

新冠病毒 Omicron 变异毒株的研究进展与展望

蔡雨豪^{1,2}, 张婷婷^{1,3*}, 程扬健^{1,3*}

(1. 福州大学 先进制造学院, 中国福建 泉州 362251; 2. 福州大学 海洋学院, 中国福建 泉州 362251; 3. 晋江市福大科技园发展中心, 中国福建 泉州 362251)

摘要: 引发新型冠状病毒感染(corona virus disease 2019, COVID-19)的严重急性呼吸综合征冠状病毒 2 (severe acute respiratory syndrome coronavirus 2, SARS-CoV-2)已经在全世界大规模传播了 3 年, 并衍生出许多变异毒株。目前, 在全球造成大规模传播的 Omicron 变异毒株具有极高传染性和较低毒性的特点, 并已经演变出 BA.4、BA.5、XBB 等亚型, 其对疫苗引发的免疫具有逃逸性, 但疫苗加强针的施打可恢复一定程度的中和能力。针对 Omicron 变异毒株的新疫苗和治疗药物正陆续问世, 为人类提供了新的抵御措施和治疗方法。本文对 Omicron 变异毒株的特征、人体的免疫机制、现今疫苗和药物的研发以及感染后遗症问题进行了总结和浅析, 并对未来应对 SARS-CoV-2 的方式提出了建议。

关键词: Omicron 变异毒株; 严重急性呼吸综合征冠状病毒 2 (SARS-CoV-2); 免疫系统; 疫苗和药物; 后遗症

中图分类号: Q939.9, R511

文献标志码: A

文章编号: 1007-7847(2023)03-0210-07

Research Progress and Prospect of SARS-CoV-2 Omicron Subvariants

CAI Yuhao^{1,2}, ZHANG Tingting^{1,3*}, CHENG Yangjian^{1,3*}

(1. School of Advanced Manufacturing, Fuzhou University, Quanzhou 362251, Fujian, China; 2. School of Ocean, Fuzhou University, Quanzhou 362251, Fujian, China; 3. Fuzhou University Science and Education Park Development Center of Jinjiang, Quanzhou 362251, Fujian, China)

Abstract: Severe acute respiratory syndrome coronavirus 2 (SARS-CoV-2), which causes corona virus disease 2019 (COVID-19), has been widely spread around the world for three years, and has spawned many variants. At present, the Omicron variant, which causes large-scale transmission in the world, has the characteristics of high infectivity and low toxicity, and has evolved into BA.4, BA.5, XBB and other subvariants. These strains can escape the vaccine-induced immunity, but neutralizing capacity elicited by vaccination can be restored to a certain degree by a booster dose. New vaccines and therapeutic drugs against the Omicron variant are available, providing better immunity and treatment methods for humans. This article summarized and analyzed the characteristics of Omicron strains, human immune mechanism against the infection, current vaccine and drug development, and COVID-19 sequelae. It also made suggestions on how to cope with SARS-CoV-2 in the future.

Key words: Omicron variant; severe acute respiratory syndrome coronavirus 2 (SARS-CoV-2); immune system; vaccine and drug; sequela

(*Life Science Research*, 2023, 27(3): 210-216)

引起新型冠状病毒感染(corona virus disease 2019, COVID-19)的严重急性呼吸综合征冠状病毒 2 (severe acute respiratory syndrome coronavirus

2, SARS-CoV-2)在其传播的 3 年多时间内已经衍生出许多变异毒株, 其 Omicron 变异毒株(编号 B.1.1.529)在 2021 年 11 月于南非豪登省首次发现,

收稿日期: 2022-06-15; 修回日期: 2023-03-02; 网络首发日期: 2023-04-06

基金项目: 福建省自然科学基金项目(2019J01246); 泉州市科技计划项目(2021N040, 2019N118S); 福建省中青年教师教育科研项目(JAT220031)

作者简介: 蔡雨豪(2000—), 男, 福建松溪人, 学生; * 通信作者: 张婷婷(1991—), 女, 黑龙江鸡西人, 博士, 讲师, 主要从事分子生物学和细胞生物学研究, E-mail: 1519348467@qq.com; 程扬健(1975—), 男, 福建福州人, 博士, 教授, 主要从事环境生物化学和微生物学研究, E-mail: yjcheng@fzu.edu.cn。

随后被世界卫生组织列为关切变异毒株(variant of concern, VOC)^[1-2]。此前, Alpha、Beta 和 Delta 等 VOC 已在全世界有过广泛传播的情形, 给人类社会带来了严重的影响。现今 Omicron 变异毒株强势来袭, 已成为全世界最主要的盛行变异毒株。然而, 病毒还在持续变异中, 目前 Omicron 变异毒株谱系下的多种亚型病毒已经出现, 如 BA.1、BA.2、BA.4、BA.5、XBB 等。随着疫情防控进入全新阶段以及病毒的不断变异, 对 Omicron 变异毒株开展跟踪研究以及增强群众对 Omicron 变异毒株的了解变得更加重要。

