

· 论 著 · DOI:10.3969/j.issn.1672-9455.2022.15.011

接种新型冠状病毒灭活疫苗后抗体水平变化分析*

邹辉鑫, 杜伟鹏, 闫彬[△], 翟素平, 梁军

南阳市中心医院医学检验科, 河南南阳 473000

摘要:目的 分析健康人群接种新型冠状病毒(SARS-CoV-2)灭活疫苗后抗体水平的变化趋势。方法 选取 2021 年 2 月 16 日至 8 月 17 日该院接种 SARS-CoV-2 灭活疫苗医护人员 146 例为研究对象, 其中男 68 例, 女 78 例, 采用磁微粒化学发光法检测特异性 IgM、IgG 和中和抗体, 采用 χ^2 检验和 t 检验进行比较。结果 疫苗接种前, 特异性 IgM、IgG 和中和抗体检测结果均为阴性; 接种后 60 d 特异性 IgM、IgG 和中和抗体阳性率分别为 16.4%、93.1%、89.0%; 接种后 90 d 特异性 IgM、IgG 和中和抗体阳性率分别为 9.5%、90.4%、90.4%; 接种后 120 d 特异性 IgM、IgG 和中和抗体阳性率分别为 4.1%、86.3%、87.6%; 接种后 180 d, 特异性 IgM、IgG 和中和抗体阳性率分别为 0.0%、82.1%、91.7%。在疫苗接种后 180 d, IgG 和中和抗体阳性率之间差异有统计学意义($\chi^2=4.421, P=0.036$)。男性在不同时间点的中和抗体竞争率明显低于女性($P<0.05$), 但阳性率与女性比较差异无统计学意义($P>0.05$); 年龄分组中, 30~<40 岁年龄段中和抗体阳性率最高, 为 96.5%, 50~60 岁年龄段中和抗体阳性率最低。结论 接种疫苗后, SARS-CoV-2 特异性 IgM 会在机体内存在一段时间, 但是 IgG 和中和抗体会持续存在, 疫苗接种能够达到诱导机体免疫系统产生特异性免疫的目的。

关键词:新型冠状病毒; 中和抗体; 灭活疫苗

中图分类号: R446.6

文献标志码: A

文章编号: 1672-9455(2022)15-2059-05

Changes in antibody levels after inoculation of SARS-CoV-2 inactivated vaccine*

ZOU Huixin, DU Weipeng, YAN Bin[△], ZHAI Suping, LIANG Jun

Department of Clinical Laboratory, Nanyang Central Hospital, Nanyang, Henan 473000, China

Abstract: Objective To analyze the changing trend of antibody levels after inactivated vaccine against severe acute respiratory syndrome coronavirus 2 (SARS-CoV-2) in healthy population. **Methods** From February 16 to August 17, 2021, totally 146 medical staff who received SARS-CoV-2 inactivated vaccine in Nanyang Central Hospital of Henan Province were collected, including 68 males and 78 females, magnetic particle chemiluminescence method was used to detected specific IgM, IgG and neutralizing antibodies, and χ^2 test and t test were used for comparison. **Results** Before vaccination, the detection results of specific IgM, IgG and neutralizing antibody were negative. The positive rates of antibodies were 16.4%, 93.1% and 89.0% at 60 days after vaccination, and 9.5%, 90.4% and 90.4% at 90 days after vaccination, 4.1%, 86.3%, 87.6% at 120 days after inoculation, and 0.0%, 82.1%, 91.7% at 180 days after inoculation, respectively. At 180 days after vaccination, the difference between the positive rate of IgG and neutralizing antibody was statistically significant ($\chi^2=4.421, P=0.036$). The neutralizing antibody competition rate of males at different time points was significantly lower than that of females ($P<0.05$), but the difference between the positive rates was not statistically significant ($P>0.05$). The positive rate of neutralizing antibody in the age group of 30—<40 years was the highest, which was 96.5%. The positive rate of neutralizing antibody in the age group of 50—60 years was the lowest. **Conclusion** After vaccination, SARS-CoV-2-specific IgM will exist in the body for a period of time, but IgG and neutralizing antibodies will persist. Vaccination could achieve the purpose of inducing the body's immune system to produce specific immunity.

