IgG 滴度的动态变化：一项基于组的轨迹分析

张晨旭^{1△}, 郭玉峰^{2△}, 王 颢³, 彭 驰¹, 齐戈尧¹, 金志超^{1*}

1. 海军军医大学(第二军医大学)卫生勤务学系卫生统计学教研室, 上海 200433

2. 海军军医大学(第二军医大学)第二附属医院医务处, 上海 200003

3. 海军军医大学(第二军医大学)第一附属医院肛肠外科, 上海 200433

[摘要] **目的** 研究新型冠状病毒肺炎(COVID-19)患者住院期间定量检测的IgG滴度的动态变化轨迹, 揭示感染病毒后机体的免疫过程。**方法** 回顾性分析2020年2月5日至4月15日在武汉市火神山医院和湖北省妇幼保健院光谷院区住院治疗的COVID-19患者的临床资料及不同时间点IgG滴度定量检测数据。应用基于组的轨迹模型从患者抗体的时间序列数据中进行亚组识别, 然后对各轨迹组患者的临床特征及结局进行比较。**结果** 共734例符合筛选标准的患者被纳入研究。从其抗体数据中识别出3个轨迹组: 组1(持续低抗体组, 60例, 占8.17%)、组2(中等抗体组, 38例, 占5.18%)和组3(高抗体组, 636例, 占86.65%)。3组患者的住院天数和病毒清除时间差异有统计学意义(P 均 <0.001), 组1的住院天数和病毒清除时间均最短; 而全因死亡率和病情恶化率在3组间差异无统计学意义(P 均 >0.05)。**结论** 具有不同IgG发展轨迹的COVID-19患者可能有不同的预后及免疫特征, 抗体滴度持续较高的患者可能需要更多的医疗关注。

[关键词] 新型冠状病毒肺炎; 免疫球蛋白G; 基于组的轨迹模型; 临床结局

[中图分类号] R 511

[文献标志码] A

[文章编号] 2097-1338(2022)03-0239-07

Dynamic change of IgG titers in hospitalized patients with coronavirus disease 2019: a group-based trajectory analysis

ZHANG Chen-xu^{1△}, GUO Yu-feng^{2△}, WANG Hao³, PENG Chi¹, QI Ge-yao¹, JIN Zhi-chao^{1*}

1. Department of Health Statistics, Faculty of Health Services, Naval Medical University (Second Military Medical University), Shanghai 200433, China

2. Medical Affairs Office, The Second Affiliated Hospital of Naval Medical University (Second Military Medical University), Shanghai 200003, China

3. Department of Colorectal Surgery, The First Affiliated Hospital of Naval Medical University (Second Military Medical University), Shanghai 200433, China

[Abstract] **Objective** To study the dynamic trajectories of quantitative immunoglobulin G (IgG) titers of hospitalized coronavirus disease 2019 (COVID-19) patients and reveal the immune process of the organism after infection. **Methods** The clinical data and quantitative IgG titers at different time points of hospitalized COVID-19 patients in Wuhan Huoshenshan Hospital and Guanggu Branch of Maternity and Child Healthcare Hospital of Hubei Province from Feb. 5 to Apr. 15, 2020 were retrospectively analyzed. Group-based trajectory modeling was used to identify the subgroups from time-series data of patients' antibody titers, and then the clinical characteristics and outcomes were compared among these trajectory groups. **Results** Totally, 734 patients who met the criteria were included. Three IgG trajectory groups were identified from the antibody data: group 1 (consistently low group, 60 cases [8.17%]), group 2 (moderate group, 38 cases [5.18%]) and group 3 (high group, 636 cases [86.65%]). The hospitalization days and the virus clearance time of patients in the 3 groups were significantly different (both $P<0.001$), those in group 1 were the shortest, while the all-cause mortality and disease deterioration rate had no significant difference in the 3 groups (both $P>0.05$). **Conclusion** Patients with different IgG antibody developmental trajectories may have heterogeneous prognosis and immune process. Patients with consistently higher longitudinal antibody titers may require more medical attention.

[Key words] coronavirus disease 2019; immunoglobulin G; group-based trajectory modeling; clinical outcomes

[Acad J Naval Med Univ, 2022, 43(3): 239-245]

[收稿日期] 2021-10-20 **[接受日期]** 2021-12-17

[基金项目] 上海市公共卫生体系建设三年行动计划学科建设项目(GWV-10.1-XX05), 海军军医大学(第二军医大学)“三航”计划。Supported by Discipline Construction Program of Shanghai 3-Year Action Plan for Public Health System Construction (GWV-10.1-XX05) and “San Hang” Program of Naval Medical University (Second Military Medical University).

[作者简介] 张晨旭, 硕士生。E-mail: 1246240583@qq.com; 郭玉峰, 硕士, 讲师。E-mail: guoyufeng1557@163.com

[△]共同第一作者(Co-first authors).

^{*}通信作者(Corresponding author). Tel: 021-81871442, E-mail: jinzhichao@smmu.edu.cn

大多数新型冠状病毒肺炎 (coronavirus disease 2019, COVID-19) 患者在感染严重急性呼吸综合征冠状病毒 2 (severe acute respiratory syndrome coronavirus 2, SARS-CoV-2) 后会出现抗原抗体反应, 在这一过程中免疫系统会产生 IgA、IgG 和 IgM 等多种抗体, 并且抗体的滴度会随时间推移发生动态变化^[1]。研究表明, COVID-19 患者出现症状后 7~14 d, 其血清中可以明确检出抗 SARS-CoV-2 IgM 或 IgG, 并且这些抗体的滴度总体呈现先升高后降低的趋势^[2-3]。通常在 COVID-19 患者出现症状 1 周后可检测到 IgM, 持续时间约 1 个月^[4], 其血清转换率峰值在症状出现后 20~22 d。而 IgG 可在发病后 10 d 被检测到, 其滴度在感染后 3~4 周达到峰值, 并在 7 个月后开始下降^[3], 也有学者认为 IgG 在体内可能持续更长时间^[5]。另有研究表明, COVID-19 患者的 IgG 出现血清转换的时间可能与 IgM 相同或更早^[6]。患者血清中的抗体水平也可能与疾病的临床分型及预后有关。Zhao 等^[2]的研究结果表明较高的抗体滴度与较差临床分型独立相关。Huang 等^[3]发现, 重型 COVID-19 患者体内的抗体水平较高。但也有学者对这种关联提出了质疑^[6]。

