· 流行病学研究 ·

空气污染物长期暴露与 SARS-CoV-2 突破性感染 IgG 抗体水平关系的横断面研究

闫小龙[1]，赵鑫[2]，杜胤[2]，刘建华[2]，王豪[3]，井明霞[1]，李珂[1]

1. 石河子大学医学院预防医学系，石河子 832002；
2. 宜昌市疾病预防控制中心，宜昌 443000；
3. 华中科技大学同济医学院公共卫生学院流行病与生物统计学系，武汉 430030
通信作者：李珂，E-mail：like666792@163.com

【摘　要】目的　了解空气污染物长期暴露与严重急性呼吸综合征冠状病毒 2 型（SARS-CoV-2）突破性感染免疫球蛋白 G（IgG）抗体水平的关系，为揭示环境因素对感染后免疫应答的影响提供科学依据。**方法**　于 2023 年 3 月，采用方便抽样结合分层随机抽样方法对湖北省宜昌市 14 个区县的社区居民进行问卷调查和 IgG 抗体检测，最终纳入 3 885 例已接种疫苗且发生 SARS-CoV-2 突破性感染者，根据家庭住址信息提取经纬度，利用环境数据库估算细颗粒物（$PM_{2.5}$）、可吸入颗粒物（PM_{10}）、超细颗粒物（PM_1）、二氧化硫（SO_2）、二氧化氮（NO_2）、臭氧（O_3）和一氧化碳（CO）空气污染物及温度、相对湿度和人口密度环境因素的长期暴露水平；采用多元线性回归模型分析空气污染物长期暴露对 SARS-CoV-2 突破性感染 IgG 抗体水平影响的估计效应。**结果**　PM_1 和 NO_2 每增加 1 个 Q_R，IgG 抗体水平变化百分比分别为−2.83%（95%*CI*=−5.22%～−0.45%）和−3.17%（95%*CI*= −5.71%～−0.63%）；PM_1 和 NO_2 混合暴露后，IgG 抗体水平变化百分比为−1.49%（95%*CI*= −2.89%～−0.10%），其中 NO_2 的贡献占比较高（57.0%）；年龄≥60 岁、吸烟和最后 1 次疫苗接种到感染时间间隔≥12 个月，SARS-CoV-2 突破性感染者 IgG 抗体水平对 PM_1 和 NO_2 的影响更为敏感（均 $P_{交互项}$<0.05）。**结论**　长期暴露于 PM_1 和 NO_2 可能会削弱 SARS-CoV-2 突破性感染后的免疫反应，≥60 岁老年人、吸烟者和疫苗接种时间间隔较长者是免疫应答较弱的易感人群。

【关键词】　免疫球蛋白 G（IgG）抗体水平；严重急性呼吸综合征冠状病毒 2 型（SARS-CoV-2）；突破性感染；空气污染物；长期暴露；横断面研究；宜昌市

Association between long-term exposure to air pollutants and IgG antibody levels following SARS-CoV-2 breakthrough infections: a cross-sectional study

YAN Xiaolong[1], ZHAO Xin[2], DU Yin[2], LIU Jianhua[2], WANG Hao[3], JING Mingxia[1], LI Ke[1]
(*1. Department of Preventive Medicine*, *Shihezi University School of Medicine*, *Shihezi* 832002, *China*; *2. Yichang Center for Disease Control and Prevention*, *Yichang* 443000, *China*; *3. School of Public Health*, *Tongji Medical College*, *Huazhong University of Science and Technology*, *Wuhan* 430030, *China*)
Corresponding author: LI Ke, E-mail: like666792@163.com

【Abstract】Objective　To investigate the association between long-term exposure to air pollutants and immunoglobulin G (IgG) antibody levels in severe acute respiratory syndrome coronavirus 2 (SARS-CoV-2) breakthrough infection cases, providing evidence for revealing the impacts of environmental factors on post-infection immune responses. **Methods**　In March 2023, a combined convenience and stratified random sampling strategy was employed to survey community residents in 14 districts and counties of Yichang city, Hubei province. Questionnaire data and IgG measurements were obtained, and 3 885 vaccinated individuals with SARS-CoV-2 breakthrough infections were included in the analysis. Residential addresses were decoded to latitude and longitude. Publicly available environmental databases were used to estimate long-term exposure to fine particulate matter ($PM_{2.5}$), inhalable particulate matter (PM_{10}), ultrafine particulate matter (PM_1), sulfur dioxide (SO_2), nitrogen dioxide (NO_2), ozone (O_3), carbon monoxide (CO), temperature, relative humidity, and population density. Multivariate linear regression models were employed to evaluate the effects of long-term pollutant exposure on IgG levels. **Results**　Per interquartile range increase in PM_1 and NO_2 was associated with –2.83% (95%*CI*: –5.22% to –0.45%) and –3.17% (95%*CI*: –5.71% to –0.63%) changes in IgG antibody levels, respectively. Combined exposure to PM_1 and NO_2 was associated with a –1.49% (95%*CI*: –2.89% to –0.10%) change in IgG antibody level, with NO_2 contributing a higher proportion (57.0%) to the overall effect. Negative associations of PM_1 and NO_2 with IgG levels were more pronounced among individuals aged ⩾ 60 years, smokers, and those with a time interval ⩾ 12 months between the last vaccination and infection (all $P_{interaction}$ < 0.05). **Conclusions**　Long-term exposure

开放获取：CC BY-NC-ND 4.0　DOI：10.11847/zgggws1146977
第一作者：闫小龙（1989—），副教授，博士在读，研究方向：传染病流行病学。
收稿日期：2025-01-21　修回日期：2025-05-21　录用日期：2025-07-24
利益冲突：不存在　伦理审查：已获取　出版授权：全体作者已与编辑部签署作者贡献声明及版权转让协议

to PM_1 and NO_2 may impair the immune response following SARS-CoV-2 breakthrough infection. Individuals aged ≥ 60 years, smokers, and those with extended intervals since last vaccination are predisposed to weaker immune responses.
【**Keywords**】 immunoglobulin G (IgG) antibody levels; severe acute respiratory syndrome coronavirus 2 (SARS-CoV-2); breakthrough infection; air pollutants; long-term exposure; association; Yichang city