Key words: SARS-CoV-2; neutralizing antibody; inactivated vaccine

新型冠状病毒肺炎疫情在全球持续蔓延, 对全球经济和社会正常生活造成巨大负面影响^[1]。我国全

面接种疫苗防控成效显著, 新型冠状病毒(SARS-CoV-2)疫苗在遏制疫情蔓延和防控中发挥着重要作

* 基金项目: 南阳市重点研发与推广专项科技攻关项目(KJGG093)。

作者简介: 邹辉鑫, 男, 主管技师, 主要从事临床生化与免疫检验相关研究。 [△] 通信作者, E-mail: sudayanbin@163.com。

用^[2]。特异性抗体和中和抗体在疫苗接种后的产生规律相关研究鲜见报道,本研究以 SARS-CoV-2 疫苗接种后特异性抗体的持续时间为切入点,分析 SARS-CoV-2 疫苗接种后 3 种抗体的变化趋势,从而为 SARS-CoV-2 疫苗的接种(如加强针)和疫情的防控提供数据参考。

1 资料与方法

1.1 一般资料

选取本院接种 SARS-CoV-2 疫苗的健康医护人员 146 例为研究对象,其中男 68 例,女 78 例;年龄 25~56 岁,平均(39.24±12.67)岁。在 2021 年 2 月 16 日至 2021 年 8 月 17 日,采集医护人员 5 次血液标本,共 730 份。纳入标准:(1)身体健康,无基础性疾病;(2)接种时间段内身体健康,无感冒发热症状。本研究纳入的人员均为自愿入组,并获得本院伦理委员会批准。

1.2 仪器与试剂

SARS-CoV-2 疫苗厂家为北京科兴中维生物有限公司。检测仪器为郑州安图生物工程股份有限公司 AutoLumo A2000 Plus 全自动化学发光免疫分析测定仪,检测原理为磁微粒化学发光法,检测试剂为其配套试剂,检测项目为 SARS-CoV-2-IgM 抗体(捕获法,批号:20210123)、IgG 抗体(间接法,批号:20210126)和中和抗体(直接竞争法,批号:20201230)。该批号检测试剂中,IgM 抗体灵敏度 92.00%,特异度 100.00%,IgG 抗体灵敏度 89.00%,特异度 100.00%,中和抗体仅用于科研和教学,在疫苗第 2 针接种后,灵敏度 98.15%,特异度 99.70%(该数据由厂家研发部提供)。

1.3 方法

1.3.1 标本的采集

医护人员在疫苗接种后的规定时间点,用含分离胶的真空采血管采集 3 mL 空腹静脉血,3 000×g 离心 5 min,分离血清后于 2 h 内完成检测。疫苗接种严格按照 SARS-CoV-2 灭活疫苗接种程序,疫苗每支(瓶)0.5 mL,含 SARS-CoV-2 抗原 600 su,每一次人用剂量为 0.5 mL(每次接种剂量 0.5 mL),免疫程序为 2 剂次,间隔时间 16 d。本研究疫苗接种分两针,在第一针接种后的第 16 天完成第二针接种,医护人员分别在疫苗接种前、第一针疫苗接种后的 60、90、120 和 180 d 采集血液样本。在参与研究的 146 例医护人员中,随机挑选了 94 例医护人员,其中男 45 例,女 49 例,在疫苗接种后的 30 d 内,在不同时间点进行检测。

1.3.2 结果判读

样本检测严格按照标准作业程序(SOP)流程进行检测,检测结果的判读严格按照试剂盒的说明书进行。化学发光免疫测定仪测定到的相对发光强度(RLU)与样本中 IgM 抗体、IgG 抗体水平呈正相关,与中和抗体水平呈负相关,实验前质量控制结果若均在控,再做样本的分析。

IgG 抗体与 IgM 抗体结果计算:Cut off 值=阳性对照孔平均发光值×Cut off 系数。质量控制:IgG 抗体阳性对照 S/CO 在 4.4~5.6,IgM 抗体阳性对照 S/CO 在 8.8~11.2,S/CO=待测样本发光值/Cut off 值,S/CO≥1.00 时,结果判定为阳性;S/CO<1.00 时,结果判定为阴性。

中和抗体检测时的发光强度与中和抗体水平呈负相关,结果计算如下,竞争率=(1-样本发光值/阴性对照孔平均发光值)×100%。以竞争率≥30%判断为阳性,即样本中检测到 SARS-CoV-2 中和抗体;以竞争率<30%判断为阴性,即样本中未检测到 SARS-CoV-2 中和抗体。