目前已发表的研究大多集中在 SARS-CoV-2 感染后抗体血清转换率的变化或特定患者的抗体滴度轨迹研究方面^[3,7], 对抗体滴度轨迹的纵向发展模式及这些模式的内在异质性进行探索的研究较少。本研究假设不同轨迹组在基线特征及临床结局方面可能存在差异, 分析 COVID-19 患者住院期间定量检测的 IgG 滴度的动态变化轨迹, 并对轨迹中可能存在的不同模式 (轨迹组) 进行建模, 探索不同模式下患者免疫过程的异质性, 揭示抗体滴度与疾病特征的关联。

1 资料和方法

1.1 研究设计 本研究为回顾性队列研究。COVID-19 患者的数据来自武汉市火神山医院和湖北省妇幼保健院光谷院区。患者入院时间为 2020 年 2 月 5 日至 4 月 15 日。所有入选病例均为依据国家卫生健康委员会发布的《新型冠状病毒感染的肺炎诊疗方案 (试行第五版)》^[8]确诊的 COVID-19 患者。本研究通过海军军医大学 (第二军医大学) 医学伦理委员会审批。本研究从医院病历系统中收集数据时隐去了患者姓名、住址等识别信息。

1.2 数据收集 从医院的电子病历系统中提取 COVID-19 患者的基线资料, 从实验室信息中提取患者症状出现后 80 d 内 IgG 滴度的定量检测数据。

将研究时间内 IgG 定量检测不少于 2 次的确诊患者纳入最终数据集, 收集所有纳入患者的入院病情、人口学资料、并发症、生命体征及实验室检查指标。患者的入院病情依据前述诊疗方案^[8]分为轻、普通、重、危重 4 型。临床结局指标包括患者的病毒清除时间 (患者从出现症状至最后一次鼻咽拭子 RNA 检测阴性的天数)、住院天数 (入院至出院的天数)、住院期间病情恶化 (患者入院时分配在普通病房, 但住院期间存在转入 ICU 的记录) 情况及全因死亡率。

1.3 统计学处理 本研究应用基于组的轨迹模型 (group-based trajectory modeling, GBTM) 对 IgG 定量检测的时间序列数据进行处理, 以识别出具有相似抗体轨迹的亚组。GBTM 是有限混合模型的一种特殊形式, 常被用于研究变量随时间变化的发展轨迹, 可以识别出在时间线上具有相似发展模式的个体并将其归类到同一轨迹组^[9-10]。本研究在对患者抗体滴度数据进行对数转换后分别采用 0~3 次模型的不同组合拟合了模型在 2~6 个轨迹组的所有可能情形。以贝叶斯信息准则 (Bayesian information criterion, BIC) 作为判断最优组数的标准。考虑到临床意义, 分配到最小组的患者占比不低于纳入患者的 5%。采用的其他验证指标包括 Nagin^[9] 建议的平均后验分配概率 (average posterior probability of assignment, AvePP) (>0.7) 和正确分类的优势 (odds of correct classification, OCC) (>5)。

正态分布的计量资料以 $\bar{x} \pm s$ 表示, 两组间比较采用独立样本 t 检验, 多组间比较采用方差分析; 偏态分布的计量资料以中位数 (下四分位数, 上四分位数) 表示, 两组间比较采用 Wilcoxon 秩和检验, 多组间比较采用 Kruskal-Wallis 检验; 计数资料以例数和百分数表示, 组间比较采用 χ^2 检验或 Fisher 确切概率法。所有检验均为双侧检验, 检验水准 (α) 为 0.05。轨迹模型的构建使用 SAS 9.4 软件中的 TRAJ 过程^[11]和 Stata 中的 traj 包^[12]实现。其他统计学分析使用 SAS 9.4 软件完成。

2 结果

2.1 基线特征 共提取 4 809 例入院记录, 剔除不符合诊断标准的 5 例后得到 4 804 例确诊 COVID-19 患者的数据。剔除 2 839 例无 IgG 滴度定量检测或检测值异常的患者, 剔除 1 231 例抗体定量检测次数 <2 次的患者, 最终纳入符合条件的患者 734 例。如表 1 所示, COVID-19 患者的年龄

为 62.00 (51.00, 70.00) 岁, 52.72% (387 例) 为男性。根据患者的病情分类, 轻型和普通型患者占总纳入病例的 62.13% (456 例), 重型和危重型 COVID-19 患者占 37.87% (278 例)。与轻型和普通型患者相比, 重型和危重型患者的年龄较大, 血

