

· 临床研究 ·

接种新型冠状病毒疫苗与感染奥密克戎变异株患者心肌损伤和预后的关系

王光宇 胡丹凤 李光宇 胡锋 臧敏华 卜军

【摘要】 目的:分析接种新型冠状病毒(新冠病毒)疫苗与奥密克戎(Omicron)变异株感染者心肌损伤和预后的关系。**方法:**回顾性分析 2022 年 4 月 7 日至 2022 年 6 月 1 日上海交通大学医学院附属仁济医院收治的 450 例 Omicron 变异株感染者。根据是否发生心肌损伤分为心肌损伤组和无心肌损伤组;根据预后分为死亡组和存活组。收集患者的人口学特征、流行病学、实验室检查资料、治疗措施、住院天数和预后情况。单因素和多因素 logistic 回归分析心肌损伤和死亡的相关危险因素。**结果:**心肌损伤组患者新冠病毒疫苗接种比例明显低于无心肌损伤组($P<0.05$);死亡组患者新冠病毒疫苗接种比例明显低于存活组($P<0.05$)。多因素 logistic 回归分析显示接种新冠病毒疫苗与 Omicron 变异株感染者发生心肌损伤呈负相关关系($OR=0.247, P<0.05$),而与预后无相关性。**结论:**新冠病毒疫苗接种与 Omicron 变异株感染者心肌损伤减低有关,而与预后无关。

【关键词】 新型冠状病毒疫苗;奥密克戎变异株;心肌损伤;预后

doi: 10.3969/j.issn.1673-6583.2023.04.011

Effect of COVID-19 vaccination on myocardial injury and prognosis in patients infected with Omicron variant WANG Guangyu, HU Danfeng, LI Guangyu, HU Feng, ZANG Minhua, PU Jun Department of Cardiology, School of Medicine, Renji Hospital, Shanghai Jiao Tong University, Shanghai 200127, China

【Abstract】 Objective:To analyze the effect of COVID-19 vaccination on myocardial injury and prognosis in patients infected with Omicron variant. **Methods:** A total of 450 patients infected with Omicron variant treated in Renji Hospital, School of Medicine, Shanghai Jiao Tong University from 2022-04-07 to 2022-06-01 were retrospectively selected. Demographic characteristics, epidemiology, laboratory data, treatment, length of hospital stay and prognosis were collected. All patients were divided into myocardial injury group and non-myocardial injury group. In addition, patients were also divided into death group and survival group. Univariate and multivariate logistic regression analyses were used to explore the risk factors of myocardial injury and death. **Results:** The proportion of COVID-19 vaccination was significantly lower in the myocardial injury than in the non-myocardial injury group ($P<0.05$), and was also significantly lower in the death group than in the survival group ($P<0.05$). Multivariate logistic regression analysis revealed that COVID-19 vaccination correlated negatively with myocardial injury in patients infected with Omicron variant ($OR=0.247, P<0.05$), but was not related to mortality. **Conclusion:** COVID-19 vaccination was associated with reduced myocardial injury in patients infected with Omicron variant, but not with prognosis.

【Keywords】 COVID-19 vaccine; Omicron variant; Myocardial injury; Prognosis

2022 年 4 月,新型冠状病毒(新冠病毒)奥密克戎(Omicron)变异株成为我国上海新型冠

状病毒肺炎(COVID-19)主要流行毒株。根据世界卫生组织网站显示,截至 2022 年 9 月 30 日,全球已有 COVID-19 患者 614 385 693 例,其中死亡 6 522 600 例^[1]。接种疫苗是防御新冠病毒的重要

手段^[2]。目前新冠病毒疫苗的种类有灭活病毒疫苗、减毒活疫苗、病毒样颗粒、蛋白亚单位疫苗、重组载体疫苗和核酸疫苗 6 种^[3]。我国广泛使用的新冠病毒疫苗主要是灭活病毒疫苗,前期临床实验显示患者不良反应率低,免疫原性强^[4-5]。

