

## · 新型冠状病毒感染 · 论著 ·

# 新型冠状病毒奥密克戎毒株感染者初次感染及二次感染中和抗体的变化

刘小霞<sup>1</sup> 逯亚楠<sup>2</sup> 张缙云<sup>1</sup> 王晓燕<sup>1</sup> 赵洁<sup>1</sup> 王立新<sup>3</sup>

<sup>1</sup>山西医科大学第一医院感染病科,太原 030001;<sup>2</sup>山西省人民医院特需病房,太原 030012;

<sup>3</sup>山西医科大学第一医院药学部,太原 030001

通信作者:张缙云,Email: zlysgzy@163.com

**【摘要】** 目的 探讨初次及二次感染 SARS-CoV-2 奥密克戎毒株感染者血清中和抗体 (neutralizing antibodies, NAbs) 水平变化。方法 采取整群随机抽样方法,抽取山西医科大学第一医院 2022 年 12 月至 2023 年 1 月 SARS-CoV-2 核酸或抗原检测为阳性、临床分型为轻型及中型的 122 例医务人员为研究对象,观察血清 NAbs 水平变化并探讨 NAbs 与 2023 年 5 月是否二次感染的相关性。采用胶体金免疫层析法逐月检测其血清 NAbs 级别,由胶体金免疫层析分析仪转化为定量结果。结果 122 例患者初次感染 SARS-CoV-2 后 NAbs 均转为阳性,且 NAbs 水平于初次感染后 2 个月时浓度最高,后随感染时间的延长而降低;二次感染者 58 例 (47.54%, 58/122),未感染者 64 例 (52.46%, 64/122)。二次感染组二次感染前 NAbs 为 3 级和 2 级的人数分别为 3 例和 24 例,均少于未感染组,差异有统计学意义 ( $\chi^2=8.26, P=0.015$ );二次感染后 NAbs 为 3 级的人数为 9 例,多于未感染组,差异有统计学意义 ( $\chi^2=8.23, P=0.017$ )。结论 健康人群感染 SARS-CoV-2 后均可产生 NAbs,其水平以感染后 2 个月较高,峰值持续 1~2 个月逐渐降低。NAbs 水平降至一定程度后可二次感染,二次感染后 NAbs 水平再次增高。推测高水平 NAbs 有一定的保护性,监测人群 NAbs 水平可预测 SARS-CoV-2 流行态势。

**【关键词】** 新型冠状病毒;奥密克戎毒株;中和抗体;二次感染;监测

**基金项目:**山西省科技计划(专项)项目(202003D31001/GZ);山西省级公立医院改革与高质量发展项目(晋财社[2023]23 号);重大传染性疾病防控与诊治山西省重点实验室(202105D121010)

DOI:10.3760/cma.j.cn331340-20231123-00103

## Changes in neutralizing antibodies in patients with primary infection and secondary infection of SARS-CoV-2 Omicron variant

Liu Xiaoxia<sup>1</sup>, Ti Yanan<sup>2</sup>, Zhang Liaoyun<sup>1</sup>, Wang Xiaoyan<sup>1</sup>, Zhao Jie<sup>1</sup>, Wang Lixin<sup>3</sup>

<sup>1</sup>Department of Infectious Diseases, First Hospital of Shanxi Medical University, Taiyuan 030001, China; <sup>2</sup>Special Care Ward, Shanxi Provincial People's Hospital, Taiyuan 030012, China; <sup>3</sup>Department of Pharmacy, First Hospital of Shanxi Medical University, Taiyuan 030001, China

Corresponding author: Zhang Liaoyun, Email: zlysgzy@163.com

**【Abstract】 Objective** To investigate the changes of serum neutralizing antibodies (NAbs) levels in patients with primary and secondary infection of SARS-CoV-2 Omicron variant. **Methods** A cluster random sampling method was used to select 122 medical staff with positive SARS-CoV-2 nucleic acid or antigen detection and clinical classification of mild and moderate in the First Hospital of Shanxi Medical University from December 2022 to January 2023 as the research objects. The changes in serum NAbs levels were observed and the correlation between NAbs and secondary infection in May 2023 was discussed. The serum NAbs levels were detected monthly by colloidal gold immunochromatography, and the quantitative results were obtained by colloidal gold immunochromatography analyzer.

