

新型冠状病毒奥密克戎变异株免疫逃逸的研究进展

董娜^{1,2}, 岳红梅^{2*}, 何瑶^{1,2}, 吕仁君^{1,2}, 王潇^{1,2}

¹兰州大学第一临床医学院, 甘肃兰州 730000; ²兰州大学第一医院呼吸与危重医学科, 甘肃兰州 730000

[中图分类号] R373.1 [文献标志码] A [DOI] 10.11855/j.issn.0577-7402.2023.05.0621

[声明] 本文所有作者声明无利益冲突

[引用本文] 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.

[收稿日期] 2022-05-19 [录用日期] 2022-06-16 [上线日期] 2022-09-07

[摘要] 2019年底出现的新型冠状病毒感染(COVID-19)是由严重急性呼吸综合征冠状病毒2(SARS-CoV-2)感染引起的。由于SARS-CoV-2的高突变性, 目前已出现了多种不同类型的变异株, 使COVID-19疫情仍在全球范围内不断蔓延, 给全球公共卫生系统带来巨大威胁及严峻挑战。2021年11月, 在非洲南部博茨瓦纳发现的奥密克戎(Omicron, B.1.1.529)变异株正迅速在全球范围内传播, 因其具有较强的传染性及免疫逃逸能力, 立即引起了全世界的高度关注。本文主要就奥密克戎变异株的致病特点、免疫逃逸分子机制、疫苗耐受性及抗体耐受性等最新研究进展进行简要综述。

[关键词] SARS病毒; 肺炎, 病毒性; 突变; 免疫逃逸; 新型冠状病毒感染

Research progress on immune evasion of SARS-CoV-2 variant Omicron

Dong Na^{1,2}, Yue Hong-Mei^{2*}, He Yao^{1,2}, Lv Ren-Jun^{1,2}, Wang Xiao^{1,2}

¹The First Clinical Medical College of Lanzhou University, Lanzhou, Gansu 730000, China

²Department of Respiratory and Critical Care Medicine, the First Affiliated Hospital, Lanzhou University, Lanzhou, Gansu 730000, China

*Corresponding author, E-mail: yuehongmei18@sina.com

This work was supported by Major Science and Technology Special Project of Gansu Province (2021-0103-SFC-0035)

[Abstract] corona virus disease 2019 (COVID-19), which emerged at the end of 2019, is caused by infection with the pathogen severe acute respiratory syndrome coronavirus 2 (SARS-COV-2). Due to the high mutability of SARS-COV-2, a variety of different types of mutant strains have emerged around the world, making the COVID-19 epidemic continues to spread around the world, posing a great threat and severe challenge to the global public health system. In November 2021, the Omicron (B.1.1.529) variant found in Botswana, southern Africa, is rapidly spreading globally with super infectivity, and has immediately attracted great attention worldwide because of its strong infectivity and immune evasion ability. In this paper, the latest research progresses on pathogenic characteristics, molecular mechanisms of immune evasion, vaccine tolerance and antibody tolerance of Omicron variant are briefly reviewed.

[Key words] SARS virus; pneumonia, viral; mutation; immune evasion; corona virus disease 2019

2019年12月出现的新型冠状病毒感染(corona virus disease 2019, COVID-19)由严重急性呼吸综合征冠状病毒2(SARS-CoV-2)感染引起的。随着COVID-19的大流行, SARS-CoV-2不断发生进化及变异, 目前已在全球范围内出现了多种不同类型的变异株, 且依旧有持续进化发展的趋势。2021年11月, 在非洲南部博茨瓦纳发现的SARS-CoV-2变异株即奥密克戎(Omicron, B.1.1.529)变异株很快被世界

卫生组织归类为最新的“需要关注的变异株”^[1]。相比德尔塔等之前的其他变异株, 奥密克戎是目前突变位点最多的SARS-CoV-2变异株, 虽然与其他变异株相比, 奥密克戎变异株的致病性较低, 但由于增强的免疫逃逸能力及传播性, 奥密克戎已迅速取代德尔塔毒株, 以超强的传染力在世界各地迅速传播, 并在许多国家成为SARS-CoV-2的主导变种^[2-4]。截至2022年3月, SARS-CoV-2已导致全球近3亿人感

[基金项目] 甘肃省科技重大专项计划(2021-0103-SFC-0035)

