

# 健康成年人接种两剂新型冠状病毒灭活疫苗后序贯加强免疫重组新型冠状病毒疫苗(CHO 细胞)的免疫原性和安全性研究

张尚孝<sup>1</sup>, 杨世龙<sup>2</sup>, 黄涛<sup>1</sup>, 钟再新<sup>2</sup>, 赵俊仕<sup>1</sup>, 李谔<sup>1</sup>, 戴德芳<sup>1</sup>, 胡春生<sup>1</sup>, 孙九峰<sup>3</sup>, 高立冬<sup>1</sup>

1. 湖南省疾病预防控制中心/中国医学科学院湖南新发传染病防治工作站, 湖南 长沙 410005;

2. 安徽智飞龙科马生物制药有限公司, 安徽 合肥 230088; 3. 广东省疾病预防控制中心广东省公共卫生研究院, 广东 广州 511430

**摘要:** **目的** 评价在接种两剂已上市新冠病毒灭活疫苗的人群中序贯加强免疫重组新型冠状病毒疫苗(CHO 细胞)后的免疫原性和安全性, 为制定新型冠状病毒疫苗的加强免疫策略提供科学依据。 **方法** 采用开放性试验设计, 筛选入组 360 例已接种两剂新冠病毒灭活疫苗 3~4 个月、6~8 个月、11~13 个月的 18 周岁及以上研究对象并接种 1 剂重组新型冠状病毒疫苗(CHO 细胞)。采集所有研究对象研究用疫苗接种前、接种后 14 d 血样, 用于体液免疫检测, 收集研究用疫苗接种后 1 个月内的所有不良事件。 **结果** 本研究入组 360 例研究对象, 按研究对象加强免疫与基础免疫间隔时间分 3 组(A 组 91~120 d, B 组 181~240 d, C 组 331~390 d), 各组 120 例, 无研究对象脱落。三组年龄均值分别为 38.13、40.22 和 45.73 岁, 各组间年龄差异有统计学意义( $F=13.516, P<0.001$ ), A、B 组差异无统计学意义( $P=0.168$ ), C 组和 A、B 组间差异均有统计学意义( $P<0.001$ )。三组 IgG GMC(几何平均浓度)免疫前分别为 4.81、4.23、2.12 AU/ml, 差异有统计学意义( $F=10.054, P<0.001$ ), C 组和 A、B 组间差异均有统计学意义( $P<0.001$ ), A、B 组间差异无统计学意义( $P=0.520$ ); 三组免疫后 IgG GMC 分别为 106.69、124.05、80.04 AU/ml, 差异无统计学意义( $F=2.028, P=0.133$ )。三组 IgG 抗体阳转率分别为 84.17%、87.50%、79.17%, 差异无统计学意义( $\chi^2=3.081, P=0.214$ )。免疫前血清针对 Delta 变异株和原型株不同组别的中和抗体滴度比较, 三组原型株中和抗体 GMT(几何平均滴度)为 1:2.18、1:2.18、1:2.19, 差异无统计学意义( $F=0.011, P=0.990$ ); 三组 Delta 变异株中和抗体 GMT 为 1:2.09、1:2.17、1:2.16, 差异无统计学意义( $F=0.378, P=0.686$ )。免疫后血清三组原型株中和抗体 GMT 为 1:31.09、1:34.90、1:21.98, 差异无统计学意义( $F=2.262, P=0.106$ ); 三组 Delta 变异株中和抗体 GMT 为 1:61.46、1:77.44、1:43.71, 差异无统计学意义( $F=2.105, P=0.123$ )。序贯加强免疫后血清对新型冠状病毒 Delta 变异株和原型株的中和抗体阳转率分别达到 82.78%、83.33%。三组 SARS-CoV-2 原型株中和抗体阳转率分别为 86.67%、87.50%、75.83%, 差异有统计学意义( $\chi^2=7.320, P=0.026$ ), 其中 C 组低于 A 组和 B 组; 三组 SARS-CoV-2 Delta 变异株中和抗体阳转率分别为 87.50%、84.17%、76.67%, 差异无统计学意义( $\chi^2=5.183, P=0.075$ )。发生不良事件人数为 124 人, 不良事件总体发生率为 34.44%。各组发生率分别为 35.83%、40.83% 和 26.67%, 差异无统计学意义( $\chi^2=5.487, P=0.064$ ), 所有研究对象出现的不良事件以接种部位不良事件为主, 主要表现为疫苗接种部位疼痛(23.89%); 全身不良事件主要表现为疲劳/乏力(6.94%), 未发生与疫苗接种有关的 SAEs。 **结论** 接种两剂新型冠状病毒灭活疫苗后序贯加强免疫重组新型冠状病毒疫苗(CHO 细胞)具有良好的免疫原性和安全性。较长间隔期的免疫前 IgG 和免疫后原型株中和抗体阳转率较低, 不同间隔期的免疫后 IgG、Delta 变异株和原型株中和抗体水平比较差异均无统计学意义, 建议基础免疫后 6~8 个月为最佳的接种间隔。