1.4 统计学处理

采用 2010 版 Excel 软件和 SPSS19.0 统计软件进行数据处理及统计分析。符合正态分布的计量资料以 $\bar{x} \pm s$ 表示,组间比较采用独立样本 *t* 检验。计数资料采用频数或百分率表示,组间比较采用 χ^2 检验。以 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 SARS-CoV-2 特异性 IgM、IgG 及中和抗体在不同时间点的阳性率比较

用 IgM、IgG 和中和抗体试剂盒分 5 次检测 146 例医护人员血清标本。在疫苗接种前,3 种抗体的检测结果均为阴性,在疫苗接种后 60、90、120、180 d 检测,IgM 抗体阳性率分别是 16.4%(24/146)、9.5%(14/146)、4.1%(6/146)、0.0%(0/146),IgG 抗体阳性率分别是 93.1%(136/146)、90.4%(132/146)、86.3%(126/146)、82.1%(120/146),中和抗体阳性率分别是 89.0%(130/146)、90.4%(132/146)、87.6%(128/146)、91.7%(134/146)。在疫苗接种后 180 d,IgM 抗体阳性率为 0.0%,且 IgG 和中和抗体阳性率比较差异有统计学意义($\chi^2 = 4.421, P < 0.05$)。IgM 抗体持续时间较短,随时间延长下降较快,在疫苗接种后 180 d IgM 阳性率降至 0.0%,在疫苗接种后 60~180 d,IgG 和中和抗体随时间延长,抗体阳性率略有下降,但一直持续在高位水平。见图 1。

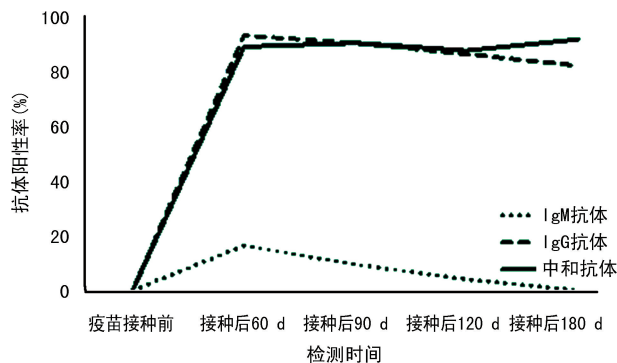


图 1 接种疫苗前后 IgM、IgG 及中和抗体阳性检出率

2.2 94 例医护人员在疫苗接种后 30 d 内 IgM、IgG

及中和抗体检测结果 随机挑选的 94 例医护人员中, IgM 抗体在第 7 天阳性率为 11.0%, 第 18 天达到 58.0%, IgG 抗体在第 16 天检测阳性率为 13.0%, 第 30 天阳性率为 98.0%, 中和抗体在第 15 天为 0.0%, 第 30 天为 91.0%。

2.3 疫苗接种后 SARS-CoV-2 中和抗体在不同性别人群比较 疫苗接种后 60、90、120、180 d, 男性中和抗体竞争率均明显低于女性 ($P < 0.05$)。其中, 在疫苗接种后 180 d, 1 例 47 岁女性中和抗体竞争率最高, 为 61.73%。男性和女性在接种疫苗后不同时间点的中和抗体阳性率比较, 差异无统计学意义 ($P > 0.05$)。见表 1、2。

表 1 健康人群不同时间点男性和女性中和抗体竞争率比较 ($\bar{x} \pm s, \%$)

性别	n	接种后 60 d	接种后 90 d	接种后 120 d	接种后 180 d
男	68	37.59±0.75	37.53±0.79	37.30±0.79	37.21±0.81
女	78	41.19±0.86	41.37±0.83	40.23±0.89	42.62±0.79
t		3.09	3.33	2.41	4.74
P		<0.01	<0.01	<0.05	<0.01

表 2 健康人群不同时间点男性和女性中和抗体阳性率比较 [$n(\%)$]

性别	n	接种后 60 d	接种后 90 d	接种后 120 d	接种后 180 d
男	68	59(86.8)	60(88.2)	61(89.7)	64(94.1)
女	78	71(91)	72(92.3)	67(85.9)	70(89.7)
χ^2		0.676	0.695	0.487	0.921
P		0.411	0.404	0.485	0.337

