

新型冠状病毒二次感染与免疫力相关性分析的研究进展

郭佳宜^{1*}, 王统^{2*}, 时耿林³, 孙银恒⁴, 欧洋⁴, 李雪³, 付强^{3#}

¹滨州医学院第一临床医学院, 山东 烟台

²滨州医学院卫生管理学院, 山东 烟台

³滨州医学院药学院, 山东 烟台

⁴滨州医学院特殊教育与康复学院, 山东 烟台

收稿日期: 2024年4月29日; 录用日期: 2024年5月21日; 发布日期: 2024年5月31日

摘要

由新型冠状病毒(SARS-CoV-2)引发的COVID-19在全球范围内持续肆虐, 严重威胁公共卫生安全。本文从二次感染概述、免疫力与二次感染的相关性、疫苗开发和策略调整、未来研究方向及挑战等方面进行综述, 以期为进一步感染预防、疫情防控策略制定及疫苗开发提供参考。

关键词

新型冠状病毒(SARS-CoV-2), 免疫力, 二次感染, 抗体, 疫苗开发

Research Progress on the Correlation Analysis between Reinfections of SARS-CoV-2 and Immunity

Jiayi Guo^{1*}, Tong Wang^{2*}, Genglin Shi³, Yinheng Sun⁴, Yang Ou⁴, Xue Li³, Qiang Fu^{3#}

¹The First School of Clinical Medicine of Binzhou Medical University, Yantai Shandong

²School of Health Management, Binzhou Medical University, Yantai Shandong

³School of Pharmacy, Binzhou Medical University, Yantai Shandong

⁴School of Special Education and Rehabilitation, Binzhou Medical University, Yantai Shandong

Received: Apr. 29th, 2024; accepted: May 21st, 2024; published: May 31st, 2024

*共一作者。

#通讯作者。

文章引用: 郭佳宜, 王统, 时耿林, 孙银恒, 欧洋, 李雪, 付强. 新型冠状病毒二次感染与免疫力相关性分析的研究进展[J]. 临床医学进展, 2024, 14(5): 2354-2363. DOI: 10.12677/acm.2024.1451694

Abstract

The COVID-19 pandemic, caused by SARS-CoV-2, continues to rampage worldwide, posing a grave threat to public health security. This article provides a comprehensive review on reinfections, the correlation between immunity and reinfections, the development of vaccines and strategy adjustments, and future research directions and challenges, aiming to provide insights for the prevention of reinfection, development of epidemic prevention and control strategies, and vaccine development.

Keywords

SARS-CoV-2, Immunity, Reinfection, Antibodies, Vaccine Development

Copyright © 2024 by author(s) and Hans Publishers Inc.

This work is licensed under the Creative Commons Attribution International License (CC BY 4.0).

<http://creativecommons.org/licenses/by/4.0/>



Open Access

1. 前言

2019 年年底, 人类发现新型冠状病毒(SARS-CoV-2)感染事件, 疫情已经持续四年多时间, 至今仍未见平息。据世界卫生组织统计, 截至 2024 年 3 月, 全球已累计报告超过 7.7 亿例确诊病例和 703 万例死亡病例, 但实际数字被认为更高[1] [2]。有研究表明, 重复感染新冠病毒会显著增加死亡和后遗症风险[3]。因此, 深入了解 SARS-CoV-2 二次感染与免疫力之间的复杂关系变得愈发重要。通过综合分析近四年的研究, 旨在阐明影响二次感染的因素以及免疫力在预防和控制 COVID-19 方面的作用, 加深对 SARS-CoV-2 二次感染与免疫力相关性的认识, 以期期为完善预防、控制和治疗策略提供参考。

2. SARS-CoV-2 二次感染概述

SAR-CoV-2 二次感染是指先前已经感染过该病毒的个体再次感染。定义标准通常包括先前确认的 SARS-CoV-2 感染、初始症状解决、新发症状或阳性测试三个部分, 即个体必须通过实验室检测(如逆转录聚合酶链反应(RT-PCR)或抗原检测)之前对 SARS-CoV-2 的阳性测试, 患者在二次感染发生前应完全从初次 SARS-CoV-2 感染的症状中恢复, 在初次感染解决后出现与 COVID-19 一致的新症状或 SARS-CoV-2 的阳性测试结果, 表明有二次感染的情况[4] [5] [6] [7]。

3. 免疫力与二次感染的相关性

3.1. 抗体持久性及其对预防二次感染的保护作用

研究表明, SARS-CoV-2 感染后体内产生的抗体能够在一定程度上保护人体免受再次感染。英国生物银行(UK Biobank)的一项研究追踪了超过 20,000 名参与者, 发现在感染后的前 6 个月内, 有约 92% 的个体在 150 至 180 天后仍能检测到 IgG-S (针对 SARS-CoV-2 病毒棘突蛋白的免疫球蛋白 G)抗体。这项研究的后续阶段。显示, 在感染后的 18 个月内, IgG-N (针对病毒核衣壳蛋白的免疫球蛋白 G)抗体的检出率从最初的 92% 逐渐降低至 72% [8]。《柳叶刀》最新发表了英格兰一项大规模人群的二次感染研究, 表明自然感染后的抗体阳性能够至少预防 84% 的二次感染, 尤其是有症状感染[9]。美国国立卫生研究院(NIH)的一项研究指出, 拥有 SARS-CoV-2 抗体的个体在随后的几个月内重新测试 COVID-19 阳性的几率