红蛋白水平和淋巴细胞计数较低, 中性粒细胞和白细胞计数较高, CRP、D-二聚体和 IL-6 水平较高, 糖尿病和高血压患者占比较高 (P 均 <0.001)。

表 1 纳入研究的 COVID-19 患者的基线特征

Tab 1 Baseline characteristics of COVID-19 patients enrolled in this study

Index	Total N=734	Mild-moderate N=456	Severe-critical N=278	P value
Age/year, $M(Q_L, Q_U)$	62.00 (51.00, 70.00)	58.00 (48.00, 67.00)	66.00 (57.00, 74.00)	<0.001
Male, n (%)	387 (52.72)	230 (50.44)	157 (56.47)	0.112
Body weight/kg, $M(Q_L, Q_U)$	65.00 (59.00, 72.50)	65.00 (58.00, 72.50)	65.00 (60.00, 73.00)	0.498
Pulse rate/min ⁻¹ , $M(Q_L, Q_U)$	87.00 (80.00, 98.00)	88.00 (80.00, 99.00)	86.00 (78.00, 98.00)	0.194
Systolic blood pressure/mmHg, $M(Q_L, Q_U)$	130.00 (120.00, 140.00)	130.00 (120.00, 140.00)	130.00 (120.00, 140.00)	0.706
Diastolic blood pressure/mmHg, $\bar{x} \pm s$	81.60 $\pm$ 11.01	82.13 $\pm$ 10.58	80.72 $\pm$ 11.65	0.091
Respiratory frequency/min ⁻¹ , $M(Q_L, Q_U)$	20.00 (19.00, 20.00)	20.00 (19.00, 20.00)	20.00 (20.00, 22.00)	<0.001
Basophil/(L ⁻¹ , $\times 10^9$), $M(Q_L, Q_U)$	0.02 (0.01, 0.03)	0.02 (0.01, 0.03)	0.02 (0.01, 0.03)	0.541
Eosinophil/(L ⁻¹ , $\times 10^9$), $M(Q_L, Q_U)$	0.12 (0.07, 0.21)	0.13 (0.08, 0.21)	0.12 (0.05, 0.21)	0.019
Hemoglobin/(g·L ⁻¹), $M(Q_L, Q_U)$	123.00 (111.00, 135.00)	125.00 (114.00, 136.00)	119.00 (108.00, 132.00)	<0.001
Lymphocyte/(L ⁻¹ , $\times 10^9$), $M(Q_L, Q_U)$	1.47 (1.06, 1.86)	1.57 (1.23, 1.94)	1.26 (0.83, 1.64)	<0.001
Monocyte/(L ⁻¹ , $\times 10^9$), $M(Q_L, Q_U)$	0.44 (0.35, 0.56)	0.42 (0.35, 0.54)	0.47 (0.35, 0.60)	0.025
Neutrophil/(L ⁻¹ , $\times 10^9$), $M(Q_L, Q_U)$	3.51 (2.79, 4.90)	3.42 (2.74, 4.35)	4.01 (2.96, 6.19)	<0.001
Platelet/(L ⁻¹ , $\times 10^9$), $M(Q_L, Q_U)$	216.00 (176.00, 262.00)	213.50 (179.00, 258.50)	217.50 (165.00, 268.00)	0.931
Red blood cell/(L ⁻¹ , $\times 10^9$), $M(Q_L, Q_U)$	3.96 (3.59, 4.34)	4.05 (3.66, 4.37)	3.89 (3.51, 4.22)	<0.001
White blood cell/(L ⁻¹ , $\times 10^9$), $M(Q_L, Q_U)$	5.80 (4.90, 7.20)	5.70 (4.80, 6.90)	6.25 (4.90, 8.20)	<0.001
Hematocrit/%, $M(Q_L, Q_U)$	36.60 (33.40, 39.70)	37.30 (34.20, 40.20)	35.75 (32.80, 38.90)	<0.001
Mean corpuscular hemoglobin/pg, $M(Q_L, Q_U)$	31.20 (30.30, 32.10)	31.20 (30.40, 32.20)	31.10 (30.10, 32.00)	0.105
Mean corpuscular volume/fL, $M(Q_L, Q_U)$	92.90 (90.20, 95.20)	93.00 (90.35, 95.05)	92.65 (89.80, 95.50)	0.795
Mean platelet volume/fL, $M(Q_L, Q_U)$	10.00 (9.30, 10.90)	10.00 (9.30, 10.90)	10.10 (9.30, 10.90)	0.675
Alanine aminotransferase/(IU·L ⁻¹), $M(Q_L, Q_U)$	20.90 (13.80, 35.70)	21.10 (13.75, 34.60)	20.80 (14.30, 36.50)	0.468
Aspartate aminotransferase/(IU·L ⁻¹), $M(Q_L, Q_U)$	19.00 (15.20, 26.40)	18.50 (15.10, 24.80)	19.65 (15.40, 30.50)	0.022
Total protein/(g·L ⁻¹), $M(Q_L, Q_U)$	65.20 (60.80, 69.30)	66.20 (62.30, 70.20)	63.65 (58.10, 67.70)	<0.001
Albumin/globulin, $M(Q_L, Q_U)$	1.41 (1.23, 1.56)	1.45 (1.32, 1.59)	1.33 (1.16, 1.48)	<0.001
Direct bilirubin/(μ mol·L ⁻¹), $M(Q_L, Q_U)$	3.50 (2.60, 4.70)	3.30 (2.50, 4.40)	3.70 (2.80, 5.00)	<0.001
Alkaline phosphatase/(IU·L ⁻¹), $M(Q_L, Q_U)$	70.05 (59.00, 86.60)	67.95 (58.05, 83.95)	74.10 (62.40, 89.40)	<0.001
γ -glutamyl transpeptidase/(IU·L ⁻¹), $M(Q_L, Q_U)$	31.40 (21.20, 48.40)	27.90 (19.60, 44.95)	37.25 (24.60, 59.20)	<0.001
Creatinine/(μ mol·L ⁻¹), $M(Q_L, Q_U)$	65.25 (55.50, 77.10)	65.90 (56.20, 77.40)	64.15 (53.50, 76.10)	0.211
Uric acid/(μ mol·L ⁻¹), $M(Q_L, Q_U)$	285.50 (222.00, 350.00)	298.50 (236.00, 366.00)	261.00 (194.00, 331.00)	<0.001
Urea/(mmol·L ⁻¹), $M(Q_L, Q_U)$	4.50 (3.61, 5.77)	4.30 (3.61, 5.27)	4.88 (3.61, 6.32)	<0.001
Total biliary acid/(μ mol·L ⁻¹), $M(Q_L, Q_U)$	4.10 (2.50, 6.70)	3.90 (2.50, 6.60)	4.45 (2.50, 6.80)	0.412
Total bilirubin/(μ mol·L ⁻¹), $M(Q_L, Q_U)$	9.85 (7.60, 12.80)	10.00 (7.60, 12.90)	9.40 (7.50, 12.60)	0.561
CK-MB/(IU·L ⁻¹), $M(Q_L, Q_U)$	8.50 (6.90, 11.20)	8.20 (6.80, 10.50)	9.20 (7.30, 12.00)	<0.001
Albumin/(g·L ⁻¹), $M(Q_L, Q_U)$	38.20 (35.00, 40.70)	39.20 (36.50, 41.65)	35.70 (32.10, 38.80)	<0.001
Lactate dehydrogenase/(IU·L ⁻¹), $M(Q_L, Q_U)$	180.45 (156.30, 222.50)	170.50 (148.40, 196.20)	207.90 (174.70, 274.50)	<0.001
C reactive protein/(mg·L ⁻¹), $M(Q_L, Q_U)$	2.51 (0.92, 11.10)	1.74 (0.70, 4.21)	6.38 (1.74, 39.71)	<0.001
D-dimer/(mg·L ⁻¹), $M(Q_L, Q_U)$	0.46 (0.23, 1.02)	0.34 (0.18, 0.61)	0.86 (0.45, 1.93)	<0.001
Interleukin 6/(pg·mL ⁻¹), $M(Q_L, Q_U)$	1.92 (1.50, 5.88)	1.50 (1.50, 3.51)	3.85 (1.50, 15.46)	<0.001
COPD, n (%)	12 (1.63)	5 (1.10)	7 (2.52)	0.228
Malignancy, n (%)	10 (1.36)	4 (0.88)	6 (2.16)	0.191
Diabetes mellitus, n (%)	130 (17.71)	59 (12.94)	71 (25.54)	<0.001
Hypertension, n (%)	240 (32.70)	122 (26.75)	118 (42.45)	<0.001
Cough, n (%)	442 (60.22)	271 (59.43)	171 (61.51)	0.576
Fatigue, n (%)	258 (35.15)	147 (32.24)	111 (39.93)	0.034
Fever, n (%)	463 (63.08)	287 (62.94)	176 (63.31)	0.920
Sputum production, n (%)	36 (4.90)	24 (5.26)	12 (4.32)	0.565
Gasp, n (%)	140 (19.07)	75 (16.45)	65 (23.38)	0.020
Hospital stay/d, $M(Q_L, Q_U)$	18.00 (13.00, 26.00)	16.00 (12.00, 23.00)	23.00 (15.00, 35.00)	<0.001
Virus clearance time/d, $M(Q_L, Q_U)$	50.00 (37.00, 60.00)	49.00 (36.00, 60.00)	51.00 (40.00, 61.00)	0.035