[作者简介] 董娜, 博士研究生, 主要从事睡眠呼吸障碍等呼吸系统疾病的研究

[通信作者] 岳红梅, E-mail: yuehongmei18@sina.com

染,超过600万人死亡。因为奥密克戎变异株具有较强的免疫逃逸能力,导致其更强的传染性、较高的抗体耐受性及疫苗耐受性^[5],立即引起了全世界的关注。

1 SARS-CoV-2的病原学与致病机制

SARS-CoV-2属冠状病毒科β型冠状病毒属,为有包膜的线性单正链RNA病毒,直径为100~160 nm,基因组大小为27~32 kb。其基因组编码十多个开放阅读框(open reading frame, ORF),位于基因组5'末端的ORF1ab、ORF1a基因分别编码两个多聚蛋白pp1ab、pp1a,多聚蛋白pp1ab、pp1a经剪切可产生16种非结构蛋白(non-structural protein, NSP),包括NSP1~NSP16^[6]。这些非结构蛋白分别发挥不同的功能,参与病毒基因组的复制和转录;基因组3'端编码4种重要的结构蛋白,分别为棘突蛋白(spike, S)、核衣壳蛋白(nucleocapsid, N)、包膜蛋白(envelope, E)和膜蛋白(membrane, M)。其中S蛋白以三聚体的形式存在,包含S1和S2两个亚基。S1亚基含有受体结合域(receptor binding domain, RBD),参与病毒与宿主细胞受体的识别;S2亚基可促进膜融合并协助病毒进入宿主细胞^[7]。

SARS-CoV-2通过与宿主细胞表面的血管紧张素转换酶2(ACE2)受体结合介导入侵,并利用细胞表面的跨膜丝氨酸蛋白酶2(transmembrane serine proteinase 2, TMPRSS2)和(或)组织蛋白酶B/L(cathepsin B/L, Cat-B/L)激活S蛋白,S蛋白和ACE2受体均被内吞作用内化引起膜表面ACE2表达水平降低,导致肾素-血管紧张素系统(renin-angiotensin system, RAS)失衡,引发人体多系统损害^[8-11]。COVID-19康复者血清中存在的抗S蛋白、抗RBD抗体能发挥中和病毒的作用^[12]。N蛋白形成的核衣壳被包膜很好地限定及包裹,与病毒RNA结合,参与病毒复制及免疫应答。E、M蛋白主要参与病毒的组装及装配^[13]。除此之外,还有ORF3a、ORF3b、ORFp6、ORF7a、ORF7b、ORFb、ORF9b及ORF14等辅助蛋白^[14-15],它们也在SARS-CoV-2复制中发挥一定的作用。

2 SARS-CoV-2变异原因

在SARS-CoV-2的复制过程中,由于NSP14的校对能力较强且相对稳定,降低了SARS-CoV-2病毒的突变率^[16]。尽管具有这种校对能力,但RNA病毒复制所依赖的RNA聚合酶(RNA-dependent RNA polymerase, RdRp)复制纠错能力有限,且RNA病毒的高重组率以及由此产生的遗传变异性,使得RNA病毒新突变及新变体的出现速度更快,经过自然选

择,使变异株之间的差异越来越大,增强了病毒的传染性及致病性,而且导致疫苗或药物很难对所有变异株有效^[17]。

不同SARS-CoV-2变体共同感染并与其他变异株的不同基因组重组是加速其进化的另一原因。有研究者在7例免疫功能正常且与流行病学无关的法国患者中发现了德尔塔-奥密克戎共同感染^[18]。最近,在美国发现了2例德尔塔-奥密克戎重组病毒感染的独立病例^[19]。Ou等^[20]发现德尔塔刺突蛋白的多个特征氨基酸突变也存在于“德尔塔克戎”样的奥密克戎变体中。以上发现提供了SARS-CoV-2共同感染及基因组重组的相关证据^[18,21]。因此,在全球范围内加强对SARS-CoV-2的持续基因监测对于各国追踪及分析奥密克戎亚型变异株具有重要意义^[22]。

有报道称,SARS-CoV-2变体之间的初始重组事件可能在免疫缺陷人群中随机发生,但随后的免疫群体选择压力可能在病毒进化中发挥重要作用^[23-24]。此外,疫苗诱导的或预先存在的免疫促进了更强的免疫逃逸优势变体的产生^[20]。因此,预防并控制SARS-CoV-2在免疫功能低下及未接种疫苗人群中的传播可能有助于阻止SARS-CoV-2变体的产生。

3 奥密克戎的高传播力及低致病性

奥密克戎RBD存在的突变热点可能增加了SARS-CoV-2的毒力及传播性^[25-26]。从疫情初始至今,SARS-CoV-2不断进化及变异,产生传播力及毒力增强的变异株,如阿尔法、贝塔、伽玛、德尔塔、兰姆达及奥密克戎变异株。截至2022年2月,奥密克戎有4个主要的变体:BA.1、BA.1.1、BA.2及BA.3^[27]。

