

· 新型冠状病毒感染疫情防控 ·

新型冠状病毒重复感染流行病学研究进展

廖春晓^{1,2} 王波³ 吕筠^{1,2} 李立明^{1,2}¹北京大学公共卫生学院,北京 100191;²北京大学公众健康与重大疫情防控战略研究中心,北京 100191;³北京大学医学部美年公众健康研究院,北京 100191

通信作者:李立明,Email:lmleeph@vip.163.com

【摘要】 新型冠状病毒 Omicron 变异株持续突变演化,新亚型免疫逃逸能力不断增强,重复感染风险增加,且两次感染时间间隔可能缩短。与初始感染相比,尽管重复感染的临床表现较轻、重症/死亡风险降低,但仍可造成超额健康风险。重复感染的发生与疫苗接种状态、个体免疫水平、年龄、职业及居住类型等因素密切相关。未及时接种疫苗者、老年人及合并多种基础疾病者尤其是初始感染的重症/危重症者为重复感染重症发生的高危人群。及时接种新型冠状病毒疫苗可在自然感染基础上对重复感染及重症提供额外保护;此外,口罩仍是抵御新型冠状病毒感染的有效工具。

【关键词】 新型冠状病毒; 重复感染; 重症; 新型冠状病毒疫苗

基金项目: 中华医学基金会(20-366)

Progress in research of epidemiology of 2019-nCoV reinfectionLiao Chunxiao^{1,2}, Wang Bo³, Lyu Jun^{1,2}, Li Liming^{1,2}¹School of Public Health, Peking University, Beijing 100191, China; ²Peking University Center for Public Health and Epidemic Preparedness & Response, Beijing 100191, China; ³Peking University Health Science Center Meinian Public Health Institute, Beijing 100191, China

Corresponding author: Li Liming, Email: lmleeph@vip.163.com

【Abstract】 Continuous evolution of Omicron variant of 2019-nCoV has resulted in a rapid and simultaneous emergences of novel sub-variants with increased immune escape ability, higher reinfection risk and shorter time interval between infections. Compared with the first infection, the reinfection would still pose exceed risk to people's health although the clinical manifestations of the reinfection might be milder and the risk for severe illness or death is lower. The reinfection is highly associated with people's vaccination status, immunity level, age, working and residential factors. Those who have not received 2019-nCoV vaccination, the elderly and those with comorbidities, especially the previous 2019-nCoV patients with severe/critical illness, are at high risk for the reinfection. Booster doses of vaccine might play an additional role in the prevention of the reinfection and severe illness on the basis of natural immunity.

【Key words】 2019-nCoV; Reinfection; Severe illness; 2019-nCoV vaccines

Fund program: China Medical Board (20-366)

自 2019 年末至今,全球已经历数波新型冠状病毒(新冠病毒)的冲击。Omicron 变异株持续突变演化产生新的亚型,免疫逃逸能力不断增强,具有更高的重复感染风险。此外,随着 Omicron 变异

株流行早期感染的免疫保护随时间减弱,未来重复感染及相应的不良健康风险可能会进一步上升。“保健康、防重症”是新时期的工作目标。我国因时因势不断优化疫情防控措施,国务院联防联控机制

DOI:10.3760/cma.j.cn112338-20230110-00022

收稿日期 2023-01-10 本文编辑 张婧

引用格式:廖春晓,王波,吕筠,等.新型冠状病毒重复感染流行病学研究进展[J].中华流行病学杂志,2023,44(3):360-366. DOI: 10.3760/cma.j.cn112338-20230110-00022.

Liao CX, Wang B, Lyu J, et al. Progress in research of epidemiology of 2019-nCoV reinfection[J]. Chin J Epidemiol, 2023, 44(3):360-366. DOI: 10.3760/cma.j.cn112338-20230110-00022.



综合组发布的“进一步优化疫情防控的二十条措施”明确了要“强化重点机构,保护重点人群”^[1],《新型冠状病毒感染防控方案(第十版)》进一步优化了重点环节防控^[2]。为此,明确重复感染的发生率、严重程度,以及重复感染和重症发生的高风险人群,对于关口前移、加强重点人群保护、实现“保健康、防重症”的工作目标有重要意义。

一、新冠病毒主要流行株及进化情况

在全球范围内,截至 2022 年第 48 周(2022 年 12 月 12-18 日),Omicron 变异株 BA.5 亚型及其子代谱系在提交至全球共享流感数据倡议组织的序列中占 68.4%,但其占比呈现下降趋势^[3]。全球重点监测的 6 种 Omicron 变异株亚型占全部序列的 72.9%。6 种亚型及其占比分别为:BQ.1*(42.5%)、具有 5 种突变(S: R346X、S: K444X、S: SV445X、S: D450D、S: N460X)中一种或几种的 BA.5(13.4%)、BA.2.75*(9.8%)、XBB*(6.1%)、BA.4.6*(1.0%)和 BA.2.30.2*(0.1%)。XBB*亚型于 2022 年 8 月在印度检出,目前已在至少 70 余个国家检测到,其中在印度、多米尼加共和国、新加坡、马来西亚占比已超过 40%。XBB*亚型流行过程中产生的子代分支已有 20 个,其中 XBB.1.5 亚型在部分国家,特别在美国占比显著增加。2022 年 10 月 22 日至 2023 年 1 月 11 日,38 个国家报告了 5 288 例 XBB.1.5 亚型的序列,大部分来自美国(82.2%)、英国(8.1%)和丹麦(2.2%)。据中国 CDC 2023 年 2 月 1 日发布的全国新冠病毒感染疫情情况,我国目前本土新冠病毒主要流行株为 BA.5.2 和 BF.7 亚型^[4]。2022 年 12 月至 2023 年 1 月,本土病例新冠病毒基因组有效序列数据显示全部为 Omicron 变异株,共存在 26 个进化分支。其中重点关注变异株 12 例,XBB.1 亚型仅 1 例,其余为 BQ.1*亚型。