1 Omicron 致病机理

1.1 Omicron 变异毒株侵入人体的途径

冠状病毒为单链 RNA 病毒, 其基因组大小约为 30 kb^[3], 是 RNA 病毒中基因组最大的病毒^[4]。SARS-CoV-2 病毒通过其刺突蛋白的受体结合结构域(receptor binding domain, RBD)与人的血管紧张素转化酶 2 (angiotensin converting enzyme 2, ACE2)受体结合, 从而进入人体细胞^[5-7]。RBD 与 ACE2 的结合会改变病毒刺突蛋白的构象, 此时人体细胞的跨膜丝氨酸蛋白酶 2 (transmembrane protease serine 2, TMPRSS2)就会切割刺突蛋白上暴露的S2 亚基位点, 从而形成通道使病毒进入细胞^[8](图 1)。

但是, 近期研究显示 Omicron 变异毒株与人受体 ACE2 结合之后并没有利用 TMPRSS2 蛋白酶侵入细胞^[9], 这是由于 Omicron 刺突蛋白存在多个蛋白酶切割位点的突变, 不再容易结合到 TM-

PRSS2 蛋白酶上。Omicron 变异毒株与 ACE2 的结合体是利用吞噬作用形成核内体(endosome)后进入细胞(图 2), 并且刺突蛋白被组织蛋白酶 L (cathepsin L)切割形成通道, 释放病毒基因组。这样的侵入方式使 Omicron 变异毒株能够不利用 TM-PRSS2, 进而感染更多种类的细胞。

1.2 Omicron 变异毒株的特征

Omicron 变异毒株的基因序列与先前的变异毒株相比存在明显的差异^[10], 其刺突蛋白包含至少 32 个变化^[11](图 3)。如此多的变化是之前的变异毒株所没有的, 这些刺突蛋白上的变异使得其更容易与人的 ACE2 结合, 提升了其感染能力。热动力学研究结果显示, Omicron 变异毒株的 RBD 很不稳定, 刺突蛋白结构更容易转变为开放形态^[12], 这增强了其与 ACE2 的相互作用。至于病毒变异的主要原因, 研究者们有一定的推测: 一方面, 当病毒感染免疫缺陷的患者时, 其会在患者体内存活较长时间, 故容易产生突变; 另一方面, 病毒也可能在动物种群中进化, 从而产生变异^[13-14]。

1.3 Omicron 的高传染性与低致病性

从全球数据来看, Omicron 变异毒株的传播导致感染人数激增, 但大多数国家感染后的死亡率维持在低水准。一些研究表明了 Omicron 变异毒株导致大规模传播的原因, 也揭示了其低毒性的特点。Hui 等^[15]分别用不同变异毒株感染支气管细胞和肺部细胞, 发现在支气管细胞中, Omicron 毒株的感染力是 Delta 毒株的 70 多倍, 但在肺部细胞, Omicron 变异毒株的感染力比原始毒株低。Halfmann 等^[16]发现, 当 Omicron 感染具有人

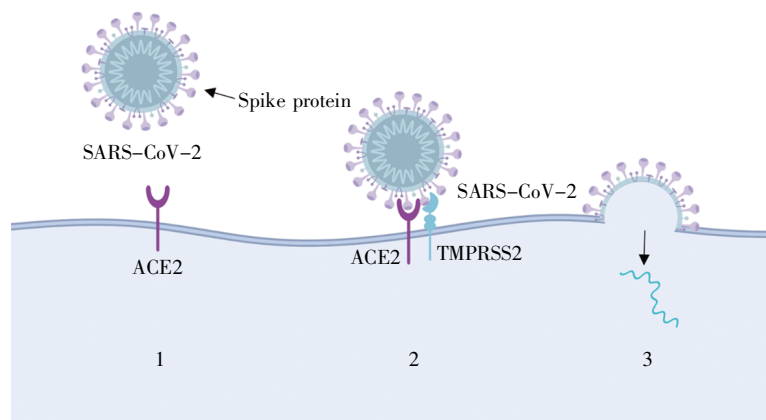


图 1 SARS-CoV-2 侵入细胞的方式[本图使用 MedPeer (www.medpeer.cn)绘制]

1: SARS-CoV-2 与受体 ACE2 结合; 2: TMPRSS2 切割刺突蛋白; 3: 病毒 RNA 释放并经由通道进入细胞。

Fig.1 Cell invasion by SARS-CoV-2 [Drawn using MedPeer (www.medpeer.cn)]

1: SARS-CoV-2 binds to ACE2; 2: TMPRSS2 cleaves the spike protein; 3: A channel forms and the viral RNA is released into the cell.

