

# 消化道肿瘤患者接种新型冠状病毒疫苗后免疫原性的预测模型构建

王靖杰, 李 潼, 盛 博, 镇 卓, 刘 谢, 刁首文, 朱 鹏\*

重庆医科大学附属第二医院胃肠外科, 重庆

收稿日期: 2023年8月21日; 录用日期: 2023年9月15日; 发布日期: 2023年9月21日

## 摘 要

目的: 本研究旨在寻找影响消化道肿瘤患者血清抗体滴度降低的主要因素, 并应用诺曼图构建预测模型。方法: 我们采用单因素和多因素Logistic回归分析筛选消化道肿瘤患者血清抗体滴度降低的独立危险因素。基于回归分析的结果, 以回归系数为基础, 建立了相应的诺曼图预测模型, 我们通过一致性指数(C-index)值、曲线下面积(AUC)、校准曲线和决策曲线分析(DCA)来评估诺曼图的性能和区分能力。结果: 多因素Logistic回归分析显示, 性别、ASA评分、进行积极治疗和化疗是新冠病毒中和抗体低的独立危险因素, ASA评分和化疗是RBD抗体低的独立危险因素。两种模型之间无统计学差异。我们使用Bootstrap方法进行了内部验证, NABS抗体模型的C指数为0.803, RBD抗体模型的C指数为0.799。校准曲线显示, 患者的实际血清学阳性率与预测的血清学阳性率一致。临床决策曲线的结果表明, 这两种预测模型在临床上是有用的。结论: 这项研究提供了两个诺模图, 可以预测胃肠道癌症患者的血清学反应。每个诺模图代表新冠肺炎疫苗的一种抗体, 其中包含一些危险因素。它们方便为后续接种新冠疫苗的消化道肿瘤患者并提供参考信息。

## 关键词

新型冠状病毒疫苗, 记忆B细胞, 诺曼图, 免疫原性, 预测模型

## A Predictive Model to Estimate Immunogenicity after Receipt of SARS-CoV-2 Vaccines in People with Gastrointestinal Cancer

Jingjie Wang, Tong Li, Bo Sheng, Zhuo Zhen, Xie Liu, Shouwen Diao, Peng Zhu\*

Department of Gastrointestinal Surgery, The Second Affiliated Hospital of Chongqing Medical University, Chongqing

\*通讯作者。

文章引用: 王靖杰, 李潼, 盛博, 镇卓, 刘谢, 刁首文, 朱鹏. 消化道肿瘤患者接种新型冠状病毒疫苗后免疫原性的预测模型构建[J]. 临床医学进展, 2023, 13(9): 15074-15085. DOI: 10.12677/acm.2023.1392108

## Abstract

**Objective:** This study aimed to find the main factors that determine the lower serum anti-body titer and to establish a predictive model by using nomogram. **Methods:** We used univariate and multivariate logistic regression analyses to screen the independent risk factors of lower serum anti-body titer associated with the patients with gastrointestinal cancer. Based on the regression coefficients, the corresponding nomogram prediction model was drawn. We established two models, nomogram Nabs, (neutralizing antibodies) and nomogram RBD (anti-receptor binding domain (RBD)-IgG) based on two antibodies. We evaluated nomogram performance and discriminative power by concordance index (C-index) values, area under the curve (AUC), calibration curve and decision curve analyses (DCA). **Results:** Multivariate logistic regression analysis indicated that the four risk factors including gender, ASA, active treatment and chemotherapy were independent risk factors of lower neutralizing antibodies (Nabs), while ASA and chemotherapy were independent risk factors of lower anti-receptor binding domain (RBD)-IgG. There existed no statistical difference between the two models. We used the bootstrap method to perform an internal verification, and the C index of nomogram Nabs was 0.803, while the C index of nomogram RBD was 0.799. The calibration curves showed that the actual serological positive rate of the patients was consistent with the predicted serological positive rate. The DCA demonstrated that the nomograms were clinically useful. **Conclusions:** This study presents two nomograms, which can predict seronegativity in patients with gastrointestinal cancer. Each nomogram represents a type of antibody induced by the COVID-19 vaccine and incorporates some risk factors. They are convenient and provide customizing information.

## Keywords

COVID-19 Vaccine, Memory B Cells, Nomogram, Immunogenicity, Predictive Model

Copyright © 2023 by author(s) and Hans Publishers Inc.

This work is licensed under the Creative Commons Attribution International License (CC BY 4.0).

<http://creativecommons.org/licenses/by/4.0/>



Open Access

## 1. 引言

自 2019 年起,由新型冠状病毒(新冠病毒)感染引起的新型冠状病毒肺炎(新冠肺炎)大流行席卷全球,是威胁公众健康的重大公共卫生问题[1] [2]。通过接种疫苗的方式我们可以轻松有效地减少新冠肺炎对人们的影响[3]。然而,接受积极治疗的癌症患者可能更容易感染新冠病毒[4] [5]。我们现在的当务之急是评估新冠肺炎疫苗的有效性,从而去保护这些特殊的人群不被感染。有研究表明,接受两剂 BNT162 疫苗接种后,接受积极治疗的癌症患者体内的抗体反应明显低于健康对照组。这表明与非癌症患者相比,癌症患者的血清阴性结果数量明显增加,体内的抗体水平降低[6] [7] [8]。然而,关于消化道肿瘤患者接种灭活疫苗和重组蛋白疫苗(北京科兴生物制品有限公司;国药集团中国生物技术股份有限公司;安徽智飞龙科马生物制药有限公司)的疗效数据很少。有一些研究表明,灭活疫苗对实体瘤患者是安全的,但其免疫原性低于一般健康人[9]。值得一提的是,在肿瘤患者中,年龄和接受化疗与低抗体滴度息息相关[10] [11],年龄越大,抗体滴度越低。导致这些患者抗体滴度低的原因尚不清楚。因此,我们收集了消化道肿

