

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

于乐成^{1,2,3}, 宋勇^{2,3,4*}

¹东部战区总医院感染科肝病中心, 江苏南京 210002; ²上海国家展览中心方舱医院第四分院, 上海 201702; ³上海世博展馆方舱医院H2舱, 上海 201201; ⁴东部战区总医院呼吸内科, 江苏南京 210002

[中图分类号] R563.1

[文献标志码] A

[专家简介]

于乐成, 医学博士, 教授, 主任医师, 东部战区总医院/南京大学医学院附属金陵医院感染科(肝病中心)主任, 江苏省医学会感染病学分会常务委员、肝病学会副主任委员兼药物与自身免疫性肝病学组组长, 中华医学会肝病学会第五至七届药物性肝病学组副组长, 上海世博展馆方舱医院H2舱主任, 上海国展中心方舱医院1.2舱主任。

宋勇, 医学博士, 博士研究生导师, 教授, 主任医师, 东部战区总医院/南京大学医学院附属金陵医院呼吸与危重症医学科主任, 南京大学呼吸病学研究所所长, 中华医学会呼吸分会全国委员, 江苏省医学会呼吸分会候任主委, 南京市医学会呼吸分会主任委员, *Translational Lung Cancer Research*杂志主编, 上海世博展馆方舱医院和国展中心方舱医院专家组组长。

[DOI]

10.11855/j.issn.0577-7402.2022.11.1063

[声明]

本文所有作者声明无利益冲突

[引用本文]

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.

[收稿日期] 2022-08-19

[录用日期] 2022-09-19

[上线日期] 2022-10-19

[摘要] SARS冠状病毒2(SARS-CoV-2)奥密克戎(Omicron)变异株是继Alpha、Beta、Gamma及Delta变异株之后新出现的一种需关注的变异株, 其抗原特别是刺突蛋白受体结合区(RBD)的氨基酸突变明显多于其他变异株, 使得Omicron变异株的感染性、传播性及免疫逃逸性明显增强, 疫苗接种的保护效果下降, 感染潜伏期明显缩短, 但致病力也明显下降, 绝大多数感染者表现为无症状或轻症; 重症患者的病情加重多与原有基础疾病的进展相关。及时筛查并医学隔离感染者, 做好各项个人防护措施以切断传播途径, 积极推进疫苗接种以保护易感人群, 是控制疫情传播的重要举措。少部分患者可出现所谓长新型冠状病毒肺炎(COVID-19)、后COVID-19综合征或后COVID-19状态, 应加强长期随访。有效的抗病毒治疗可以缩短感染进程及促进恢复, 还有助于疫情控制, 因此研发具有良好成本效益比且方便服用的抗病毒药物是今后重要的研究方向之一。

[关键词] 新型冠状病毒肺炎; SARS冠状病毒2; 奥密克戎变异株; 免疫逃逸; 病原学; 流行病学; 临床特征; 抗病毒治疗

Etiology, clinical features, infection control and therapy of SARS-CoV-2 Omicron variant

Yu Yue-Cheng^{1,2,3}, Song Yong^{2,3,4*}

¹Department of Infectious Disease and Center of Liver Disease, ⁴Department of Respiratory Medicine, General Hospital of Eastern Theater Command, Nanjing, Jiangsu 210002, China

²The Fourth Branch of Shanghai National Exhibition Center Makeshift Hospital, Shanghai 201702, China

³The H2 Branch of Shanghai World Expo Makeshift Hospital, Shanghai 201201, China

*Corresponding author, E-mail: yong.song@nju.edu.cn

[Abstract] The Omicron variant of SARS-CoV-2 is a new variant of concern after Alpha, Beta, Gamma and Delta variants. The amino acid mutations in the viral antigens, especially in the receptor binding region (RBD) of spike protein, were significantly more than those of other variants, which lead to the significant increase of infectivity, transmissibility and immune escape of Omicron variant. In addition, those spike mutations impaired the protective effect of vaccination. When compared to the infection of other variants, the latency of Omicron variant infection was significantly shortened, and the pathogenicity decreased markedly, which is in consistence with the fact that the vast majority of infected individuals

showed no symptoms or only mild disease. Exacerbations in patients infected by Omicron variant were often associated with the progress of underlying disease. Early detection and medical isolation of infected persons, careful personal protection measures to cut off transmission routes, and active vaccination to protect susceptible people are key measures to prevent the spread of Omicron variant epidemic. A small number of patients infected with Omicron variant may develop so-called long COVID-19, post-COVID-19 syndrome, or post-COVID-19 condition, which means that long-term follow-up is needed in those patients. Effective anti-Omicron variant therapy can shorten the course of infection, promote the recovery from infection, and also contribute to the control of infection. Therefore, the development of antiviral drugs with ideal cost-benefit ratio and convenient administration is one of the research hotspot in the future.

[Key words] COVID-19; SARS-CoV-2; Omicron; variants; immune escape; etiology; epidemiology; clinical features; antiviral therapy

2022年2月以来,我国多地特别是吉林省及上海市相继发生了大规模新型冠状病毒肺炎(COVID-19)疫情,其中上海市在2022年3月1日—6月4日共报告626 863例奥密克戎(Omicron)感染病例,测序结果证实主要系SARS冠状病毒2(SARS-CoV-2)Omicron变异株感染^[1-2]。Omicron变异株在多个方面呈现出与早期SARS-CoV-2原型株及其他需关注的变异株明显不同的特点,主要表现为突变位点明显增多、感染性明显增强、传播性明显增加、免疫逃逸性明显提升、致病性明显减弱等五个方面,在临床上表现为潜伏期明显缩短、扩散速度明显增快、无症状及轻型患者占绝大多数、病死率明显降低等特点,在流行病学上表现为发现传染源、切断传播途径及保护易感人群相对困难,这些新情况给我国新型冠状病毒肺炎疫情防治理念及措施带来了新的挑战及思考。