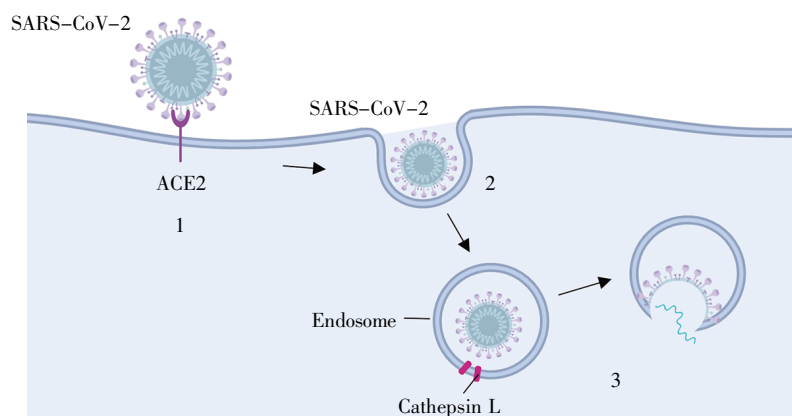


图2 SARS-CoV-2 Omicron 变异毒株侵入细胞的方式[本图使用 MedPeer (www.medpeer.cn)绘制]

1: SARS-CoV-2 Omicron 与受体 ACE2 结合; 2: Omicron 变异毒株通过核内体形式进入细胞; 3: Omicron 变异毒株通过组织蛋白酶 L 等作用释放 RNA。

Fig.2 Cell invasion by SARS-CoV-2 Omicron variant [Drawn using MedPeer (www.medpeer.cn)]

1: SARS-CoV-2 Omicron variant binds to ACE2; 2: The virus enters the cell through an endosome; 3: The viral RNA is released into the cell with the help of cathepsin L.

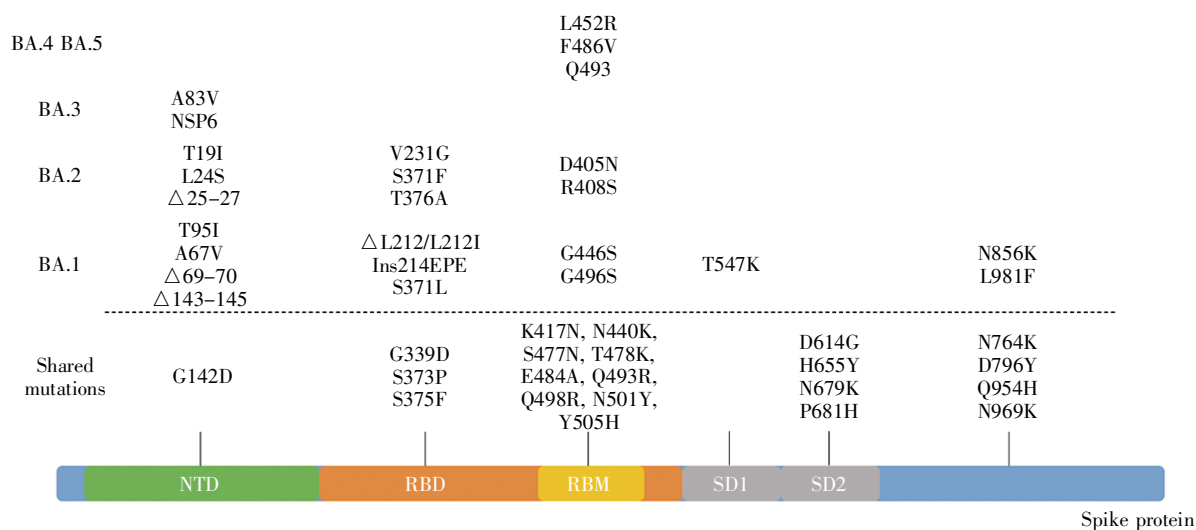


图3 Omicron 变异毒株的刺突蛋白突变位点(本图使用 Microsoft PowerPoint 绘制)

图中包含 Omicron BA.1~BA.5 相较于原始毒株(Wuhan-Hu-1)序列的共有突变位点, 以及这 5 个毒株各自独有的突变位点。NTD: N 端结构域; RBD: 受体结合结构域; RBM: 受体结合基序; SD1、SD2: 亚结构域 1 和 2。

Fig.3 Spike protein mutation sites of Omicron subvariants (Drawn using Microsoft PowerPoint)

The figure shows shared mutations of Omicron BA.1~BA.5 strains and additional mutations of each strain, compared to the original strain (Wuhan-Hu-1) sequence. NTD: N-terminal domain; RBD: Receptor binding domain; RBM: Receptor binding motif; SD1, SD2: Subdomains 1 and 2.

