

疫苗接种情况对新冠肺炎患者病情影响的临床研究

吴晓燕¹ 杨志祥¹ 郑以山² 韩玮¹ 於江泉¹ 赵俊³ 郑瑞强¹

¹扬州大学临床医学院,江苏省苏北人民医院重症医学科,江苏扬州 225001; ²南京市第二医院重症医学科,江苏南京 210037; ³江苏省苏北人民医院新区分院(扬州市第三人民医院)呼吸科,江苏扬州 225001

通信作者:郑瑞强, Email: ntywxy1@163.com

【摘要】 目的 评价新型冠状病毒德尔塔变异株感染患者的新冠灭活疫苗接种情况对患者病情严重程度的影响。方法 回顾分析2021年7月至9月扬州市新冠肺炎定点医院(苏北人民医院新区分院)收治的感染德尔塔变异株病毒且年龄 ≥ 18 岁的704例新冠肺炎患者的临床资料,根据患者的临床特征,将轻型和普通型患者归为非重症组,重型和危重型患者归为重症组。根据新冠灭活疫苗接种情况,分为未接种组、接种1针组和接种2针组,评价疫苗接种情况对病情严重程度、抗体产生的影响,并分析导致重症新冠肺炎的影响因素。结果 接种2针疫苗新冠肺炎患者的重症比例均明显低于接种1针组和未接种组[3.02%(7/232)比9.48%(22/232)、15.83%(38/240),均 $P < 0.05$],而发病至就诊时间($d: 1.97 \pm 1.66$ 比 2.66 ± 2.70)、年龄(岁: 45.3 ± 12.2 比 63.6 ± 17.0)、直接胆红素[DBil($\mu\text{mol/L}$): 3.70 ± 1.83 比 5.30 ± 5.13]、乳酸脱氢酶[LDH(U/L): 240.69 ± 74.29 比 256.30 ± 85.18]、血肌酐[SCr($\mu\text{mol/L}$): 63.38 ± 19.86 比 70.23 ± 25.43]、白细胞介素-6[IL-6(ng/L): $7.32(1.54, 17.40)$ 比 $18.38(8.83, 33.43)$]、肌酸激酶[CK(U/L): $66.00(43.00, 99.75)$ 比 $78.00(54.50, 144.00)$]、D-二聚体[mg/L: $0.30(0.08, 0.49)$ 比 $0.41(0.23, 0.69)$]均明显低于未接种组,血小板计数[PLT($\times 10^9/\text{L}$): 176.69 ± 60.25 比 149.25 ± 59.07]、白细胞计数[WBC($\times 10^9/\text{L}$): 5.43 ± 1.77 比 5.03 ± 1.88]、淋巴细胞计数[LYM($\times 10^9/\text{L}$): 1.34 ± 0.88 比 1.17 ± 0.50]均明显高于未接种组(均 $P < 0.05$)。接种2针组入院10 d免疫球蛋白G(IgG)滴度显著高于接种1针组和未接种组[U/L: $130.94(92.23, 326.31)$ 比 $113.18(17.62, 136.20)$ 、 $117.85(33.52, 156.73)$,均 $P < 0.05$],入院16 d IgG滴度显著高于未接种组[U/L: $156.12(120.32, 167.76)$ 比 $126.52(61.34, 149.57)$, $P < 0.05$]。重症组患者2针疫苗完全接种比例[10.45%(7/67)比35.32%(225/637)]、LYM($\times 10^9/\text{L}$: 1.09 ± 0.32 比 1.25 ± 0.56)、PLT($\times 10^9/\text{L}$: 138.55 ± 68.03 比 166.93 ± 59.70)均明显低于非重症组,而发病至就诊时间($d: 3.01 \pm 2.99$ 比 2.25 ± 2.09)、住院时间($d: 28 \pm 18$ 比 16 ± 6)、男性比例[77.61%(52/67)比34.54%(220/637)]、年龄(岁: 69.13 ± 12.63 比 52.28 ± 16.53)、DBil [$\mu\text{mol/L}$: $4.20(3.18, 6.65)$ 比 $3.60(2.80, 4.90)$]、LDH(U/L: 310.61 ± 98.33 比 238.19 ± 72.14)、SCr($\mu\text{mol/L}$: 85.67 ± 38.25 比 65.98 ± 18.57)、C-反应蛋白[CRP($\mu\text{mol/L}$): $28.12(11.32, 42.23)$ 比 $8.49(2.61, 17.58)$]、IL-6[ng/L: $38.38(24.67, 81.50)$ 比 $11.40(4.60, 22.07)$]、CK[U/L: $140.00(66.00, 274.00)$ 比 $72.80(53.00, 111.00)$]、D-二聚体[mg/L: $0.46(0.29, 0.67)$ 比 $0.35(0.19, 0.57)$]均明显高于非重症组(均 $P < 0.05$)。多因素回归分析显示,与未接种组相比,接种1针组和接种2针组发生重症的风险为0.430倍($P = 0.010$)。再将年龄纳入回归分析,与未接种组相比,接种2针组发生重症的风险为0.381倍[优势比(OR) = 0.381, 95%可信区间(95%CI)为0.121 ~ 1.199],但差异无统计学意义($P > 0.05$); PLT为保护因素(OR = 0.992, 95%CI为0.986 ~ 0.998); 年龄 > 60 岁(OR = 3.681, 95%CI为1.637 ~ 8.278)、CK(OR = 1.001, 95%CI为1.000 ~ 1.001)、IL-6(OR = 1.006, 95%CI为1.002 ~ 1.010)、SCr(OR = 1.020, 95%CI为1.007 ~ 1.033)均为危险因素(均 $P < 0.05$)。结论 针对德尔塔病毒感染,与未接种新冠疫苗患者相比,完全接种2针新冠灭活疫苗新冠肺炎患者的IL-6、SCr、CK和D-二聚体水平降低,PLT、LYM和IgG抗体滴度更高,发生重症比例降低,2针疫苗完全接种更具有保护作用。