瘤患者的临床特征和部分实验室结果来帮助我们构建预测模型。这两种基于抗体所构建的预测模型可以指导患者的后续治疗，为后续患者接种加强针提供数据依据。

## 2. 材料与方法

### 2.1. 研究对象

收集 2021 年 9 月至 2022 年 1 月在重庆医科大学附属第二医院就诊的消化道肿瘤患者 157 例(包括胃癌、结直肠癌、肝癌)作为研究对象。纳入标准如下: 1) 全程疫苗接种后 7~120 天(所接种疫苗为北京科兴生物制品有限公司; 国药集团中国生物技术股份有限公司; 安徽智飞龙科马生物制药有限公司所生产); 2) 根据病理报告确诊为消化道肿瘤。排除标准如下: 1) 新冠肺炎住院史; 2) 新冠病毒核酸检测为阳性(每个人至少做了两次核酸检测); 3) 与新冠病毒肺炎确诊患者有过密切接触; 4) 疫情期间出现发烧、咳嗽、嗜睡等症状; 5) 合并 HIV 感染。

我们初步进行了横断面分析, 在全程疫苗接种后的第 21~105 天评估了所有参与者的血清新型冠状病毒 RBD 抗体和中和抗体水平, 以及特异性记忆 B 细胞及其 4 个亚群的频率。

### 2.2. 研究内容

我们通过重庆医科大学附属第二医院电子医疗数据库收集和分析受试者的一般信息(性别、年龄、体重指数)、接种疫苗后的天数、肿瘤 TNM 分级、ASA (美国麻醉学家协会)分级、疫苗类型、接受积极抗癌治疗(包括化疗)患者的特征、部分血液检测指标(白细胞计数、淋巴细胞计数、白蛋白、红细胞计数)和流式细胞仪检测新冠病毒 RBD 特异性 B 细胞的结果(活化 B 细胞、非典型 B 细胞、静息 B 细胞、中间 B 细胞)。其中, 积极接受抗癌治疗包括接种疫苗前后 6 个月内进行化疗、放射治疗、分子靶向治疗或免疫治疗。

### 2.3. 新冠病毒抗体检测

采用 MAGLUMITM X8 (Snibe, 深圳, 中国)捕获化学发光免疫法检测血浆中抗 SARS-CoV-2 刺突蛋白受体结合区抗体和中和抗体。试剂盒显示, 抗 S-RBD-IgG 和中和抗体对新冠肺炎诊断的敏感性为 100%, 特异性分别为 99.6%和 100%。中和抗体的临界值为 0.15 微克/毫升, 抗 S-RBD-IgG 的临界值为 1.0 AU/毫升。

### 2.4. 新冠病毒特异性记忆性 B 细胞应答

生物素化的 SARS-CoV-2 刺激性 RBD 蛋白(中国生物, 40592-V08H2-B)与链霉亲和素 BV421 (Biolegend, 405225)以 4:1 的摩尔比在 4℃下混合 1 小时, 制成 RBD 抗原探针。根据制造商的说明, 使用淋巴细胞分离液(Sigma-Aldrich, 10771)通过密度梯度离心法从肝素化的全血中提取外周血单个核细胞。用 FACS 溶液(PBS + 2% FBS)重悬分离好的单个核细胞后, 取 50 u 重悬好的单个核细胞加入 RBD 抗体(1:50)、抗人 CD3 (300430, Biolegend, 1:50)、抗人 CD19 (302212, Biolegend, 1:50)、抗人 CD21 (354918, Biolegend, 1:50)和抗人 CD27 (356406, Biolegend, 1:50)的抗体在 4℃下染色 30 min。细胞染色结束后加入 1 ml FACS 溶液, 常温下 1000 r 离心 5 min, 弃去上清后加入 200 u 的 FACS 缓冲液重悬, 使用流式细胞仪(Beckman Coulter, CytoFLEX)上机, 并使用 FlowJo 分析(Treestar, 10.0.7r2)分析上机数据。

### 2.5. 统计学方法

应用 SPSS 26.0 及 R 语言(version 4.2.1)统计软件进行分析。我们的统计数据表明, 本研究中的测量数据不是正态分布的。因此, 计量资料以中位数(四分位数)表示, 分类变量以频率(百分比)表示。将单因

素分析差异有统计学意义( $P < 0.05$ )的因素纳入多因素 Logistic 回归分析。根据多因素分析结果构建列线图(诺曼图),用于评估消化道肿瘤患者低抗体滴度的风险;并通过受试者工作曲线(Receiver Operating Character, ROC)和校准曲线对模型的有效性进行评价[12]。采用 Bootstrap 法做内部验证并计算一致性指数(C-index)确定模型区分度,通过构建预测概率与实际发生概率的校准曲线进行一致性测试。以  $P < 0.05$  为差异具有统计学意义[13]。

### 3. 伦理声明

本研究经重庆医科大学附属第二医院伦理委员会批准,符合《赫尔辛基宣言》的伦理准则。所有参与者都获得了书面知情同意。

## 4. 结果

### 4.1. 参与者基本特征

根据纳入和排除标准,本研究共纳入和排除 157 名研究对象。表 1 介绍了他们的基本临床特征。在所有住院患者中,男性占 67.6%,女性占 32.4%,接种国药生物的占 52.8%,接种北京科兴疫苗的占 31.8%,接种安徽智飞疫苗的患者占 15.4%。在所有患者中,107 人接受了积极的抗癌治疗,28 人在接种疫苗前 6 个月接受了抗癌治疗,22 人完全没有接受抗癌治疗(大多数患者的全身状况较差)。其中,接受化疗的患者占 36.3%,未接受化疗的占 63.7%。肿瘤患者的中位年龄为 51 岁。患者接种疫苗后天数的中位数为 47 天。其他临床特征以及实验室指标如表 1 所示。