ACE2 受体的转基因仓鼠时, 仓鼠并没有因为感染病毒而体重下降。Shuai 等^[17]发现, Omicron 在呼吸道中的复制水平比起其他毒株有所降低, 并且在动物实验中也仅引发了更轻微的肺部炎症。这些实验结果表明, Omicron 侵入支气管细胞的能力比以往毒株更强, 但同时侵入肺部的能力比以往毒株降低, 解释了现今感染者中肺部疾病或重症疾病的概率较低的原因。正如前文所述, Omicron 变异毒株刺突蛋白的众多突变使其难以与

TMPRSS2 作用, 并且由于 TMPRSS2 在呼吸道的表达较低, 在肺部的表达较高, 因此 Omicron 更倾向于侵入呼吸道细胞, 其侵入肺部的能力降低, 带来肺炎等症状的可能性随之降低^[18]。

2 人体免疫机制

2.1 固有免疫

人体免疫系统有固有免疫和适应性免疫两种。当 SARS-CoV-2 感染人体细胞后, 机体首先

被启动的是固有免疫机制,其次通过激活炎症反应来抵御病毒入侵^[19]。由于 SARS-CoV-2 是 RNA 病毒,一旦其进入人体,人体内的 Toll 样受体(Toll-like receptor, TLR) 3、7、8 等识别受体就会对病毒进行识别,并激活干扰素(interferon, IFN)的产生,激活炎症小体,进而释放白细胞介素(interleukin, IL)-1 β , 经过一系列反应后,自然杀伤细胞(natural killer cell, NK cell)破坏被病毒感染的细胞并抑制病毒的进一步复制和增殖^[20]。

2.2 适应性免疫

机体的另一部分免疫机制是适应性免疫。当 SARS-CoV-2 进入细胞之后,机体从不同路径进行适应性免疫反应。一方面,病毒蛋白被 I 类主要组织相容性复合体(major histocompatibility complex I, MHC I)呈递给 CD8⁺T 细胞并使其激活。CD8⁺T 细胞在抵御 SARS-CoV-2 中起到关键作用,其通过克隆扩张产生效应 T 细胞和记忆 T 细胞^[21-22],进而释放毒素,裂解被病毒感染的细胞,以抵御病毒^[23]。

另一方面, II 类主要组织相容性复合体(major histocompatibility complex II, MHC II) 将病毒蛋白呈递给 CD4⁺T 细胞并使其激活,产生辅助性 T 细胞(T helper cell, Th cell)等。不同的辅助性 T 细胞有着不同的作用,其中 Th1 可以刺激 B 细胞免疫途径,产生更有杀伤力的浆细胞^[24]。同时, B 细胞也可直接识别病毒的存在,产生可以分泌抗体的浆细胞,并在辅助性 T 细胞的帮助下选择性利用抗体以消除病毒^[21, 25]。研究表明,不同的

SARS-CoV-2 变异毒株由于其 RBD 的突变,会在一定程度上降低抗体对病毒的中和能力^[26-27],不过人体免疫机制在面对变异毒株时仍能产生抗体^[28],且在施打疫苗后抗体的中和能力会得到一定程度的恢复。

3 疫苗、治疗性抗体药物与感染后遗症研究

3.1 Omicron 逃避疫苗和治疗性抗体药物的作用

目前,已有众多针对 SARS-CoV-2 的疫苗得到授权并上市^[29],但 Omicron 变异毒株 RBD 位点的多处变异很大程度上降低了疫苗的保护力^[30]。Lu 等^[31]利用 BNT162b2 疫苗(美国 Pfizer 公司和德国 BioNTech 公司)和 CoronaVac 疫苗(北京科兴中维生物技术有限公司)接种者的血清,就两种疫苗对 Omicron 变异毒株的中和作用进行了研究,发现 Omicron 变异毒株对于疫苗的免疫有显著的逃逸性。Planas 等^[11]提取了接种过疫苗个体的血清,并检测和比对了血清对不同毒株的中和活性,结果显示,血清对 Omicron 变异毒株的中和活性分别是原始毒株的 1/18 和 Delta 变异毒株的 1/6。

治疗性抗体药物可通过抑制 SARS-CoV-2 与 ACE2 等病毒侵入细胞的关键受体的结合^[32],抑制吞噬作用的发生,抑制蛋白酶的作用,抑制膜的融合和 RNA 释放,或是抑制 SARS-CoV-2 的复制等方式,有效降低病毒的侵入能力(图 4),但研究显示 Omicron 变异毒株能够逃避多数治疗性抗体药物的作用。Liu 等^[33]研究了 REGN10987、

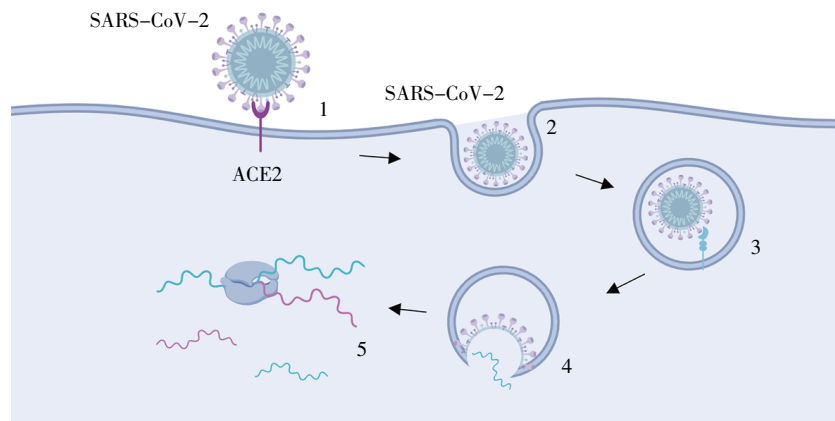


图 4 药物抑制 SARS-CoV-2 入侵的几种主要作用靶位[本图使用 MedPeer (www.medpeer.cn)绘制]

