

# 成人接种2剂新冠灭活疫苗12个月后T细胞免疫应答特点

王静<sup>1,2</sup>, 李亚群<sup>1,2</sup>, 汪海燕<sup>1,2</sup>, 宋曜如<sup>2</sup>, 李静<sup>2,3</sup>, 王文鑫<sup>2,3</sup>, 万林钰<sup>1,2</sup>, 周春保<sup>2</sup>, 范兴<sup>2\*</sup>, 王福生<sup>1,2\*</sup>

<sup>1</sup>中国科学技术大学附属第一医院, 安徽合肥 230001; <sup>2</sup>解放军总医院第五医学中心感染病医学部/国家感染性疾病临床医学研究中心, 北京 100039; <sup>3</sup>北京大学302临床医学院, 北京 100039

[中图分类号] R392.1 [文献标志码] A [DOI] 10.11855/j.issn.0577-7402.0075.2023.0427

[声明] 本文所有作者声明无利益冲突

[引用本文] 王静, 李亚群, 汪海燕, 等. 成人接种2剂新冠灭活疫苗12个月后T细胞免疫应答特点[J]. 解放军医学杂志, 2024, 49(2): 165-170.

[收稿日期] 2023-01-14 [录用日期] 2023-03-08 [上线日期] 2023-04-27

**[摘要]** **目的** 评估成年人接种新型冠状病毒(SARS-CoV-2)灭活疫苗12个月后不同抗原特异性T细胞免疫应答的特点。**方法** 解放军总医院第五医学中心2022年4—6月招募15名健康成年人, 于接种2剂新冠灭活疫苗12个月后采集其静脉血标本, 以基于多色流式细胞术的活化诱导标记法(AIM)检测SARS-CoV-2抗原特异性T淋巴细胞水平, 并分析其记忆表型与亚群分化特点。**结果** 成年人接种2剂灭活疫苗12个月后, 90%以上个体可检测到Spike及Non-spike特异性CD4<sup>+</sup>T细胞反应(S: 14/15, P=0.0001; NS: 15/15, P<0.0001); 80%个体检测到Spike及Non-spike特异性CD8<sup>+</sup>T细胞反应(S: 12/15, P=0.0463; NS: 12/15, P=0.0806)。抗原特异性CD4<sup>+</sup>T细胞主要表现为中央记忆细胞(CM)、1型效应记忆细胞(EM1)记忆表型, 以及1/17型辅助性T细胞(Th1/17)、2型辅助性T细胞(Th2)辅助表型。**结论** 灭活疫苗接种后能诱导广泛且持久的抗原特异性CD4<sup>+</sup>T细胞反应, 可能是当前国内新型冠状病毒感染重症化比例较低的关键因素。

**[关键词]** 新型冠状病毒; 灭活疫苗; T细胞免疫应答

## Characteristics of T cell immune responses in adults inoculated with 2 doses of SARS-CoV-2 inactivated vaccine for 12 months

Wang Jing<sup>1,2</sup>, Li Ya-Qun<sup>1,2</sup>, Wang Hai-Yan<sup>1,2</sup>, Song Yao-Ru<sup>2</sup>, Li Jing<sup>2,3</sup>, Wang Wen-Xin<sup>2,3</sup>, Wan Lin-Yu<sup>1,2</sup>, Zhou Chun-Bao<sup>2</sup>, Fan Xing<sup>2\*</sup>, Wang Fu-Sheng<sup>1,2\*</sup>

<sup>1</sup>The First Affiliated Hospital of University of Science and Technology of China, Hefei, Anhui 230001, China

<sup>2</sup>Senior Department of Infectious Diseases, the Fifth Medical Center of Chinese PLA General Hospital/National Clinical Research Center for Infectious Diseases, Beijing 100039, China

<sup>3</sup>Peking University 302 Clinical Medical School, Beijing 100039, China

\*Corresponding author. Wang Fu-Sheng, E-mail: fswang302@163.com; Fan Xing, E-mail: fanxing302@aliyun.com

This work was supported by the Guangzhou Laboratory Emergency Response Project (EKPG21-30-4)

**[Abstract]** **Objective** To evaluate the characteristics of different antigen-specific T cell immune responses to severe acute respiratory syndrome coronavirus 2 (SARS-CoV-2) after inoculation with 2 doses of SARS-CoV-2 inactivated vaccine for 12 months.