Omicron 变异株在目前进化中表现出多种较高增长优势的亚型同时涌现。尽管进化过程各不相同,但其突变集中在受体结合域(RBD)的几个特定位点。这些突变的病毒在获得极强逃逸能力的同时,也保持了较高的血管紧张素转化酶 2(ACE2)受体亲和力^[5]。XBB*亚型由 BA.2.10.1 和 BA.2.75 亚型重组产生,BQ.1*亚型为 BA.5 亚型的子代分支,在关键抗原位点携带多个突变。有证据提示 XBB*亚型对其他 Omicron 变异株亚型诱导的近期免疫应答可存在一定的免疫逃逸^[6]。2022 年 10 月,WHO 公开发表声明,现有证据表明 BQ.1*和 XBB*亚型与 Omicron 变异株其他亚型呈现类似的致病

性,但在免疫逃逸潜力上存在差异^[7]。与其他流行的 Omicron 变异株亚型相比,XBB*亚型重复感染风险更高,但目前发现重复感染病例主要限于 Omicron 变异株流行早期感染的病例,仍需进一步研究 BQ.1*亚型是否存在更高的重复感染风险。2023 年 1 月 WHO 针对 XBB.1.5 亚型发布了快速风险评估报告,显示 XBB.1.5 亚型的免疫逃逸能力与 XBB.1 亚型相当,属于迄今为止免疫逃逸能力较强的 Omicron 变异株亚型^[8]。基于其遗传特征和早期增长速度估计,XBB.1.5 亚型可能会在全球造成病例发生率的增加。但截至目前,对这种评估的总体把握较低,因为增长优势估计仅来自美国。

二、重复感染定义与发生率

1. 重复感染定义和时间间隔:根据我国印发的《新型冠状病毒感染诊疗方案(试行第十版)》,新冠病毒感染的诊断应综合考虑流行病学史、临床表现、实验室检查^[9]。新冠病毒核酸检测阳性为确诊的重要标准。此外,新冠病毒抗原检测阳性、分离/培养阳性或血清学阳性也可以作为新冠病毒感染的诊断标准。目前尚无公认的新冠病毒重复感染的定义。美国 CDC^[10]和加拿大公共卫生署^[11]对重复感染给出了基于实验室和间隔时间的定义。美国 CDC 基于实验室的新冠病毒测序结果显示,两次感染的病毒若为不同变异株或亚型则认为是新的感染^[10],而加拿大公共卫生署则认为已恢复的确诊病例,随后感染新冠病毒,经实验室测序显示两次为不同的感染则可认为是重复感染病例^[11]。此外,若最近一次发病/样本采集/样本检测/报告日期距上次核酸/抗原阳性>90 d,排除长时间病毒脱落的可能后可认为是新的感染^[10-11];或者上次仅为血清学阳性并未报告为病例,最近一次检测出新冠病毒核酸/抗原阳性可认为是新的感染^[10]。根据欧洲 CDC 的定义,新冠病毒重复感染为距初始新冠病毒核酸/抗原/血清学阳性 60 d 后再次出现新冠病毒核酸/抗原阳性^[12]。

在 Omicron 变异株流行之前,重复感染的发生较罕见且间隔时间一般较长。一项美国的研究显示,重复感染与初始感染的平均时间间隔为 116 d^[13];卡塔尔的研究则表明,重复感染与初始感染的平均时间间隔为 277 d^[14]。沙特阿拉伯的研究显示>60%的重复感染者时间间隔为 200~600 d^[15]。

Omicron 变异株可能使重复感染与初始感染的时间间隔缩短。一项法国的研究通过 PCR 确定了 188 例感染过不同 Omicron 变异株亚型(包括 BA.1、

BA.2 和 BA.5) 的患者,结果显示,两次感染时间间隔 <90 d 的患者为 50 例 (26.6%), <60 d 的患者为 28 例 (14.9%)。BA.1 亚型初始感染与 BA.2 亚型重复感染的中位时间为 84 d; BA.1 亚型初始感染与 BA.5 亚型重复感染的中位时间为 171 d^[16]。

2. 重复感染发生率和亚型:传播力随时间的变化、不同变异株的流行、检测策略和疫苗覆盖情况的差异限制了各国重复感染情况的可比性。总的来说, Omicron 变异株流行以前,重复感染并不常见。一项系统综述纳入 91 项队列研究共 15 034 624 例的新冠病毒感染者,结果显示 Alpha 变异株流行期间重复感染发生率为 0.57% (95%CI: 0.28%~0.94%), Delta 变异株流行期间重复感染发生率为 1.25% (95%CI: 0.97%~1.55%)^[17]。另一项系统综述纳入 2020 年 1 月至 2021 年 2 月的 11 项队列研究,结果显示重复感染发生率在 0~1.1%,且没有研究报告随着时间的推移重复感染的风险增加^[18]。

