

文章编号: 1000-2812 (2023) 09-0063-10

新型冠状病毒重复感染风险及影响因素的研究进展

王睿¹, 黄建平¹, 李江², 连鑫博¹, 张北斗¹, 王丹凤¹, 赵颖洁¹

1 兰州大学 大气科学学院, 半干旱气候变化教育部重点实验室, 西部生态安全省部共建协同创新中心, 甘肃 兰州 730000; 2 中国医学科学院 北京协和医学院, 国家癌症中心, 肿瘤医院, 北京 100021

摘要: 新型冠状病毒自2019年底首次暴发, 在全球肆虐3年, 对人类健康、经济和社会造成极大影响。虽然世界卫生组织2023年5月已宣布新型冠状病毒感染疫情不再构成国际关注的突发公共卫生事件, 但随着病毒的变异及人群免疫水平的变化, 重复感染率持续上升, 给疫情防控 and 疾病治疗带来极大挑战。明确新冠病毒重复感染风险, 对于预防再感染至关重要。本文分析总结2020年1月1日-2023年9月1日国内外文献报道的新冠病毒重复感染风险及其影响因素, 为有效控制新冠病毒重复感染提供参考。Omicron变异株导致的重复感染率最高, 但重症及死亡率较低。重复感染的累积风险和疾病负担随着感染次数的增加而增加。年龄、病毒变异、免疫水平以及个人防护是影响重复感染的重要因素。建议动态监测重复感染的发生风险, 识别重复感染的高风险人群, 制定重复感染的预防策略, 以有效控制疫情的发展和蔓延。

关键词: 新型冠状病毒; 重复感染; Omicron变异株; 危险因素

中图分类号: R183.3 文献标识码: A doi: 10.13885/j.issn.1000-2812.2023.09.011

Risk and influencing factors of SARS-CoV-2 reinfection

Wang Rui¹, Huang Jianping¹, Li Jiang², Lian Xinbo¹, Zhang Beidou¹,
Wang Danfeng¹, Zhao Yingjie¹

1 College of Atmospheric Sciences, Key Laboratory for Semi-Arid Climate Changes of the Ministry of Education, Collaborative Innovation Center for Western Ecological Safety, Lanzhou University, Lanzhou 730000, China; 2 National Cancer Center/Cancer Hospital, Chinese Academy of Medical Sciences and Peking Union Medical College, Beijing 100021, China

Abstract: Severe acute respiratory syndrome corona virus 2 (SARS-CoV-2) first broke out in late 2019 and raged around the world for three years, causing significant impacts on human health, economy and society. Although the World Health Organization declared the end of the global health emergency status for COVID-2019 in May 2023, its reinfection rate continued to rise along with the virus mutation and changes in population immunity levels, which has posed a great challenge to epidemic prevention and control as well as disease treatment. The identification of COVID-2019 reinfection risk is critical to preventing the reinfection detriment. This review analyzed and summarized the reinfection risk of SARS-CoV-2 and its influencing factors in the literature in China and abroad from January 1, 2020 to September 1, 2023, aiming at providing reference for the effective control of SARS-CoV-2 reinfection. The Omicron variant was found to cause the highest rate of reinfection, but was associated with lower severity and mortality. The cumulative risk of reinfection and disease burden increased with the number of infections. Age, virus mutation, immunity level and personal protection were important factors affecting reinfection. It is necessary to dynamically monitor the risk of

收稿日期: 2023-09-01

基金项目: 兰州大学中央高校基本科研业务费专项基金资助项目 (lzujbky-2022-kb09); 广州实验室自立资助项目 (SRPG22-007); 甘肃省知识产权计划 (定向组织) 资助项目 (22ZSCQD02)

作者简介: 张北斗, 男, 高级工程师, 研究方向为气候预测, e-mail: zbd@lzu.edu.cn, 通信作者

reinfection, identify high-risk groups of reinfection, develop prevention strategies for reinfection and effectively control the development and spread of the epidemic.

Keywords: severe acute respiratory syndrome coronavirus 2; reinfection; Omicron variant; risk factors

新型冠状病毒病(Corona Virus Disease 2019, COVID-2019)是指由新型冠状病毒(新冠病毒)导致的肺炎。自2019年底暴发以来,迅速波及全球多个国家和地区,引起全球大流行^[1]。新冠病毒不断进化和变异,陆续产生了多种变异株。与原始毒株相比,变异株的传播力、致病力及免疫逃逸力发生显著变化^[2]。世界卫生组织(World Health Organization, WHO)根据新冠病毒变异株的不同传播力、致病力等将其分为需要关注的变异株(variant of concern, VOC)、需要留意的变异株(variant of interest, VOI)以及监测中的变异株(variant under monitoring, VUM)^[3]。各种变异株的出现,导致人体再次感染病毒的风险增加。

新冠病毒重复感染是指在一定时间后,感染者康复后再次出现COVID-2019症状及体内病毒量回升的现象^[4]。重复感染主要与人体免疫水平和病毒变异有关。抗体等免疫反应指标越高,病毒变异越小,重复感染的发生率越低。不同毒株导致多次感染的能力也有强弱之分,研究^[5]发现在感染270 d后产生的自然免疫对于预防不同毒株再次感染的有效性分别为:Alpha毒株90.2%,Beta毒株85.7%,Delta毒株92.0%,Omicron毒株56.0%等。显然,与早期变异株相比,目前广为流行的Omicron变异株更容易导致再次感染^[6],防控难度更大。