2019 年底新型冠状病毒感染（coronavirus disease 2019, COVID-19）大流行给全球健康带来严重的危害，尽管全球已实现高覆盖率的疫苗接种，但突破性感染的风险依然存在，部分原因是疫苗免疫逃逸和免疫衰退等因素所导致[1]。2022 年 12 月初，中国取消了严格的非药物干预措施（non-pharmaceutical interventions，NPIs），尽管前期>90% 的居民已完成全程疫苗接种[2]，但 COVID-19 病例在短时间内仍明显增加[3]，且随着严重急性呼吸综合征冠状病毒 2 型（severe acute respiratory syndrome coronavirus 2, SARS-CoV-2）的持续变异[4]以及人群接种疫苗和感染获得的免疫水平随时间的消退[5]，未来 COVID-19 可能趋于地方性流行[6]。研究表明，空气污染通过多种生物途径增加对呼吸道感染的易感性，这些途径包括破坏呼吸道屏障、影响巨噬细胞介导的宿主防御和改变病毒感染所需的细胞受体如血管紧张素转化酶 2 受体（angiotensin-converting enzyme 2, ACE2）的上调等[7]。此外，空气污染还可通过削弱免疫反应和干扰炎症调节影响机体免疫系统[8–9]。前期研究证据表明，空气污染暴露与 SARS-CoV-2 感染、COVID-19 住院及死亡均存在关联[10–11]。然而，鲜有研究分析空气污染物与 SARS-CoV-2 突破性感染诱导的免疫反应之间的关系，且现有研究主要集中在个别污染物上，未考虑多种污染物及其混合暴露的联合效应[12–14]，而个体层面的因素如吸烟、疫苗接种剂次和接种时间间隔以及环境因素如温度、相对湿度和人口密度等的影响亦未给予充分考虑[12–15]。为了解空气污染物长期暴露与 SARS-CoV-2 突破性感染免疫球蛋白 G（immunoglobulin G, IgG）抗体水平的关系，为揭示环境因素对机体感染后免疫应答的潜在影响提供科学依据，本研究于 2023 年 3 月采用方便抽样方法结合分层随机抽样方法在湖北省宜昌市 14 个区/县抽取 5 280 名社区居民进行问卷调查和 IgG 抗体水平检测，最终纳入 3 885 例已接种疫苗但发生 SARS-CoV-2 突破性感染者。根据其家庭住址提取经纬度信息，结合中国高分辨率与高质量环境空气污染物数据集、中国国家地球系统科学数据中心及 LandScan Global 数据库，估算其细颗粒物（fine particulate matter, $PM_{2.5}$）、可吸入颗粒物（inhalable particulate matter, PM_{10}）、超细颗粒物（ultrafine particulate matter, PM_1）、二氧化硫（sulfur dioxide, SO_2）、二氧化氮（nitrogen dioxide, NO_2）、臭氧（ozone, O_3）和一氧化碳（carbon monoxide, CO）等空气污染物及温度、相对湿度和人口密度等其他环境因素的长期暴露水平；应用多元线性回归模型分析空气污染物长期暴露对 SARS-CoV-2 突破性感染 IgG 抗体水平影响的估计效应；采用限制性立方样条分析非线性暴露–反应关系，并进行亚组分析和敏感性分析以检验结果的稳定性。结果报告如下。

1 对象与方法

1.1 对象 采用方便抽样方法结合分层随机抽样方法，在湖北省宜昌市 14 个区/县的每个区/县采用方便抽样方法分别抽取 1～2 个社区/村共 33 个社区/村作为样本社区/村，采用分层随机抽样方法在每个样本社区/村按年龄<20、20～39、40～59 和≥60 岁进行分层，每层随机抽取 40 名无静脉采血禁忌且无严重认知障碍或精神疾病、能够配合完成调查的≥6 岁社区居民/村民作为调查对象进行问卷调查和 IgG 抗体水平检测。本研究经华中科技大学同济医学院临床研究伦理委员会审查批准（批号：2021-IEC-A209），且所有调查对象均签署知情同意书。本次应调查 5 280 人，实际调查 4 804 人，应答率为 91.0%。本研究排除 199 例 2020 年早期疫情感染者、46 名未接种疫苗者和 674 名在调查期间未感染者，最终纳入 3 885 例已接种疫苗但发生 SARS-CoV-2 突破性感染者进行分析。

1.2 方法

1.2.1 问卷调查 采用自行设计调查问卷，由经过统一培训的调查员进行面访调查，内容包括性别、年龄、职业、居住地、吸烟情况、有无基础疾病、新型冠状病毒疫苗接种剂次、自 2022 年 12 月初以来的 SARS-CoV-2 感染情况、最后 1 次接种到感染的时间间隔、感染到调查的时间间隔、是否为长新型冠状病毒感染者、新型冠状病毒感染者住院情况以及身高和体重，并计算体质量指数（body mass index, BMI）=体重（kg）/[身高（m）]^2。其中，吸烟指既往吸烟≥100 支，包括曾吸烟（吸烟≥100 支但在调查时前 12 个月内已戒烟）和当前吸烟（吸烟≥100 支且目前仍吸烟）[16]；有基础疾病指调查对象自我报告曾在二级及以上医疗机构确诊患代谢性疾病、心血管疾病和恶性肿瘤等慢性病；疫苗接种信息通过宜昌市卫生健康数据平台根据调查对象身份证信息获取；SARS-CoV-2

感染相关信息主要通过调查对象自我报告相关症状及核酸和/或抗原检测结果获取；长新冠指SARS-CoV-2 感染后咳嗽、疲劳和记忆力减退等相关症状持续>2 个月[17]。BMI 按照《体重管理指导原则（2024 版）》[18]，将≥18 岁成年人分为正常体重（18.5～23.9 kg/m^2）、超重（24.0～27.9 kg/m^2）和肥胖（≥28.0 kg/m^2），而<18 岁儿童和青少年则根据性别和年龄对应的 BMI 值进行分类。将职业变量按照潜在的 SARS-CoV-2 感染暴露风险人群进行分类，低暴露风险人群包括家庭主妇、失业人员、离退休人员和农民等，中高暴露风险人群职业为交通运输工人、企事业单位员工、学生和教师等[19]。

