

## 器官移植与新型冠状病毒感染专题

## 新冠灭活疫苗预防肾移植受者奥密克戎变异株感染的临床分析

李甲志, 罗梅萱, 邓瑞桦, 庞飞雄, 曹佩华, 黄宝玥, 赖彦华

基金项目: 广西卫生健康委科研课题(编号:Z-A20230079)

作者单位: 530021 南宁, 广西壮族自治区人民医院(广西医学科学院)移植科(李甲志, 邓瑞桦, 庞飞雄, 赖彦华), 传染病与急危重症救治研究所(黄宝玥); 510280 广州, 南方医科大学珠江医院临床研究中心(罗梅萱, 曹佩华)

作者简介: 李甲志, 医学硕士, 主治医师, 研究方向: 器官移植的临床与基础研究。E-mail: drlijiazhi@163.com

通信作者: 赖彦华, 医学博士, 副主任医师, 硕士研究生导师, 研究方向: 器官移植的临床与基础研究。E-mail: drlaiyanhua@163.com



赖彦华, 医学博士, 硕士研究生导师, 现任广西壮族自治区人民医院移植科主任。从事器官移植工作 20 余年, 累计完成肝脏、肾脏移植 1 500 多例。主持开展了全国首例艾滋病儿童肾移植和最高龄肝肾联合移植, 广西首例劈离式肝移植。先后参与科技部支撑计划项目、国家传染病科技重大专项研究, 主持广西院士工作站能力建设项目、广西卫生健康委课题各 1 项, 发表论文 40 余篇, 新型实用专利 1 项。曾获军队科技进步二等奖、广西科技进步二等奖等荣誉。任广西器官移植质量控制中心副主任, 中国医师协会外科学分会器官移植围手术期管理委员会委员, 中国医疗保健国际交流促进会肾脏移植学分会委员, 中国研究型医院学会移植医学专业委员会委员, 广西医学会器官移植分会常委, 广西医师协会器官移植分会副主任委员。任《中华器官移植杂志》《器官移植》通讯编委,《中国临床新医学》《中国现代普通外科进展》编委。

**【摘要】目的** 分析肾移植受者感染奥密克戎变异株后的临床特点, 初步探讨新冠灭活疫苗在预防该毒株感染中的临床价值。**方法** 回顾性分析 2022 年 12 月 1 日至 2023 年 1 月 31 日广西壮族自治区人民医院移植随访中心 290 例肾移植奥密克戎变异株感染者的临床资料。依据新冠灭活疫苗接种史分为疫苗组(86 例)和非疫苗组(204 例), 以世界卫生组织(WHO)临床进展量表分值评估患者病情等级, 比较两组患者 11 种常见临床症状发生率、肺炎发生率、病情等级以及重症率。**结果** 两组患者感染奥密克戎变异株后无症状和临床症状发生率差异无统计学意义( $P > 0.05$ ), 最常见症状为发热、咳嗽和肌痛。疫苗组患者肺炎发生率、病情等级以及重症率显著低于非疫苗组( $P < 0.05$ )。**结论** 新冠灭活疫苗接种超 6 个月后对肾移植受者免疫保护效果有限, 但仍能降低肾移植受者感染奥密克戎变异株后病情进展恶化风险。

**【关键词】** 肾移植; 新型冠状病毒; 奥密克戎变异株; 新冠灭活疫苗

**【中图分类号】** R 692 **【文献标识码】** A **【文章编号】** 1674-3806(2023)10-1002-04

doi:10.3969/j.issn.1674-3806.2023.10.04

**A clinical analysis of inactivated COVID-19 vaccine for prevention of infection caused by Omicron variant in kidney transplant recipients** LI Jia-zhi, LUO Mei-xuan, DENG Rui-hua, et al. Department of Transplantation, the People's Hospital of Guangxi Zhuang Autonomous Region(Guangxi Academy of Medical Sciences), Nanning 530021, China