**Methods** Fifteen healthy adults were enrolled in this study and blood samples collected at 12 months after receiving two doses of SARS-CoV-2 inactivated vaccine. The level and phenotypic characteristics of SARS-CoV-2 antigen-specific T lymphocytes were detected by activation-induced markers (AIM) based on polychromatic flow cytometry. **Results** After 12 months of inoculation with 2 doses of SARS-CoV-2 inactivated vaccine, more than 90% of adults had detectable Spike and Non-spike antigen-specific CD4<sup>+</sup>T cells immune responses (Spike: 14/15, P=0.0001; Non-spike: 15/15, P<0.0001). 80% of adults had detectable Spike and Non-spike antigen-specific CD8<sup>+</sup>T cells immune responses (Spike: 12/15, P=0.0463; Non-spike: 12/15, P=0.0806). Antigen-specific CD4<sup>+</sup>T cells induced by SARS-CoV-2 inactivated vaccination after 12 months were composed of predominantly central memory (CM) and

[基金项目] 广州实验室应急攻关项目(EKPG21-30-4)

[作者简介] 王静, 硕士研究生, 主要从事新冠疫苗免疫应答方面的研究

[通信作者] 王福生, E-mail: fswang302@163.com; 范兴, E-mail: fanxing302@aliyun.com

effector memory 1 (EM1) cells. On the other hand, in terms of helper subsets, antigen-specific CD4<sup>+</sup> T cells mainly showed T helper 1/17 (Th1/17) and T helper 2 (Th2) phenotypes. **Conclusions** SARS-CoV-2 inactivated vaccination generates durable and extensive antigen-specific CD4<sup>+</sup> T cell memory responses, which may be the key factor for the low proportion of severe coronavirus disease 2019 (COVID-19) infection in China.

**[Key words]** severe acute respiratory syndrome coronavirus 2; inactivated vaccine; T cell immune response

新型冠状病毒(新冠)病毒(severe acute respiratory syndrome coronavirus 2, SARS-CoV-2)疫苗是预防新冠病毒感染(coronavirus disease, COVID-19)重症化及死亡的重要手段。截至2022年12月,全球范围内已接种疫苗130亿剂次,其中1/4为灭活病毒疫苗<sup>[1]</sup>。尽管接种灭活疫苗的人群基数大,但与mRNA疫苗或腺病毒疫苗相比,关于灭活疫苗诱导的细胞免疫反应的研究较少。

当下流行的Omicron毒株逃逸中和抗体的能力强,难以避免突破感染<sup>[2]</sup>,新冠病毒免疫应答的研究重点开始从保护机体免受感染(主要由抗体介导)转向降低机体感染后疾病重症化的风险(主要由细胞免疫介导)<sup>[3-5]</sup>。多项研究表明,T细胞在预防疾病严重程度方面发挥着关键作用<sup>[6-7]</sup>。与体液免疫相比,细胞免疫具有抗原表位保守及衰退速度慢等多方面的优势<sup>[8-9]</sup>。mRNA疫苗只能诱导S蛋白特异性T细胞反应,灭活疫苗具有N、M、E等其他抗原蛋白,从而能诱导更加广谱的特异性T细胞应答<sup>[10-11]</sup>。既往关于灭活疫苗T细胞应答的研究主要集中在接种疫苗后的短期效应上,且缺乏对抗原特异性T细胞表型的详细分析<sup>[12]</sup>。为探究灭活疫苗诱导的SARS-CoV-2特异性T细胞反应的特征及持久性,本研究分析了15名成年个体接种2剂灭活疫苗12个月后外周血中特异性T细胞的水平及表型特点,并探讨了其临床意义。

## 1 资料与方法

**1.1 一般资料** 纳入来自解放军总医院第五医学中心2022年4—6月招募的15名医护人员。纳入标准:(1)年龄≥18岁;(2)接种过2剂新冠灭活疫苗。排除标准:(1)对疫苗成分有过敏反应史;(2)既往有SARS-CoV-2感染史;(3)既往有精神疾病或药物依赖史;(4)不同意参与研究。本研究获得解放军总医院伦理委员会批准(审批号:2020-013-D)。所有受试者在采血前签署书面知情同意书。15名研究对象的中位数年龄为26(23~45)岁;其中男4名,女11名;均无吸烟史、饮酒史及过敏史。所有个体均接种2剂灭活疫苗,其中接种北京科兴灭活疫苗12名,北京生物灭活疫苗3名,2剂疫苗接种间隔28 d<sup>[13]</sup>,在接种第2剂疫苗351(342~408)d后,收集其外周静脉血,分析抗原特异性T细胞反应。

## 1.2 方法

**1.2.1 外周血标本及淋巴细胞分离** 用EDTA-K2采血管(美国BD公司)收集受试者外周静脉血8~10 ml,4 h内分离外周血单个核细胞(peripheral blood mononuclear cells, PBMCs),室温环境下以2000 r/min离心10 min,吸取上清血浆保存于-80 ℃,下层部分与等体积PBS混匀后均匀铺于Ficoll淋巴细胞分离液上,调整升速及降速至最低档,以2500 r/min离心20 min,吸取白膜层,补加PBS至10 ml,充分混匀后,以2000 r/min离心15 min,洗涤细胞。计数后调整细胞浓度为 $5 \times 10^6 \sim 1 \times 10^7$ 个/ml,加入1 ml细胞冻存液,于液氮中保存备用。