1.2.2　IgG 抗体水平检测　由经过统一培训的专业医护人员现场抽取调查对象静脉血 5 mL，经标准冷链运输至宜昌市疾病预防控制中心实验室，统一检测 SARS-CoV-2 IgG 抗体水平。本研究采用 iFlash SARS-CoV-2 IgG 化学发光免疫分析 C86095 G 试剂盒（深圳亚辉龙生物科技公司）检测 IgG 抗体水平，采用核蛋白和刺突蛋白作为包被融合抗原进行检测。该试剂盒对 IgG 的灵敏度和特异性分别为 90% 和 95%，IgG 水平与相对光强度呈正相关，单位为 AU/mL，IgG 抗体水平阈值为 10 AU/mL。

1.2.3　环境暴露和气象数据获取　本研究通过公开环境数据库获取 2018—2022 年 1 km^2 分辨率的空气污染和气象暴露数据以评估调查对象的长期环境暴露水平。空气污染物数据来源于中国高分辨率与高质量环境空气污染物数据集（https://weijing-rs.github.io/product.html），包括 $PM_{2.5}$、PM_{10}、PM_1（仅 2018—2021 年）、SO_2、NO_2、O_3 和 CO。气象数据 [年均温度和相对湿度（仅 2018—2020 年）] 来源于中国国家地球系统科学数据中心（http://www.geodata.cn），人口密度数据来自 LandScan Global 数据库（https://landscan.ornl.gov）。本研究对每名调查对象的家庭住址信息进行标准化处理，包括地址格式统一、地名规范化以及缺失信息的校正与补全。随后，将标准化后的地址转换为经纬度坐标，并通过空间最近邻匹配方法将其定位至对应的 1 km^2 栅格，提取该栅格内各年份的空气污染物浓度、气象指标和人口密度值，计算个体在可获取年份内的年均暴露水平。

1.3　统计分析　应用 R 4.3.3 软件进行统计分析。采用 $M(P_{25}, P_{75})$ 描述 IgG 抗体水平，空气污染物和其他环境因素暴露水平采用 $M(Q_R)$ 描述，组间 IgG 抗体水平比较采用秩和检验。调查对象暴露于 7 种空气污染物可获取年份内平均值对 IgG 抗体反应的效应采用多元线性回归模型评估，分别构建未调整混杂因素和调整混杂因素回归模型将空气污染物浓度作为连续性变量来计算空气污染物每 1 个 Q_R 增量的 IgG 抗体水平变化百分比（%）及其 95%*CI*。模型 1：未调整混杂变量的单因素模型；模型 2：调整性别、年龄、居住地、SARS-CoV-2 感染暴露风险人群、吸烟情况、有无基础疾病和 BMI；模型 3：在模型 2 基础上继续调整新型冠状病毒疫苗接种剂次、最后 1 次接种到感染的时间间隔、感染到调查时间间隔、是否为长新型冠状病毒感染者和新型冠状病毒感染者住院情况；模型 4：在模型 3 基础上继续调整其他环境暴露因素，包括年均温度、相对湿度和人口密度。在模型 4 中，采用限制性立方样条探讨空气污染物与 IgG 抗体反应之间的非线性暴露–反应关系，并在模型 4 中分别建立双污染物模型和多污染物模型以验证单污染物模型中关联的稳定性。双污染物模型分析分别调整单个混杂污染物，多污染物模型分析采用基于 R 包“qgcomp”的分位数 g–估算算法以反映空气污染物暴露对结局的联合效应。此外，对性别、年龄、居住地、SARS-CoV-2 感染暴露风险人群、吸烟情况、有无基础疾病、BMI、新型冠状病毒疫苗接种剂次、最后 1 次接种到感染的时间间隔、感染到调查时间间隔、是否为长新型冠状病毒感染者和新型冠状病毒感染者住院情况等特征进行亚组分析，并纳入污染物与协变量的交互项。由于样本量的限制，在疫苗接种剂次的亚组分析中，将其划分为<3 剂次和≥3 剂次 2 个亚组。鉴于 2020—2022 年我国实施的严格 NPIs 可能影响空气污染物浓度[20]，本研究对该期间空气污染物平均浓度与 IgG 抗体水平的关系进行敏感性分析。检验水准为双侧检验 α=0.05。

2　结　果

2.1　一般情况　调查的宜昌市 3 885 例 SARS-CoV-2 突破性感染者中，男性 1 966 例（50.60%），女性 1 919 例（49.40%）；年龄 <20 岁 920 例（23.68%），20～39 岁 1 081 例（27.82%），40～59 岁 1 156 例（29.76%），≥60 岁 728 例（18.74%）；居住在城市 2 434 例（62.65%），农村 1 451 例（37.35%）；SARS-CoV-2 感染低暴露风险人群 1 541 例（39.67%），中高暴露风险人群 2 344 例（60.33%）；不吸烟 3 076 例（79.18%），吸烟 809 例（20.82%）；无基础疾病 3 033 例（78.07%），有基础疾病 852 例（21.93%）；BMI 为正常体重 2 442 例（62.86%），超重 1 097 例（28.24%），肥胖 346 例（8.91%）；接种新型冠状病毒疫苗 1 剂次 21 例（0.54%），2 剂次 941 例（24.22%），3 剂次 2 843 例（73.18%），4 剂次 80 例（2.06%）；最后 1 次接种到感染的时间间隔<12 个月 1 071

例(27.57%)，≥12 个月 2 814 例(72.43%)；感染距调查时间间隔<50 d 901 例(23.19%)，50～99 d 2 172 例(55.91%)，≥100 d 812 例(20.90%)；非长新型冠状病毒感染者 3 818 例(98.28%)，长新型冠状病毒感染者 67 例(1.72%)；新型冠状病毒感染未住院 3 819 例(98.30%)，住院 66 例(1.70%)。

2.2　宜昌市不同特征 SARS-CoV-2 突破性感染者 IgG 抗体水平比较(表 1)　宜昌市 SARS-CoV-2 突破性感染者的 IgG 抗体水平为 336.18(263.06，383.70)AU/mL；不同特征 SARS-CoV-2 突破性感染者比较，不同性别、年龄、居住地、SARS-CoV-2 感染暴露风险人群、吸烟情况、BMI、新型冠状病毒疫苗接种剂次、最后 1 次接种到感染的时间间隔及有无基础疾病 SARS-CoV-2 突破性感染者的 IgG 抗体水平不同，差异均有统计学意义(均 P<0.01)。

表 1　宜昌市不同特征 SARS-CoV-2 突破性感染者 IgG 抗体水平比较
Table 1　Comparison of IgG antibody levels among SARS-CoV-2 breakthrough infection cases with different characteristics in Yichang