大大降低。在抗体测试后 90 天或更长时间内, 只有 0.3% 的抗体阳性个体重新测试呈阳性, 这一比率比没有抗体的个体低 10 倍[10]。这表明, 即便随时间推移抗体水平有所下降, 免疫细胞仍可提供对病毒的保护。

3.2. 疫苗诱发的免疫对二次感染的影响

3.2.1. 降低再感染率和二次感染的严重程度

研究表明, 接种疫苗可以显著降低二次感染的风险, 包括原发性和继发性感染[11]。全程接种 COVID-19 疫苗的个体再次感染的可能性较未接种疫苗或仅接种部分疫苗的个体要低, 并且症状更轻微, 住院及死亡的风险也更低[12] [13] [14]。

3.2.2. 对传播的影响

有证据表明, 接种疫苗的个体感染后往往具有较低的病毒载量和较短的传染期, 从而减少 SARS-CoV-2 的传播。图 1 结果表明, 接种疫苗和未接种疫苗的个体均可发生再感染。通过对疫苗接种状态的再感染分析, 可以发现疫苗诱导的免疫可能更有效地减少再感染的发生, 这表明在研究人群中接种疫苗的个体再感染的比例相对较低[11]。

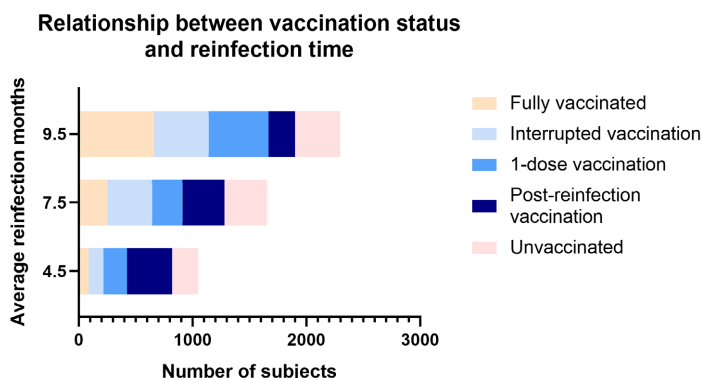


Figure 1. Statistical analysis of the duration of SARS-CoV-2 reinfection among a cohort of 5000 individuals under various vaccination regimens
图 1. 5000 例不同疫苗接种状态下人群的再感染月数统计

3.3. 变异株对二次感染的影响

3.3.1. 变异株的出现及特征

研究表明, 新冠病毒可以通过点突变或多个突变形成免疫逃逸突变株, 影响其表面的刺突蛋白, 从而使它们对感染或疫苗接种产生的抗体识别力降低[15]。Markov PV 等[16]提出了值得关注的 SARS-CoV-2 变异株(VOCs)出现的三个假说, 包括缺乏足够基因组监测、病毒在动物群体中获得适应性变化、宿主慢性感染使病毒获得适应免疫反应的变化。

3.3.2. 对免疫逃逸及突破感染的影响

研究表明, 某些新冠病毒的免疫逃逸突变株能够降低抗体的中和活性[15], 并影响 T 细胞应答, 导致 T 细胞的识别和攻击能力减弱[17], 从而降低免疫系统的抵抗力。免疫逃逸突变株可能表现出更强的传染性, 因为其对免疫系统的逃避特征让它们更容易在人群中传播[18]。

3.3.3. 疫苗的保护效果

一些研究指出, 部分免疫逃逸突变株对现有疫苗的保护效果会降低, 但疫苗仍可提供一定的保护作用

用[19]。大多数疫苗诱导的 SARS-CoV-2 T 细胞对突变 S 蛋白的保守区域具有反应性, 甚至可以提供针对 VOC 的保护[20]。此外, 科学家们也在积极研究开发针对变异株的改良疫苗策略[21], 包括疫苗二次接种、合成突变株疫苗、多价疫苗和全面覆盖突变的疫苗等, 旨在增强疫苗对突变株的抗原识别和保护效果[22] [23]。

3.3.4. 流行状况及应对策略

免疫逃逸突变株对公共卫生的影响是另一个研究重点。一些免疫逃逸突变株已被发现在多个国家和地区广泛传播, 加大了疫情管控难度[18]。2024 年 3 月 1 日~3 月 31 日, 全国 31 个省(自治区、直辖市)及新疆生产建设兵团报送的本土病例感染的新冠病毒均为奥密克戎变异株, 涵盖 89 个进化分支, 主要流行株为 JN.1 系列变异株, 占比前三位的分别为 JN.1、JN.1.4 和 JN.1.1 [24]。为了有效应对免疫逃逸突变株的出现, 学者们在积极开展对变异株的监测和追踪, 并与全球各界分享数据和信息。这有助于制定相应的疫苗改良策略、调整疫苗接种计划以及优化疾病防控措施[18] [19] [21] [25]。