在2021年12月和2022年1月对奥密克戎变体进行持续监测发现,原始形式BA.1的比例一直在稳步下降,在世界许多地区,BA.2相对于BA.1的比例有所增加,在一些国家BA.2不仅呈上升趋势,而且占主导地位^[28]。可以说BA.2是目前全球传播范围最广的奥密克戎变异株,比BA.1具有更强的传染性及选择性优势。相关研究也证实奥密克戎变异株的传播能力比德尔塔变异株高2~3倍^[29]。同样,一些模型预测提示奥密克戎BA.2的传染性是BA.1的1.5倍,是德尔塔的4.2倍^[30]。人鼻上皮细胞培养实验表明,BA.2具有高度复制性及更强的融合性,仓鼠病毒复制实验表明BA.2比BA.1更具致病性^[31]。以上结果提示BA.2更强的传染性可能对人类健康造成更大的危害。

Pulliam等^[32]发现,奥密克戎没有增加人群初发感染的风险,但增加了重复感染的风险,提示奥密克戎拥有强大的免疫逃逸能力。但与其他变异株相

比, 奥密克戎变异株的致病性更低^[33]。一项来自中国香港特别行政区的离体实验研究发现, 奥密克戎变异株在人支气管中的复制速度远快于在人肺组织中的复制速度, 提示奥密克戎变异株更倾向于感染人的上呼吸道^[34]。另外, McMahan等^[35]发现, 奥密克戎变异株在叙利亚金仓鼠鼻腔中的病毒载量高于肺实质中的病毒载量。以上可能是奥密克戎变异株致病性较低的原因之一。

4 奥密克戎免疫逃逸的分子机制

奥密克戎RBD的突变部位大多是先前感染或疫苗引发的多种免疫反应的靶点, 因此可导致免疫逃逸并破坏当前治疗性抗体及疫苗的功效, 最近有多项研究证实了这种推断^[36-40]。

4.1 刺突突变与抗体逃逸的关系 S蛋白突变在ACE2结合及抗体识别中发挥着重要作用^[41-42], 因此其突变已成为研究热点。相比新冠病毒原始株, 奥密克戎BA.2在NSP3、NSP4、NSP5、NSP6、NSP12、NSP14、S蛋白、E蛋白、M蛋白及N蛋白上共有50个突变, 其中S蛋白发生了30多个突变。BA.1、BA.2及BA.3有多个共同突变, 但他们本身也有自己独特的突变^[1]。与原始病毒株相比, 奥密克戎BA.2亚型在S蛋白上有16个RBD突变。其中BA.1、BA.2及BA.3共有12个RBD突变, 但BA.1有3个额外的RBD突变, BA.2有4个额外的RBD突变(即S371F、T376A、D405N及R408S), BA.3有1个与BA.1相同的突变, 2个与BA.2相同的突变^[36]。

RBD是S蛋白的免疫聚焦区域, 它直接与受体ACE2相互作用并靶向大多数中和抗体。因此, 密切监测RBD上的S蛋白突变对于评估SARS-CoV-2变体的免疫逃逸能力至关重要。RBD上的突变会导致与ACE2受体的亲和力增加, 从而增强病毒的感染及传播能力^[43]。McCallum等^[44]的研究显示, 相较于原始病毒株, 奥密克戎的RBD与ACE2结合的亲和力增强了约2.4倍。Yin等^[45]的研究也发现大多数位于奥密克戎变异株S蛋白表面的突变使其与ACE2的结合能力提高了约10倍。其他研究也发现了类似的结果^[38,42]。此外, RBD中的突变组合也会导致奥密克戎变异株与人类ACE2的高亲和力^[2]。已有研究证实奥密克戎的免疫逃逸能力强于之前的新冠病毒谱系^[37]。另外, 美国哥伦比亚大学的团队还发现, 奥密克戎S蛋白的4种新突变(S371L、N440K、G446S及Q493R)也是奥密克戎具有更强的抗体抗性的原因。更重要的是, 奥密克戎刺突蛋白RBD上的单个突变会影响不同类别抗体的有效性^[38]。

4.2 受体结合基序突变与抗体逃逸的关系 Han等^[46]研究发现奥密克戎变异株RBD的受体结合基序

(receptor binding motif, RBM)存在着大量突变, 其中E484与Q493位置的突变在奥密克戎变异株的免疫逃逸中起关键作用^[47], 在抵抗先前感染产生的中和抗体方面也发挥着重要作用^[48]。

4.3 其他突变与抗体逃逸的关系 奥密克戎在S1-S2弗林蛋白酶切割位点(H655Y、N679K、P681H)附近还具有特定的突变簇, 可导致免疫逃逸与高传播力^[49-51]。此外, ORF1a基因中还有3个氨基酸缺失与更高的免疫逃逸能力有关^[52-53]。研究表明, 奥密克戎变异株在体外可不依赖TMPRSS2感染靶细胞, 表明奥密克戎的复制特性发生了转变, 这或许是其免疫逃逸的另一机制^[54]。到目前为止, 人们尚未对奥密克戎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。