1 SARS-CoV-2变异株概况

我国COVID-19疫情于2019年12月首先在武汉发生,早期分离毒株为 β 属新型冠状病毒,曾被我国学者命名为2019新型冠状病毒(2019-nCoV)^[3];2020年2月,国际病毒分类委员会(ICTV)将其正式命名为SARS-CoV-2,世界卫生组织(WHO)同日宣布将其所致疾病正式命名为2019冠状病毒病(国内仍沿用新型冠状病毒肺炎)。SARS-CoV-2具有很强的变异性,WHO将相关变异株分为“需留意的变异株”(variants of interest, VOI)及变异株。VOI具有以下特征:(1)预测或已知基因突变可影响病毒传播能力、疾病严重程度、免疫逃逸、诊断准确率及治疗效果等;(2)已在多个国家引起社区传播,或出现聚集性病例,且随着时间推移病例数增加,或有其他明显的流行病学影响提示对全球公共卫生构成新的风险。变异株是指符合VOI定义,且通过比较评估已证明与下列一种或多种具有全球公共卫生意义的变化相关:(1)流行病学传播能力增加或发生有害变化;(2)毒性增加或临床表现有了变化;(3)公共卫生、社交措施、疫苗、诊断工具及治疗方法的有效性下降^[4-5]。美国疾病预防控制中心在变异株的基础上进一步提出“严重后果变异株”(variants of high consequence, VOHC),是指在符合变异株特征的基础上还具有如下属性:(1)被证实诊断失败;(2)疫苗接种效果明显下降,出现大量疫苗突破病例,对于严重病例,疫苗诱导的保护作用极弱;(3)对多种紧急授权用药或批准用药的敏感性明显降低;(4)并发更严重的临床疾病并增高住院率^[6-7]。欧洲疾病预防控制中心则在VOI和变异株之外还提出了“监测中的变异株”(variants under monitoring, VUM)的概念^[6]。

自2020年5月以来,全球已发现5种变异株,包括Alpha(B.1.1.7)、Beta(B.1.351)、Gamma(P.1)、Delta(B.1.617.2)及Omicron(B.1.1.529)^[4,5,8-9]。其中,Omicron变异株于2021年11月首先在博茨瓦纳及南非多个地区被先后发现,并由南非向WHO报告^[8],此后在全球迅速传播。2022年2月22日,WHO进一步将Omicron变异株分为BA.1及BA.2两个亚系^[10];目前在世界范围内已先后发现BA.1、BA.1.1、BA.2、BA.2.2、BA.2.12.1^[11-12]、BA.3^[13]、BA.4、BA.5^[12,14]、XL(BA.1/BA.2重组体)、XE、XD及XF^[15]等Omicron变异株亚系。2021年9月—2022年6月底,BA.2亚系在全球的流行中占绝对优势^[9,16],例如,2022年3月初以来在我国吉林省及上海市发生的大规模COVID-19疫情,对部分分离株测序显示主要为Omicron BA.2及BA.2.2变异株感染^[1-2,17]。2022年7月以来,西安、北京、义乌、海南等地又出现了Omicron BA.5变异株感染。

2 Omicron变异株独特的病原学及感染免疫学特点

与SARS-CoV-2原型株及其他4种变异株相比,Omicron变异株最突出的病原学特点是刺突蛋白S1亚单位受体结合区(receptor-binding domain, RBD)的突变位点明显增多(表1),其直接后果是感染性及免疫逃逸能力增加。RBD区以外的突变及血管紧张素转换酶2(ACE2)以外的辅助受体或辅助因子也可能对SARS-CoV-2

表1 SARS-CoV-2的5种需关注的变异株RBD区突变位点及其对病毒免疫学特性的影响

Tab.1 Amino acid mutations in the receptor binding region (RBD) of spike protein of five SARS-CoV-2 variants of concern and their impacts on viral immunological features

突变位点	需关注的变异株					对RBD和ACE2亲合性的影响	对免疫逃逸的影响
	Alpha	Beta	Gamma	Delta	Omicron		
G339D	-	-	-	-	+	尚不清楚	尚不清楚
S371L	-	-	-	-	+	尚不清楚	尚不清楚
S373P	-	-	-	-	+	尚不清楚	尚不清楚
S375F	-	-	-	-	+	尚不清楚	尚不清楚
K417N	-	+	K417T	-	+	下降	增加
N440K	-	-	-	-	+	尚不清楚	尚不清楚
G446S	-	-	-	-	+	下降	尚不清楚
L452R	-	-	-	+	-	尚不清楚	尚不清楚
S477N	-	-	-	-	+	升高	尚不清楚
T478K	-	-	-	+	+	升高	尚不清楚
E484K	-	+	+	-	E484A	下降	增加
Q493R	-	-	-	-	+	升高	增加
G496S	-	-	-	-	+	下降	尚不清楚
Q498R	-	-	-	-	+	升高	尚不清楚
N501Y	+	+	+	-	+	升高	轻微增加
Y505H	-	-	-	-	+	下降	尚不清楚

+. 有突变; -. 无突变。黄格. 突变位于病毒受体结合区(RBD)/人血管紧张素转换酶2(ACE2)接触面; 绿格. 突变不在RBD/ACE2接触面。* Omicron变异株在RBD特有的11个突变位点; † Delta (B.1.617.2)无K417N突变, 但亚系B.1.617.2.2或AY.2有此突变^[18]

的感染性、传播性及致病性产生影响。

2.1 Omicron变异株的突变位点明显增多且感染性明显增强 基因组测序结果显示, 相对于SARS-CoV-2原型株, Omicron变异株有60个氨基酸突变, 其中37个突变位于刺突蛋白^[16]; 而Delta变异株的刺突蛋白仅有8个氨基酸突变。刺突蛋白中近半数氨基酸突变发生在RBD/受体结合基序(receptor-binding motif, RBM)。RBD是SARS-CoV-2赖以识别宿主ACE2及区分宿主范围的关键功能区, 也是中和抗体作用的重要靶位^[8,16,19-20]。据计算, Omicron变异株刺突蛋白RBD的突变率约为其他SARS-CoV-2变异株的5.5~11.0倍^[8]。RBD由刺突蛋白S1亚单位第319~541位氨基酸组成^[8], 目前发现Omicron变异株在RBD存在15个氨基酸替代突变(表1)^[20-21], 其中11个突变为Omicron变异株所特有, 8个突变位于RBD与ACE2的接触界面, 明显多于其他4种变异株^[8,20]。BA.1与BA.2的刺突蛋白则存在约26个不同的突变^[22]。

刺突蛋白RBD区的各种氨基酸替代突变, 尤其是与ACE2接触面的替代突变, 可增强或减弱病毒RBD与宿主ACE2的亲合性, 使Omicron变异株与ACE2的亲合性增加, 导致感染性增强, 相对少量的病毒就可能成功感染, 客观上成为传播性增强的重要因素之一。有研究显示, K417N、G446S、E484A、G496S、Y505H可导致病毒RBD与人体ACE2的亲合性减弱, 这5种突变均位于RBD与ACE2的接触部位^[20]; 而S477N、T478K、Q493R、Q498R、N501Y等突变可增强病毒RBD与宿主细胞ACE2的亲合性, 后3种突变位于RBD与ACE2的接触面^[20,23]。体外假病毒试验显示, Q498R及N501Y可使变异株与人体ACE2的亲合性升高600倍^[24]。RBD区以外的刺突蛋白氨基酸突变也可能影响病毒与宿主细胞ACE2的亲合性及传染能力, 例如, S2亚单位的D614G突变可能提高变异毒株与宿主细胞ACE2的亲合性, 从而提高病毒进入宿主细胞的效率^[25]。