3.4. 宿主因素对二次感染的影响

新冠病毒感染人体后, 个体间存在显著不同的病程转归, 可表现为无症状感染、轻型肺炎、普通型肺炎、重型肺炎和危重型肺炎, 甚至死亡[26] [27]。机体感染新冠病毒后发生不同临床转归的原因, 可能是由于个体间的性别、年龄、基础疾病等因素存在差异造成的[28]。

3.4.1. 遗传因素

诸多遗传学研究已显示, 遗传易感基因在新冠病毒感染后的多样化临床转归过程中也发挥着重要的作用[29]。以全基因组关联研究(Genome-Wide Association Studies, GWAS)为代表的遗传关联研究方法, 已成功鉴定了多个与新冠肺炎相关的易感基因。此外, 宿主个体的基因组在免疫应答中起着重要作用。HLA (人类白细胞抗原)基因的多态性与特定病原体的易感性密切相关。

3.4.2. 性别

全球数据表明, 男性的新冠肺炎死亡率远高于女性, 其中 20~60 岁男性的新冠死亡率是同龄女性的 1.2~3 倍。研究人员发现, 14 个国家(地区)男性新冠死亡率均高于女性, 且发展中国家差异更大。就年龄组来看, 死亡率性别比(男/女)呈“倒 U”型, 劳动年龄人口的死亡率性别比高于其他年龄人口[30]。男性感染新冠肺炎后更易出现严重炎症反应, 肺部病灶的吸收也比女性更慢[31]。这可能与雌性动物比雄性动物更容易产生较强的免疫应答有关。

3.4.3. 年龄相关性差异

在不同年龄阶段, 个体对感染和免疫应答的反应存在差异。人群对 SARS-CoV-2 普遍易感, 但不同年龄段的人群感染的严重程度以及重症患者的比率有明显差异[32]。婴儿和老年人的免疫力通常较弱, 因此更容易受到感染的影响, 对于疫苗的免疫应答也不如年轻成人。流行病学研究发现, COVID-19 在≥65 岁和 45~64 岁的人群之间表现出高传播性, 15~44 岁的人群表现出相对较低的易感性, 10 岁以下儿童易感性最低。老年人是新冠病毒感染的高危人群, 重症发生率及病死率相对较高[33]。

3.4.4. 免疫活性及潜在健康状况

免疫活性是指免疫系统对外界病原体和异物的应对能力和活跃程度。有学者应用单细胞测序技术, 全面揭示了轻中型、重型新冠肺炎患者及其从发病期到康复期机体整体免疫学变化特征、机制和规律[34]。免疫系统的活跃程度受到潜在健康状况的影响。有研究发现, 患有慢性疾病如 2 型糖尿病、慢性阻塞性肺疾病、营养不良或免疫缺陷的个体更容易感染病原体, 并与新冠感染者院内死亡的发生关系密切[35]。

4. 疫苗开发和策略调整

4.1. 定制疫苗配方

针对特定人群, 如老年人、儿童和免疫系统受损个体定制疫苗的开发。这包括使用不同剂量、佐剂或疫苗平台, 可能在这些人群中引发更强或更持久的免疫反应。疫苗技术的新发展有助于提供针对 SARS-CoV-2 变异株和相关病毒的更广泛保护。基于 LAIV 载体的鼻内递送候选疫苗 dNS1-RBD 通过在呼吸道中诱导全面的局部免疫反应, 提供广泛、快速且持久的保护, 可能是一种非常有前景的疫苗, 填补了目前肌肉注射疫苗的空白[36]。

4.2. 变异株特异性疫苗

随着新型 SARS-CoV-2 变异株的出现, 对特异性变异株疫苗的需求变得更为强烈。使用基于 mRNA 的疫苗在对抗 SARS-CoV-2 中显示出巨大希望, 具有快速生产和对新出现的变异株的适应性。研究证实, mRNA 疫苗诱导产生中和抗体, 其滴度远高于自然感染诱导的抗体, 并可有效触发记忆性 B 细胞和 T 细胞反应的形成[37]。mRNA 疫苗、AZD1222 和 CoronaVac 可有效预防症状性 COVID-19 和 α 、 β 、 γ 或 Delta 变异株的严重感染[38]。此外, 科学家正在探索以重组蛋白为基础的疫苗和减毒活疫苗来解决不断出现的病毒变异[39]。

4.3. 增强剂量策略

如何基于个体风险因素和暴露以及社区传播水平来优化加强剂量是当前研究的热点之一。研究发现, 抗体滴度在最初的 2 次剂量后迅速下降, 但在加强疫苗接种后增强。加强疫苗接种对于中和当前流行的组粒变异尤其重要[37]。截至 2023 年 6 月, 全球已接种疫苗超过 130 亿剂, 但新冠疫苗加强针的接种率普遍过低, 全球仅有 55% 的年长群体接种了一剂加强针, 而这一比例在非洲更是只有 9%。对于高龄群体, 每 6~12 个月就需要接种一剂加强针[40]。尽管出现了罕见的严重不良反应, 但 COVID-19 疫苗接种的益处大于风险[38]。