**【Abstract】 Objective** To analyze the clinical characteristics of kidney transplant recipients after infection caused by Omicron variant, and to preliminarily explore the clinical value of inactivated coronavirus disease 2019(COVID-19) vaccine in preventing infection caused by Omicron variant. **Methods** The clinical data of 290 kidney transplant recipients who were infected with Omicron variant were collected from the Transplantation Follow-up Center of the People's Hospital of Guangxi Zhuang Autonomous Region during December 1, 2022 and January 31, 2023, and were retrospectively analyzed. According to the vaccination history of inactivated COVID-19 vaccine, the patients were divided into

vaccine group(86 cases) and non-vaccine group(204 cases). The patients' disease grades were evaluated by World Health Organization(WHO) Clinical Progress Scale scores. The incidence rates of 11 common clinical symptoms, the incidence of pneumonia, the grade of disease and the rate of severe disease were compared between the two groups. **Results** There were no significant differences in the incidence rates of no symptoms and clinical symptoms after infection with Omicron variant between the patients in two groups( $P>0.05$ ). The most common symptoms were fever, cough and myalgia. The incidence of pneumonia, the grade of disease and the incidence of severe disease in the vaccine group were significantly lower than those in the non-vaccine group( $P<0.05$ ). **Conclusion** The immune protection effect of inactivated COVID-19 vaccine on kidney transplant recipients is limited after vaccination of more than 6 months, but the inactivated COVID-19 vaccine can still reduce the risk of the disease progression and deterioration of the kidney transplant recipients infected with Omicron variant.

**[Key words]** Kidney transplantation; Severe acute respiratory syndrome coronavirus 2(SARS-CoV-2); Omicron variant; Inactivated coronavirus disease 2019(COVID-19) vaccine

新型冠状病毒(简称新冠病毒)经过多次变异与重组后,其奥密克戎变异株已成为全球主要流行株<sup>[1-2]</sup>。世界卫生组织(World Health Organization,WHO)数据显示,截至 2023 年 1 月,新冠病毒已在全球累计造成确诊病例数超 6.64 亿例,死亡病例数超 670 万例。器官移植受者因免疫抑制等因素,是重型/危重型新冠病毒感染的高危人群<sup>[3]</sup>。我国疫情防控实行《关于进一步优化落实新冠肺炎疫情防控措施的通知》(“新十条”)和新冠病毒感染“乙类乙管”后,器官移植工作亦面临新的挑战<sup>[4]</sup>。新冠疫苗作为目前预防新冠病毒感染的主要措施,虽然对器官移植受者免疫保护有限,但仍有不少患者从中获得免疫保护<sup>[5]</sup>。新冠灭活疫苗对肾移植受者免疫保护的临床报道目前主要集中在接种后新冠抗体的评价,在病情进展方面较少报道<sup>[6]</sup>。关于肾移植新冠灭活疫苗接种者奥密克戎变异株感染后的临床特点在国内鲜见报道。本研究拟通过分析我院移植随访中心肾移植受者奥密克戎变异株感染的临床特点,探讨新冠灭活疫苗在预防奥密克戎变异株感染中的临床价值,为肾移植受者接种新冠灭活疫苗提供临床参考。

## 1 资料与方法

**1.1 资料收集** 选择 2022 年 12 月 1 日至 2023 年 1 月 31 日我院移植随访中心肾移植奥密克戎变异株感染者 290 例,根据患者新冠灭活疫苗接种史分为疫苗组(86 例,接种 2 针新冠灭活疫苗,接种距感染间隔超 6 个月)和非疫苗组(204 例)。通过线下或线上填写调查问卷方式收集患者的临床资料,包括性别、年龄、合并基础疾病、免疫方案、肺炎、病情严重程度(病情等级)、11 种新冠病毒感染常见症状、重症率。所有患者门诊随访时均行咽拭子新冠病毒核酸检测进一步确认,并在患者初诊时对病情严重程度进行初步评估。新冠病毒感染是经咽拭子新冠病

毒核酸检测结果阳性或鼻拭子新冠病毒抗原阳性进行判定;而新冠病毒肺炎必须满足被判定为新冠病毒感染的条件,且肺部 CT 平扫提示病毒性肺炎<sup>[7]</sup>。病情等级根据 WHO 临床进展量表分值判定,分值越高提示病情越严重。见表 1。本研究经广西壮族自治区人民医院医学伦理委员会批准(伦理审批号:KY-ZC-2023-103 号)。