^a: The data of 51 cases were missing, including 13 in the mild-moderate group and 38 in the severe-critical group. 1 mmHg = 0.133 kPa. COVID-19: Coronavirus disease 2019; CK-MB: Creatine kinase-myocardial band; COPD: Chronic obstructive pulmonary disease; $M(Q_L, Q_U)$: Median (low quartile, upper quartile).

2.2 抗体轨迹 GBTM 选择 3 组的组合为最优模型,模型选择过程的性能指标见表 2。患者的 IgG 滴度轨迹如图 1 所示,其中组 1 (持续低抗体组) 包含样本中 8.17% (60 例) 的患者,该组患者的 IgG 滴度变化较小,且始终处于较低水平。组 2 (中

等抗体组) 包含样本中 5.18% (38 例) 的患者,其初始 IgG 滴度处在其他两组之间,但随后呈现出上升趋势。组 3 (高抗体组) 包含样本中 86.65% (636 例) 的患者,该组患者 IgG 滴度最高,但随着时间增加有轻微下降趋势。

表 2 用于选择最优组数的性能指标

Tab 2 Performance indicators for choosing the best number of groups

Number of groups	Group	AvePP	Trajectory size/%	Estimated probability/%	OCC	BIC $n=734$	AIC	LL
2	1	1.00	8.86	8.86	38 469.36	-559.06	-545.27	-539.27
	2	1.00	91.14	91.14	947.25	-559.06	-545.27	-539.27
3	1	1.00	8.17	8.19	3 642.71	-399.03	-376.04	-366.04
	2	0.92	5.18	5.79	213.46	-399.03	-376.04	-366.04
	3	0.99	86.65	86.02	13.28	-399.03	-376.04	-366.04
4	1	0.99	8.31	8.23	1 107.68	-356.76	-329.17	-317.17
	2	0.83	6.68	8.03	67.02	-356.76	-329.17	-317.17
	3	0.97	83.65	82.06	6.38	-356.76	-329.17	-317.17
	4	0.98	1.36	1.69	3 045.65	-356.76	-329.17	-317.17
5	1	0.94	4.77	4.93	306.27	-321.05	-279.66	-261.66
	2	0.86	3.68	3.47	167.05	-321.05	-279.66	-261.66
	3	0.81	8.99	10.62	42.56	-321.05	-279.66	-261.66
	4	0.96	80.65	79.05	5.69	-321.05	-279.66	-261.66
	5	0.95	1.91	1.94	988.07	-321.05	-279.66	-261.66
6	1	0.94	5.18	5.25	286.02	-301.22	-255.24	-235.24
	2	0.96	80.25	78.22	5.43	-301.22	-255.24	-235.24
	3	0.82	8.86	10.75	48.43	-301.22	-255.24	-235.24
	4	0.94	1.91	1.87	750.99	-301.22	-255.24	-235.24
	5	0.99	0.41	0.57	46 169.94	-301.22	-255.24	-235.24
	6	0.88	3.41	3.33	211.51	-301.22	-255.24	-235.24

The 3-group model with polynomial order “022” was selected as the optimal model. AvePP: Average posterior probability of group membership; OCC: Odds of correct classification; BIC: Bayesian information criterion; AIC: Akaike information criterion; LL: Log-likelihood.