**关键词:** 新型冠状病毒疫苗; 加强免疫; 免疫原性; 成年人

中图分类号: R186 文献标识码: A 文章编号: 1006-3110(2022)04-0385-06 DOI: 10.3969/j.issn.1006-3110.2022.04.001

## Immunogenicity and safety of recombinant novel coronavirus vaccine (CHO cell) after two doses of inactivated SARS-CoV-2 vaccine in healthy adults

ZHANG Shang-xiao<sup>1</sup>, YANG Shi-long<sup>2</sup>, HUANG Tao<sup>1</sup>, ZHONG Zai-xin<sup>2</sup>, ZHAO Jun-shi<sup>1</sup>, LI Xu<sup>1</sup>, DAI De-fang<sup>1</sup>, HU Chun-sheng<sup>1</sup>, SUN Jiu-feng<sup>3</sup>, GAO Li-dong<sup>1</sup>

**基金项目:** 湖南省自然科学基金项目(2021JJ70011); 湖南省重点领域研发计划社会发展领域重点研发项目(2020SK3012 湖南省新型冠状病毒感染的肺炎疫情监测系统研究); 中国医学科学院中央级公益性科研院所基本科研业务费项目(2020HY320003 湖南省新冠病毒病原学及传播特性研究)

**作者简介:** 张尚孝(1990-), 女, 湖南益阳人, 硕士, 主管医师, 主要从事疫苗临床研究相关工作。杨世龙、黄涛同为第一作者。

**通信作者:** 高立冬, E-mail: gldlj@hotmail.com; 孙九峰, E-mail: sunjiuf@163.com。

1. Hunan Provincial Center for Disease Control and Prevention/Hunan Workstation for Emerging Infectious Disease Control and Prevention, Chinese Academy of Medical Sciences, Changsha, Hunan 410005, China;
2. Anhui Zhifei Longcom Biopharmaceutical Co., Ltd, Hefei, Anhui 230088, China;
3. Guangdong Provincial Institute of Public Health, Guangdong Provincial Center for Disease Control and Prevention, Guangzhou, Guangdong 511430, China

Author contributions: ZHANG Shang-xiao, YANG Shi-long and HUANG Tao contributed equally to this paper

Corresponding author: GAO Li-dong, E-mail: gldlj@hotmail.com; SUN Jiu-feng, E-mail: sunjiuf@163.com