相比之前的变异株, Omicron 变异株流行期间重复感染的风险和发生率大幅升高。血清学研究显示,在 Omicron 变异株流行前,全球已有 43.9% 人群感染过新冠病毒^[19]。尽管如此, Omicron 变异株流行仍造成了全球感染和住院人数的激增,除了病毒变异因素外,也与初始感染的保护随着时间的推移而减弱有关^[20]。南非一项针对不同新冠病毒变异株流行期间重复感染风险特征变化的研究显示,重复感染风险大幅增加与 Omicron 变异株出现的时间一致,表明 Omicron 变异株的增长优势至少部分是由于重复感染能力增强所致^[21]。这与美国华盛顿州卫生部门监测的重复感染趋势一致^[22]。截至 2021 年 12 月 15 日的英国卫生安全局和国家卫生服务体系数据分析结果显示,在既往感染过新冠病毒的人群中, Omicron 变异株引起重复感染的风险是 Delta 变异株的 5.41 倍^[23]。

由于 Omicron 变异株流行期间重复感染发生率计算以及各种自然和社会因素的差异,不同研究结果之间差别较大 (3.31%~13.00%)^[17,24-25]。一项冰岛纳入 2021 年 12 月至 2022 年 2 月 11 536 例新冠病毒感染者的研究显示, 1 327 例为重复感染者, Omicron 变异株流行期间重复感染发生率为 11.5%^[25]。医护人员重复感染发生率更高,一项南非的研究纳入 2021 年 11 月 24 日至 12 月 31 日 433 例新冠病毒感染的医护人员,其中 143 例感染过 ≥2 次新冠病毒,重复感染发生率为 33.0%^[26]。

研究显示重复感染与初始感染既可发生在同

一变异株也可发生在不同变异株之间,但重复感染者中两次感染同一变异株的比例较低。近期发表于 *medRxiv* 预印版上的一项研究,基于美国国家新冠病毒队列协作的电子健康记录数据纳入了 2020 年 3 月至 2022 年 5 月 1 597 490 例新冠病毒感染者,截至 2022 年 7 月,共发生重复感染 91 635 例^[27]。其中 65 215 例发生于 Omicron 变异株流行期间 (2021 年 11 月 1 日至 2022 年 3 月 11 日), 97.8% 的重复感染来源于原始株 (2020 年 3 月 1 日至 11 月 30 日)、Alpha/Beta/Gamma 变异株 (2020 年 12 月 1 日至 2021 年 5 月 31 日) 及 Delta 变异株 (2021 年 6 月 1 日至 10 月 31 日) 流行期间的初始感染病例。10 214 例重复感染发生于 Omicron 变异株 BA 亚型流行期间 (2021 年 3 月 12 日至 2022 年 8 月 1 日)。其中 33.6% 的初始感染发生于 Omicron 变异株流行期间, 0.5% 的初始感染发生于 Omicron 变异株 BA 亚型流行期间。7 141 例发生于 Delta 变异株流行期间的重复感染病例中, 45.3% 的初始感染发生于原始株流行期间, 49.4% 发生于 Alpha/Beta/Gamma 变异株流行期间。

三、重复感染的临床表现和疾病结局

多项研究表明,与初始感染相比,重复感染的临床表现一般较轻,重症/死亡风险也较低。一项美国的研究分析了 2019 年 12 月 1 日至 2020 年 11 月 13 日 62 家医疗机构 9 119 例新冠病毒感染者的检测结果,研究期间 63 例发生重复感染。患者重复感染期间肺炎、心力衰竭及急性肾损伤的发生率分别为 11%、5% 和 5%,而初始感染期间上述情况发生率分别为 27%、16% 和 17% ($P < 0.05$)^[13]。一项基于卡塔尔国家数字信息健康平台的研究表明,排除接种疫苗者后提取 2020 年 2 月至 2021 年 4 月发生重复感染的 1 304 例患者信息,并按照性别、年龄、国籍、新冠病毒核酸检测日期以 1:5 的比例匹配初始感染者,结果发现重复感染者发生重症的风险是初始感染者的 12% ($OR = 0.12$, 95%CI: 0.03~0.31),发生重症/危重症或死亡的风险是初始感染者的 10% ($OR = 0.10$, 95%CI: 0.03~0.25)^[14]。一项塞尔维亚的人群队列研究共纳入 13 792 例重复感染病例,其中 87% 发生在 2022 年 1 月,即 Omicron 变异株流行期间,共观察到 20 例死亡 (病死率为 0.15%), 99.7% 的重复感染者为轻症, 1.08% 需要住院 (初始感染时为 3.66%), 患者初始感染时住院风险是重复感染时的 4.20 (95%CI: 3.41~5.22) 倍^[28]。综上,与初始感染相比,重复感染时疾病严重程度