目前,新冠病毒重复感染及其影响因素缺乏综合性、系统性地归纳总结。为了更好地明确其风险及相关因素,在PubMed、Springer、中国知识基础设施工程、百度学术、谷歌学术等使用“(SARS-CoV-2 OR COVID-19) AND (reinfection)”进行关键字检索,检索年限设定为2020年1月1日至2023年9月1日。筛选相关文献,剔除与关键词相关度低的文献,最终筛选出31篇与新冠病毒重复感染有关的文献进行分析,涵盖了中国、卡塔尔、美国、英国、奥地利、法国、秘鲁、瑞典、南非、丹麦、意大利、加拿大及韩国共13个国家。本文就新冠病毒的重复感染风险及影响因素研究进展进行综述,为疫情防控提供科学依据。

1 新冠病毒概论

新冠病毒是单股正链RNA病毒,由2.6~3.2万个碱基组成,是目前已知最大的RNA病毒^[7]。尽管新冠病毒具有复制校正功能,但在广泛的流行和传播过程中,仍然不断发生变异,出现了多种变异毒株^[8]。基于新冠病毒的系统关系,研究人员提出了多种新冠病毒的分类体系,如GISAID、Pango和Nextstrain等。2020年末,WHO用希腊字母来分组全球广泛流行且具有较大公共卫生风险的变异株^[9],包括5种VOC和8种VOI,详见表1。

VOI指具有怀疑或已知会导致显著变化的突变,并且正在广泛传播(如导致许多聚集性感染者,或在许多国家被发现)的变异株。若一种VOI更容易传播、导致更严重的疾病、逃避身体的免疫反应、改变临床表现或降低已知工具(如公共卫生措施、诊断工具、治疗药物和疫苗)的有效性,该变异株则变为VOC。与早期变异株相比,Omicron持续进化,亚谱系范围不断扩大,是迄今为止差异最大的VOC。以前的分类体系将Omicron所有亚谱系归为VOC并不精准,无法将表型已改变的后代谱系与亲本谱系(如BA.1、BA.2)进行比较。因此,WHO宣布自2023年3月15日起,希腊字母将只为VOC命名,不再对VOI指定希腊字母名称,而VOI使用既定的科学命名系统(如Pango和Nextstrain)^[9]。Pango系统的命名由拉丁字母前缀与数字组成。名称的首字母代表病毒的谱系标签,标签的序列从A到Z,字母I、O不用作前缀,X表示重组谱系。数字代表子代分支,数字间用“点”隔开,一个“点”代表一级。Nextstrain按出现的年份和字母命名主要进化簇,年份前缀代表进化簇起源的直接背景,字母顺序表示出现的先后顺序。由Nextstrain定义的Omicron分支的系统发育关系如图1^[9]。

Omicron是目前全球范围内的主要流行毒株,与早期变异株相比,发展更快、演变更迅速、变异更快、传染性更强。人群感染Omicron后抗体保护性的下降幅度更大,更易发生重复感染^[10-11]。

表1 新冠病毒变异株

变异株分类	WHO命名	Pango命名	Nextstrain命名	最早报告地点及日期	定义日期
VOC	Alpha	B.1.1.7	20I (V1)	英国, 2020年9月	2020年12月18日
VOC	Beta	B.1.351	20H (V2)	南非, 2020年5月	2020年12月18日
VOC	Gamma	P.1	20J (V3)	巴西, 2020年11月	2021年1月11日
VOC、VOI	Delta	B.1.617.2	21A, 21I, 21J	印度, 2020年10月	VOC: 2021年5月11日 VOI: 2021年4月4日
VOC、VUM	Omicron亲本谱系	B.1.1.529	21K	多国, 2021年11月	VOC: 2021年11月26日 VUM: 2021年11月24日
VOI	Epsilon	B.1.427 B.1.429	21C	美国, 2020年3月	2021年3月5日
VOI	Zeta	P.2	20B/S.484K	巴西, 2020年4月	2021年3月17日
VOI	Eta	B.1.525	21D	多国, 2020年12月	2021年3月17日
VOI	Theta	P.3	21E	菲律宾, 2021年1月	2021年3月24日
VOI	Iota	B.1.526	21F	美国, 2020年11月	2021年3月24日
VOI	Kappa	B.1.617.1	21B	印度, 2020年10月	2021年4月4日
VOI	Lambda	C.37	21G	秘鲁, 2020年12月	2021年6月14日
VOI	Mu	B.1.621	21H	哥伦比亚, 2021年1月	2021年8月30日