特征	分类	IgG抗体水平/(AU/mL) [$M(P_{25}, P_{75})$]	Z值	P值
性别	男性	331.94(256.19，380.62)	−2.923	0.003
	女性	340.72(270.16，387.41)		
年龄/岁	<20	375.14(333.86，404.50)	383.810	<0.001
	20～39	328.71(260.16，374.80)		
	40～59	312.60(233.82，370.77)		
	≥60	308.98(221.90，375.37)		
居住地	城市	342.56(269.33，387.72)	−4.773	<0.001
	农村	328.06(255.21，377.18)		
SARS-CoV-2感染暴露风险人群	低暴露风险	317.02(236.85，374.64)	−9.752	<0.001
	中高暴露风险	347.59(284.76，390.59)		
吸烟情况	不吸烟	345.43(280.61，389.34)	−11.255	<0.001
	吸烟	295.90(204.14，358.66)		
BMI/(kg/m²)	正常体重	343.70(271.57，390.24)	48.180	<0.001
	超重	324.13(246.24，374.17)		
	肥胖	331.67(247.02，378.47)		
基础疾病	无	340.78(271.09，385.93)	−6.476	<0.001
	有	313.77(221.26，374.93)		
疫苗接种剂次/剂次	1	52.93(36.09，300.57)	365.824	<0.001
	2	374.40(330.33，403.92)		
	3	320.78(243.46，373.49)		
	4	366.40(290.61，403.69)		
最后1次接种到感染的时间间隔/月	<12	339.80(267.29，386.68)	−3.961	<0.001
	≥12	327.68(250.76，376.86)		
感染距调查的时间间隔/d	<50	339.27(266.52，382.46)	3.889	0.143
	50～99	333.60(258.53，382.53)		
	≥100	339.75(266.12，391.46)		
长新型冠状病毒感染者	否	335.96(262.95，383.34)	−1.624	0.104
	是	354.85(287.78，394.86)		
新型冠状病毒感染住院情况	未住院	336.23(263.34，383.50)	−0.387	0.699
	住院	328.15(236.70，391.26)		

2.3　空气污染物和其他环境因素暴露水平　2018—2022 年空气污染物 $PM_{2.5}$、PM_{10}、SO_2、NO_2、O_3、CO 和 2018—2021 年 PM_1 的年均浓度 $M(Q_R)$ 分别为 42.16(5.66) μg/m³、66.32(8.32) μg/m³、9.56(1.02) μg/m³、26.98(7.48) μg/m³、95.40(4.86) μg/m³、0.87(0.04) mg/m³ 和21.92(5.62) μg/m³，2018—2022 年人口密度、温度和 2018—2020 年相对湿度的年均平均值分别为 559.40(1 465.60)人/平方千米、17.79(0.33)℃ 和 68.36(5.85)%。

2.4　空气污染物长期暴露与 SARS-CoV-2 突破性感染者 IgG 抗体水平关系(表 2)　在调整性别、年龄、居住地、SARS-CoV-2 感染暴露风险人群、BMI、吸烟情况、有无基础疾病、新型冠状病毒疫苗接种剂次、最后 1 次接种到感染的时间间隔、感染到调查时间间

隔、是否为长新型冠状病毒感染者、新型冠状病毒感染住院情况、年均人口密度、年均温度和年均相对湿度等混杂因素后，多元线性回归模型分析结果显示，PM_1 和 NO_2 每增加 1 个 Q_R，IgG 抗体水平变化百分比分别为–2.83%(95%*CI*= –5.22%～ –0.45%)和–3.17%(95%*CI*=–5.71%～–0.63%)，PM_1 和 NO_2 与 IgG 抗体水平未显示出非线性相关(均 $P_{非线性}$>0.05)。双污染物模型分析结果显示，PM_1 分别与 $PM_{2.5}$、SO_2、CO 和 O_3 联合调整后，IgG 抗体水平变化百分比分别为–3.18%(95%*CI*=–6.00%～–0.36%)、–2.97%(95%*CI*=–5.46%～–0.49%)、–2.52%(95%*CI*=–4.99%～–0.04%)和–2.91%(95%*CI*=–5.39%～–0.43%)。NO_2 与 $PM_{2.5}$、SO_2 和 O_3 联合调整后，IgG 抗体水平变化百分比分别为–3.75%(95%*CI*= –6.83%～ –0.66%)、–3.17%(95%*CI*=–5.71%～–0.63%)和–3.35%(95%*CI*=–6.05%～–0.66%)。多污染物模型分析结果显示，PM_1 和 NO_2 混合暴露后，IgG 抗体水平变化百分比为–1.49%(95%*CI*= –2.89%～–0.10%)，其中 NO_2 的贡献占比较高(57.0%)。

表 2　空气污染物 2018—2022 年暴露水平与 SARS-CoV-2 突破性感染者 IgG 抗体水平关系
Table 2　Association between air pollutant exposure (2018–2022) and IgG antibody levels among individuals with SARS-CoV-2 breakthrough infections

空气污染物	模型1		模型2		模型3		模型4	
	IgG抗体水平变化百分比/%	95%*CI*	IgG抗体水平变化百分比/%	95%*CI*	IgG抗体水平变化百分比/%	95%*CI*	IgG抗体水平变化百分比/%	95%*CI*
$PM_{2.5}$	−1.17	−2.18～−0.16	−0.97	−1.96～0.02	−0.87	−1.86～0.12	−0.98	−3.23～1.27
PM_{10}	−1.33	−2.34～−0.31	−1.11	−2.11～−0.12	−1.03	−2.02～−0.03	−1.73	−3.90～0.45
PM_1	−2.14	−3.59～−0.69	−1.94	−3.39～−0.50	−1.78	−3.22～−0.34	−2.83	−5.22～−0.45
SO_2	0.07	−1.53～1.68	0.04	−1.49～1.58	0.07	−1.45～1.59	0.23	−1.38～1.84
NO_2	−1.81	−3.22～−0.39	−2.19	−3.64～−0.73	−1.90	−3.35～−0.44	−3.17	−5.71～−0.63
O_3	−0.62	−1.82～0.58	−0.30	−1.46～0.85	−0.27	−1.41～0.87	0.31	−1.11～1.72
CO	−1.11	−1.91～−0.31	−0.89	−1.67～−0.10	−0.78	−1.57～−0.01	−1.19	−2.73～0.35