**Results** The NAbs in 122 patients turned out to be positive after the primary infection of SARS-CoV-2, and the level of NAbs was the highest after 2 months of the primary infection, and then decreased over time. Among these patients, 58 cases (47.54%, 58/122) had secondary infections, while 64 cases (52.46%, 64/122) were not infected. The numbers of patients with NAbs of grade 3 and grade 2 before the secondary infection in the secondary infection group were 3 and 24 cases, respectively, which were lower than those in the non-infection group, and the difference was statistically

significant ( $\chi^2=8.26, P=0.015$ ). The number of patients with NAb of grade 3 after the secondary infection was 9 cases, which was higher than that in the non-infection group, and the difference was statistically significant ( $\chi^2=8.23, P=0.017$ ). **Conclusions** NAb can be produced in healthy individuals after infection with SARS-CoV-2, and the level is the highest after 2 months of infection, with a peak lasting for 1-2 months before gradually decreasing. After the level of NAb decreases to a certain level, it could lead to a secondary infection and the level of NAb increases again. It is speculated that the high level of NAb has a certain degree of protection. Monitoring the level of NAb in the population can predict the epidemic trend of SARS-CoV-2.

**[Key words]** SARS-CoV-2; Omicron strain; Neutralizing antibodies; Secondary infection; Surveillance

**Fund program:** Shanxi Province Science and Technology Plan (special) Project (202003D31001/GZ); Shanxi Provincial Public Hospital Reform and High-Quality Development Project (Jincashe [2023] No.23); Prevention and Treatment of Major Infectious Diseases Key Laboratory of Shanxi Province (202105D121010)

DOI:10.3760/cma.j.cn331340-20231123-00103

SARS-CoV-2 的基因组为单股正链 RNA, 外部由镶嵌着 S 蛋白、膜蛋白和包膜蛋白的磷脂双分子层包裹, 形成 80~120 nm 的球形颗粒<sup>[1]</sup>。S 蛋白具有多种功能, 其一, 与人血管紧张素转换酶-2 (human angiotensin converting enzyme-2, hACE-2) 受体结合感染宿主, 介导病毒包膜与宿主细胞膜融合; 其二, 携带主要的 B 淋巴细胞抗原决定簇, 诱导机体产生中和抗体 (neutralizing antibodies, NAb)<sup>[2]</sup>。当 NAb 结合 S 蛋白上的抗原决定簇后, S 蛋白上的受体结合域 (receptor-binding domain, RBD) 发生空间变化, 阻断 S 蛋白与 hACE-2 结合, SARS-CoV-2 失去感染活性。因此, NAb 可通过竞争结合 S 蛋白, 达到中和及阻断病毒侵入宿主的能力<sup>[3]</sup>。

SARS-CoV-2 奥密克戎毒株自 2021 年 11 月出现后, 逐步取代其他毒株<sup>[4]</sup>, 突变出多种亚型, 包括前期的 BA.1、BA.2、BA.5、BF.7 和 BQ.1, 以及新近出现的重组体 XBB、EG.5 和 JN.1<sup>[5]</sup>。2022 年 12 月, 山西省与全国一样经历了 SARS-CoV-2 的首次感染高峰, 此时的流行毒株为奥密克戎亚型 BA5.2 和 BF.7<sup>[6]</sup>; 2023 年 5 月经历了二次感染的小高峰, 此时的流行毒株为奥密克戎亚型 XBB.1.16 和 XBB.1.5<sup>[7]</sup>。本研究旨在探讨初次及二次感染 SARS-CoV-2 奥密克戎毒株者血清 NAb 水平变化及其与二次感染的相关性, 现报道如下。