1: 抑制 SARS-CoV-2 与受体结合; 2: 抑制吞噬作用的发生; 3: 抑制蛋白酶的作用; 4: 抑制膜的融合和 RNA 释放; 5: 抑制 SARS-CoV-2 的复制。

Fig.4 Several main targets for drug inhibition of SARS-CoV-2 invasion [Drawn using MedPeer (www.medpeer.cn)]

1: Inhibition of virus binding to the receptor; 2: Inhibition of phagocytosis; 3: Inhibition of protease; 4: Inhibition of membrane fusion and RNA release; 5: Inhibition of viral replication.

REGN10933 和 COV2-2196 等 19 种具有代表性的抗体对 Omicron 变异毒株的中和作用, 结果显示仅 S309、BR11-198 抗体是有效的。Cao 等^[34]研究了 9 种获紧急授权的单抗药物对 Omicron 变异毒株的作用, 发现礼来、再生元等企业制造的联合抗体药物都出现了一定的失效情况, 其中只有 Vir-7831 与 DXP-604 两种抗体起作用。此外, Omi-cron 的亚型变异毒株也对大多数治疗性抗体表现出逃避性。在 Iketani 等^[35]的研究中, 仅 LY-COV1404 抗体能对 Omicron 的所有亚型变异毒株产生充分的治疗作用。

3.2 疫苗加强针的作用

随着 Omicron 的流行, 疫苗加强针接种计划变得十分重要。Gruell 等^[36]的研究显示, mRNA 疫苗 BNT162b2 加强针能明显提高抗体对 Omicron 的中和能力。Costa Clemens 等^[37]发现, 利用不同种类疫苗作为第三剂加强针接种后, 血清对 Omicron 的中和活性均有提高; 该研究还指出, 使用异源疫苗作为加强针接种能产生更高的中和活性。

在全球感染数据中可以发现, Omicron 能够在完整接种两剂或三剂疫苗的人群中造成突破性的感染; 不过, 中重症患者或死亡患者的占比一直处在一个较低水准。Liu 等^[38]发现, 疫苗接种者感染 Omicron 变异毒株时产生的特异性 CD8⁺T 细胞反应水平较高, CD4⁺T 细胞也是如此。因此, 疫苗对于不同变异毒株仍然能起到一定的免疫效果。相关研究表明, 接种过疫苗的 Omicron 变异毒株感染者, 其血清能有效中和 Omicron 以及其他 SARS-CoV-2 变异毒株的抗体^[39]。综上可知, 现有数据和研究都表明了疫苗施打的必要性, 同时也给针对 Omicron 的疫苗研发带来了新方向。

3.3 新疫苗与新药物的开发

如前文所述, Omicron 变异毒株的出现导致先前开发的许多治疗性抗体药物失效, 现有疫苗的效果也有所下滑, 再加上感染者的激增, 研发新疫苗与新药物迫在眉睫。

目前, 针对 Omicron 等新变异毒株的疫苗制备正不断取得进展, 针对较新的亚型变异毒株 BA.4、BA.5 的二价疫苗已经问世, 并在全世界进行施打。同时, Cohen 等^[40]正在研发新一代纳米疫苗, 该疫苗能够同时预防 COVID-19、中东呼吸综合征(Middle East respiratory syndrome, MERS)和严重急性呼吸综合征(severe acute respiratory syndrome, SARS)等多种冠状病毒传染病。Tai 等^[41]报道

了一种增强免疫原性的融合式疫苗制备方案, 其用铁蛋白-Omicron 变异毒株的 RBD 二聚体蛋白(FNP-Fc-RBD Omicron)进行融合制成疫苗, 发现此疫苗对 Omicron 变异毒株, 甚至原始毒株以及 Alpha、Delta 等 VOC, 都有很好的中和活性。此疫苗可自由组合、快速制备, 为将来的疫苗研制提供了帮助。

由于新毒株的出现, 新疗法的需求变得更多。已有研究表明许多强大的药物组合有能力对抗新变异毒株^[42]。Yin 等^[12]指出, JMB2002 抗体与 Omicron 刺突蛋白的结合力相当高, 能够阻碍病毒与人 ACE2 受体的结合, 且会以一种新的构象与 Omicron 刺突蛋白作用, 在抑制 Omicron 复制方面起到重要作用, 这给未来新冠药物的研发带来了新的方向。此外, Wong 等^[43]发现, 缺乏前列腺素 D2 受体(prostaglandin D2 receptor, PTGDR)或磷脂酶 PLA2G2D (phospholipase A2 group 2D)表达的老年小鼠几乎可完全免于 SARS-CoV-2 感染引起的死亡, 而且 PTGDR 拮抗药物(asapiprant)可以有效保护感染 SARS-CoV-2 的老年小鼠, 使其免受致命疾病的影响。尽管 Omicron 的致死率很低, 但由于自身免疫系统的老化^[44], 老年人成为了受 Omicron 影响最为严重的群体, 而此药物的出现, 给老年人群体带来了曙光。