**Table 1.** Patient baseline characteristics

**表 1.** 患者基线资料表

例数	n = 157
接种疫苗后天数	47, (32~79)
年龄(岁)	51, (45~60)
体重指数(kg/m <sup>2</sup> )	22.00, (20.70~24.49)
疫苗类型	
BBIBP-CorV (国药生物), n (%)	83, (52.8)
CoronaVac (北京科兴), n (%)	50, (31.8)
Zhifei Longcom China (安徽智飞), n (%)	24, (15.4)
性别	
女性, n (%)	51, (32.4)
男性, n (%)	106, (67.6)
TNM 分期	
TNM1, n (%)	27, (17.2)
TNM2, n (%)	83, (52.8)
TNM3, n (%)	29, (18.4)
TNM4, n (%)	18, (11.4)
ASA 分级	
ASA1, n (%)	31, (19.7)

## Continued

ASA2, n (%)	53, (33.7)
ASA3, n (%)	73, (46.6)
积极治疗	
否, n (%)	50, (31.8)
是, n (%)	107, (68.2)
化疗	
否, n (%)	100, (63.7)
是, n (%)	57, (36.3)
RBD 抗体阳性	
否, n (%)	46, (29.3)
是, n (%)	111, (70.7)
中和抗体阳性	
否, n(%)	57, (36.3)
是, n(%)	100, (63.7)
红细胞计数( $10^{12}/L$ )	4.230, (3.720~4.700)
白细胞计数( $10^9/L$ )	6.140, (4.750~7.740)
淋巴细胞计数( $10^9/L$ )	1.310, (0.910~1.630)
白蛋白(g/L)	40.5, (35.5~48.2)
RBD 特异性 B 细胞	9.83, (6.60~13.88)
静息 B 细胞	16.15, (11.00~22.70)
中间 B 细胞	41.50, (30.00~48.60)
活化 B 细胞	16.35, (11.30~21.90)
非典型 B 细胞	23.30, (18.20~30.80)

积极治疗的定义为在接种第一剂疫苗前后 6 个月内接受抗癌治疗的患者。

#### 4.2. 低抗体滴度的危险因素分析以及预测模型的构建

单因素 Logistic 分析结果显示, 性别、接种疫苗后天数、ASA 分级、是否接受积极抗癌治疗、是否进行化疗与低中和抗体滴度有显著相关性( $P < 0.05$ )。接种疫苗后天数、ASA 分级、是否接受积极抗癌治疗、是否进行化疗与低 RBD 抗体滴度有显著相关性( $P < 0.05$ )。将单因素分析中差异有统计学意义的指标纳入多因素分析中, 再将具有统计学意义的结果( $P < 0.05$ )纳入预测模型中(表 2、表 3)。根据性别、接种疫苗后天数、ASA 分级、是否接受积极抗癌治疗、是否进行化疗计算总评分, 通过将每个个体的得分相加, 计算出总分, 并将总分投影到较低的总分量表中。建立的预测低中和抗体滴度和低 RBD 抗体滴度发生概率的诺曼图见图 1。根据之前的研究报道[14] [15], 年龄是导致患者抗体滴度低的原因, 因此我们将年龄纳入预测模型。