**1.2.2 活化诱导标记法(activation-induced markers, AIM)检测 SARS-CoV-2 特异性T细胞**<sup>[14]</sup> 将 $1 \times 10^6$ 个PBMCs细胞置于96孔圆底板中,S组、NS组分别加入5 μg/ml SARS-CoV-2 Spike、Non-spike特异性肽池(附表,江苏南京金斯瑞公司合成),加入100 μl无血清培养基(美国Thermo公司),2 h后加入等体积含10%成人血清(北京科霖恩公司)的完全培养基,在37 ℃、5%CO<sub>2</sub>培养箱中培养24 h。将等摩尔量的二甲基亚砜(DMSO,德国WAK公司)加入DMSO组,作为阴性对照。24 h后收集细胞,加入流式抗体CD14-BV510、CD16-BV510、CD19-BV510、CD56-BV510、CD4-AF700、CD8-PerCP-Cy5.5、CD69-BV421、OX40-PE、CD137-APC、CD45RA-BV605、CD27-PE-Cy7、CXCR3-APC-Cy7、CCR6-BV650、CXCR5-BV711(美国Biolegend公司)及Fixable Viability Stain 510、CD3-BUV395、CCR7-BUV496(美国BD公司),混合均匀后于4 ℃孵育0.5 h进行表面染色,PBS洗涤,加入200 μl含1%多聚甲醛的固定液固定细胞,并于24 h内置于FACS Symphony A5型流式细胞仪检测。

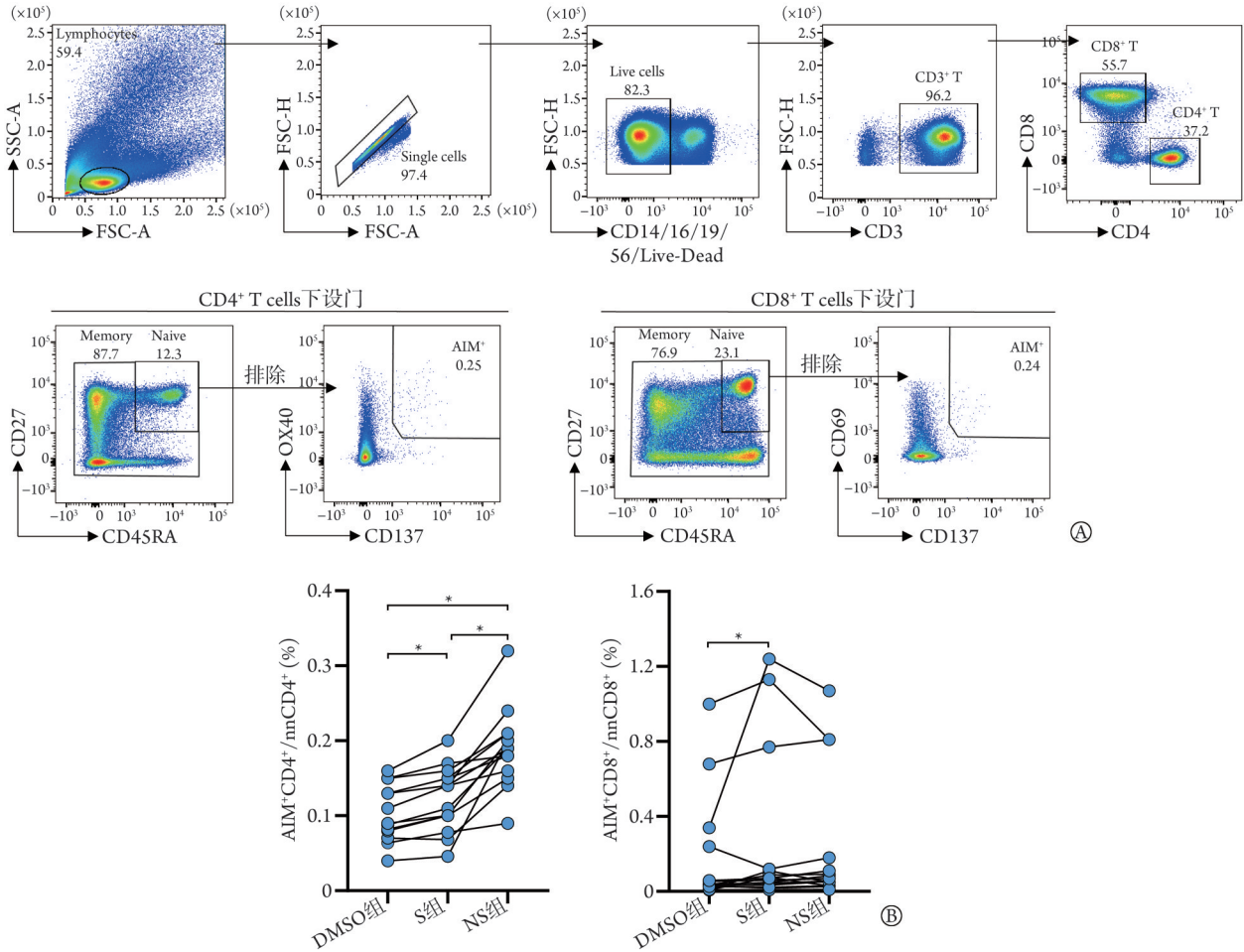
**1.3 统计学处理** 采用GraphPad Prism 9.0.0软件进行统计分析。计数资料以例(%)表示,组间比较采用卡方检验;连续变量以中位数表示,组间比较采用Wilcoxon检验(配对数据)或Mann-Whitney U检验(非配对数据)。P<0.05为差异有统计学意义。