低温电子显微镜下可见, 刺突蛋白的某些氨基酸替代突变可增强其结构稳定性及与宿主ACE2的附着能力, 但同时也会减弱病毒向靶细胞的融合步骤^[21]。另有研究显示, Omicron BA.2变异株刺突蛋白三聚体与人ACE2的结合能力比原型株增加了11倍, 比BA.1变异株增加了2倍, 其感染性明显增强的机制在于该三聚体的3个RBD均是开放构型, 更易与人ACE2结合^[26]。

2.2 Omicron变异株免疫逃逸能力增强 由于刺突蛋白是疫苗接种产生中和抗体的作用靶点, 因此刺突蛋白的氨基酸替代突变更易导致免疫逃逸(表1)^[8,9,11,20]。突变可改变刺突蛋白的局部构型、电荷及疏水微环境, 从而改变抗原表位, 使病毒不再能被原先针对RBD的抗体有效识别, 因此有助于病毒的免疫逃逸^[21]。

Beta变异株免疫逃逸相对突出, Delta变异株复制力及传播性增强相对突出, 而Omicron变异株感染性、传播性增强及免疫逃逸性均相对突出^[20]。

刺突蛋白突变的种类及数量影响免疫逃逸风险的大小。Alpha变异株在RBD区仅有1个N501Y突变, 因此其对疫苗接种效果及再感染风险的影响均较小^[27]。Beta变异株在中和位点区域有多个氨基酸突变, 特别是E484K替代突变的影响较大, 因此比原型株更易发生免疫逃逸及再感染。虽然Gamma变异株与Beta变异株的RBD之间仅相差1个第417位的氨基酸突变(分别为K417T、K417N), 但Gamma变异株对自然感染或疫苗接种后免疫应答的抵抗力相对较小。突变导致Delta变异株的传播性明显增强, 但尚无充分证据显示疫苗对其保护能力明显下降。相比之下, Omicron变异株在RBD区的突变明显增多, 其中E484A及Q493R等突变有助于免疫逃逸^[20]。诸多研究显示, 尽管当前各种品牌的新型冠状病毒疫苗对Omicron变异株感染仍有不同程度的免疫保护作用, 但Omicron变异株各亚系的免疫逃逸能力有不同程度的增强, 疫苗接种的保护作用明显减弱, 许多患者在接种2剂及3剂市售疫苗后, 仍能被Omicron变异株感染^[8,20-21,28-29]。与SARS-CoV-2原型株相比, Omicron变异株对双mRNA1273疫苗接种及BNT162b2疫苗加强接种的应答能力分别下降95.0%、95.6%; 接种过2剂全病毒灭活疫苗的患者, 其血清对基于水泡性口炎病毒(VSV)的假病毒仅有微弱或几乎没有中和活性; 而加强接种同源或异源疫苗, 可明显提高对多种Omicron变异株亚系的中和效价^[11]。

多数研究均显示, 对于Omicron变异株各亚系, 相关单克隆抗体(MAb)的中和效果明显减弱^[9,11]。有研究应用20组MAb处理各种Omicron变异株亚系, 结果显示大多数MAb失去了对相关亚系的中和活性, 但也有几种MAb表现出明显的中和活性。这表明对于Omicron变异株实施加强接种及研发针对突变刺突蛋白MAb的必要性^[11]。

3 Omicron变异株感染的致病性及临床特点

从2021年9月以来全球及2022年3—5月上海暴发Omicron变异株感染的的数据看, Omicron变异株的致病力相较于原型株及其他变异株明显减弱, 绝大多数感染者表现为无症状或轻症^[30]。有症状者主要表现为气管、支气管及上呼吸道感染症状, 鲜见侵及肺泡并引起严重肺功能障碍的情况, 因此真正因为Omicron变异株感染本身导致重症及死亡的患者极少; 死亡患者的根本原因主要与原有基础疾病的进展相关^[2,17]。

3.1 潜伏期短 美国疾病预防控制中心于2021年12月1日报告美国首例确认Omicron感染者, 为1例从尼日利亚返回加利福尼亚州的48岁男性, 之后其5例家庭成员均被感染并出现轻微症状, 潜伏期仅约3 d^[31]。来自挪威的1项研究及韩国的2项研究报告Omicron变异株感染的中位潜伏期分别为3(0~8) d、3.5(1.75~4) d及4.2(2~8) d, 均短于Delta变异株感染的4.3 d及其他变异株的5 d^[32]。笔者对上海Omicron暴发流行期间来自方舱医院的病例进行初步分析发现, 无症状感染者从确认密接到社区SARS-CoV-2核酸检测阳性的间隔多为2~4 d, 有症状者从密接到出现症状的间隔(潜伏期)为3~6 d。值得注意的是, 极少数患者, 有成人也有幼儿, 尽管有明确的家庭内近距离无防护密接, 但一直未被感染。

3.2 无明显临床症状或仅有轻微症状者占绝大多数 欧美及韩国等地报告Omicron变异株感染后的无症状患者比例为16%~47.5%, 有症状者多以轻症表现为主; 欧美及日本报道的Omicron变异株感染相关病死率为0.13%~0.5%, 比原始株及其他变异株感染的病死率低83%~90%^[32]。

本研究组对上海某方舱约28 000例患者初步分析发现, 无症状及轻微症状患者占90%~95%。复旦大学华山医院调查发现, 33 816例初始表现为非重症、无不稳定性伴随疾病的Omicron变异株感染者, 最终进展到重症的比例为0.065%。22例进展为重症的患者都在所谓高风险组[年龄≥60岁的老年人; 或有处于稳定状态各类基础疾病; 或伴随免疫功能障碍如人类免疫缺陷病毒(HIV)感染、长疗程应用糖皮质激素或其他免疫抑制剂等], 高风险组的重症率为0.238%(22/9260), 非高风险组的重症率为0(0/24 556); 高风险组及非高风险组分别有76.2%及78.6%最终被确诊为无症状感染者; 咳嗽、咳痰是最常见的症状(占19.0%), 其次是疲劳(占5.2%)、发热(占4.0%)。

3.3 绝大多数患者SARS-CoV-2核酸检测阴转较快 根据本研究组对上海某方舱Omicron变异株感染数据的初步分析, 患者从入舱到满足《新型冠状病毒肺炎诊疗方案(试行第九版)》规定的解除隔离标准的第1次核酸阴性的时间间隔, 绝大多数(90%左右)患者为3~7 d。疫苗接种可能缩短部分患者的SARS-CoV-2核酸阴转时间, 但尚需循证医学证据支持。极少数(3%~6%)患者入院2周以上仍能从口咽/鼻咽拭子标本中检测到病毒, 但其滴度一般较低。