5 奥密克戎变异株的免疫逃逸效应

5.1 疫苗接种及先前免疫对奥密克戎变异株的有效性 目前使用的COVID-19疫苗主要针对S蛋白^[55]。新冠疫苗接种者的血清对奥密克戎变异株的中和活性大大降低^[56-58]。Iketani等^[58]研究了奥密克戎新亚系的抗原特性, 通过检测被野生型SARS-CoV-2感染的患者或接受当前mRNA疫苗患者的多克隆血清发现, 亚系对BA.1+R346K及BA.2的中和活性显著下降, 与已经报道的BA.1的中和活性下降相当, 这3个奥密克戎亚谱系与野生型SARS-CoV-2在抗原上等距, 因此同样影响到当前疫苗的功效^[36-37,39-40]。有研究对BA.1与BA.2变异株进行比较分析发现, BA.2的疫苗逃逸潜力比BA.1高30%^[30]。天然或疫苗抗体对奥密克戎BA.1及BA.2的中和能力略有不同, 因此可以解释BA.2比BA.1具有生长优势。虽然与之前的变异株相比, 目前针对奥密克戎变异株的疫苗的保护效力下降, 但加强疫苗仍可能提供一定的保护作用^[59]。多项研究证明, 部分2剂次mRNA疫苗如BNT162b2对于奥密克戎变异株的中和作用较差, 而第3剂次mRNA疫苗加强免疫可以提高保护作用^[36,60-62]。因此, 部分mRNA疫苗加强剂的接种可以帮助并控制奥密克戎变异株的传播及感染, 但是其他疫苗第3剂次加强后是否能提高血清抗体的中和活性仍需要进一步研究。

以色列报告了少数感染奥密克戎BA.1毒株的患者在短时间内再次感染了BA.2毒株^[63], 这意味着早期感染奥密克戎BA.1产生的抗体可能被BA.2所回避; 但是研究发现BA.2比例的增加并没有导致病毒传播速度更快, 提示BA.1感染诱导的免疫作用对BA.2有效, 这表明二者存在相当程度的免疫交叉反应^[64]。最近研究发现, 大多数完全接种疫苗后奥密

克戎变异株突破性感染患者没有严重的新冠肺炎症状,随后在感染或接种疫苗后的患者血清中发现了T细胞与奥密克戎变异株的交叉反应^[65-68]。然而, Richardson等^[69]研究发现奥密克戎本身诱导的抗体的中和交叉反应有限,相比之下,接种疫苗后出现奥密克戎突破性感染会增加抗体滴度及交叉反应。

5.2 奥密克戎变异株的抗体耐受性 单克隆抗体是治疗SARS-CoV-2感染的一种有希望的选择^[70],但随着越来越多变体的出现,单克隆抗体对不同奥密克戎亚谱系的有效性存在差异。大多数研究表明,与早期的SARS-CoV-2变异株相比,一些治疗性单克隆抗体对奥密克戎变异株尤其是BA.2的中和活性较低^[58,71]。

研究发现,单独使用埃特司韦单抗(etesevimab, LY-CoV016)与巴尼韦单抗(bamlanivimab, LY-CoV555)或二者联合均失去了对奥密克戎BA.2的中和活性,与之前对奥密克戎BA.1的研究相似^[72]。S309(Sotrovimab)与罗米司韦单抗(romlusevimab, BR11-198)对奥密克戎BA.1、BA.1.1的中和活性低于原始菌株及其他变异株^[72],且其对奥密克戎BA.2的中和活性更低^[36-38,40,71,73]。有研究发现,依米得韦单抗(imdevimab, REGN10987)单独或与卡西利单抗(casirivimab, REGN10933)联合使用对奥密克戎BA.1、BA.1.1失去了中和活性,但对奥密克戎BA.2具有中和活性^[72]。然而,奥密克戎BA.2的FRNT 50(将感染病灶数量减少50%所需的单克隆抗体滴度)值比原始毒株及其他变异株要高43.0~143.6倍。另外,替沙格韦单抗(tixagevimab, COV2-2196)与西加韦单抗(cilgavimab, COV2-2130)组合形成的长效新冠病毒中和抗体Evusheld可抑制奥密克戎BA.2,该组合的FRNT 50值虽然较低,但比原始毒株及其他变异株高1.4~8.1倍^[71]。虽然西加韦单抗与替沙格韦单抗保留了对BA.2的活性,但是这种抗体组合仅被授权用于预防性使用,只有最近授权的bebtelovimab (LY-CoV1404)可以充分治疗奥密克戎变异株的所有亚系^[58]。尽管奥密克戎变异株有大量的突变,但靶向非刺突蛋白的药物如RNA聚合酶抑制剂等可能不受突变的影响^[74]。因此,为了应对奥密克戎变异株大量突变的影响,及时筛选出对奥密克戎变异株依然有效的药物及抗体很有必要。