## 对象与方法

### 一、研究对象

采取整群随机抽样方法, 抽取山西医科大学第

一医院 2022 年 12 月至 2023 年 1 月 SARS-CoV-2 核酸或抗原检测为阳性、临床分型为轻型和中型的 122 名医务人员为研究对象。

纳入标准: (1) 参照《新型冠状病毒感染诊疗方案 (试行第十版)》的诊断标准<sup>[8]</sup>, 所有感染者病原学分型均由重大传染性疾病预防与诊治山西省重点实验室确诊, 初次感染毒株为奥密克戎 BA5.2 和 BF.7, 二次感染毒株为奥密克戎 XBB.1.16 和 XBB.1.5; (2) 年龄  $\geq 18$  岁。

排除标准: (1) 近半年内有 SARS-CoV-2 疫苗接种者; (2) 无法正常沟通交流者; (3) 依从性差, 不接受随访者或研究者认为不宜纳入的情况。

本研究通过山西医科大学第一医院伦理委员会审核批准, 审批号: [2020] 伦审字 (K-K019) 号, 所有入组患者均签署知情同意书。

## 二、研究方法

### 1. 问卷调查内容

检测患者的基本资料, 包括人口统计学资料 (姓名、性别、年龄、文化程度、是否吸烟及饮酒)、是否患有慢性病、SARS-CoV-2 疫苗接种情况、初次感染 SARS-CoV-2 时的临床症状、持续时间及治疗情况, 以及 2023 年 5 月 SARS-CoV-2 核酸或抗原检测是否再次为阳性。

### 2. 中和抗体检测时间

对患者初次 SARS-CoV-2 核酸或抗原检测为阳性后 2、3、4、5 和 6 个月的 NAb 级别及浓度进行检测。患者 2022 年 12 月初次感染后于 2023 年 4 月

与 5 月之间发生二次感染, 故后 4、5 和 6 个月也分别为二次感染前 1 个月、二次感染后 1 个月左右。

### 3. 检测试剂及仪器

NAbs 检测试剂盒(胶体金法)由中科国邦(北京)检验检测有限公司开发<sup>®</sup>。NAbs 检测试剂盒(胶体金法)与假病毒化学发光法对比, 其灵敏度为 96.7% (95% CI: 92.0%~98.8%), 特异性为 97.9% (95% CI: 94.6%~99.4%), 2 组的总符合率为 97.4% (95% CI: 96.5%~99.5%),  $\kappa$  值为 0.947 6。本试剂检测卡包被 SARS-CoV-2 的 S 抗原部分片段来源于奥密克戎 BA.2 毒株。NAbs 浓度由胶体金免疫层析分析仪(广州蓝勃生物科技有限公司 AGS1000 分析仪)进行定量转化。

### 4. 检测方法

采集患者静脉血 3 mL 后 8 h 内, 以 3 000 r/min (离心半径为 15 cm), 离心 15 min 得到血清。用 10  $\mu$ L 移液枪吸取 5  $\mu$ L 血清加入试剂样品孔, 再用 100  $\mu$ L 移液枪吸取 80  $\mu$ L 稀释液加入同一样品孔, 反应 10~15 min 后判读结果。

### 5. 判读结果

NAbs 检测试剂盒反应窗内标识有 C 线和 T 线, C 线为阳性对照, T 线显示检测结果; 反应窗内同时显示 T 线和 C 线, 判为阳性; 反应窗内仅显示 C 线, 判为阴性; 反应窗内仅显示 T 线, 判为无效结果。阳性结果 T 线显色越深表示血液中 NAbs 含量越高, 根据反应线颜色深浅进行 NAbs 结果分级: T 线与 C 线显色水平相近判为 3 级; T 线明显可见, 但显色弱于 C 线判为 2 级; T 线显色非常弱呈水印状, C 线显色明显判为 1 级。NAbs 级别与浓度的对应关系: 1 级为 NAbs 浓度 < 200 U/mL, 2 级为 NAbs 浓度介于 200~300 U/mL, 3 级为 NAbs 浓度  $\geq$  300 U/mL。