国外研究发现,接种新冠病毒疫苗显著降低 COVID-19 发病率和死亡率^[6]。与国际上研究数据较多的新冠病毒 mRNA 疫苗和腺病毒载体疫苗相比,国产新冠病毒疫苗与感染者发生心肌损伤和预后关系的数据较少。本文通过回顾性分析上海交通大学医学院附属仁济医院收治的 Omicron 变异株感染者的临床资料,探讨新冠病毒疫苗与 Omicron 变异株感染者发生心肌损伤和预后的关系。

1 对象与方法

1.1 研究对象

回顾性选取 2022 年 4 月 7 日至 2022 年 6 月 1 日上海交通大学医学院附属仁济医院收治的 450 例中重症或危重症 Omicron 变异株感染者作为研究对象。排除标准:(1) 年龄 < 18 岁;(2) 入院时新冠病毒核酸检测阴性;(3) 临床资料不全者。诊断和临床分型均参照《新型冠状病毒肺炎诊疗方案(试行第九版)》^[7]。本研究经上海交通大学医学院附属仁济医院医学伦理委员会审核通过,患者签署知情同意书。

1.2 研究方法和分组

收集患者的一般资料,疫苗接种情况,入院后首次实验室检查结果,治疗情况,住院天数及预后情况。接种疫苗为患者入院前至少接种过 1 剂新冠病毒疫苗,不论疫苗种类和来源。未接种疫苗为患者入院前未接种过任何种类和来源的新冠病毒疫苗。根据患者在院期间高敏肌钙蛋白 I (hs-TNI) 水平分为心肌损伤组 (hs-TNI \geq 0.04 $\mu\text{g/L}$) 和无心肌损伤组 (hs-TNI < 0.04 $\mu\text{g/L}$)。根据患者在院期间是否死亡分为死亡组和存活组。

1.3 统计学分析

采用 SPSS 22.0 软件进行统计学分析。计量资料以中位数(四分位数间距)表示,2 组间比较采用非参数秩和检验。计数资料以例数(百分比)表示,2 组间比较采用卡方检验。根据患者在院期间是否有心肌损伤和是否死亡分别进行二分类,将单因素分析中 $P < 0.05$ 的变量纳入到多因素 logistic 回归模型中,分析确定独立因素。以双侧

$P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 心肌损伤组与无心肌损伤组临床特征比较及 logistic 回归分析

与无心肌损伤组相比,心肌损伤组患者年龄较大,新冠病毒疫苗接种率低,基础疾病较多,包括高血压、糖尿病、脑血管病和心律失常 (P 均 < 0.05)。心肌损伤组患者高敏 C 反应蛋白 (hs-CRP)、白细胞 (WBC)、降钙素原 (PCT)、白细胞介素 -6 (IL-6)、hs-TNI、D-二聚体、凝血酶原时间 (PT)、部分凝血活酶时间 (APTT)、谷草转氨酶 (AST)、乳酸脱氢酶 (LDH) 及肌酐 (Cr) 均高于无心肌损伤组,而白蛋白和新冠病毒核酸检测的开放读码框 (ORF1ab) 基因 Ct 值均低于无心肌损伤组 (P 均 < 0.05)。心肌损伤组患者接受抗凝、类固醇激素及气管插管治疗比例显著高于无心肌损伤组,而接受连花清瘟颗粒治疗比例低于无心肌损伤组 (P 均 < 0.05)。心肌损伤组患者在院死亡率显著高于无心肌损伤组 ($P < 0.05$)。见表 1。

多因素 logistic 回归分析显示,注射新冠病毒疫苗、D-二聚体升高、Cr 升高、使用抗凝药物及气管插管与感染 Omicron 变异株患者发生心肌损伤相关,见表 2。

2.2 死亡组与非死亡组临床特征比较及 logistic 回归分析

与存活组相比,死亡组患者年龄较大,新冠病毒疫苗接种率低,脑血管病和恶性肿瘤比例较高 (P 均 < 0.05)。死亡组患者 hs-CRP、WBC、PCT、IL-6、hs-TNI、D-二聚体、PT、APTT、AST 及 LDH 均高于存活组,而白蛋白低于存活组 (P 均 < 0.05)。死亡组患者接受抗凝、类固醇激素及气管插管治疗比例显著高于存活组,而接受连花清瘟颗粒治疗比例低于存活组 (P 均 < 0.05)。见表 3。

