

DOI: 10. 12138/j. issn. 1671-9638. 20222956

· 论 著 ·

HIV 感染者新型冠状病毒疫苗序贯加强免疫 1 例并文献复习

曾 广^{1,2}, 奉水东¹, 王晓辉², 汤 洁¹, 徐六妹³, 杨峥嵘²

(1. 南华大学公共卫生学院, 湖南 衡阳 421000; 2. 深圳市疾病预防控制中心, 广东 深圳 518000; 3. 深圳市第三人民医院, 广东 深圳 518000)

[摘 要] 人类免疫缺陷病毒(HIV)感染者存在不同程度的免疫缺陷, 可能导致新型冠状病毒疫苗接种的有效性低于正常人群。HIV 感染者应是新型冠状病毒疫苗加强针的优先群体, 然而目前国内外尚未检索到 HIV 感染者接种新型冠状病毒灭活疫苗后使用腺病毒载体疫苗序贯加强免疫的报道。故本文报告 1 例 HIV 感染者, 通过抗逆转录病毒治疗(ART)后, HIV 得到良好抑制, CD4⁺ T 细胞计数正常, 接种两剂新型冠状病毒灭活疫苗(国药集团中国生物北京生物制品研究所有限责任公司)后使用腺病毒载体疫苗(康希诺生物股份公司)序贯加强免疫, 安全且具有高度免疫原性, 为指导该人群新型冠状病毒疫苗接种提供参考依据。

[关 键 词] 人类免疫缺陷病毒; HIV 感染者; 新型冠状病毒灭活疫苗; 腺病毒载体疫苗; 序贯加强免疫; 抗体反应; 不良反应

[中图分类号] R373.9 R512.91

Sequential booster immunization of SARS-CoV-2 vaccine in HIV-infected person: one case report and literature review

ZENG Guang^{1,2}, FENG Shui-dong¹, WANG Xiao-hui², TANG Jie¹, XU Liu-mei³, YANG Zheng-rong² (1. School of Public Health, University of South China, Hengyang 421000, China; 2. Shenzhen Center for Disease Control and Prevention, Shenzhen 518000, China; 3. The Third People's Hospital of Shenzhen, Shenzhen 518000, China)

[Abstract] People infected with human immunodeficiency virus (HIV) have different degrees of immune deficiency, which may lead to the lower vaccination effectiveness of SARS-CoV-2 vaccines than the normal population. HIV-infected person should be the priority group for booster shots of SARS-CoV-2 vaccines. However, at present, there are no reports of HIV-infected people receiving adenovirus vector vaccines for sequential booster immunization at home and abroad after receiving SARS-CoV-2 inactivated vaccines. Therefore, this paper reports a case of HIV-infected person whose HIV was well suppressed and CD4⁺ T cell count was normal after receiving antiretroviral therapy (ART). After receiving two doses of SARS-CoV-2 inactivated vaccines (Beijing Biological Research Institute of Biological Products, Sinopharm China Co., Ltd.), sequential booster immunization was performed through vaccinating adenovirus vector vaccine (CanSino Biologics Inc., Ltd.), which was safe and highly immunogenic, and can guide the population to vaccinate against SARS-CoV-2.

[Key words] human immunodeficiency virus; HIV-infected person; inactivated SARS-CoV-2 vaccine; adenovirus vector vaccine; sequential booster immunization; antibody response; adverse reaction

接种获得世界卫生组织(World Health Organization, WHO)批准紧急使用的新型冠状病毒(se-

vere acute respiratory syndrome coronavirus 2, SARS-CoV-2)疫苗(以下简称“新冠疫苗”)可有效

[收稿日期] 2022-05-30

[基金项目] 广东省基础与应用基础研究基金(2019B1515120003); 深圳市科技创新委员会基金(JCYJ20180508152244835); 深圳市医疗卫生三名工程基金(SZSM201811071)