## 2 结果

**2.1 成年人接种2剂新冠灭活疫苗12个月后T细胞应答水平** 接种第2剂疫苗后,与DMSO组相比,大部分个体SARS-CoV-2特异性CD4<sup>+</sup>T细胞反应水平

升高(S组: 14/15,  $P=0.0001$ ; NS组: 15/15,  $P<0.0001$ )。S组特异性CD8<sup>+</sup>T细胞反应水平比DMSO组略升高(12/15,  $P=0.0463$ ), NS组特异性CD8<sup>+</sup>T细胞反应水平与DMSO组比较差异无统计学

意义(12/15,  $P=0.0806$ ), 故本研究主要研究CD4<sup>+</sup>T细胞免疫应答情况。相较于Spike抗原, Non-spike抗原表位同样也能诱导高水平的特异性CD4<sup>+</sup>T细胞反应( $P<0.0001$ , 图1)。



A. 流式细胞术圈门策略图; B. 各组抗原特异性T细胞频率比较; \* $P<0.05$

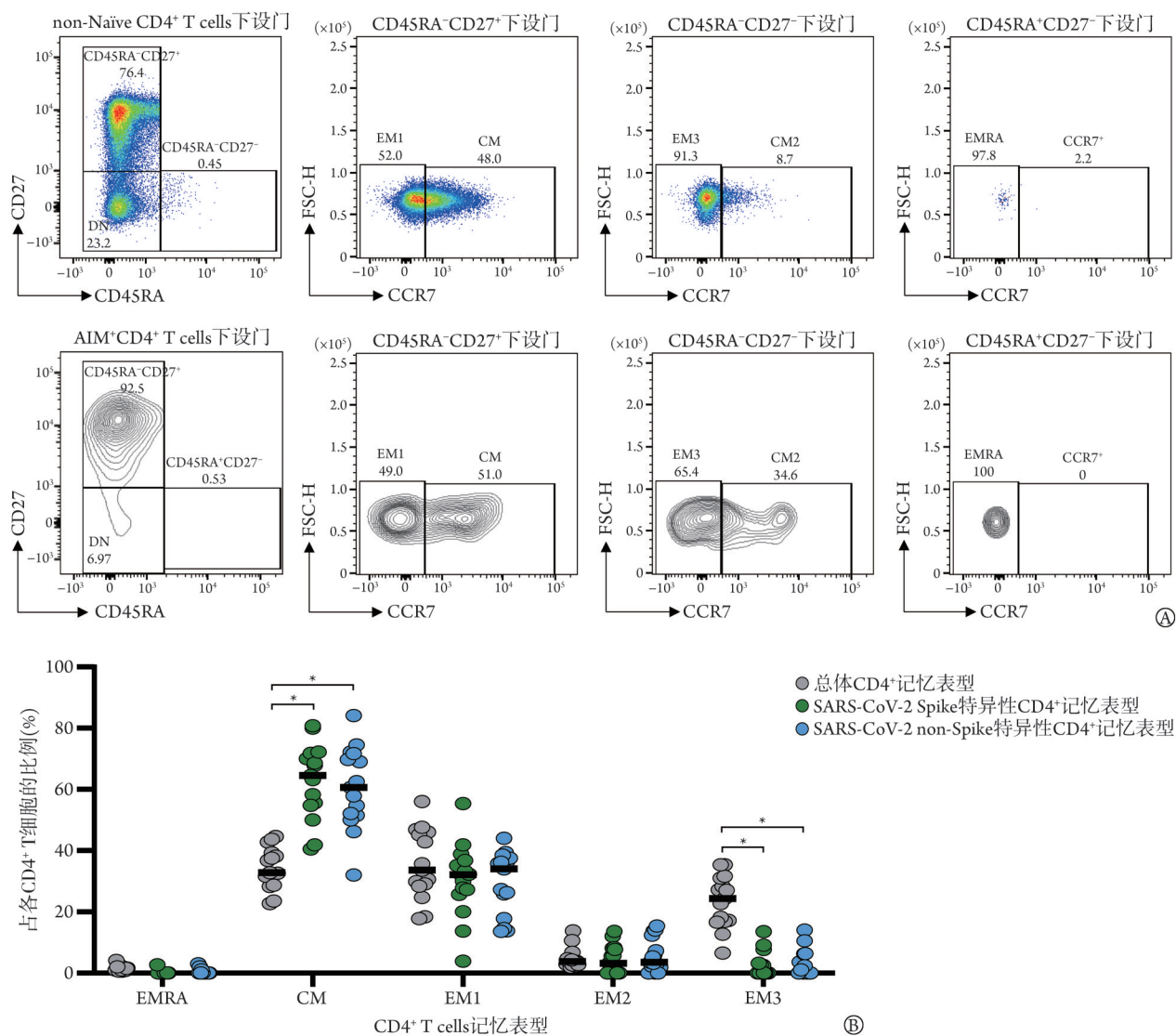
图1 成年人接种疫苗后12个月特异性T细胞反应水平

Fig.1 Specific T cell response levels in adults at 12 months after vaccination

**2.2 成年人接种2剂新冠灭活疫苗12个月后抗原特异性T细胞记忆表型特征** 接种2剂新冠灭活疫苗12个月后, 总CD4<sup>+</sup>T细胞主要由中央记忆细胞(central memory, CM: CD45RA<sup>-</sup>CD27<sup>+</sup>CCR7<sup>+</sup>)、1型效应记忆细胞(effector memory 1, EM1: CD45RA<sup>-</sup>CD27<sup>+</sup>CCR7<sup>-</sup>)及3型效应记忆细胞(effector memory 3, EM3: CD45RA<sup>-</sup>CD27<sup>-</sup>CCR7<sup>-</sup>)组成。与总CD4<sup>+</sup>T细胞相比, 抗原特异性CD4<sup>+</sup>T细胞中CM表型占比增加(S组: 64.5% vs. 32.8%,  $P=0.0001$ ; NS组: 60.6% vs. 32.8%,  $P<0.0001$ ), EM3表型占比下降(S组: 2.6% vs. 24.4%,  $P<0.0001$ ; NS组: 1.0% vs. 24.4%,  $P<0.0001$ )。