【关键词】 新冠疫苗; 新型冠状病毒肺炎; 呼吸衰竭; 重症; 德尔塔变异株

基金项目: 江苏省扬州市“十三五”科教强卫重点人才项目(ZDRC20181); 江苏省社会发展重点专项项目(BE2017691)

DOI: 10.3760/ema.j.cn121430-20220318-00264

Effects of vaccination status on the disease severity of patients with coronavirus disease 2019

Wu Xiaoyan¹, Yang Zhixiang¹, Zheng Yishan², Han Wei¹, Yu Jiangquan¹, Zhao Jun³, Zheng Ruiqiang¹

¹Department of Critical Care Medicine, Clinical Medical College, Yangzhou University, Northern Jiangsu People's Hospital, Yangzhou 225001, Jiangsu, China; ²Department of Critical Care Medicine, the Second Hospital of Nanjing, Nanjing 210037, Jiangsu, China; ³Department of Respiratory, Subei Hospital New Area Branch (Yangzhou Third People's Hospital), Yangzhou 225001, Jiangsu, China

Corresponding author: Zheng Ruiqiang, Email: ntywxy1@163.com

【Abstract】 Objective To evaluate the effect of 2019 novel coronavirus inactivated vaccine on the disease severity of patients with Delta variant of coronavirus disease 2019. **Methods** A retrospective analysis was performed on 704 patients with coronavirus disease 2019 infected with Delta variant who were older than 18 years old and admitted in the coronavirus disease 2019 designated hospital of Yangzhou (Subei Hospital New Area Branch) from July 2021 to September 2021. They were divided into severe (severe, critical) group and non-severe (light, ordinary) group according to the clinical characteristics of patients. According to the vaccination status, they were divided into 0-dose group, 1-dose group and 2-dose group. We evaluated the effects of vaccination on the severity of the disease and the production of antibodies, and analyzed the influencing factors leading to the severe group of coronavirus disease 2019. **Results** The proportion of severe group in the 2-dose vaccinated group was significantly lower than that in the 1-dose vaccinated group and 0-dose vaccinated group [3.02% (7/232) vs. 9.48% (22/232), 15.83% (38/240), $P < 0.05$]. The time from onset to admission (day: 1.97 ± 1.66 vs. 2.66 ± 2.70), age (years: 45.3 ± 12.2 vs. 63.6 ± 17.0), direct bilirubin [DBil ($\mu\text{mol/L}$): 3.70 ± 1.83 vs. 5.30 ± 5.13], lactate dehydrogenase [LDH (U/L): 240.69 ± 74.29 vs. 256.30 ± 85.18], creatinine [SCr ($\mu\text{mol/L}$): 63.38 ± 19.86 vs. 70.23 ± 25.43], interleukin-6 [IL-6 (ng/L): 7.32 (1.54, 17.40) vs. 18.38 (8.83, 33.43)], creatine kinase [CK (U/L): 66.00 (43.00, 99.75) vs. 78.00 (54.50, 144.00)] and D-dimer [mg/L: 0.30 (0.08, 0.49) vs. 0.41 (0.23, 0.69)] of patients in the 2-dose group were significantly lower than those in the 0-dose group (all $P < 0.05$), while platelet [PLT ($\times 10^9/\text{L}$): 176.69 ± 60.25 vs. 149.25 ± 59.07], white blood cell count [WBC ($\times 10^9/\text{L}$): 5.43 ± 1.77 vs. 5.03 ± 1.88] and lymphocyte [LYM ($\times 10^9/\text{L}$): 1.34 ± 0.88 vs. 1.17 ± 0.50] were significantly higher than those in the 0-dose group (all $P < 0.05$). The titer of immunoglobulin G (IgG) in the 2-dose group was significantly higher than those in the 1-dose group and 0-dose group on the 10th day after admission [U/L: 130.94 (92.23, 326.31), 113.18 (17.62, 136.20), 117.85 (33.52, 156.73), both $P < 0.05$], and higher than 0-dose group on the 16th day [U/L: 156.12 (120.32, 167.76) vs. 126.52 (61.34, 149.57), $P < 0.05$]. The proportion of complete 2-dose vaccination [10.45% (7/67) vs. 35.32% (225/637)], LYM ($\times 10^9/\text{L}$: 1.09 ± 0.32 vs. 1.25 ± 0.56) and PLT ($\times 10^9/\text{L}$: 138.55 ± 68.03 vs. 166.93 ± 59.70) in the severe group were significantly lower than those in the non-severe group ($P < 0.05$), while the time from onset to admission (day: 3.01 ± 2.99 vs. 2.25 ± 2.09), the length of hospital stay (day: 28 ± 18 vs. 16 ± 6), male proportion [77.61% (52/67) vs. 34.54% (220/637)], age (years: 69.13 ± 12.63 vs. 52.28 ± 16.53), DBil [$\mu\text{mol/L}$: 4.20 (3.18, 6.65) vs. 3.60 (2.80, 4.90)], LDH (U/L: 310.61 ± 98.33 vs. 238.19 ± 72.14), SCr ($\mu\text{mol/L}$: 85.67 ± 38.25 vs. 65.98 ± 18.57), C-reactive protein [CRP ($\mu\text{mol/L}$): 28.12 (11.32, 42.23) vs. 8.49 (2.61, 17.58)], IL-6 [ng/L: 38.38 (24.67, 81.50) vs. 11.40 (4.60, 22.07)], CK [U/L: 140.00 (66.00, 274.00) vs. 72.80 (53.00, 11.00)] and the D-dimer [mg/L: 0.46 (0.29, 0.67) vs. 0.35 (0.19, 0.57)] in the severe group were significantly higher than those in the non-severe group (all $P < 0.05$). Multivariate regression analysis showed that the odds ratio (OR) of severe group was 0.430 ($P = 0.010$) in the 1-dose group and the 2-dose group compared with the 0-dose group. However, the risk of severe group was 0.381-fold in the 2-dose group compared with the 0-dose group [OR = 0.381, 95% confidence interval (95%CI) was 0.121–1.199] which was not statistically significant, when the age was included in the regression analysis ($P > 0.05$). PLT (OR = 0.992, 95%CI was 0.986–0.998) were protective factors, but older than 60 years old (OR = 3.681, 95%CI was 1.637–8.278), CK (OR = 1.001, 95%CI was 1.000–1.001), IL-6 (OR = 1.006, 95%CI was 1.002–1.010), SCr (OR = 1.020, 95%CI was 1.007–1.033) were risk factors for severe group (all $P < 0.05$). **Conclusions** Compared with the 0-dose vaccinated patients, the coronavirus disease 2019 patients infected with delta variant and fully vaccinated with 2-dose 2019 novel coronavirus inactivated vaccine had lower level of IL-6, SCr, CK and D-dimer, and higher PLT, LYM and IgG titer, who were not easy to develop into the severe condition.

