

刘宏,凌子旭,张净,等. SARS-CoV-2 奥密克戎变异株的研究进展 [J]. 中国比较医学杂志, 2022, 32(6): 122-127.

Liu H, Ling ZX, Zhang J, et al. Research progress on the SARS-CoV-2 Omicron mutant [J]. Chin J Comp Med, 2022, 32(6): 122-127.

doi: 10.3969/j.issn.1671-7856.2022.06.019

SARS-CoV-2 奥密克戎变异株的研究进展

刘宏¹, 凌子旭², 张净², 李思雨², 白天科², 李剑^{3*}

(1. 河北医科大学第二医院, 石家庄 050000; 2. 河北医科大学临床学院, 石家庄 050031;
3. 河北医科大学基础医学院, 石家庄 050017)

【摘要】 严重急性呼吸道综合征冠状病毒 2 (SARS-CoV-2) 的新变异株奥密克戎 (Omicron, B. 1. 1. 529) 因其传染性强和对疫苗的逃逸突变在世界各地引起了广泛关注。SARS-CoV-2 变异株的易感染性和抗体抗性主要由病毒刺突(S)蛋白受体结合域(RBD)上的突变决定。然而,对奥密克戎变异株的完整实验评估可能需要数周甚至数月才能完成。在此,研究人员将对奥密克戎株的传染性、疫苗策略以及血清抗体中和活性等方面进行分析,以期为尽快科学了解奥密克戎变异株的关键特性,提早制定长远对策提供思路。

【关键词】 奥密克戎株; SARS-CoV-2; 新型冠状病毒肺炎; 变异株

【中图分类号】 R-33 **【文献标识码】** A **【文章编号】** 1671-7856 (2022) 06-0122-06

Research progress on the SARS-CoV-2 Omicron mutant

LIU Hong¹, LING Zixu², ZHANG Jing², LI Siyu², BAI Tianke², LI Jian^{3*}

(1. the Second Hospital of Hebei Medical University, Shijiazhuang 050000, China. 2. Clinical College of Hebei Medical University, Shijiazhuang 050031. 3. Basic Medicine College of Hebei Medical University, Shijiazhuang 050017)

【Abstract】 The latest severe acute respiratory syndrome coronavirus 2 (SARS-CoV-2) variant Omicron (B. 1. 1. 529) has incited panic responses around the world owing to its higher level of contagiousness and vaccine-escape mutations. The susceptibility of potential hosts to the SARS-CoV-2 mutant and the antibody resistance of this virus are determined mainly by the mutation in the receptor-binding domain (RBD) of its spike (S) protein. However, a complete experimental evaluation of Omicron may take weeks or even months. Here, we analyze the infectivity, vaccine strategy, and serum antibody neutralization activity of Omicron, the result of which are expected to provide a basis for scientifically understanding the key characteristics of the Omicron mutant as soon as possible and for formulating appropriate long-term countermeasures against SARS-CoV-2.

【Keywords】 Omicron; SARS-CoV-2; COVID-19; variant

2021年11月26日世界卫生组织(WHO)将新型严重急性呼吸道综合征冠状病毒(SARS-CoV-2)变异株B. 1. 1. 529命名为奥密克戎(Omicron)——一种需要高度关注的变异株(variant of concern,

VOC)^[1-2]。不论是病毒感染或疫苗接种产生抗体的主要靶标都是 SARS-CoV-2 的刺突(spike, S)蛋白^[3],在S蛋白上有5个突变位点的德尔塔(Delta)突变株已经造成了全球范围的传播^[4],而奥密克戎

【基金项目】 河北省自然科学基金(C2021206004);河北省高等学校科学技术研究项目(QN2021098);河北省中医药管理局科研计划项目(2021118);河北省大学生创新性实验计划项目(CXSY2020002);河北医科大学“春雨计划”项目(CYCZ2021002)。

【作者简介】 刘宏(1982—),女,硕士,研究方向:感染性疾病研究。E-mail:liuyx14@163.com

【通信作者】 李剑(1982—),女,副教授,博士,硕士生导师,研究方向:病原生物学研究。E-mail:834036516@qq.com

株在 S 蛋白上的突变位点高达 30 余个^[5], 因此奥密戎变异株的出现, 在世界范围内按下了“紧急按钮”, 许多国家都颁布了旅行限制令, 以防止奥密戎株的迅速蔓延。

