

3~11 岁儿童接种新型冠状病毒灭活疫苗的免疫原性研究

刘晓冬¹ 刘海东² 熊萍¹ 李珍³ 李晶³ 孙建文³ 曹庆范² 张丽¹ 许青¹

¹山东省疾病预防控制中心, 济南 250014; ²山东省乳山市疾病预防控制中心, 乳山 264599; ³北京科兴中维生物技术有限公司, 北京 102601

通信作者: 许青, Email: xqepi@163.com

【摘要】目的 评价 3~11 岁儿童完成新型冠状病毒(新冠病毒)疫苗基础免疫 28~42 d 后对原始株的免疫原性及与新冠病毒变异株的交叉免疫反应。**方法** 于 2022 年 1~7 月在山东省乳山市招募 3~11 岁已按照(0, 28)d 免疫程序完成 2 剂新冠病毒灭活疫苗基础免疫的受试者, 基础免疫后 28~42 d 采集静脉血 3 ml, 检测原始株、Beta、Gamma 和 Delta 变异株的中和抗体水平, 计算中和抗体阳性率和 GMT。**结果** 纳入免疫原性分析共 395 人, 其中 3~5 岁组 212 人, 6~11 岁组 183 人。受试者完成基础免疫后 28~42 d, 血清中对原始株、Beta、Gamma 和 Delta 变异株的中和抗体阳性率分别为 100.00%、74.68%、99.24% 和 97.22%, 年龄组间差异无统计学意义($P>0.05$)。受试者完成基础疫苗后 28~42 d, 血清中对原始株、Beta、Gamma 和 Delta 变异株的中和抗体 GMT 分别为 168.19、10.51、53.65 和 31.10, 年龄组间差异无统计学意义($P>0.05$)。**结论** 在 3~11 岁儿童中接种 2 剂新冠病毒灭活疫苗的免疫原性良好, 可对新冠病毒变异株产生一定的交叉保护。

【关键词】 新型冠状病毒灭活疫苗; 儿童; 免疫原性

基金项目: 山东省医药卫生科技发展计划(202212051006); 山东省泰山学者岗位支持项目(Tstp20221164)

Immunogenicity of 2019-nCoV inactivated vaccine in children aged 3-11 years

Liu Xiaodong¹, Liu Haidong², Xiong Ping¹, Li Zhen³, Li Jing³, Sun Jianwen³, Cao Qingfan², Zhang Li¹, Xu Qing¹

¹Shandong Provincial Center for Disease Control and Prevention, Ji'nan 250014, China; ²Rushan County Center for Disease Control and Prevention, Shandong Province, Rushan 264599, China; ³Sinovac Life Sciences Co., Ltd., Beijing 102601, China

Corresponding author: Xu Qing, Email: xqepi@163.com

【Abstract】Objective To evaluate the immunogenicity to prototype strain of 2019-nCoV and cross immune response to its variants in children aged 3-11 years after completing the primary immunization of a 2019-nCoV inactivated vaccine for 28-42 days. **Methods** From January to July 2022, children aged 3-11 years who had been vaccinated with 2019-nCoV inactivated vaccine according to the (0, 28) day immunization schedule were recruited in Rushan, Shandong Province. On 28-42 days after the primary immunization, venous blood samples (3 ml) were collected from them for the detections of the levels of neutralizing antibody to prototype strain, Beta variant, Gamma variant and Delta variant and the neutralizing antibody positive rates and GMTs were calculated. **Results** A total of 395 children were included in the immunogenicity analysis, including 212 children aged 3-5 years and 183 children aged 6-11 years. The positive rates of neutralizing

DOI: 10.3760/cma.j.cn112338-20230407-00221

收稿日期 2023-04-07 本文编辑 张婧

引用格式: 刘晓冬, 刘海东, 熊萍, 等. 3~11 岁儿童接种新型冠状病毒灭活疫苗的免疫原性研究[J]. 中华流行病学杂志, 2023, 44(11): 1744-1747. DOI: 10.3760/cma.j.cn112338-20230407-00221.

