

• 论 著 • DOI:10.3969/j.issn.1672-9455.2023.22.001

不孕女性人群接种新型冠状病毒疫苗后血液指标调查分析*

杨斯桀^{1,2,3,4,5,6,7}, 赵丽娟^{1,2,3,4,5,6,7}, 李 婷^{1,2,3,4,5,6,7}, 张为民^{1,2,3,4,5,6,7}, 曹 坤^{1,2,3,4,5,6,7}, 高 选^{1,2,3,4,5,6,7△}

1. 山东大学生殖医学研究中心/山东大学附属生殖医院医学检验科, 山东济南 250012;
2. 生殖内分泌教育部重点实验室(山东大学), 山东济南 250012;
3. 山东省生殖医学重点实验室, 山东济南 250012;
4. 山东省生殖健康临床医学研究中心, 山东济南 250012;
5. 山东省生殖健康技术创新中心, 山东济南 250012;
6. 山东第一医科大学附属山东省立医院生殖医学重点实验室, 山东济南 250012;
7. 国家辅助生殖与优生工程技术研究中心医学检验科, 山东济南 250012

摘 要:目的 分析新型冠状病毒疫苗接种后不孕女性人群实验室检测指标,对比未接种不孕女性人群相关指标,为新型冠状病毒疫苗接种人群的健康管理随访及疫苗安全性提供参考依据。**方法** 对 2021 年 8—10 月于山东大学生殖医学研究中心/山东大学附属生殖医院因不孕症就诊的 717 例女性患者发放调查问卷,调查新型冠状病毒疫苗接种情况,根据新型冠状病毒疫苗接种情况分为接种组 497 例,未接种组 220 例。同时采集患者血液标本进行实验室指标检测,收集和分析调查对象的基本信息和实验室血液检测指标,包括血常规、凝血 5 项、D-二聚体(D-D)、血清生化指标。**结果** 接种组 D-D 水平明显高于未接种组,差异有统计学意义($P < 0.05$);接种组淋巴细胞绝对值、淋巴细胞百分比、血清磷水平明显低于未接种组,差异有统计学意义($P < 0.05$);两组间其他指标比较,差异无统计学意义($P > 0.05$)。接种组 D-D 阳性率(30.4%)高于未接种组(7.7%),差异有统计学意义($P < 0.05$)。D-D 水平与距离第一针及第二针接种时间(天数)均呈负相关($r = -0.142, P = 0.002; r = -0.176, P < 0.001$)。**结论** 新型冠状病毒疫苗接种会引起女性 D-D 水平升高,淋巴细胞绝对值、淋巴细胞百分比、血清磷水平下降,灭活新型冠状病毒疫苗安全性较好。

关键词:新型冠状病毒疫苗; 接种; D-二聚体

中图法分类号:R446.1

文献标志码:A

文章编号:1672-9455(2023)22-3265-06

Investigation and analysis of blood indexes in inferlive female population after vaccination with novel coronavirus vaccine*

YANG Sijie^{1,2,3,4,5,6,7}, ZHAO Lijuan^{1,2,3,4,5,6,7}, LI Ting^{1,2,3,4,5,6,7},
ZHANG Weimin^{1,2,3,4,5,6,7}, CAO Kun^{1,2,3,4,5,6,7}, GAO Xuan^{1,2,3,4,5,6,7△}

1. Department of Medical Laboratory, Reproductive Medicine Research Center, Shandong University/Reproductive Hospital Affiliated to Shandong University, Jinan, Shandong 250012, China;
2. Key Laboratory of Reproductive Endocrinology of Ministry of Education (Shandong University), Jinan, Shandong 250012, China;
3. Shandong Key Laboratory of Reproductive Medicine, Jinan, Shandong 250012, China;
4. Shandong Provincial Clinical Research Center for Reproductive Health, Jinan, Shandong 250012, China;
5. Shandong Technology Innovation Center for Reproductive Health, Jinan, Shandong 250012, China;
6. Key Laboratory of Reproductive Medicine, Shandong Provincial Hospital Affiliated to Shandong First Medical University, Jinan, Shandong 250012, China;
7. Department of Clinical Laboratory, National Research Center for Assisted Reproductive Technology and Reproductive Genetics, Jinan, Shandong 250012, China

Abstract: **Objective** To analyze the laboratory examination indicators of infertile female population after novel coronavirus vaccine vaccination, and to compare the relevant indicators of infertile female population without vaccination, so as to provide reference for the health management follow-up and vaccine safety of the novel coronavirus vaccine population. **Methods** From August to October 2021, 717 female patients with infertility in Reproductive Medicine Research Center, Shandong University/Reproductive Hospital Affiliated to Shandong University were distributed questionnaires to investigate the vaccination status of the novel coronavirus vaccine. According to the vaccination status of the novel coronavirus vaccine, 497 female patients were di-