6 总结与展望

尽管奥密克戎本土新增感染者多为无症状及轻症患者,但未接种疫苗或没有全程接种疫苗的老年人及有基础疾病者仍然是高风险人群。最重要的是,奥密克戎变异株具有较强的免疫逃逸能力,导致其具有更强的传染性、较高的抗体耐受性及疫苗

耐受性,提示奥密克戎变异株对全球健康的风险更高,尤其在疫苗接种率低或医疗资源不足的国家,奥密克戎变体仍可能是主要的健康威胁。由于S蛋白在病毒感染中起关键作用,因此基于S蛋白的疫苗开发仍然是预防及控制疫情最有效的手段。目前全球首支针对奥密克戎变异株进入临床试验的新冠病毒灭活疫苗已于2022年5月1日在我国浙江省杭州市完成第一剂接种^[75]。

目前存在的问题:(1)由于目前的疫苗对奥密克戎变异株的预防作用较弱,因此开发奥密克戎变异株靶向疫苗对于对抗当前的SARS-CoV-2变异株是十分紧迫且有益的。另外,目前还没有证据表明异源疫苗接种优于同源疫苗,因此,有必要进一步研究异源疫苗接种的机制及安全性,这有助于解决疫苗短缺的问题。(2)随着越来越多变体的出现,COVID-19的治疗选择范围缩小,需要筛选出针对奥密克戎变异株依然有效的药物。同时,设计并开发新的治疗性药物及抗体以遏制这种不断进化的病原体是非常紧迫且有必要的。(3)对于奥密克戎变异体的发展仍然有很多未知问题,近来国内多地又陆续报告了奥密克戎BA.5新变体以及BA.2.3、BA.5.2.1、BA.2.38、BA.2.12.1等奥密克戎“第二代变种”引发的本土疫情,这些变体具有传染性强、传播速度快及隐匿性高等特点,导致疫情呈多点散发或区域性爆发,推测它们可突破现有疫苗及毒株感染构建的免疫屏障。因此,在对奥密克戎保持持续谨慎关注的同时,仍需要对这些变体所包含的突变进行详细研究,以揭示其免疫逃逸的分子机制。

【参考文献】

- [1] Viana R, Moyo S, Amoako DG, et al. Rapid epidemic expansion of the SARS-CoV-2 Omicron variant in southern Africa[J]. Nature, 2022, 603(7902): 679-686.
- [2] 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, 2022, 94(4): 1641-1649.
- [3] Shu Y, McCauley J. GISAID: Global initiative on sharing all influenza data - from vision to reality[J]. Euro Surveill, 2017, 22(13): 30494.
- [4] Zhang H, Jiang WD, Zhao J, et al. Analysis of factors influencing viral shedding time in elderly patients with mild and asymptomatic Omicron infection[J]. Med J Chin PLA, 2022, 47(11): 1079-1084. [张和,姜文迪,赵健,等.奥密克戎轻型及无症状感染老年患者核酸阳性持续时间的影响因素分析[J].解放军医学杂志,2022,47(11): 1079-1084.]
- [5] Yu LC, Song Y. Etiology, clinical features, infection control and therapy of SARS-CoV-2 Omicron variant[J]. Med J Chin PLA, 2022, 47(11): 1063-1072. [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.]
- [6] Yoshimoto FK. The proteins of severe acute respiratory