VOC为需要关注的变异株, VOI为需要留意的变异株, VUM为监测中的变异株, WHO为世界卫生组织。

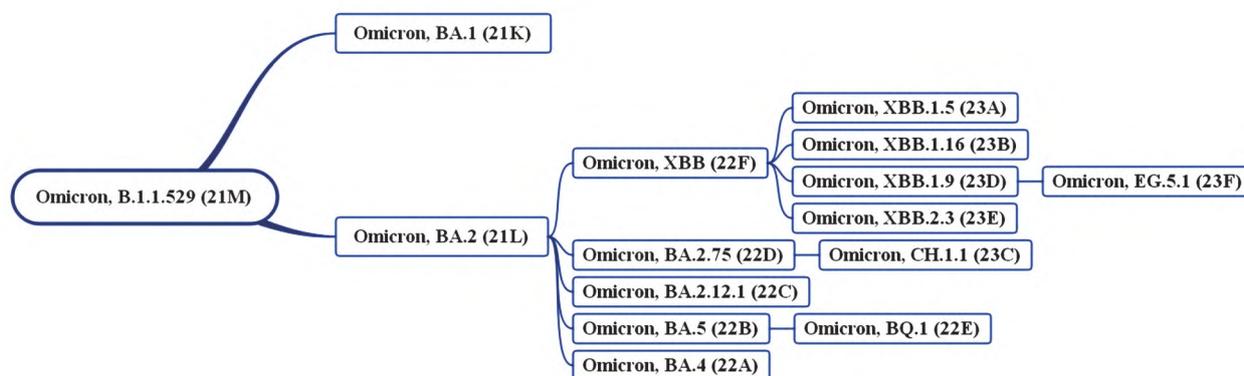


图1 Nextstrain定义的Omicron分支的系统发育关系图

2 新冠病毒重复感染率

新冠病毒重复感染者最早见于2020年8月, 在一位33岁中国香港男性患者的2次感染中发现了不同的新冠病毒株^[12]。随后, 美国^[13]和意大利^[14]等也报告了重复感染者。以往研究^[15]显示, 再感染很罕见(绝对发生率为0~1.1%)。随着COVID-2019的持续进展和毒株的不断变异, 重复感染率也发生变化。研究^[16-21]显示, 2020年世界各国的重复感染率处于0.07%(英国)^[22]~1.17%(美国)^[23]。与之相比, 2021年多地报告的重复感染率有所上升^[24-34], 南非的重复感染率最高, 为11.62%^[35], 其

余国家次之, 卡塔尔的重复感染率最低, 为0.13%^[36]。Ghorbani等^[37]截至2021年3月6日的Meta分析显示, 新冠病毒重复感染率为0.3%。自2021年底Omicron毒株迅速在全世界流行以来, 多地报告的重复感染率进一步上升。2022年中国的重复感染率最高, 为8.71%^[38], 其余国家次之^[6, 39-42], 卡塔尔的重复感染率最低, 为2.06%^[43]。2023年中国的研究^[44-45]显示重复感染率高达30.95%, 见图2。

早期新冠病毒导致的重复感染率较低。随着时间的推移, 世界各国报告的感染率不断升高,

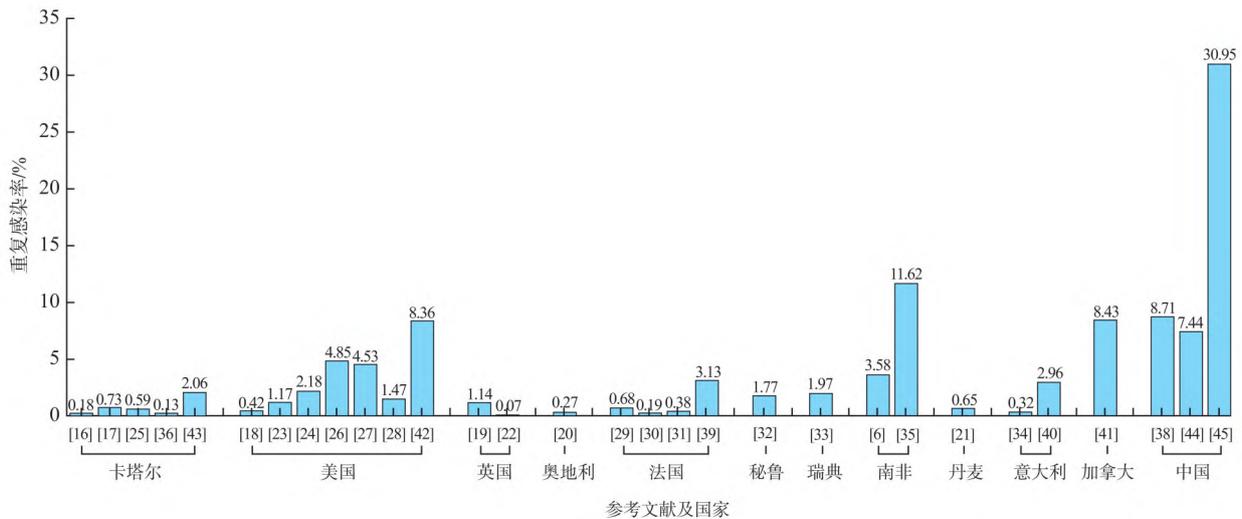


图2 新冠病毒重复感染率

重复感染变得越来越普遍。由于保持着严格防疫的政策,中国的感染人数在 Omicron 出现前一直维持在较低水平。调整防控政策后,面临感染性极强的 Omicron 毒株,中国的感染人数持续上升,重复感染率也急剧攀升。

3 不同变异毒株的重复感染率

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。Ren 等^[46]截至2021年9月1日的系统综述表明, B.1是首次感染中最常见的变异株, B.1.1.7、B.1.128和 B.1.351是重复感染中最常见的变异株。Abu-Raddad 等^[36]在卡塔尔的研究显示, 2021年1月18日-3月3日, 重复感染人群中毒株为 B.1.1.7 的感染率为 9.27%。随后, Chemaitelly 等^[25]研究显示, 2021年3月8日-4月21日, 重复感染人群中毒株为 B.1.1.7、B.1.351 的感染率分别为 5.70%、46.39%。Bastard 等^[39]在法国的研究显示, 2021年3月2日-2022年2月20日, 毒株为 Omicron 的重复感染率最高, 为 89.82%。Sacco 等^[40]在意大利的研究显示, 2021年8月-2022年3月, 与 Delta 相比, Omicron 导致的重复感染风险增加了 18 倍。Carazo 等^[41]在加拿大的研究显示, 2022年3月27日-6月4日, 与初始感染毒株为 Omicron BA.1 的人群相比, 初始感染毒株为 Pre-Omicron, 发生再次感染 BA.2 的人数较高。英国统计局定期发布不同变异毒株的重复感染率^[47], 2020年7月2日-2022