2.4 疫苗接种后 SARS-CoV-2 中和抗体在不同年龄组段的变化趋势 将 146 例医护人员按年龄进行分组, 分为 20~<30 岁组 (28.7%, 42/146)、30~<40 岁组 (39.7%, 58/146)、40~<50 岁组 (21.9%, 32/146)、50~60 岁组 (9.5%, 14/146)。结果显示, 疫苗接种后 180 d, 30~<40 岁组人群中中和抗体阳性率最高, 达到 96.5%, 50~60 岁组人群中中和抗体阳性率最低, 为 57.1%, 其中 12 例中和抗体阴性者 50~60 岁组人群中有 6 例, 占 50.0%, 20~<30 岁组、30~<40 岁组、40~<50 岁组人群各有 2 例。见图 2。

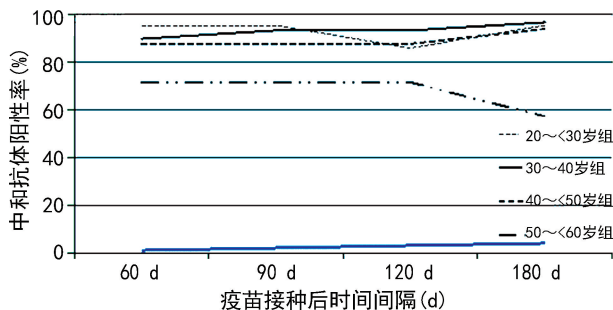


图 2 接种疫苗后中和抗体在不同年龄段人群的变化趋势

3 讨论

本研究纳入 146 例医护人员的血液样本, 通过磁

微粒化学发光法对 SARS-CoV-2 疫苗接种后机体产生的特异性 IgM、IgG 和中和抗体进行定量检测, 发现 3 种抗体不同的规律。为了监测疫苗接种后 3 种抗体变化规律特征的连续性, 本研究在医护人员疫苗接种前和接种后 60、90、120、180 d 对其进行 5 次检验, 且随机挑选 94 例医护人员, 对其在疫苗接种 30 d 内的特异性 IgM、IgG 和中和抗体进行检验, 以便更科学准确地监测抗体在不同时间点的变化。本研究结果显示, 疫苗接种后 7 d IgM 抗体阳性率为 11.0%, 疫苗接种后 18 d 阳性率达到 58.0%, 与现有研究结果相符^[3-5]。随后 IgM 抗体阳性率开始下降, 在疫苗接种后 60、90、120、180 d 分别下降到 16.4%、9.5%、4.1%、0.0%。IgM 在人体内存在时间较短, 接种疫苗后 28~35 d, 特异性 IgM 抗体阳性率明显下降, 且呈持续下降趋势^[5], 但下降持续时间及特异性 IgM 抗体在哪个时间节点开始消失, 还需要进一步证实。IgG 抗体在疫苗接种后出现时间晚于 IgM 抗体, 本研究结果显示, 在疫苗接种后 16 d, IgG 抗体阳性率为 13.0%, 在疫苗接种后 30 d, IgG 抗体阳性率上升至 98.0%, 与现有研究结果相符^[6-7]。在疫苗接种后 60、90、120、180 d IgG 抗体阳性率分别为 93.1%、90.4%、86.3%、82.1%, 随着监测时间的延长, IgG 抗体阳性率处于较高水平, 提示 IgG 抗体通常能存在较长时间^[8]。既往研究显示, 抗 SARS 病毒特异性 IgG 抗体能在发病 240 d 后阳性率仍维持 100.0%, 而其是保护患者免于感染 SARS 病毒的主要抗体^[9]。本研究中, 特异性 IgG 抗体在疫苗接种后 180 d 虽然达不到 100% 的阳性率, 但其阳性率呈现稳定或略微下降趋势。中和抗体在疫苗接种后 15 d 阳性率为 0.0%, 在疫苗接种后 30 d 上升至 91.0%, 在疫苗接种后 60、90、120、180 d 阳性率分别为 89.0%、90.4%、87.6%、91.7%, 与 WANG 等^[10]的研究结果基本相符, 但本研究中和抗体阳性率峰值出现时间与该研究结果比较略有延后。本研究在疫苗接种后 31~40 d 没有监测, 但结合疫苗接种后 30、60 d 的研究数据, 可以推断中和抗体阳性率的峰值应该出现在疫苗接种后 40~50 d, 本研究以健康的接种人群为研究对象, WANG 等^[10]的研究是以 SARS-CoV-2 感染者为研究对象, 由于疫苗的灭活可能延长机体免疫应答时间, 因此健康人群体内中和抗体出现时间可能有一定程度地延后, 但这种推论还需要进一步深入研究。中和抗体作为抗病毒抗体, 能识别病毒表面蛋白, 阻断病毒表面 S 蛋白与细胞表面特异性受体的结合, 提高机体应对病毒感染能力, 是 3 种抗体中最有价值的抗体, 也是评估病毒自然感染或疫苗接种后潜在免疫保护功效中的参考指标^[11]。