**Abstract: Objective** To evaluate the immunogenicity and safety of recombinant novel coronavirus vaccine (CHO cell) after sequential immunization in population inoculated with two doses of inactivated SARS-CoV-2 vaccine so as to provide a scientific basis for formulating the enhanced immunization strategy of the SARS-CoV-2 vaccine. **Methods** Open experimental design was used to screen 360 subjects aged 18 and above who had been inoculated with two doses of new coronavirus inactivated vaccine for 3–4 months, 6–8 months, 11–13 months and one dose of recombinant novel coronavirus vaccine (CHO cell). Blood samples of all subjects before and 14 days after vaccination were collected for humoral immunity test, and all adverse events within one month after vaccination were collected. **Results** In this study, 360 subjects were divided into three groups according to the interval between fundamental immunity and booster (group A 91–120 days, group B 181–240 days, group C 331–390), 120 cases in each group, and no subject was dropped off. The mean age of the three groups was 38.13, 40.22 and 45.73 years, respectively, and the age difference among the groups was statistically significant ( $F=13.516$ ,  $P<0.001$ ). There was no significant difference between groups A and B ( $P=0.168$ ), but the difference between groups C and A, B was statistically significant (both  $P<0.001$ ). The IgG geometric mean concentration (GMC) of the three groups before booster immunization was 4.81 AU/ml, 4.23 AU/ml and 2.12 AU/ml, respectively, showing statistically significant differences ( $F=10.054$ ,  $P<0.001$ ). The differences between groups C and A, B were statistically significant (both  $P<0.001$ ), but no statistically significant difference was found between groups A and B ( $P=0.520$ ). The IgG GMC of the three groups after booster were 106.69 AU/ml, 124.05 AU/ml and 80.04 AU/ml, respectively, with no statistically significant difference ( $F=2.028$ ,  $P=0.133$ ). The positive conversion rates of IgG antibody in the three groups were 84.17%, 87.50% and 79.17%, respectively, and the difference was not statistically significant ( $\chi^2=3.081$ ,  $P=0.214$ ). Before booster immunization, the geometric mean titers (GMTs) of neutralizing antibodies in serum against prototype strains in the three groups were 1:2.18, 1:2.18 and 1:2.19, respectively, showing no statistically significant difference ( $F=0.011$ ,  $P=0.990$ ). The GMTs of neutralizing antibodies against delta mutant strains in the three groups were 1:2.09, 1:2.17 and 1:2.16, respectively, without statistically significant difference ( $F=0.378$ ,  $P=0.686$ ). After booster immunization, the GMTs of neutralizing antibodies in serum against prototype strains in the three groups were 1:31.09, 1:34.90 and 1:21.98, respectively, without statistically significant difference ( $F=2.262$ ,  $P=0.106$ ). The GMTs of neutralizing antibodies against delta mutant strains in the three groups were 1:61.46, 1:77.44 and 1:43.71, respectively, showing no statistically significant difference ( $F=2.105$ ,  $P=0.123$ ). After sequential immunization, the positive conversion rates of neutralizing antibodies in serum against delta mutant and prototype strains of new coronavirus reached 82.78% and 83.33%, respectively. The positive conversion rates of neutralizing antibody of SARS-CoV-2 prototype strains in the three groups were 86.67%, 87.50% and 75.83%, respectively, the difference was statistically significant ( $\chi^2=7.320$ ,  $P=0.026$ ), among which group C was lower than that in group A and group B. The positive conversion rate of neutralizing antibodies against SARS-CoV-2 delta variants in the three groups was 87.50%, 84.17% and 76.67%, respectively, with no significant difference ( $\chi^2=5.183$ ,  $P=0.075$ ). The number of adverse events was 124, and the overall incidence rate of adverse events was 34.44%. The incidence rates of adverse events in groups A, B and C were 35.83%, 40.83% and 26.67%, respectively, without statistically significant difference ( $\chi^2=5.487$ ,  $P=0.064$ ). The major adverse event found in all subjects occurred on vaccination site, with 23.89% of local pain. General adverse events mainly presented with fatigue or lacking of strength (6.94%). No serious adverse events (SAEs) related to vaccination occurred. **Conclusion** After inoculation of two doses of inactivated SARS-CoV-2 vaccine, a sequential booster with recombinant novel coronavirus vaccine (CHO cell) has good immunogenicity and safety. The antibody level of IgG before booster immunization and the seroconversion rate of neutralizing antibody against prototype strains after booster immunization were lower in group of longer interval between fundamental immunization and booster immunization. There was no significant difference in the neutralizing antibody levels of IgG, delta mutant and prototype strains among different intervals. Six to eight months is recommended as an optimal interval of booster after fundamental immunization.