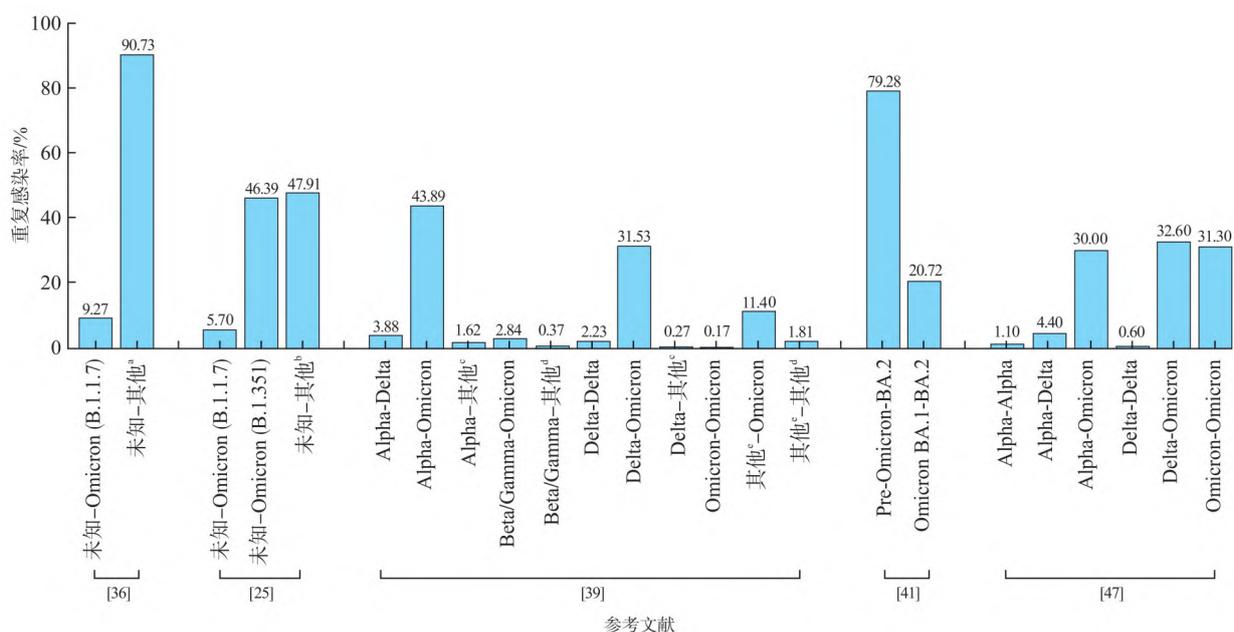
年11月23日, 大多数 (93.9%) 重复感染发生在 Omicron 变异株占优势的时期, 不同变异株重复感染率详见图3。

不同谱系的毒株间存在一定差异, 同一毒株引发的重复感染几率较小。既往感染对于预防早期变异毒株再次感染的有效性较高, 但对预防 Omicron 再次感染的有效性已有所降低。现有数据显示, 大部分重复感染病例发生在 Omicron 流行时期, 而之前的 2 年里重复感染的案例很少。虽然 Omicron 各亚型之间存在交叉保护作用, 但当前流行的 XBB 和 EG.5 在性状上已经与最初的 BA.2 和 BA.5 存在巨大区别, 其超强免疫逃逸能力打破了原来的免疫屏障, 使得重复感染人数大幅增加。

4 重复感染间隔时间

在感染后的几个月内, 人体会建立一定的免疫屏障来保护身体免受再次感染。然而, 随着时间推移, 这种获得性免疫保护效果会逐渐减弱。2020年卡塔尔的两项研究^[16-17]显示, 重复感染的中位间隔时间为 65 d 和 52 d。2020年韩国的研究^[48]结果表明, 重复感染的中位间隔时间为 26 d。奥地利、美国、法国、意大利、中国及加拿大的研究^[20, 23-24, 26, 29, 31, 34, 38-39, 41-42, 44]显示, 重复感染的中位间隔时间均大于 90 d, 见表2。

无论自然感染或疫苗接种都不能建立免于再次感染的长期免疫保护, 因此, 只要再次暴露于



a: 除Omicron (B.1.1.7) 以外的变异株; b: 除Omicron (B.1.1.7) 和 (B.1.351) 以外的变异株; c: 除Delta 和 Omicron 以外的变异株; d: 除Omicron 以外的变异株; e: 除Alpha、Beta/Gamma、Delta 和 Omicron 以外的变异株。

图3 新冠病毒变异株重复感染率

表2 新冠病毒变异株重复感染间隔时间

国家	时段	中位间隔时间/d	参考文献
卡塔尔	2020年2月28日-8月12日	65	[16]
卡塔尔	2020年4月16日-12月31日	52	[17]
奥地利	2020年2月22日-11月30日	212	[20]
美国	2020年4月12日-10月21日	95	[23]
美国	2020年12月28日-2021年5月1日	129	[24]
美国	2020年3月12日-2021年2月24日	139	[26]
美国	2020年3月1日-2022年4月6日	241	[42]
法国	2020年1月27日-2021年1月12日	172	[29]
法国	2020年3月19日-2021年8月24日	233	[31]
法国	2021年3月2日-2022年2月20日	267	[39]
意大利	2020年2月-2021年2月28日	230	[34]
中国	2022年2月-12月	98	[38]
中国	2022年12月1日-2023年3月1日	253	[44]
加拿大	2022年3月27日-6月4日	Pre-Omicron (初次感染)-BA.2 (二次感染): 515 Omicron BA.1 (初次感染)-BA.2 (二次感染): 100	[41]
韩国	2020年3月5日-5月11日	26	[48]

病毒,就有可能重复感染。现有数据显示,人群重复感染新冠病毒最短的中位间隔时间仅为26 d,最长为515 d。重复感染间隔时间的长短将直接决定人群的重复感染次数,由此形成的感染周期将会循环往复。根据当前报道的重复感染间隔时间粗略推算,若仅通过自然感染建立免疫力,则每