【Key words】 2019 novel coronavirus inactivated vaccine; Coronavirus pneumonia; Respiratory failure; Severity; Delta variant

Fund program: Key Medical Talents in Yangzhou Health Commission (ZDRC20181); Special Social Development Projects of Jiangsu Province (BE2017691)

DOI: 10.3760/cma.j.cn121430-20220318-00264

新型冠状病毒肺炎(新冠肺炎)在全球范围内的暴发流行造成了巨大的疾病负担^[1-2]。目前尚无针对新冠肺炎的特效药物,所以疫苗接种等一系列预防措施显得尤为重要^[3-5]。但随着时间推移,疫苗接种后体内抗体水平下降,加之病毒的变异,新冠疫情仍有局部暴发^[6-7]。本研究回顾分析2021年7月至9月江苏省扬州地区新冠病毒德尔塔变异株感染新冠肺炎患者的疫苗接种情况,及其与疫苗接种患者临床特征和预后的关系,评价真实世界新冠灭活疫苗的有效性,目前国内外类似研究鲜少,现报道如下。

1 资料与方法

1.1 研究对象:选择2021年7月至9月扬州市新

冠肺炎定点医院(苏北人民医院新区分院)收治的德尔塔变异株感染新冠肺炎患者。新冠肺炎确诊、严重程度分型(轻型、普通型、重型、危重型)、诊疗方案及出院标准均按照《新型冠状病毒肺炎诊疗方案(试行第八版)》^[8]执行。

1.1.1 纳入标准:①年龄 ≥ 18 岁;②符合新冠肺炎诊断标准^[8];③经江苏省疾控中心检测确定为新冠病毒德尔塔变异株感染。

1.1.2 排除标准:①应用中和抗体患者;②应用恢复期血浆患者。

1.1.3 伦理学:本研究符合医学伦理学标准,实验方案经苏北人民医院伦理委员会批准(审批号:2022Ky182)。

1.2 研究方法及分组:将轻型和普通型新冠肺炎患者归为非重症组,重型和危重型新冠肺炎患者归为重症组。分析确诊新冠肺炎患者的人口学特征、血常规、凝血指标、肝肾功能、氧合指标、炎症指标、新冠病毒抗体、核酸 Ct 值、临床分型及预后。根据既往疫苗接种情况分为未接种组、接种 1 针组、接种 2 针组,并进行分层分析,评价疫苗接种情况与病情严重程度关系。