3.4 感染后遗症问题

目前, 随着病毒的进一步变异和疫苗的保护作用, Omicron 变异毒株感染者的重症率和死亡率已大幅降低, 大众所关注的更多在于感染后的后遗症问题, 也就是所谓的“长新冠”问题。相关研究和调查显示, 几乎每 8 名 SARS-CoV-2 感染者就有 1 人在患病后的几个月内, 出现嗅觉丧失、脱发或性欲减退等不同的“长新冠”症状^[45-46], 甚至包括 COVID-19 轻症患者在内; 而且, 感染后患者出现深静脉血栓、肺栓塞和出血的风险显著增加^[47]。尽管人们对后遗症依然存有疑虑, 但近期研究显示, 无症状 COVID-19 患者不会出现“长新冠”症状, 感染之前接种过疫苗的患者出现一些后遗症的可能性也很低^[48], 这无疑再一次强调了施打疫苗的重要性。

4 总结及展望

Omicron 及其亚型变异毒株已在全球引发大规模感染, 且 SARS-CoV-2 病毒的变异仍然在继续, 除了已经广泛传播的 Omicron BA.2、BA.4、BA.5

等亚型变异毒株外,新变异毒株 XBB1.0、XBB1.5 等也在近期被发现,但针对 BA.4 和 BA.5 配置的疫苗加强针仍对此毒株具有防护作用。目前,病毒的持续变异导致重症率和死亡率降低,国务院应对新型冠状病毒感染疫情联防联控机制综合组也进一步优化了防疫措施,实施“乙类乙管”监测方案(http://www.gov.cn/xinwen/2022-12/27/content_5733767.htm, 2023-03-01),并发布了《新型冠状病毒感染防控方案(第十版)》,指导各地进行新阶段的疫情防控工作(http://www.gov.cn/xinwen/2023-01/07/content_5735448.htm, 2023-03-01)。面对 SARS-CoV-2 这个不断变化的病毒,人类经历的一切都是学习的过程,也是不断适应的过程。因此,根据最新研究进行防疫措施的修改是较优的选择。依据 Omicron 变异毒株的特点,其已然成为一种常态且传染力强大的病毒,未来的关键就在于进一步降低重症率和死亡率,使其对人类的伤害降到最低。

从全球数据和研究成果来看,疫苗加强剂的施打极大程度降低了中重症率与死亡率,不过老年群体由于疫苗施打率不高且自身的免疫能力较低,出现中重症的概率仍然较高。He 等^[49]通过对比 2021 年 12 月 31 日至 2022 年 3 月 22 日中国香港与 2021 年 5 月 1 日至 2022 年 2 月 28 日新加坡的感染高峰病例数据,发现中国香港感染者的死亡率在各个年龄段都高于新加坡,特别是老年人群体,其主要原因正是在于中国香港的疫苗覆盖率比新加坡低。另有研究通过对比南非与葡萄牙 Omicron BA.4、BA.5 的感染高峰数据,发现相比第一波的 Omicron 感染高峰数据,南非的死亡率略有降低,但葡萄牙的死亡率却没有下降,这可能与葡萄牙老年人数量多有着重要的联系^[50]。因此,提升年长者的疫苗施打率和进一步普及新疫苗的施打十分有必要。此外,治疗药物的研发和变异毒株的研究需要继续推进,针对感染后遗症等重点问题的研究也要更加深入,为将来人类抵御冠状病毒传染病提供理论和实践基础。

参考文献(References):