根据2020年6月8日武汉市卫健委消息,武汉市将2020年5月14日—6月1日集中核酸检测排查期间发现的300例无症状SARS-CoV-2原型株感染者的痰液及咽拭子标本送中国科学院武汉病毒研究所进行病毒分离培养,均未检测出“活病毒”,1174例密接者核酸检测均为阴性,可能是由于武汉疫情后期的无症状感染者痰液及咽拭子中病毒含量极低或不存致病性活病毒,基本上没有作为传染源的实质性流行病学意义。对于Omicron变异株感染后期的患者,或核酸检测持续阳性10~14 d的患者,或符合出院标准后咽拭子核酸检测又“复阳”的患者,若能通过病毒分离培养证明不存在活的Omicron变异株,则对于后续防疫政策的优化调整无疑具有重要的参考价值^[33]。

3.4 后遗症问题 关于COVID-19感染的后遗症,有多个含义相近的概念。英国国家健康及护理卓越研究所(NICE)提出的“SARS-CoV-2急性感染后后遗症”(post-acute sequelae of SARS-CoV-2)俗称“长COVID-19”(long COVID-19),是指SARS-CoV-2急性感染后,相关症状至少持续存在4周^[34]。NICE还将“后COVID-19综合征”(post-COVID-19 syndrome, PCS)定义为COVID-19感染后持续存在12周以上且不能用其他原因解释的一系列症状。WHO提出的“后COVID-19状态”(post COVID-19 condition, PCC)是指既往确诊或可能存在SARS-CoV-2感染史,在COVID-19发病后出现相关持续症状(通常在起病后的3个月出现),并且持续至少2个月,且不能用其他病因解释。

早在2020年, Tenforde等^[35]报告约30%的SARS-CoV-2感染者(包括无症状感染者)在急性感染后仍可能长期存在疲乏、认知障碍、精神抑郁、嗅觉障碍等症状。2021年, *Lancet*杂志发表了武汉金银潭医院对1733例出院患者在2020年6月16日—9月3日的随访结果,约62.7%(1038/1655)的患者存在疲乏及肌肉虚弱,约26.7%(431/1616)存在疼痛或不适,约6.9%(113/1622)存在行动不便,约1.6%(25/1611)存在正常活动相关问题,约0.7%(11/1622)存在个人自理问题^[36]。2022年, Tenforde等^[37]对美国2020年2月1日—2021年9月30日报告的3630万例COVID-19患者进行分析发现,至2021年11月1日这一时点,至少有300万美国成人患者存在持续1个月以上活动受限的“后COVID-19状态”,占感染者的8.3%~13.8%,占美国成人的1.2%~1.9%,女性的发生率高于男性;在对感染的不确定性进行校准后,估计上述时间段美国COVID-19实际感染者达6130万~9060万,有430万~970万人存在“后COVID-19状态”,占被感染者的6.4%~11.5%,占美国成人的1.7%~3.8%。后COVID-19综合征最常表现为疲乏及认知障碍。一项研究对2021年6月前发表的81项研究进行荟萃分析发现,后COVID-19综合征中疲乏占比为32%(95%CI 27%~37%, $P<0.001$, $n=25\ 268$; $I^2=99.1\%$),认知障碍占比为22%(95%CI 17%~28%, $P<0.001$, $n=13\ 232$; $I^2=98.0\%$),这两种后遗症发生率在成人患者中均高于儿童患者。与嗅觉障碍等具有自限性的后遗症相比,疲乏及认知障碍似乎会持续存在,且在易感人群中可能随时间延长而恶化^[34]。

Omicron变异株感染者虽然相较以往的变异株很少引起严重病症,特别是在已接种新冠疫苗的患者中,但大量Omicron变异株感染者可能存在长期症状的问题值得关注。来自英国的一项研究对2021年12月20日—2022年5月3日56 003例Omicron变异株成人感染者及2021年6月1日—11月27日41 361例Delta变异株成人感染者进行了对比分析,结果显示,“长COVID-19”与患者性别、年龄、多重剥夺分值(index of multiple deprivation, IMD)、并发症、疫苗接种次数及体重指数(BMI)等因素相关。Omicron组有2501例(4.5%)发生“长COVID-19”,发生率低于Delta组(4469例,占10.8%)。疫苗接种可减少Omicron变异株组“长COVID-19”的发生率^[30]。关于“长COVID-19”的预防,一项针对逾1300万人的研究显示,接种新冠疫苗仅能将感染后出现“长COVID-19”的风险降低15%左右^[38],但该研究并未纳入Omicron变异株成为主要流行株后的感染者数据。

4 Omicron变异株的流行病学特点及感染控制措施

Omicron变异株在流行病学上具有如下特点:感染性及传播性更强,传播速度更快,传播途径更隐蔽,人群普遍易感^[16,21]。这导致对Omicron变异株感染的发现及控制比以往其他变异株更困难,若未及时发现并采取控制措施,则感染人数必将迅速增多,疫情迅速扩散。传播性增强与刺突蛋白多位点突变导致感染率升高、免疫逃逸增强使疫苗接种预防效果明显下降、致病性明显减弱使无症状及轻症感染者占绝大多数(90%以上)等因素相关^[8]。

判断病原体的传播力通常采用基本传染数(basic reproduction number, R_0)及有效传染数(the effective reproduction number, R_e)这两个概念来评估。 R_0 是指1例感染者在不采取任何防护措施的未感染人群中所能传染的人数, $R_0>1$ 表示感染人数迅速增加, $R_0=1$ 表示1个感染者只感染1个新患者, $R_0<1$ 表示传播力下

降、传播范围局限、爆发流行得到控制。 Re 是指在采取各种防控措施以后,1个感染者在某时间段(通常以天计算)内能够传染的人数,由于是随实际时间变化的值,因此 Re 也可记为 R_t ,其中 t 代表时间(time); Re (或 R_t) <1 表示人传人明显下降,反之则表示疫情流行仍在进行性加剧。一项系统综述对2021年11月1日—2022年2月9日的15项研究进行分析显示,Omicron变异株的 R_0 约为9.5(5.5~24.0), Re 约为3.4(0.9~9.4),其 R_0 及 Re 分别是Delta变异株的2.5倍及3.8倍^[39]。