计算机分析表明, 奥密戎株的感染性可能比原病毒高 10 倍以上, 大约是德尔塔株的 2 倍。根据 NICD (south Africa's national institute for communicable diseases) 的数据, 德尔塔株是南非 8 月、9 月和 10 月的主要流行毒株。序列分析显示德尔塔株在 11 月仅占 23% (72/312), 而 73% (228/312) 是奥密戎株。从 11 月 30 日到 12 月 3 日, 南非确诊的奥密戎变异株感染病例从 4373 例增加到 16055 例^[6]。这些数据表明, 奥密戎株已经成为南非的主要流行毒株, 并在南非引发新一波疫情。在其他国家, 奥密戎毒株也展现了更快、更广的传播特点。截至 2021 年 1 月 20 日, 全球共有百余个国家报道了超过 190000 例奥密戎确诊病例^[7]。奥密戎变异株正在逐渐取代德尔塔株, 成为多数国家的主要流行毒株^[8]。本文将分析奥密戎变异株的传染性、疫苗策略和血清中和抗体活性等特点, 以期为今后新冠疫情的防控工作提供参考依据。

1 奥密戎变异株的进化来源及传染性

新冠病毒变异株奥密戎 (B. 1. 1. 529) 最早于 2021 年 11 月初在非洲博茨瓦纳的一名实验室确诊病例中发现^[1], 在 2021 年 11 月 24 日于南非等地报道, 仅仅 2 d 该毒株就被世界卫生组织判定为“需要高度关注的变异株 (VOC)”。截至 2021 年 12 月 22 日, 全球 110 个国家和地区已经发现感染奥密戎变异株的确诊病例^[2], 且该变异株的传染速度明显快于德尔塔毒株^[9-10]。在南非出现奥密戎变异株的地区, SARS-CoV-2 检测呈阳性的病例相对增加, 为此当地流行病学家正着力研究其混杂因素。目前, 与南非旅行史有关的奥密戎株阳性病例几乎遍布全球, 但在美国^[11] 或欧洲^[12] 的个别病例却没有南非的旅行史。

在病毒的生物学特征中, 我们对可以促进其增殖的特征知之甚少。研究发现, SARS-CoV-2 奥密戎变异株具备 32 个位点的基因突变, 这些基因突变会导致病毒刺突的氨基酸序列发生变化, 其中有 15 个突变位点位于受体结合域 (receptor-binding domain, RBD), 而 RBD 正是 ACE-2 受体介导的病毒

-细胞相互作用的关键位置^[13-14]。由于自然选择, 病毒通过突变来增强 ACE2-RBD 亲和力, 或通过突变逃避抗体, 进而增强其在 RBD 的进化优势^[15]。据报道, 人们已经试图通过奥密戎变异株刺突的基因序列推断病毒的传播速率。有数据显示, 有一组突变出现在 S1-S2 弗林蛋白酶切割位点, 这可能会增强病毒的传染性。此外, RBD 中的突变组合将导致奥密戎变异株与人类 ACE2 产生高度亲和力^[10]。今后这些假设仍需要体外研究的佐证。如果奥密戎株具备高感染性的特点, 它将有可能取代德尔塔株成为主要的流行变异株。

2 奥密戎变异株的检测方法

在检测新冠病毒的过程中, 除了使用 Thermo Fischer TaqPath 时观测到的一个特异性 S 基因靶向失效 (specific S-gene target failure, SGTF) 外^[16], Real-time PCR 测试 (NAAT 测试) 的结果并没有受到奥密戎基因变异的影响^[17], 这是由于新变异株与先前检测的阿尔法 (Alpha) 变异株一样具有病毒刺突基因序列 69~70 位点的基因缺失^[18]。所以这也提示了针对 SARS-CoV-2 的检测至少需要测试两个不同的基因组区域, 以防止由于其中一个目标区域发生变异而导致的假阴性结果。