1.3 统计学分析:使用 SPSS 22.0 统计软件分析数据。采用 Kolmogorov-Smirno 法对计量资料进行正态性检验,正态分布的计量资料以均数 ± 标准差 ($\bar{x} \pm s$) 表示,组间比较采用单因素方差分析(ANOVA 检验),组间两两比较采用 LSD-*t* 检验;非正态分布的计量资料以中位数(四分位数)[$M(Q_L, Q_U)$] 表示,组间比较采用非参数 Kruskal-Wallis *H* 检验,两组间比较采用 Mann-Whitney *U* 检验。计数资料以例或率表示,采用 χ^2 检验。采用单因素和多因素 Logistic 回归分析影响新冠肺炎患者病情严重程度的相关因素。 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 疫苗接种情况对新冠肺炎患者病情的影响(表 1):共纳入 704 例患者,接种疫苗均为新冠灭活疫苗。接种 2 针组新冠肺炎患者重症比例显著低于接种 1 针组和未接种组,年龄和发病至就诊时间显著低于未接种组,而男性比例显著高于接种 1 针组和未接种组(均 $P < 0.05$)。另外,接种 2 针组血小板计数(platelet count, PLT)、白细胞计数(white blood cell count, WBC)、淋巴细胞计数(lymphocyte count, LYM)均显著高于未接种组,血肌酐(serum creatinine,

SCr)、直接胆红素(direct bilirubin, DBil)水平均显著低于接种 1 针组和未接种组,乳酸脱氢酶(lactate dehydrogenase, LDH)、白细胞介素-6(interleukin-6, IL-6)、肌酸激酶(creatine kinase, CK)、D-二聚体水平均显著低于未接种组(均 $P < 0.05$)。

2.2 疫苗接种情况对新冠肺炎患者抗体产生情况的影响(表 2;图 1):接种 2 针组在入院 10 d 和 16 d 免疫球蛋白 G(immunoglobulin G, IgG)滴度显著高于未接种组(均 $P < 0.05$),在入院 10 d 显著高于接种 1 针组($P < 0.05$)。接种 2 针组 IgM 滴度在入院后 10 d 左右即达到峰值,未接种组 IgM 滴度于入院 14 d 左右达到峰值。

2.3 影响新冠肺炎患者病情严重程度的回归分析(表 3~4):重症组和非重症组均无患者死亡,重症组患者 LYM 和 PLT 水平、2 针疫苗完全接种比例均显著低于非重症组,发病至就诊时间、年龄、男性比例、DBil、LDH、SCr、C-反应蛋白(C-reactive protein, CRP)、IL-6、CK、D-二聚体、住院时间均显著高于非重症组(均 $P < 0.05$)。

将单因素分析中有统计学意义以及临床上认为可能相关的指标纳入二元 Logistic 回归模型,分析新冠肺炎患者发生重症的影响因素,结果显示,与未接种组相比,接种 1 针组和接种 2 针组发生重症的风险为 0.430 倍($P = 0.010$)。再将年龄纳入回归分析,与未接种组相比,接种 2 针组发生重症的风险为 0.381 倍[优势比(odds ratio, OR) = 0.381, 95% 可信区间(95% confidence interval, 95%CI) 为 0.121 ~ 1.199],但差异无统计学意义($P > 0.05$);PLT 为保护因素(OR = 0.992, 95%CI 为 0.986 ~ 0.998);

表 1 2021 年 7 月至 9 月扬州市新冠肺炎定点医院收治的不同新冠疫苗接种次数各组新冠肺炎患者的临床资料比较

组别	例数 (例)	发病至就诊 时间(d, $\bar{x} \pm s$)	核酸转阴时间 (d, $\bar{x} \pm s$)	年龄 (岁, $\bar{x} \pm s$)	性别[例(%)]		新冠肺炎分型[例(%)]		WBC ($\times 10^9/L, \bar{x} \pm s$)	SpO ₂ ($\bar{x} \pm s$)	LYM ($\times 10^9/L, \bar{x} \pm s$)	PLT ($\times 10^9/L, \bar{x} \pm s$)
					男性	女性	非重症	重症				
未接种组	240	2.66 ± 2.70	10.33 ± 3.52	63.6 ± 17.0	81 (33.75)	159 (66.25)	202 (84.17)	38 (15.83)	5.03 ± 1.88	0.96 ± 0.11	1.17 ± 0.50	149.25 ± 59.07
接种 1 针组	232	2.33 ± 2.04	9.61 ± 3.93	52.5 ± 15.8 ^a	144 (62.07) ^a	88 (37.93)	210 (90.52)	22 (9.48) ^a	5.36 ± 1.84	0.96 ± 0.11	1.23 ± 0.56	167.28 ± 60.89 ^a
接种 2 针组	232	1.97 ± 1.66 ^a	10.12 ± 4.05	45.3 ± 12.2 ^{ab}	207 (89.22) ^{ab}	25 (10.78)	225 (96.98)	7 (3.02) ^{ab}	5.43 ± 1.77 ^a	0.98 ± 0.03	1.34 ± 0.88 ^a	176.69 ± 60.25 ^a
<i>F</i> / χ^2 值		5.950	0.915	87.115		153.192		22.501	3.188	2.538	3.213	12.746
<i>P</i> 值		0.003	0.402	0.000		0.000		0.000	0.042	0.080	0.041	0.000
组别	例数 (例)	TBil(μmol/L, $\bar{x} \pm s$)	DBil(μmol/L, $\bar{x} \pm s$)	ALT [U/L, $M(Q_L, Q_U)$]	LDH (U/L, $\bar{x} \pm s$)	SCr (μmol/L, $\bar{x} \pm s$)	CRP [ng/L, $M(Q_L, Q_U)$]	IL-6 [ng/L, $M(Q_L, Q_U)$]	CK [U/L, $M(Q_L, Q_U)$]	D-二聚体[mg/L, $M(Q_L, Q_U)$]		
未接种组	240	11.16 ± 6.44	5.30 ± 5.13	19.70 (13.20, 31.05)	256.30 ± 85.18	70.23 ± 25.43	10.00 (3.04, 26.87)	18.38 (8.83, 33.43)	78.00 (54.50, 144.00)	0.41 (0.23, 0.67)		
接种 1 针组	232	10.63 ± 5.39	4.57 ± 5.13	18.10 (12.90, 30.05)	237.87 ± 72.39 ^a	69.87 ± 19.39	10.00 (3.17, 19.72)	13.30 (5.90, 25.62)	78.00 (56.00, 120.00)	0.37 (0.20, 0.59)		
接种 2 针组	232	10.17 ± 4.15	3.70 ± 1.83 ^{ab}	18.60 (11.65, 30.35)	240.69 ± 74.29 ^a	63.38 ± 19.86 ^{ab}	9.12 (2.68, 16.25)	7.32 (1.54, 17.40) ^a	66.00 (43.00, 99.75) ^a	0.30 (0.08, 0.49) ^a		
<i>F</i> / <i>Z</i> 值		1.944	8.020	1.383	3.877	7.319	4.052	68.109	19.668	26.183		
<i>P</i> 值		0.144	0.000	0.501	0.021	0.001	0.132	0.000	0.000	0.000		