### 三、统计学方法

采用 Excel 软件对数据进行整理, SPSS 26.0 软件进行统计学分析。计数资料以例数和率(%)表示, 组间比较采用  $\chi^2$  检验或 Fisher 确切概率法。非正态分布的计量资料以  $M(Q_1, Q_3)$  表示, 两组间比较采用 Mann-Whitney  $U$  检验, 多组间及组内两两比较采用 Kruskal-Wallis  $H$  检验。  $P < 0.05$  认为差异有统计学

意义。

## 结 果

### 一、研究对象基本情况

本研究共收集感染 SARS-CoV-2 的医务人员 122 例。年龄为 (40.35 $\pm$ 9.62) 岁, 范围 21~66 岁, 其中男性 28 例 (22.58%, 28/122), 女性 94 例 (77.42%, 94/122)。122 例患者中, 115 例 (94.26%, 115/122) 半年前正规接种 SARS-CoV-2 疫苗(生产企业: 北京科兴中维、北京生物、长春祈健) 3 剂, 4 例 (3.28%, 4/122) 接种 2 剂, 接种 1 剂、4 剂和未接种疫苗的各 1 例 (0.82%, 1/122); 2023 年 5 月二次感染者 58 例 (47.54%, 58/122), 未感染者 64 例 (52.46%, 64/122)。所有患者二次感染后均康复。

### 二、初次感染 SARS-CoV-2 后 NAbs 消长情况

122 例患者, 初次感染后 2 个月 NAbs 级别为 3 级、2 级和 1 级的人数占比分别为 90.80% (79/87)、9.20% (8/87) 和 0, 3 级人数占比最高, 初次感染后 3 个月 NAbs 级别分布情况与初次感染后 2 个月相似, 初次感染后 4 个月的检测中 NAbs 级别为 3 级的人数占比降低, 2 级、1 级的人数占比升高, 不同随访时间患者 NAbs 级别分布差异有统计学意义 ( $\chi^2=114.62, P < 0.001$ ) (见表 1)。

表 1 患者初次感染新型冠状病毒后 2~4 个月中和抗体级别比较

采样时间	例数	新型冠状病毒中和抗体级别[例(%)]		
		3 级	2 级	1 级
初次感染后 2 个月	87	79(90.80)	8(9.20)	0(0)
初次感染后 3 个月	88	66(75.00)	18(20.45)	4(4.55)
初次感染后 4 个月	106	24(22.64)	54(50.94)	28(26.42)

注: 3 级指 NAbs 检测试剂盒反应窗内 T 线与 C 线显色水平相近; 2 级指 T 线明显可见, 但显示弱于 C 线; 1 级指 T 线显色非常弱, C 线显色明显; 三组间比较,  $\chi^2=114.62, P < 0.001$

比较初次感染后 NAbs 浓度发现, 初次感染后 2 个月 NAbs 浓度最高, 初次感染后 4 个月 NAbs 浓度下降明显, 不同随访时间患者 NAbs 浓度比较差异有统计学意义 ( $H=12.07, P=0.002$ )。将初次感染后 3 个时间段 NAbs 浓度进行两两比较, 发现 NAbs 浓度在初次感染后 2 个月与 4 个月之间 ( $H=3.32, P=$

0.003)及初次感染后 3 个月与 4 个月之间( $H=2.41$ ,  $P=0.048$ )的差异均有统计学意义(见表 2)。

表 2 患者初次感染新型冠状病毒后 2~4 个月中和抗体浓度比较

采样时间	例数	新型冠状病毒中和抗体浓度 [U/mL, $M(Q_1, Q_3)$ ]
初次感染后 2 个月	83	341.18(296.10, 396.72) <sup>a</sup>
初次感染后 3 个月	76	332.61(284.80, 385.46) <sup>b</sup>
初次感染后 4 个月	98	296.29(261.74, 349.58)