- [1] KUPFERSCHMIDT K. Where did 'weird' Omicron come from? [J]. *Science*, 2021, 374(6572): 1179.
- [2] CHOI J Y, SMITH D M. SARS-CoV-2 variants of concern [J]. *Yonsei Medical Journal*, 2021, 62(11): 961-968.
- [3] ZHI Y, KOBINGER G P, JORDAN H, et al. Identification of murine CD8⁺T cell epitopes in codon-optimized SARS-associated coronavirus spike protein [J]. *Virology*, 2005, 335(1): 34-45.
- [4] SU S, WONG G, SHI W F, et al. Epidemiology, genetic recombination, and pathogenesis of coronaviruses [J]. *Trends in Microbiology*, 2016, 24(6): 490-502.
- [5] XU X T, CHEN P, WANG J F, et al. Evolution of the novel coronavirus from the ongoing Wuhan outbreak and modeling of its spike protein for risk of human transmission [J]. *Science China Life Sciences*, 2020, 63(3): 457-460.
- [6] ZHOU P, YANG X L, WANG X G, et al. A pneumonia outbreak associated with a new coronavirus of probable bat origin [J]. *Nature*, 2020, 579(7798): 270-273.
- [7] LAN J, GE J W, YU J F, et al. Structure of the SARS-CoV-2 spike receptor-binding domain bound to the ACE2 receptor [J]. *Nature*, 2020, 581(7807): 215-220.
- [8] JACKSON C B, FARZAN M, CHEN B, et al. Mechanisms of SARS-CoV-2 entry into cells [J]. *Nature Reviews Molecular Cell Biology*, 2022, 23(1): 3-20.
- [9] WEI C S, SHAN K J, WANG W G, et al. Evidence for a mouse origin of the SARS-CoV-2 Omicron variant [J]. *Journal of Genetics and Genomics*, 2021, 48(12): 1111-1121.
- [10] REN S Y, WANG W B, GAO R D, et al. Omicron variant (B.1.1.529) of SARS-CoV-2: mutation, infectivity, transmission, and vaccine resistance [J]. *World Journal of Clinical Cases*, 2022, 10(1): 1-11.
- [11] PLANAS D, SAUNDERS N, MAES P, et al. Considerable escape of SARS-CoV-2 Omicron to antibody neutralization [J]. *Nature*, 2022, 602(7898): 671-675.
- [12] YIN W C, XU Y W, XU P Y, et al. Structures of the Omicron spike trimer with ACE2 and an anti-Omicron antibody [J]. *Science*, 2022, 375(6584): 1048-1053.
- [13] 闵芳. 有关奥密克戎的知识,你了解吗 [J]. *生命与灾害(MIN Fang. Do you know about Omicron?) [J]. Life & Disaster*, 2022 (1): 8-9.
- [14] 陈捷亮. 新冠病毒为何会变异 [J]. *老年教育(长者家园) (CHEN Jieliang. Why does the new coronavirus mutate?) [J]. Education for the Senior*, 2021(4): 56.
- [15] HUI K P Y, HO J C W, CHEUNG M C, et al. SARS-CoV-2 Omicron variant replication in human bronchus and lung *ex vivo* [J]. *Nature*, 2022, 603(7902): 715-720.
- [16] HALFMANN P J, IIDA S, IWATSUKI-HORIMOTO K, et al. SARS-CoV-2 Omicron virus causes attenuated disease in mice and hamsters [J]. *Nature*, 2022, 603(7902): 687-692.
- [17] SHUAI H P, CHAN J F W, HU B J, et al. Attenuated replication and pathogenicity of SARS-CoV-2 B.1.1.529 Omicron [J]. *Nature*, 2022, 603(7902): 693-699.
- [18] ZHAO H J, LU L, PENG Z, et al. SARS-CoV-2 Omicron variant shows less efficient replication and fusion activity when compared with Delta variant in TMPRSS2-expressed cells [J]. *Emerging Microbes & Infections*, 2022, 11(1): 277-283.
- [19] LEE H J, WOO Y, HAHN T W, et al. Formation and maturation of the phagosome: a key mechanism in innate immunity against intracellular bacterial infection [J]. *Microorganisms*, 2020, 8(9): 1298.
- [20] BRODIN P. Immune determinants of COVID-19 disease presentation and severity [J]. *Nature Medicine*, 2021, 27(1): 28-33.
- [21] LI G, FAN Y H, LAI Y N, et al. Coronavirus infections and immune responses [J]. *Journal of Medical Virology*, 2020, 92(4): 424-432.
- [22] AZKUR A K, AKDIS M, AZKUR D, et al. Immune response to SARS-CoV-2 and mechanisms of immunopathological changes in COVID-19 [J]. *Allergy*, 2020, 75(7): 1564-1581.