* 基金项目:国家重点研发计划资助项目(2021YFC2700500)。

作者简介:杨斯桀,女,主管技师,主要从事临床检验及质量控制相关研究。△ 通信作者, E-mail: gaoxuan@sduivf.com。

vided into the vaccinated group and 220 female patients were divided into in non-vaccinated group. At the same time, blood samples of patients were collected for laboratory index detection, basic information and laboratory blood test indicators of the investigation objects were collected and analyzed, including blood routine, 5 items of coagulation, D-dimer (D-D) and serum biochemical indicators. **Results** The levels of D-D in vaccinated group was significantly higher than that in the non-vaccinated group, with statistical significance ($P < 0.05$); the lymphocytes absolute value, lymphocytes percentage and serum phosphorus level in vaccinated group were significantly lower than those in non-vaccinated group, with statistical significance ($P < 0.05$); there was no significant difference on other indicators between the two groups ($P > 0.05$). The positive rate of D-D in vaccinated group (30.4%) was higher than that in non-vaccinated group (7.7%), the difference was statistically significant ($P < 0.05$). The D-D level correlated negatively with the time (days) from the first and second doses ($r = -0.142, P = 0.002; r = -0.176, P < 0.001$). **Conclusion** Novel coronavirus vaccine vaccination can increase the level of D-D, and decrease the lymphocytes absolute value, lymphocytes percentage and serum phosphorus in women. The safety of novel coronavirus vaccine vaccination is good.

Key words: novel coronavirus vaccine; vaccination; D-dimer

新型冠状病毒感染是由新型冠状病毒引起的急性呼吸道传染病,易引起重症肺炎、急性呼吸窘迫综合征及多器官衰竭,严重危害人类健康,影响社会及经济发展,是目前全世界最关注的公共卫生问题。截至 2022 年 3 月 2 日,全球累计确诊病例已达 435 626 514 例,死亡病例 5 952 215 例。新型冠状病毒疫苗(简称新冠疫苗)接种是预防新型冠状病毒广泛传播的有效途径,新型冠状病毒感染暴发后,全球多家疫苗生产厂商投入到新冠疫苗的研发中,目前按照新冠疫苗技术路线,新冠疫苗主要包括灭活疫苗、重组亚单位疫苗、病毒载体疫苗和核酸疫苗。我国现阶段接种的疫苗主要为灭活疫苗,在 I 期及 II 期临床试验中,血清转化率(中和抗体水平达到阳性标准)均大于 95%,最常见的不良事件为注射部位疼痛及发热,但均为轻度,且具有自限性,未发生严重不良事件^[1]。目前,针对疫苗接种后的不良反应局限在被接种人员自我上报身体不适症状,由于国外部分 mRNA 疫苗及腺病毒载体疫苗接种后报告出现异常血栓事件伴血小板减少^[2],表明新冠疫苗接种可能存在一定风险,且目前鲜有研究对健康人群注射新冠疫苗后的实验室检测指标进行研究,本研究旨在探讨接种灭活新冠疫苗后血液学指标情况,为灭活疫苗接种后的人群健康监测随访及疫苗安全性提供依据。

1 资料与方法

1.1 一般资料 选取 2021 年 8—10 月山东大学生殖医学研究中心/山东大学附属生殖医院(以下简称本院)就诊的 717 例不孕症女性患者为研究对象。(1)纳入标准:①年龄 20~50 岁;②以单纯不孕症就诊。(2)排除标准:①处于孕期或哺乳期;②有发热症状;③患基础疾病,如心血管疾病、呼吸系统疾病、糖尿病、血液系统疾病;④患免疫缺陷性疾病、自身抗体性疾病,以及存在免疫性因素导致的复发性流产;⑤处于各种急性疾病或慢性疾病的急性发作期。根据

新冠疫苗接种情况分为接种组 497 例,未接种组 220 例。所有研究对象均知情同意本研究,并签署同意书,本研究已通过本院医学伦理委员会审查[批准文号:(2022)伦审字(96)号]。

1.2 仪器与试剂 采用 XN-2000 全自动血细胞分析仪及配套试剂(日本希森美康公司)进行血细胞五分类,检测指标共 24 项;采用 CS-5100 全自动凝血仪(日本希森美康公司)及配套试剂(德国西门子,SI-MENS)进行凝血 5 项检测,包括活化部分凝血活酶时间(APTT)、凝血酶原时间(PT)、凝血酶时间(TT)、纤维蛋白原(FIB)、D-二聚体(D-D);采用 Cobas e601 全自动化学发光免疫分析仪及配套试剂(德国罗氏)进行血清生化指标检测,检测指标共 32 项。