[作者简介] 曾广(1997-), 男(汉族), 湖南省岳阳市人, 硕士研究生, 主要从事疫苗研究。

[通信作者] 杨峥嵘 E-mail: yangzr@szcdc.net

降低新型冠状病毒肺炎重症和死亡的风险。目前我国符合条件上市或紧急使用的新冠疫苗共有 3 类 5 种^[1],包括灭活疫苗、腺病毒载体疫苗、重组亚单位疫苗三类。人类免疫缺陷病毒(human immunodeficiency virus, HIV)感染者由于存在不同程度的免疫缺陷,导致接种新型冠状病毒灭活疫苗后的抗体滴度和抗体阳性率比健康人均低^[2-4],因此 HIV 感染者等免疫缺陷患者应是新冠疫苗加强针的优先群体^[3,5]。使用不同技术路线的新冠疫苗开展异源初免-加强的序贯免疫策略能够显著提升健康人的抗体水平^[6-7],但目前国内外尚未检索到 HIV 感染者接种新型冠状病毒灭活疫苗后使用腺病毒载体疫苗序贯加强免疫的报道,故本文报告 1 例 HIV 感染者,通过抗逆转录病毒治疗(antiretroviral therapy, ART)后, HIV 病毒得到良好抑制, CD4⁺ T 细胞计数正常,接种两剂新型冠状病毒灭活疫苗(国药集团中国生物北京生物制品研究所有限责任公司)后使用腺病毒载体疫苗(康希诺生物股份公司)序贯加强免疫的抗体反应和不良反应,为指导该人群新冠疫苗接种提供参考依据。现将病例报告如下。

1 病例资料

患者,男性,36 岁,汉族,未婚,研究生学历,身体质量指数(BMI)为 22.72 Kg/m²。于 2018 年 2 月 8 日确诊为 HIV 感染者,确诊时 CD4⁺ T 细胞计数为 387 cells/ μ L。自 2018 年 2 月 28 日开始启动 ART 至今,服药方案保持恩曲他滨(FTC) + 替诺福韦(TDF) + 利匹韦林(RPV),未曾更改。获得患者知情同意后纵向收集外周静脉血,使用圣湘生物科技股份有限公司(长沙)生产的新型冠状病毒抗体试剂盒,采用商品化磁微粒化学发光法检测抗 SARS-CoV-2 刺突受体结合域特异性 IgG、IgM 抗体。IgG、IgM 抗体结果以待检标本发光值(S)与 Cutoff(CO)的比值(S/CO 值)表示, S/CO 值的高低间接反映抗体水平, S/CO 值 ≥ 1 判定为阳性,反之判定为阴性。患者接种两剂灭活疫苗(国药集团中国生物北京生物制品研究所有限责任公司)后的不良反应通过问卷收集,接种第三剂腺病毒载体疫苗(康希诺生物股份公司)的不良反应通过电话收集。本研究获得深圳市疾病预防控制中心伦理委员会批准(编号:QS2021070043, 2021 年 8 月 10 日)。患者序贯加强免疫程序见图 1。

患者在艾滋病定点医院(深圳市第三人民

医院)接受常规随访和稳定的 ART,并保持良好的依从性。通过中国疾病预防控制中心《艾滋病防治基本信息系统》收集患者的随访治疗信息。患者于 2021 年 4 月 24 日、7 月 24 日、10 月 23 日以及 2022 年 1 月 15 日、4 月 11 日(共 5 次)来医院常规检测 CD4⁺ T 细胞计数和 HIV 病毒载量。5 次 CD4⁺ T 细胞计数维持在较高水平,分别为 688、665、657、559、618 cells/ μ L, 5 次 HIV 病毒载量都低于检测下限(50 copies/mL)。

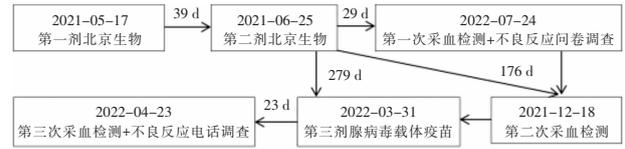


图 1 HIV 感染者新冠疫苗序贯加强免疫程序
Figure 1 Sequential booster immunization schedule of SARS-CoV-2 vaccine of HIV-infected person

2 抗体反应

在患者接种第二剂疫苗后 29 d、176 d 和第三剂疫苗后 23 d 分别采集 5 mL 外周静脉血检测特异性 IgG、IgM 抗体。3 次特异性 IgG 抗体均呈阳性, S/CO 值分别为 12.46、3.54、84.25; 3 次 IgM 抗体中有 2 次呈阳性, S/CO 值分别为 3.31、0.22、1.69。接种第三剂疫苗(腺病毒载体疫苗)23 d 后的 IgG 抗体 S/CO 值是接种第二剂疫苗(灭活疫苗)29 d 后的 IgG 抗体 S/CO 值的 6.76 倍,该患者序贯加强接种后 IgG 抗体滴度明显升高。见图 2。