在 146 例医护人员中, 男女在年龄分布上差异无统计学意义 ($P > 0.05$), 疫苗接种后 180 d, 女性中和

抗体竞争率高于男性,1例47岁女性为最高,竞争率达到61.73%,提示疫苗接种后中和抗体竞争率可能与性别有关,女性的中和抗体竞争率比男性高,CHEN等^[12]研究表明,男性比女性更容易感染SARS-CoV-2,男性女性体内特异性抗体水平有差异,SARS-CoV-2女性感染者的特异性抗体水平较男性感染者更高^[13],本研究结果显示,男性女性中和抗体阳性率比较差异无统计学意义($P>0.05$),但在疫苗接种后180d的男性女性中和抗体竞争率比较中,女性略高于男性($P<0.01$)。本研究持续时间较长,初步说明疫苗的免疫效果随时间的延长会因性别不同带来差异,与CHEN等^[12]研究结果类似,但本研究样本量较少,且受到地域的局限性,仅从一定程度上反映疫苗接种人群体内免疫应答可能与性别有关,但还需进一步证实。

本研究中,疫苗接种后180d,30~<40岁组人群中中和抗体阳性率最高,为96.5%,50~60岁组人群中中和抗体阳性率最低,为57.1%。而12例中和抗体阴性者50~60岁组人群中各有6例,20~<30岁组、30~<40岁组、40~<50岁组人群各有2例,50~60岁组人群中有4例中和抗体一直为阴性,有研究认为,随着年龄的增长,免疫器官萎缩及先天免疫应答和适应性免疫功能逐步衰退,可能导致机体无法产生中和抗体^[14]。本研究发现各个年龄段的中和抗体阳性率在机体内随着时间的延长均有所变化,但中和抗体仍持续存在,该结果与相关报道基本符合^[15]。

有研究报道,目前市面上检测IgM和IgG特异性抗体的试剂多采用重组抗原,抗原片段多集中在S蛋白和N蛋白上,以S蛋白和N蛋白为基础设计的IgM和IgG特异性抗体检测试剂,经证实在SARS-CoV-2自然感染的早期有较好的检出能力,在发病2周内基本能检出IgM抗体的血清转化^[16-17]。而中和抗体主要针对S蛋白,可阻断病毒进入细胞,S蛋白是病毒被免疫系统识别的关键蛋白质,因此其是中和抗体研究的重要靶点^[18-19]。S蛋白内有大量抗体结合位点及中和表位,以此作为免疫原生产的疫苗免疫机体后可能产生不同的中和抗体。在临床研究中,评价疫苗在人体上的安全性和有效性是疫苗临床研究的关键点,同时也是难点^[15]。因此,针对接种同类疫苗后产生的中和抗体检测可能是评估特定疫苗免疫效果的有效工具。本研究存在不足之处,如本研究样本量少,结果具有一定的局限性,虽然3种抗体具有很高的临床特异度,但不排除抗体检测中存在的干扰,血液中的内源性和外源性物质都会对检测结果产生干扰,造成假阳性或假阴性结果,因此需要更科学准确地了解特异性抗体和中和抗体的动态变化规律,需要持续追踪、监测,根据动态变化规律准确判断,为疫苗的接种和疫情防控提供更多准确有效的数据^[20]。