多因素 logistic 回归分析显示,高龄、IL-6 升高、白蛋白降低、使用抗凝药物及气管插管与感染 Omicron 变异株患者死亡相关。见表 4。

3 讨论

2021 年 11 月 9 日新冠病毒 Omicron 变异株首次在南非被发现,并迅速蔓延至全球各地,成为全球优势流行株^[8]。我国于 2022 年 1 月 8 日首次报道了国内本土感染 Omicron 变异株病例^[9],该病毒传染能力更强、免疫逃逸能力更高^[10]。新冠病毒疫苗对于遏制新冠病毒的传播,改善全球健康至关

表1 心肌损伤组与无心肌损伤组患者临床特征比较

项目	无心肌损伤组 (n=375)	心肌损伤组 (n=75)	P
年龄/岁	66 (54, 74)	78 (65, 87)	<0.001
男性/例 (%)	207 (55.2)	42 (56.0)	0.899
体质量指数/kg·m ⁻²	23.7 (21.3, 26.0)	24.2 (21.8, 26.4)	0.691
新冠病毒疫苗/例 (%)	183 (48.8)	7 (9.3)	<0.001
1剂	11 (2.9)	0 (0.0)	—
2剂	72 (19.2)	6 (8.0)	—
3剂	100 (26.7)	1 (1.3)	—
高血压/例 (%)	181 (48.3)	47 (62.7)	0.023
糖尿病/例 (%)	77 (20.5)	28 (37.3)	0.002
冠状动脉粥样硬化性心脏病/例 (%)	44 (11.7)	13 (17.3)	0.183
脑血管疾病/例 (%)	50 (13.3)	20 (26.7)	0.004
心律失常/例 (%)	23 (6.1)	10 (13.3)	0.029
恶性肿瘤/例 (%)	42 (11.2)	12 (16.0)	0.243
hs-CRP/mg·L ⁻¹	6.0 (2.1, 21.0)	26.4 (10.7, 61.8)	<0.001
白细胞/×10 ⁹ ·L ⁻¹	5.4 (4.2, 7.1)	6.6 (4.6, 9.1)	0.005
血红蛋白/g·L ⁻¹	128 (114, 140)	108 (90, 123)	<0.001
血小板/×10 ⁹ ·L ⁻¹	195 (148, 244)	154 (122, 208)	0.001
hs-TNI/μg·L ⁻¹	0.005 (0.003, 0.012)	0.077 (0.044, 0.199)	<0.001
D-二聚体/mg·L ⁻¹	0.2 (0.1, 0.5)	1.4 (0.4, 3.0)	<0.001
PT/s	11.3 (10.8, 12.1)	12.4 (11.4, 13.5)	<0.001
APTT/s	27.6 (26.0, 29.9)	30.5 (25.7, 33.3)	0.002
PCT/μg·L ⁻¹	0.02 (0.02, 0.06)	0.31 (0.05, 0.69)	<0.001
IL-6/ng·L ⁻¹	8.4 (2.6, 21.8)	31.5 (16.2, 69.3)	<0.001
谷丙转氨酶/U·L ⁻¹	18 (12, 29)	19 (11, 47)	0.360
AST/U·L ⁻¹	24 (19, 32)	31 (21, 57)	<0.001
LDH/U·L ⁻¹	190 (163, 229)	263 (186, 358)	<0.001
白蛋白/g·L ⁻¹	39 (34, 41)	32 (27, 36)	<0.001
Cr/μmol·L ⁻¹	69 (58, 82)	92 (59, 293)	<0.001
入院时ORF1ab Ct值	24 (20, 30)	22 (19, 26)	0.018
入院时N Ct值	24 (20, 29)	22 (20, 26)	0.071
药物治疗/例 (%)			
抗凝药物	55 (14.7)	38 (50.7)	<0.001
类固醇激素	39 (10.4)	17 (22.7)	0.003
连花清瘟颗粒	204 (54.4)	25 (33.3)	0.001
抗病毒药物	203 (54.1)	47 (62.7)	0.175
气管插管/例 (%)	7 (1.9)	16 (21.3)	<0.001
死亡/例 (%)	7 (1.9)	23 (30.7)	<0.001