- syndrome coronavirus-2 (SARS CoV-2 or n-COV19), the cause of COVID-19[J]. *Protein J*, 2020, 39(3): 198-216.
- [7] Tai WB, He L, Zhang XJ, *et al.* Characterization of the receptor-binding domain (RBD) of 2019 novel coronavirus: implication for development of RBD protein as a viral attachment inhibitor and vaccine[J]. *Cell Mol Immunol*, 2020, 17(6): 613-620.
- [8] El-Arif G, Farhat A, Khazaal S, *et al.* The renin-angiotensin system: a key role in SARS-CoV-2-induced COVID-19[J]. *Molecules*, 2021, 26(22): 6945.
- [9] 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.e8.
- [10] Zou X, Chen K, Zou JW, *et al.* Single-cell RNA-seq data analysis on the receptor ACE2 expression reveals the potential risk of different human organs vulnerable to 2019-nCoV infection[J]. *Front Med*, 2020, 14(2): 185-192.
- [11] Douaud G, Lee S, Alfaro-Almagro F, *et al.* SARS-CoV-2 is associated with changes in brain structure in UK Biobank[J]. *Nature*, 2022, 604(7907): 697-707.
- [12] Jeyanathan M, Afkhami S, Smaill F, *et al.* Immunological considerations for COVID-19 vaccine strategies[J]. *Nat Rev Immunol*, 2020, 20(10): 615-632.
- [13] Neuman BW, Kiss G, Kunding AH, *et al.* A structural analysis of M protein in coronavirus assembly and morphology[J]. *J Struct Biol*, 2011, 174(1): 11-22.
- [14] Wu AP, Peng YS, Huang BY, *et al.* Genome composition and divergence of the novel coronavirus (2019-nCoV) originating in China[J]. *Cell Host Microbe*, 2020, 27(3): 325-328.
- [15] Zhou P, Yang XL, Wang XG, *et al.* Addendum: a pneumonia outbreak associated with a new coronavirus of probable bat origin[J]. *Nature*, 2020, 588(7836): E6.
- [16] Ogando NS, Zevenhoven-Dobbe JC, van der Meer Y, *et al.* The enzymatic activity of the nsp14 exoribonuclease is critical for replication of MERS-CoV and SARS-CoV-2[J]. *J Virol*, 2020, 94(23): e01246-20.
- [17] Moya A, Elena SF, Bracho A, *et al.* The evolution of RNA viruses: a population genetics view[J]. *PNAS*, 2000, 97(13): 6967-6973.
- [18] Combes P, Bisseux M, Bal A, *et al.* Evidence of co-infection during Delta and Omicron variants of concern co-circulation, weeks 49-2021 to 02-2022, France[J]. *medRxiv*, 2022. DOI:10.1101/2022.03.02.22271694.
- [19] Lacek KA, Rambo-Martin BL, Batra D, *et al.* Identification of a novel SARS-CoV-2 delta-Omicron recombinant virus in the United States[J]. *bioRxiv*, 2022. DOI:10.1101/2022.03.19.484981.
- [20] Ou JX, Lan WD, Wu XW, *et al.* Tracking SARS-CoV-2 Omicron diverse spike gene mutations identifies multiple inter-variant recombination events[J]. *Signal Transduct Target Ther*, 2022, 7(1): 138.
- [21] He YQ, Ma WT, Dang SY, *et al.* Possible recombination between two variants of concern in a COVID-19 patient[J]. *Emerg Microbes Infect*, 2022, 11(1): 552-555.
- [22] van Dorp L, Acman M, Richard D, *et al.* Emergence of genomic diversity and recurrent mutations in SARS-CoV-2[J]. *Infect Genet Evol*, 2020, 83: 104351.