变异筛选是检测和防止一种新的 VOC 扩散的最快方法。所以与检测阿尔法变异株类似, 目前 SGTF 可以作为疑似奥密戎变异株感染的检测指标^[16]。根据这些病毒之间刺突基因序列的差异, 有针对性地检测某变异株特异性的突变序列, 可以揭示德尔塔或奥密戎变异株的存在^[19]。截至目前, 人们已经实现了对于一些突变株的特异性检测, 例如检测 E484K/Q、L452R、N501Y 等, 从而可以快速完成对奥密戎株的筛选。此外, 对所有可疑感染者进行病毒全基因测序, 对于在全球范围监测这一新变种至关重要。该工作是通过在数据库 (如 GISAID) 上收集、比对序列来实现的^[20]。这种监测还可能观察到新出现的病毒进化株或亚系。

在检测新冠病毒抗原时, 为了避免因刺突蛋白变异而导致的假阴性结果, 多数实验室是开展基于核衣壳 (nucleocapsid, N) 抗原的快速试验。需要注意的是, 人们已经在奥密戎株核衣壳序列上检测到了一些突变位点, 而目前尚不清楚这些突变是否会对快速检测新冠病毒造成影响。总体而言, 抗原试验不如 Real-time PCR 试验敏感^[21]。通常, 在高

度怀疑感染的情况下,抗原试验的阴性结果必须通过 Real-time PCR 试验再次确认。所以在疑似奥密戎变异株感染时(如根据旅行史或接触史)建议首选 Real-time PCR 检测。

3 预防奥密戎的疫苗策略与血清中和抗体活性分析

3.1 疫苗策略

疫苗接种已被证明是预防和控制新冠病毒感染的最有效手段。目前已经有四种疫苗,即病毒灭活疫苗、病毒载体疫苗、DNA/RNA 疫苗和蛋白疫苗^[22]。这些疫苗主要针对刺突蛋白^[23]。然而奥密戎变异株出现的 32 个氨基酸的变化,包括 3 个小的基因缺失和 1 个小的基因插入,可能会极大地提高其逃避当前疫苗的能力。

一种人工智能(AI)模型已经对 SARS-CoV-2 进行过数万次数实验数据分析^[24],该模型显示奥密戎株的传染性可能是原始病毒的十倍以上,或者是德尔塔变异株的两倍左右。研究者通过对 132 个抗体-RBD 复合物的三维(3D)结构进行分析,揭示了奥密戎逃避当前疫苗免疫的可能性是德尔塔变异株的两倍。因此,美国食品和药品管理局(FDA)批准的 Eli Lilly 公司单克隆抗体(monoclonal antibody, MAbs)的作用效果可能会严重受损。奥密戎株也可能降低 Celltrion 和 Rockefeller 大学单克隆抗体的效力。然而,它对 Regeneron 单克隆抗体“鸡尾酒”的影响甚微^[24]。

由于现在已证实疫苗诱导的抗病毒免疫会随时间的推移逐渐下降^[25],因此无论正在流行哪种变异株,目前最重要的是进行加强免疫接种,以应对持续存在且可能倍速增加的病例^[26]。因为氨基酸发生改变的位点已经涵盖了参与免疫逃逸的位置,如 E484(E484A 代表奥密戎变异株,E484K 代表贝塔和伽马变异株),所以奥密戎变异株潜在的免疫逃逸现象,可能与该变异株的刺突序列突变频率较高有关^[27]。到目前为止,人们尚未对奥密戎株刺突序列中所有突变位点的组合或协同作用进行研究,所以这些突变对免疫逃逸的影响仍有待确定。多数制药公司已经开始评估疫苗对这种新变种的效力(如莫德纳、辉瑞和阿斯利康),其中一些公司的实验室表示,他们可以根据需要调整疫苗设计方案。

另一个关键问题是,异种疫苗能否对新变种产生有效的保护力。所以,对感染不同 SARS-CoV-2

变异株的患者,以及接种不同疫苗(包括异源疫苗)人群的血清进行体外中和试验时,必须同时检测奥密戎变异株。由于细胞免疫直接针对不同的病毒刺突表位,所以我们可以认为病毒进化对细胞免疫的影响可能不如体液免疫那么大。目前有目共睹的是 COVID-19 疫苗能降低感染率,并且对预防重症 COVID-19 有很好的效果。

2022 年 4 月 26 日,中国国家药品监督管理局正式批准了科兴控股生物、国药集团中国生物基于奥密戎变异株研制的新冠病毒灭活疫苗进入临床研究,用以评价新冠病毒变异株疫苗在各类人群中的安全性和免疫原性^[28]。2022 年 5 月 1 日下午,由国药集团中国生物北京生物制品研究所研发的奥密戎变异株新冠病毒灭活疫苗临床研究,正式在浙江省杭州市完成第一剂接种,这也是全球首支针对奥密戎变异株进入临床试验的新冠病毒灭活疫苗^[29]。