Spike抗原与Non-spike抗原诱导的抗原特异性T细胞记忆表型差异无统计学意义( $P>0.05$ , 图2)。

**2.3 成年人接种2剂新冠灭活疫苗12个月后抗原特异性T细胞分化亚群表型特征** 接种2剂灭活疫苗12个月后, 总CD4<sup>+</sup>T细胞主要由滤泡辅助性T细胞(follicular helper T cell, TFH: CXCR5<sup>+</sup>)、1型辅助性T细胞(T helper 1, Th1: CXCR5<sup>-</sup>CXCR3<sup>+</sup>CCR6<sup>-</sup>)及2型辅助性T细胞(T helper 2, Th2: CXCR5<sup>-</sup>CXCR3<sup>-</sup>CCR6<sup>-</sup>)组成。与总CD4<sup>+</sup>T细胞相比, 抗原特异性CD4<sup>+</sup>T细胞表型主要表现为Th2及1/17型辅助性T细胞(T helper 1/17, Th1/17: CXCR5<sup>-</sup>CXCR3<sup>+</sup>CCR6<sup>+</sup>)表型, TFH及Th1表型CD4<sup>+</sup>T细胞比例较低(TFH: S组为8.6% vs. 18.7%,  $P=0.0006$ , NS组为5.3% vs. 18.7%,  $P<0.0001$ ; Th1: S组为3.8% vs. 24.3%,  $P<0.0001$ , NS组为2.1% vs. 24.3%,  $P<0.0001$ )。Spike抗原与Non-spike抗原特异性CD4<sup>+</sup>T细胞亚群分化表型方面无明显差别( $P>0.05$ , 图3)。

升高(S组: 14/15,  $P=0.0001$ ; NS组: 15/15,  $P<0.0001$ )。S组特异性CD8<sup>+</sup>T细胞反应水平比DMSO组略升高(12/15,  $P=0.0463$ ), NS组特异性CD8<sup>+</sup>T细胞反应水平与DMSO组比较差异无统计学



EMRA. RA<sup>+</sup>效应记忆细胞; CM. 中央记忆细胞; EM. 效应记忆细胞; A. 流式细胞术圈门策略图; B. 各组抗原特异性T细胞5类记忆表型频率比较; \*P<0.05