控制Omicron变异株疫情,依然要从及时发现并控制传染源、切断传播途径、保护易感人群三个方面着手。第一,由于传染源(Omicron变异株感染者)绝大多数无症状或症状轻微,因此传染源的发现有赖于对重点人群进行SARS-CoV-2核酸和(或)抗原的定期或及时筛查,并根据疫情规模及个体临床感染状态采取严格居家隔离、方舱集中隔离及定点医院隔离治疗等措施。第二,在日常工作及社会生活中,养成在风险场所正确佩戴口罩及勤于保持手卫生的良好习惯,尽量避免在人群聚集的地方逗留,定期对可疑及公共场所进行适当消毒,仍然是切断Omicron变异株传播途径的主要举措。第三,加强对包括老年人等在内的特殊群体的新冠疫苗接种,依然是保护易感人群的主要措施^[2]。由于Omicron变异株具有更强的免疫逃逸性,因此已接种新冠疫苗、既往感染过原型株或其他变异株的患者仍可能感染Omicron变异株^[8,28,40],这提示对新冠疫苗的不断优化研发是必要的。临床流行病学监测显示,未接种疫苗是Omicron变异株感染发展为重症感染的重要因素之一,提示疫苗虽然不能充分预防Omicron变异株感染,但可明显降低患者发展至重症的风险^[2]。

5 Omicron变异株感染的治疗

根据Omicron变异株感染后病情的轻重、病毒持续存在情况、心理状态及基础疾病等,可采取以下一种或多种治疗措施^[41]:(1)抗病毒治疗;(2)拮抗炎性因子风暴的免疫抑制治疗;(3)肺、肾等器官的支持治疗;(4)一般对症治疗;(5)中医中药治疗;(6)心理疏导;(7)方舱条件下基础疾病的处置等。在方舱医院,绝大多数Omicron变异株感染者为无症状或轻症,给予一般对症治疗及中医中药辨证施治后,多数可在7~10 d顺利康复;少部分患者有明显的焦虑症状,可给予适当的心理疏导;对于有基础疾病的患者,在方舱医院进行基本的药物治疗或急救处理后,必要时应及时转送至有条件的定点医院。极少数患者可能出现肺功能甚至其他脏器功能严重障碍,应及时转送至定点医院重症监护室(ICU),参照《新型冠状病毒肺炎诊疗方案(试行第九版)》推荐的治疗方案及患者具体病情进行综合救治。

对所有患者而言,最受关注的是抗病毒治疗的适应证、药物选择及时机。《新型冠状病毒肺炎诊疗方案(试行第九版)》推荐了4种抗病毒治疗方案^[41],其中奈玛特韦/利托那韦适用于发病5 d内的轻型及普通型且伴有发展为重型高风险因素的成人及青少年患者,安巴韦单抗/罗米司韦单抗适用于轻型及普通型且伴有进展为重型高风险因素的成人及青少年患者,COVID-19人免疫球蛋白及康复期血浆适用于病程早期、有高危因素、病毒载量较高、病情进展较快的患者。

对于COVID-19的抗病毒治疗,原则上越早越好,因为大量研究提示在感染早期病毒滴度最高,一旦出现严重COVID-19的表现,病毒滴度往往已经明显下降。不论是中和性MAb还是各种核苷类似物,几乎都是在感染早期应用时效果最好。甚至对于有COVID-19暴露高风险的人群,在未获得确诊前的预防性抗病毒治疗也是值得考虑的^[42]。

以下4个问题最常被咨询,有待循证医学研究提供答案。第一,病毒水平高但没有进展为重型高风险的无症状及轻症患者,可否进行抗病毒治疗?有观点认为,这类患者绝大多数具有自限性病程,应用抗病毒药物的获益/成本比不高,因而应用价值不大。但另一方面,若能有效解决药物成本及可及性问题,则不论患者是否有重型高风险因素,只要体内有高水平病毒,均应及时积极抗病毒治疗,以期缩短病程及减少病毒排泌^[17],这在宏观上有助于及早控制疫情传播。第二,已进展为重型的患者,是否需要抗病毒治疗?对这种情况应当根据病毒水平监测结果而定。若监测显示患者体内病毒水平很低或检测不出,则抗病毒治疗价值不大;若仍能检测出较高水平的病毒,则抗病毒治疗可能有益。第三,对于感染迁延不愈,特别是确诊感染10 d甚至2周以后仍能检测出病毒的患者,是否应当给予抗病毒治疗?有观点认为在此类长病程感染者体内检测出低水平核酸未必表示体内存在活的、具有感染性的SARS-CoV-2,因此抗病毒治疗的必要性及价值可能有限;但如果仍能检测出较高水平的病毒,则适当的抗病毒治疗可能有助于及早终结这种持久的病毒携带状态。第四,对于有暴露高风险的人群,是否可以预防性服用抗病毒药物?这个答案是肯定的,尤其是口服途径的抗病毒药物,前提是药物的可及性及成本问题能够得到良好解决。