3.2 血清中和抗体活性分析

目前有 5 种需要高度关注的新冠病毒变异株(Alpha、Beta、Gamma、Delta、Omicron),另外还有 2 种待观察的变异株(Lambda、Mu)。人类对新冠病毒的免疫反应因人而异^[30]。王佑春团队利用假病毒技术,设计构建了 SARS-CoV-2 变异株奥密戎的假病毒,对 28 份恢复期患者的血清样品进行了中和抗体检测,并与其他 VOCs(Alpha、Beta、Gamma、Delta)和 VOIs(Lambda、Mu)毒株进行了比较^[31],结果表明这些恢复期血清对奥密戎株的平均中和活性 ED50 降低约 8.4 倍,而对其他 VOCs 和 VOIs 假病毒的中和活性仅降低约 1.2~4.5 倍。而且血清中和抗体水平不同,对奥密戎株的中和活性降低倍数也不同。这一体外假病毒研究结果表明奥密戎株能显著逃逸新冠病毒既往感染引起的免疫保护,逃逸效果远超其它 VOC 和 VOI 变异株。

此外,新冠康复者、接种两剂新冠疫苗、接种 3 剂新冠疫苗、新冠康复者接种两剂新冠疫苗、新冠康复者接种 3 剂疫苗等人群产生的抗体对奥密戎变异株的中和活性可能存在差异。了解不同群体的血清对奥密戎株的中和活性和结合能力,对于评估疫苗对新冠轻症患者、重症患者的保护水平至关重要。Carreño 等^[32]收集了不同免疫状态人群的血清 85 份,其中包括:新冠康复者、接种两剂 BNT162b2(辉瑞 mRNA 疫苗)、接种两剂 mRNA-1273(莫德纳 mRNA 疫苗)、接种 3 剂 BNT162b2(辉

瑞 mRNA 疫苗)、接种 3 剂 mRNA-1273 (莫德纳 mRNA 疫苗)、新冠康复者接种两剂 BNT162b2、新冠康复者接种两剂 mRNA-1273、接受 3 剂 BNT162b2 的人群。通过体外试验评估对野生株、贝塔株 (Beta, B. 1. 351)、奥密克戎株的中和活性和结合能力差异。研究发现,新冠康复者的血清标本对野生株和贝塔株的中和活性普遍较低,对奥密克戎株的中和活性降低超过 11.1 倍;对于接种两剂 BNT162b2 和 mRNA-1273 疫苗的样本,对奥密克戎株的中和活性分别降低了 23 倍和 42 倍,但大多数个体还是保留了低水平但可检测到的中和抗体活性;与仅接种两针疫苗的个体相比,接种疫苗加强针的个体血清对奥密克戎株的中和抗体活性明显升高。接种两针 BNT162b2、两针 mRNA-1272 或 3 针 BNT162b2 疫苗的新冠康复者血清都保持了相对稳定的中和活性。这些数据都证明接种疫苗对新冠康复者同样具有保护意义。

总体来讲,虽然中和抗体滴度明显下降,但总抗体滴度水平变化较小,对奥密克戎株仍有较好的结合力。各组人群血清对奥密克戎变异株的 RBD 结合能力下降 2.4 倍、NTD 结合能力下降 1.4 倍、S 蛋白结合能力下降 5.2 倍。这进一步说明新冠变异株逃逸的很可能是中和抗体。这些数据阐释了新冠康复者仍需接种疫苗的意义,以及接种第三针(加强针)对提升中和抗体水平的重要作用。但由于样本量有限,疫苗对变异株的保护作用究竟如何、能持续多长时间等问题还需进一步探讨。

4 奥密克戎变异株的治疗方案

对流行病学监测数据的回顾性分析表明,奥密克戎突变株可能会增加原发感染后再次感染的风险^[33]。这一结果是通过通过对实验室确认的 2796982 例 SARS-CoV-2 感染者中 35670 例疑似再感染病例的监测数据得出的^[34],它表明奥密克戎变异株具有逃避先前免疫记忆的能力。因为在研究期间,南非的疫苗接种率非常低,所以该结果不适用于疫苗研究。在每个新的变异体中,都有可能出现 COVID-19 的严重性增加或减少的情况。所以,有太多的混杂因素使人们目前无法将南非的奥密克戎株感染者与其他变异株感染者进行比较。事实上,COVID-19 的严重程度和死亡率在很大程度上取决于疫苗接种率、人口特征(包括年龄、社会经济水平或合并症)、医疗管理水平以及导致卫生系统饱和的同时