- [23] Clark SA, Clark LE, Pan JH, *et al.* SARS-CoV-2 evolution in an immunocompromised host reveals shared neutralization escape mechanisms[J]. *Cell*, 2021, 184(10): 2605-2617.e18.
- [24] Weigang S, Fuchs J, Zimmer G, *et al.* Within-host evolution of SARS-CoV-2 in an immunosuppressed COVID-19 patient as a source of immune escape variants[J]. *Nat Commun*, 2021, 12(1): 6405.
- [25] Boehm E, Kronig I, Neher RA, *et al.* Novel SARS-CoV-2 variants: the pandemics within the pandemic[J]. *Clin Microbiol Infect*, 2021, 27(8): 1109-1117.
- [26] Ju B, Zhang Q, Ge JW, *et al.* Human neutralizing antibodies elicited by SARS-CoV-2 infection[J]. *Nature*, 2020, 584(7819): 115-119.
- [27] Jannik F, Marc B, Peter B, *et al.* Molecular epidemiology of the SARS-CoV-2 variant Omicron BA.2 sub-lineage in Denmark, 29 November 2021 to 2 January 2022[J]. *Euro Surveill*, 2022, 27(10): 2200181.
- [28] Cedro-Tanda A, Gómez-Romero L, de Anda-Jauregui G, *et al.* Early genomic, epidemiological, and clinical description of the SARS-CoV-2 Omicron variant in Mexico city[J]. *Viruses*, 2022, 14(3): 545.
- [29] Del Rio C, Omer SB, Malani PN. Winter of Omicron-the evolving COVID-19 pandemic[J]. *JAMA*, 2022, 327(4): 319-320.
- [30] Chen JH, Wei GW. Omicron BA.2 (B.1.1.529.2): high potential for becoming the next dominant variant[J]. *J Phys Chem Lett*, 2022, 13(17): 3840-3849.
- [31] Yamasoba D, Kimura I, Nasser H, *et al.* Virological characteristics of SARS-CoV-2 BA.2 variant[J]. *bioRxiv*, 2022. DOI:10.1101/2022.02.14.480335.
- [32] Pulliam JRC, van Schalkwyk C, Govender N, *et al.* Increased risk of SARS-CoV-2 reinfection associated with emergence of Omicron in South Africa[J]. *Science*, 2022, 376(6593): eabn4947.
- [33] Kontopodis E, Pierros V, Stravopodis DJ, *et al.* Prediction of SARS-CoV-2 Omicron variant immunogenicity, immune escape and pathogenicity, through the analysis of spike protein-specific core unique peptides[J]. *Vaccines (Basel)*, 2022, 10(3): 357.
- [34] Hui KPY, Ho JCW, Cheung MC, *et al.* SARS-CoV-2 Omicron variant replication in human bronchus and lung *ex vivo*[J]. *Nature*, 2022, 603(7902): 715-720.
- [35] McMahan K, Giffin V, Tostanoski LH, *et al.* Reduced pathogenicity of the SARS-CoV-2 omicron variant in hamsters[J]. *Medicine (N Y)*, 2022, 3(4): 262-268.e4.
- [36] Liu LH, Iketani S, Guo YC, *et al.* Striking antibody evasion manifested by the Omicron variant of SARS-CoV-2[J]. *Nature*, 2022, 602(7898): 676-681.
- [37] Cameroni E, Saliba C, Bowen JE, *et al.* Broadly neutralizing antibodies overcome SARS-CoV-2 Omicron antigenic shift[J]. *bioRxiv*, 2021. DOI:10.1101/2021.12.12.472269.
- [38] Cao YL, Wang J, Jian FC, *et al.* Omicron escapes the majority of existing SARS-CoV-2 neutralizing antibodies[J]. *Nature*, 2022, 602(7898): 657-663.
- [39] Cele S, Jackson L, Khoury DS, *et al.* Omicron extensively but incompletely escapes pfizer BNT162b2 neutralization[J]. *Nature*, 2022, 602(7898): 654-656.
- [40] 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.
- [41] Kannan SR, Spratt AN, Sharma K, *et al.* Omicron SARS-