4.4. 整合治疗方法

现有的 SARS-CoV-2 疫苗主要有灭活疫苗、减毒活疫苗、病毒载体疫苗、蛋白质亚基疫苗、RNA 疫苗、DNA 疫苗和病毒样颗粒疫苗等[41]。探讨将疫苗与新兴的治疗方法(如单克隆抗体)整合起来的作用, 以管理接种疫苗的个体中再感染或突破性感染。通过混合搭配接种、开发纳米颗粒疫苗等新疫苗、优化免疫佐剂等现有措施, 可提高疫苗的安全性和有效性[41]。

5. 未来发展方向及挑战

5.1. 未来发展方向

5.1.1. 纵向研究

进行长期纵向研究将为我们提供免疫和二次感染动态的重要信息。有研究表明, SARS-CoV-2 感染可导致循环 T、B、NK 细胞和单核细胞基因表达谱的长期改变[42]。持续监测人群, 包括感染后的康复过程, 有助于确定保护性免疫的持续时间和再感染的风险。这些研究应侧重于理解免疫衰减背后的机制, 以及记忆 B 细胞和 T 细胞在长期保护中的作用。

5.1.2. 免疫记忆

研究 SARS-CoV-2 感染后的免疫记忆发展至关重要。了解记忆 B 细胞和记忆 T 细胞等记忆免疫细胞

的持久性和功能性有助于评估自然感染或疫苗接种所提供的长期保护。目前尚不清楚 COVID-19 疫苗的保护作用究竟能持续多久, 但大多数人至少在 6 个月内都能得到强有力的保护, 有效降低了重症和死亡的发生风险[43]。

5.1.3. 变异株与免疫反应

最近三波 SARS-CoV-2 感染由优势变异株 Omicron (BA.1)、BA.2 和 BA.4/BA 引起[44]。研究不同变异株与免疫系统之间的相互作用可以指导开发特异性变异株疫苗或治疗干预措施。对免疫反应的长期监测将为人们提供有关再感染的潜在性、保护性免疫的持久性以及增强剂量疫苗的需求等方面的见解。

5.1.4. 个体化医学方法

探索个体免疫反应的差异及其对二次感染的影响可以为个体化治疗方法开辟道路。年龄、性别、基础健康状况和遗传因素等因素可影响免疫反应和对再感染的易感性[45]。识别这些因素及其影响可以指导个体化的治疗方法。

5.1.5. 免疫生物标志物

鉴定与二次感染相关的可靠的免疫生物标志物有助于风险评估和治疗决策。探索与重症疾病或对二次感染易感性相关的宿主免疫特征, 可以促进针对性干预或预测工具的开发, 并为公共卫生决策和疫苗开发提供信息[46]。

5.1.6. 地区差异和非药物干预措施(NPIs)的影响

研究不同区域的病毒暴露、人口密度和医疗资源及口罩、社交距离等非药物干预措施对免疫和再感染率的影响对于制定全球健康战略非常重要[47]。接种率较高的地区往往具有更好的总体免疫力, 能够有效抵抗 SARS-CoV-2 二次感染。佩戴口罩、保持社交距离和隔离等非药物干预措施可以减少 SARS-CoV-2 的传播, 从而降低暴露和感染的可能性。而人口密度较高、流动性较大的地区可能会因传播机会增加而使再感染率升高。

5.1.7. 预测建模

了解病毒的进化动力学对于推断其起源、了解其潜在的生物学机制如诱变免疫系统反应和重组、预测病毒变异以及疫苗和药物开发至关重要[48]。有必要建立先进的预测模型, 以评估疫苗对新出现变异株的效力。这需要流行病学家、数据科学家和病毒学家之间的合作。

5.1.8. “同一个健康”方针

关于 SARS-CoV-2 的起源, 越来越多的科学证据指向人畜共患起源以及通过野生动物养殖和野生动物贸易从野生动物向人类的溢出[49]。建议在未来的研究中纳入“同一个健康”方针, 考虑人类、动物和环境健康在如 SARS-CoV-2 这样的病毒传播和演变中的相互关联。该方针最近被定义为“旨在可持续地平衡和优化人类、动物和生态系统健康的综合统一方法[49], 为未来的研究提供了更广阔的前景。

5.1.9. 全球监测和数据共享

加强全球监测系统, 鼓励国家间强有力的数据共享, 以快速识别和应对新的变异株。研究表明, SARS-CoV-2 变异株的鉴定和分类主要依赖于部分或全基因组测序, SARS-CoV-2 基因组监测和测序的可获得性在各国之间存在显著差异, 45 个国家开展了高水平的常规基因组监测, 96 个国家开展了高水平的 SARS-CoV-2 测序。不同地区和收入群体发布的元数据在测序百分比、测序技术、周转时间和完整性方面存在显著的异质性[50]。加强全球监测和数据共享将促进更灵活和适应性更强的疫苗开发。