**Keywords:** SARS-CoV-2 vaccine; booster immunization; immunogenicity; adult

2019 年底新型冠状病毒(severe acute respiratory syndrome coronavirus 2, SARS CoV-2)迅速席卷全球,对全球各地区人民的生命健康和社会的经济发展都带来巨大损失,世界卫生组织已宣布新冠疫情为全球大流行疫情。在全球范围内,截至欧洲时间 2021 年 11 月 29 日下午 5 点 05 分,世卫组织已接收报告了 260 867 011 例新冠肺炎确诊病例,包括 5 200 267 例死亡。疫苗是遏制新冠疫情的有效手段之一,截至 2021 年 11 月 28 日,已注射了 7 772 799 316 剂疫苗。目前我国已有 4 个新冠病毒疫苗获批附条件上市,2 个新冠病毒疫苗被列入世界卫生组织紧急使用清单。新冠疫苗的上市在很大程度上阻止了新冠病毒在人群中的进一步扩散和蔓延,但随着时间的推移,机体在接种疫苗后所产生的抗体滴度在逐渐降低,可能需要进行加强免疫来进一步巩固机体对新冠病毒的免疫。以往其他疫苗的应用经验,一般是使用同款疫苗(至少同技术路线)进行加强接种。但对于新冠疫苗有学者提出了使用不同技术路线的疫苗进行加强免疫探索的观点。目前,不同技术路线疫苗开展异源初免-加强的序贯免疫策略已成为新冠疫苗应用领域的一个重要研究方向。本研究旨在通过评价重组新型冠状病毒疫苗(CHO 细胞),在已完成 2 剂灭活新冠疫苗的 18 周岁及以上人群中进行加强免疫的免疫原性和安全性,探索使用不同技术路线的疫苗进行加强接种的可行性及最佳的接种间隔。本研究在目前 Delta 及其他新冠病毒变异株流行的背景下开展,希望能够为防控后续以变异株为主的疫情储备新的免疫方案及临床数据。

## 1 对象与方法

1.1 研究对象 选取 2021 年 9 月 6—16 日符合年龄为 18 周岁及以上、过去 3~4 个月、6~8 个月、11~13 个月内按免疫程序完成 2 剂新型冠状病毒灭活疫苗(Vero 细胞)接种、不是新型冠状病毒感染确诊病例或无症状感染者、无新型冠状病毒核酸检测阳性史、无 SARS 病毒患病史等条件的健康人群作为研究对象。

1.2 研究用疫苗 研究用疫苗为安徽智飞龙科马生物制药有限公司生产的重组新型冠状病毒疫苗(CHO 细胞)1.0 ml/瓶,每 1 次人用剂量为 0.5 ml,含重组 NCP-RBD 蛋白 25  $\mu$ g,上臂三角肌肌肉注射。

### 1.3 研究方法

1.3.1 按照已接种两剂新冠病毒灭活疫苗与本次加强免疫的时间间隔分 3 组:A 组 3~4 个月(91~120 d),B 组 6~8 个月(181~240 d),C 组 11~13 个月

(331~390 d),每组 120 例,为各组研究对象接种 1 剂重组新型冠状病毒疫苗(CHO 细胞)。采集所有研究对象研究用疫苗接种前、接种后 14 d 血样,用于体液免疫检测,收集研究用疫苗接种后 1 个月内的所有不良事件。

1.3.2 实验室方法 SARS-CoV-2 中和抗体的检测由广东省疾病预防控制中心完成,新冠病毒中和抗体检测(包括原型株和/或 Delta 变异株)采用真病毒微量细胞病变法(CPE),阳转定义<sup>[1]</sup>为接种前中和抗体滴度 $<1:4$ ,接种后中和抗体滴度 $\geq 1:4$ ;或接种前中和抗体滴度 $\geq 1:4$ ,接种后中和抗体滴度出现 $\geq 4$  倍的增长。新型冠状病毒 SARS-CoV-2 IgG 抗体检测由湖南省疾病预防控制中心完成,新型冠状病毒 SARS-CoV-2 IgG 抗体检测采用磁微粒化学发光法,阳转定义为接种前 IgG $<10$  AU/ml,接种后 IgG $\geq 10$  AU/ml;或接种前 IgG $\geq 10$  AU/ml,接种后抗体滴度出现 $\geq 4$  倍增长。

1.4 质量控制 研究启动前对所有参与研究的工作人员进行培训和授权,确保所有参与本研究的工作人员均具有相应资质,明确各自所承担的工作,并按现场操作手册严格执行相关操作。疫苗接种工作人员严格按照疫苗使用说明书进行,采样和实验室检测均按现场操作手册和标准操作规程进行,所使用的测量和检测设备均经过校准。

1.5 统计学分析 采用里恩 EDC 数据录入,使用 SPSS 20.0 进行统计分析。对年龄均衡性比较采用方差分析,性别构成比、不良事件发生率、免疫后抗体阳转率及两种中和抗体阳转结果比较采用 $\chi^2$  检验, SARS-CoV-2 IgG 浓度和 SARS-CoV-2 中和抗体滴度进行对数转换后采用方差分析进行比较。检验水准取 $\alpha=0.05$ (双侧)。