表 1 WHO 临床进展量表

患者状态	临床进展	分值
未感染	未感染,病毒 -	0
轻症流动人群	无症状,病毒 +	1
中症住院人群	有症状,生活自主	2
	有症状,生活需要他人协助	3
	住院,无需吸氧	4
重症住院人群	住院,面罩或鼻导管吸氧	5
	住院,无创通气或高流量氧疗	6
	气管插管机械通气,氧分压/吸氧浓度 $\geq 150$ mmHg 或血氧饱和度/吸氧浓度 $\geq 200$ mmHg	7
	机械通气氧分压/吸氧浓度 $< 150$ mmHg 或血氧饱和度/吸氧浓度 $< 200$ mmHg 或使用血管活性药物	8
	机械通气氧分压/吸氧浓度 $< 150$ mmHg + 血管活性药物/透析/体外膜肺氧合	9
死亡	死亡	10

**1.2 纳入与排除标准** 纳入标准:(1)年龄  $\geq 18$  岁;(2)肾移植受者术后  $\geq 1$  个月;(3)感染距初诊间隔  $< 1$  周,且未经过抗病毒治疗;(4)未接种过新冠病毒疫苗或仅接种过新冠灭活疫苗患者(接种时间距感染间隔  $> 6$  个月)。排除标准:(1)人类免疫缺陷病毒(human immunodeficiency virus,HIV)感染者;(2)合并其他细菌病毒感染;(3)本轮新冠病毒感染前 1 个月内出现过急性排斥;(4)接种过其他种类新冠病毒疫苗;(5)本轮新冠病毒感染前 1 个月内存在

其他病原体感染。急性排斥:移植肾病理诊断或临床诊断。

**1.3 患者治疗及转归** 两组确诊新冠病毒感染肾移植受者治疗方案一致。免疫抑制下调方案:他克莫司浓度 6~8 ng/ml + 醋酸泼尼松 5 mg/d。抗病毒方案为阿兹夫定 5 mg/d,连用 7 d。随访两组患者病情转归。

**1.4 统计学方法** 应用 SPSS25.0 统计软件进行数据分析。偏态分布的计量资料以中位数(下四分位数,上四分位数) [M(P<sub>25</sub>, P<sub>75</sub>)] 表示,组间比较采用

秩和检验。计数资料以例数(百分率) [n(%)] 表示,组间比较采用  $\chi^2$  检验。 $P < 0.05$  为差异有统计学意义。

## 2 结果

**2.1 两组临床资料比较** 两组移植类型均为同种异体肾移植,感染时免疫抑制方案均为他克莫司 + 吗替麦考酚酯/麦考酚钠 + 醋酸泼尼松,感染时他克莫司浓度均为 8~10 ng/ml。两组年龄、老龄( $\geq 60$  岁)、性别、合并慢性病等临床资料比较差异均无统计学意义( $P > 0.05$ )。见表 2。

表 2 两组临床资料比较 [M(P<sub>25</sub>, P<sub>75</sub>), n(%)]

组别	例数	性别		年龄(岁)	老龄( $\geq 60$ 岁)	合并慢性病	高血压	糖尿病
		男	女					
疫苗组	86	54(62.79)	32(37.21)	39.00(33.00,48.00)	11(12.79)	57(66.28)	56(65.12)	7(8.14)
非疫苗组	204	141(69.12)	63(30.88)	39.00(31.00,48.00)	18(8.82)	126(61.76)	123(60.29)	31(15.20)
$\chi^2/Z$	-	1.099		0.548	1.058	0.530	0.595	2.646
$P$	-	0.294		0.584	0.304	0.467	0.440	0.104

组别	例数	冠心病	系统性红斑狼疮	高血压 + 糖尿病	高血压 + 冠心病	高血压 + 系统性红斑狼疮	糖尿病 + 冠心病	高血压 + 糖尿病 + 冠心病
疫苗组	86	2(2.33)	0(0.00)	7(8.14)	1(1.16)	0(0.00)	0(0.00)	0(0.00)
非疫苗组	204	6(2.94)	2(0.98)	20(9.80)	6(2.94)	1(0.49)	6(2.94)	6(2.94)
$\chi^2/Z$	-	0.010	0.021	0.199	0.233	0.199	1.335	1.335
$P$	-	0.920	0.885	0.656	0.630	0.655	0.248	0.248

**2.2 两组临床症状比较** 疫苗组无症状感染者 10 例(11.63%),非疫苗组 15 例(7.35%)。疫苗组临床症状(至少出现 1 种)感染者 76 例(88.37%),非疫苗组 189 例(92.65%)。两组临床症状占比前三位