5.2. 挑战

深入解析 SARS-CoV-2 二次感染与免疫力的相关性面临着一些挑战。一是免疫反应的复杂性。揭示病毒因素、宿主免疫反应和易感性之间错综复杂的相互作用需要精细的研究设计和综合性的数据分析。二是长期数据的有限性。由于 SARS-CoV-2 相对较新, 关于免疫和二次感染的长期数据还较有限。持续收集和分析长期数据对于评估免疫持久性和长期再感染风险至关重要。三是新出现的变异株[51]。有研究表明, BQ.1、BQ.1.1、XBB 和 XBB.1 是迄今为止最耐药的变异株[52]。研究这些变异株如何影响免疫反应以及其逃避既有免疫保护的潜力需要持续的监测和研究工作[53]。四是伦理考虑。在该领域开展研究时必须注重伦理考虑, 包括隐私保护、知情同意和研究资源的公平获取。遵守伦理指南对于维护公众信任和保证研究的负责执行至关重要[54]。解决这些挑战需要临床医生、免疫学家、流行病学家、遗传学家和数据科学家等多学科研究人员的通力合作, 采用先进的研究方法并推动数据共享。

6. 总结与展望

对 SARS-CoV-2 二次感染与免疫力相关性的相关研究已提供了初步见解, 但也凸显了人体免疫系统与病毒互作的复杂性。关键发现表明, 免疫力无论是来源于自然感染还是疫苗接种, 在减轻二次感染的严重程度方面都起着至关重要的作用。不同人群的免疫反应的变异性、病毒突变的影响及免疫持续时间是当前研究中的核心主题。行政和监管部门应提前做出对病毒新变异株的防御准备工作[55]。

新冠病毒变异速度快, 优势毒株替换频率高, 不同毒株的传染性及致病性差异较大[56], 加大了解机体免疫机制的复杂性, 需要持续的监测和研究。此外, 疫苗对这些变异株的长期有效性和免疫记忆的动态需要进一步阐明。研究需要关注免疫受损人群, 因为他们更容易再次感染, 并可能表现出非典型的免疫反应。精确估计 SARS-CoV-2 再感染的频率和严重程度对于优化疫情防控和疫苗接种政策至关重要[57]。开发特异性强、灵敏度高、检测速度快的试剂盒将为大范围免疫筛查提供便利[58] [59]。

未来的研究应当优先进行纵向研究, 以跟踪免疫力的持久性, 深入研究 SARS-CoV-2 免疫反应的遗传基础, 并探索新型疫苗策略和治疗方法的有效性[60]。此外, 整合传染病学、免疫学、遗传学和流行病学等多学科将为 SARS-CoV-2 免疫机制和再感染研究提供便利。

弄清 SARS-CoV-2 免疫的复杂性及其对二次感染的影响仍然任重而道远。科学界必须保持敏捷, 针对新数据和新趋势采用创新研究策略。通过各国科学家的共同努力, 人类将在制定公共卫生政策、改善患者预后及最终控制 SARS-CoV-2 传播方面取得更多进步, 并有望提出应对 COVID-19 及未来大流行病所面临挑战的持久解决方案。

基金项目

滨州医学院大学生创新创业训练计划《新冠复阳与免疫力相关性分析》S202310440082。

参考文献

- [1] WHO (2024) Number of COVID-19 Cases Reported to WHO (Cumulative Total). <https://data.who.int/dashboards/covid19/cases?n=c>
- [2] WHO (2024) Number of COVID-19 Deaths Reported to WHO (Cumulative Total). <https://data.who.int/dashboards/covid19/deaths?n=c>
- [3] Bowe, B., Xie, Y. and Al-Aly, Z. (2022) Acute and Postacute Sequelae Associated with SARS-CoV-2 Reinfection. *Nature Medicine*, **28**, 2398-2405. <https://doi.org/10.1038/s41591-022-02051-3>
- [4] Batisse, D., Benech, N., Botelho-Nevers, E., *et al.* (2020) Clinical Recurrences of COVID-19 Symptoms after Recovery: Viral Relapse, Reinfection or Inflammatory Rebound? *Journal of Infection*, **81**, 816-846.
- [5] Hansen, C.H., Michlmayr, D., Gubbels, S.M., *et al.* (2021) Assessment of Protection against Reinfection with SARS-CoV-2