1.6 伦理审查 项目实施前,研究方案、知情同意书、安全性监测日记卡、联系卡等均经湖南省疾病预防控制中心伦理委员会审查同意(湘疾控:IRB-PJ2021017)。

## 2 结果

2.1 研究对象基本情况 本研究计划入组研究对象 360 例,实际入组 360 例,按研究对象加强免疫与基础免疫间隔时间分 3 组,各组 120 例,均完成研究,无研究对象脱落。A 组 3~4 个月(91~120 d),B 组 6~8 个月(181~240 d),C 组 11~13 个月(331~390 d)。男性占比分别为 38.33%、31.67%和 50.00%,各组性别构成比差异有统计学意义( $\chi^2=8.611, P=0.013$ ),其中 B 组和 C 组不同,见表 1。

表 1 研究对象各组性别构成比较

组别	总人数	男性 (%)	$\chi^2$ 值	<i>P</i> 值
A 组	120	46 (38.33)	8.611	0.013
B 组	120	38 (31.67)		
C 组	120	60 (50.00)		

注:A 组与其他两组差异无统计学意义;B 组与 C 组两组之间差异有统计学意义。

三组年龄均值分别为 38.13、40.22 和 45.73 岁,各组间比较,年龄差异有统计学意义( $F=13.516, P<0.001$ )。两两比较结果显示,A、B 组差异无统计学意义( $P=0.168$ ),C 组和 A、B 组差异均有统计学意义( $P<0.001$ ),见表 2。

表 2 研究对象各组年龄均值比较

组别	总人数	年龄(岁, $\bar{x}\pm s$ )	<i>F</i> 值	<i>P</i> 值
A 组	120	38.13 $\pm$ 14.96	13.516	<0.001
B 组	120	40.22 $\pm$ 9.36		
C 组	120	45.73 $\pm$ 9.92		

2.2 加强免疫的免疫原性评价

2.2.1 SARS-CoV-2 IgG 浓度 三组 IgG GMC 免疫前分别为 4.81、4.23、2.12 AU/ml,差异有统计学意义( $F=10.054, P<0.001$ ),两两比较结果:C 组和 A、B 组差异均有统计学意义( $P<0.001$ ),A、B 组间差异无统计学意义( $P=0.520$ );三组免疫后分别为 106.69、124.05、80.04 AU/ml,差异无统计学意义( $F=2.028, P=0.133$ );三组免疫前后差值差异无统计学意义( $F=1.514, P=0.221$ ),见表 3。

表 3 免疫前和免疫后各组 IgG 浓度比较

检测项目	组别	GMC	<i>F</i> 值	<i>P</i> 值
免疫前 IgG 抗体	A 组	4.81	10.054	<0.001
	B 组	4.23		
	C 组	2.12		
免疫后 IgG 抗体	A 组	106.69	2.028	0.133
	B 组	124.05		
	C 组	80.04		
免疫前后 IgG 抗体浓度差值	A 组	87.23	1.514	0.221
	B 组	104.77		
	C 组	66.98		

2.2.2 SARS-CoV-2 原型株和 Delta 变异株中和抗体滴度 免疫前血清针对 Delta 变异株和原型株不同组别的中和抗体滴度比较,三组原型株中和抗体 GMT 为 1:2.18、1:2.18、1:2.19,差异无统计学意义( $F=0.011, P=0.990$ );三组 Delta 变异株中和抗体 GMT 为 1:2.09、1:2.17、1:2.16,差异无统计学意义( $F=0.378, P=0.686$ )。免疫后血清三组原型株中和抗体 GMT 为 1:31.09、1:34.90、1:21.98,差异无统计学意义( $F=2.262, P=0.106$ );三组 Delta 变异株中和抗体 GMT 为 1:61.46、1:77.44、1:43.71,差异无统