人每年至少感染1次,最高可达12次。若采取公共卫生干预措施,则可以延长重复感染间隔时间,有效降低感染频率。

5 重复感染后结局

自然感染的保护作用在初次感染后随着时间的推移而减弱,但即使再次感染,身体的免疫反

应仍能在一定程度上发挥缓冲作用。相关研究^[23-24, 43, 40]表明,重复感染引起的症状大多较初次感染更为温和,大部分为无症状感染者,只有少数人需要医疗干预。2023年在中国的研究^[45]表明,二次感染者中未出现重症及死亡患者。2021年在法国的研究^[31]则表明,第二次感染新冠病毒的严重程度与第一次感染的严重程度相同。与此相反,一些研究^[18, 29]显示,与初次感染相比,重复感染导致的死亡、住院和严重健康问题风险明显增加。一项2022年在美国的研究^[42]结果显示,反复感染新冠病毒,会显著增加器官衰竭和死亡的风险,包括肺、心、脑、血液、肌肉、骨骼和胃肠道,还会导致糖尿病、肾病和心理健康问题。不同国家重复感染后重症率及死亡率见图4。

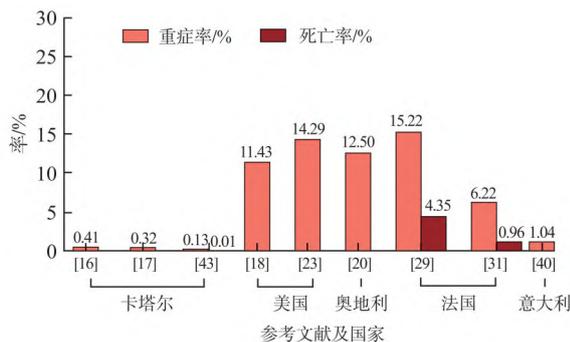


图4 新冠病毒重复感染后重症率及死亡率

总体来看,重复感染风险高低和症状严重程度取决于多种复杂因素,包括病毒变异株的致病力、感染者疫苗接种情况以及身体基础状况等。对于大多数免疫功能正常的人群来说,既往感染所赋予的保护有助于降低再次感染后重症的发生率,重复感染带来的症状较为轻微。但对于自身免疫系统功能低下的人群来说,重复感染会加重症状和增加死亡率,重复感染的累积风险和疾病负担将随着感染次数的增加而增加。

6 重复感染影响因素

2020年, Slezak等^[18]在美国的研究发现,女性、成年人、免疫功能低下者和曾因新冠病毒住院的患者中疑似再感染的可能性更大。2020年, Lee等^[48]在韩国的研究表明,新冠病毒轻度感染者康复后会发生不同毒株的再次感染。2021年, Jain等^[49]的综述认为,抗体滴度低、抗体免疫作

用时间短、变异毒株的出现、公众不遵守防控政策、延迟接种疫苗、Peltzman效应(疫苗接种率较高反而导致公众不采取防护措施)以及大规模封控造成的疲劳是导致重复感染的影响因素。2021年, Nordström等^[33]在瑞典的研究认为,自然免疫效果优于疫苗接种,自然免疫可在20个月内降低重复感染的风险,而疫苗免疫则仅为9个月。2022年, Chemaitelly等^[43]在卡塔尔的研究表明,自然感染的保护作用在初次感染后随着时间的推移而减弱。另外一项在卡塔尔的研究^[50]则表明,感染一个Omicron亚谱系可引起对其他亚谱系再感染的强大保护,其有效性超过80%。2022年, Andeweg等^[51]在荷兰的研究发现,与未感染人群相比,接种疫苗和既往感染的个体对所有变异株的保护作用都更高。2022年, Carazo等^[41]在加拿大的研究显示,初始感染毒株为Omicron BA.1的人群,能更好地降低Omicron BA.2导致的再次感染。2022年, Ren等^[46]的研究表明,首次感染后人体免疫能力不足,变异株病毒复制和传播能力增强是发生重复感染的主要原因。2022年, Sacco等^[40]在意大利的研究认为,未接种疫苗、首次感染较为严重以及60岁以上人群是重复感染的危险因素。2022年, Deng等^[52]的Meta分析表明,医务工作者的重复感染发生率低于一般人群,可能是由于其具有较高的防护意识。2023年, 张戈等^[44]在中国的研究显示,3~11岁人群、完成新冠疫苗全程接种能显著降低重复感染风险。2023年中国的另外一项研究^[45]显示,首次感染6个月后,发生再次感染的风险逐渐增加,全程接种新冠疫苗可以减少再次感染的发生。

综上所述,病毒变异、防护行为、个体年龄及免疫水平是重复感染的重要影响因素。新冠病毒持续向着高传染性、强免疫逃逸能力方向转变,原始病毒感染产生的抗体无法抵御变异病毒从而导致短期再次感染。与其他呼吸道传染病相似,采取有效的防护措施,可以降低新冠病毒重复感染的风险^[53]。年轻人参与高密度的社会活动较多,具有更高的重复感染风险。年老、体弱、重病患者由于免疫功能低下,容易发生重复感染。此外,距离上一次接种疫苗的时间过长(超过半

年甚至一年),或上一次感染属于轻症或无症状者,体内产生的抗体含量相对较少,容易发生重复感染。

7 总结与展望

2023年5月5日,超过3年全球大流行的COVID-2019疫情总体呈下降趋势,人群免疫力提升,死亡率逐步下降,全球卫生系统承压减轻,WHO宣布COVID-2019不再构成“国际关注的突发公共卫生事件”,解除了2020年1月30日拉响的最高级别警报。然而,传染性较强的Omicron导致重复感染人数不断上升,对公共卫生措施以及医疗资源带来严重挑战。重复感染是疫情防控中不可忽视的关键问题,由于缺乏人群大规模调查研究,缺乏大流行期间人群的抗体和基因组检测,导致重复感染的流行率很难量化。现有数据不足以确定间隔多长时间会发生重复感染,以及由此带来的人群感染高峰仍不可预测^[54]。因此,仍需掌握病毒株变异趋势,动态监测重复感染发生风险。