重要。

美国疾病预防控制中心数据显示, 接种新冠病毒疫苗可以显著降低 COVID-19 患者发病率和死亡率^[6]。1 项来自南非真实世界研究结果显示, 接种 BNT162b2 新冠病毒疫苗后, Omicron 变异株感染者住院风险显著降低^[11]。另有研究发现, 接种 mRNA 疫苗可显著降低因新冠病毒住院风险, 并显著降低住院患者死亡或有创机械通气的风险^[12]。

本研究发现, 死亡组患者疫苗接种率明显低于存活组。单因素 logistic 回归分析发现, 接种新冠病毒疫苗是 Omicron 变异株感染者在院死亡的独立因素, 进一步多因素 logistic 回归分析未能发现两者独立相关。这可能与以下原因有关: (1) 新冠病毒种类不同; (2) 疫苗种类差异; (3) 疫苗接种率不同。后续仍需要大规模、前瞻性研究来进一步阐明国产新冠病毒疫苗与 COVID-19 患

表2 Omicron变异株感染者心肌损伤的单因素和多因素logistic回归分析

项目	单因素分析			多因素分析		
	OR	95%CI	P	OR	95%CI	P
年龄	1.050	1.030~1.070	<0.001	1.039	1.008~1.061	0.053
高血压	1.799	1.081~2.996	0.024	1.668	1.293~1.521	0.337
糖尿病	2.036	1.356~3.920	0.002	1.594	1.720~3.526	0.250
脑血管疾病	2.364	1.307~4.273	0.004	1.431	1.600~3.417	0.419
心律失常	2.355	1.071~5.178	0.033	1.653	1.554~4.935	0.368
hs-CRP	1.015	1.009~1.021	<0.001	1.095	1.084~1.006	0.378
白细胞	1.095	1.029~1.165	0.004	1.057	1.022~1.174	0.301
血红蛋白	0.966	0.956~0.977	<0.001	0.987	0.971~1.003	0.110
血小板	0.996	0.993~1.000	0.033	0.997	0.993~1.002	0.223
D-二聚体	1.602	1.314~1.954	<0.001	1.170	1.011~1.354	0.035
PT	1.169	1.024~1.335	0.021	1.027	1.004~1.164	0.680
APTT	1.024	0.981~1.068	0.281	—	—	—
IL-6	1.000	0.999~1.001	0.618	—	—	—
PCT	3.389	1.988~5.779	<0.001	1.306	1.928~1.838	0.126
AST	1.014	1.006~1.021	<0.001	1.011	1.002~1.022	0.065
LDH	1.004	1.002~1.006	<0.001	1.002	1.001~1.004	0.533
白蛋白	0.994	0.973~1.016	0.585	—	—	—
Cr	1.005	1.003~1.007	<0.001	1.005	1.002~1.007	<0.001
ORF1ab Ct值	0.952	0.912~0.994	0.027	0.945	0.889~0.999	0.076
抗凝药物治疗	5.975	3.498~10.208	<0.001	3.469	1.502~8.009	0.004
类固醇激素治疗	2.525	1.339~4.761	0.004	1.707	1.256~1.955	0.505
连花清瘟颗粒治疗	0.419	0.249~0.706	0.001	0.487	0.226~0.851	0.067
气管插管	14.257	5.626~36.124	<0.001	4.646	1.312~16.452	0.017
接种新冠病毒疫苗	0.108	0.048~0.241	<0.001	0.247	0.076~0.800	0.020