#### 4.3. 预测模型的验证

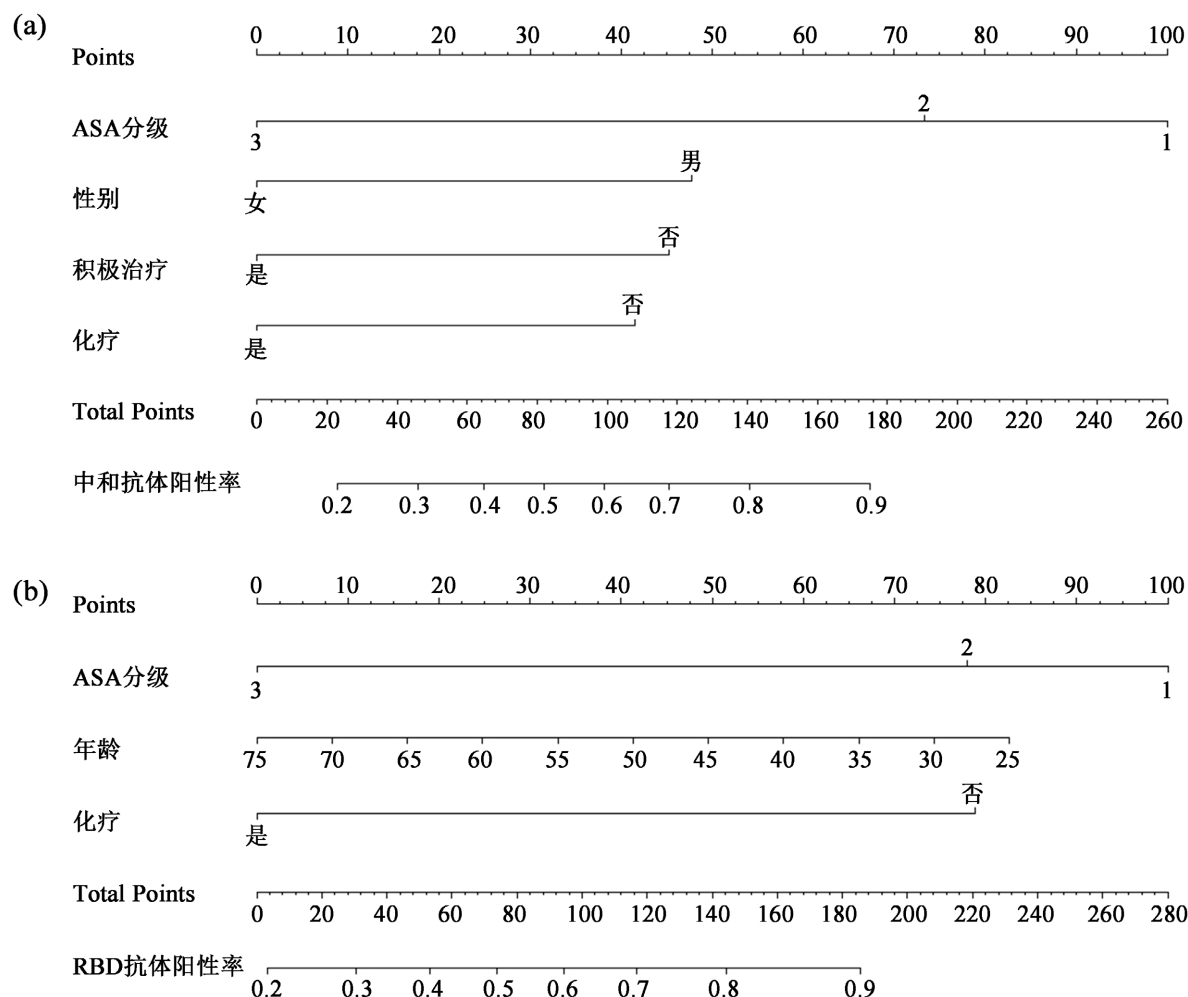
我们根据危险因素构建了诺曼图 1 和诺曼图 2 来预测中和抗体滴度低下和 RBD 抗体滴度低下发生的概率。我们检测了两个模型的区分度和校准度, 并绘制了预测模型的 ROC 曲线, 计算出诺曼图 1 的 C

**Table 2.** Univariate and multivariate logistic regression models to identify risk factors for lower NAbs titers in gastrointestinal cancer patients**表 2.** 胃肠道肿瘤患者中和抗体滴度降低的单因素多因素 Logistic 回归分析

临床相关特征	单因素分析		多因素分析	
	OR (95% CI)	P 值	OR (95% CI)	P 值
接种疫苗后天数	0.986 (0.974~0.998)	0.027	0.996 (0.982~1.010)	0.585
年龄(岁)	0.970 (0.939~1.002)	0.071		
体重指数(kg/m <sup>2</sup> )	1.068 (0.953~1.204)	0.263		
疫苗类型				
BBIBP-CorV	Ref			
CoronaVac	0.517 (0.247~1.076)	0.078		
Zhifei Longcom, China	0.480 (0.188~1.234)	0.123		
性别				
女性	Ref			
男性	0.508 (0.254~0.010)	0.05	3.113 (1.355~7.528)	0.008
TNM 分期				
TNM1	Ref			
TNM2	0.479 (0.161~1.256)	0.1537		
TNM3	0.351 (0.103~1.094)	0.0789		
TNM4	0.448 (0.116~1.664)	0.2316		
ASA 分级				
ASA1	Ref			
ASA2	0.298 (0.064~1.020)	0.076	0.538 (0.107~2.101)	0.400
ASA3	0.088 (0.019~0.277)	<0.01	0.097 (0.020~0.343)	<0.01
积极治疗				
No	Ref			
Yes	0.225 (0.090, 0.503)	<0.01	0.344 (0.115~0.947)	0.044
化疗				
No	Ref			
Yes	0.260 (0.128, 0.515)	<0.01	0.392 (0.164~0.916)	0.032
红细胞计数(10 <sup>12</sup> /L)	1.312 (0.819~2.129)	0.262		
白细胞计数(10 <sup>9</sup> /L)	0.944 (0.848~1.049)	0.285		
淋巴细胞计数(10 <sup>9</sup> /L)	0.772 (0.455~1.014)	0.329		
白蛋白(g/L)	1.000 (0.999~1.000)	0.818		
RBD 特异性 B 细胞	0.978 (0.933~1.025)	0.353		
静息 B 细胞	0.990 (0.957~1.024)	0.567		
中间 B 细胞	1.004 (0.980~1.028)	0.740		
活化 B 细胞	0.980 (0.943~1.018)	0.305		
非典型 B 细胞	1.017 (0.985~1.052)	0.306		

**Table 3.** Univariate and multivariate logistic regression models to identify risk factors for lower RBD titers in gastrointestinal cancer patients**表 3.** 胃肠道肿瘤患者 RBD 抗体滴度降低的单因素多因素 Logistic 回归分析