注:WBC 为白细胞计数, SpO₂ 为脉搏血氧饱和度, LYM 为淋巴细胞计数, PLT 为血小板计数, TBil 为总胆红素, DBil 为直接胆红素, ALT 为丙氨酸转氨酶, LDH 为乳酸脱氢酶, SCr 为血肌酐, CRP 为 C-反应蛋白, IL-6 为白细胞介素-6, CK 为肌酸激酶;与未接种组比较, ^a $P < 0.05$;与接种 1 针组比较, ^b $P < 0.05$

年龄>60岁(OR=3.681, 95%CI为1.637~8.278)、1.006, 95%CI为1.002~1.010)、SCr(OR=1.020, 95%CI为1.007~1.033)均为危险因素(均P<0.05)。

表2 2021年7月至9月扬州市新冠肺炎定点医院收治的不同新冠疫苗接种次数各组新冠肺炎患者的IgM和IgG水平比较[M(Q_L, Q_U)]

Table with 2 main sections. The first section shows IgG (U/L) levels for unvaccinated, 1-dose, and 2-dose groups at 1, 5, 10, 12, 14, 16, and 20 days of hospitalization. The second section shows IgM (U/L) levels for the same groups and time points. Z and P values are provided for each comparison.

注: Ig为免疫球蛋白;与未接种组比较, ^aP<0.05;与接种1针组比较, ^bP<0.05;括号内为所测样本数

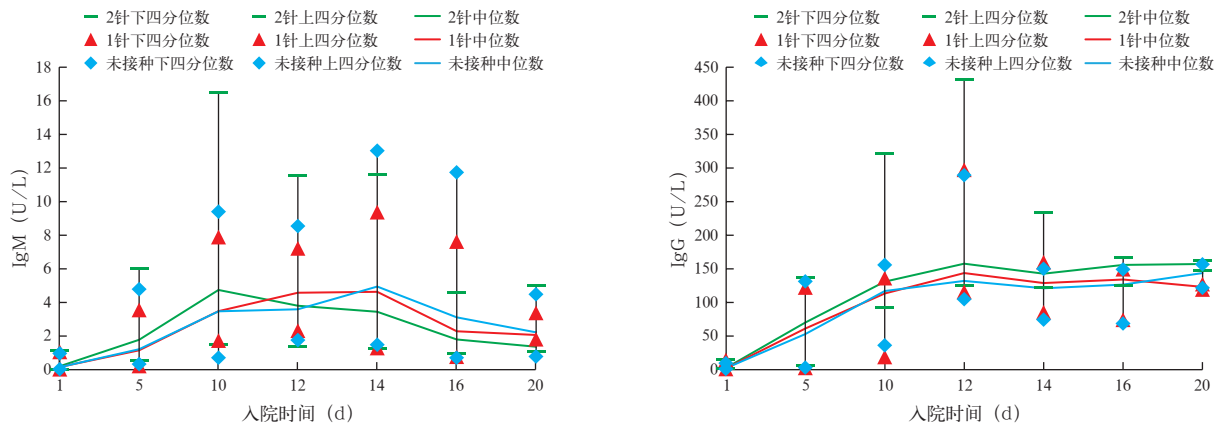


图1 2021年7月至9月扬州市新冠肺炎定点医院收治的不同新冠疫苗接种次数各组新冠肺炎患者入院后各时间点免疫球蛋白(IgM和IgG)抗体滴度变化

表3 2021年7月至9月扬州市新冠肺炎定点医院收治的重症组与非重症组新冠肺炎患者的临床资料比较

Table comparing clinical data between non-severe and severe COVID-19 groups. It includes demographic data (age, sex), vaccination status, and various laboratory parameters (WBC, LYM, PLT, TBil, DBil, LDH, ALT, SCr, CRP, IL-6, CK, D-dimer, hospital stay).