Liu XD, Liu HD, Xiong P, et al. Immunogenicity of 2019-nCoV inactivated vaccine in children aged 3-11 years[J]. Chin J Epidemiol, 2023, 44(11): 1744-1747. DOI: 10.3760/cma.j.cn112338-20230407-00221.



antibody to prototype strain, Beta, Gamma, and Delta variants on 28-42 days after the primary immunization were 100.00%, 74.68%, 99.24%, and 97.22%, respectively, there were no significant differences between two age groups ($P>0.05$). On 28-42 days after the primary immunization, the GMTs of neutralizing antibody to prototype strain, Beta, Gamma and Delta variants were 168.19, 10.51, 53.65, and 31.10, respectively, the differences between two age groups were not significant ($P>0.05$). **Conclusion** The immunization with 2 doses of 2019-nCoV inactivated vaccine in 3-11 years old children showed good immunogenicity and produced certain cross protection to 2019-nCoV variants.

【Key words】 2019-nCoV inactivated vaccine; Children; Immunogenicity

Fund programs: Medical and Health Science and Technology Development Plan Program of Shandong Province (202212051006); Taishan Scholar Program of Shandong Province (Tstp20221164)

新型冠状病毒(新冠病毒)传染性较强^[1]。自 2020 年 3 月 11 日 WHO 宣布新冠病毒感染全球大流行以来,截至 2023 年 2 月 21 日,全球累计确诊病例数已超过 7 亿,近 700 万例死亡^[2]。新冠病毒感染对人类生命和健康构成了严重威胁,对国际社会和经济产生了广泛影响,新冠病毒感染的预防和控制已成为世界性问题。根据 WHO 的数据,全球目前已有 377 种新冠病毒感染候选疫苗正在临床开发或已获批上市,中国有 13 种新冠病毒疫苗获批附条件上市或紧急使用许可^[3]。

2021 年 7 月,中国批准将新冠病毒灭活疫苗用于 3~17 岁人群的接种,并在全国范围内开展了 3~17 岁儿童青少年新冠病毒灭活疫苗的大规模接种。目前开展的新冠病毒疫苗免疫原性研究大多为上市前临床试验研究,本研究评价 3~11 岁儿童真实世界中完成新冠病毒灭活疫苗基础免疫后对不同新冠病毒变异株的中和抗体阳性率和 GMT,为新冠病毒感染免疫预防策略制定提供依据,并为后续在儿童和青少年中开展的加强免疫、抗体持久性和与 Omicron 变异株交叉免疫研究提供基础数据。

对象与方法

1. 研究对象:2022 年 1-7 月在山东省乳山市 CDC 招募约 400 名 3~11 岁已按照(0,28)d 免疫程序接种新冠病毒灭活疫苗的受试者。在得到受试者或法定监护人知情同意的前提下(3~7 岁受试者由法定监护人签署知情同意书,8~11 岁受试者由本人和法定监护人共同签署知情同意书),经体格检查、纳入排除标准筛选合格后,所有受试者完成 2 剂新冠病毒灭活疫苗基础免疫后 28~42 d 采集静脉血 3 ml,检测原始株、Delta、Beta 和 Gamma 变异

株的中和抗体水平,计算中和抗体阳性率和 GMT,评价疫苗的免疫原性。本研究已通过山东省 CDC 医学伦理委员会的审批(批准文号:伦研批第 2021-80 号)。

2. 纳入排除标准:纳入标准:①完成 2 剂科兴克尔来福®新冠病毒疫苗接种后 28~42 d 的 3~11 岁健康儿童;②受试者和(或)法定监护人签署知情同意书;③受试者及其法定监护人自愿同意参与研究,并遵守研究程序采集 3 ml 静脉血;④提供法定身份证明。排除标准:①未完成 2 剂新冠病毒灭活疫苗接种;②接种了其他公司的新冠病毒疫苗;③采血与第二剂接种的时间间隔不足 28 d 或超过 42 d;④受试者及其法定监护人不能配合完成 3 ml 静脉血采集;⑤既往有新冠病毒感染病史;⑥根据研究者判断,受试者有任何其他不适合参加本研究的因素。

3. 样本量估计:依据既往研究结果^[4],假设受试者基础免疫后 28 d 的中和抗体阳性率为 97.00%。按照 $\alpha=0.05$,容许误差 $\delta=0.025$ 估算样本量: $n=(U_{\alpha/2})^2 \times P \times (1-P) / \delta^2$ 。式中, $U_{\alpha/2}$ 为双侧检验中检验水准 α 对应的 U 值, P 为阳性率。将受试者按年龄分为 3~5 岁、6~11 岁组,计算每组所需样本量为 179 人,脱落率为 10%,每组样本量约 200 人。