- among 4 Million PCR-Tested Individuals in Denmark in 2020: A Population-Level Observational Study. *The Lancet*, **397**, 1204-1212. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(21\)00575-4](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(21)00575-4)
- [6] Anka, A.U., Tahir, M.I., Abubakar, S.D., *et al.* (2020) Coronavirus Disease 2019 (COVID-19): An Overview of the Immunopathology, Serological Diagnosis and Management. *Scandinavian Journal of Immunology*, **93**, e12998. <https://doi.org/10.1111/sji.12998>
- [7] Tillett, R.L., Sevinsky, J.R., Hartley, P.D., *et al.* (2021) Genomic Evidence for Reinfection with SARS-CoV-2: A Case Study. *The Lancet Infectious Diseases*, **21**, 52-58. [https://doi.org/10.1016/S1473-3099\(20\)30764-7](https://doi.org/10.1016/S1473-3099(20)30764-7)
- [8] Bešević, J., Lacey, B., Callen, H., *et al.* (2024) Persistence of SARS-CoV-2 Antibodies over 18 Months Following Infection: UK Biobank COVID-19 Serology Study. *Journal of Epidemiology and Community Health*, **78**, 105-108. <https://doi.org/10.1136/jech-2023-220569>
- [9] 新冠二次感染更可能无症状? 《柳叶刀》发表大规模医护人员研究[Z/OL]. https://www.chinacdc.cn/gwxx/202104/t20210422_229974.html
- [10] Bailie, C.R., Tseng, Y.Y., Carolan, L., *et al.* (2022) Trend in Sensitivity of Severe Acute Respiratory Syndrome Coronavirus 2 (SARS-CoV-2) Serology One Year after Mild and Asymptomatic Coronavirus Disease 2019 (COVID-19): Unpacking Potential Bias in Seroprevalence Studies. *Clinical Infectious Diseases*, **75**, E357-E360. <https://doi.org/10.1093/cid/ciac020>
- [11] Almadhi, M., Alsayyad, A.S., Conroy, R., *et al.* (2022) Epidemiological Assessment of SARS-CoV-2 Reinfection. *International Journal of Infectious Diseases*, **123**, 9-16. <https://doi.org/10.1016/j.ijid.2022.07.075>
- [12] Hall, V.J., Foulkes, S., Saei, A., *et al.* (2021) COVID-19 Vaccine Coverage in Health-Care Workers in England and Effectiveness of BNT162b2 mRNA Vaccine against Infection (SIREN): A Prospective, Multicentre, Cohort Study. *The Lancet*, **397**, 1725-1735. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(21\)00790-X](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(21)00790-X)
- [13] Tartof, S.Y., Slezak, J.M., Fischer, H., *et al.* (2021) Effectiveness of mRNA BNT162b2 COVID-19 Vaccine up to 6 Months in a Large Integrated Health System in the USA: A Retrospective Cohort Study. *The Lancet*, **398**, 1407-1416. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(21\)02183-8](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(21)02183-8)
- [14] Cromer, D., Juno, J.A., Khoury, D., *et al.* (2021) Prospects for Durable Immune Control of SARS-CoV-2 and Prevention of Reinfection. *Nature Reviews Immunology*, **21**, 395-404. <https://doi.org/10.1038/s41577-021-00550-x>
- [15] Hacısuleyman, E., Hale, C., Saito, Y., *et al.* (2021) Vaccine Breakthrough Infections with SARS-CoV-2 Variants. *New England Journal of Medicine*, **384**, 2212-2218. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa2105000>
- [16] Markov, P.V., Ghafari, M., Beer, M., *et al.* (2023) The Evolution of SARS-CoV-2. *Nature Reviews Microbiology*, **21**, 361-379. <https://doi.org/10.1038/s41579-023-00878-2>
- [17] 卓家同. 新型冠状病毒疫苗激发 T 淋巴细胞免疫作用的优势探讨[J]. 上海预防医学, 2024, 36(4): 409-414.
- [18] 史庆丰, 高晓东, 胡必杰. Delta 新冠病毒变异株的特性及流行现状与防控研究进展[J]. 中华医院感染学杂志, 2021, 31(24): 3703-3707.
- [19] 朱瑶, 韦意娜, 孙畅, 等. 新型冠状病毒肺炎疫苗接种研究进展[J]. 预防医学, 2021, 33(2): 143-148.
- [20] Primorac, D., Vrdoljak, K., Brlek, P., *et al.* (2022) Adaptive Immune Responses and Immunity to SARS-CoV-2. *Frontiers in Immunology*, **13**, Article ID: 848582. <https://doi.org/10.3389/fimmu.2022.848582>
- [21] 王勋, 王鹏飞. 应对新冠病毒突变株的疫苗研究进展[J]. 张江科技评论, 2021(6): 35-37.
- [22] 汪宏波, 张进祥. 新型冠状病毒灭活疫苗接种医疗保障专家共识(2021 版) [J]. 医药导报, 2021, 40(9): 1169-1175.
- [23] Tregoning, J.S., Flight, K.E., Higham, S.L., *et al.* (2021) Progress of the COVID-19 Vaccine Effort: Viruses, Vaccines and Variants versus Efficacy, Effectiveness and Escape. *Nature Reviews Immunology*, **21**, 626-636. <https://doi.org/10.1038/s41577-021-00592-1>
- [24] 中国疾病预防控制中心. 全国新型冠状病毒感染疫情情况[Z/OL]. 2024. https://www.chinacdc.cn/jkzt/crb/zl/szkb_11803/jszl_13141/202404/t20240410_276046.html, 2024-04-26.
- [25] 陈恩富. 疫苗时代新型冠状病毒肺炎疫情防控策略[J]. 预防医学, 2021, 33(3): 221-225.
- [26] Huang, C., Wang, Y., Li, X., *et al.* (2020) Clinical Features of Patients Infected with 2019 Novel Coronavirus in Wuhan, China. *The Lancet*, **395**, 497-506. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(20\)30183-5](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(20)30183-5)
- [27] Wu, Z. and McGoogan, J.M. (2020) Characteristics of and Important Lessons from the Coronavirus Disease 2019 (COVID-19) Outbreak in China: Summary of a Report of 72 314 Cases from the Chinese Center for Disease Control and Prevention. *JAMA*, **323**, 1239-1242. <https://doi.org/10.1001/jama.2020.2648>
- [28] Zhang, X., Tan, Y., Ling, Y., *et al.* (2020) Viral and Host Factors Related to the Clinical Outcome of COVID-19. *Nature*, **583**, 437-440. <https://doi.org/10.1038/s41586-020-2355-0>
- [29] 李元丰, 吴天准, 陈顺琦, 等. 新冠肺炎遗传易感基因的研究进展[J]. 遗传, 2023, 45(11): 963-975.