表2 SARS-CoV-2主要抗病毒药一览

Tab.2 List of major antiviral agents for SARS-CoV-2

药物	研发及应用概况
RNA依赖的RNA聚合酶(RdRp)抑制剂	
瑞德西韦(Remdesivir)	腺嘌呤核苷类似物,有广谱抗RNA病毒活性。对COVID-19的疗效报道不一,可能与用药时机、患者个体差异及综合治疗方案的异质性等因素有关 ^[42]
莫努匹韦(Molnupiravir)	胞嘧啶核苷类似物。II/III期试验提示可降低COVID-19患者的住院率及病死率 ^[42]
VV116	口服核苷类似物。体内外试验显示能有效抑制SARS-CoV-2的复制,降低病毒载量。患者耐受性良好。III期试验显示在Omicron变异株感染早期应用效果更好 ^[43]
木瓜样蛋白酶(PLpro)抑制剂	
GRL0617	是已知的SARS-CoV PLpro最强抑制剂,也能有效抑制SARS-CoV-2 ^[44]
3C样胰凝乳蛋白酶(3C1pro, Mpro)抑制剂	
帕罗韦德(Paxlovid) [▲]	奈玛特韦(Pirmatrelvir)/利托那韦(Ritonavir)。II/III期试验显示可使COVID-19患者住院率或病死率降低89% ^[45]
刺突蛋白抑制剂(单克隆中和抗体或多克隆中和抗体)	
安巴韦单抗/罗米司韦单抗 [▲]	中国研制。能抑制SARS-CoV-2与人ACE2结合,从而抑制病毒进入靶细胞。二者联用能保持对Delta变异株及Omicron变异株的中和活性。安巴韦单抗针对RBD位点,但对Omicron的活性显著下降;罗米司韦单抗针对不与ACE2结合的RBD位点,不受Omicron变异株的影响
Casirivimab/Imdevimab	能非竞争性结合SARS-CoV-2刺突蛋白RBD区2个不同位点,阻止病毒进入宿主细胞。获美国FDA紧急使用授权。II/III期试验提示可明显降低基线未建立体液免疫应答(即血清阴性)患者第28天的病死率,但对血清阳性患者未见效果 ^[46]
Bamlanivimab/Etesevimab	能抑制SARS-CoV-2与人ACE2结合,从而抑制病毒进入靶细胞。获美国FDA紧急使用授权。可缓解多种变异株感染的病情进展,但对Q493R突变株无效 ^[47-48]
Sotrovimab	能抑制SARS-CoV-2与人ACE2结合,从而抑制病毒进入靶细胞。获美国FDA紧急使用授权。III期试验显示可降低住院或死亡风险,且对SARS-CoV-2变种疗效稳定 ^[49]
JMB2002	体内外试验显示对SARS-CoV-2原型株有较强中和活性,美国FDA已批准进入临床试验。能与Omicron变异株结合,阻止其与人ACE2结合,阻止病毒进入宿主细胞。也能有效中和Alpha、Beta及Gamma变异株,但对Delta变异株中和效果不佳 ^[16]
COVID-19人免疫球蛋白 [▲]	中国研制。从经过SARS-CoV-2灭活疫苗免疫后的健康人血浆中提取,含高效价多克隆SARS-CoV-2中和抗体,静脉注射,疗效待验证
恢复期患者血浆 [▲]	质量不一,研究结论不一。只有含高滴度中和性抗体的恢复期血浆,并在患者出现临床表现后3d内使用,才可能对某些有发展为重症高风险的患者有效 ^[42]
可溶性重组人ACE2(rhACE2)及其他诱饵分子	
APN1	一种rhACE2类药物。初步研究显示可降低SARS-CoV-2病毒载量,缩短机械通气时间 ^[42]
CTC-445.2d	一种ACE2模拟物。动物实验显示能阻止SARS-CoV-2感染的仓鼠减重或死亡 ^[42]
Ensovibep (MP0420)	含有1个ACE2模拟域及2个靶向于SARS-CoV-2刺突蛋白RBD的区域。体外实验及仓鼠实验证实有效,II/III期试验正在进行中 ^[42]
糖胺聚糖黏附抑制剂	
乳铁蛋白(Lactoferrin)	可抑制SARS-CoV-2等病毒与哺乳动物细胞表面糖胺聚糖的结合,阻止病毒传播 ^[42]
肝素或依诺肝素	可抑制SARS-CoV-2等病毒与哺乳动物细胞表面糖胺聚糖的结合,阻止病毒传播 ^[42]
膜融合抑制剂	
卡莫司他(Camostat)	宿主蛋白酶抑制剂。能抑制跨膜丝氨酸蛋白酶2(TMPS2)、成对碱性氨基酸蛋白酶(弗林蛋白酶)、内体组织蛋白酶对SARS-CoV-2刺突蛋白S2亚单位的切割,从而抑制病毒包膜向宿主细胞膜融合及病毒入胞。II期临床试验显示能降低病死率及机械通气率 ^[42]
奈莫司他(Nafamostat)	作用机制与卡莫司他相似,但毒性风险相对高 ^[42] 。日本报道奈莫司他可改善COVID-19进程,但多项研究结论不一 ^[50]
免疫调节剂	
干扰素(IFN)	单用或与洛匹那韦及利巴韦林联用,对部分患者可能具有缩短病毒清除时间及促进临床恢复的作用,但未见高质量循证医学证据 ^[42] 。吸入型制剂的疗效有待验证

[▲]我国《新型冠状病毒肺炎诊疗方案(试行第九版)》推荐的抗病毒治疗方案

抗病毒药物总体上可分为两大类(表2)。一是直接靶向于病毒颗粒的药物,包括RNA依赖的RNA聚合酶(RNA-dependent RNA polymerase, RdRp)抑制剂、木瓜样蛋白酶抑制剂、3C样胰凝乳蛋白酶抑制剂、刺突蛋白抑制剂;二是靶向于宿主成分的药物,主要有细胞因子类药物及抑制膜融合的药物。总体上,目前针对SARS-CoV-2抗病毒药物的研发尚不能令人满意。最成功的产品当属针对病毒刺突蛋白RBD区的

MAb, 对轻、中度COVID-19患者较为有效, 且可阻止高风险暴露者的感染, 降低住院率及病死率^[42]; 但刺突蛋白的各种氨基酸突变在不同程度上削弱了这种疗效, 特别是Omicron变异株的BA.2亚系, 几乎对目前获批的所有COVID-19单克隆抗体耐药^[22]。诱饵受体(decoy receptor)是宿主的可溶性ACE2(sACE2), 可广泛与SARS-CoV-2及其各种变异株刺突蛋白RBD结合, 从而竞争性阻断病毒与宿主呼吸道细胞表面的ACE2结合; sACE2.v2.4-IgG1对阻断SARS-CoV-2野生株及变异株均有效, 且可通过吸入途径给药, 可望发展为Omicron BA.1及BA.2等各亚系的潜在靶向性治疗药物^[22]。

新冠抗病毒药物研发有三个方面的经验教训值得重视^[42]。其一, 在临床前研究中无明显效果的药物必然缺乏生物学上的合理作用机制, 因此在临床研究中一般也不会有效, 例如氯喹类似物、伊维菌素、法匹拉韦(Favipiravir)、抗反转录病毒蛋白酶抑制剂及其他多种药物。其二, 要避免不协调、设计不良、缺乏动力的临床试验, 很多此类试验最后被发现最初的所谓治疗有效其实并不可靠, 提示存在明显的发表偏倚。其三, 在疫情全球广泛流行的背景下, 无法按照耗时漫长、标准严格、费用昂贵的经典的药物研发过程来开发SARS-CoV-2抗病毒新药, 因此许多研究者都着眼于老药新用以便绕过相关程序, 但相关临床试验及扩展适应证的过程往往不够规范及透明。

6 总结与展望

对包括Omicron变异株感染在内的新冠疫情的防控, 我国一直坚持“外防输入, 内防反弹”的总策略、“动态清零”的总方针及“坚定信心、同舟共济、科学防治、精准施策”的总要求, 这对于高效管控我国疫情及保护人民健康安全起到了极其重要的作用^[41,51]。另一方面, 当前Omicron变异株的流行态势占绝对优势, 其病原学、感染免疫学及致病性等都呈现出与原型株及其他变异株明显不同的特点, 因此临床医师们在坚持“预防为主、防治结合、依法科学、分级分类”总体防疫原则指导思想的前提下, 需要深入思考及探索有关疫情防控的优化措施, 包括但不限于推进新疫苗研发及推广老年人新冠疫苗接种等^[51]。在合理应用我国传统中医药等防治措施的基础上, 积极研发对新冠病毒有特效、口服方便、安全性好、具有防治结合双重作用的口服抗病毒药物, 也是今后值得关注的重要研究方向。