注: WBC为白细胞计数, LYM为淋巴细胞计数, PLT为血小板计数, TBil为总胆红素, DBil为直接胆红素, LDH为乳酸脱氢酶, ALT为丙氨酸转氨酶, SCr为肌酐, CRP为C-反应蛋白, IL-6为白细胞介素-6, CK为肌酸激酶

表4 2021年7月至9月扬州市新冠肺炎定点医院收治的重症新冠肺炎患者影响因素的多因素回归分析

指标	β 值	s_e	χ^2 值	df	P 值	OR 值	95%CI
CK	0.001	0.000	4.104	1.000	0.043	1.001	1.000 ~ 1.001
IL-6	0.006	0.002	9.377	1.000	0.002	1.006	1.002 ~ 1.010
年龄>60岁	1.303	0.413	9.932	1.000	0.002	3.681	1.637 ~ 8.278
SCr	0.019	0.006	9.033	1.000	0.003	1.020	1.007 ~ 1.033
PLT	-0.008	0.003	6.053	1.000	0.014	0.992	0.986 ~ 0.998
常数	-3.586	0.806	19.773	1.000	0.000	0.028	

注: CK为肌酸激酶, IL-6为白细胞介素-6, SCr为肌酐, PLT为血小板计数, OR为优势比, 95%CI为95%可信区间; 空白代表无此项

3 讨论

本研究中患者接种的疫苗为新冠灭活疫苗,也是大部分发展中国家接种的疫苗。在中国进行的1~2期临床试验结果表明,在接种第2剂疫苗14d后,疫苗在大多数患者体内是安全的,具有免疫原性^[3-4]。新冠灭活疫苗的3期临床试验正在巴西、智利、印度尼西亚和土耳其等国家进行。此前报道显示,不同地区的疗效差异较大(巴西为50.7%,印度尼西亚为65.3%,土耳其为91.3%)^[9-10]。在2021年7月江苏扬州地区暴发新冠病毒德尔塔变异株感染疫情前,疫苗接种对18岁以上人群全面开放,但是也有群众对疫苗接种态度犹豫不决^[11],所以造成发病人群接种情况不一致。本研究报道了新冠灭活疫苗在中国局部区域普通人群或已接受全面疫苗接种的人群中预防新冠病毒德尔塔变异株感染的有效性,以期坚定人们接种疫苗的信心。

本研究显示,完全接种2针疫苗患者感染德尔塔变异株病毒后发生重症的概率较未接种者明显降低。疫苗接种后,随着时间推移,3~6个月体内抗体水平逐渐降低,加之新冠病毒变异,会导致突破性感染。美国一项研究表明,1.9万名医护人员在接种完2针mRNA疫苗后,从3月至7月,由于抗体水平下降和德尔塔变异株病毒感染的新冠肺炎疫情暴发,mRNA疫苗在真实世界的有效率从93.9%降至65.5%,但是疫苗对于避免重症患者(重症监护病房(intensive care unit, ICU)住院)和造成死亡的保护力仍然非常高^[12]。智利一项对中国科兴疫苗的研究显示,在智利,完全接种2针疫苗的患者预防感染的有效率为65.9%,预防住院的有效率为87.5%,而预防重症(ICU住院)的有效率为90.3%,预防死亡有效率为86.3%^[13]。而巴西的研究表明,完全接种2针疫苗在预防“住院+重症+死亡”复合终点方面的有效率更是高达100%^[14]。同样本研究中

也有类似发现,完全接种2针疫苗患者较未接种患者重症比例显著降低,虽然整体病死率均为0,但是重症患者住ICU时间更长,花费更大,极大地消耗了医疗资源,完全接种2针疫苗既能避免病情加重又能节约医疗资源和成本,更具有保护性^[15]。虽然大多数研究表明,年龄越大,重症发生率越高,但科兴疫苗在智利的研究显示,疫苗对年龄>60岁人群的防护能力与整体人群相似^[13]。而本研究显示,年龄>60岁的患者发生重症的风险更高,与以往研究结果不尽相同,原因可能与高龄患者的基础免疫状况较差、基础疾病较多;疫苗接种依从性差,接种率低;入院前疫苗接种时间有关(刚接种后机体免疫力强,随着时间延长疫苗保护能力下降)。本研究中未统计患者的基础疾病、免疫功能和疫苗接种时间,为本研究的缺陷。

完全接种2针疫苗能显著降低新冠肺炎患者的炎症反应指标水平,改善凝血,减轻器官损害。重型、危重型新冠肺炎患者体内存在炎症因子水平的上调。Huang等^[16]和陈蕾等^[17]研究均显示,与非ICU患者比较,入住ICU的患者血浆炎症因子水平更高,说明该类患者很可能存在细胞因子风暴。同样,本研究显示,重症患者CRP、LDH等水平显著高于非重症患者,说明细胞因子风暴会引起过激的免疫反应和免疫调控网络失衡,最终导致病情进展加重甚至出现多器官功能衰竭,本研究中表现为重症患者LYM、PLT水平降低,DBil、SCr、CK水平升高。90%的新冠肺炎患者存在凝血异常,表现为D-二聚体水平升高,说明体内存在高凝状态和继发性纤维蛋白溶解亢进,是急性血栓形成的敏感标志物,D-二聚体水平升高与病死率增加密切相关^[18]。由于凝血激活以及炎症反应,还会导致血小板生成减少、消耗增加,PLT降低与生存率降低显著相关^[19]。回归分析显示,年龄更可能是发展成重症病例的高危因素,本研究显示,年龄越大疫苗接种率越低,病情越重,表现为炎症指标水平升高、器官损害严重。可能由于年龄、炎症指标和疫苗接种情况之间的叠加效应,导致回归分析中疫苗接种的保护作用削弱。