计学意义( $F=2.105, P=0.123$ ),见表 4。

表 4 不同毒株免疫前免疫后各组中和抗体滴度比较

不同毒株中和抗体	分类	组别	GMT	<i>F</i> 值	<i>P</i> 值
原型株	免疫前	A 组	1:2.18	0.011	0.990
		B 组	1:2.18		
		C 组	1:2.19		
	免疫后	A 组	1:31.09	2.262	0.106
		B 组	1:34.90		
		C 组	1:21.98		
Delta 变异株	免疫前	A 组	1:2.09	0.378	0.686
		B 组	1:2.17		
		C 组	1:2.16		
	免疫后	A 组	1:61.46	2.105	0.123
		B 组	1:77.44		
		C 组	1:43.71		

2.2.3 SARS-CoV-2 IgG 抗体和 SARS-CoV-2 原型株和 Delta 变异株中和抗体阳转率 三组 IgG 抗体阳转率分别为 84.17%、87.50%、79.17%,差异无统计学意义( $\chi^2=3.081, P=0.214$ );三组 SARS-CoV-2 原型株中和抗体阳转率分别为 86.67%、87.50%、75.83%,差异有统计学意义( $\chi^2=7.320, P=0.026$ ),其中 C 组与 A、B 组不同。三组 SARS-CoV-2 Delta 变异株中和抗体阳转率分别为 87.50%、84.17%、76.67%,差异无统计学意义( $\chi^2=5.183, P=0.075$ ),见表 5。

表 5 免疫后不同毒株中和抗体阳转率比较

抗体类型	组别	人数	阳转数	阳转率 (%)	$\chi^2$ 值	<i>P</i> 值
IgG	A 组	120	101	84.17	3.081	0.214
	B 组	120	105	87.50		
	C 组	120	95	79.17		
原型株	A 组	120	104	86.67	7.320	0.026
	B 组	120	105	87.50		
	C 组	120	91	75.83		
Delta 变异株	A 组	120	105	87.50	5.183	0.075
	B 组	120	101	84.17		
	C 组	120	92	76.67		

注:两两比较原型株中和抗体阳转率 C 组低于 A 组和 B 组,差异有统计学意义。

Delta 变异株中和抗体总体阳转率为 82.78%,原型株中和抗体总体阳转率为 83.33%,对于同一研究对象,其两种中和抗体阳转结果差异无统计学意义( $\chi^2=209.749, P=0.839$ ),见表 6。

表 6 两种中和抗体阳转结果比较

Delta 变异株中和抗体是否阳转	原型株中和抗体是否阳转		合计	$\chi^2$ 值	<i>P</i> 值
	是	否			
是	287	11	298	209.749	0.839
否	13	49	62		
合计	300	60	360		

2.3 加强免疫的安全性评价 本研究发生不良事件人数为 124 人,不良事件发生率为 34.44%。各组发



生率为 35.83%、40.83% 和 26.67%, 差异无统计学意义( $\chi^2=5.487, P=0.064$ )。所有研究对象在加强免疫后出现的不良事件以接种部位不良事件为主, 主要表现为疫苗接种部位疼痛(23.89%); 全身不良事件主要表现为疲劳/乏力(6.94%), 未发生与疫苗接种有关的 SAEs, 未观察到特别关注的不良事件, 见表 7。

表 7 研究对象各组不良事件发生率比较

组别	人数	发生不良事件人数	发生率(%)	$\chi^2$ 值	P 值
A 组	120	43	35.83	5.487	0.064
B 组	120	49	40.83		
C 组	120	32	26.67		