注:三组间比较; $H=12.07, P=0.002$ ;与初次感染后 4 个月相比,<sup>a</sup>:  $H=3.32, P=0.003$ ; <sup>b</sup>:  $H=2.41, P=0.048$

### 三、NAbs 水平与二次感染 SARS-CoV-2 的关系

表 3 可见,二次感染前 1 个月,二次感染组和二次未感染组 NAbs 为 3 级的人数分别占 5.88% (3/51)和 22.22% (12/54);2 级的人数分别占 47.06% (24/51) 和 51.85% (28/54);1 级的人数分别占 47.06% (24/51) 和 25.93% (14/54), 不同组别 NAbs 级别分布差异有统计学意义 ( $\chi^2=8.26, P=0.015$ ),二次感染组 NAbs 级别低于二次未感染组。

二次感染后,二次感染组、二次未感染组 NAbs 级别均有不同程度的回升,在二次感染后 1 个月的检测中,二次感染组、二次未感染组 NAbs 为 3 级的人数分别占 18.00% (9/50) 和 0,2 级的人数分别占 72.00% (36/50) 和 86.49% (32/37),1 级的人数分别占 10.00% (5/50) 和 13.51% (5/37),不同组别 NAbs 级别分布差异有统计学意义 ( $\chi^2=8.23, P=0.017$ ),见表 3。提示二次感染后 NAbs 水平再次回升。

表 3 患者新型冠状病毒二次感染前、后中和抗体级别比较

采样时间	例数	新型冠状病毒中和抗体级别[例(%)]			$\chi^2$ 值	P 值
		3 级	2 级	1 级		
二次感染前 1 个月					8.26	0.015
二次感染组	51	3(5.88)	24(47.06)	24(47.06)		
二次未感染组	54	12(22.22)	28(51.85)	14(25.93)		
二次感染后 1 周					3.30	0.262
二次感染组	47	2(4.26)	30(63.83)	15(31.91)		
二次未感染组	50	0(0)	32(64.00)	18(36.00)		
二次感染后 1 个月					8.23	0.017
二次感染组	50	9(18.00)	36(72.00)	5(10.00)		
二次未感染组	37	0(0)	32(86.49)	5(13.51)		

注:3 级指 NAbs 检测试剂盒反应窗内 T 线与 C 线显色水平相近;2 级指 T 线明显可见,但显示弱于 C 线;1 级指 T 线显色非常弱,C 线显色明显

二次感染前、后 NAbs 浓度比较发现,二次感染前 1 个月,二次感染组较二次未感染组 NAbs 浓度略低;而二次感染后 1 周、1 个月,二次感染组较二次未感染组 NAbs 浓度略高。但两组在二次感染前、后各随访时间点间的 NAbs 浓度差异均无统计学意义( $P$  均 $>0.05$ ),见表 4。

表 4 患者新型冠状病毒二次感染前、后中和抗体级别比较

采样时间	例数	新型冠状病毒中和抗体浓度[U/mL, $M(Q_1, Q_3)$ ]	U 值	P 值
二次感染前 1 个月			1 280.00	0.511
二次感染组	44	282.57(257.76, 345.32)		
二次未感染组	54	303.33(261.74, 352.69)		
二次感染前 1 周			668.00	0.457
二次感染组	39	283.56(253.34, 347.12)		
二次未感染组	38	283.03(257.72, 316.85)		
二次感染后 1 个月			775.00	0.251
二次感染组	49	297.93(264.51, 336.62)		
二次未感染组	37	283.72(243.69, 340.50)		

## 讨 论

SARS-CoV-2 感染能诱导机体产生抗体,根据检测方法及试剂的不同分为不同抗体,其中 IgG、IgM 结合抗体反应体内免疫状态的变化,不能作为预防二次感染和免疫力强度的指标<sup>[10]</sup>;而 NAbs 是能中和病毒的有效抗体,其水平可能与机体保护力相关。因此,若要确定人群对 SARS-CoV-2 的免疫能力,评估二次感染的风险,建议检测 NAbs 水平。