者死亡率的关系。

研究表明,新冠病毒感染患者发生急性心肌损伤比较常见^[13-15]。新冠病毒通过S蛋白与心肌细胞膜上血管紧张素转化酶2受体结合后进入细胞,通过直接损伤或诱发炎症反应,导致心肌细胞损伤^[16-17]。国内研究发现,接种新冠病毒疫苗可能会减少新冠病毒Delta变异株对患儿心肌的损伤^[18]。但新冠病毒疫苗能否降低Omicron变异株感染者发生心肌损伤的风险目前鲜有报道。本研

究发现,心肌损伤组患者疫苗接种率明显低于无心肌损伤组。进一步单因素和多因素logistic回归分析发现,接种新冠病毒疫苗与Omicron变异株感染者发生心肌损伤呈负相关,提示接种新冠病毒疫苗可以降低Omicron变异株感染者发生心肌损伤的风险,具体机制有待进一步研究。由新冠病毒引起的心肌损伤与COVID-19患者的死亡率独立相关,临床医生应密切监测未接种疫苗患者心肌酶谱变化,及时发现心肌损伤并尽早干预,改善预后。

表3 死亡组与存活组患者临床特征比较

项目	存活组 (n=420)	死亡组 (n=30)	P
年龄/岁	67 (54, 75)	86 (74, 90)	<0.001
男性/例 (%)	235 (56.0)	14 (46.7)	0.323
体质量指数/kg·m ⁻²	23.8 (21.4, 26.1)	22.4 (16.6, 25.9)	0.237
新冠病毒疫苗/例 (%)	188 (44.7)	2 (6.7)	<0.001
1剂	11 (2.6)	0 (0.0)	—
2剂	76 (18.1)	2 (6.7)	—
3剂	101 (24.0)	0 (0)	—
高血压/例 (%)	212 (50.5)	16 (53.3)	0.762
糖尿病/例 (%)	98 (23.3)	7 (23.3)	1.000
冠状动脉粥样硬化性心脏病/例 (%)	53 (12.6)	4 (13.3)	0.782
脑血管疾病/例 (%)	58 (13.8)	12 (40.0)	<0.001
心律失常/例 (%)	31 (7.4)	2 (6.7)	1.000
恶性肿瘤/例 (%)	47 (11.2)	7 (23.3)	0.048
hs-CRP/mg·L ⁻¹	6.8 (2.3, 22.9)	48.9 (20.4, 85.5)	<0.001
白细胞/×10 ⁹ ·L ⁻¹	5.4 (4.2, 7.1)	8.6 (5.6, 11.0)	<0.001
血红蛋白/g·L ⁻¹	126 (112, 139)	109 (92, 124)	<0.001
血小板/×10 ⁹ ·L ⁻¹	192 (144, 241)	179 (126, 232)	0.364
hs-TNI/μg·L ⁻¹	0.007 (0.003, 0.015)	0.036 (0.019, 0.090)	<0.001
D-二聚体/mg·L ⁻¹	0.2 (0.1, 0.6)	1.9 (0.7, 3.7)	<0.001
PT/s	11.3 (10.8, 12.2)	12.7 (11.9, 14.4)	<0.001
APTT/s	27.7 (26.0, 30.4)	31.2 (25.2, 34.2)	0.023
PCT/μg·L ⁻¹	0.02 (0.02, 0.97)	0.32 (0.06, 0.57)	<0.001
IL-6/ng·L ⁻¹	9.7 (3.0, 24.7)	43.9 (29.8, 123.7)	<0.001
血钾/mmol·L ⁻¹	3.5 (3.3, 3.8)	3.4 (3.1, 4.0)	0.939
血钙/mmol·L ⁻¹	1.1 (1.1, 1.2)	1.1 (1.1, 1.2)	0.317
谷丙转氨酶/U·L ⁻¹	18 (12, 30)	20 (11, 49)	0.286
AST/U·L ⁻¹	24 (19, 33)	36 (21, 57)	0.003
LDH/U·L ⁻¹	193 (163, 234)	285 (219, 384)	<0.001
白蛋白/g·L ⁻¹	38 (33, 41)	30 (26, 33)	<0.001
Cr/μmol·L ⁻¹	71 (58, 86)	72 (41, 190)	0.876
入院时ORFlab Ct值	24 (20, 29)	22 (19, 26)	0.161
入院时N Ct值	24 (20, 29)	22 (20, 26)	0.318
药物治疗/例 (%)	—	—	—
抗凝药物	70 (16.7)	23 (76.7)	<0.001
类固醇激素	43 (10.2)	13 (43.3)	<0.001
连花清瘟颗粒	222 (52.9)	7 (23.3)	0.002
抗病毒药物	229 (54.5)	21 (70.0)	0.099