均为感觉发热或发热、咳嗽、肌肉或全身疼痛或酸痛。两组无症状发生率和 11 种临床症状发生率差异均无统计学意义( $P > 0.05$ )。见表 3。

表 3 两组临床症状比较 [n(%)]

组别	例数	无症状	感觉发热或发热	咳嗽	肌肉或全身疼痛或酸痛	咽痛或咽干	鼻塞或流涕	头痛	寒战或颤抖或畏寒	呼吸短促或呼吸困难	恶心	呕吐	腹泻
疫苗组	86	10(11.63)	65(75.58)	51(59.30)	44(51.16)	28(32.56)	27(31.40)	22(25.58)	21(24.42)	8(9.30)	3(3.49)	3(3.49)	4(4.65)
非疫苗组	204	15(7.35)	134(65.69)	113(55.39)	84(41.18)	63(30.88)	56(27.45)	42(20.59)	57(27.94)	37(18.14)	18(8.82)	13(6.37)	22(10.78)
$\chi^2$	-	1.404	2.751	0.376	2.447	0.079	0.461	0.877	0.382	3.602	2.564	0.491	2.788
$P$	-	0.236	0.097	0.540	0.118	0.779	0.497	0.349	0.537	0.058	0.109	0.483	0.095

**2.3 两组病情程度比较** 疫苗组患者肺炎发生率、病情等级和重症率均显著低于非疫苗组( $P < 0.05$ )。见表 4。

表 4 两组病情程度比较 [M(P<sub>25</sub>, P<sub>75</sub>), n(%)]

组别	例数	肺炎	WHO 临床进展量表评分(分)	重症率
疫苗组	86	23(26.74)	2.00(1.00,2.00)	0(0.00)
非疫苗组	204	81(39.71)	2.00(1.00,2.00)	10(4.90)
$Z/\chi^2$	-	4.419	2.231	4.366
$P$	-	0.036	0.026	0.037

## 3 讨论

**3.1 肾移植受者**因长期免疫抑制、常合并慢性基础性疾病等因素,是重型/危重型新冠病毒感染的高危人群<sup>[8]</sup>。此外,器官移植受者二次感染新冠病毒风险高于普通人群<sup>[9-10]</sup>。另有数据显示免疫抑制人群感染新冠病毒奥密克戎变异株后的病情进展和死亡风险高于普通人群<sup>[11]</sup>。这提示肾移植受者需采取充足的保护措施以尽量避免感染奥密克戎变异株。

**3.2 既往研究发现**肾移植受者接种新冠病毒疫苗是

安全的,部分患者能从中获益<sup>[12]</sup>。然而,肾移植受者新冠病毒疫苗免疫应答普遍低于普通人群,并随时间推移其免疫保护呈下降趋势<sup>[13-14]</sup>。研究发现新冠病毒经过多次突变和重组后,新一代的奥密克戎变异株免疫逃逸能力增强,变异株之间的交叉保护能力降低<sup>[15]</sup>。奥密克戎变异株导致新冠病毒疫苗免疫抗体保护率在 12~18 岁青少年中降低至 20%,在器官移植受者中的保护率更低<sup>[16-17]</sup>。本研究在奥密克戎变异株成为主要流行株的背景下,通过分析肾移植受者感染新冠病毒后的临床特点发现,门诊随访的患者咽拭子新冠病毒核酸检测阳性,提示疫苗接种超 6 个月后预防突破性感染和感染后临床症状效果有限,可能原因有:(1)新冠灭活疫苗的抗原刺激不足,由此产生的免疫保护效果欠佳;(2)疫苗组疫苗接种距感染时间超 6 个月,免疫保护性抗体明显衰减,不足以抵抗新冠病毒;(3)奥密克戎变异株传播力和免疫逃逸能力增强,变异株之间的交叉保护能力降低。然而,在预防新冠病毒感染后病情进展恶化方面,本研究发现疫苗组患者即使距疫苗接种间隔超 6 个月,其肺炎发生率、病情等级以及重症率均显著低于非疫苗组。这提示新冠灭活疫苗能有效预防肾移植受者感染奥密克戎变异株后的病情进展恶化。