### 一、初次感染后 NAbs 的产生情况

本研究结果表明,正常人初次感染 SARS-CoV-2 奥密克戎毒株后可产生 NAbs,以初次感染后 2 个月 NAbs 水平最高。Sejdic 等<sup>[11]</sup>对 NAbs 滴度进行动态监测,发现 NAbs 在感染后 1 个月时滴度最高,随后逐渐下降,而本研究是从感染后 2 个月开始检测,此时高级别 NAbs 占比较高,且随访时间段内 NAbs 水平随感染时间的延长而下降,与该研究结果相一致。Chia 等<sup>[12]</sup>研究表明感染 SARS-CoV-2 后 NAbs 消长情况存在 5 种模式:无抗体组、快速衰退组、缓慢衰退组、持续存在组和延迟反应组。本研究中所有患者均产生 NAbs,并没有出现无抗体者,可能与本研究人群均为在职、平素体健以及无合并症的轻型和中型患者有关。本研究人群根据国家免疫工作计划,半年前均接种 SARS-CoV-2 疫苗,初次感染时可能发生特异性回忆反应。

### 二、二次感染后 NAbs 可再回升

在为期半年的随访时间段内,本文部分患者发生了二次感染。二次感染前 1 个月,二次感染组 NAbs 水平较二次未感染组低,但二次感染后,二次感染组 NAbs 水平较二次未感染组高。该结果提示当体内 NAbs 水平逐渐降低时,识别并结合病毒抗原上的表位能力有限,不足以避免二次感染的风险而成为易感者。有研究报道,自然感染 SARS-CoV-2 后产生的 NAbs 可短期内降低二次感染的风险,但 6 个月后 NAbs 水平显著下降,二次感染的风险增高<sup>[13-14]</sup>。但二次感染前 1 个月、前 1 周及二次感染后 1 个月,感染组与未感染组间 NAbs 浓度差异均无统计学意义。分析其原因可能由于样本量偏少,不能对浓度梯度进行更细致的分层分析,会使感染组与未感染组间差异无显著性,需进一步扩大样本量,细化分级从而减少误差。

### 三、疫情会随着 SARS-CoV-2 的流行趋于平缓

本研究人群二次感染率为 47.54%(58/122),分析其原因可能为群体感染后体内产生 NAbs 以抵抗病毒,只有 NAbs 下降或不完全交叉免疫的部分患者成为相对易感者而二次感染发病,所以二次感染率低于初次感染。推测随着 COVID-19 疫情的流行,

人体免疫屏障逐步建立,SARS-CoV-2 感染率会越来越低,疫情终会趋于缓和。

本研究对象在经历 SARS-CoV-2 二次感染的小高峰后,二次感染组和二次未感染组 NAbs 水平均有不同程度的回升,二次感染组回升人数较二次未感染组多。二次感染组由于二次感染,机体发生特异性回忆反应,体内 NAbs 再次回升;而二次未感染组 NAbs 水平的回升提示可能存在隐性感染,虽没有临床症状,但体内也在发生免疫应答,有一定的实际意义。

Hosseini 等<sup>[15]</sup>研究显示,对于 SARS-CoV-2 的突破性感染,S 蛋白的突变具有主导作用。本研究中初次感染 SARS-CoV-2 时流行毒株为奥密克戎亚型 BA.5.2 和 BF.7。BA.5 已被证明编码 S 蛋白的基因增加了 L452R 和 F486V 突变<sup>[16]</sup>;BF.7 在 BA.4/5 基础上增加了 R346T 突变<sup>[17]</sup>,负责抗体介导的免疫逃逸。而二次感染流行的毒株为奥密克戎亚型 XBB.1.5、XBB.1.16。XBB.1.5 在 RBD 中的突变包括 G339H、R346T、F486P、F490S 等 22 个,其中 F486P 突变使 RBD 对 hACE-2 的亲合力大大高于先前毒株,在人群中传播力更强<sup>[18]</sup>。与 XBB.1.5 相比,XBB.1.16 增加了 E180V 和 T478R2 两个突变<sup>[19]</sup>,SARS-CoV-2 的新毒株与原始毒株存在部分交叉免疫应答,但 S 蛋白的突变可使新毒株逃逸先前毒株感染诱导的 NAbs。