1.3 方法 (1)基线调查和标本采集:通过纸质问卷调查方式,由研究对象填写,收集患者基线信息及新冠疫苗接种情况(接种与否、接种时间、剂次、疫苗厂家等),并采集患者血液标本。(2)疫苗厂家分组:本研究中患者接种的均为灭活疫苗,各疫苗厂家采用的灭活新型冠状病毒株及接种抗原水平不同,故按照疫苗厂家进行分组。CZ02 组接种疫苗为北京科兴中维生物技术有限公司(简称北京科兴)生产,采用 CZ02 株新型冠状病毒灭活病毒,含灭活新型冠状病毒抗原 600SU;HB02 组接种疫苗为北京生物制品研究所有限责任公司(简称北京生物)与长春生物制品研究所有限责任公司(简称长春生物)生产,采用 HB02 株新型冠状病毒灭活病毒,含灭活新型冠状病毒抗原 6.5 U;WIV04 组接种疫苗为武汉生物制品研究所有限责任公司(简称武汉生物)生产,采用 WIV04 株新型冠状病毒灭活病毒,含灭活新型冠状病毒抗原 200 WU。(3)实验室检测:所有标本进行血细胞五分类、凝血 5 项、血清生化指标检测,并记录结果。(4)D-D 阳性判断:根据本院设置的 D-二聚体(D-D)参考区间,以 $D-D \geq 0.55 \text{ mg/L FEU}$ 为阳性, $< 0.55 \text{ mg/L FEU}$ 为阴性,阳性率(%)=该组阳性患者

例数/该组总例数×100%。

1.4 统计学处理 采用 SPSS20.0 统计软件进行数据处理及统计学分析。计量资料经 Kolmogorov-Smirnov 检验,符合正态分布的计量资料以 $\bar{x} \pm s$ 表示,两组间比较采用 t 检验;不符合正态分布的计量资料以 $M(P_{25}, P_{75})$ 表示,两组间比较采用 Wilcoxon 秩和检验,多组间比较采用 Kruskal-Wallis H 检验。计数资料以例数或百分率表示,组间比较采用 χ^2 检验;D-D 水平与距离第一针及第二针接种时间(天数)的相关性采用 Spearman 相关分析。以 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结 果

2.1 接种组与未接种组年龄及各项实验室检测指标

比较 接种组 D-D 水平高于未接种组,淋巴细胞绝对值(LYMMH#)、淋巴细胞百分比(LYMH%)及血清磷(P)水平低于未接种组,差异有统计学意义($P < 0.05$)。接种组 D-D 阳性率高于未接种组,差异有统计学意义($\chi^2 = 29.355, P < 0.05$)。两组间年龄及其他实验室指标比较,差异无统计学意义($P > 0.05$)。见表 1、2。

2.2 不同厂家疫苗分组间 D-D 水平及阳性率比较 HB02 组 D-D 水平高于 CZ02 组及 WIV04 组,差异有统计学意义($P < 0.05$)。CZ02 组与 WIV04 间 D-D 水平比较,差异无统计学意义($P > 0.05$)。各组间 D-D 阳性率比较,差异无统计学意义($P > 0.05$)。见表 3。

表 1 接种组与未接种组年龄及各项实验室检测指标比较[M(P₂₅, P₇₅)或 $\bar{x} \pm s$]

组别	<i>n</i>	年龄(岁)	ALT(U/L)	AST(U/L)	GGT(U/L)	ALP(g/L)	TP(g/L)
接种组	497	33(29,36)	12(9,17)	15(13,18)	15(13,18)	62(52,74)	72.08±3.85
未接种组	220	32(29,37)	12(9,17)	15(13,18)	15(13,18)	60(52,71)	72.06±3.85
<i>Z/t</i>		0.568	−0.400	−1.289	−0.547	1.300	0.091
<i>P</i>		0.508	0.667	0.509	0.233	0.183	0.931

组别	<i>n</i>	ALB(g/L)	DBIL(μmol/L)	GLO(g/L)	TC(mmol/L)	HDL-C(mmol/L)	IBIL(μmol/L)
接种组	497	45.70(44.55,47.10)	3.6(2.9,4.3)	27.20(25.10,29.60)	4.28(3.84,4.76)	1.35(1.13,1.54)	5.0(3.7,6.7)
未接种组	220	46.00(44.76,47.53)	3.5(2.8,4.4)	27.05(24.58,28.63)	4.23(3.78,4.77)	1.36(1.15,1.56)	4.8(3.5,6.7)
<i>Z/t</i>		−1.528	0.085	1.049	0.423	−0.408	0.588
<i>P</i>		0.166	0.716	0.253	0.606	0.578	0.515