注：模型1未调整混杂因素；模型2调整性别、年龄、居住地、SARS-CoV-2感染暴露风险人群、吸烟情况、有无基础疾病和BMI等混杂因素；模型3在模型2基础上继续调整新型冠状病毒疫苗接种剂次、最后1次接种到感染的时间间隔、感染到调查时间间隔、是否为长新型冠状病毒感染者和新型冠状病毒感染者染住院情况等混杂因素；模型4在模型3基础上继续调整其他环境暴露因素，包括年均温度、相对湿度和人口密度等混杂因素。除PM_1数据为2018—2021年平均暴露值外，其他空气污染物数据均为2018—2022年5年平均暴露值。

2.5　PM_1 和 NO_2 长期暴露对 SARS-CoV-2 突破性感染者 IgG 抗体水平影响亚组分析(表 3)　在调整了性别、年龄、居住地、SARS-CoV-2 感染暴露风险人群、BMI、吸烟情况、有无基础疾病、新型冠状病毒疫苗接种剂次、最后 1 次接种到感染的时间间隔、感染到调查时间间隔、是否为长新型冠状病毒感染者、新型冠状病毒感染者住院情况、年均人口密度、年均温度和年均相对湿等混杂因素后，亚组分析结果显示，PM_1 长期暴露对男性、居住在城市、SARS-CoV-2 感染暴露中高风险、无基础疾病、新型冠状病毒疫苗接种<3 剂次、最后 1 次接种到感染的时间间隔≥12 个月、感染到调查时间间隔≥100 d、非长新型冠状病毒感染、新型冠状病毒感染者未住院 SARS-CoV-2 突破性感染者差异均有统计学意义(均 P<0.05)；NO_2 长期暴露对女性、≥60 岁、居住在城市和农村、SARS-CoV-2 感染暴露低风险和中高风险、正常体重和肥胖、吸烟、无基础疾病、新型冠状病毒疫苗接种<3 剂次、最后 1 次接种到感染的时间间隔≥12 个月、感染到调查时间间隔 50～99 d、非长新型冠状病毒感染、新型冠状病毒感染未住院者和住院 SARS-CoV-2 突破性感染者均有统计学意义(均 P<0.05)；年龄≥60 岁、吸烟和最后 1 次疫苗接种到感染时间间隔≥12 个月 SARS-CoV-2 突破性感染者 IgG 抗体水平对 PM_1 和 NO_2 的影响更为敏感(均 $P_{交互项}$<0.05)。

表 3　PM_1 和 NO_2 长期暴露对 SARS-COV-2 突破性感染者 IgG 抗体水平影响亚组分析
Table 3　Subgroup analysis of the effects of long-term exposure to PM_1 and NO_2 on IgG antibody levels among individuals with SARS-CoV-2 breakthrough infections

亚组	分类	NO_2		PM_1	
		IgG变化百分比/%	95%*CI*	IgG变化百分比/%	95%*CI*
性别	男性	−6.79	−17.68～4.10	−10.38	−20.75～−0.01
	女性	−14.90	−26.56～−3.24	−7.11	−17.95～3.73
年龄/岁	<20	−1.98	−13.97～10.01	−5.55	−17.36～6.25
	20～39	−10.16	−24.27～3.95	−8.60	−22.21～5.00
	40～59	−7.84	−24.01～8.33	−5.81	−20.41～8.78

续表 3
Table 3 Continued

亚组	分类	NO_2		PM_1	
		IgG变化百分比/%	95%*CI*	IgG变化百分比/%	95%*CI*
	≥60	−27.48	−51.44～−3.52	−19.09	−40.57～2.38
居住地	城市	−11.06	−21.27～−0.85	−10.36	−19.84～−0.88
	农村	−13.82	−27.32～−0.31	−11.91	−24.38～0.55
SARS-CoV-2感染暴露风险人群	低暴露风险	−15.66	−31.12～−0.20	−8.75	−22.74～5.25
	中高暴露风险	−9.42	−18.40～−0.45	−9.84	−18.41～−1.27
BMI	正常体重	−10.12	−19.94～−0.30	−8.91	−18.27～0.44
	超重	−9.84	−25.41～5.73	−10.29	−24.56～3.97
	肥胖	−35.30	−64.76～−5.83	−15.50	−43.28～12.29
吸烟情况	不吸烟	−6.44	−15.05～2.17	−6.35	−14.40～1.71
	吸烟	−23.01	−42.80～−3.22	−16.38	−35.23～2.46
基础疾病	无	−10.61	−18.92～−2.29	−10.42	−18.33～−2.51
	有	−12.12	−35.83～11.59	−0.45	−21.42～20.52
疫苗接种剂次/剂次	<3	−13.51	−23.28～−3.75	−10.17	−19.22～−1.12
	≥3	−4.24	−16.99～8.51	−4.39	−17.09～8.31
最后1次接种到感染的时间间隔/月	<12	−4.38	−13.17～4.40	−5.44	−13.85～2.98
	≥12	−35.61	−53.24～−17.98	−25.46	−41.32～−9.60
感染距调查的时间间隔/d	<50	196.00	−169.61～561.62	83.62	−269.62～436.86
	50～99	−11.03	−19.59～−2.46	−7.38	−15.45～0.69
	≥100	−9.57	−32.74～13.60	−24.45	−45.10～−3.79
长新型冠状病毒感染者	否	−11.30	−19.31～−3.30	−10.12	−17.66～−2.58
	是	−12.47	−94.98～70.03	46.95	−22.25～116.16
新型冠状病毒感染住院者情况	未住院	−10.34	−18.31～−2.36	−8.47	−15.98～−0.95
	住院	−100.07	−191.70～−8.45	−53.19	−126.41～20.02

注：模型均调整了性别、年龄、居住地、SARS-CoV-2感染暴露风险人群、BMI、吸烟情况、有无基础疾病、新型冠状病毒疫苗接种剂次、最后1次接种到感染的时间间隔、感染距调查时间间隔、是否为长新型冠状病毒感染者、新型冠状病毒感染住院情况、年均人口密度、年均温度和年均相对湿度等混杂因素。