较轻,住院和重症发生风险显著降低,研究提示这可能与初始感染提供的免疫保护有关^[14,29]。

尽管如此,重复感染仍可能在初始感染基础上导致超额健康风险。一项美国的研究分析了 2020 年 3 月至 2022 年 4 月超 500 万退伍军人医疗保健数据,比较了重复感染发生 6 个月后,重复感染组和初始感染组的健康结局,以分析重复感染的超额健康风险^[30]。重复感染组共 40 947 例,平均年龄 60 岁,87% 为男性,87% 未接种疫苗;其中 37 997 例(92.8%)发生 2 次感染,2 572 例(6.3%)发生 3 次感染,378 例(0.9%)发生 ≥4 次感染。调整多种混杂因素后,与初始感染组相比,重复感染组 6 个月后发生死亡、住院和各种器官系统后遗症风险增加分别为 1.17 倍($HR=2.17, 95\%CI: 1.93\sim 2.45$)、2.32 倍($HR=3.32, 95\%CI: 3.13\sim 3.51$)和 1.10 倍($HR=2.10, 95\%CI: 2.04\sim 2.16$)。此外,重复感染组中,≥3 次与 2 次感染者相比,各种器官系统后遗症风险增加 14%($HR=1.14; 95\%CI: 1.02\sim 1.27$);与未感染的对照组相比,不良结局累积发生风险和超额疾病负担随着感染次数的增加而上升。考虑到新冠病毒不断变异,随初始感染的保护效果随时间降低,重复感染可能在初始感染基础上增加全因死亡、住院和各种器官系统后遗症的发生风险。

四、重复感染及重症发生的影响因素

1. 重复感染的影响因素:

(1)自然感染:既往感染的新冠病毒毒株类型和感染时间对重复感染的发生有重要影响。尽管 BA.4 和 BA.5 亚型具有更强的免疫逃逸能力,但一项葡萄牙的研究显示,自然感染 BA.1 或 BA.2 亚型后,可对 BA.5 亚型感染提供 75.3%($95\%CI: 75.0\%\sim 75.6\%$)的保护效果。相比之下,初始感染原始株、Alpha 和 Delta 变异株对 BA.5 亚型保护效果较低,分别为 51.6%($95\%CI: 50.6\%\sim 52.6\%$)、54.8%($95\%CI: 51.1\%\sim 58.2\%$)和 61.3%($95\%CI: 60.3\%\sim 62.2\%$)^[31]。这一结论与其他两项病例对照研究结果一致^[32-33]。一项卡塔尔的大型病例对照研究比较了既往感染不同新冠病毒变异株预防 BA.4/BA.5 亚型感染的效果,结果发现既往感染 BA.1 或 BA.2 亚型可对 BA.4/BA.5 亚型感染提供 78.0%($95\%CI: 75.0\%\sim 80.7\%$)的保护;而 Omicron 变异株流行前的变异株仅对 BA.4/BA.5 亚型感染提供 27.7%($95\%CI: 19.3\%\sim 35.2\%$)的保护^[32]。类似地,丹麦一项基于国家新冠病毒感染监测系统利用病例对照设计分别比较了 Omicron、Delta、Alpha 变异

株流行期间的初始感染对再次发生 BA.5 亚型感染的保护效果,结果发现感染 Omicron 变异株对 BA.5 亚型感染的保护达 92.7%($95\%CI: 91.6\%\sim 93.7\%$),而感染 Delta 和 Alpha 变异株对 BA.5 亚型感染的保护分别为 73.4%($95\%CI: 65.7\%\sim 79.3\%$)和 61.2%($95\%CI: 49.1\%\sim 70.4\%$)^[33]。

初始感染在短期内可对重复感染提供较强的保护,但证据显示其保护效果随时间呈下降趋势。一项卡塔尔研究开展于 2020 年 4 月 16 日至 12 月 31 日(疫苗接种开展于 2020 年 12 月 21 日),纳入 43 044 例新冠病毒核酸阳性者,平均随访 16 周,以观察初始感染对重复感染的保护,结果发现研究期间内初始感染可为重复感染提供 95.2%($95\%CI: 94.1\%\sim 96.0\%$)的保护^[34]。一项系统综述研究则表明仅通过自然感染建立的免疫保护在短期内维持较高水平,随后呈下降趋势,该研究纳入 2020 年 1 月至 2022 年 6 月的 26 项队列研究,结果发现初始感染 3 个月内对重复感染的保护效果为 65.2%($95\%CI: 52.9\%\sim 75.9\%$),12 个月时降至 24.7%($95\%CI: 16.4\%\sim 35.5\%$),15 个月时降至 15.5%($95\%CI: 9.9\%\sim 23.6\%$)^[35]。

(2)疫苗接种:接种疫苗可降低重复感染风险。研究显示未接种疫苗的初始感染者发生重复感染的风险是接种疫苗者的 2.34 倍^[36]。自然感染联合疫苗接种产生的混合免疫,可对重复感染提供更高的保护^[37]。一项基于加拿大医务人员开展的病例对照研究显示,未接种疫苗者初始感染 BA.1 亚型后 3~6 个月内,对再次感染 BA.2 亚型的保护效果为 70%($95\%CI: 61\%\sim 77\%$);而在接种 2 或 3 剂新冠病毒疫苗(BNT162b2 或 mRNA-1273)者中,初始感染 BA.1 亚型后 3~6 个月内,对 BA.2 亚型的保护效果提高至 96%^[38]。一项基于卡塔尔国家数字信息健康平台开展的病例对照研究分析了自然免疫和/或疫苗接种对 BA.1 或 BA.2 亚型感染、重症和死亡的保护效果,结果发现仅初始感染和仅接种 3 剂新冠病毒疫苗(BNT162b2)对再次感染 BA.2 亚型的保护效果分别为 46.1%($95\%CI: 39.5\%\sim 51.9\%$)和 52.2%($95\%CI: 48.1\%\sim 55.9\%$);而初始感染联合 3 剂疫苗接种对再次感染 BA.2 亚型提供的保护效果最好,为 77.3%($95\%CI: 72.4\%\sim 81.4\%$)^[39]。