组别	<i>n</i>	LDL-C(mmol/L)	TG(mmol/L)	GLU(mmol/L)	CREA(μmol/L)	TBIL(μmol/L)	K(mmol/L)
接种组	497	2.65(2.21,3.10)	0.98(0.71,1.38)	5.19(4.98,5.49)	56.29±7.62	8.60(6.60,11.15)	4.02(3.88,4.18)
未接种组	220	2.60(2.17,3.11)	0.92(0.68,1.35)	5.18(4.95,5.49)	56.79±7.62	8.35(6.20,11.00)	4.04(3.89,4.21)
<i>Z/t</i>		0.521	1.014	0.209	−0.407	0.530	−0.625
<i>P</i>		0.673	0.414	0.708	0.551	0.569	0.510

组别	<i>n</i>	Na(mmol/L)	Cl(mmol/L)	CO ₂ (mmol/L)	Ca(mmol/L)	P(mmol/L)	Mg(mmol/L)
接种组	497	139.2(138.3,140.2)	103.61±1.90	24.40±1.96	2.30±0.07	1.12(1.02,1.21)	0.84(0.80,0.87)
未接种组	220	139.3(138.4,140.5)	103.78±1.90	24.41±1.96	2.30±0.07	1.16(1.05,1.24)	0.85(0.81,0.87)
<i>Z/t</i>		−1.030	−0.701	−0.421	−1.077	−2.151	−1.418
<i>P</i>		0.268	0.444	0.782	0.403	0.046	0.217

组别	<i>n</i>	BASO#(×10 ⁹ /L)	BASO%(%)	EO#(×10 ⁹ /L)	EO%(%)	HCT(%)	Hb(g/L)
接种组	497	0.03(0.02,0.04)	0.4(0.3,0.6)	0.07(0.04,0.12)	1.1(0.6,1.8)	39.9(38.2,41.7)	132(126,139)
未接种组	220	0.03(0.02,0.04)	0.4(0.3,0.6)	0.08(0.04,0.13)	1.2(0.6,2.2)	39.9(38.2,42.3)	131(124,140)
<i>Z/t</i>		−0.845	−0.473	−0.495	−0.238	−0.276	−0.072
<i>P</i>		0.739	0.711	0.484	0.485	0.803	0.973

组别	<i>n</i>	LYMH#(×10 ⁹ /L)	LYMH%(%)	MCH(pg)	MCHC(g/L)	MCV(fL)	MONO#(×10 ⁹ /L)
接种组	497	1.87(1.51,2.28)	29.5(24.8,34.5)	29.65(28.40,30.60)	330(324,336)	89.40(86.68,91.63)	0.31(0.26,0.39)
未接种组	220	2.01(1.69,2.48)	30.8(25.4,37.3)	29.70(28.40,30.50)	330(323,336)	89.40(86.60,91.90)	0.32(0.26,0.40)
<i>Z/t</i>		−2.772	−2.038	−0.023	−0.081	−0.150	−0.815
<i>P</i>		0.002	0.029	0.826	0.791	0.898	0.233

续表 1 接种组与未接种组年龄及各项实验室检测指标比较[$M(P_{25}, P_{75})$ 或 $\bar{x} \pm s$]

组别	<i>n</i>	MONO%(%)	MPV(fL)	NEU#($\times 10^9/L$)	NEU%(%)	PCT(%)	PDW(fL)
接种组	497	4.9(4.2,5.8)	9.80(9.30,10.30)	4.10(3.21,4.98)	64.0(58.0,68.8)	0.26(0.22,0.29)	10.5(9.7,11.7)
未接种组	220	5.0(4.3,5.9)	9.80(9.38,10.40)	4.00(2.87,5.19)	62.3(55.0,67.9)	0.25(0.23,0.29)	10.6(9.7,11.7)
<i>Z/t</i>		−0.617	−0.778	0.057	1.989	0.050	0.129
<i>P</i>		0.348	0.391	0.869	0.219	0.727	0.774

组别	<i>n</i>	P-LCR(%)	PLT($\times 10^9/L$)	RBC($\times 10^{12}/L$)	RDW-CV(%)	RDW-SD(fL)	WBC($\times 10^9/L$)
接种组	497	22.85(18.90,27.53)	264(225,299)	4.49±0.36	12.5(12.1,12.9)	40.9(39.4,42.5)	6.35(5.30,7.67)
未接种组	220	23.30(19.45,27.9)	261(223,297)	4.49±0.36	12.4(12.0,13.0)	40.7(39.4,43.1)	6.57(5.22,8.19)
<i>Z/t</i>		−0.646	0.248	0.037	0.875	0.058	−0.701
<i>P</i>		0.479	0.933	0.957	0.482	0.803	0.408