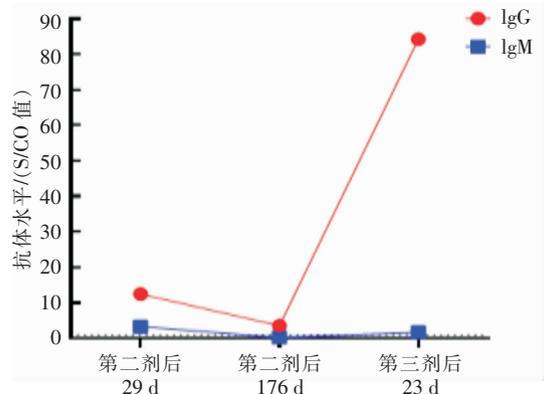


图 2 随访期间 3 次外周静脉血的特异性 IgG、IgM 抗体水平
Figure 2 Specific IgG and IgM antibody levels of three peripheral venous blood during the follow-up period

3 不良反应

患者在接种第一剂和第二剂新型冠状病毒灭活疫苗(国药集团中国生物北京生物制品研究所有限责任公司)后,均无任何不良反应。在接种第三剂腺病毒载体疫苗(康希诺生物股份公司)当晚出现发热(体温未测,不详),未行退热措施,隔天下午自行缓解,无其他不良反应。

4 讨论

疫苗在 HIV 感染者中诱导的免疫原性水平与其 CD4⁺ T 细胞计数和 HIV 病毒载量有关^[8]。CD4⁺ T 细胞计数和 HIV 病毒载量是 HIV 感染者的两个特异性指标,其中 CD4⁺ T 细胞计数被认为是反映 HIV 感染者免疫状况的指标^[9],其对疫苗的有效应答需要 CD4⁺ T 细胞协调免疫应答的功能^[10]。既往研究^[2-3]提到新型冠状病毒灭活疫苗在 CD4⁺ T 细胞计数 < 500 cells/ μ L 的 HIV 感染者中免疫原性较低,尤其是 CD4⁺ T 细胞计数 < 200 cells/ μ L。与免疫功能正常的人群相比,疫苗在 HIV 感染者等免疫缺陷人群中诱导的抗体,随着时间的推移下降更为明显,保护持续时间较短^[11-12]。因此,新冠疫苗以及其加强针应优先用于这一特殊人群。

对于 HIV 感染者等免疫缺陷人群,我国暂未出台针对该类人群的新冠疫苗加强剂接种技术指南。国务院联防联控机制建议 18 岁以上目标人群全程接种新型冠状病毒灭活疫苗(国药集团中国生物北京生物制品研究所有限责任公司、国药集团中国生物武汉生物制品研究所有限责任公司北京生物、北京科兴中维生物技术有限公司),以及腺病毒载体疫苗(康希诺生物股份公司),满 6 个月人群可以使用原接种的疫苗进行同源加强免疫接种;对于接种以上 3 种新型冠状病毒灭活疫苗的目标人群,还可以选择重组亚单位疫苗(安徽智飞龙科马生物制药有限公司)或腺病毒载体疫苗(康希诺生物股份公司)进行序贯加强免疫接种;对于接种深圳康泰公司和医科院生物所的新型冠状病毒灭活疫苗的目标人群,可使用同源加强免疫接种^[13]。英国 HIV 协会建议每个 HIV 感染者在接种第二剂或第三剂新冠疫苗 3 个月后,使用辉瑞公司或莫德纳公司的 mRNA 疫苗进行加强免疫^[14]。美国 CDC 建议晚期或未经治疗的 HIV 感染者等中重度免疫缺陷人群,可

以在完成三剂辉瑞公司或莫德纳公司的 mRNA 疫苗初免 3 个月后,首选 mRNA 疫苗,其次考虑强生旗下杨森制药公司的腺病毒载体疫苗进行第 1 次加强免疫;至第四剂 4 个月后,使用除强生旗下杨森制药公司以外的新冠疫苗进行第 2 次加强免疫^[15]。

新冠疫苗加强剂在 HIV 感染者等免疫缺陷人群中引导的抗体反应尚不清楚且相关文献极其缺乏。迄今为止,仅 Tan 等^[16]初步报道新型冠状病毒灭活疫苗加强剂在 HIV 感染者诱导显著的体液免疫应答,但抗体水平低于健康对照人群。Lapointe 等^[17]指出接受抗病毒治疗的 HIV 感染者接种 mRNA 疫苗或腺病毒载体疫苗(阿斯利康公司)加强剂后,产生与健康对照人群相当或高于健康对照人群的强烈抗体反应。对于其他免疫功能低下的患者,辉瑞公司的新冠疫苗加强剂在心脏移植患者中引发了强烈的体液反应^[18]。癌症、风湿病、血液透析、肾移植、慢性淋巴细胞白血病等患者对辉瑞公司或莫德纳公司的新冠疫苗加强剂也表现出良好的免疫反应^[19-20]。