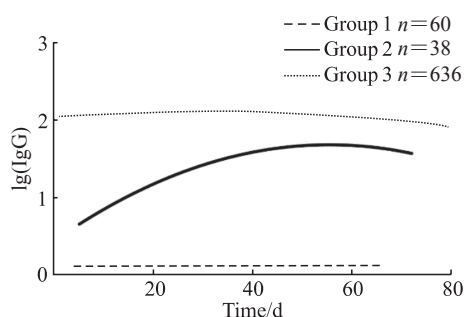


图 1 COVID-19 患者的 IgG 滴度轨迹分组

Fig 1 Trajectory groups of IgG titers for COVID-19 patients

COVID-19: Coronavirus disease 2019; IgG: Immunoglobulin G.

各轨迹组 COVID-19 患者的结局资料见表 3。3 组患者的住院天数和病毒清除时间差异均有统计

学意义 (P 均 <0.001)，组 1 患者的住院天数和病毒清除时间均最短；而全因死亡率和病情恶化率在 3 组间差异均无统计学意义 (P 均 >0.05)。

各轨迹组的基线描述情况如表 4 所示。3 组间血小板计数、总蛋白、白蛋白/球蛋白、尿素水平、总胆红素水平、肌酸激酶同工酶水平和出现咳嗽、乏力、发热症状的患者占比差异均有统计学意义 (P 均 <0.05)，其中组 1 患者的白蛋白/球蛋白和出现咳嗽、乏力及发热症状者占比较低，组 2 患者的肌酸激酶同工酶水平较低，组 3 患者的血小板计数和尿素、总胆红素水平较低。另外，组 1 患者在入院时病情为轻型和普通型者占比较高，但 3 组间的差异无统计学意义 ($P=0.066$)。

表 3 各 IgG 滴度轨迹组 COVID-19 患者结局的比较

Tab 3 Comparison of outcomes among different IgG titer trajectory groups

Index	Group 1 $N=60$	Group 2 $N=38$	Group 3 $N=636$	P value
Hospital stay/d, $M(Q_L, Q_U)$	10.00 (7.00, 13.50)	17.00 (13.00, 27.00)	19.00 (13.00, 27.50)	<0.001
Virus clearance time/d, $M(Q_L, Q_U)$	24.50 (17.50, 37.00)	45.00 (32.00, 53.00)	51.00 (41.00, 61.50)	<0.001
Deterioration, n (%)	4 (6.67)	4 (10.53)	31 (4.87)	0.229
All-cause death, n (%)	2 (3.33)	1 (2.63)	9 (1.42)	0.250

IgG: Immunoglobulin G; COVID-19: Coronavirus disease 2019; $M(Q_L, Q_U)$: Median (low quartile, upper quartile).