本研究检测的146例医务人员均接种北京科兴中维生物有限公司生产的全病毒灭活疫苗,均无任何不良反应^[21],本研究纳入人群年龄25~56岁,缺少对老年人疫苗接种后抗体水平的探讨,这是本研究的不足之处。另外,在大规模人群进行检测时,通过实验室方法检测到的特异性抗体阳性,很难区分是通过接种疫苗获得还是自然感染获得,由于感染和免疫水平的个体差异,为血清学方法辅助诊断抗体水平带来了更多的复杂性,结论也具有一定的局限性^[22],希望随着抗体检测技术的不断提高和更加成熟,能更好检测疫苗接种后抗体的变化。

参考文献

- [1] World Health Organization. WHO director general's opening remarks at the media briefing on COVID-19-11 March 2020 [EB/OL]. (2020-03-15) [2020-07-15]. <https://www.who.int/director-general/speeches/detail/who-director-general-s-opening-remarks-at-the-media-briefing-on-covid-19-11-march-2020>.
- [2] ZHU N, ZHANG D Y, WANG W L, et al. A novel coronavirus from patients with pneumonia in China, 2019[J]. *N Engl J Med*, 2020, 382(8): 1-7.
- [3] GUO L, REN L L, YANG S Y, et al. Profiling early humoral response to diagnose novel coronavirus disease (COVID-19)[J]. *Clin Infect Dis*, 2020, 71(15): 778-785.
- [4] XIAO A T, GAO C, ZHANG S. Profile of specific antibodies to SARS-CoV-2: The first report[J]. *J Infect*, 2020, 81(1): 147-178.
- [5] LI G, CHEN X J, XU A L. Profile of specific antibodies to the SARS-associated coronavirus [J]. *N Engl J Med*, 2003, 349(5): 508-509.
- [6] ZENG Z K, CHEN L J, PAN Y B, et al. Re: profile of specific antibodies to SARS-CoV-2; the first report[J]. *J Infect*, 2020, 81(1): 80-81.
- [7] HOU H Y, WANG T, ZHANG B, et al. Detection of IgM and IgG antibodies in patients with coronavirus disease 2019[J]. *Clin Transl Immunol*, 2020, 9(5): e01136.
- [8] 柏艳, 吴逊, 李泉, 等. 1例老年COVID-19患者恢复期IgM/IgG动态检测及其价值[J]. *检验医学与临床*, 2020, 17(19): 2766-2767.
- [9] WOO P C Y, LAU S K P, WONG B H L, et al. Longitudinal profile of immunoglobulin G (IgG), IgM, and IgA antibodies against the severe acute respiratory syndrome (SARS) coronavirus nucleocapsid protein in patients with pneumonia due to the SARS coronavirus[J]. *Clin Diagn Lab Immunol*, 2004, 11(4): 665-668.
- [10] WANG X L, GUO X H, XIN Q Q, et al. Neutralizing antibodies responses to SARS-CoV-2 in COVID-19 inpatients and convalescent patients[J]. *Clin Infect Dis*, 2020, 71(5): 721.