HIV 感染可能会影响患者对疫苗接种的应答率和安全性^[21]。HIV 感染早期启动 ART 通常会引起免疫恢复,HIV 病毒载量较少达到检测下限值(50 copies/mL),CD4⁺ T 细胞计数正常化^[22-23]。该患者在感染早期启动稳定的 ART 治疗,其 CD4⁺ T 细胞计数在疫苗接种期间始终维持在正常范围且 HIV 病毒载量低于检测下限。这可能解释其接种两剂新型冠状病毒灭活疫苗(国药集团中国生物北京生物制品研究所有限责任公司)后抗体水平较高,下降速度较慢,且无不良反应发生。接种腺病毒载体疫苗(康希诺生物股份公司)加强针后,抗体滴度显著提高,不良反应轻微,一天可自行缓解,表明使用新型冠状病毒灭活疫苗完成初免和腺病毒载体疫苗作为加强免疫的序贯免疫策略,在病毒载量得到良好抑制、CD4⁺ T 细胞计数正常的 HIV 感染者中是安全且具有高度免疫原性的;但 HIV 感染者接种腺病毒载体疫苗,应谨慎权衡风险和收益,收益大于风险后接种^[1,21]。

利益冲突:所有作者均声明不存在利益冲突。

[参考文献]

- [1] 中华人民共和国国家卫生健康委员会疾病预防控制局. 新冠病毒疫苗接种技术指南(第一版)[EB/OL]. (2021-03-29) [2022-05-24]. <http://www.nhc.gov.cn/jkj/s3582/202103/c2febfd04fc5498f916b1be080905771.shtml>.