表4 各 IgG 滴度轨迹组 COVID-19 患者的临床特征比较

Index	Group 1 <i>N</i> =60	Group 2 <i>N</i> =38	Group 3 <i>N</i> =636	<i>P</i> value
Age/year, <i>M</i> (<i>Q</i> _L , <i>Q</i> _U)	65.00 (49.50, 76.00)	62.00 (47.00, 69.00)	62.00 (51.50, 70.00)	0.258
Male, <i>n</i> (%)	36 (60.00)	22 (57.89)	329 (51.73)	0.380
Body weight/kg, <i>M</i> (<i>Q</i> _L , <i>Q</i> _U)	64.00 (54.00, 74.00)	63.00 (58.00, 70.00)	65.00 (60.00, 72.50)	0.519
Pulse rate/min ⁻¹ , <i>M</i> (<i>Q</i> _L , <i>Q</i> _U)	84.50 (77.00, 97.50)	89.00 (80.00, 102.00)	87.00 (80.00, 98.00)	0.407
Systolic blood pressure/mmHg, <i>M</i> (<i>Q</i> _L , <i>Q</i> _U)	133.00 (123.00, 148.00)	125.00 (117.00, 134.00)	130.00 (120.00, 140.00)	0.020
Diastolic blood pressure/mmHg, <i>M</i> (<i>Q</i> _L , <i>Q</i> _U)	82.00 (73.00, 89.00)	79.00 (72.00, 86.00)	82.00 (74.50, 90.00)	0.515
Respiratory frequency/min ⁻¹ , <i>M</i> (<i>Q</i> _L , <i>Q</i> _U)	20.00 (19.00, 21.50)	20.00 (19.00, 21.00)	20.00 (19.00, 20.00)	0.924
Basophil/(L ⁻¹ , ×10 ⁹), <i>M</i> (<i>Q</i> _L , <i>Q</i> _U)	0.02 (0.02, 0.03)	0.02 (0.01, 0.03)	0.02 (0.01, 0.03)	0.689
Eosinophil/(L ⁻¹ , ×10 ⁹), <i>M</i> (<i>Q</i> _L , <i>Q</i> _U)	0.11 (0.07, 0.22)	0.12 (0.06, 0.24)	0.12 (0.07, 0.21)	0.817
Hemoglobin/(g·L ⁻¹), <i>M</i> (<i>Q</i> _L , <i>Q</i> _U)	124.00 (102.00, 139.00)	129.50 (106.00, 138.00)	123.00 (112.00, 134.00)	0.696
Lymphocyte/(L ⁻¹ , ×10 ⁹), <i>M</i> (<i>Q</i> _L , <i>Q</i> _U)	1.46 (1.10, 1.89)	1.41 (1.08, 2.07)	1.47 (1.06, 1.84)	0.895
Monocyte/(L ⁻¹ , ×10 ⁹), <i>M</i> (<i>Q</i> _L , <i>Q</i> _U)	0.45 (0.35, 0.59)	0.39 (0.29, 0.53)	0.44 (0.35, 0.56)	0.248
Neutrophil/(L ⁻¹ , ×10 ⁹), <i>M</i> (<i>Q</i> _L , <i>Q</i> _U)	4.11 (2.70, 5.36)	3.47 (2.80, 4.80)	3.48 (2.79, 4.88)	0.267
Platelet/(L ⁻¹ , ×10 ⁹), <i>M</i> (<i>Q</i> _L , <i>Q</i> _U)	237.00 (179.00, 273.50)	244.50 (193.00, 282.00)	213.00 (174.00, 255.50)	0.033
Red blood cell/(L ⁻¹ , ×10 ⁹), <i>M</i> (<i>Q</i> _L , <i>Q</i> _U)	4.09 (3.37, 4.47)	4.07 (3.45, 4.44)	3.95 (3.63, 4.32)	0.739
White blood cell/(L ⁻¹ , ×10 ⁹), <i>M</i> (<i>Q</i> _L , <i>Q</i> _U)	6.25 (4.95, 7.70)	6.05 (4.70, 7.00)	5.80 (4.90, 7.15)	0.451
Hematocrit/%, <i>M</i> (<i>Q</i> _L , <i>Q</i> _U)	36.65 (32.00, 41.00)	38.30 (32.70, 40.10)	36.55 (33.55, 39.55)	0.719
Mean corpuscular hemoglobin/pg, <i>M</i> (<i>Q</i> _L , <i>Q</i> _U)	31.25 (29.80, 32.15)	31.55 (30.40, 32.80)	31.20 (30.30, 32.10)	0.574
Mean corpuscular volume/fL, <i>M</i> (<i>Q</i> _L , <i>Q</i> _U)	93.55 (90.20, 95.60)	92.90 (89.20, 95.80)	92.70 (90.20, 95.10)	0.931
Mean platelet volume/fL, <i>M</i> (<i>Q</i> _L , <i>Q</i> _U)	9.85 (9.10, 11.10)	9.65 (9.10, 10.90)	10.10 (9.30, 10.90)	0.284
Alanine aminotransferase/(IU·L ⁻¹), <i>M</i> (<i>Q</i> _L , <i>Q</i> _U)	20.70 (12.10, 34.70)	23.25 (10.80, 38.70)	20.95 (14.25, 35.65)	0.574
Aspartate aminotransferase/(IU·L ⁻¹), <i>M</i> (<i>Q</i> _L , <i>Q</i> _U)	20.20 (16.15, 30.55)	17.80 (15.70, 23.30)	19.00 (15.20, 26.20)	0.396
Total protein/(g·L ⁻¹), $\bar{x} \pm s$	66.73 ± 7.17	66.10 ± 5.24	64.96 ± 6.56	0.029
Albumin/globulin, <i>M</i> (<i>Q</i> _L , <i>Q</i> _U)	1.33 (1.08, 1.51)	1.48 (1.25, 1.61)	1.41 (1.24, 1.56)	0.023
Direct bilirubin/(μmol·L ⁻¹), <i>M</i> (<i>Q</i> _L , <i>Q</i> _U)	3.60 (2.60, 5.10)	3.60 (2.40, 4.20)	3.50 (2.60, 4.70)	0.573
Alkaline phosphatase/(IU·L ⁻¹), <i>M</i> (<i>Q</i> _L , <i>Q</i> _U)	75.55 (60.05, 89.45)	73.60 (63.60, 91.00)	69.05 (58.55, 85.10)	0.097
γ-glutamyl transpeptidase/(IU·L ⁻¹), <i>M</i> (<i>Q</i> _L , <i>Q</i> _U)	31.80 (18.25, 53.55)	38.10 (22.60, 52.90)	31.15 (21.40, 47.75)	0.548
Creatinine/(μmol·L ⁻¹), <i>M</i> (<i>Q</i> _L , <i>Q</i> _U)	67.40 (59.15, 90.50)	69.00 (55.10, 76.50)	64.70 (55.10, 76.25)	0.065
Uric acid/(μmol·L ⁻¹), <i>M</i> (<i>Q</i> _L , <i>Q</i> _U)	309.50 (239.50, 379.50)	278.00 (217.00, 328.00)	285.00 (222.00, 349.00)	0.283
Urea/(mmol·L ⁻¹), <i>M</i> (<i>Q</i> _L , <i>Q</i> _U)	5.16 (3.71, 6.76)	5.01 (3.75, 6.62)	4.44 (3.58, 5.65)	0.013
Total biliary acid/(μmol·L ⁻¹), <i>M</i> (<i>Q</i> _L , <i>Q</i> _U)	3.60 (2.30, 6.25)	3.45 (2.30, 6.40)	4.20 (2.55, 6.70)	0.235
Total bilirubin/(μmol·L ⁻¹), <i>M</i> (<i>Q</i> _L , <i>Q</i> _U)	9.90 (6.40, 13.05)	8.45 (6.30, 10.70)	9.95 (7.80, 12.90)	0.013
CK-MB/(IU·L ⁻¹), <i>M</i> (<i>Q</i> _L , <i>Q</i> _U)	9.70 (7.70, 13.10)	9.00 (7.50, 12.00)	8.40 (6.90, 10.90)	0.005
Albumin/(g·L ⁻¹), <i>M</i> (<i>Q</i> _L , <i>Q</i> _U)	38.65 (34.55, 41.40)	39.35 (36.70, 41.40)	38.10 (35.00, 40.50)	0.259
Lactate dehydrogenase/(IU·L ⁻¹), <i>M</i> (<i>Q</i> _L , <i>Q</i> _U)	186.60 (150.90, 234.00)	162.80 (142.60, 218.50)	180.50 (157.80, 221.60)	0.233
C reactive protein/(mg·L ⁻¹), <i>M</i> (<i>Q</i> _L , <i>Q</i> _U)	4.09 (1.17, 37.62)	1.67 (0.89, 13.09)	2.50 (0.92, 9.24)	0.149
D-dimer/(mg·L ⁻¹), <i>M</i> (<i>Q</i> _L , <i>Q</i> _U)	0.66 (0.24, 1.41)	0.49 (0.24, 1.09)	0.45 (0.22, 0.95)	0.208
Interleukin 6/(pg·mL ⁻¹), <i>M</i> (<i>Q</i> _L , <i>Q</i> _U)	2.85 (1.50, 33.01)	1.63 (1.50, 16.32)	1.90 (1.50, 5.49)	0.078
COPD, <i>n</i> (%)	5 (8.33)	0	7 (1.10)	0.004
Malignancy, <i>n</i> (%)	1 (1.67)	0	9 (1.42)	0.764
Diabetes, <i>n</i> (%)	8 (13.33)	6 (15.79)	116 (18.24)	0.605
Hypertension, <i>n</i> (%)	19 (31.67)	14 (36.84)	207 (32.55)	0.847
Cough, <i>n</i> (%)	23 (38.33)	18 (47.37)	401 (63.05)	<0.001
Fatigue, <i>n</i> (%)	11 (18.33)	15 (39.47)	232 (36.48)	0.016
Fever, <i>n</i> (%)	29 (48.33)	24 (63.16)	410 (64.47)	0.047
Sputum production, <i>n</i> (%)	4 (6.67)	1 (2.63)	31 (4.87)	0.729
Gasp, <i>n</i> (%)	5 (8.33)	9 (23.68)	126 (19.81)	0.073
Clinical type, <i>n</i> (%)				0.066
Mild-moderate	46 (76.67)	24 (63.16)	386 (60.69)	
Severe	12 (20.00)	10 (26.32)	229 (36.01)	
Critical	2 (3.33)	4 (10.53)	21 (3.30)	