- CoV-2 variant: unique features and their impact on pre-existing antibodies[J]. *J Autoimmun*, 2022, 126: 102779.
- [42] Zahradník 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.
- [43] Bhattacharya M, Sharma AR, Dhama K, *et al.* Omicron variant (B.1.1.529) of SARS-CoV-2: understanding mutations in the genome, S-glycoprotein, and antibody-binding regions[J]. *Geroscience*, 2022, 44(2): 619-637.
- [44] McCallum M, Czudnochowski N, Rosen LE, *et al.* Structural basis of SARS-CoV-2 Omicron immune evasion and receptor engagement[J]. *Science*, 2022, 375(6583): 864-868.
- [45] 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.
- [46] 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.
- [47] Kumar S, Saxena SK. Structural and molecular perspectives of SARS-CoV-2[J]. *Methods*, 2021, 195: 23-28.
- [48] Zhang Y, Wei YQ, Yang SY, *et al.* Rapid and accurate identification of SARS-CoV-2 variants containing E484 mutation[J]. *Innovation (Camb)*, 2022, 3(1): 100183.
- [49] 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.
- [50] Wise J. Covid-19: the E484K mutation and the risks it poses[J]. *BMJ*, 2021, 372: n359.
- [51] Zhang L, Mann M, Syed ZA, *et al.* Furin cleavage of the SARS-CoV-2 spike is modulated by O-glycosylation[J]. *PNAS*, 2021, 118(47): e2109905118.
- [52] Benvenuto D, Angeletti S, Giovanetti M, *et al.* Evolutionary analysis of SARS-CoV-2: how mutation of Non-Structural Protein 6 (NSP6) could affect viral autophagy[J]. *J Infect*, 2020, 81(1): e24-e27.
- [53] Chakraborty C, Sharma AR, Bhattacharya M, *et al.* A detailed overview of immune escape, antibody escape, partial vaccine escape of SARS-CoV-2 and their emerging variants with escape mutations[J]. *Front Immunol*, 2022, 13: 801522.
- [54] Willett BJ, Grove J, Maclean OA, *et al.* The hyper-transmissible SARS-CoV-2 Omicron variant exhibits significant antigenic change, vaccine escape and a switch in cell entry mechanism[J]. *medRxiv*, 2022. [Epub ahead of print].
- [55] Dai LP, Gao GF. Viral targets for vaccines against COVID-19[J]. *Nat Rev Immunol*, 2021, 21(2): 73-82.
- [56] Kuhlmann C, Mayer CK, Claassen M, *et al.* Breakthrough infections with SARS-CoV-2 omicron despite mRNA vaccine booster dose[J]. *Lancet*, 2022, 399(10325): 625-626.
- [57] Chen LL, Chua GT, Lu L, *et al.* Omicron variant susceptibility to neutralizing antibodies induced in children by natural SARS-CoV-2 infection or COVID-19 vaccine[J]. *Emerg Microbes Infect*, 2022, 11(1): 543-547.
- [58] Iketani S, Liu LH, Guo YC, *et al.* Antibody evasion properties of SARS-CoV-2 Omicron sublineages[J]. *Nature*, 2022, 604(7906): 553-556.
- [59] Lu L, Mok BW, Chen LL, *et al.* Neutralization of severe respiratory syndrome coronavirus 2 Omicron variant by sera from BNT162b2 or Coronavac vaccine recipients[J]. *Clin Infect Dis*, 2022, 75(1): e822-e826.
- [60] Garcia-Beltran WF, St Denis KJ, Hoelzemer A, *et al.* mRNA-based COVID-19 vaccine boosters induce neutralizing immunity against SARS-CoV-2 Omicron variant[J]. *Cell*, 2022, 185(3): 457-466. e4.
- [61] Yu JY, Collier ARY, Rowe M, *et al.* Neutralization of the SARS-CoV-2 Omicron BA.1 and BA.2 variants[J]. *N Engl J Med*, 2022, 386(16): 1579-1580.
- [62] Schmidt F, Muecksch F, Weisblum Y, *et al.* Plasma neutralization of the SARS-CoV-2 Omicron variant[J]. *N Engl J Med*, 2022, 386(6): 599-601.
- [63] Wang ML, Cang ZX, Wei GW. A topology-based network tree for the prediction of protein-protein binding affinity changes following mutation[J]. *Nat Mach Intell*, 2020, 2(2): 116-123.
- [64] Dimeglio C, Loubes JM, Migueles M, *et al.* Influence of vaccination and prior immunity on the dynamics of Omicron BA.1 and BA.2 sub-variants[J]. *J Infect*, 2022, 84(6): 834-872.
- [65] 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.
- [66] Gao Y, Cai C, Grifoni A, *et al.* Ancestral SARS-CoV-2-specific T cells cross-recognize the Omicron variant[J]. *Nat Med*, 2022, 28(3): 472-476.
- [67] Keeton R, Tincho MB, Ngomti A, *et al.* T cell responses to SARS-CoV-2 spike cross-recognize Omicron[J]. *Nature*, 2022, 603(7901): 488-492.
- [68] Tarke A, Coelho CH, Zhang ZL, *et al.* SARS-CoV-2 vaccination induces immunological T cell memory able to cross-recognize variants from Alpha to Omicron[J]. *Cell*, 2022, 185(5): 847-859. e11.
- [69] Richardson SI, Madzorera VS, Spencer H, *et al.* SARS-CoV-2 Omicron triggers cross-reactive neutralization and Fc effector functions in previously vaccinated, but not unvaccinated, individuals[J]. *Cell Host Microbe*, 2022, 30(6): 880-886.e4.
- [70] Gupta A, Pradhan A, Maurya VK, *et al.* Therapeutic approaches for SARS-CoV-2 infection[J]. *Methods*, 2021, 195: 29-43.
- [71] Takashita E, Kinoshita N, Yamayoshi S, *et al.* Efficacy of antiviral agents against the SARS-CoV-2 Omicron subvariant BA.2[J]. *N Engl J Med*, 2022, 386(15): 1475-1477.
- [72] Takashita E, Kinoshita N, Yamayoshi S, *et al.* Efficacy of antibodies and antiviral drugs against covid-19 Omicron variant[J]. *N Engl J Med*, 2022, 386(10): 995-998.
- [73] Pinto D, Park YJ, Beltramello M, *et al.* Cross-neutralization of SARS-CoV-2 by a human monoclonal SARS-CoV antibody[J]. *Nature*, 2020, 583(7815): 290-295.
- [74] Bojkova D, Widera M, Ciesek S, *et al.* Reduced interferon antagonism but similar drug sensitivity in Omicron variant compared to Delta variant of SARS-CoV-2 isolates[J]. *Cell Res*, 2022, 32(3): 319-321.
- [75] Zhan Y. Accelerated clinical research of Omicron novel coronavirus inactivated vaccine[N]. *Guangming Daily*, 2022-05-21(3). https://epaper.gmw.cn/gmrb/html/2022-05/21/nw.D110000gmrb_20220521_3-03.htm. [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). https://epaper.gmw.cn/gmrb/html/2022-05/21/nw.D110000gmrb_20220521_3-03.htm.]