(3)病原变异和免疫逃逸特征:近期 Omicron 变异株 BQ* 和 XBB* 亚型,尤其是 XBB* 亚型在全球迅速传播。这些新亚型在 RBD 中携带的额外突变可能导致进一步的免疫逃逸,与此同时,某些变异

株还表现出增强的 ACE2 受体结合能力。我国学者对不同免疫背景人群中分离到的抗体进行了中和测定试验分析^[5,40],发现当前新冠病毒疫苗(包括包含 BA.4/5 亚型抗原的二代 mRNA 疫苗)、Omicron 变异株近期亚型感染者血清(如 BA.2、BA.5 和 BF.7 亚型感染)对 BQ* 和 XBB* 亚型的中和效果大幅下降,提示基于 BA.5 亚型研发的疫苗以及近期 Omicron 变异株的感染对于其他亚型的交叉保护效果很可能不够理想,新的变异株可能推动新冠病毒感染病例再次激增。但 XBB* 亚型能否引发新一波感染,还要综合考虑不同地区的人群免疫背景,如既往 Omicron 变异株的感染亚型、感染例数、感染时间以及人群疫苗接种水平^[7]。

(4) 年龄和职业:相比老年人群,年轻人重复感染发生风险更高。一项意大利的研究显示,0~岁和 30~岁人群重复感染风险分别是 ≥ 60 岁老年人的 2.00 (95%CI: 1.53~2.62) 倍和 2.14 (95%CI: 1.62~2.86) 倍^[41]。一项法国的研究显示,18~40 岁组占重复感染人群的 51.1%, ≥ 60 岁老年人仅占 5.2%^[42]。一项美国的研究显示,重复感染人群中 18~34 岁组占比最高(37.8%), ≥ 65 岁老年人仅占 7.4%^[22]。此外,医护人员或居住在长期护理机构的居民重复感染发生率较高。一项印度的研究比较了不同类型医护工作人员之间重复感染的风险,发现与学生、行政和/或文秘人员相比,护理人员重复感染发生风险高 1.96 (95%CI: 2.47~3.54) 倍^[43]。一项韩国的研究表明,居住在长期护理机构的居民,重复感染发生风险是普通居民的 1.72 (95%CI: 1.64~1.80) 倍^[44]。

(5) 基础疾病:个体的基础免疫和基础疾病状态均会影响重复感染的发生。研究表明,在既往感染者中,与免疫正常个体相比,免疫低下的个体(如孕妇、HIV 感染者和服用免疫抑制药物者),重复感染的风险增加 1.4~2.2 倍;基础疾病如糖尿病、慢性肾脏疾病、癌症和肥胖可将重复感染风险增加 60%~150%^[15]。

(6) 个体防护因素:由于 Omicron 变异株更易感染上呼吸道细胞,且复制速度很快,感染后上呼吸道的病毒载量很高,极易通过咳嗽和打喷嚏传播^[45]。近日,WHO 基于最新的证据更新了关于在社区环境中戴口罩等的建议,表示口罩仍然是对抗新冠病毒感染的重要工具。鉴于新冠病毒仍在全球范围内传播,建议无论当地流行状况如何,公众在特定情况下仍应坚持戴口罩^[46]。

2. 重症发生的影响因素:

(1) 年龄:老年人是新冠病毒感染后发生重症的危险人群,对于重复感染也是一样。一项塞尔维亚队列的研究表明, ≥ 70 岁老年人重复感染发生重症的风险是 < 70 岁者的 7.27 (95%CI: 4.92~10.76) 倍^[28]。

(2) 自然感染和疫苗接种:与接种疫苗相比,自然感染免疫对预防重症的效果有限。一项印第安纳州超 50 万人的队列研究表明,从自然感染或接种疫苗 30 d 后起,随访 6 个月后,疫苗组全因死亡风险和住院风险均比自然感染组降低 37%^[47],提示疫苗在保护重症方面较自然感染存在优势。此外,自然感染对重症的保护同样随时间推移呈下降趋势。研究显示初始感染获得对 Omicron 变异株重复感染住院的保护效果在 6 个月内为 68%,6 个月后至 13%^[18]。

及时接种疫苗可有效降低重复感染不良结局的发生。一项英国的研究提示,在新冠病毒重症高风险人群和 < 50 岁人群中,接种 ≥ 1 剂疫苗可分别将重复感染住院风险降低 62% (95%CI: 39%~74%) 和 58% (95%CI: 24%~77%)^[48]。另一项瑞典的研究表明,接种 2 剂疫苗可将重复感染住院风险降低 90% ($HR=0.10$, 95%CI: 0.04~0.22)^[29]。一项沙特阿拉伯的研究表明重复感染进入重症加强护理病房的患者中超 80% 未接种疫苗^[15]。综上,研究提示疫苗接种联合自然感染产生的混合免疫对预防重新感染住院和重症的效果较好。有研究提示混合免疫对重症的保护可在较长一段时间内维持在较高水平,6 个月时完成首次加强接种的混合免疫预防住院或重症的有效性为 95.3% (95%CI: 81.9%~98.9%)^[35]。美国 CDC 建议,新冠病毒感染者在症状出现(无症状者自确诊之日)3 个月后即可接种疫苗,并呼吁符合条件者均可接种新冠病毒疫苗,无论既往新冠病毒感染状况如何^[49]。