表4 Omicron变异株感染者死亡的单因素和多因素logistic回归分析

项目	单因素分析			多因素分析		
	OR	95%CI	P	OR	95%CI	P
年龄	1.106	1.065~1.148	<0.001	1.122	1.034~1.218	0.006
脑血管疾病	4.161	1.905~9.088	<0.001	1.793	1.494~6.504	0.374
心律失常	0.896	0.204~3.939	0.885	—	—	—
恶性肿瘤	2.415	0.983~5.934	0.054	—	—	—
hs-CRP	1.018	1.010~1.026	<0.001	1.004	0.987~1.021	0.649
白细胞	1.163	1.075~1.258	<0.001	1.110	0.966~1.276	0.142
血红蛋白	0.978	0.964~0.992	0.002	1.005	0.978~1.034	0.699
hs-TNI	1.551	1.036~2.322	0.033	1.407	1.006~2.072	0.408
D-二聚体	1.142	1.042~1.252	0.004	1.084	1.036~1.159	0.851
PT	1.507	1.237~1.835	<0.001	1.054	1.025~1.347	0.673
APTT	1.073	0.995~1.157	0.067	—	—	—
IL-6	1.002	1.000~1.003	0.016	1.001	1.000~1.003	0.049
PCT	1.108	0.918~1.338	0.286	—	—	—
AST	1.002	0.999~1.005	0.130	—	—	—
LDH	1.001	1.000~1.003	0.024	1.002	1.000~1.005	0.060
白蛋白	0.943	0.917~0.970	<0.001	0.926	0.859~0.998	0.045
抗凝药物治疗	16.429	6.786~39.771	<0.001	5.385	1.101~26.342	0.038
类固醇激素治疗	6.705	3.049~14.744	<0.001	1.456	1.369~5.737	0.591
连花清瘟颗粒治疗	0.271	0.114~0.646	0.003	0.240	0.052~0.120	0.069
气管插管	90.231	30.577~266.265	<0.001	93.813	13.859~635.044	<0.001
接种新冠病毒疫苗	0.088	0.021~0.375	0.001	0.041	0.012~0.223	0.361

本研究存在以下局限性:(1) 本研究为单中心回顾性研究,仅代表部分地区部分患者的结果;(2) 入组患者为中重症或危重症,未纳入无症状或轻微症状患者,存在一定的选择偏倚,可能影响最终结果;(3) 接种新冠病毒疫苗患者未具体划分为未全程免疫、全程基础免疫和加强免疫,无法进一步分析不同免疫状态对临床结局的影响。

参 考 文 献

[1] WHO. Weekly operational update on COVID-19[EB/OL]. (2022-10-03)[2022-10-08]. <http://www.covid.who.int/>.
 [2] Zhang Y, Zeng G, Pan H, 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.

[3] 胡明霞, 袁建明, 张彬, 等. 新型冠状病毒疫苗的研究进展[J]. 中国感染与化疗杂志, 2022, 22(4):504-508.
 [4] Gao Q, Bao L, Mao H, et al. Development of an inactivated vaccine candidate for SARS-CoV-2[J]. Science, 2020, 369(6499):77-81.
 [5] 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.
 [6] Johnson AG, Amin AB, Ali AR, et al. COVID-19 incidence and death rates among unvaccinated and fully vaccinated adults with and without booster doses during periods of delta and omicron variant emergence—25 U.S. jurisdictions, April 4-December 25, 2021[J]. MMWR Morb Mortal Wkly Rep,