### 3 讨论

接种疫苗是预防传染病最经济、最便捷、最有效的措施, 接种新冠病毒疫苗是构建群体免疫屏障最有效的途径, 是防控疫情最重要的手段。但随着时间的推移, 机体在接种疫苗后所产生的抗体滴度在逐渐降低, 在全程疫苗接种后一段时间, 增强免疫可加强抗体反应<sup>[2]</sup>。新冠病毒疫苗接种高覆盖率是保证免疫效果、实现阻断新冠病毒传播的关键。通过接种新冠病毒疫苗, 可在人群中逐步建立起免疫屏障, 从而阻断新冠肺炎的流行, 保障社会经济、居民生活正常运转。亚单位疫苗是经过基因工程纯化的重组蛋白疫苗, 不含有病毒的基因组, 具有较高的安全性和稳定性<sup>[3]</sup>。本次研究结果显示, 已接种两剂灭活新冠疫苗的研究对象在间隔时间 3~4 个月、6~8 个月和 11~13 个月内接种新型冠状病毒疫苗(CHO 细胞)加强疫苗免疫后 14 d IgG GMC、中和抗体 GMT(原型株及 Delta 变异株)水平平均有所提高。与近期有关研究结果一致, Yue 等<sup>[4-5]</sup>研究结果显示虽然两剂灭活疫苗后中和抗体逐渐减少, 但抗体反应可迅速被唤醒, T 细胞免疫记忆仍能起作用; 疫苗的加强剂量可以逆转第二次剂量后中和抗体的减少; Pedro 等<sup>[6]</sup>开展的 SARS-CoV-2 刺突蛋白的病毒载体冠状病毒疫苗 I/II 期临床试验研究结果显示, 1 077 名合格参与者使用 ChAdOx1 nCoV-19 疫苗后显示出可接受的安全性, 并且增强免疫可加强抗体反应; 牛津大学<sup>[7]</sup>开展的一项针对以阿斯利康疫苗为研究对象的加强接种试验分析表明, 通过加强接种后, 由疫苗所介导的抗 spike 蛋白中和抗体滴度、Fc 介导的功能性抗体反应得到了显著的增强; Liao 等<sup>[8]</sup>的研究显示在一些由于抗体减少而最初要求接受第三次免疫接种的志愿者中, 在增强免疫接种后的第 28 d 检测到抗体的变化, 共有 76 名志愿者

的结果表明均显示 100% 中和抗体。

我国目前建议使用与基础免疫相同的疫苗进行加强免疫<sup>[9]</sup>。目前关于加强针的间隔期 6 个月以上的规定, 是根据前期临床研究和专家论证确定的。根据过去使用其他疫苗的经验, 如果间隔期延长, 总体免疫效果不会受到太大影响; 本研究免疫后抗体结果也表明, 不同间隔期的免疫后 IgG、Delta 变异株和原型株中和抗体滴度比较差异均无统计学意义。但是较长间隔期的免疫前 IgG 和免疫后原型株中和抗体阳转率较低, 如果间隔时间过长, 随着抗体水平下降, 一旦有传染源暴露, 感染的风险会增加。有研究中发现 67 人自愿接受了第三次注射疫苗, 注射后一个月检测血清中和抗体滴度, 抗体阳性转化率提高到 95.5%, 这些志愿者的滴度不仅显著高于第二次剂量后 8 个月, 而且也显著高于第二次剂量后 1 个月<sup>[5]</sup>。

对于本研究用疫苗接种的安全性, 之前本疫苗的 II 期临床试验结果表明<sup>[1]</sup>, 接种疫苗后 30 d 内不良事件的总体频率较低, 在三剂量组的受试者中, 25  $\mu$ g 组 150 人中 72 人(48%)至少报告了一个不良事件, 本研究总共发生不良事件人数为 124 人, 占总人数的 34.44%, 未发生与疫苗接种有关的严重不良事件。从本次安全性观察结果来看, 使用重组新型冠状病毒疫苗(CHO 细胞)能作为灭活疫苗的加强针是安全的, 并且三组不良事件发生率无统计学差异。

来自 Com-COV 试验的初步证据表明, 异源疫苗接种是安全的, 并能诱导强大的免疫反应, 这对不能依赖稳定疫苗流的国家是一种可行的选择<sup>[10]</sup>。在国内实现“应接尽接”形成免疫屏障的情况下, 为特殊人群择机开展加强针接种应该是优先选项。有国外疾控中心考虑到免疫功能低的患者, 建议在基础免疫 6 个月后接受加强剂<sup>[11]</sup>。通过序贯免疫策略加强各种已有疫苗的效果, 能够在不专门针对变异株开发新疫苗的前提下, 为应对变异株的流行提供一种非常高效的解决方案。面对仍然严峻的全球疫情形势, 通过高质量的新冠疫苗序贯研究, 完善我国的疫苗接种方案与实效, 为持续巩固新冠病毒疫苗接种成效, 建立人群免疫屏障, 有效遏制新冠肺炎疫情输入传播, 是非常有必要的。基于本研究的免疫原性和安全性分析结果, 综合其他相关研究的情况, 建议基础免疫后 6~8 个月作为序贯加强免疫重组新型冠状病毒疫苗的最佳接种间隔。

本研究存在年龄、性别组成不均等局限性, 可能会对研究结果产生一定偏倚。观察疫苗在真实世界提供