^a: The data of 51 cases were missing, including 10 in the group 1, 5 in the group 2 and 36 in the group 3. 1 mmHg=0.133 kPa. IgG: Immunoglobulin G; COVID-19: Coronavirus disease 2019; CK-MB: Creatine kinase-myocardial band; COPD: Chronic obstructive pulmonary disease; *M* (*Q*_L, *Q*_U): Median (low quartile, upper quartile).

3 讨论

本研究应用基于组的轨迹分析方法研究了 COVID-19 患者症状出现后 IgG 滴度的发展轨迹,识别出了 3 个不同的抗体轨迹组,3 组间的临床结局特别是住院天数和病毒清除时间存在差异,表明 IgG 滴度稳定且持续较低的 COVID-19 患者有较好的临床结局。

有研究显示,患者感染 SARS-CoV-2 后体内的抗体浓度通常呈先升后降的趋势,并且抗体轨迹在不同患者间存在异质性^[3]。既往研究表明,抗体反应较强的患者通常病情更严重,预后也较差^[13]。本研究中不同轨迹组患者的 IgG 滴度变化模式及不同模式与临床结局的关联和上述研究结果一致。推测存在这种关联可能与病毒载量(viral load)有关。病毒载量反映了患者体内病毒数量的多少,它与疾病传染性、表型、发病率和死亡率有关,是患者临床结局的独立预测因素,入院时病情较重的患者通常有更高的病毒载量^[14]。研究发现,入院时病情较重的患者体内有更高的抗体水平,并且有症状者的抗体水平比无症状者高^[3,15]。由此推测,对于部分重型 COVID-19 患者,高病毒载量可能使机体产生持续的强免疫反应,将抗体滴度维持在较高水平,从而表现出高抗体滴度与较差结局关联的现象。也有研究认为,患者感染后的抗体滴度可能与病毒载量呈负相关或无关^[16-17],因此这种关联仍需进一步的前瞻性研究来验证。另一个可能的原因是细胞因子风暴(cytokine storm),当机体对 SARS-CoV-2 的免疫反应活跃时体内炎症反应增强,细胞因子短期分泌增加,从而加重组织细胞损伤。既往研究表明,细胞因子风暴与 COVID-19 患者的疾病严重程度显著相关^[18]。另外,抗体依赖性增强(antibody-dependent enhancement, ADE)也可能在这一关联中发挥作用。当 ADE 发生时,病毒对免疫细胞的感染能力增强。这种效应在登革热和严重急性呼吸综合征(severe acute respiratory syndrome, SARS)等病毒感染性疾病患者中均有出现^[19]。一项针对恢复期 COVID-19 患者血清样本的体外研究发现,血清中部分 SARS-CoV-2 抗体结合域和抗 S1 抗体可通过 Fc γ 受体依赖的机制诱导病毒进入 Raji 细胞,从而产生 ADE 效应^[20],说明 IgG 水平较高的患者体内可能出现更强的

ADE 效应。然而本研究纳入患者的实验室指标中未找到支持这一推测的证据。

不同轨迹组的患者在部分实验室指标和临床症状方面有所差异。然而在实验室检查中,只观察到少量指标在不同轨迹组间存在差异,且差异较小,因此,通过血常规和血生物化学指标来预测 IgG 的发展轨迹可能较为困难。本研究发现抗体滴度持续较低的患者入院时有临床症状者占比较低,并且有症状的患者中轻型和普通型患者的占比也相对较低,这与既往研究的结论^[21]一致。

本研究存在一些局限:(1)在研究人群的纳入过程中,2 家医院的部分患者由其他医疗机构转入,这些患者从症状出现到入院的时间间隔较长,发病早期抗体滴度数据缺失。(2)患者出院后的随访资料缺乏,长时间的定量检测数据较少,这限制了本研究在更长时间范围内对 IgG 滴度轨迹进行探索。(3)纳入的部分患者的身高、体重等基线资料缺失。有研究表明 COVID-19 患者的 BMI 可能与预后无关^[22]。(4)由于接受 IgG 定量检测的患者较少,难以排除病例选择偏倚。(5)尽管控制了样本量最小组患者的比例,在模型中不同轨迹组内分配的患者数量仍存在较大差异,一些亚组中仅包含少数患者,这可能会对统计效能造成影响。

综上所述,本研究通过基于组的轨迹分析方法从 COVID-19 患者的 IgG 滴度发展轨迹中识别出了具有不同模式的轨迹组,这些组中包含了抗体随时间变化的信息,它们可能反映了机体对 SARS-CoV-2 不同的免疫过程。研究结果表明抗体滴度持续较低的 COVID-19 患者可能有更好的临床结局,持续定量监测患者体内的抗体滴度可能为患者的风险评估提供帮助。未来仍然需要开展大样本量、长监测时间及针对不同类型抗体的前瞻性研究来验证这一结论。

[参考文献]

- [1] HUESTON L, KOK J, GUIBONE A, MCDONALD D, HONE G, GOODWIN J, et al. The antibody response to SARS-CoV-2 infection[J/OL]. Open Forum Infect Dis, 2020, 7: ofaa387. DOI: 10.1093/ofid/ofaa387.
- [2] ZHAO J J, YUAN Q, WANG H Y, LIU W, LIAO X J, SU Y Y, et al. Antibody responses to SARS-CoV-2 in patients with novel coronavirus disease 2019[J]. Clin Infect Dis, 2020, 71: 2027-2034.