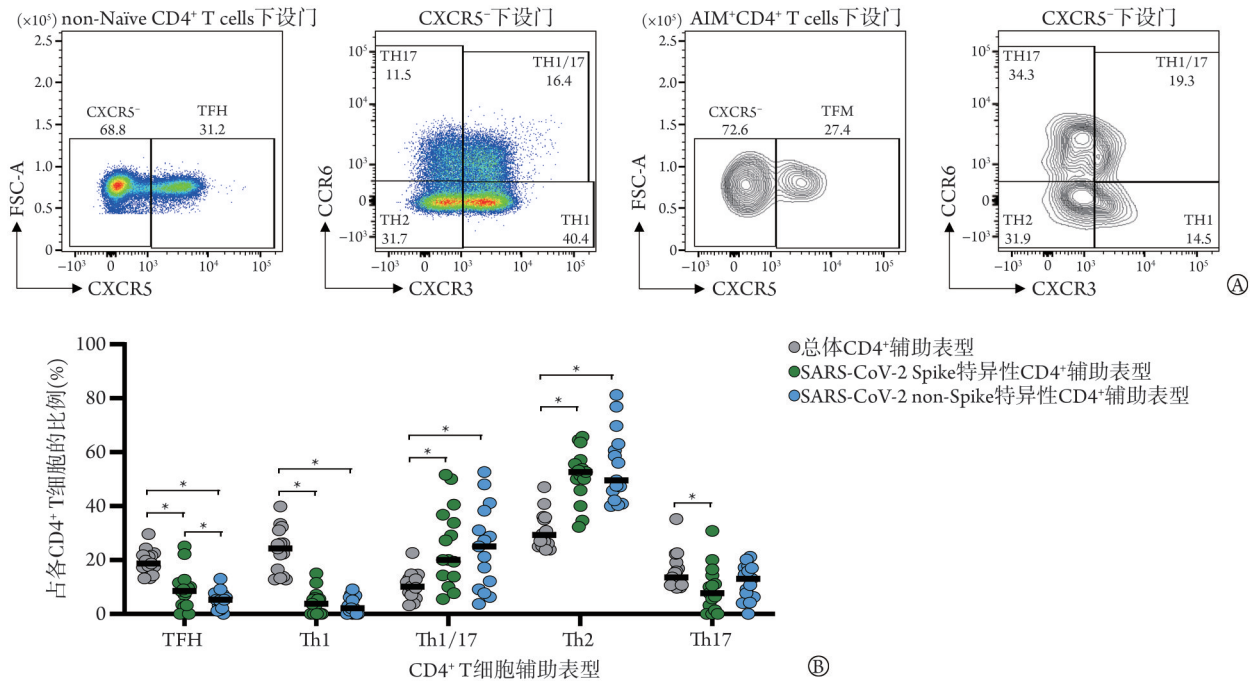
图2 成年人接种疫苗后记忆性CD4<sup>+</sup>T细胞表型特点  
Fig.2 Phenotypic characteristics of memory CD4<sup>+</sup>T cells in adults after vaccination

### 3 讨论

SARS-CoV-2 突变株, 尤其是 Omicron 的出现从根本上改变了 COVID-19 的流行方式及防疫政策的制定。Omicron 突变株能够逃避基于武汉原始毒株疫苗诱导的抗体中和能力<sup>[3-4]</sup>, 而细胞免疫成为预防感染重症化的关键<sup>[15-16]</sup>。本研究发现, 成年人接种 2 剂灭活疫苗 12 个月后, 体内仍能检测到 SARS-CoV-2 特异性 CD4<sup>+</sup> T 细胞, 且 Non-spike 也可以作为优势抗原引起较强的抗原特异性 CD4<sup>+</sup> T 细胞反应。SARS-CoV-2 特异性 CD4<sup>+</sup> T 细胞以 CM 及 EM1 记忆表型为主, 暗示了其具有较强的维持能力; 同时病毒特异性 CD4<sup>+</sup> T 细胞大量富集 Th2 及 Th1/17 表型。总之, 这些数据证实新冠灭活疫苗能诱导广泛且持久的抗病毒

CD4<sup>+</sup> T 细胞反应, 可能是在 Omicron 毒株大流行的情况下减轻感染者疾病严重程度的关键。

本研究发现, 灭活疫苗能够诱导强烈的 Spike 及 Non-spike 抗原特异性 CD4<sup>+</sup> T 细胞反应。除 SARS-CoV-2 病毒 Spike 之外的抗原蛋白, 如 N、M、NSP3 等, 同样能诱导强烈的 T 细胞反应, 是诱导细胞免疫的重要抗原<sup>[17]</sup>。mRNA 疫苗引起的抗原负荷较高, 能诱导强烈的体液免疫, 但 mRNA 疫苗是针对 Spike 蛋白设计的疫苗, 只能诱导 Spike 特异性的 T 细胞反应<sup>[18]</sup>。灭活疫苗具有较强的体液免疫效应, 而诱导细胞免疫的能力较弱, 但其具有 SARS-CoV-2 的所有抗原蛋白, 诱导的 T 细胞反应更广泛, 具有与 mRNA 疫苗相当的细胞免疫诱导能力<sup>[11]</sup>。本研究进一步证实了灭活疫苗接种者 T 细胞反应的广泛性,



TFH. 滤泡辅助性 T 细胞; Th. 辅助性 T 细胞; A. 流式细胞术圈门策略图; B. 各组抗原特异性 T 细胞 5 类辅助亚群频率比较; \*P<0.05

图 3 成年人接种疫苗后辅助性 CD4<sup>+</sup> T 细胞表型特点

Fig.3 Phenotypic characteristics of memory CD4<sup>+</sup> T cells in adults after vaccination