- [30] 杜婷婷. 劳动年龄人口新冠肺炎死亡率的性别差异研究[D]: [硕士学位论文]. 成都: 西南财经大学, 2022.
- [31] 熊金蓉, 朱耀国, 刘胜军, 等. 不同性别新型冠状病毒肺炎患者临床特征的比较[J]. 武汉大学学报(医学版), 2021, 42(1): 15-18.
- [32] Goldstein, E., Lipsitch, M. and Cevik, M. (2021) On the Effect of Age on the Transmission of SARS-CoV-2 in Households, Schools, and the Community. *The Journal of Infectious Diseases*, **223**, 362-369. <https://doi.org/10.1093/infdis/jiaa691>
- [33] 牛翊霖, 张纯, 曹雯煜, 等. 年龄因素对新型冠状病毒易感性的影响[J]. 新发传染病电子杂志, 2022, 7(3): 19-24.
- [34] Zhang, J.-Y., Wang, X.-M., Xing, X., et al. (2020) Single-Cell Landscape of Immunological Responses in Patients with COVID-19. *Nature Immunology*, **21**, 1107-1118. <https://doi.org/10.1038/s41590-020-0762-x>
- [35] 戴靖榕, 肖宝, 李霖, 等. 影响老年新型冠状病毒感染患者院内死亡的因素及风险预测模型的构建[J]. 基础医学与临床, 2024, 44(1): 92-97.
- [36] Chen, J., Wang, P., Yuan, L., et al. (2022) A Live Attenuated Virus-Based Intranasal COVID-19 Vaccine Provides Rapid, Prolonged, and Broad Protection against SARS-CoV-2. *Science Bulletin*, **67**, 1372-1387. <https://doi.org/10.1016/j.scib.2022.05.018>
- [37] Monzon-Posadas, W.O., Zorn, J., Peters, K., et al. (2023) Longitudinal Monitoring of mRNA-Vaccine-Induced Immunity against SARS-CoV-2. *Frontiers in Immunology*, **14**, Article ID: 1066123. <https://doi.org/10.3389/fimmu.2023.1066123>
- [38] Fiolet, T., Kherabi, Y., MacDonald, C.-J., et al. (2022) Comparing COVID-19 Vaccines for Their Characteristics, Efficacy and Effectiveness against SARS-CoV-2 and Variants of Concern: A Narrative Review. *Clinical Microbiology and Infection*, **28**, 202-221. <https://doi.org/10.1016/j.cmi.2021.10.005>
- [39] Zhu, F., Zhuang, C., Chu, K., et al. (2022) Safety and Immunogenicity of a Live-Attenuated Influenza Virus Vector-Based Intranasal SARS-CoV-2 Vaccine in Adults: Randomised, Double-Blind, Placebo-Controlled, Phase 1 and 2 Trials. *The Lancet Respiratory Medicine*, **10**, 749-760. [https://doi.org/10.1016/S2213-2600\(22\)00131-X](https://doi.org/10.1016/S2213-2600(22)00131-X)
- [40] 联合国. 世卫组织: 新冠病毒传播与其他呼吸道疾病叠加, 各国需用好防治工具[Z/OL]. 2024. <https://news.un.org/zh/story/2024/01/1125712>, 2024-04-26.
- [41] Li, M., Wang, H., Tian, L., et al. (2022) COVID-19 Vaccine Development: Milestones, Lessons and Prospects. *Signal Transduction and Targeted Therapy*, **7**, Article No. 146. <https://doi.org/10.1038/s41392-022-00996-y>
- [42] Zhang, J.-Y., Whalley, J.P., Knight, J.C., et al. (2023) SARS-CoV-2 Infection Induces a Long-Lived Pro-Inflammatory Transcriptional Profile. *Genome Medicine*, **15**, Article No. 69. <https://doi.org/10.1186/s13073-023-01227-x>
- [43] WHO (2023) COVID-19 Advice for the Public: Getting Vaccinated. <https://www.who.int/zh/emergencies/diseases/novel-coronavirus-2019/covid-19-vaccines/advice>
- [44] Chen, J., Wang, R., Hozumi, Y., et al. (2022) Emerging Dominant SARS-CoV-2 Variants. *Journal of Chemical Information and Modeling*, **63**, 335-342. <https://doi.org/10.1021/acs.jcim.2c01352>
- [45] Nguyen, N.N., Nguyen, Y.N., Hoang, V.T., et al. (2023) SARS-CoV-2 Reinfection and Severity of the Disease: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Viruses*, **15**, Article No. 967. <https://doi.org/10.3390/v15040967>
- [46] Su, Y., Yuan, D., Chen, D.G., et al. (2022) Multiple Early Factors Anticipate Post-Acute COVID-19 Sequelae. *Cell*, **185**, 881-895.E820. <https://doi.org/10.1016/j.cell.2022.01.014>
- [47] Mollerup, A., Henriksen, M., Larsen, S.C., et al. (2021) Effect of PEP Flute Self-Care versus Usual Care in Early Covid-19: Non-Drug, Open Label, Randomised Controlled Trial in a Danish Community Setting. *BMJ*, **375**, e066952. <https://doi.org/10.2139/ssrn.3860326>
- [48] Levinstein Hallak, K. and Rosset, S. (2022) Statistical Modeling of SARS-CoV-2 Substitution Processes: Predicting the Next Variant. *Communications Biology*, **5**, Article No. 285. <https://doi.org/10.1038/s42003-022-03198-y>
- [49] Keusch, G.T., Amuasi, J.H., Anderson, D.E., et al. (2022) Pandemic Origins and a One Health Approach to Preparedness and Prevention: Solutions Based on SARS-CoV-2 and Other RNA Viruses. *Proceedings of the National Academy of Sciences*, **119**, e2202871119. <https://doi.org/10.1073/pnas.2202871119>
- [50] Chen, Z., Azman, A.S., Chen, X., et al. (2022) Global Landscape of SARS-CoV-2 Genomic Surveillance and Data Sharing. *Nature Genetics*, **54**, 499-507. <https://doi.org/10.1038/s41588-022-01033-y>
- [51] Araf, Y., Akter, F., Tang, Y.D., et al. (2022) Omicron Variant of SARS-CoV-2: Genomics, Transmissibility, and Responses to Current COVID-19 Vaccines. *Journal of Medical Virology*, **94**, 1825-1832. <https://doi.org/10.1002/jmv.27588>
- [52] Wang, Q., Iketani, S., Li, Z., et al. (2023) Alarming Antibody Evasion Properties of Rising SARS-CoV-2 BQ and XBB Subvariants. *Cell*, **186**, 279-286.E278. <https://doi.org/10.1016/j.cell.2022.12.018>
- [53] Carabelli, A.M., Peacock, T.P., Thorne, L.G., et al. (2023) SARS-CoV-2 Variant Biology: Immune Escape, Transmis-