2.6 敏感性分析（表 4） 在调整了性别、年龄、居住地、SARS-CoV-2 感染暴露风险人群、BMI、吸烟情况、有无基础疾病、新型冠状病毒疫苗接种剂次、最后 1 次接种到感染的时间间隔、感染距调查时间间隔、是否为长新型冠状病毒感染者、新型冠状病毒感染住院情况、年均人口密度、年均温度和年均相对湿度等混杂因素后，敏感性分析结果显示，2020—2021 年 PM_1 和 2020—2022 年 NO_2 平均空气污染物暴露与 IgG 抗体水平之间的关联差异仍有统计学意义，PM_1 和 NO_2 每增加 1 个 Q_R，IgG，抗体水平变化百分比分别为−2.60%（95%*CI*= −4.96%～−0.24%）和−3.25%（95%*CI*= −5.84%～−0.65%）。

表 4 2020—2022 年空气污染物暴露水平与 SARS-CoV-2 突破性感染者 IgG 抗体水平关系的敏感性分析
Table 4 Sensitivity analysis of the association between air pollution exposure (2020–2022) and IgG antibody levels among individuals with SARS-CoV-2 breakthrough infections

空气污染物	模型1		模型2		模型3		模型4	
	IgG抗体水平变化百分比/%	95%*CI*	IgG抗体水平变化百分比/%	95%*CI*	IgG抗体水平变化百分比/%	95%*CI*	IgG抗体水平变化百分比/%	95%*CI*
$PM_{2.5}$	−1.09	−2.06～−0.11	−0.77	−1.72～0.18	−0.87	−1.82～0.08	−0.45	−2.52～1.61
PM_{10}	−1.18	−2.09～−0.27	−0.83	−1.71～0.04	−0.92	−1.80～−0.04	−1.00	−2.81～0.81
PM_1	−1.97	−3.34～−0.60	−1.60	−2.96～−0.24	−1.75	−3.11～−0.39	−2.60	−4.96～−0.24
SO_2	0.84	−0.62～2.31	0.59	−0.79～1.98	0.54	−0.85～1.94	0.55	−0.87～1.98
NO_2	−1.96	−3.51～−0.42	−2.07	−3.66～−0.48	−2.37	−3.96～−0.78	−3.25	−5.84～−0.65
O_3	−1.06	−2.32～0.20	−0.66	−1.85～0.54	−0.74	−1.95～0.46	−0.22	−1.76～1.32
CO	−1.14	−2.05～−0.23	−0.84	−1.73～0.06	−0.94	−1.84～−0.05	−1.24	−2.89～0.40

注：模型1未调整混杂因素；模型2调整性别、年龄、居住地、SARS-CoV-2感染暴露风险人群、吸烟情况、有无基础疾病和BMI等混杂因素；模型3在模型2基础上继续调整新型冠状病毒疫苗接种剂次、最后1次接种到感染的时间间隔、感染距调查时间间隔、是否为长新型冠状病毒感染者和新型冠状病毒感染住院情况等混杂因素；模型4在模型3基础上继续调整其他环境暴露因素，包括年均温度、相对湿度和人口密度等混杂因素。除PM_1数据为2020—2021年平均暴露值外，其他空气污染物数据均为2020—2022年平均暴露值。

3 讨　论

有研究表明，空气污染物的暴露与 SARS-CoV-2 抗体反应之间存在关联。一项针对新型冠状病毒感染疫情早期医护人员的研究结果显示，在未接种疫苗的感染者中，长期暴露于较高水平的 NO_2 和 PM_{10} 与更强的 IgG 抗体反应呈正相关。NO_2 和 PM_{10} 每增加 1 μg/m^3，IgG 水平上升 2.4%（95%*CI*=1.1%～3.6%）和 7.4%（95%*CI*=2.5%～12.5%）[13]。另一项针对普通人群的研究表明，长期暴露于较高浓度的 $PM_{2.5}$ 和 NO_2 与未接种疫苗感染者的 IgG 抗体水平呈正相关[14]。然而，一项针对接种疫苗但尚未感染者普通人群的研究发现，长期暴露于较高水平的 NO_2、$PM_{2.5}$ 及其组分黑碳（black carbon, BC）与新型冠状病毒刺突蛋白特异性 IgG 抗体水平显著下降相关，每增加一个 Q_R，IgG 抗体水平可分别下降−7.3%（95%*CI*=−13.9%～−0.2%）、−9.9%（95%*CI*=−16.2%～−3.1%）和−10.0%（95%*CI*=−15.8%～−3.7%）[12]。另一项研究结果亦表明，$PM_{2.5}$、PM_{10}、SO_2、NO_2、O_3 及其混合暴露均与新型冠状病毒灭活疫苗所诱导的中和抗体滴度呈负相关[15]。本研究结果显示，在疫苗接种后发生 SARS-CoV-2 突破性感染的人群中，除 SO_2 和 O_3 外，其他 5 种污染物暴露与 IgG 抗体反应均呈负相关。在调整性别、年龄、居住地、SARS-CoV-2 感染暴露风险人群、BMI、吸烟情况、有无基础疾病、新型冠状病毒疫苗接种剂次、最后 1 次接种到感染的时间间隔、感染距调查时间间隔、是否为长新型冠状病毒感染者、新型冠状病毒感染者住院情况、年均人口密度、年均温度和年均相对湿度等混杂因素后，多元线性回归模型分析结果显示，PM_1 和 NO_2 每增加 1 个 Q_R，IgG 抗体水平变化百分比分别为−2.83%（95%*CI*=−5.22%～−0.45%）和−3.17%（95%*CI*=−5.71%～−0.63%），PM_1 和 NO_2 与 IgG 抗体水平呈负相关。与前述研究不同，本研究人群的免疫背景更为复杂，可能受疫苗接种与自然感染共同诱导的混合免疫反应的影响。现有研究多聚焦于单一免疫来源（如自然感染或疫苗接种）[12−15]，而混合免疫状态下抗体反应的形成机制可能更为复杂，对环境暴露的敏感性也可能不同。接种疫苗后再感染可能激活不同的免疫路径，如更强的 B 细胞记忆反应或 T 细胞介导反应，进而影响抗体水平的表达与持续时间[21]。空气污染物可能通过激活免疫炎症通路、破坏黏膜屏障或引发氧化应激影响疫苗的免疫反应[22]，这在混合免疫人群中可能表现出更强的抗干扰性或更高的个体变异性。此外，不同研究所采用的抗体检测指标也存在差异，部分研究检测总 IgG 或中和抗体滴度，而本研究主要关注针对 SARS-CoV-2 核蛋白和刺突蛋白复合抗原的 IgG 抗体水平，检测指标的不同也可能影响结果的可比性。由于目前尚缺乏关于空气污染物对 SARS-CoV-2 混合免疫反应的研究，因此，未来应进一步探讨空气污染物长期暴露在混合免疫背景下对突破性感染后免疫反应的影响。