组别	<i>n</i>	APTT(s)	PT(s)	PT-INR	TT(s)	FIB(g/L)	D-D(mg/LFEU)
接种组	497	26.4(24.5,28.4)	11.6(11.2,11.8)	1.00(0.96,1.02)	17.3(16.8,17.8)	2.55(2.26,2.88)	0.38(0.26,0.68)
未接种组	220	26.2(24.2,28.7)	11.6(11.1,11.8)	1.00(0.96,1.02)	17.3(16.8,17.7)	2.49(2.26,2.95)	0.25(0.18,0.38)
<i>Z/t</i>		0.018	−0.382	−0.496	0.890	0.354	8.286
<i>P</i>		0.977	0.705	0.608	0.420	0.810	<0.001

注:ALT 为丙氨酸氨基转移酶;AST 为天门冬氨酸氨基转移酶;GGT 为 γ -谷氨酰转移酶;ALP 为碱性磷酸酶;TP 为总蛋白;ALB 为清蛋白;GLO 为球蛋白;TBIL 为总胆红素;DBIL 为直接胆红素;IBIL 为间接胆红素;TC 为总胆固醇;TG 为甘油三酯;HDL-C 为高密度脂蛋白胆固醇;LDL-C 为低密度脂蛋白胆固醇;GLU 为葡萄糖;CREA 为肌酐;K 为钾;Na 为钠;Cl 为氯;Ca 为钙;Mg 为镁;CO₂ 为二氧化碳;WBC 为白细胞计数;NEU# 为中性粒细胞绝对值;MONO# 为单核细胞绝对值;MONO% 为单核细胞百分比;BASO# 为嗜碱性粒细胞绝对值;BASO% 为嗜碱性粒细胞百分比;EO# 为嗜酸性粒细胞绝对值;EO% 为嗜酸性粒细胞百分比;RBC 为红细胞计数;Hb 为血红蛋白;HCT 为血细胞比容;MCV 为平均红细胞体积;MCH 为平均红细胞血红蛋白含量;MCHC 为平均红细胞血红蛋白浓度;RDW-CV 为红细胞分布宽度(变异系数);RDW-SD 为红细胞分布宽度(体积标准差);PLT 为血小板计数;MPV 为血小板平均体积;PDW 为血小板分布宽度;PCT 为血小板比积;P-LCR 为大血小板比率;PT-INR 为凝血酶原时间国际标准化比值。

表 2 接种组与未接种组 D-D 阳性率比较

组别	<i>n</i>	D-D 阳性患者数 (<i>n</i>)	D-D 阴性患者数 (<i>n</i>)	D-D 阳性率 (%)
接种组	497	151	346	30.4 [*]
未接种组	220	17	203	7.7

注:与未接种组比较,* $P<0.05$ 。

2.3 疫苗接种时间与 D-D 水平的相关性 Spearman 相关分析结果显示,D-D 水平与距离第一针及第二针接种时间(天数)均存在负相关($r=-0.142,P=0.002$; $r=-0.176,P<0.001$),见图 1、图 2。

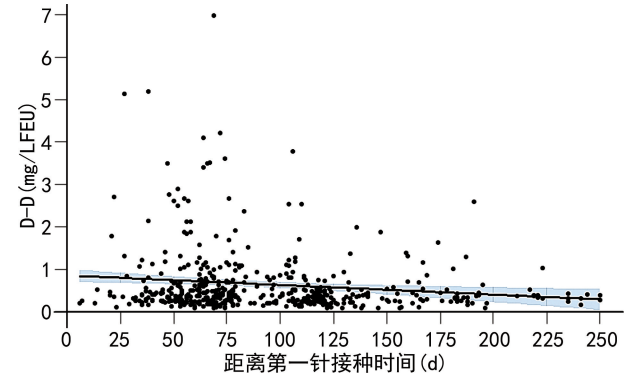


图 1 D-D 水平与第一针疫苗接种时间相关关系

表 3 不同厂家疫苗分组间 D-D 水平及阳性率比较

组别	<i>n</i>	D-D[$M(P_{25}, P_{75}), \text{mg/LFEU}$]	D-D 阳性率 [%(<i>n</i> / <i>n</i>)]
CZ02 组	283	0.36(0.25,0.62)	27.6(78/283)
HB02 组	182	0.44(0.27,0.82) ^{*#}	36.3(66/182)
WIV04 组	32	0.34(0.20,0.53)	21.9(7/32)
<i>H/χ²</i>		9.133	5.390
<i>P</i>		0.010	0.068