提示其能在 Omicron 疫情期间发挥重要的免疫保护作用。

有研究表明, SARS-CoV-2 感染康复者及健康个体在 mRNA 疫苗接种后至少 6 个月内能维持稳定的细胞免疫水平<sup>[9]</sup>。接种 2 剂灭活疫苗 4 个月后, 健康个体体内 T 细胞免疫反应水平随时间延长而下降, 但在感染康复者体内诱导了持久的 T 细胞反应<sup>[19]</sup>。本研究探讨了成年人接种 2 剂灭活疫苗后 T 细胞免疫反应的持续性, 发现灭活疫苗诱导的 CD4<sup>+</sup> T 细胞免疫反应至少能持续 12 个月, 且以 CM 及 EM1 记忆表型为主, 暗示了其具有很强的持续能力。目前国内正经历 Omicron 毒株快速传播的时期, 但感染者重症化比例及病死率都很低, 这可能与灭活疫苗诱导的 T 细胞免疫反应有关<sup>[20-21]</sup>。

本研究发现, 灭活疫苗诱导的 T 细胞免疫反应主要是 CD4<sup>+</sup> T 细胞免疫反应。由于抗原递呈方式等方面的差异, 灭活疫苗主要诱导 CD4<sup>+</sup> T 细胞免疫反应, 而诱导 CD8<sup>+</sup> T 细胞免疫应答的能力较弱<sup>[11]</sup>。另外, 与抗原特异性 CD4<sup>+</sup> T 细胞相比, 抗原特异性 CD8<sup>+</sup> T 细胞的衰减速度更快, 在接种疫苗 6 个月后, 大部分个体已不能检测到抗原特异性 CD8<sup>+</sup> T 细胞反应<sup>[9]</sup>。

CD4<sup>+</sup> T 细胞亚群分化受到 TCR 信号强弱及微环境中细胞因子的影响<sup>[22]</sup>。本研究发现, 接种疫苗 12 个月后, 抗原特异性 CD4<sup>+</sup> T 细胞以 Th2 及 Th1/17 为

主。其中, 高比例 Th2 表型抗原特异性 CD4<sup>+</sup> T 细胞的出现, 可能是由于随着时间的推移, CD4<sup>+</sup> T 细胞活化状态的改变以及 CXCR5、CCR6、CXCR3 等标志物表达下调造成的, CXCR5<sup>-</sup>CXCR3<sup>-</sup>CCR6<sup>-</sup>表型的 CD4<sup>+</sup> T 细胞中只有一部分表达 Th2 相关效应分子<sup>[7,23]</sup>。Th1/17 表型 CD4<sup>+</sup> T 细胞是一种中间分化态的细胞亚群, 能够分泌 Th1 及 Th17 亚群相关的细胞因子, 可能会通过分泌 Th1 相关细胞因子, 发挥抗病毒免疫反应的作用<sup>[24]</sup>。抗原特异性 CD4<sup>+</sup> T 细胞中这两个亚群的细胞是否具有相应的功能, 仍需要进一步研究。

本研究尚存在一些局限性: 一是仅检测了抗原特异性 CD4<sup>+</sup> T 细胞的水平及表型特点, 疫苗接种后抗体水平、记忆 B 细胞水平未研究; 二是未排除其他冠状病毒感染, 无法除外有交叉反应的个体; 三是受试者样本量少, 且只随访 1 次, 未能检测到基线及接种疫苗后 T 细胞水平的动态变化, 后续研究中可适当增加随访次数及样本量, 以探索 T 细胞的动态变化。

综上所述, 本研究描述了成年人接种 2 剂灭活疫苗后长期记忆性 CD4<sup>+</sup> T 细胞的水平及表型特点。在 Omicron 大流行的时期, 大量接种灭活疫苗诱导的广泛且持续的 CD4<sup>+</sup> T 细胞反应是免疫保护的关键。本研究为后续基于 T 细胞免疫应答的新冠病毒疫苗开发提供了新的实验证据。