4. 研究疫苗:北京科兴中维生物技术有限公司研制的新冠病毒灭活疫苗(Vero 细胞)(商品名为克尔来福)。该疫苗系用新冠病毒(CZ02 株)接种非洲绿猴肾细胞,经培养、收获病毒液、灭活病毒、浓缩、纯化和氢氧化铝吸附制成。其主要成分为灭活的新冠病毒,辅料为氢氧化铝、磷酸氢二钠、磷酸二氢钠、氯化钠等,不含防腐剂。

5. 中和抗体检测:使用微量细胞病变中和试验方法进行中和抗体检测,血清中和抗体阳性的判定标准为中和抗体 GMT \geq 1:8。所有检测在北京科兴

中维生物技术有限公司开展。

6. 质量控制:研究开展前,对所有工作人员分岗位进行培训,经考核合格后方可参与本研究。对研究进行全程质量控制,确保现场操作符合方案要求。病例报告数据通过 EpiData 3.1 软件进行双录入,确保数据库信息准确。

7. 统计学分析:所有统计学分析采用 SAS 9.4 软件完成。计算不同年龄组儿童基础免疫后 28~42 d 的中和抗体阳性率,95%CI 采用 Clopper-Pearson 方法进行估计。采用 χ^2 和 Fisher 确切概率法对组间差异进行统计学检验。计算不同年龄组儿童完成基础免疫后 28~42 d 的中和抗体 GMT,采用经对数转换的方差分析或 t 检验对组间差异进行统计学检验。采用双向有序分层 χ^2 检验对不同年龄组间的中和抗体水平分布情况进行检验。双侧检验,检验水准 $\alpha=0.05$ 。

结 果

1. 基本情况:共纳入受试者 406 人,其中 405 人完成免疫后采血,10 人发生方案偏离,最终纳入免疫原性分析共 395 人,其中 3~5 岁组 212 人(平均年龄 4.97 岁),6~11 岁组 183 人(平均年龄 7.86 岁)。两组男女性别比分别为 0.91:1 和 0.71:1,两组性别构成差异无统计学意义($P=0.226$)。

2. 中和抗体阳性率和 GMT:受试者接种 2 剂新冠病毒灭活疫苗后 28~42 d,血清中对原始株的中和抗体阳性率为 100.00%,对 Beta、Gamma、Delta 变异株的中和抗体阳性率分别为 74.68%、99.24%、97.22%,年龄组间差异无统计学意义($P>0.05$)。受试者基础免疫后 28~42 d,血清中对原始株的中和抗体 GMT 为 168.19;对 Beta、Gamma、Delta 变异株的中和抗体 GMT 分别为 10.51、53.65、31.10,年龄

组间差异无统计学意义($P>0.05$)。见表 1。

讨 论

新冠病毒灭活疫苗(Vero 细胞)可以诱导机体产生主动免疫,预防由新冠病毒所致的疾病。在成年人、老年人和儿童中开展的 I~III 期临床试验结果表明,新冠病毒灭活疫苗具有良好的安全性、免疫原性和保护效力^[4-7]。自 2021 年 9 月起,我国开始对 3~11 岁儿童进行新冠病毒灭活疫苗免费接种,建立对新冠病毒的免疫屏障。本研究采用单中心、开放性试验设计,评价了 3~11 岁儿童按照(0,28)d 免疫程序完成 2 剂新冠病毒灭活疫苗基础免疫后对不同毒株的中和抗体阳性率和 GMT。对符合方案受试者分析发现,受试者接种疫苗后 28~42 d,血清中对新冠病毒原始株的中和抗体阳性率为 100.00%,对 Beta、Gamma 和 Delta 变异株的中和抗体阳性率分别为 74.68%、99.24% 和 97.22%,对原始株的中和抗体 GMT 为 168.19,对 Beta、Gamma 和 Delta 变异株的中和抗体 GMT 分别为 10.51、53.65 和 31.10。本研究结果表明,3~11 岁儿童接种 2 剂新冠病毒灭活疫苗后的中和抗体对原始株的免疫原性良好,对 Beta、Gamma 和 Delta 变异株有一定的交叉免疫,尤其对 Gamma 和 Delta 变异株交叉免疫原性良好,这与该疫苗先前在 3~17 岁人群中开展的 I~III 期临床试验结果一致^[8-9]。基于 2021 年 9 月前我国儿童新冠病毒感染率极低,因此未做免疫前采血,将免疫后的新冠病毒中和抗体水平和中和抗体阳性率与 I/II 期临床结果进行比较。此外,国际多中心 III 期临床研究智利分中心的研究结果显示,尽管疫苗接种诱导的中和抗体反应对 Delta 和 Omicron 变异株有所降低,但对这些变异株的细胞免疫应答水平与对原始株 D614G 相当,甚