注:与 CZ02 组比较,* $P<0.05$;与 WIV04 组比较,# $P<0.05$ 。

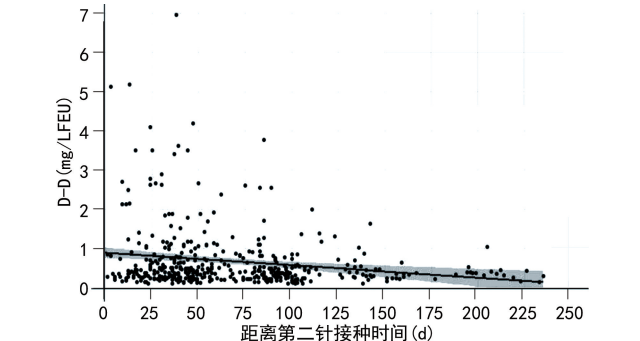


图 2 D-D 水平与第二针疫苗接种时间相关关系

3 讨 论

新型冠状病毒感染疫情暴发以来,疫苗的研发及

接种工作迅速开展,给战胜疫情带来了曙光,同时也面临着诸多困难和挑战。相比以往灭活疫苗较长的研发及临床实验周期,新型冠状病毒灭活疫苗研发及临床实验周期明显缩短,故其安全性一直受到广泛关注。目前,关于新型冠状病毒的研究多集中于新型冠状病毒感染者的临床特征分析或疫苗接种后严重罕见不良反应事件报道^[2-3],未见对于疫苗接种安全性的横断面调查。由于目前疫苗接种在社会层面广泛进行,故对接种者随访存在较大困难,本研究对不孕但排除其他基础疾病的女性接种疫苗后的血液学指标进行统计分析,以期对新冠疫苗接种的安全性提供参考。

新冠疫苗的研发是基于冠状病毒 S 蛋白,又称刺突蛋白,是介导病毒侵入靶细胞及诱导产生中和抗体的关键蛋白。故注射疫苗所引起的机体变化应与病毒感染过程类似,区别仅在于病毒的毒性及水平。S 蛋白进入宿主体内后,在宿主细胞蛋白酶的作用下被裂解成 S1 亚基与 S2 亚基,其中 S1 亚基是与宿主细胞结合的表面病毒受体结合区(RBD)。新型冠状病毒与人血管紧张素转化酶 II (ACE2) 结合后,能够激活肾素-血管紧张素系统(RAS),使血管紧张素 II (Ang II) 水平升高,Ang II 主要由肺的血管内皮细胞表达,能够有效收缩血管,其通过增加组织因子和纤溶酶原激活剂的表达,使感染者出现高凝状态,血栓形成的风险增加^[4]。有研究发现,新型冠状病毒感染患者凝血指标中变化最明显的是 D-D 水平升高,超过 50% 的新型冠状病毒感染重症患者有凝血功能障碍,D-D 和纤维蛋白降解产物水平均升高^[5],提示新型冠状病毒感染患者具有明显的血栓形成倾向。我国一项针对 552 家医院共计 1 099 例新型冠状病毒感染患者的多中心研究发现,46.4% 的患者 D-D > 0.5 mg/L^[6]。另一项研究表明,死亡的新型冠状病毒感染重症患者 FIB 水平升高至 5.16(3.74 ~ 5.69)g/L, D-D 水平升高至 2.12(0.77, 5.27)mg/L,明显高于生存患者的 D-D 水平[0.61(0.35, 1.29)mg/L]^[7],故 D-D 与 FIB 这 2 项指标水平升高是新型冠状病毒感染加重的预测因素。新型冠状病毒感染同样会引起其他凝血指标的异常,一项针对 184 例新型冠状病毒感染患者的研究显示,PT 延长 3 s 以上、APTT 延长 5 s 以上是合并血栓发生的独立预测因子^[8]。对于新型冠状病毒感染患者,伴随凝血障碍而来的是较高的肺栓塞(PE)风险^[9],有研究结果显示,135 例新型冠状病毒感染患者中有 32 例经肺动脉造影(CTPA)确诊为 PE,PE 患者的 D-D 水平[9.84(2.92, 10.0)mg/L]明显高于非 PE 患者[1.28(0.89, 2.74)mg/L]^[10],表明 D-D 水平升高不仅是肺炎严重程度的标志,而且与更高风险的 PE 有关。通过已有的针对新型冠状病毒感染患者的临床研究发现,其普遍存在凝血功能紊乱,D-D、FIB 水平升高,PT、APTT 延长的