目前,世界各国关于重复感染的概念仍然不一致。欧洲疾病预防控制中心将重复感染定义为“实验室确认两种不同毒株的两种感染(最小距离由系统发育和流行病学数据确定或支持),并及时分离疾病/感染事件”^[55]。美国疾病预防控制中心使用以下标准来定义重复感染:首次感染90 d后检测到新冠病毒RNA;或首次感染45~89 d内出现COVID-2019样症状以及检测到新冠病毒RNA^[56]。法国卫生部的标准中,重复感染与初次感染检出时间至少间隔60 d^[39]。英国国家统计局^[57]规定,满足其一即可定义为重复感染:首次阳性检测后间隔120 d以上并有1次及以上核酸阴性结果;首次阳性检测后间隔90 d以上并有2次及以上核酸阴性结果,或Omicron为主要变异株时,1次及以上核酸阴性结果;首次阳性检测后间隔60 d以上并有3次及以上核酸阴性结果;首次阳性检测后并有4次及以上核酸阴性结果。由于重复感染的定义不同,不同研究中重复感染率可能会有很大差异。因此,在分析重复感染风险时,需结合各国感染定义及实际疫情状况,准确

衡量重复感染严重程度。

此外,重复感染以及复阳均是新冠病毒感染常见的情况,准确区分二者对于新冠病毒免疫和疾病转归具有重大影响。单次感染复检阳性是由于机体间歇性排毒、样本类型和检测等因素导致感染者随访期间核酸阳性^[58]。重复感染是由于机体初次感染后未产生足够的中和抗体或病毒变异存在免疫逃逸效应等因素,导致人体清除初次感染病毒后再次核酸检测阳性^[59]。对新冠病毒感染者应进行病毒培养,识别感染毒株,以确定重复感染、复阳还是炎症反应。当前研究中,极少报告新冠毒株分离的证据,因此研究结果可能会错估重复感染率和复发率。此外,有必要对新冠病毒感染者进行长期随访研究,以获得更加准确的重复感染率。

新冠病毒重复感染持续存在,感染周期可能因人而异,也因变异程度而不同。重复感染对人体造成的健康危害,不仅包括急性期发作时的高热和炎症反应,还包括长新冠带来的长期危害,严重影响患者的生活质量和身体健康。不良健康结果的风险随着感染次数的增加而增加,给心、肺、糖尿病、神经系统疾病患者带来超额风险^[42]。多次重复感染使免疫系统持续处于高负荷状态,导致免疫系统失调,易于受到其他病原体的感染。除此之外,疾病经济负担将会随着多次重复感染而不断增加,给社会和家庭带来沉重的经济压力。

综合来看,年龄、病毒变异、免疫水平以及个人防护是影响重复感染的重要因素。60岁以上老年人是新冠病毒重复感染的高危人群,也是重症和死亡的高风险人群。及时、全程接种新冠疫苗,是保护老年人群免受新冠病毒感染最有效的手段。对患有基础疾病、免疫系统较为脆弱的人群而言,在感染新冠病毒后,因免疫反应受限,将面临更高的重复感染风险,并且重复感染的间隔时间可能相应缩短,因此避免多次重复感染非常重要。此外,高疫苗接种率导致公众放松警惕,个人防护意识淡薄,应加强对公众的健康教育,转变认知,严格做好个人防护始终是降低新冠病毒感染最有效的手段。