## 【参考文献】

- [1] WHO. WHO Coronavirus (COVID-19) dashboard[EB/OL]. [2021-12-01]. <https://covid19.who.int/>.
- [2] 董娜, 岳红梅, 何瑶, 等. 新型冠状病毒奥密克戎变异株免疫逃逸的研究进展[J]. 解放军医学杂志, 2023, 48(5): 621-626.
- [3] 于乐成, 宋勇. 新型冠状病毒奥密克戎变异株的病原学、临床特点、感染控制及治疗[J]. 解放军医学杂志, 2022, 47(11): 1063-1072.
- [4] 李平, 童智慧, 于乐成. 新型冠状病毒肺炎疫苗研究与应用进展[J]. 解放军医学杂志, 2022, 47(11): 1085-1091.
- [5] PANG N Y-L, PANG A S-R, T. CHOW V, *et al.* Understanding neutralising antibodies against SARS-CoV-2 and their implications in clinical practice[J]. *Military Med Res*, 2022, 9(2): 215-230.
- [6] Chandran A, Rosenheim J, Nageswaran G, *et al.* Rapid synchronous type 1 IFN and virus-specific T cell responses characterize first wave non-severe SARS-CoV-2 infections[J]. *Cell Rep Med*, 2022, 3(3): 100557.
- [7] Rydyznski MC, Ramirez SI, Dan JM, *et al.* Antigen-specific adaptive immunity to SARS-CoV-2 in acute COVID-19 and associations with age and disease severity[J]. *Cell*, 2020, 183(4): 996-1012.
- [8] Ahmed SF, Quadeer AA, McKay MR. SARS-CoV-2 T cell responses elicited by COVID-19 vaccines or infection are expected to remain robust against Omicron[J]. *Viruses*, 2022, 14(1): 79.
- [9] Goel RR, Painter MM, Apostolidis SA, *et al.* mRNA vaccines induce durable immune memory to SARS-CoV-2 and variants of concern[J]. *Science*, 2021, 374(6572): abm0829.
- [10] Deng Y, Li Y, Yang R, *et al.* SARS-CoV-2-specific T cell immunity to structural proteins in inactivated COVID-19 vaccine recipients[J]. *Cell Mol Immunol*, 2021, 18(8): 2040-2041.
- [11] Lim J, Hang SK, Hariharaputran S, *et al.* A comparative characterization of SARS-CoV-2-specific T cells induced by mRNA or inactivated virus COVID-19 vaccines[J]. *Cell Rep Med*, 2022, 3(11): 100793.
- [12] Liu YH, Zeng Q, Deng C, *et al.* Robust induction of B cell and T cell responses by a third dose of inactivated SARS-CoV-2 vaccine[J]. *Cell Discov*, 2022, 8(1): 10.
- [13] 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)[J]. 中国病毒病杂志, 2021, 11(3): 161-162.
- [14] 王倩莹, 王甜甜, 王硕, 等. 使用活化诱导标记法评价 HIV-1 感染者特异性 CD4<sup>+</sup> T 细胞免疫应答的研究[J]. 中华微生物学和免疫学杂志, 2022, 42(1): 23-30.
- [15] Choi SJ, Kim DU, Noh JY, *et al.* T cell epitopes in SARS-CoV-2 proteins are substantially conserved in the Omicron variant[J]. *Cell Mol Immunol*, 2022, 19(3): 447-448.
- [16] Jergović M, Coplen CP, Uhrlaub JL, *et al.* Cutting edge: T cell responses to B.1.1.529 (Omicron) SARS-CoV-2 variant induced by COVID-19 infection and/or mRNA vaccination are largely preserved[J]. *J Immunol*, 2022, 208(11): 2461-2465.
- [17] Tarke A, Sidney J, Kidd CK, *et al.* Comprehensive analysis of T cell immunodominance and immunoprevalence of SARS-CoV-2 epitopes in COVID-19 cases[J]. *Cell Rep Med*, 2021, 2(2): 100204.
- [18] Zhang ZL, Mateus J, Coelho CH, *et al.* Humoral and cellular immune memory to four COVID-19 vaccines[J]. *Cell*, 2022, 185(14): 2434-2451. e17.
- [19] Yan LN, Li D, Wang ZD, *et al.* Neutralizing antibodies and T-cell responses to inactivated SARS-CoV-2 vaccine in COVID-19 convalescents one and a half years after infection[J]. *Virus Res*, 2022, 323: 198977.
- [20] Mefsin YM, Chen D, Bond HS, *et al.* Epidemiology of infections with SARS-CoV-2 Omicron BA. 2 variant, Hongkong, January-March 2022[J]. *Emerg Infect Dis*, 2022, 28(9): 1856-1858.
- [21] de Marco L, D'Orso S, Pirronello M, *et al.* Assessment of T-cell reactivity to the SARS-CoV-2 Omicron variant by immunized individuals[J]. *JAMA Netw Open*, 2022, 5(4): e2210871.
- [22] Ruterbusch M, Pruner KB, Shehata L, *et al.* *In vivo* CD4<sup>+</sup> T cell differentiation and function: revisiting the Th1/Th2 paradigm[J]. *Annu Rev Immunol*, 2020, 38: 705-725.
- [23] Grifoni A, Weiskopf D, Ramirez SI, *et al.* Targets of T cell responses to SARS-CoV-2 coronavirus in humans with COVID-19 disease and unexposed individuals[J]. *Cell*, 2020, 181(7): 1489-1501. e15.
- [24] Paroni M, Maltese V, de Simone M, *et al.* Recognition of viral and self-antigens by T(H)1 and T(H)1/T(H)17 central memory cells in patients with multiple sclerosis reveals distinct roles in immune surveillance and relapses[J]. *J Allergy Clin Immunol*, 2017, 140(3): 797-808.