临床相关特征	单因素分析		多因素分析	
	OR(95% CI)	P 值	OR(95% CI)	P 值
接种疫苗后天数	0.986 (0.974~0.998)	0.024	0.996 (0.981~1.010)	0.583
年龄(岁)	0.969 (0.936~1.002)	0.070		
体重指数(kg/m <sup>2</sup> )	0.986 (0.877~1.112)	0.821		
疫苗类型				
BBIBP-CorV	Ref			
CoronaVac	0.492 (0.224~1.073)	0.074		
Zhifei Longcom, China	0.387 (0.147~1.031)	0.060		
性别				
女性	Ref			
男性	1.519 (0.734~3.110)	0.250		
TNM 分期				
TNM1	Ref			
TNM2	0.976 (0.362~2.469)	0.961		
TNM3	1.105 (0.342~3.574)	0.865		
TNM4	1.094 (0.295~4.325)	0.893		
ASA 分级				
ASA1	Ref			
ASA2	0.460 (0.096~1.661)	0.269	0.772 (0.152~3.103)	0.729
ASA3	0.129 (0.029~0.408)	<0.01	0.180 (0.038~0.625)	0.013
积极治疗				
No	Ref			
Yes	0.228 (0.081~0.548)	<0.01	0.465 (0.145~1.358)	0.173
化疗				
No	Ref			
Yes	0.197 (0.092~0.407)	<0.01	0.267 (0.107~0.634)	<0.01
红细胞计数(10 <sup>12</sup> /L)	0.992 (0.602~1.632)	0.974		
白细胞计数(10 <sup>9</sup> /L)	0.983 (0.882~1.103)	0.763		
淋巴细胞计数(10 <sup>9</sup> /L)	0.839 (0.487~1.028)	0.502		
白蛋白(g/L)	1.000 (0.999~1.000)	0.826		
RBD 特异性 B 细胞	1.025 (0.974~1.083)	0.348		
静息 B 细胞	1.008 (0.973~1.046)	0.638		
中间 B 细胞	0.983 (0.958~1.008)	0.188		
活化 B 细胞	1.012 (0.972~1.057)	0.543		
非典型 B 细胞	1.017 (0.983~1.055)	0.341		



**Figure 1.** Nomogram (a) to predict the probability of seropositive in the patient with gastrointestinal cancer of neutralizing antibodies. Nomogram (b) to predict the probability of seropositive in the patient with gastrointestinal cancer of anti-receptor binding domain (RBD)-IgG

**图 1.** 诺曼图(a)用于预测消化道肿瘤患者血清中和抗体阳性率。诺曼图(b)用于预测消化道肿瘤患者 RBD 抗体阳性率

指数值为 0.803, 诺曼图 2 的 C 指数值为 0.799 (图 2)。这证实了预测模型具有较好的预测能力。比较两种 ROC 曲线, 诺曼图 1 和诺曼图 2 具有相似的预测能力( $P = 0.945$ )。通过 Hosmer-Lemeshow 检验(H-L 检验)检验模型的校准度。经过 Bootstrap ( $n = 1000$ )重采样后, 对诺曼图 1 ( $P = 0.469$ )和诺曼图 2 ( $P = 0.225$ )进行 H-L 检验。模型的预测概率与实际概率一致, 表明该预测模型具有较好的区分度(图 3)。诺曼图 1 和诺曼图 2 的决策曲线分析也很重要, 证实了预测模型的临床实用性(图 4)。

## 5. 讨论

根据以往的研究发现, 多种类型的新冠病毒疫苗可以在健康成年人身上获得较好的免疫应答[16]。首先, 我们的研究集中在灭活疫苗(CoronaVac and BBIBP-CorV) 和重组蛋白疫苗(Zhifei Longcom, China)在消化道肿瘤患者中的效果。Ariamanesh 等人对 364 例肿瘤患者进行了新冠病毒灭活疫苗(BBIBP-CorV)的免疫原性分析, 结果表明接种疫苗后血清阳性转换率达到 86.9% [17]。然而, 在消化道肿瘤患者中, 接种上述三种疫苗后仅仅有 70.7% RBD 抗体阳性率和 63.7%中和抗体阳性率, 但其内在机制尚不清楚, 因此, 为了更好地解释这一现象, 需要进行多中心大样本的研究。



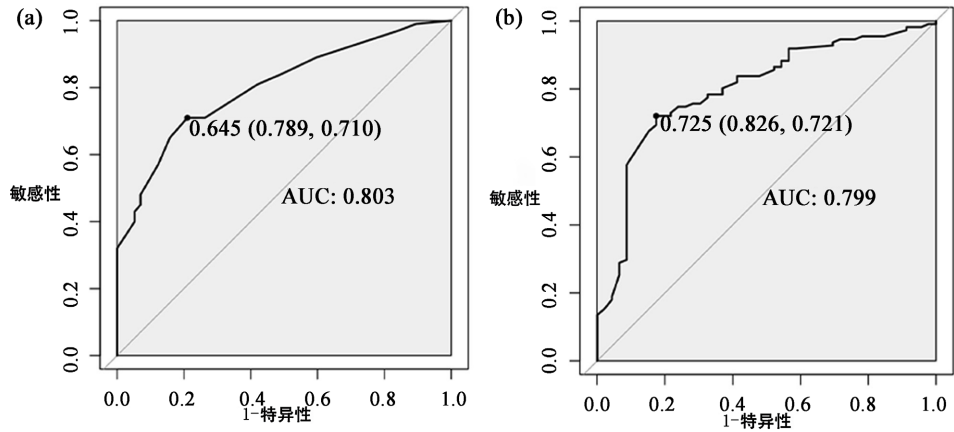


Figure 2. ROC curves for predicting antibody positive rate by nomogram: (a) nomogram1. (b) nomogram2 (AUC = 0.803 vs. 0.799)

图 2. 诺曼图预测抗体阳性率的受试者工作特征(ROC)曲线: (a)诺曼图 1; (b)诺曼图 2 (AUC = 0.803 vs 0.799)