参考文献

- [1] Klavinskis LS, Liu MA, Lu S. A timely update of global COVID-19 vaccine development[J]. *Emerging Microbes & Infections*, 2020, 9(1): 2379-2380.
- [2] Yuan Shuofeng, Ye Ziwei, Liang Ronghui, et al. Pathogenicity, transmissibility, and fitness of SARS-CoV-2 Omicron in Syrian hamsters[J]. *Science*, 2022, 377(6604): 428-433.
- [3] World Health Organization. Tracking SARS-CoV-2 variants[EB/OL]. (2023-08-17) [2023-08-20]. <https://www.who.int/activities/tracking-SARS-CoV-2-variants>.
- [4] Sciscent BY, Eisele CD, Ho L, et al. COVID-19 reinfection: The role of natural immunity, vaccines, and variants[J]. *Journal of Community Hospital Internal Medicine Perspectives*, 2021, 11(6): 733-739.
- [5] Altarawneh HN, Chemaitelly H, Hasan MR, et al. Protection against the Omicron variant from previous SARS-CoV-2 infection[J]. *New England Journal of Medicine*, 2022, 386(13): 1288-1290.
- [6] 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): eabn4947.
- [7] Dinesh DC, Chalupska D, Silhan J, et al. Structural basis of RNA recognition by the SARS-CoV-2 nucleocapsid phosphoprotein[J]. *PLoS Pathogens*, 2020, 16(12): e1009100.
- [8] Bergmann CC, Silverman RH. COVID-19: Coronavirus replication, pathogenesis, and therapeutic strategies[J]. *Cleveland Clinic Journal of Medicine*, 2020, 87(6): 321-327.
- [9] Nextclade. Clade assignment, mutation calling, and sequence quality checks[EB/OL]. (2023-08-17) [2023-08-20]. <https://clades.nextstrain.org/>.
- [10] Michlmayr D, Hansen CH, Gubbels SM, et al. Observed protection against SARS-CoV-2 reinfection following a primary infection: A Danish cohort study among unvaccinated using two years of nationwide PCR-test data[J]. *The Lancet Regional Health-Europe*, 2022, 20(452): 100452.
- [11] Cohen C, Pulliam J. COVID-19 infection, reinfection, and the transition to endemicity[J]. *The Lancet*, 2023, 401(10379): 798-800.
- [12] To KK, Hung IF, Ip JD, et al. COVID-19 re-infection by a phylogenetically distinct severe acute respiratory syndrome coronavirus 2 strain confirmed by whole genome sequencing[J]. *Clinical Infectious Diseases*, 2021, 73(9): e2946-e2951.
- [13] Tillett RL, Sevinsky JR, Hartley PD, et al. Genomic evidence for reinfection with SARS-CoV-2: A case study[J]. *The Lancet Infectious Diseases*, 2021, 21(1): 52-58.
- [14] Borgogna C, De Andrea M, Griffante G, et al. SARS-CoV-2 reinfection in a cancer patient with a defective neutralizing humoral response[J]. *Journal of Medical Virology*, 2021, 93(12): 6444-6446.
- [15] Murchu EO, Byrne P, Carty PG, et al. Quantifying the risk of SARS-CoV-2 reinfection over time[J]. *Reviews in Medical Virology*, 2022, 32(1): e2260.
- [16] Abu-Raddad LJ, Chemaitelly H, Malek JA, et al. Assessment of the risk of severe acute respiratory syndrome coronavirus 2 (SARS-CoV-2) reinfection in an intense reexposure setting[J]. *Clinical Infectious Diseases*, 2021, 73(7): e1830-e1840.
- [17] 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.
- [18] Slezak J, Bruxvoort K, Fischer H, et al. Rate and severity of suspected SARS-CoV-2 reinfection in a cohort of PCR-positive COVID-19 patients[J]. *Clinical Microbiology & Infection*, 2021, 27(12): 1860.
- [19] Jeffery-Smith A, Iyanger N, Williams SV, et al. Antibodies to SARS-CoV-2 protect against re-infection during outbreaks in care homes, September and October 2020[J]. *Euro Surveillance*, 2021, 26(5): 2100092.
- [20] Pilz S, Chakeri A, Ioannidis JP, et al. SARS-CoV-2 reinfection risk in Austria[J]. *European Journal of Clinical Investigation*, 2021, 51(4): e13520.
- [21] Hansen CH, Michlmayr D, Gubbels SM, et al. Assessment of protection against reinfection with SARS-CoV-2 among 4 million PCR-tested individuals in Denmark in 2020: A population-level observational study[J]. *The Lancet*, 2021, 397(10280): 1204-1212.
- [22] Breathnach AS, Riley PA, Cotter MP, et al. Prior COVID-19 significantly reduces the risk of subsequent infection, but reinfections are seen after eight months[J]. *The Journal of Infection*, 2021, 82(4): e11-e12.

- [23] Caralis P. Case reports of COVID-19 recurrence[J]. *Journal of Primary Care & Community Health*, 2021, 12: 2150132720982752.
- [24] Rennert L, McMahan C. Risk of severe acute respiratory syndrome coronavirus 2 (SARS-CoV-2) reinfection in a university student population[J]. *Clinical Infectious Diseases*, 2022, 74(4): 719-722.
- [25] Chemaitelly H, Bertollini R, Abu-Raddad LJ. Efficacy of natural immunity against SARS-CoV-2 reinfection with the Beta variant[J]. *New England Journal of Medicine*, 2021, 385(27): 2585-2586.
- [26] Sheehan MM, Reddy AJ, Rothberg MB. Reinfection rates among patients who previously tested positive for coronavirus disease 2019: A retrospective cohort study[J]. *Clinical Infectious Diseases*, 2021, 73(10): 1882-1886.
- [27] Finch E, Lowe R, Fischinger S, et al. SARS-CoV-2 antibodies protect against reinfection for at least 6 months in a multicentre seroepidemiological workplace cohort[J]. *PLoS Biology*, 2022, 20(2): e3001531.
- [28] Kim P, Gordon SM, Sheehan MM, et al. Duration of severe acute respiratory syndrome coronavirus 2 natural immunity and protection against the Delta variant: A retrospective cohort study[J]. *Clinical Infectious Diseases*, 2022, 75(1): e185-e190.
- [29] Brouqui P, Colson P, Melenotte C, et al. COVID-19 re-infection[J]. *European Journal of Clinical Investigation*, 2021, 51(5): e13537.
- [30] Gautret P, Houhamdi L, Nguyen NN, et al. Does SARS-CoV-2 re-infection depend on virus variant?[J]. *Clinical Microbiology & Infection*, 2021, 27(9): 1374-1375.
- [31] Nguyen NN, Houhamdi L, Hoang VT, et al. SARS-CoV-2 reinfection and COVID-19 severity[J]. *Emerging Microbes & Infections*, 2022, 11(1): 894-901.
- [32] Ramos W, Guerrero N, Napanga-Saldaña EO, et al. Hospitalization, death, and probable reinfection in Peruvian healthcare workers infected with SARS-CoV-2: A national retrospective cohort study[J]. *Human Resources for Health*, 2022, 20(1): 86.
- [33] 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]. *The Lancet Infectious Diseases*, 2022, 22(6): 781-790.
- [34] 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 Internal Medicine*, 2021, 181(10): 1407-1408.
- [35] Cohen C, Kleynhans J, Von Gottberg A, et al. SARS-CoV-2 incidence, transmission, and reinfection in a rural and an urban setting: Results of the PHIRST-C cohort study, South Africa, 2020-21[J]. *The Lancet Infectious Diseases*, 2022, 22(6): 821-834.
- [36] Abu-Raddad LJ, Chemaitelly H, Ayoub HH, et al. Introduction and expansion of the SARS-CoV-2 B.1.1.7 variant and reinfections in Qatar: A nationally representative cohort study[J]. *PLoS Medicine*, 2021, 18(12): e1003879.
- [37] Ghorbani SS, Taherpour N, Bayat S, et al. Epidemiologic characteristics of cases with reinfection, recurrence, and hospital readmission due to COVID-19: A systematic review and Meta-analysis[J]. *Journal of Medical Virology*, 2022, 94(1): 44-53.
- [38] 戴映雪, 王瑶, 杜训波, 等. 成都市新冠病毒既往感染者重复感染 Omicron 变异株情况分析[J]. *中国公共卫生*, 2023, 39(4): 442-447.
- [39] 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.
- [40] Sacco C, Petrone D, Del Manso M, et al. Risk and protective factors for SARS-CoV-2 reinfections, surveillance data, Italy, August 2021 to March 2022[J]. *Euro Surveill*, 2022, 27(20): 2200372.
- [41] Carazo S, Skowronski D M, 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]. *The Lancet Infectious Diseases*, 2023, 23(1): 45-55.
- [42] Bowe B, Xie Y, Al-Aly Z. Acute and postacute sequelae associated with SARS-CoV-2 reinfection[J]. *Nature Medicine*, 2022, 28(11): 2398-2405.
- [43] Chemaitelly H, Nagelkerke N, Ayoub HH, et al. Duration of immune protection of SARS-CoV-2 natural infection against reinfection[J]. *Journal of Travel Medicine*, 2022, 29(8): taac109.
- [44] 张戈, 张安冉, 贾逸林, 等. 上海市浦东新区新冠病毒重复感染情况分析[J]. *上海预防医学*, 2023: 1-14.