表 1 基础免疫后 28~42 d 对不同新型冠状病毒毒株中和抗体阳性率和 GMT

指 标	合计($n=395$)	3~5 岁($n=212$)	6~11 岁($n=183$)	P 值
原始株				
阳性率(% ,95%CI)	100.00(99.07~100.00)	100.00(98.28~100.00)	100.00(98.00~100.00)	1.000
GMT(95%CI)	168.19(156.79~180.41)	167.13(151.75~184.08)	169.41(152.82~187.81)	0.850
Beta 变异株				
阳性率(% ,95%CI)	74.68(70.09~78.90)	73.58(67.11~79.39)	75.96(69.10~81.95)	0.643
GMT(95%CI)	10.51(9.78~11.30)	10.24(9.31~11.27)	10.83(9.70~12.10)	0.448
Gamma 变异株				
阳性率(% ,95%CI)	99.24(97.80~99.84)	98.58(95.92~99.71)	100.00(98.00~100.00)	0.252
GMT(95%CI)	53.65(49.74~57.87)	50.62(45.52~56.28)	57.39(51.51~63.95)	0.104
Delta 变异株				
阳性率(% ,95%CI)	97.22(95.07~98.60)	97.17(93.94~98.95)	97.27(93.74~99.11)	1.000
GMT(95%CI)	31.10(28.78~33.60)	31.12(28.01~34.58)	31.06(27.68~34.86)	0.981

至对 Omicron 变异株的细胞免疫应答水平明显更高^[9]。一项针对该疫苗的研究结果显示,在基础免疫后的第 24~30 周内,加强 2 剂后诱导的中和抗体和新冠病毒特异性 T 细胞显示出针对变异株 Delta 和 Omicron 变异株的活性^[10]。

本研究开展期间 Omicron 变异株尚未在全国大范围流行,虽然未检测基础免疫后对 Omicron 变异株的中和抗体水平,但已有的其他研究显示,该疫苗完成基础免疫后对 Omicron 变异株同样有一定的免疫保护作用。Jara 等^[11]的研究表明,Omicron 变异株流行期间在 3~5 岁儿童中完成 2 剂该疫苗基础免疫后对预防有症状的新冠病毒感染效果有限,但是对于预防住院和重症是有效的,保护效果分别为 64.6% (95%CI: 49.6%~75.2%) 和 69.0% (95%CI: 18.6%~88.2%)。Florentino 等^[12]的研究表明,Omicron 变异株流行期间在 6~11 岁儿童中完成 2 剂该疫苗基础免疫 14 d 后对预防有症状的新冠病毒感染保护效果为 39.8% (95%CI: 33.7%~45.4%),对预防住院的保护效果为 59.2% (95%CI: 11.3%~84.5%)。

Leung 等^[13]在我国香港地区 Omicron BA.2 变异株流行期间,评估了新冠病毒灭活疫苗在 3~18 岁儿童和青少年中预防新冠病毒感染的保护效果。2 剂疫苗接种后,3~11 岁儿童中的保护效果为 40.8%,在 12~18 岁青少年中的保护效果为 55.0%。本研究评价了疫苗免疫持久性和新变异株的交叉保护效果,并在新冠病毒感染疫情常态化防控情况下,跟进免疫策略实施,提供了真实世界的应用数据。

本研究存在局限性。第一,本研究开展期间 Omicron 变异株尚未在全国大范围流行,因此研究设计时未纳入针对 Omicron 变异株的检测。第二,目前只随访了完成基础免疫后 28~42 d 的免疫原性,尚无针对不同变异株抗体滴度在接种后不同时间段的变化水平数据,后续将在本研究基础上开展抗体滴度长期变化的相关研究。第三,于受试者疫苗接种后 28~42 d 采集血样,考虑到回顾性偏倚,未采用主动收集方式进行安全性信息收集。但已有研究表明,该疫苗对儿童和青少年表现出良好的安全性^[14]。