进一步的多污染物分析结果显示，PM_1 和 NO_2 混合暴露后，IgG 抗体水平变化百分比为−1.49%（95%*CI*=−2.89%～−0.10%），其中 NO_2 的贡献占比较高（57.0%），提示 PM_1 和 NO_2 的混合暴露会显著降低 IgG 抗体水平，其中 NO_2 是导致 IgG 抗体水平下降的主要污染物。基于动物研究的证据表明，高浓度 NO_x 的暴露会增加氧化应激和炎症反应，进而损害免疫功能降低保护性抗体反应[23]。相比之下，PM_1 粒径更小、表面积更大、生物活性更强，能深入肺泡并进入血液循环，诱发系统性炎症，同时携带有毒物质，加剧氧化应激和免疫紊乱[24]。目前尚无 PM_1 与疫苗和/或自然感染诱导免疫反应的报道。本研究发现，其暴露水平与 IgG 抗体呈显著负相关，提示 PM_1 可能通过与 NO_2 协同或独立作用影响混合免疫状态下的抗体应答。因此，未来可进一步探索 PM_1 暴露在多种免疫背景下对抗体水平的影响。

亚组分析结果显示，年龄≥60 岁、吸烟和最后 1 次疫苗接种到感染时间间隔≥12 个月，SARS-CoV-2 突破性感染者 IgG 抗体水平对 PM_1 和 NO_2 的影响更为敏感，其 IgG 抗体水平低于其他人群（均 $P_{交互项}$<0.05），提示空气污染物长期暴露可能会削弱 SARS-CoV-2 突破性感染后的免疫反应，且这种影响在特定人群中表现更加明显。其中，老年人由于免疫衰退，空气污染对其免疫抑制效应更为明显[25−26]；吸烟者免疫功能受损，长期吸烟会削弱免疫系统而使其在空气污染暴露下更易受到影响[27]。此外，距最后 1 次疫苗接种≥12 个月者 IgG 抗体水平较低，则反映出疫苗接种后的免疫保护随着时间推移逐渐减弱，尤其在空气污染暴露下，这一趋势更为明显。研究表明，随着时间的推移，特异性抗体和记忆细胞的活性逐渐减弱，从而导致免疫保护力降低[28]，而空气污染物能通过氧化应激和炎症反应等机制进一步损害免疫细胞功能[29]。因此，未定期进行疫苗接种的个体在空气污染影响下可能面临更高的感染风险。

综上所述，长期暴露于空气污染物可能会削弱 SARS-CoV-2 突破性感染后的免疫反应，且老年人、吸烟者和未充分接种疫苗人群可能是空气污染物与 COVID-19 相关健康影响的敏感人群。因此，我国仍需对空气污染物严重地区采取防控措施，尤其是针对老年人等脆弱群体更应加以防控，从而为保障人群呼吸道疾病的健康提供有益支持。本研究的优势在于应用新型冠状病毒疫情

大流行后期我国疫情调查数据，通过以居住地址评估个体的空气污染暴露，并在分析中调整个体和环境层面的多个混杂因素，探讨空气污染物长期暴露对 SARS-CoV-2 突破性感染后抗体水平的影响。但仍存在一定的局限性：(1)SARS-CoV-2 感染的确诊依据为调查对象自报症状或自我报告的核酸/抗原检测结果，这可能引入诊断分类偏倚，从而影响感染识别的准确性；(2)本研究聚焦于接种疫苗后发生突破感染的社区人群，排除未接种者、未感染者和特殊职业群体，可能存在选择偏倚，限制了研究结果向其他人群的外推性；(3)本研究采用 2018—2022 年固定时间段的污染数据估算个体长期暴露，未能根据每名调查对象的实际感染时间或采样时间进行个性化暴露时窗评估，可能导致暴露错分，从而影响污染物与抗体反应之间的真实关联；(4)未考虑室内空气污染暴露(如家庭和办公场所环境)。现有研究表明，建筑通风等因素可能会影响空气污染暴露水平[30]。因此，忽略室内暴露可能导致个体实际暴露水平的低估或误差；(5)由于样本量的限制，吸烟变量仅按当前是否吸烟进行分类，未考虑吸烟量、吸烟年限和被动吸烟情况，可能影响结果的准确性；(6)由于 2020—2022 年新型冠状病毒疫情期间广泛佩戴口罩，可能导致人群空气污染暴露水平的高估。因此，未来研究应通过实验室检测提升感染识别的准确性，结合个体感染与采样时间及室内污染情况优化空气污染暴露评估，同时应进一步考虑口罩使用以及吸烟量、吸烟年限、被动吸烟等吸烟暴露相关混杂因素的影响，并扩大人群覆盖范围，从而更加准确地评估空气污染物长期暴露对人体免疫反应的影响。

数据可用性声明 本研究中使用的空气污染物浓度、气象指标和人口密度数据的引用和元数据均可从公开数据库下载(网站地址：https://weijing-rs.github.io/product.html；http://www.geodata.cn；https://landscan.ornl.gov)。本研究的 SARS-CoV-2 感染及抗体相关数据来源于对人类受试者的研究，涉及个人敏感信息。在进行研究之前，研究团队已按照国际伦理准则和国家相关法律法规的要求，向华中科技大学同济医学院临床研究伦理委员会提交了详细的研究方案并获批准。由于数据的敏感性以及保护参与者隐私的需要，无法公开提供原始数据。

参考文献

[1] Tan J, Bernatsky S, Lee J L F, et al. COVID-19 breakthrough infections in immune-mediated inflammatory diseases: data from the SUCCEED (safety and immunogenicity of COVID-19 vaccines in systemic autoimmune-mediated inflammatory diseases) study[J]. Vaccines, 2025, 13(2): 104.

[2] OurWorldinData.Coronavirus(COVID-19)vaccinations[EB/OL].(2024-08-12)[2024-12-10].https://ourworldindata.org/covid-vaccinations.