- sion and Fitness. *Nature Reviews Microbiology*, **21**, 162-177. <https://doi.org/10.1038/s41579-022-00841-7>
- [54] Sulmasy, D.P. (2021) Are SARS-CoV-2 Human Challenge Trials Ethical? *JAMA Internal Medicine*, **181**, 1031-1032. <https://doi.org/10.1001/jamainternmed.2021.2614>
- [55] Gruell, H., Vanshyla, K., Weber, T., *et al.* (2022) Antibody-Mediated Neutralization of SARS-CoV-2. *Immunity*, **55**, 925-944. <https://doi.org/10.1016/j.immuni.2022.05.005>
- [56] 陈祺, 胡潇文, 黄兴成, 等. 新型冠状病毒肺炎长期健康损害的研究进展[J]. 病毒学报, 2023, 39(2): 509-516.
- [57] Flacco, M.E., Acuti Martellucci, C., Baccolini, V., *et al.* (2022) Risk of Reinfection and Disease after SARS-CoV-2 Primary Infection: Meta-Analysis. *European Journal of Clinical Investigation*, **52**, e13845. <https://doi.org/10.1111/eci.13845>
- [58] Yüce, M., Filiztekin, E. and Özkaya, K.G. (2021) COVID-19 Diagnosis—A Review of Current Methods. *Biosensors and Bioelectronics*, **172**, Article ID: 112752. <https://doi.org/10.1016/j.bios.2020.112752>
- [59] Ballouz, T., Menges, D., Anagnostopoulos, A., *et al.* (2023) Recovery and Symptom Trajectories up to Two Years after SARS-CoV-2 Infection: Population Based, Longitudinal Cohort Study. *British Medical Journal*, **381**, Article No. 14. <https://doi.org/10.1136/bmj-2022-074425>
- [60] Post, L., Marogi, E., Moss, C.B., *et al.* (2021) SARS-CoV-2 Surveillance in the Middle East and North Africa: Longitudinal Trend Analysis. *Journal of Medical Internet Research*, **23**, E25830. <https://doi.org/10.2196/25830>