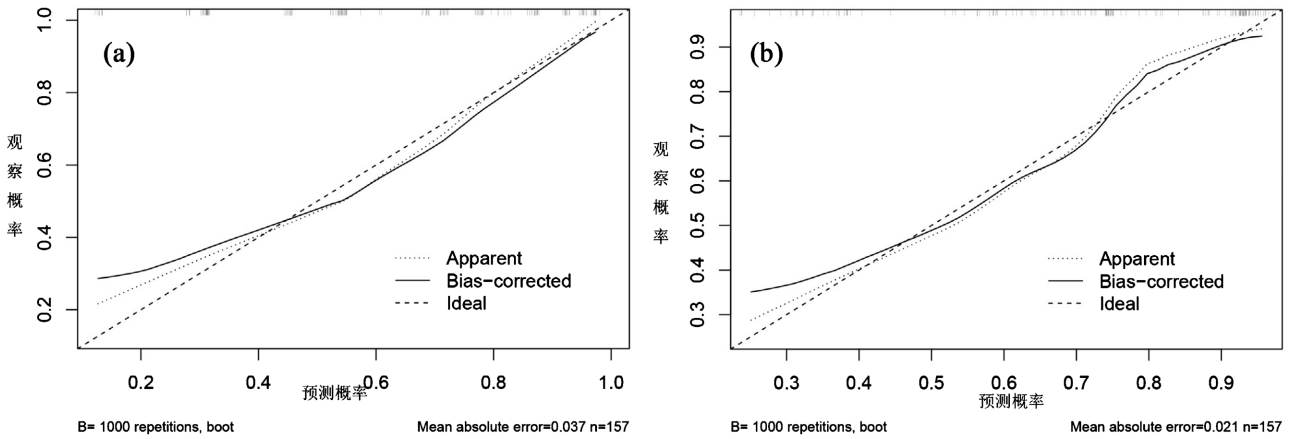


Figure 3. Calibration curve of the nomogram: (a) nomogram1; (b) nomogram2

图 3. 诺曼图的校准曲线: (a)诺曼图 1; (b)诺曼图 2

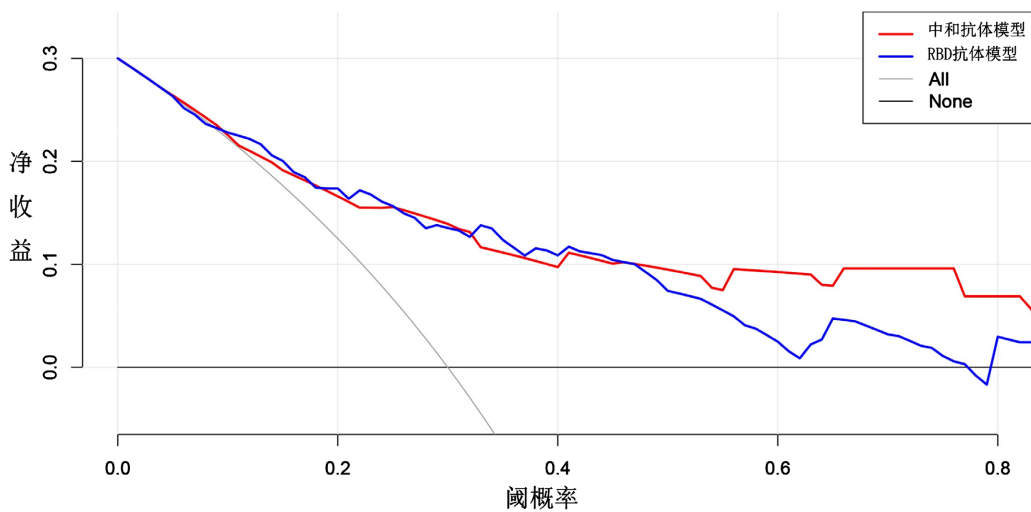


Figure 4. Decision curve analysis for the two models: (a) model of nomogram1; (b) model of nomogram2

图 4. 两种模型的临床决策曲线分析: (a)诺曼图 1; (b)诺曼图 2

在两种抗体的多因素 Logistic 回归分析中, 性别、高 ASA 评分、积极治疗和进行化疗是中和抗体滴度较低的主要危险因素。同时, 我们还发现了高 ASA 评分和化疗是导致 RBD 抗体滴度较低的主要危险因素。一方面, 在单因素 Logistic 回归分析中, 年龄是影响抗 RBD 滴度的独立危险因素( $P < 0.05$ )。另一方面, 中国的老龄化问题越来越严重[18]。老年人的免疫系统功能较年轻人弱[15]。因此, 我们将年龄纳入诺曼图 2。ASA 评分在评估患者的临床状况和评估患者接受麻醉的风险方面得到了广泛的应用。ASA 评分越低, 表明健康状况越好。这与之前的研究相似, AMATU 等发现 ECOG 评分( $>2$ )的人发生低抗体滴度的风险更大[19]。一些研究表明, 性别为男性是多种新冠病毒疫苗血清学阴性反应的独立危险因素, 但机制不明[20][21]。有趣的是, 相反在我们的研究中, 女性更容易获得阴性的血清学反应, 这一点值得我们更进一步去思考。Ruggeri [22]等人报道, 干扰 DNA 合成的药物、多药化疗以及 mTOR 抑制剂可以阻碍体液免疫反应的发生, 其他类似的研究也得出了这个结论[23]。这与我们的研究是一致的, 我们的数据显示, 接受化疗的患者体液免疫反应是显著降低的。

我们还检测了患者的新冠病毒 RBD 特异记忆 B 细胞的应答, RBD 特异记忆 B 细胞可以反映持久的体液免疫, 这一点在最近的研究中几乎没有被提到。然而, 产生的特异性 T 细胞仍有待考量[24]。新冠病毒 RBD 特异记忆 B 细胞是一种终末分化细胞, 是由于抗原暴露引起的先前免疫反应的结果。它包括以下四个亚群: actMBCs、IntMBCs、atyMBCs 和 rMBCs, actMBCs 与血清抗体水平呈正相关。IntMBCs 和 atyMBCs 通常由 rMBCs 衍生而来, 并且它们可以分化为 ActMBCs, 也可以保持不变, 等待抗原的进一步激活。据报道, 癌症患者 RBD 特异性 B 细胞的频率远高于健康对照组[9]。值得注意的是, 目前仍缺乏对 RBD 特异性 B 细胞及其四个亚群的机制的详细说明。