病例数等多种因素^[34]。所以,在深入调查临床病例的严重程度时,对以上这些影响因素进行尽可能多的控制是至关重要的。

感染奥密克戎变异株确诊病例的治疗方案预计不会随着病毒变异而出现较大改变。与皮质类固醇相关的氧疗可能仍然是主要的治疗手段^[35]。在最严重的病例中,如 IL-6 抑制剂(托西利珠单抗)^[36]或 JAK 抑制剂(巴利西替尼)^[37]等靶向抗炎药,可能会发挥作用。

4.1 单克隆抗体

新冠病毒的单克隆抗体 (MAbs) 是较有效的抗病毒药物。现在一些国家无论是在感染前预防还是感染后治疗,尤其是对于新冠肺炎重症患者,都推荐使用 MAbs。这些疗法中使用的大多数单克隆抗体,都是针对 SARS-CoV-2 刺突蛋白的 RBD,而该蛋白在奥密克戎变异株出现了多处突变。目前科研人员已经探究了每个单一突变对单克隆抗体效力的影响,并通过体外实验证实几种突变的组合会使假病毒对单克隆抗体产生耐药性^[38]。在体内实验中,我们可以通过抗体的效价预测奥密克戎变异株对单克隆抗体的敏感性^[39]。针对奥密克戎单突变体的数据初步表明,VIR-7831(索曲单抗)和 VIR-7832 可能仍具备抵抗病毒的活性。此外,目前关于 Casirivimab/Imdevimab 的数据鲜有报道^[40];由于人们已经证明 Bamlanivimab/Etesevimab 对德尔塔株疗效甚微^[41],所以预计它们也不会对奥密克戎株有明显效果。当然,这需要结合变异株的中和试验来得出结论。

4.2 直接抗病毒药物

关于口服药抗病毒疗法,人们发现目前有两种药物可能对 SARS-CoV-2 发挥有限的疗效,它们是抑制 SARS-CoV-2 复制的核糖核苷类似物^[42]和蛋白酶抑制剂^[43]。由于新冠病毒的两个非结构基因 (NSP14 和 NSP5) 分别编码两种蛋白酶,而基因突变仅会出现在这些基因的某一个位点,所以这两种酶不会同时受到突变的影响,这在一定程度上保证了作为蛋白酶抑制剂的口服抗病毒药不易脱靶,但目前这两种药物的效力在感染奥密克戎变异株的病例中仍未得到证实。

5 总结与展望

SARS-CoV-2 的突变是一个连续的过程,会导致多种变异株的出现。高度关注变异株是造成严重

感染背后的原因,这种感染会随着新变种奥密克戎的出现而持续下去。尽管最新变异株的传染性、流行率和致病机制仍不得而知,但涉及这些方面的科研工作仍需持续跟进,以获得有关奥密克戎变异株的每一个细节,从而提出有效的方法来防止即将到来的病例数量激增。奥密克戎变异株的出现实际上增强了全球对疫苗接种重要性的认知。因为病毒会在非疫苗接种人群中自由传播,会直接导致新冠肺炎重症及死亡病例数攀升;其次,病毒的基因变异会迅速积累起来,从而提升病毒的传染性和传播速度,甚至在全球引发新毒株的致命浪潮。

目前关于奥密克戎变异株的研究正在继续。以往关于阿尔法和德尔塔变异株的研究经验使我们相信,只有长时间的严密监测才能为我们提供更多关于这种新变种的信息,例如它引起疾病的传播特点、疫苗效力和严重性等。我们已经可以肯定,科学的防疫措施和疫苗接种仍将是遏制新毒株传播和防止出现新冠肺炎重症和死亡病例的关键因素。

参考文献:

- [1] World Health Organization. Classification of Omicron (B. 1. 1. 529): SARS-CoV-2 variant of concern [R]. Geneva: WHO, 2021.
- [2] World Health Organization. Enhancing readiness for Omicron (B. 1. 1. 529): technical brief and priority actions for memberstates [R]. Geneva: WHO, 2021.
- [3] Qu XX, Hao P, Song XJ, et al. Identification of two critical amino acid residues of the severe acute respiratory syndrome coronavirus spike protein for its variation in zoonotic tropism transition via a double substitution strategy [J]. *J Biol Chem*, 2005, 280(33): 29588-29595.
- [4] Tian D, Sun Y, Zhou J, et al. The global epidemic of the SARS-CoV-2 Delta variant, key spike mutations and immune escape [J]. *Front Immunol*, 2021, 12: 751778.
- [5] Global Initiative of Sharing All Influenza Data. 3D structure of spike with amino acid changes [R]. Germany: GISAID, 2021.
- [6] Zwelini M. Latest confirmed cases of COVID-19 in south Africa [EB/OL]. [2021-12-4]. <https://www.nicd.ac.za/latest-confirmed-cases-of-covid-19-in-south-africa/>.
- [7] European Centre for Disease Prevention and Control. Weekly epidemiological update: Omicron variant of concern (VOC-week 2 (data as of 20 January 2022) EU/EEA [R]. Sweden: ECDC, 2022.
- [8] Tian D, Sun Y, Xu H, et al. The emergence and epidemic characteristics of the highlymutated SARS-CoV-2 Omicron variant [J]. *J Med Virol*, 2022, 94(6): 2376-2383.
- [9] Callaway E. Heavily mutated Omicron variant puts scientists on alert [J]. *Nature*, 2021, 600(7887): 21.
- [10] Kumar S, Thambiraja TS, Karuppanan K, et al. Omicron and Delta variant of SARS-CoV-2: A comparative computational study of spike protein [J]. *J Med Virol*, 2021, 94(4): 1641-1649.
- [11] Centers for disease control and prevention. Coronavirus disease 2019 (COVID-19) [R]. America: CDC, 2021.
- [12] Epidemiological update: Omicron variant of concern (VOC)-data as of 4 December 2021 [R]. Sweden: ECDC, 2021.
- [13] Xiao X, Chakraborti S, Dimitrov AS, et al. The SARS-CoV S glycoprotein: expression and functional characterization [J]. *Biochem Biophys Res Commun*, 2003, 312(4): 1159-1164.
- [14] Dimitrov DS. The secret life of ACE2 as a receptor for the SARS virus [J]. *Cell*, 2003, 115(6): 652-653.
- [15] Wang R, Chen J, Hozumi Y, et al. Emerging vaccine-breakthrough SARS-CoV-2 variants [J]. *ACS Infect Dis*, 2022, 8(3): 546-556.
- [16] Li A, Maier A, Carter M, et al. Omicron and S-Gene target failure cases in the highest COVID-19 case rate region in Canada - December 2021 [J]. *J Med Virol*, 2021, 94(5): 1784-1786.
- [17] Lan L, Xu D, Ye G, et al. Positive RT-PCR test results in patients recovered from COVID-19 [J]. *JAMA*, 2020, 323(15): 1502-1503.
- [18] Miguères M, Lhomme S, Tremeaux P, et al. Evaluation of two RT-PCR screening assays for identifying SARS-CoV-2 variants [J]. *J Clin Virol*, 2021, 143: 104969.
- [19] Majumdar S, Sarkar R. Mutational and phylogenetic analyses of the two lineages of the Omicron variant [J]. *J Med Virol*, 2021, 94(5): 1777-1779.
- [20] Ito K, Piantham C, Nishiura H. Relative instantaneous reproduction number of Omicron SARS-CoV-2 variant with respect to the Delta variant in Denmark [J]. *J Med Virol*, 2021, 94(5): 2265-2268.
- [21] Dinnes J, Deeks JJ, Berhane S, et al. Rapid, point-of-care antigen and molecular-based tests for diagnosis of SARS-CoV-2 infection [J]. *Cochrane Database Syst Rev*, 2021, 3(3): CD013705.
- [22] Callaway E. The race for coronavirus vaccines: a graphical guide [J]. *Nature*, 2020, 580(7805): 576-577.
- [23] Dai L, Gao GF. Viral targets for vaccines against COVID-19 [J]. *Nat Rev Immunol*, 2021, 21(2): 73-82.
- [24] Chen J, Wang R, Gilby NB, et al. Omicron (B. 1. 1. 529): Infectivity, vaccine breakthrough, and antibody resistance [J]. *J Chem Inf Model*, 2022, 62(2): 412-422.
- [25] Goldberg Y, Mandel M, Bar-On YM, et al. Waning immunity after the BNT162b2 vaccine in israel [J]. *N Engl J Med*, 2021, 385(24): e85.
- [26] Kherabi Y, Fiolet T, Rozencwajg S, et al. COVID-19 vaccine boosters: What do we know so far? [J]. *Anaesth Crit Care Pain Med*, 2021, 40(6): 100959.
- [27] Gong SY, Chatterjee D, Richard J, et al. Contribution of single mutations to selected SARS-CoV-2 emerging variants spike