有研究表明,之前感染过新冠病毒的患者接种1针疫苗后的IgG以及中和抗体水平明显高于以前未感染的接种疫苗患者^[20]。而感染过新冠病毒的患者接种1针疫苗后产生的抗体反应与未感染患者接种2针疫苗类似^[21]。这就能解释本研究中,与未接种疫苗和接种1针疫苗患者比较,完全接种2针

疫苗患者入院后血清抗体水平明显增加,具有一定保护作用。本研究未能直接测定中和抗体水平,但是有研究表明 IgG 抗体水平与中和抗体滴度高度相关^[22]。此外还有研究表明,抗体(特别是中和抗体)水平越高,出现突破性感染的可能性越小^[23];即使出现突破性感染,与未接种组比较,疫苗接种组抗体水平在疾病早期均保持较高水平,起到一定保护作用,可防止病情进展加重转变为重症。本研究中接种 2 针组与接种 1 针组抗体水平差异不明显,不排除与患者疫苗接种时间不同有关。

在 IgG 变化方面,疫苗接种患者住院 1~14 d IgG 整体水平均高于未接种疫苗患者,考虑与疫苗接种后体内存在免疫记忆有关^[24],再次感染新冠病毒后,体内记忆淋巴细胞被激活,在短时间内迅速产生 IgG 抗体发挥保护作用,而未接种疫苗患者的结果则与既往各项新冠病毒抗体的研究结果相同^[25-26],病程 3 周左右 IgG 抗体水平才逐渐升高至与接种患者相当水平。未接种疫苗患者的 IgM 抗体滴度峰值较接种疫苗患者有延迟,可能提示未接种患者病程更长,病情更迁延。

德尔塔病毒不仅免疫逃逸能力强,而且传播和复制能力更强,疾病潜伏期缩短^[27],平均潜伏期为 4.4 d。可能是记忆 B 细胞无足够时间产生应答来阻止感染,而当体内的抗体水平较高时则更具有保护作用。所以对于潜伏期较短的病毒,免疫记忆可能无法保护我们避免感染,也无法通过疫苗接种达到持久保护的目的,所以解决问题的根本办法是不断进行加强接种,使得抗体水平始终维持在保护阈值之上,这就是目前要进行加强针接种的主要原因。

总之,在新冠病毒德尔塔变异株感染的患者中,与未接种疫苗患者相比,完全接种 2 针新冠灭活疫苗患者 IL-6、SCr、CK、D-二聚体水平显著降低,PLT、LYM 水平及 IgG 抗体滴度更高,不易发展为重症,说明完全接种 2 针疫苗对人体更具有保护作用。

利益冲突 所有作者均声明不存在利益冲突

参考文献

[1] Dong ES, Du HR, Gardner L. An interactive web-based dashboard to track COVID-19 in real time [J]. *Lancet Infect Dis*, 2020, 20 (5): 533-534. DOI: 10.1016/S1473-3099(20)30120-1.

[2] Wiersinga WJ, Rhodes A, Cheng AC, et al. Pathophysiology, transmission, diagnosis, and treatment of coronavirus disease 2019 (COVID-19): a review [J]. *JAMA*, 2020, 324 (8): 782-793. DOI: 10.1001/jama.2020.12839.

[3] Zhang YJ, Zeng G, Pan HX, et al. Safety, tolerability, and immunogenicity of an inactivated SARS-CoV-2 vaccine in healthy adults aged 18-59 years: a randomised, double-blind, placebo-controlled, phase 1/2 clinical trial [J]. *Lancet Infect Dis*, 2021, 21 (2): 181-192. DOI: 10.1016/S1473-3099(20)30843-4.

[4] Wu ZW, Hu YL, Xu M, et al. Safety, tolerability, and immunogenicity of an inactivated SARS-CoV-2 vaccine (CoronaVac) in healthy

adults aged 60 years and older: a randomised, double-blind, placebo-controlled, phase 1/2 clinical trial [J]. *Lancet Infect Dis*, 2021, 21 (6): 803-812. DOI: 10.1016/S1473-3099(20)30987-7.

[5] Polack FP, Thomas SJ, Kitchin N, et al. Safety and efficacy of the BNT162b2 mRNA Covid-19 vaccine [J]. *N Engl J Med*, 2020, 383 (27): 2603-2615. DOI: 10.1056/NEJMoa2034577.

[6] 陈沐, 周圆明, 彭辉, 等. 接种灭活疫苗后的境外输入性新冠肺炎患者临床特征 [J]. *中国感染控制杂志*, 2021, 20 (7): 586-591. DOI: 10.12138/j.issn.1671-9638.20211352.

[7] Bergwerk M, Gonen T, Lustig Y, et al. Covid-19 breakthrough infections in vaccinated health care workers [J]. *N Engl J Med*, 2021, 385 (16): 1474-1484. DOI: 10.1056/NEJMoa2109072.

[8] 国家卫生健康委员会. 新型冠状病毒肺炎诊疗方案(试行第八版)[J]. (2020-08-19) [2020-09-15]. <http://www.nhc.gov.cn/xcs/zhengcwj/202008/0a7bdf12bd4b46e5bd28ca79a7f5e5a.shtml>.