综上所述, 新冠病毒灭活疫苗(CoronaVac and BBIBP-CorV)和重组蛋白疫苗(Zhifei Longcom, China)对癌症患者的免疫应答不足, 尤其是对于 ASA 评分较高、接受化疗的患者。NCCN 和其他肿瘤协会建议所有癌症患者, 特别是那些接受积极治疗的患者, 优先接种疫苗[25][26]。因此, 对于血清内抗体滴度较低的患者, 可能需要定期检测血清中的抗 RBD 抗体和中和抗体水平并积极接种加强针[27]。重要的是, 我们绘制了临床决策曲线来证明预测模型的临床实用性[28][29]。

本研究存在以下不足: 1) 单中心回顾性研究存在一定选择偏倚; 2) 没有对接第三针后血清抗体水平进行评估; 3) 我们只包括胃肠道肿瘤患者, 排除了可能影响实验结果的血液系统恶性肿瘤和其他实体肿瘤患者; 4) 我们的预测模型没有进行外部验证。

## 作者贡献声明

王靖杰: 研究设计与实施、数据收集与分析和初稿撰写; 李潼: 研究设计、数据收集和文章修改; 盛博: 数据收集与分析; 镇卓: 研究实施和统计分析; 刘谢、刁首文: 研究设计与实施; 朱鹏: 研究设计与实施、文章修改和经费支持。

## 参考文献

- [1] Commission, R.B.N.H. and National Administration of Traditional Chinese Medicine (2022) Diagnosis and Treatment Protocol for COVID-19 Patients (Trial Version 9). *Health Care Science*, **1**, 14-28. <https://doi.org/10.1002/hcs2.1>
- [2] Li, L. (2022) Development of China's Health Care System in the Time of COVID-19: Challenges, Opportunities, and Call for Actions. *Health Care Science*, **1**, 33-40. <https://doi.org/10.1002/hcs2.4>
- [3] Dagan, N., Barda, N., Kepten, E., et al. (2021) BNT162b2 mRNA COVID-19 Vaccine in a Nationwide Mass Vaccination Setting. *The New England Journal of Medicine*, **384**, 1412-1423. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa2101765>
- [4] Dai, M., Liu, D., Liu, M., et al. (2020) Patients with Cancer Appear More Vulnerable to SARS-CoV-2: A Multicenter Study during the COVID-19 Outbreak. *Cancer Discovery*, **10**, 783-791. <https://doi.org/10.1158/2159-8290.CD-20-0422>
- [5] Kuderer, N.M., Choueiri, T.K., Shah, D.P., et al. (2020) Clinical Impact of COVID-19 on Patients with Cancer