- [45] 陈雪琴, 侯玉珍, 蔡春生, 等. 中山市新冠病毒既往感染者再次感染情况调查[J]. 现代预防医学, 2023, 50(15): 2844-2880.
- [46] Ren Xiangying, Zhou Jie, Guo Jing, et al. Reinfection in patients with COVID-19: A systematic review[J]. *Global Health Research and Policy*, 2022, 7(1): 12.
- [47] Office for National Statistics. Coronavirus (COVID-19) latest insights: Infections[EB/OL]. (2023-03-30) [2023-08-07]. <https://www.ons.gov.uk/peoplepopulationandcommunity/healthandsocialcare/conditionsanddiseases/articles/coronaviruscovid19latestinsights/infections>.
- [48] Lee JS, Kim SY, Kim TS, et al. Evidence of severe acute respiratory syndrome coronavirus 2 reinfection after recovery from mild coronavirus disease 2019[J]. *Clinical Infectious Diseases*, 2021, 73(9): e3002-e3008.
- [49] Jain VK, Iyengar K, Garg R, et al. Elucidating reasons of COVID-19 re-infection and its management strategies[J]. *Diabetes & Metabolic Syndrome*, 2021, 15(3): 1001-1006.
- [50] Chemaitelly H, Ayoub HH, Coyle P, et al. Protection of Omicron sub-lineage infection against reinfection with another Omicron sub-lineage[J]. *Nature Communications*, 2022, 13(1): 4675.
- [51] Andeweg SP, De Gier B, Eggink D, et al. Protection of COVID-19 vaccination and previous infection against Omicron BA.1, BA.2 and Delta SARS-CoV-2 infections[J]. *Nature Communications*, 2022, 13(1): 4738.
- [52] Deng Luojia, Li Peiqi, Zhang Xuezhixing, et al. Risk of SARS-CoV-2 reinfection: A systematic review and Meta-analysis[J]. *Scientific Reports*, 2022, 12(1): 20763.
- [53] 严俊, 安玉燕, 雷泽林, 等. 新冠肺炎疫情期间兰州市气温对流感样病例的影响[J]. 兰州大学学报: 医学版, 2022, 48(5): 19-23.
- [54] 高硕圆, 张北斗. 2022年夏季兰州市新冠肺炎疫情时空特征归因分析[J]. 兰州大学学报: 医学版, 2022, 48(11): 4-7, 13.
- [55] European Centre for Disease Prevention and Control. Reinfection with SARS-CoV-2: implementation of a surveillance case definition within the EU/EEA[EB/OL]. (2021-04-08) [2023-08-07]. <https://www.ecdc.europa.eu/sites/default/files/documents/Reinfection-with-SARSCoV2-implementation-of-a-surveillance-case-definition.pdf>.
- [56] U.S. Centers for Disease Control and Prevention. What is COVID-19 Reinfection?[EB/OL]. (2023-03-15) [2023-08-07]. <https://www.cdc.gov/coronavirus/2019-ncov/your-health/reinfection.html>.
- [57] Office for National Statistics. New-onset, self-reported long COVID after coronavirus (COVID-19) reinfection in the UK: 23 February 2023[EB/OL]. (2023-02-23) [2023-08-07]. <https://www.ons.gov.uk/peoplepopulationandcommunity/healthandsocialcare/conditionsanddiseases/bulletins/newonsetselfreportedlongcovidaftercoronaviruscovid19reinfectionintheuk/23february2023#new-onset-self-reported-long-covid-after-coronavirus-covid-19-reinfection-in-the-uk-data>.
- [58] 李志丽, 李昱, 陈秋兰, 等. 复检核酸阳性的新型冠状病毒感染者分布及传染性特征分析[J]. 中华流行病学杂志, 2021, 42(10): 1750-1756.
- [59] Cui Zhen, Liu Pan, Wang Nan, et al. Structural and functional characterizations of infectivity and immune evasion of SARS-CoV-2 Omicron[J]. *Cell*, 2022, 185(5): 860-871, e13.

(责任编辑: 金红)