- antigenicity [J]. *Virology*, 2021, 563: 134–145.
- [28] 季媛媛. 国产奥密克戎变异株疫苗接连获批临床力筑“免疫屏障”遏阻隐匿传播 [N]. 21 世纪经济报道, 2022-04-27 (12).
- [29] 詹媛. 奥密克戎新冠病毒灭活疫苗临床研究加速 [N]. 光明日报, 2022-05-21 (3).
- [30] Garcia-Beltran WF, Lam EC, St Denis K, et al. Multiple SARS-CoV-2 variants escape neutralization by vaccine-induced humoral immunity [J]. *Cell*, 2021, 184(9): 2372–2383.
- [31] Zhang L, Li Q, Liang Z, et al. The significant immune escape of pseudotyped SARS-CoV-2 variant Omicron [J]. *Emerg Microbes Infect*, 2022, 11(1): 1–5.
- [32] Carreño JM, Alshammery H, Tcheou J, et al. Activity of convalescent and vaccine serum against SARS-CoV-2 Omicron [J]. *Nature*, 2021, 602(7898): 682–688.
- [33] Kupferschmidt K, Vogel G. How bad is Omicron? Some clues are emerging [J]. *Science*, 2021, 374(6573): 1304–1305.
- [34] Marina K, Martin M. How comparable is COVID-19 mortality across countries? [J]. *Eurohealth*, 2020, 26(2): 45–50.
- [35] van Paassen J, Vos JS, Hoekstra EM, et al. Corticosteroid use in COVID-19 patients: a systematic review and meta-analysis on clinical outcomes [J]. *Crit Care*, 2020, 24(1): 696.
- [36] Tleyjeh IM, Kashour Z, Damraj M, et al. Efficacy and safety of tocilizumab in COVID-19 patients: a living systematic review and meta-analysis [J]. *Clin Microbiol Infect*, 2021, 27(2): 215–227.
- [37] Kalil AC, Patterson TF, Mehta AK, et al. Baricitinib plus remdesivir for hospitalized adults with Covid-19 [J]. *N Engl J Med*, 2021, 384(9): 795–807.
- [38] Schmidt F, Weisblum Y, Rutkowska M, et al. High genetic barrier to SARS-CoV-2 polyclonal neutralizing antibody escape [J]. *Nature*, 2021, 600(7889): 512–516.
- [39] Barnes CO, Jette CA, Abernathy ME, et al. SARS-CoV-2 neutralizing antibody structures inform therapeutic strategies [J]. *Nature*, 2020, 588(7839): 682–687.
- [40] An EUA for casirivimab and imdevimab for COVID-19 [J]. *Med Lett Drugs Ther*, 2020, 62(1614): 201–202.
- [41] Gottlieb RL, Nirula A, Chen P, et al. Effect of bamlanivimab as monotherapy or in combination with etesevimab on viral load in patients with mild to moderate COVID-19: a randomized clinical trial [J]. *JAMA*, 2021, 325(7): 632–644.
- [42] Sheahan TP, Sims AC, Zhou S, et al. An orally bioavailable broad-spectrum antiviral inhibits SARS-CoV-2 in human airway epithelial cell cultures and multiple coronaviruses in mice [J]. *Sci Transl Med*, 2020, 12(541): eabb5883.
- [43] Hoffmann M, Kleine-Weber H, Schroeder S, et al. SARS-CoV-2 cell entry depends on ACE2 and TMPRSS2 and is blocked by a clinically proven protease inhibitor [J]. *Cell*, 2020, 181(2): 271–280.

[收稿日期]2022-01-11