现象,且这些指标的升高或延长与血栓形成有关。

凝血指标的异常是血栓形成的表象,而关于血栓形成的真正原因,目前欧美国家在疫苗接种引发的血栓事件研究中得到了相关结论。欧美国家已报道两种腺病毒载体疫苗及两种 mRNA 疫苗在接种后会引发伴有血小板减少的免疫性血栓(VITT)。美国有研究报道在已接种的超过 680 万剂次的强生疫苗中共报告 6 例接种后罕见严重血栓事件,均表现为颅内静脉窦血栓伴随血小板减少,均为 18~48 岁女性,在疫苗接种后 6~13 d 内发生^[11]。我国使用的 4 种灭活疫苗、1 种腺病毒载体疫苗和 1 种基因工程重组蛋白疫苗,目前为止没有 VITT 病例报道^[12]。VITT 的发生认为是由于疫苗接种引发免疫应答,从而引起新型冠状病毒感染患者出现类似使用肝素治疗时可能出现的肝素诱导的血小板减少症(HIT)^[13]。肺是血小板被成熟巨核细胞释放出的器官之一,同时也是新型冠状病毒的主要靶器官,故肺损伤会导致肺部巨核细胞分裂减少,从而导致释放出的血小板减少^[14]。

本研究结果显示,新冠疫苗接种人群的 D-D 水平虽然明显高于未接种人群,但其水平仍低于正常参考值及非重症新型冠状病毒感染患者的 D-D 水平,且未发现接种新冠疫苗的人群存在 FIB 水平升高、PT、APTT 延长的现象。根据血小板减少症的定义,PLT 须低于 $150 \times 10^9/L$ ^[15],接种组与未接种组 PLT 比较,差异无统计学意义($P > 0.05$),且均处于正常水平,提示新冠疫苗接种存在极低的引起凝血障碍乃至血栓的风险。这可能是由于灭活疫苗中 S 蛋白经灭活后,刺激 ACE2 产生 Ang II 较少,凝血酶原激活剂表达水平轻微升高,虽可轻微刺激凝血系统诱发高凝状态,但较病毒直接刺激导致的高凝状态较轻微,且已发现机体 ACE2 水平受遗传控制^[16],故每个个体体内 ACE2 受体水平不同,对疫苗的反应强烈程度不一,故在接种组内也会存在 D-D 水平升高程度不一致的情况。本研究结果显示,接种 HB02 毒株生产的灭活疫苗的不孕女性 D-D 水平明显高于接种其他两种毒株的灭活疫苗的不孕女性,差异有统计学意义($P < 0.05$),这与我国疫苗设计阶段进行的研究结果相符^[17],与其他毒株相比,HB02 毒株的复制和病毒产量最高。

有临床研究表明,新型冠状病毒感染患者 LYMH# 减少的机制为新型冠状病毒通过促进炎症反应引起淋巴细胞减少^[18]。病毒通过呼吸道黏膜扩散,引发免疫反应,引起免疫系统负性变化,从而导致 LYMH# 降低^[19]。重型、危重型新型冠状病毒感染患者细胞免疫功能较普通型患者损伤更明显,外周血 LYMH# 降低明显,且提示前者的预后更差^[20],但灭活疫苗因为病毒毒性消失,引起整个免疫反应机制减弱,从而仅表现为 LYMH% 及 LYMH# 下降,NEU% 升高,机体可能出现如发热、肌肉疼痛、咳嗽、

头痛等不良反应^[21],但不会出现严重新型冠状病毒感染患者由于淋巴细胞减少症引起的严重后果。

本研究通过对不孕女性人群接种灭活新冠疫苗的研究,发现灭活新冠疫苗接种对不孕女性而言,能够引起与新型冠状病毒感染类似的血液学指标改变,但由于灭活病毒的特性,其各项指标的改变均较轻微,未引起严重的不良事件,尤其是未见血栓形成倾向。本研究结果提示,在疫苗广泛接种的情况下,在排除血栓诊断时,应询问患者近期内是否接种过新冠疫苗,尤其是对于 D-D 结果阳性但不存在相关血栓风险的患者。根据本研究结果,D-D 水平会随距离疫苗接种时间的延长而降低,故可以建议 D-D 阳性患者择期复查后再进行相关血栓诊断的检查,可以减少后续过度的诊疗,减轻患者的心理压力。同时,本研究结果显示接种组与未接种组虽然部分实验室检测指标存在略微差异,但大部分实验室检测指标的差异均无统计学意义($P>0.05$),提示灭活新冠疫苗安全性较好。