[3] Pan Y, Wang L, Feng Z M, et al. Characterisation of SARS-CoV-2 variants in Beijing during 2022: an epidemiological and phylogenetic analysis[J]. The Lancet, 2023, 401(10377): 664-672.

[4] Cohen L E, Spiro D J, Viboud C. Projecting the SARS-CoV-2 transition from pandemicity to endemicity: epidemiological and immunological considerations[J]. PLoS Pathogens, 2022, 18(6): e1010591.

[5] Hogan A B, Wu S L, Toor J, et al. Long-term vaccination strategies to mitigate the impact of SARS-CoV-2 transmission: a modelling study[J]. PLoS Medicine, 2023, 20(11): e1004195.

[6] 闫小龙, 张眉, 丁玉松, 等. SARS-CoV-2 与流感病毒合并感染对患者预后影响 meta 分析 [J]. 中国公共卫生, 2023, 39(12): 1563-1571.

[7] Monoson A, Schott E, Ard K, et al. Air pollution and respiratory infections: the past, present, and future[J]. Toxicological Sciences, 2023, 192(1): 3-14.

[8] Tuazon J A, Kilburg-Basnyat B, Oldfield L M, et al. Emerging insights into the impact of air pollution on immune-mediated asthma pathogenesis[J]. Current Allergy and Asthma Reports, 2022, 22(7): 77-92.

[9] 杜冰倩, 任志强, 陈沛安, 等. 北京周边地区空气污染物与人群系统免疫炎症关系 [J]. 中国公共卫生, 2024, 40(11): 1336-1340.

[10] Houweling L, Maitland-Van der Zee A H, Holtjer J C S, et al. The effect of the urban exposome on COVID-19 health outcomes: a systematic review and meta-analysis[J]. Environmental Research, 2024, 240: 117351.

[11] Yu K X, Zhang Q L, Wei Y H, et al. Global association between air pollution and COVID-19 mortality: a systematic review and meta-analysis[J]. Science of the Total Environment, 2024, 906: 167542.

[12] Kogevinas M, Karachaliou M, Espinosa A, et al. Long-term exposure to air pollution and COVID-19 vaccine antibody response in a general population cohort (COVICAT study, catalonia)[J]. Environmental Health Perspectives, 2023, 131(4): 047001.

[13] Fedrizzi L, Carugno M, Consonni D, et al. Air pollution exposure, SARS-CoV-2 infection, and immune response in a cohort of healthcare workers of a large university hospital in Milan, Italy[J]. Environmental Research, 2023, 236: 116755.

[14] Kogevinas M, Castaño-Vinyals G, Karachaliou M, et al. Ambient air pollution in relation to SARS-CoV-2 infection, antibody response, and COVID-19 disease: a cohort study in Catalonia, Spain (COVICAT study)[J]. Environmental Health Perspectives, 2021, 129(11): 117003.

[15] Zhang S C, Chen S, Xiao G J, et al. The associations between air pollutant exposure and neutralizing antibody titers of an inactivated SARS-CoV-2 vaccine[J]. Environmental Science and Pollution Research, 2022, 29(9): 13720-13728.

[16] Centers for Disease Control and Prevention. National health interview survey: adult tobacco use information[EB/OL]. (2019-11-27)[2025-05-10].https://archive.cdc.gov/#/details?url=https://www.cdc.gov/nchs/nhis/tobacco.htm.

[17] World Health Organization. Post COVID-19 condition (long COVID) [EB/OL]. (2025-02-26)[2025-05-10]. https://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/post-covid-19-condition-(long-covid).

[18] 国家卫生健康委办公厅. 体重管理指导原则 (2024 版)[EB/OL]. (2024-12-05)[2025-05-10].http://www.nhc.gov.cn/ylyjs/zcwj/202412/75cb79c171c94def9e768193e65484f7/files/1736390749000_59785.pdf.

[19] Agarwal D, Patil R, Roy S, et al. Seroprevalence of SARS-CoV-2 specific immunoglobin G antibodies in rural population of western Maharashtra, India[J]. Journal of Global Health, 2023, 13: 06011.

[20] 王格格, 谢元礼, 杨雪雯, 等. 2017—2022 年陕西省大气污染物变化特征及溯源分析——以 $PM_{2.5}$ 和 O_3 为例 [J]. 环境科学学报, 2025, 45(4): 276-292.

[21] Guo L, Zhang Q, Gu X Y, et al. Durability and cross-reactive immune memory to SARS-CoV-2 in individuals 2 years after recovery from COVID-19: a longitudinal cohort study[J]. The Lancet Microbe, 2024, 5(1): e24-e33.

[22] Protano C, Valeriani F, Vitale K, et al. Exposure to pollutants and vaccines′ effectiveness: a systematic review[J]. Vaccines, 2024, 12(11): 1252.

[23] Papi S, Ahmadizar F, Hasanvand A. The role of nitric oxide in inflammation and oxidative stress[J]. Immunopathologia Persa, 2019, 5(1): e08.

[24] Seifi M, Rastkari N, Hassanvand M S, et al. Investigating the relationship between particulate matter and inflammatory biomarkers of exhaled breath condensate and blood in healthy young adults[J]. Scientific Reports, 2021, 11(1): 12922.

[25] Glencross D A, Ho T R, Camiña N, et al. Air pollution and its effects on the immune system[J]. Free Radical Biology and Medicine, 2020, 151: 56-68.

[26] Jiang G Z, Zou Y S, Zhao D Y, et al. Optimising vaccine immunogenicity in ageing populations: key strategies[J]. The Lancet Infectious Diseases, 2025, 25(1): e23-e33.

[27] Saint-André V, Charbit B, Biton A, et al. Smoking changes adaptive immunity with persistent effects[J]. Nature, 2024, 626(8000): 827-835.

[28] Bar-On Y M, Goldberg Y, Mandel M, et al. Protection of BNT162b2 vaccine booster against COVID-19 in Israel[J]. The New England Journal of Medicine, 2021, 385(15): 1393-1400.

[29] Kelly F J, Fussell J C. Linking ambient particulate matter pollution effects with oxidative biology and immune responses[J]. Annals of the New York Academy of Sciences, 2015, 1340(1): 84-94.

[30] Mannan M, Al-Ghamdi S G. Indoor air quality in buildings: a comprehensive review on the factors influencing air pollution in residential and commercial structure[J]. International Journal of Environmental Research and Public Health, 2021, 18(6): 3276.