本研究中二次感染组在二次感染前体内仍有 NAbs,推测其二次感染可能存在 SARS-CoV-2 毒株 S 蛋白的突变,因此,为了应对 SARS-CoV-2 的免疫逃逸,研发具有更广泛中和谱的 NAbs 是很有必要的。目前 SARS-CoV-2 变异毒株 EG.5 已在多国被监测发现<sup>[20]</sup>,在我国绝大多数地区已形成优势流行。因此,我们需适时监测体内 NAbs,降低二次感染的风险,特别是免疫能力低下人群及老年人。

该研究的局限性之一为 COVID-19 疫情突然发生,缺乏研究人群感染前抗体的基本数据,仅仅在疫情发生后紧急启动研究。同时,医务人员作为高风险感染人群,所产生的 NAbs 是否与社会人群有差异也值得进一步探究。此外,应进一步关注 SARS-CoV-2 各毒株,尤其是奥密克戎不同变异株间交叉

免疫的问题将在今后的研究中继续进行。

综上所述,初次感染奥密克戎毒株者可产生 NAbs,且 NAbs 水平于初次感染后 2 个月最高,继之随感染时间的延长而降低,NAbs 水平降低后易引发二次感染,随着群体免疫的形成,感染率随之下降。二次感染后,二次感染组 NAbs 水平回升,二次未感染组极个别人数的回升提示可能存在隐性感染。SARS-CoV-2 的二次感染可能与 NAbs 水平降低及毒株 S 蛋白的突变有关。因此,监测人群 NAbs 水平对了解 SARS-CoV-2 的群体免疫和保护性免疫至关重要。