参考文献

- [1] 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): 951-960.
- [2] SCHULTZ N H, SORVOLL I H, MICHELSEN A E, et al. Thrombosis and thrombocytopenia after ChAdOx1 nCoV-19 vaccination[J]. N Engl J Med, 2021, 384(22): 2124-2130.
- [3] SADO F J, DAVIS K, DOUGUIH M. Thrombotic thrombocytopenia after Ad26. COV2. S vaccination-response from the manufacturer [J]. N Engl J Med, 2021, 384(20): 1965-1966.
- [4] GHEBLAWI M, WANG K, VIVEIROS A, et al. Angiotensin converting enzyme 2: SARS-CoV-2 receptor and regulator of the renin-angiotensin system: celebrating the 20th anniversary of the discovery of ACE2[J]. Circ Res, 2020, 126(10): 1456-1474.
- [5] COLLING M E, KANTHI Y. COVID-19 associated coagulopathy: An exploration of mechanisms[J]. Vasc Med, 2020, 25(5): 471-478.
- [6] GUAN W J, NI Z Y, HU Y, et al. Clinical characteristics of coronavirus disease 2019 in China[J]. N Engl J Med, 2020, 38(18): 1708-1720.
- [7] ARACHCHILLAGE D R, LAFFAN M. Abnormal coagulation parameters are associated with poor prognosis in patients with novel coronavirus pneumonia[J]. J Thromb Haemost, 2020, 18(5): 1233-1234.
- [8] KLOK F A, KRUIP M J H A, VAN DER MEER N J M, et al. Incidence of thrombotic complications in critically ill ICU patients with COVID-19 [J]. Thromb Res, 2020, 191: 145-147.
- [9] BOMPARD F, MONNIER H, SAAB I, et al. Pulmonary embolism in patients with COVID-19 pneumonia[J]. Eur Respir J, 2020, 56(1): 2001365.
- [10] HUYNH A, KELTON J G, ARNOLD D M, et al. Antibody epitopes in vaccine-induced immune thrombotic thrombocytopenia[J]. Nature, 2021, 596: 565-569.
- [11] Centers for Disease Control and Prevention, Food and Drug Administration, US. Joint CDC and FDA statement on Johnson & Johnson COVID-19 vaccine [EB/OL]. (2021-04-13) [2023-02-05] <https://www.cdc.gov/media/releases/2021/s0413-JJ-vaccine.html>.
- [12] 曲畅达, 颜畅, 潘玉君. 新冠病毒疫苗诱导的伴有血小板减少的免疫性血栓综合征的报告率[J]. 国际免疫学杂志, 2022, 45(2): 113-118.
- [13] European Medicines Agency. AstraZeneca's COVID-19 vaccine: EMA finds possible link to very rare cases of unusual blood clots with low blood platelets [EB/OL]. (2021-04-07) [2023-02-05] <https://www.ema.europa.eu/en/news/astrazenecas-covid-19-vaccine-ema-finds-possible-link-very-rare-cases-unusual-blood-clots-low-blood>.
- [14] LEFRANÇAIS E, ORTIZ-MUÑOZ G, CAUDRILLIER A, et al. The lung is a site of platelet biogenesis and a reservoir for haematopoietic progenitors[J]. Nature, 2017, 544 (7648): 105-109.
- [15] IBA T, WARKENTIN T E, THACHIL J, et al. Proposal of the definition for COVID-19-associated coagulopathy [J]. J Clin Med, 2021, 10(2): 191.
- [16] HUBERT C, HOUOT A M, CORVOL P, et al. Structure of the angiotensin I-converting enzyme gene. Two alternate promoters correspond to evolutionary steps of a duplicated gene[J]. J Biological Chemistry, 1991, 266(23): 15377-15383.
- [17] WANG H, ZHANG Y, HUANG B, et al. Development of an inactivated vaccine candidate, BBIBP-CorV, with potent protection against SARS-CoV-2 [J]. Cell, 2020, 182(3): 713-721.
- [18] XIANG Q, FENG Z, DIAO B, et al. SARS-CoV-2 induces lymphocytopenia by promoting inflammation and decimates secondary lymphoid organs [J]. Front Immunol, 2021, 12: 661052.
- [19] HE Q, MAO Q, ZHANG J, et al. COVID-19 vaccines: current understanding on immunogenicity, safety, and further considerations [J]. Front Immunol, 2021, 12: 669339.
- [20] 马静静, 伍丹丹, 张吉翔, 等. 新冠肺炎患者外周血 T 淋巴细胞亚群的变化及意义 [J/CD]. 中华临床医师杂志(电子版), 2020, 14(10): 759-763.
- [21] 冯基花, 张剑锋. 新型冠状病毒疫苗潜在不良反应的研究进展[J]. 广西科学, 2021, 28(2): 103-112.