- J Pediatr, 2019, 204:66-70.
- [6] BARTEL D P. Metazoan microRNAs[J]. Cell, 2018, 173(1):20-51.
- [7] KAZIMIERCZYK M, KASPROWICZ M K, KASPRZYK M E. Human long noncoding RNA interactome; detection, characterization and function[J]. Int J Mol Sci, 2020, 21(3):1027.
- [8] ZHOU W Y, CAI Z R, LIU J, et al. Circular RNA: metabolism, functions and interactions with proteins[J]. Mol Cancer, 2020, 19(1):172.
- [9] GUO T Y, HUANG L, YAO W, et al. The potential biological functions of circular RNAs during the initiation of atresia in pig follicles [J]. Domest Anim Endocrinol, 2020, 72:106401.
- [10] LIU H, HU Y, ZHUANG B, et al. Differential expression of circRNAs in embryonic heart tissue associated with ventricular septal defect[J]. Int J Med Sci, 2018, 15(7):703-712.
- [11] PENG W J, LI T, PI S F, et al. Suppression of circular RNA circDHCR24 alleviates aortic smooth muscle cell proliferation and migration by targeting miR-149-5p/MMP9 axis[J]. Biochem Biophys Res Commun, 2020, 529(3):753-759.
- [12] CHEN P Y, ZHOU C R, LI B, et al. Circular RNA MGAT1 regulates cell proliferation and apoptosis in hypoxia-induced cardiomyocytes through miR-34a/YAP1 axis[J]. Int J Clin Exp Pathol, 2020, 13(10):2474-2486.
- [13] ZENG Z, XIA L X, FAN S Y, et al. Circular RNA circ-MAP3K5 acts as a microRNA-22-3p sponge to promote resolution of intimal hyperplasia via TET2-mediated SMC differentiation[J]. Circulation, 2020, 143(4):354-371.
- [14] LI X, YANG L, CHEN L L. The biogenesis, functions, and challenges of circular RNAs[J]. Mol Cell, 2018, 71(3):428-442.
- [15] LIN F, CHEN H W, ZHAO G A, et al. Advances in research on the circRNA-miRNA-mRNA network in coronary heart disease treated with traditional Chinese medicine[J]. Evid Based Complement Alternat Med, 2020, 2020:8048691.
- [16] LI L L, MAO C D, WANG G P, et al. miR-145-5p alleviates hypoxia/reoxygenation-induced cardiac microvascular endothelial cell injury in coronary heart disease by inhibiting smad4 expression[J]. Eur Rev Med Pharmacol Sci, 2020, 24(9):5008-5017.
- [17] GUO R, FENG Z, YANG Y, et al. Association of a miR-499 SNP and risk of congenital heart disease in a Chinese population[J]. Cell Mol Biol (Noisy-le-grand), 2018, 64(10):108-112.
- [18] PINCHI E, FRATI P, AROMATARIO M, et al. miR-1, miR-499 and miR-208 are sensitive markers to diagnose sudden death due to early acute myocardial infarction[J]. J Cell Mol Med, 2019, 23(9):6005-6016.
- [19] LI Z, LIU L, HOU N, et al. miR-199-sponge transgenic mice develop physiological cardiac hypertrophy[J]. Cardiovasc Res, 2016, 110(2):258-267.

(收稿日期:2021-09-16 修回日期:2022-01-08)

(上接第 2062 页)

- [11] ZHU M S. SARS immunity and vaccination[J]. Cell Mol Immunol, 2004, 1(3):193-198.
- [12] CHEN N, ZHOU M, DONG X, et al. Epidemiological and clinical characteristics of 99 cases of 2019 novel coronavirus pneumonia in Wuhan, China; a descriptive study[J]. Lancet, 2020, 395(10223):507-513.
- [13] 赵宏婷, 彭质斌, 杨孝坤, 等. 新型冠状病毒感染者特异性抗体动态变化特征研究进展[J]. 中华流行病学杂志, 2021, 42(1):39-43.
- [14] 王宾, 钟一维. 新冠病毒疫苗安全性和有效性的展望[J]. 中国科学基金, 2020, 34(5):581-586.
- [15] LIU X M, WANG J, XU X L, et al. Patterns of IgG and IgM antibody response in COVID-19 patients[J]. Emerg Microbes Infect, 2020, 9(1):1269-1274.
- [16] 邹明园, 吴国球. 抗原交叉反应对新型冠状病毒血清特异性抗体检测的影响[J]. 临床检验杂志, 2020, 38(3):161-163.
- [17] LI K, 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.
- [18] 武瑞君, 李治非, 张鑫, 等. 新冠病毒抗体药物研发进展及展望分析[J]. 中国生物工程杂志, 2020, 40(5):1-6.
- [19] AMANAT F, KRAMMER F. SARS-CoV-2 vaccines: status report[J]. Immunity, 2020, 52(4):583-589.
- [20] 季云, 巢蓓, 郑国军, 等. 血清 SARS-CoV-2 IgM 和 IgG 抗体阳性患者血常规及肾功能参数分析[J]. 检验医学与临床, 2021, 18(10):1390-1392.
- [21] XIA S, DUAN K, ZHANG Y, et al. Effect of an inactivated vaccine against SARS-CoV-2 on safety and immunogenicity outcomes: interim analysis of 2 randomized clinical trials[J]. JAMA, 2020, 324(10):1-10.
- [22] 杨娜, 陈国强, 邱雪平, 等. 新型冠状病毒 IgM 和 IgG 抗体 4 种不同检测试剂的临床应用评价[J]. 中华检验医学杂志, 2021, 44(2):137-141.

(收稿日期:2021-09-16 修回日期:2022-01-08)