**利益冲突** 所有作者均声明不存在利益冲突

**作者贡献声明** 刘小霞:研究实施,数据采集、分析,文章起草;谿亚楠:研究实施,数据采集;王晓燕、赵洁、王立新:数据采集;张缙云:课题设计、研究指导、论文修改、经费支持

#### 参 考 文 献

- [1] Li CJ, Chang SC. SARS-CoV-2 spike S2-specific neutralizing antibodies[J]. *Emerg Microbes Infect*, 2023, 12(2): 2220582. DOI: 10.1080/22221751.2023.2220582.
- [2] 李廷栋,史巧云,任晋楷,等. 新型冠状病毒抗原及其检测用途: 中国, CN113321715A[P]. 2021-08-31.
- [3] Li D, Sempowski GD, Saunders KO, et al. SARS-CoV-2 neutralizing antibodies for COVID-19 prevention and treatment[J]. *Annu Rev Med*, 2022, 73: 1-16. DOI: 10.1146/annurev-med-042420-113838.
- [4] Guo L, Zhang Q, Zhong J, et al. Omicron BA.1 breakthrough infections in inactivated COVID-19 vaccine recipients induced distinct pattern of antibody and T cell responses to different Omicron sublineages[J]. *Emerg Microbes Infect*, 2023, 12(1): 2202263. DOI: 10.1080/22221751.2023.2202263.
- [5] Planas D, Staropoli I, Michel V, et al. Distinct evolution of SARS-CoV-2 Omicron XBB and BA.2.86 lineages combining increased fitness and antibody evasion[J]. *bioRxiv*, 2023. DOI: 10.1101/2023.11.20.567873.
- [6] 中国疾病预防控制中心. 全国新型冠状病毒感染疫情情况[EB/OL]. [2023-11-20]. [https://www.chinacdc.cn/jkzt/crb/zl/szkb\\_11803/jszl\\_13141/202306/t20230611\\_266656.html](https://www.chinacdc.cn/jkzt/crb/zl/szkb_11803/jszl_13141/202306/t20230611_266656.html).
- [7] 中国科学院北京基因组研究所. 2019 新型冠状病毒信息库-实时检测报告[DB/OL]. [2023-11-20]. <https://ngdc.cnbc.ac.cn/ncov/monitoring/country/China>.
- [8] 中华人民共和国国家卫生健康委员会. 新型冠状病毒感染诊疗方案(试行第十版)[J]. *国际流行病学传染病学杂志*, 2023, 50(1): 1-7. DOI: 10.3760/cma.j.cn331340-20230106-00004.
- [9] 刘强,吕晶,赵博,等. 一种新型冠状病毒中和抗体快速定量检测方法及应用:中国, CN114152756A[P]. 2022-03-08.
- [10] Radziejewska J, Arkowski J, Susło R, et al. Analysis of COVID-19 incidence and protective potential of persisting igg class antibodies against SARS-CoV-2 infection in hospital staff in Poland [J]. *Vaccines (Basel)*, 2023, 11(7): 1198. DOI: 10.3390/vaccines11071198.
- [11] Sejdic A, Frische A, Jørgensen CS, et al. High titers of neutralizing SARS-CoV-2 antibodies six months after symptom onset are associated with increased severity in COVID-19 hospitalized patients[J]. *Virology*, 2023, 20(1): 14. DOI: 10.1186/s12985-023-01974-8.
- [12] Chia WN, Zhu F, Ong S, et al. Dynamics of SARS-CoV-2 neutralising antibody responses and duration of immunity: A longitudinal study[J]. *Lancet Microbe*, 2021, 2(6): e240-e249. DOI: 10.1016/S2666-5247(21)00025-2.
- [13] Huang C, Huang L, Wang Y, et al. 6-month consequences of COVID-19 in patients discharged from hospital: A cohort study[J]. *Lancet*, 2021, 397 (10270): 220-232. DOI: 10.1016/S0140-6736(20)32656-8.
- [14] Long QX, Tang XJ, Shi QL, et al. Clinical and immunological assessment of asymptomatic SARS-CoV-2 infections [J]. *Nat Med*, 2020, 26(8): 1200-1204. DOI: 10.1038/s41591-020-0965-6.
- [15] Hosseinian S, de Assis R, Khalil G, et al. Analysis and comparison of SARS-CoV-2 variant antibodies and neutralizing activity for 6 months after a booster mRNA vaccine in a healthcare worker population[J]. *Front Immunol*, 2023, 14: 1166261. DOI: 10.3389/fimmu.2023.1166261.
- [16] Li T, Luo D, Ning N, et al. An omicron-based vaccine booster elicits potent neutralizing antibodies against emerging SARS-CoV-2 variants in adults [J]. *Emerg Microbes Infect*, 2023, 12 (1): 2207670. DOI: 10.1080/22221751.2023.2207670.
- [17] Chakraborty C, Bhattacharya M, Chopra H, et al. Recently emerged omicron subvariant BF.7 and its R346T mutation in the RBD region reveal increased transmissibility and higher resistance to neutralization antibodies: Need to understand more under the current scenario of rising cases in China and fears of driving a new wave of the COVID-19 pandemic[J]. *Int J Surg*, 2023, 109(4): 1037-1040. DOI: 10.1097/JS9.000000000000219.
- [18] He C, Alu A, Lei H, et al. A recombinant spike-XBB.1.5 protein vaccine induces broad-spectrum immune responses against XBB.1.5-included Omicron variants of SARS-CoV-2[J]. *MedComm (2020)*, 2023, 4(3): e263. DOI: 10.1002/mco2.263.
- [19] Varghese R, Pai S, Kumar D, et al. SARS-CoV-2 XBB.1.16 variant: India in focus?[J]. *J Med Virol*, 2023, 95(5): e28829. DOI: 10.1002/jmv.28829.
- [20] Dyer O. Covid-19: Infections climb globally as EG.5 variant gains ground[J]. *BMJ*, 2023, 382: 1900. DOI: 10.1136/bmj.p1900.

(收稿日期:2023-11-23)