- [3] HUANG M, LU Q B, ZHAO H, ZHANG Y L, SUI Z W, FANG L Q, et al. Temporal antibody responses to SARS-CoV-2 in patients of coronavirus disease 2019 [J/OL]. *Cell Discov*, 2020, 6: 64. DOI: 10.1038/s41421-020-00209-2.
- [4] ZHANG G X, NIE S K, ZHANG Z, ZHANG Z T. Longitudinal change of SARS-CoV2 antibodies in patients with COVID-19 [J]. *J Infect Dis*, 2020, 222: 183-188.
- [5] GUDBJARTSSON D F, NORDDAHL G L, MELSTED P, GUNNARSDOTTIR K, HOLM H, EYTHORSSON E, et al. Humoral immune response to SARS-CoV-2 in Iceland [J]. *N Engl J Med*, 2020, 383: 1724-1734.
- [6] TO K K, TSANG O T, LEUNG W S, TAM A R, WU T C, LUNG D C, 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: 565-574.
- [7] LEE Y L, LIAO C H, LIU P Y, CHENG C Y, CHUNG M Y, LIU C E, et al. Dynamics of anti-SARS-Cov-2 IgM and IgG antibodies among COVID-19 patients [J/OL]. *J Infect*, 2020, 81: e55-e58. DOI: 10.1016/j.jinf.2020.04.019.
- [8] 中华人民共和国国家卫生健康委员会. 新型冠状病毒感染的肺炎诊疗方案(试行第五版) [EB/OL]. (2020-02-05) [2021-02-05]. <http://www.nhc.gov.cn/yzygj/s7653p/202002/3b09b894ac9b4204a79db5b8912d4440/files/7260301a393845fc87fcf6dd52965ecb.pdf>.
- [9] NAGIN D S. Group-based modeling of development [M]. Cambridge, MA: Harvard University Press, 2005: 23-44, 84-89.
- [10] NAGIN D S, ODGERS C L. Group-based trajectory modeling in clinical research [J]. *Annu Rev Clin Psychol*, 2010, 6: 109-138.
- [11] JONES B L, NAGIN D S, ROEDER K. A SAS procedure based on mixture models for estimating developmental trajectories [J]. *Sociol Methods Res*, 2001, 29: 374-393.
- [12] JONES B L, NAGIN D S. A note on a Stata plugin for estimating group-based trajectory models [J]. *Sociol Methods Res*, 2013, 42: 608-613.
- [13] BATRA M, TIAN R X, ZHANG C X, CLARENCE E, SACHER C S, MIRANDA J N, et al. Role of IgG against N-protein of SARS-CoV2 in COVID19 clinical outcomes [J/OL]. *Sci Rep*, 2021, 11: 3455. DOI: 10.1038/s41598-021-83108-0.
- [14] LIU Y, YAN L M, WAN L G, XIANG T X, LE A P, LIU J M, et al. Viral dynamics in mild and severe cases of COVID-19 [J]. *Lancet Infect Dis*, 2020, 20: 656-657.
- [15] ZHANG X Y, LU S W, LI H, WANG Y, LU Z, LIU Z H, et al. Viral and antibody kinetics of COVID-19 patients with different disease severities in acute and convalescent phases: a 6-month follow-up study [J]. *Virology*, 2020, 35: 820-829.
- [16] REN L L, FAN G H, WU W J, GUO L, WANG Y M, LI X, et al. Antibody responses and clinical outcomes in adults hospitalized with severe coronavirus disease 2019 (COVID-19): a post hoc analysis of LOTUS China trial [J/OL]. *Clin Infect Dis*, 2021, 72: e545-e551. DOI: 10.1093/cid/ciaa1247.
- [17] LI L, TAN C, ZENG J, LUO C, HU S, PENG Y K, et al. Analysis of viral load in different specimen types and serum antibody levels of COVID-19 patients [J/OL]. *J Transl Med*, 2021, 19: 30. DOI: 10.1186/s12967-020-02693-2.
- [18] LUCAS C, WONG P, KLEIN J, CASTRO T B R, SILVA J, SUNDARAM M, et al. Longitudinal analyses reveal immunological misfiring in severe COVID-19 [J]. *Nature*, 2020, 584: 463-469.
- [19] KATZELNICK L C, GRESH L, HALLORAN M E, MERCADO J C, KUAN G, GORDON A, et al. Antibody-dependent enhancement of severe dengue disease in humans [J]. *Science*, 2017, 358: 929-932.
- [20] ZHOU Y J, LIU Z Z, LI S B, XU W, ZHANG Q Q, SILVA I T, et al. Enhancement versus neutralization by SARS-CoV-2 antibodies from a convalescent donor associates with distinct epitopes on the RBD [J/OL]. *Cell Rep*, 2021, 34: 108699. DOI: 10.1016/j.celrep.2021.108699.
- [21] GUAN W J, NI Z Y, HU Y, LIANG W H, OU C Q, HE J X, et al. Clinical characteristics of coronavirus disease 2019 in China [J]. *N Engl J Med*, 2020, 382: 1708-1720.
- [22] CUMMINGS M J, BALDWIN M R, ABRAMS D, JACOBSON S D, MEYER B J, BALOUGH E M, et al. Epidemiology, clinical course, and outcomes of critically ill adults with COVID-19 in New York City: a prospective cohort study [J]. *Lancet*, 2020, 395: 1763-1770.

[本文编辑] 杨亚红