- National Health Commission of the People's Republic of China, Administration of Disease Prevention and Control. Technical guidelines for new coronavirus vaccination (first edition)[EB/OL]. (2021-03-29)[2022-05-24]. <http://www.nhc.gov.cn/jkj/s3582/202103/e2febfd04fc5498f916b1be080905771.shtml>.
- [2] Netto LC, Ibrahim KY, Picone CM, et al. Safety and immunogenicity of CoronaVac in people living with HIV: a prospective cohort study[J]. *Lancet HIV*, 2022, 9(5): e323-e331.
- [3] Ao L, Lu T, Cao Y, et al. Safety and immunogenicity of inactivated SARS-CoV-2 vaccines in people living with HIV[J]. *Emerg Microbes Infect*, 2022, 11(1): 1126-1134.
- [4] Huang XJ, Yan Y, Su B, et al. Comparing immune responses to inactivated vaccines against SARS-CoV-2 between people living with HIV and HIV-negative individuals: a cross-sectional study in China[J]. *Viruses*, 2022, 14(2): 277.
- [5] Alcorn K. COVID-19 vaccines in people with HIV[EB/OL]. [2021-05-25]. <https://www.aidsmap.com/about-hiv/covid-19-vaccines-people-hiv>.
- [6] Ai JW, Zhang HC, Zhang QR, et al. Recombinant protein subunit vaccine booster following two-dose inactivated vaccines dramatically enhanced anti-RBD responses and neutralizing titers against SARS-CoV-2 and variants of concern[J]. *Cell Res*, 2022, 32(1): 103-106.
- [7] Li JX, Hou LH, Guo XL, et al. Heterologous AD5-nCOV plus CoronaVac versus homologous CoronaVac vaccination: a randomized phase 4 trial[J]. *Nat Med*, 2022, 28(2): 401-409.
- [8] Menson EN, Mellado MJ, Bamford A, et al. Guidance on vaccination of HIV-infected children in Europe[J]. *HIV Med*, 2012, 13(6): 333-336, e1-e14.
- [9] Duro R, Rocha-Pereira N, Figueiredo C, et al. Routine CD4 monitoring in HIV patients with viral suppression: is it really necessary? A Portuguese cohort[J]. *J Microbiol Immunol Infect*, 2018, 51(5): 593-597.
- [10] Peng XR, Ouyang J, Isnard S, et al. Sharing CD4⁺ T cell loss: when COVID-19 and HIV collide on immune system[J]. *Front Immunol*, 2020, 11: 596631.
- [11] Kernéis S, Launay O, Turbelin C, et al. Long-term immune responses to vaccination in HIV-infected patients: a systematic review and Meta-analysis[J]. *Clin Infect Dis*, 2014, 58(8): 1130-1139.
- [12] Costa C, Migliore E, Galassi C, et al. Factors influencing level and persistence of anti SARS-CoV-2 IgG after BNT162b2 vaccine: evidence from a large cohort of healthcare workers [J]. *Vaccines (Basel)*, 2022, 10(3): 474.
- [13] 佚名. 新冠疫苗序贯加强免疫知识问答[J]. *健康向导*, 2022, 28(2): 56-57.
- Anonymous. Questions and answers on the knowledge of sequential booster immunization of the COVID-19 vaccines [J]. *Health Guide*, 2022, 28(2): 56-57.
- [14] BHIVA. Recommendations from the Joint Committee on Vaccination and Immunisation (JCVI) on COVID vaccines, third doses and boosters: update for service users 17 December 2021 [EB/OL]. (2021-12-17)[2022-06-29]. <https://www.bhiva.org/recommendations-from-the-JCVI-on-COVID-vaccines-third-doses-and-boosters>.
- [15] Centers for Disease Control and Prevention. COVID-19 vaccines for people who are moderately or severely immunocompromised[EB/OL]. (2022-07-20)[2022-07-22]. <https://www.cdc.gov/coronavirus/2019-ncov/vaccines/recommendations/immuno.html>.
- [16] Tan YT, Zou S, Ming FZ, et al. Early efficacy and safety of the third dose inactivated COVID-19 vaccine among people living with HIV[J]. *J Acquir Immune Defic Syndr*, 2022, 90(3): e1-e3.
- [17] Lapointe HR, Mwimani F, Cheung PK, et al. People with human immunodeficiency virus receiving suppressive antiretroviral therapy show typical antibody durability after dual coronavirus disease 2019 vaccination and strong third dose responses[J]. *J Infect Dis*, 2022: jiac229. DOI: 10.1093/infdis/jiac229. Epub ahead of print.
- [18] Peled Y, Ram E, Lavee J, et al. Third dose of the BNT162b2 vaccine in heart transplant recipients: immunogenicity and clinical experience[J]. *J Heart Lung Transplant*, 2022, 41(2): 148-157.
- [19] Azzolini E, Pozzi C, Germagnoli L, et al. mRNA COVID-19 vaccine booster fosters B- and T-cell responses in immunocompromised patients [J]. *Life Sci Alliance*, 2022, 5(6): e202201381.
- [20] Marlet J, Gatault P, Maakaroun Z, et al. Antibody responses after a third dose of COVID-19 vaccine in kidney transplant recipients and patients treated for chronic lymphocytic leukemia [J]. *Vaccines (Basel)*, 2021, 9(10): 1055.
- [21] 中华医学会感染病学分会艾滋病丙型肝炎学组. 成人人类免疫缺陷病毒感染新型冠状病毒疫苗接种专家建议[J]. *中华内科杂志*, 2021, 60(7): 615-618.
- AIDS and Hepatitis C Professional Group. Expert recommendation for novel severe acute respiratory syndrome coronavirus 2 (SARS-CoV-2) vaccination in patients with HIV infection [J]. *Chinese Journal of Internal Medicine*, 2021, 60(7): 615-618.
- [22] Bart PA, Rizzardi GP, Tambussi G, et al. Immunological and virological responses in HIV-1-infected adults at early stage of established infection treated with highly active antiretroviral therapy[J]. *AIDS*, 2000, 14(13): 1887-1897.
- [23] INSIGHT START Study Group, Lundgren JD, Babiker AG, et al. Initiation of antiretroviral therapy in early asymptomatic HIV infection[J]. *N Engl J Med*, 2015, 373(9): 795-807.

(本文编辑:刘思娣、左双燕)

本文引用格式:曾广,奉水东,王晓辉,等. HIV感染者新型冠状病毒疫苗序贯加强免疫 1 例并文献复习[J]. *中国感染控制杂志*, 2022, 21(10): 1015-1018. DOI:10.12138/j.issn.1671-9638.20222956.

Cite this article as: ZENG Guang, FENG Shui-dong, WANG Xiao-hui, et al. Sequential booster immunization of SARS-CoV-2 vaccine in HIV-infected person: one case report and literature review [J]. *Chin J Infect Control*, 2022, 21(10): 1015-1018. DOI: 10.12138/j.issn.1671-9638.20222956.