(3) 其他:基础疾病及初始感染时的病情也影响重复感染的疾病结局。与不存在基础疾病者相比,存在 1、2 和 ≥ 3 种基础疾病者重复感染重症发生风险分别增加 1.81 倍 ($OR=2.81$, 95%CI: 1.82~4.32)、4.53 倍 ($OR=5.53$, 95%CI: 2.97~10.30) 和 3.98 倍 ($OR=4.98$, 95%CI: 1.54~16.07)。研究显示重复感染的严重程度与初始感染时的严重程度密切相关。与初始感染轻症相比,初始感染重症和危重症可增加重复感染重症发生风险高达 6.35 (95%CI: 4.84~11.17) 倍和 220.40 (95%CI: 48.74~1 005.65) 倍^[28]。

利益冲突 所有作者声明无利益冲突

作者贡献声明 廖春晓:数据收集/整理、论文撰写与修改;王波、吕

筠: 论文审阅、修改建议; 李立明: 酝酿和设计实验、论文审阅、修改建议、经费支持

参 考 文 献

- [1] 国务院联防联控机制综合组. 国务院联防联控机制公布进一步优化疫情防控的二十条措施[EB/OL]. (2022-11-11) [2023-02-08]. http://www.gov.cn/xinwen/2022-11/11/content_5726144.htm.
- [2] 国务院联防联控机制综合组. 关于印发新型冠状病毒感染防控方案(第十版)的通知[EB/OL]. (2023-01-07) [2023-02-08]. http://www.gov.cn/xinwen/2023-01/07/content_5735448.htm.
- [3] World Health Organization. Weekly epidemiological update on COVID-19—21 December 2022[EB/OL]. (2022-12-21) [2023-02-08]. <https://www.who.int/publications/m/item/covid-19-weekly-epidemiological-update---21-december-2022>.
- [4] 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]. (2023-02-01) [2023-02-08]. https://www.chinacdc.cn/jkzt/crb/zl/szkb_11803/jszl_13141/202302/t20230201_263576.html.
- [5] Cao YL, Jian FC, Wang J, et al. Imprinted SARS-CoV-2 humoral immunity induces convergent Omicron RBD evolution[J]. *Nature*, 2022, 614(7948):521-529.
- [6] Yue C, Song WL, Wang L, et al. Enhanced transmissibility of XBB.1.5 is contributed by both strong ACE2 binding and antibody evasion[EB/OL]. *bioRxiv*, (2023-01-03) [2023-02-08]. <https://www.biorxiv.org/content/10.1101/2023.01.03.522427v1>
- [7] World Health Organization. TAG-VE statement on Omicron sublineages BQ.1 and XBB[EB/OL]. (2022-10-27) [2023-02-08]. <https://www.who.int/news/item/27-10-2022-tag-ve-statement-on-omicron-sublineages-bq.1-and-xbb>.
- [8] World Health Organization. XBB.1.5 Rapid risk assessment, 11 January 2023[EB/OL]. (2023-01-11) [2023-02-08]. https://www.who.int/docs/default-source/coronaviruse/11jan2023_xbb15_rapid_risk_assessment.pdf.
- [9] 中华人民共和国国家卫生健康委员会办公厅, 国家中医药局综合司. 新型冠状病毒感染诊疗方案(试行第十版)[EB/OL]. (2023-01-05) [2023-02-08]. <http://www.gov.cn/zhengce/zhengceku/2023-01/06/5735343/files/5844ce04246b431dbd322d8ba10afb48.pdf>.
- [10] Centres for Disease Control and Prevention. Coronavirus disease 2019 (COVID-19) 2021 case definition[EB/OL]. (2021-08-24) [2023-02-08]. <https://ndc.services.cdc.gov/case-definitions/coronavirus-disease-2019-2021/>.
- [11] Public Health Agency of Canada. National case definition: coronavirus disease (COVID-19) [EB/OL]. (2022-10-03) [2023-02-08]. <https://www.canada.ca/en/public-health/services/diseases/2019-novel-coronavirus-infection/health-professionals/national-case-definition.html>.
- [12] European Centre for Disease Prevention and Control (ECDC). Reinfection with SARS-CoV-2: implementation of a surveillance case definition within the EU/EEA[EB/OL]. (2021-04-08) [2023-02-08]. <https://www.ecdc.europa.eu/sites/default/files/documents/Reinfection-with-SARSCoV2-implementation-of-a-surveillance-case-definition.pdf>.