综上所述,新冠灭活疫苗接种超 6 个月后对肾移植受者免疫保护效果有限,但能降低肾移植受者感染奥密克戎变异株后病情进展恶化风险。由于样本量少、单中心经验等局限性因素,还需要更多的高质量临床随机对照研究证据支持。建议接种新冠灭活疫苗超 6 个月的肾移植受者尽量完成加强针接种。

## 参考文献

- [1] Tian D, Sun Y, Xu H, et al. The emergence and epidemic characteristics of the highly mutated SARS-CoV-2 Omicron variant[J]. *J Med Virol*, 2022,94(6):2376-2383.
- [2] 秦志强,马刚,钟晓刚. 新型冠状病毒肺炎诊断和抗病毒治疗现状[J]. *中国临床新医学*,2020,13(5):429-435.
- [3] Hadi YB, Naqvi SFZ, Kupec JT, et al. Outcomes of COVID-19 in solid organ transplant recipients: a propensity-matched analysis of a large research network[J]. *Transplantation*, 2021,105(6):1365-1371.
- [4] Sookaromdee P, Wiwanitkit V. Comment on "Re-infection with SARS-CoV-2 in solid-organ transplant recipients"[J]. *Transpl Infect Dis*, 2022,24(3):e13838.
- [5] Safa K, Kotton CN. COVID-19 vaccines and solid organ transplantation: more doses, more protection[J]. *Transplantation*, 2023,107(1):21-22.
- [6] Galmiche S, Luong Nguyen LB, Tartour E, et al. Immunological and clinical efficacy of COVID-19 vaccines in immunocompromised populations: a systematic review[J]. *Clin Microbiol Infect*, 2022,28(2):163-177.
- [7] 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]. *中国合理用药探索*,2023,20(1):1-11.
- [8] 国家传染病医学中心,中华医学会器官移植学分会,中国康复医学会器官移植康复专业委员会,等. 实体器官移植受者新型冠状病毒感染诊疗专家共识(2023年版)[J]. *器官移植*,2023,14(2):163-182.
- [9] Vitale J, Mumoli N, Clerici P, et al. Assessment of SARS-CoV-2 reinfection 1 year after primary infection in a population in Lombardy, Italy[J]. *JAMA Intern Med*, 2021,181(10):1407-1408.
- [10] Morris S, Anjan S, Pallikkuth S, et al. Reinfection with SARS-CoV-2 in solid-organ transplant recipients: incidence density and convalescent immunity prior to reinfection[J]. *Transpl Infect Dis*, 2022,24(3):e13827.
- [11] Akalin E, Azzi Y, Bartash R, et al. Covid-19 and kidney transplantation[J]. *N Engl J Med*, 2020,382(25):2475-2477.
- [12] Cucchiari D, Egri N, Bodro M, et al. Cellular and humoral response after mRNA-1273 SARS-CoV-2 vaccine in kidney transplant recipients[J]. *Am J Transplant*, 2021,21(8):2727-2739.
- [13] Ssentongo P, Ssentongo AE, Voleti N, et al. SARS-CoV-2 vaccine effectiveness against infection, symptomatic and severe COVID-19: a systematic review and meta-analysis[J]. *BMC Infect Dis*, 2022,22(1):439.
- [14] Dheir H, Tocoglu A, Toptan H, et al. Short and mid-term SARS-CoV-2 antibody response after inactivated COVID-19 vaccine in hemodialysis and kidney transplant patients[J]. *J Med Virol*, 2022,94(7):3176-3183.
- [15] Araf Y, Akter F, Tang YD, et al. Omicron variant of SARS-CoV-2: genomics, transmissibility, and responses to current COVID-19 vaccines[J]. *J Med Virol*, 2022,94(5):1825-1832.
- [16] Price AM, Olson SM, Newhams MM, et al. BNT162b2 protection against the Omicron variant in children and adolescents[J]. *N Engl J Med*, 2022,386(20):1899-1909.
- [17] Ma E, Ai J, Zhang Y, et al. Omicron infections profile and vaccination status among 1881 liver transplant recipients: a multi-centre retrospective cohort[J]. *Emerg Microbes Infect*, 2022,11(1):2636-2644.

[收稿日期 2023-05-30][本文编辑 吕文娟 余军]

## 本文引用格式

李甲志,罗梅萱,邓瑞桦,等. 新冠灭活疫苗预防肾移植受者奥密克戎变异株感染的临床分析[J]. *中国临床新医学*,2023,16(10):1002-1005.