[9] Baraniuk C. What do we know about China's covid-19 vaccines? [J]. *BMJ*, 2021, 373: n912. DOI: 10.1136/bmj.n912.

[10] Tanriover MD, Doganay HL, Akova M, et al. Efficacy and safety of an inactivated whole-virion SARS-CoV-2 vaccine (CoronaVac): interim results of a double-blind, randomised, placebo-controlled, phase 3 trial in Turkey [J]. *Lancet*, 2021, 398 (10296): 213-222. DOI: 10.1016/S0140-6736(21)01429-X.

[11] Wang JL, Ji QQ, Dong SH, et al. Factors influencing vaccine hesitancy in China: a qualitative study [J]. *Vaccines (Basel)*, 2021, 9 (11): 1291. DOI: 10.3390/vaccines9111291.

[12] Keehner J, Horton LE, Binkin NJ, et al. Resurgence of SARS-CoV-2 infection in a highly vaccinated health system workforce [J]. *N Engl J Med*, 2021, 385 (14): 1330-1332. DOI: 10.1056/NEJMc2112981.

[13] Jara A, Undurraga EA, González C, et al. Effectiveness of an inactivated SARS-CoV-2 vaccine in Chile [J]. *N Engl J Med*, 2021, 385 (10): 875-884. DOI: 10.1056/NEJMoa2107715.

[14] Palacios R, Patiño EG, de Oliveira Pirelli R, et al. Double-blind, randomized, placebo-controlled phase III clinical trial to evaluate the efficacy and safety of treating healthcare professionals with the adsorbed COVID-19 (inactivated) vaccine manufactured by sinovac-PROFISCOV: a structured summary of a study protocol for a randomised controlled trial [J]. *Trials*, 2020, 21 (1): 853. DOI: 10.1186/s13063-020-04775-4.

[15] 中国研究型医院学会危重医学专业委员会 中国研究型医院学会危重医学专委会青年委员会. 重型和危重型新型冠状病毒肺炎诊断和治疗专家共识(修订版)[J]. *中华危重病急救医学*, 2020, 32 (3): 269-274. DOI: 10.3760/cma.j.cn121430-20200218-00188.

[16] 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.

[17] 陈蕾, 刘辉国, 刘威, 等. 2019 新型冠状病毒肺炎 29 例临床特征分析 [J]. *中华结核和呼吸杂志*, 2020, 43 (3): 203-208. DOI: 10.3760/cma.j.issn.1001-0939.2020.03.013.

[18] 许莹, 钱雅君, 顾勤, 等. 新型冠状病毒肺炎患者 D-二聚体与炎症因子和器官功能的关系探讨 [J]. *中华危重病急救医学*, 2020, 32 (5): 559-563. DOI: 10.3760/cma.j.cn121430-20200414-00518.

[19] Bao CQ, Tao XD, Cui W, et al. SARS-CoV-2 induced thrombocytopenia as an important biomarker significantly correlated with abnormal coagulation function, increased intravascular blood clot risk and mortality in COVID-19 patients [J]. *Exp Hematol Oncol*, 2020, 9: 16. DOI: 10.1186/s40164-020-00172-4.

[20] Anichini G, Terrosi C, Gandolfo C, et al. SARS-CoV-2 antibody response in persons with past natural infection [J]. *N Engl J Med*, 2021, 385 (1): 90-92. DOI: 10.1056/NEJMoa2103825.

[21] Krammer F, Srivastava K, Alshammary H, et al. Antibody responses in seropositive persons after a single dose of SARS-CoV-2 mRNA vaccine [J]. *N Engl J Med*, 2021, 384 (14): 1372-1374. DOI: 10.1056/NEJMc2101667.

[22] Levin EG, Lustig Y, Cohen C, et al. Waning immune humoral response to BNT162b2 Covid-19 vaccine over 6 months [J]. *N Engl J Med*, 2021, 385 (24): e84. DOI: 10.1056/NEJMoa2114583.

[23] Lumley SF, O'Donnell D, Stoesser NE, et al. Antibody status and incidence of SARS-CoV-2 infection in health care workers [J]. *N Engl J Med*, 2021, 384 (6): 533-540. DOI: 10.1056/NEJMoa2034545.

[24] 吴长有. 免疫记忆与疫苗研究开发 [J]. *中国免疫学杂志*, 2005, 21 (1): 4-7.

[25] Li KN, Huang B, Wu M, et al. Dynamic changes in anti-SARS-CoV-2 antibodies during SARS-CoV-2 infection and recovery from COVID-19 [J]. *Nat Commun*, 2020, 11 (1): 6044. DOI: 10.1038/s41467-020-19943-y.

[26] Liu CM, Yu XQ, Gao CM, et al. Characterization of antibody responses to SARS-CoV-2 in convalescent COVID-19 patients [J]. *J Med Virol*, 2021, 93 (4): 2227-2233. DOI: 10.1002/jmv.26646.

[27] 任胜勇, 王兴伟, 赵霞飞, 等. 德尔塔新冠病毒变异株的特点及防控对策 [J]. *中华危重病急救医学*, 2021, 33 (9): 1141-1144. DOI: 10.3760/cma.j.cn121430-20210809-01156.

(收稿日期: 2022-03-18)