【参考文献】

- [1] Fan XB, Lu S, Bai L, *et al*. Preliminary study of the protectiveness of vaccination against the COVID-19 in the outbreak of VOC Omicron BA.2 - Jilin City, Jilin Province, China, March 3-April 12, 2022[J]. *China CDC Wkly*, 2022, 4(18): 377-380.
- [2] Zhang XX, Zhang WH, Chen SJ. Shanghai's life-saving efforts against the current omicron wave of the COVID-19 pandemic[J]. *Lancet*, 2022, 399(10340): 2011-2012.
- [3] Zhu N, Zhang DY, Wang WL, *et al*. A novel coronavirus from patients with pneumonia in China, 2019[J]. *N Engl J Med*, 2020, 382(8): 727-733.
- [4] World Health Organization. Tracking SARS-CoV-2 variants[EB/OL]. (2022-10-28)[2022-11-07]. <https://www.who.int/en/activities/tracking-SARS-CoV-2-variants>.
- [5] World Health Organization. WHO announces simple, easy-to-say labels for SARS-CoV-2 Variants of Interest and Concern[EB/OL]. <https://www.who.int/news/item/31-05-2021-who-announces-simple-easy-to-say-labels-for-sars-cov-2-variants-of-interest-and-concern>.
- [6] Ramesh S, Govindarajulu M, Parise RS, *et al*. Emerging SARS-CoV-2 variants: a review of its mutations, its implications and vaccine efficacy[J]. *Vaccines (Basel)*, 2021, 9(10): 1195.
- [7] Chavda VP, Patel AB, Vaghasiya DD. SARS-CoV-2 variants and vulnerability at the global level[J]. *J Med Virol*, 2022, 94(7): 2986-3005.
- [8] Kannan S, Shaik Syed Ali P, Sheeza A. Omicron (B.1.1.529)-variant of concern-molecular profile and epidemiology: a mini review[J]. *Eur Rev Med Pharmacol Sci*, 2021, 25(24): 8019-8022.
- [9] Alkhatib M, Salpini R, Carioti L, *et al*. Update on SARS-CoV-2 Omicron variant of concern and its peculiar mutational profile[J]. *Microbiol Spectr*, 2022, 10(2): e0273221.
- [10] World Health Organization. Statement on Omicron sublineage BA.2[EB/OL]. <https://www.who.int/news/item/22-02-2022-statement-on-omicron-sublineage-ba.2>.
- [11] Ai JW, Wang X, He XY, *et al*. Antibody evasion of SARS-CoV-2 Omicron BA.1, BA.1.1, BA.2, and BA.3 sub-lineages[J]. *Cell Host Microbe*, 2022, 30(8): 1077-1083.
- [12] Maxmen A. Why call it BA.2.12.1? A Guide to the tangled Omicron family[J]. *Nature*, 2022, 606(7914): 446-447.
- [13] Desingu PA, Nagarajan K, Dhama K. Emergence of Omicron third lineage BA.3 and its importance[J]. *J Med Virol*, 2022, 94(5): 1808-1810.
- [14] Mohapatra RK, Kandi V, Sarangi AK, *et al*. The recently emerged BA.4 and BA.5 lineages of Omicron and their global health concerns amid the ongoing wave of COVID-19 pandemic - Correspondence[J]. *Int J Surg*, 2022, 103: 106698.
- [15] Basky G, Vogel L. XE, XD & XF: what to know about the Omicron hybrid variants[J]. *CMAJ*, 2022, 194(18): E654-E655.
- [16] Yin WC, Xu YW, Xu PY, *et al*. Structures of the Omicron spike trimer with ACE2 and an anti-Omicron antibody[J]. *Science*, 2022, 375(6584): 1048-1053.