- [23] GRIFONI A, WEISKOPF D, RAMIREZ S I, *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] ZABEL F, FETTELSCHOSS A, VOGEL M, *et al.* Distinct T helper cell dependence of memory B-cell proliferation versus plasma cell differentiation[J]. *Immunology*, 2017, 150(3): 329–342.
- [25] RÖLTGEN K, BOYD S D. Antibody and B cell responses to SARS-CoV-2 infection and vaccination[J]. *Cell Host & Microbe*, 2021, 29(7): 1063–1075.
- [26] YUAN M, HUANG D L, LEE C C D, *et al.* Structural and functional ramifications of antigenic drift in recent SARS-CoV-2 variants[J]. *Science*, 2021, 373(6556): 818–823.
- [27] MOTOZONO C, TOYODA M, ZAHRADNIK J, *et al.* SARS-CoV-2 spike L452R variant evades cellular immunity and increases infectivity[J]. *Cell Host & Microbe*, 2021, 29(7): 1124–1136.e11.
- [28] 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.
- [29] GHADEMIYEH P, MOHAMMADI-SAMANI S, FIROUZABADI N, *et al.* A focused review on technologies, mechanisms, safety, and efficacy of available COVID-19 vaccines[J]. *International Immunopharmacology*, 2021, 100: 108162.
- [30] GARCIA-BELTRAN W F, LAM E C, ST DENIS K, *et al.* Multiple SARS-CoV-2 variants escape neutralization by vaccine-induced humoral immunity[J]. *Cell*, 2021, 184(9): 2372–2383.e9.
- [31] LU L, MOK B W Y, CHEN L L, *et al.* Neutralization of SARS-CoV-2 Omicron variant by sera from BNT162b2 or CoronaVac vaccine recipients[J]. *Clinical Infectious Diseases*, 2022, 75(1): e822–e826.
- [32] HOFFMANN M, KLEINE-WEBER H, SCHRODER 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.e8.
- [33] LIU L H, IKETANI S, GUO Y C, *et al.* Striking antibody evasion manifested by the Omicron variant of SARS-CoV-2[J]. *Nature*, 2022, 602(7898): 676–681.
- [34] CAO Y L, WANG J, JIAN F C, *et al.* Omicron escapes the majority of existing SARS-CoV-2 neutralizing antibodies[J]. *Nature*, 2022, 602(7898): 657–663.
- [35] IKETANI S, LIU L H, GUO Y C, *et al.* Antibody evasion properties of SARS-CoV-2 Omicron sublineages[J]. *Nature*, 2022, 604(7906): 553–556.
- [36] GRUELL H, VANSHYLLA K, TOBER-LAU P, *et al.* mRNA booster immunization elicits potent neutralizing serum activity against the SARS-CoV-2 Omicron variant[J]. *Nature Medicine*, 2022, 28(3): 477–480.
- [37] COSTA CLEMENS S A, WECKX L, CLEMENS R, *et al.* Heterologous versus homologous COVID-19 booster vaccination in previous recipients of two doses of CoronaVac COVID-19 vaccine in Brazil (RHH-001): a phase 4, non-inferiority, single blind, randomised study[J]. *The Lancet*, 2022, 399(10324): 521–529.
- [38] LIU J Y, CHANDRASHEKAR A, SELLERS D, *et al.* Vaccines elicit highly conserved cellular immunity to SARS-CoV-2 Omicron[J]. *Nature*, 2022, 603(7901): 493–496.
- [39] SURYAWANSHI R K, CHEN I P, MA T C, *et al.* Limited cross-variant immunity from SARS-CoV-2 Omicron without vaccination[J]. *Nature*, 2022, 607(7918): 351–355.
- [40] COHEN A A, VAN DOREMALEN N, GREANEY A J, *et al.* Mosaic RBD nanoparticles protect against challenge by diverse sarbecoviruses in animal models[J]. *Science*, 2022, 377(6606): eabq0839.
- [41] TAI W B, CHAI B J, FENG S Y, *et al.* Development of a ferritin-based nanoparticle vaccine against the SARS-CoV-2 Omicron variant[J]. *Signal Transduction and Targeted Therapy*, 2022, 7: 173.
- [42] SCHULTZ D C, JOHNSON R M, AYYANATHAN K, *et al.* Pyrimidine inhibitors synergize with nucleoside analogues to block SARS-CoV-2[J]. *Nature*, 2022, 604(7904): 134–140.
- [43] WONG L Y R, ZHENG J, WILHELMSSEN K, *et al.* Eicosanoid signalling blockade protects middle-aged mice from severe COVID-19[J]. *Nature*, 2022, 605(7908): 146–151.
- [44] WATAD A, BRAGAZZI N L, ADAWI M, *et al.* Autoimmunity in the elderly: insights from basic science and clinics: a mini-review[J]. *Gerontology*, 2017, 63(6): 515–523.
- [45] BALLERING A V, VAN ZON S K R, OLDE HARTMAN T C, *et al.* Persistence of somatic symptoms after COVID-19 in the Netherlands: an observational cohort study[J]. *The Lancet*, 2022, 400(10350): 452–461.
- [46] SUBRAMANIAN A, NIRANTHARAKUMAR K, HUGHES S, *et al.* Symptoms and risk factors for long COVID in non-hospitalized adults[J]. *Nature Medicine*, 2022, 28(8): 1706–1714.
- [47] KATSOULARIS I, FONSECA-RODRÍGUEZ O, FARRINGTON P, *et al.* Risks of deep vein thrombosis, pulmonary embolism, and bleeding after COVID-19: nationwide self-controlled cases series and matched cohort study[J]. *BMJ*, 2022, 377: e069590.
- [48] HASTIE C E, LOWE D J, MCAULEY A, *et al.* Outcomes among confirmed cases and a matched comparison group in the long-COVID in Scotland study[J]. *Nature Communications*, 2022, 13: 5663.
- [49] HE G H, ZHU S, FU D, *et al.* Association between COVID-19 vaccination coverage and case fatality ratio: a comparative study—Hong Kong SAR, China and Singapore, December 2021—March 2022[J]. *China CDC Weekly*, 2022, 4(30): 649–654.
- [50] CALLAWAY E. What Omicron’s BA.4 and BA.5 variants mean for the pandemic[J]. *Nature*, 2022, 606(7916): 848–849.