- (CCC19): A Cohort Study. *The Lancet*, **395**, 1907-1918. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(20\)31187-9](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(20)31187-9)
- [6] Agbarya, A., Sarel, I., Ziv-Baran, T., *et al.* (2021) Efficacy of the mRNA-Based BNT162b2 COVID-19 Vaccine in Patients with Solid Malignancies Treated with Anti-Neoplastic Drugs. *Cancers*, **13**, Article 4191. <https://doi.org/10.3390/cancers13164191>
- [7] Funakoshi, Y., Yakushijin, K., Ohji, G., *et al.* (2022) Safety and Immunogenicity of the COVID-19 Vaccine BNT162b2 in Patients Undergoing Chemotherapy for Solid Cancer. *Journal of Infection and Chemotherapy*, **28**, 516-520. <https://doi.org/10.1016/j.jiac.2021.12.021>
- [8] Massarweh, A., Eliakim-Raz, N., Stemmer, A., *et al.* (2021) Evaluation of Seropositivity following BNT162b2 Messenger RNA Vaccination for SARS-CoV-2 in Patients Undergoing Treatment for Cancer. *JAMA Oncology*, **7**, 1133-1140. <https://doi.org/10.1001/jamaoncol.2021.2155>
- [9] Chen, Z., Zhu, P., Liu, Z., *et al.* (2022) Weakened Humoral Immune Responses of Inactivated SARS-CoV-2 Vaccines in Patients with Solid Tumors. *Cancer Communications*, **43**, 280-284. <https://doi.org/10.1002/cac2.12368>
- [10] Cavanna, L., Proietto, M., Citterio, C., *et al.* (2022) COVID-19 Vaccination in Cancer Patients Older than 70 Years Undergoing Active Treatment. Seroconversion Rate and Safety. *Vaccines*, **10**, Article 164. <https://doi.org/10.3390/vaccines10020164>
- [11] Guven, D.C., Sahin, T.K., Kilickap, S. and Uckun, F.M. (2021) Antibody Responses to COVID-19 Vaccination in Cancer: A Systematic Review. *Frontiers in Oncology*, **11**, Article 759108. <https://doi.org/10.3389/fonc.2021.759108>
- [12] Harrell Jr, F.E., Califf, R.M., Pryor, D.B., *et al.* (1982) Evaluating the Yield of Medical Tests. *The Journal of the American Medical Association*, **247**, 2543-2546. <https://doi.org/10.1001/jama.1982.03320430047030>
- [13] Vickers, A.J., Cronin, A.M., Elkin, E.B. and Gonen, M. (2008) Extensions to Decision Curve Analysis, a Novel Method for Evaluating Diagnostic Tests, Prediction Models and Molecular Markers. *BMC Medical Informatics and Decision Making*, **8**, Article No. 53. <https://doi.org/10.1186/1472-6947-8-53>
- [14] Herzog Tzarfati, K., Gutwein, O., Apel, A., *et al.* (2021) BNT162b2 COVID-19 Vaccine Is Significantly Less Effective in Patients with Hematologic Malignancies. *American Journal of Hematology*, **96**, 1195-1203. <https://doi.org/10.1002/ajh.26284>
- [15] Korayem, G.B., Aljuhani, O., Altebainawi, A.F., *et al.* (2022) The Safety and Effectiveness of Tocilizumab in Older Adult Critically Ill Patients with COVID-19: A Multicenter, Cohort Study. *International Journal of Infectious Diseases*, **122**, 252-259. <https://doi.org/10.1016/j.ijid.2022.05.038>
- [16] Kumar Rai, G., Saluja, T., Chaudhary, S., *et al.* (2022) Safety and Immunogenicity of the Vi-DT Typhoid Conjugate Vaccine in Healthy Volunteers in Nepal: An Observer-Blind, Active-Controlled, Randomised, Non-Inferiority, Phase 3 Trial. *The Lancet Infectious Diseases*, **22**, 529-540. [https://doi.org/10.1016/S1473-3099\(21\)00455-2](https://doi.org/10.1016/S1473-3099(21)00455-2)
- [17] Ariamanesh, M., Porouhan, P., Peyroshabany, B., *et al.* (2022) Immunogenicity and Safety of the Inactivated SARS-CoV-2 Vaccine (BBIBP-CorV) in Patients with Malignancy. *Cancer Investigation*, **40**, 26-34. <https://doi.org/10.1080/07357907.2021.1992420>
- [18] Zhao, L. (2022) A Review of Healthy Aging in China, 2000-2019. *Health Care Science*, **1**, 111-118. <https://doi.org/10.1002/hcs2.9>
- [19] Amatu, A., Pani, A., Patelli, G., *et al.* (2022) Impaired Seroconversion after SARS-CoV-2 mRNA Vaccines in Patients with Solid Tumours Receiving Anticancer Treatment. *European Journal of Cancer*, **163**, 16-25. <https://doi.org/10.1016/j.ejca.2021.12.006>
- [20] Thomas, N., Gurvich, C. and Kulkarni, J. (2021) Sex Differences and COVID-19. In: Guest, P.C., Ed., *Identification of Biomarkers, New Treatments, and Vaccines for COVID-19*, Springer, Cham, 79-91. [https://doi.org/10.1007/978-3-030-71697-4\\_6](https://doi.org/10.1007/978-3-030-71697-4_6)
- [21] Fischinger, S., Boudreau, C.M., Butler, A.L., Streeck, H. and Alter, G. (2019) Sex Differences in Vaccine-Induced Humoral Immunity. *Seminars in Immunopathology*, **41**, 239-249. <https://doi.org/10.1007/s00281-018-0726-5>
- [22] Ruggeri, E.M., Nelli, F., Fabbri, A., *et al.* (2022) Antineoplastic Treatment Class Modulates COVID-19 mRNA-BNT162b2 Vaccine Immunogenicity in Cancer Patients: A Secondary Analysis of the Prospective Vax-On Study. *ESMO Open*, **7**, Article ID: 100350. <https://doi.org/10.1016/j.esmoop.2021.100350>
- [23] Erdoğan, A.P., Ekinci, F., Akçali, S. and Göksel, G. (2022) Factors Affecting the Serologic Response to SARS-CoV-2 Vaccination in Patients with Solid Tumors: A Prospective Study. *Journal of Infection and Chemotherapy*, **28**, 1310-1316. <https://doi.org/10.1016/j.jiac.2022.05.021>
- [24] Ogega, C.O., Skinner, N.E., Blair, P.W., *et al.* (2021) Durable SARS-CoV-2 B Cell Immunity after Mild or Severe Disease. *Journal of Clinical Investigation*, **131**, e145516. <https://doi.org/10.1172/JCI145516>
- [25] Eyu, P., Elyanu, P., Ario, A.R., *et al.* (2022) Investigation of Possible Preventable Causes of COVID-19 Deaths in the Kampala Metropolitan Area, Uganda, 2020-2021. *International Journal of Infectious Diseases*, **122**, 10-14.

---

<https://doi.org/10.1016/j.ijid.2022.05.033>

- [26] Yasin, A.I., Aydin, S.G., Sümbül, B., *et al.* (2022) Efficacy and Safety Profile of COVID-19 Vaccine in Cancer Patients: A Prospective, Multicenter Cohort Study. *Future Medicine*, **18**, 1235-1244. <https://doi.org/10.2217/fon-2021-1248>
- [27] Canetti, M., Barda, N., Gilboa, M., *et al.* (2022) Six-Month Follow-up after a Fourth BNT162b2 Vaccine Dose. *The New England Journal of Medicine*, **387**, 2092-2094. <https://doi.org/10.1056/NEJMc2211283>
- [28] Localio, A.R. and Goodman, S. (2012) Beyond the Usual Prediction Accuracy Metrics: Reporting Results for Clinical Decision Making. *Annals of Internal Medicine*, **157**, 294-295. <https://doi.org/10.7326/0003-4819-157-4-201208210-00014>
- [29] Van Calster, B. and Vickers, A.J. (2015) Calibration of Risk Prediction Models: Impact on Decision-Analytic Performance. *Medical Decision Making*, **35**, 162-169. <https://doi.org/10.1177/0272989X14547233>