综上所述,在 3~11 岁儿童中接种 2 剂新冠病毒灭活疫苗免疫原性良好,可对新冠病毒变异株产生一定的交叉保护。

利益冲突 所有作者声明无利益冲突

作者贡献声明 刘晓冬:研究设计和实施、查阅文献、论文撰写/修

改;刘海东、熊萍、曹庆范:研究实施、数据收集;李珍、李晶、孙建文:研究设计/指导、数据分析;张丽、许青:研究设计/指导

参 考 文 献

- [1] Zhu N, Zhang DY, Wang WL, et al. A novel coronavirus from patients with pneumonia in China, 2019[J]. *N Engl J Med*, 2020, 382 (8): 727-733. DOI: 10.1056/NEJMoa2001017.
- [2] World Health Organization. WHO coronavirus (COVID-19) dashboard[EB/OL]. (2023-02-21) [2023-02-21]. <https://covid19.who.int/>.
- [3] World Health Organization. COVID-19 vaccine tracker and landscape[EB/OL]. (2022-01-25) [2022-01-25]. <https://www.who.int/teams/blueprint/covid-19/covid-19-vaccine-tracker-and-landscape>.
- [4] Zhang YJ, Zeng G, Pan HX, et al. Safety, tolerability, and immunogenicity of an inactivated SARS-CoV-2 vaccine in healthy adults aged 18-59 years: a randomised, double-blind, placebo-controlled, phase 1/2 clinical trial [J]. *Lancet Infect Dis*, 2021, 21(2):181-192. DOI:10.1016/S1473-3099(20)30843-4.
- [5] Wu ZW, Hu YL, Xu M, et al. Safety, tolerability, and immunogenicity of an inactivated SARS-CoV-2 vaccine (CoronaVac) in healthy adults aged 60 years and older: a randomised, double-blind, placebo-controlled, phase 1/2 clinical trial [J]. *Lancet Infect Dis*, 2021, 21(6): 803-812. DOI:10.1016/S1473-3099(20)30987-7.
- [6] Tanriover MD, Doğanay HL, Akova M, et al. Efficacy and safety of an inactivated whole-virion SARS-CoV-2 vaccine (CoronaVac): interim results of a double-blind, randomised, placebo-controlled, phase 3 trial in Turkey [J]. *Lancet*, 2021, 398(10296): 213-222. DOI: 10.1016/S0140-6736(21)01429-X.
- [7] Jara A, Undurraga EA, González C, et al. Effectiveness of an Inactivated SARS-CoV-2 Vaccine in Chile [J]. *N Engl J Med*, 2021, 385(10):875-884. DOI:10.1056/NEJMoa2107715.
- [8] Han BH, Song YF, Li CG, et al. Safety, tolerability, and immunogenicity of an inactivated SARS-CoV-2 vaccine (CoronaVac) in healthy children and adolescents: a double-blind, randomised, controlled, phase 1/2 clinical trial [J]. *Lancet Infect Dis*, 2021, 21(12): 1645-1653. DOI: 10.1016/S1473-3099(21)00319-4.
- [9] Soto JA, Melo-González F, Gutierrez-Vera C, et al. Inactivated vaccine-induced SARS-CoV-2 variant-specific immunity in children [J]. *mBio*, 2022, 13(6): e01311-22. DOI:10.1128/mbio.01311-22.
- [10] Schultz BM, Melo-González F, Duarte LF, et al. A Booster dose of coronaVac increases neutralizing antibodies and t cells that recognize delta and omicron variants of concern [J]. *mBio*, 2022, 13(4): e01423-22. DOI: 10.1128/mbio.01423-22.
- [11] Jara A, Undurraga EA, Zubizarreta JR, et al. Effectiveness of CoronaVac in children 3-5 years of age during the SARS-CoV-2 Omicron outbreak in Chile [J]. *Nat Med*, 2022, 28(7):1377-1380. DOI:10.1038/s41591-022-01874-4.
- [12] Florentino PTV, Alves FJO, Cerqueira-Silva T, et al. Vaccine effectiveness of CoronaVac against COVID-19 among children in Brazil during the Omicron period [J]. *Nat Commun*, 2022, 13(1): 4756. DOI: 10.1038/s41467-022-32524-5.
- [13] Leung D, Duque JSR, Yip KM, et al. Effectiveness of BNT162b2 and CoronaVac in children and adolescents against SARS-CoV-2 infection during Omicron BA.2 wave in Hong Kong [J]. *Commun Med (Lond)*, 2023, 3(1):3. DOI: 10.1038/s43856-022-00233-1.
- [14] Yang HT, Li Z, Zhang RZ, et al. Safety of primary immunization using inactivated SARS-CoV-2 vaccine (CoronaVac®) among population aged 3 years and older in a large-scale use: A multi-center open-label study in China [J]. *Vaccine*, 2023, 41(7):1354-1361. DOI:10.1016/j.vaccine.2023.01.020.