- [13] Qureshi AI, Baskett WI, Huang W, et al. Reinfection with severe acute respiratory syndrome coronavirus 2 (SARS-CoV-2) in patients undergoing serial laboratory testing[J]. *Clin Infect Dis*, 2022, 74(2): 294-300. DOI: 10.1093/cid/ciab345.
- [14] Abu-Raddad LJ, Chemaitelly H, Bertollini R. Severity of SARS-CoV-2 reinfections as compared with primary infections[J]. *N Engl J Med*, 2021, 385(26): 2487-2489. DOI:10.1056/NEJMc2108120.
- [15] Al-Otaiby M, Krissaane I, Al Seraihi A, et al. SARS-CoV-2 reinfection rate and outcomes in Saudi Arabia: a national retrospective study[J]. *Int J Infect Dis*, 2022, 122:758-766. DOI:10.1016/j.ijid.2022.07.025.
- [16] Nguyen NN, Houhamdi L, Delorme L, et al. Reinfections with different SARS-CoV-2 omicron subvariants, France [J]. *Emerg Infect Dis*, 2022, 28(11): 2341-2343. DOI: 10.3201/eid2811.221109.
- [17] Flacco ME, Martellucci CA, Baccolini V, et al. Risk of reinfection and disease after SARS-CoV-2 primary infection: Meta-analysis[J]. *Eur J Clin Invest*, 2022, 52(10): e13845. DOI:10.1111/ECI.13845.
- [18] Murchu EO, Byrne P, Carty PG, et al. Quantifying the risk of SARS-CoV-2 reinfection over time[J]. *Rev Med Virol*, 2022, 32(1):e2260. DOI:10.1002/rmv.2260.
- [19] COVID-19 Cumulative Infection Collaborators. Estimating global, regional, and national daily and cumulative infections with SARS-CoV-2 through Nov 14, 2021: a statistical analysis[J]. *Lancet*, 2022, 399(10344): 2351-2380. DOI:10.1016/S0140-6736(22)00484-6.
- [20] Šmíd M, Berec L, Přibylková L, et al. Protection by vaccines and previous infection against the omicron variant of severe acute respiratory syndrome coronavirus 2[J]. *J Infect Dis*, 2022, 226(8):1385-1390. DOI:10.1093/infdis/jiac161.
- [21] Pulliam JRC, van Schalkwyk C, Govender N, et al. Increased risk of SARS-CoV-2 reinfection associated with emergence of Omicron in South Africa[J]. *Science*, 2022, 376(6593):n4947. DOI:10.1126/science.abn4947.
- [22] Washington State Department of Health. Reported COVID-19 reinfections in Washington state[EB/OL]. (2022-10-12) [2023-02-08]. <https://doh.wa.gov/sites/default/files/2022-02/421-024-ReportedReinfections.pdf>.
- [23] WHO Collaborating Centre For Infectious Disease Modelling. Report 49-Growth, population distribution and immune escape of Omicron in England[DB/OL]. (2021-12-20) [2023-02-08]. <https://www.imperial.ac.uk/mrc-global-infectious-disease-analysis/covid-19/report-49-omicron>.
- [24] Özüdoğru O, Bahçe YG, Acer Ö. SARS CoV-2 reinfection rate is higher in the Omicron variant than in the Alpha and Delta variants[J]. *Ir J Med Sci*, 2022:1-6. DOI:10.1007/S11845-022-03060-4.
- [25] Eythorsson E, Runolfsson HL, Ingvarsson RF, et al. Rate of SARS-CoV-2 reinfection during an omicron wave in Iceland[J]. *JAMA Netw Open*, 2022, 5(8):e2225320. DOI: 10.1001/jamanetworkopen.2022.25320.
- [26] Nunes MC, Mbotwe-Sibanda S, Baillie VL, et al. SARS-CoV-2 Omicron symptomatic infections in previously infected or vaccinated South African healthcare workers [J]. *Vaccines (Basel)*, 2022, 10(3): 459. DOI: 10.3390/VACCINES10030459.
- [27] Hadley E, Yoo YJ, Patel S, et al. SARS-CoV-2 reinfection is preceded by unique biomarkers and related to initial