- [17] Lu GZ, Zhang Y, Zhang HC, *et al.* Geriatric risk and protective factors for serious COVID-19 outcomes among older adults in Shanghai Omicron wave[J]. *Emerg Microbes Infect*, 2022, 11(1): 2045-2054.
- [18] Han PC, Su C, Zhang YF, *et al.* Molecular insights into receptor binding of recent emerging SARS-CoV-2 variants[J]. *Nat Commun*, 2021, 12: 6103.
- [19] Yi CY, Sun XY, Ye J, *et al.* Key residues of the receptor binding motif in the spike protein of SARS-CoV-2 that interact with ACE2 and neutralizing antibodies[J]. *Cell Mol Immunol*, 2020, 17(6): 621-630.
- [20] Han PC, Li LJ, Liu S, *et al.* Receptor binding and complex structures of human ACE2 to spike RBD from omicron and delta SARS-CoV-2[J]. *Cell*, 2022, 185(4): 630-640. e10.
- [21] Cui Z, Liu P, Wang N, *et al.* Structural and functional characterizations of infectivity and immune evasion of SARS-CoV-2 Omicron[J]. *Cell*, 2022, 185(5): 860-871. e13.
- [22] Zhang L, Narayanan KK, Cooper L, *et al.* An engineered ACE2 decoy receptor can be administered by inhalation and potently targets the BA.1 and BA.2 omicron variants of SARS-CoV-2[J]. *bioRxiv*, 2022. doi: 10.1101/2022.03.28.486075.
- [23] Singh A, Steinkellner G, Köchl K, *et al.* Serine 477 plays a crucial role in the interaction of the SARS-CoV-2 spike protein with the human receptor ACE2[J]. *Sci Rep*, 2021, 11: 4320.
- [24] Zahradnik J, Marciano S, Shemesh M, *et al.* SARS-CoV-2 variant prediction and antiviral drug design are enabled by RBD *in vitro* evolution[J]. *Nat Microbiol*, 2021, 6(9): 1188-1198.
- [25] Ozono S, Zhang YZ, Ode H, *et al.* SARS-CoV-2 D614G spike mutation increases entry efficiency with enhanced ACE2-binding affinity[J]. *Nat Commun*, 2021, 12: 848.
- [26] Xu YW, Wu CR, Cao XD, *et al.* Structural and biochemical mechanism for increased infectivity and immune evasion of Omicron BA.2 variant compared to BA.1 and their possible mouse origins[J]. *Cell Res*, 2022, 32(7): 609-620.
- [27] Shen XY, Tang HL, McDanal C, *et al.* SARS-CoV-2 variant B.1.1.7 is susceptible to neutralizing antibodies elicited by ancestral spike vaccines[J]. *Cell Host Microbe*, 2021, 29(4): 529-539. e3.
- [28] Ai JW, Zhang HC, Zhang Y, *et al.* Omicron variant showed lower neutralizing sensitivity than other SARS-CoV-2 variants to immune sera elicited by vaccines after boost[J]. *Emerg Microbes Infect*, 2022, 11(1): 337-343.
- [29] Chen JH, Wang R, Gilby NB, *et al.* Omicron variant (B.1.1.529): infectivity, vaccine breakthrough, and antibody resistance[J]. *J Chem Inf Model*, 2022, 62(2): 412-422.
- [30] Antonelli M, Pujol JC, Spector TD, *et al.* Risk of long COVID associated with delta versus omicron variants of SARS-CoV-2[J]. *Lancet*, 2022, 399(10343): 2263-2264.
- [31] Jansen L, Tegomoh B, Lange KT, *et al.* Investigation of a SARS-CoV-2 B.1.1.529 (Omicron) variant cluster-Nebraska, November-December 2021[J]. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep*, 2021, 70(5152): 1782-1784.
- [32] Wu Y, Liu J, Liu M, *et al.* Epidemiologic features and scientific prevention and control advice of SARS-CoV-2 Omicron variant[J]. *Chin J Dis Control Prev*, 2022, 26(5): 497-501. [吴侯, 刘珏, 刘民, 等. 新型冠状病毒Omicron变异株的流行病学特征及其科学防控建议[J]. *中华疾病控制杂志*, 2022, 26(5): 497-501.]
- [33] Wuhan Municipal Health Commission. The virus culture results of 300 asymptomatic infected patients in our city were all negative[EB/OL]. [2020-06-08]. http://wjw.wuhan.gov.cn/zwgk_28/fdzdgknr/qtzdgknr/hyq/202012/t20201201_1524001.shtml. [武汉市卫生健康委员会. 我市300名无症状感染者的病毒培养结果全为阴性[EB/OL]. [2020-06-08]. http://wjw.wuhan.gov.cn/zwgk_28/fdzdgknr/qtzdgknr/hyq/202012/t20201201_1524001.shtml.]
- [34] Ceban F, Ling SS, Lui LMW, *et al.* Fatigue and cognitive impairment in post-COVID-19 syndrome: a systematic review and meta-analysis[J]. *Brain Behav Immun*, 2022, 101: 93-135.
- [35] Tenforde MW, Kim SS, Lindsell CJ, *et al.* Symptom duration and risk factors for delayed return to usual health among outpatients with COVID-19 in a multistate health care systems network - United States, March-June 2020[J]. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep*, 2020, 69(30): 993-998.
- [36] Huang CL, Huang LX, Wang YM, *et al.* 6-month consequences of COVID-19 in patients discharged from hospital: a cohort study[J]. *Lancet*, 2021, 397(10270): 220-232.
- [37] Tenforde MW, Devine OJ, Reese HE, *et al.* Point prevalence estimates of activity-limiting long-term symptoms among US adults ≥ 1 month after reported SARS-CoV-2 infection, November 1, 2021[J]. *J Infect Dis*, 2022. doi: 10.1093/infdis/jiac281.
- [38] Reardon S. Long COVID risk falls only slightly after vaccination, huge study shows[J]. *Nature*, 2022. doi: 10.1038/d41586-022-01453-0.
- [39] Liu Y, Rocklöv J. The effective reproductive number of the Omicron variant of SARS-CoV-2 is several times relative to Delta[J]. *J Travel Med*, 2022, 29(3): taac037.
- [40] 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.e9.
- [41] National Health Commission of the People's Republic of China, National Administration of Traditional Chinese Medicine. Diagnosis and Treatment Protocol for COVID-19 (Trial version 9)[EB/OL]. [2022-03-14]. http://www.gov.cn/zhengce/zhengceku/2022-03/15/content_5679257.htm. [中华人民共和国国家卫生健康委员会, 国家中医药管理局. 新型冠状病毒肺炎诊疗方案(试行第九版)[EB/OL]. [2022-03-14]. http://www.gov.cn/zhengce/zhengceku/2022-03/15/content_5679257.htm.]
- [42] Tao KM, Tzou PL, Nouhin J, *et al.* SARS-CoV-2 antiviral therapy[J]. *Clin Microbiol Rev*, 2021, 34(4): e0010921.
- [43] Shen YZ, Ai JW, Lin N, *et al.* An open, prospective cohort study of VV116 in Chinese participants infected with SARS-CoV-2 Omicron variants[J]. *Emerg Microbes Infect*, 2022, 11(1): 1518-1523.

- [44] Rao P, Patel R, Shukla A, *et al.* Identifying structural-functional analogue of GRL0617, the only well-established inhibitor for papain-like protease (PLpro) of SARS-CoV-2 from the pool of fungal metabolites using docking and molecular dynamics simulation[J]. *Mol Divers*, 2022, 26(1): 309-329.
- [45] Mahase E. Covid-19: Pfizer's paxlovid is 89% effective in patients at risk of serious illness, company reports[J]. *BMJ*, 2021, 375: n2713.
- [46] RECOVERY Collaborative Group. Casirivimab and imdevimab in patients admitted to hospital with COVID-19 (RECOVERY): a randomised, controlled, open-label, platform trial[J]. *Lancet*, 2022, 399(10325): 665-676.
- [47] Falcone M, Tiseo G, Valoriani B, *et al.* Efficacy of bamlanivimab/etesevimab and casirivimab/imdevimab in preventing progression to severe COVID-19 and role of variants of concern[J]. *Infect Dis Ther*, 2021, 10(4): 2479-2488.
- [48] Guigon A, Faure E, Lemaire C, *et al.* Emergence of Q493R mutation in SARS-CoV-2 spike protein during bamlanivimab/etesevimab treatment and resistance to viral clearance[J]. *J Infect*, 2022, 84(2): 248-288.
- [49] Gupta A, Gonzalez-Rojas Y, Juarez E, *et al.* Effect of sotrovimab on hospitalization or death among high-risk patients with mild to moderate COVID-19: a randomized clinical trial[J]. *JAMA*, 2022, 327(13): 1236-1246.
- [50] Inokuchi R, Kuno T, Komiyama J, *et al.* Association between nafamostat mesylate and In-hospital mortality in patients with coronavirus disease 2019: a multicenter observational study[J]. *J Clin Med*, 2021, 11(1): 116.
- [51] Comprehensive Group of the Joint Prevention and Control Mechanism of the State Council in response to the COVID-19 epidemic. COVID-19 Prevention and Control Protocol (Ninth edition)[EB/OL]. [2022-06-27]. http://www.gov.cn/xinwen/2022-06/28/content_5698168.htm. [国务院应对新型冠状病毒肺炎疫情联防联控机制综合组. 新型冠状病毒肺炎防控方案(第九版)[EB/OL]. [2022-06-27]. http://www.gov.cn/xinwen/2022-06/28/content_5698168.htm.]

(责任编辑: 熊晓然)