- infection timing and severity: an N3C RECOVER EHR-based cohort study[J]. medRxiv. (2023-01-05)[2023-02-08]. <https://doi.org/10.1101/2023.01.03.22284042>.
- [28] Medić S, Anastassopoulou C, Lozanov-Crvenković Z, et al. Risk and severity of SARS-CoV-2 reinfections during 2020-2022 in Vojvodina, Serbia: A population-level observational study[J]. *Lancet Reg Health Eur*, 2022, 20: 100453. DOI:10.1016/j.lanpe.2022.100453.
- [29] Nordström P, Ballin M, Nordström A. Risk of SARS-CoV-2 reinfection and COVID-19 hospitalisation in individuals with natural and hybrid immunity: a retrospective, total population cohort study in Sweden[J]. *Lancet Infect Dis*, 2022, 22(6): 781-790. DOI: 10.1016/S1473-3099(22)00143-8.
- [30] Bowe B, Xie Y, Al-Aly Z. Acute and postacute sequelae associated with SARS-CoV-2 reinfection[J]. *Nat Med*, 2022, 28(11): 2398-2405. DOI: 10.1038/s41591-022-02051-3.
- [31] Malato J, Ribeiro RM, Leite PP, et al. Risk of BA.5 Infection among persons exposed to previous SARS-CoV-2 variants [J]. *N Engl J Med*, 2022, 387(10):953-954. DOI:10.1056/NEJMc2209479.
- [32] Altarawneh HN, Chemaitelly H, Ayoub HH, et al. Protective effect of previous SARS-CoV-2 infection against omicron BA. 4 and BA. 5 subvariants[J]. *N Engl J Med*, 2022, 387(17):1620-1622. DOI:10.1056/NEJMc2209306.
- [33] Hansen CH, Friis NU, Bager P, et al. Risk of reinfection, vaccine protection, and severity of infection with the BA.5 omicron subvariant: a nation-wide population-based study in Denmark[J]. *Lancet Infect Dis*, 2023, 23(2): 167-176. DOI:10.1016/S1473-3099(22)00595-3.
- [34] Abu-Raddad LJ, Chemaitelly H, Coyle P, et al. SARS-CoV-2 antibody-positivity protects against reinfection for at least seven months with 95% efficacy[J]. *EClinicalMedicine*, 2021, 35: 100861. DOI: 10.1016/j.eclinm.2021.100861.
- [35] Bobrovitz N, Ware H, Ma XM, et al. Protective effectiveness of previous SARS-CoV-2 infection and hybrid immunity against the omicron variant and severe disease: a systematic review and meta-regression[J]. *Lancet Infect Dis*, 2023. (2023-01-18) [2023-02-08]. [https://doi.org/10.1016/S1473-3099\(22\)00801-5](https://doi.org/10.1016/S1473-3099(22)00801-5).
- [36] Cavanaugh AM, Spicer KB, Thoroughman D, et al. Reduced risk of reinfection with SARS-CoV-2 After COVID-19 vaccination - Kentucky, May-June 2021[J]. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep*, 2021, 70(32): 1081-1083. DOI: 10.15585/mmwr.mm7032e1.
- [37] Hui DS. Hybrid immunity and strategies for COVID-19 vaccination[J]. *Lancet Infect Dis*, 2023, 23(1): 2-3. DOI: 10.1016/S1473-3099(22)00640-5.
- [38] Carazo S, Skowronski DM, Brisson M, et al. Protection against omicron (B.1.1.529) BA.2 reinfection conferred by primary omicron BA. 1 or pre-omicron SARS-CoV-2 infection among health-care workers with and without mRNA vaccination: a test-negative case-control study[J]. *Lancet Infect Dis*, 2023, 23(1): 45-55. DOI: 10.1016/S1473-3099(22)00578-3.
- [39] Altarawneh HN, Chemaitelly H, Ayoub HH, et al. Effects of previous infection and vaccination on symptomatic omicron infections[J]. *N Engl J Med*, 2022, 387(1):21-34. DOI:10.1056/NEJMoa2203965.
- [40] Wang Q, Iketani S, Li ZT, et al. Alarming antibody evasion properties of rising SARS-CoV-2 BQ and XBB subvariants [J]. *Cell*, 2023, 186(2): 279-286. e8. DOI: 10.1016/J.CELL.2022.12.018.
- [41] Flacco ME, Soldato G, Martellucci CA, et al. Risk of SARS-CoV-2 reinfection 18 months after primary infection: population-level observational study[J]. *Front Public Health*, 2022, 10: 884121. DOI: 10.3389/fpubh.2022.884121.
- [42] Bastard J, Taisne B, Figoni J, et al. Impact of the Omicron variant on SARS-CoV-2 reinfections in France, March 2021 to February 2022[J]. *Euro Surveill*, 2022, 27(13): 2200247. DOI: 10.2807/1560-7917. ES. 2022.27.13.2200247.
- [43] Malhotra S, Mani K, Lodha R, et al. COVID-19 infection, and reinfection, and vaccine effectiveness against symptomatic infection among health care workers in the setting of omicron variant transmission in New Delhi, India[J]. *Lancet Reg Health Southeast Asia*, 2022, 3: 100023. DOI:10.1016/j.lansea.2022.100023.
- [44] Jang EJ, Choe YJ, Yun GW, et al. Reinfection with SARS-CoV-2 in general population, South Korea; nationwide retrospective cohort study[J]. *J Med Virol*, 2022, 94(11):5589-5592. DOI:10.1002/jmv.28026.
- [45] Riediker M, Briceno-Ayala L, Ichihara G, et al. Higher viral load and infectivity increase risk of aerosol transmission for delta and Omicron variants of SARS-CoV-2[J]. *Swiss Med Wkly*, 2022, 152(102): w30133. DOI: 10.4414/SMW.2022.w30133.
- [46] World Health Organization. WHO updates COVID-19 guidelines on masks, treatments and patient care[EB/OL]. (2023-01-13) [2023-02-08]. <https://www.who.int/zh/news/item/13-01-2023-who-updates-covid-19-guidelines-on-masks--treatments-and-patient-care>.
- [47] Tu WZ, Zhang PY, Roberts A, et al. SARS-CoV-2 Infection, hospitalization, and death in vaccinated and infected individuals by age groups in Indiana, 2021–2022[J]. *Am J Public Health*, 2023, 113(1): 96-104. DOI: 10.2105/AJPH.2022.307112.
- [48] Mensah AA, Lacy J, Stowe J, et al. Disease severity during SARS-COV-2 reinfection: a nationwide study[J]. *J Infect*, 2022, 84(4):542-550. DOI:10.1016/j.jinf.2022.01.012.
- [49] Centres for Disease Control and Prevention. Getting your COVID-19 vaccine[EB/OL]. (2023-01-26) [2023-02-08]. <https://www.cdc.gov/coronavirus/2019-ncov/vaccines/expect.html>.