

2021年新冠病毒变异、跨种传播及疫苗和药物研究热点回眸

杨婧¹, 荣文婉^{1,2}, 桓瑜^{1,2}, 龚玉环^{1,2}, 毕玉海^{1,2*}

1. 中国科学院流感研究与预警中心, 中国科学院微生物研究所, 病原微生物与免疫学重点实验室, 北京 100101
2. 中国科学院大学, 北京 100049

摘要 概括了新冠病毒主要变异毒株的分类、时空分布和流行动态, 以及关键变异位点和其对病毒生物学特性的影响; 阐述了2021年新冠病毒基因进化起源研究进展和新冠病毒在人和动物间跨种传播的风险; 论述了2021年新冠疫苗和药物的研发和使用现状, 以及不完全免疫保护形势下病毒可能的变异动向; 提出了疫情防控、病毒流行监测和疫苗药物研发的相应建议。

关键词 新型冠状病毒; 病毒变异; 跨种传播; 疫苗

2019年12月, 2019新型冠状病毒(severe acute respiratory syndrome coronavirus 2, SARS-CoV-2)被鉴定后^[1], 中国采取了积极防控措施, 对疫情进行了良好控制^[2]。但由于其他国家和地区防控措施的差异性, 促成了新冠疫情全球大流行, 极大地威胁着人类健康和社会经济的发展。据世界卫生组织(WHO)统计, 截止到2021年12月22日,

全球新冠肺炎确诊病例总计2.75亿人, 包括高达536.50万的死亡病例^[3]。中国新冠疫情于2020年夏季基本得到控制, 主要得益于举国体制下严格的非药物防控策略, 如交通管制、社交距离和佩戴口罩等^[2,4]。2021年, 国内病例以输入性病例为主, 出现了局部散发疫情, 但均很快得到有效控制; 截至2021年12月22日, 中国大陆累计报告确诊病例约

收稿日期: 2021-12-25; 修回日期: 2022-01-02

基金项目: 国家重点研发计划项目(2021YFC2301300); 国家自然科学基金专项(32041010, 82161148010); 国家自然科学基金优秀青年科学基金项目(31822055); 中国博士后科学基金项目(2020T130123ZX); 中国科学院青年创新促进会项目(2017122); 国家病原微生物资源库项目

作者简介: 杨婧, 博士, 研究方向为病毒遗传演变与传播机制, 电子信箱: yangj@im.ac.cn; 毕玉海(通信作者), 研究员, 研究方向为病毒的跨种传播机制与生物安全防控, 电子信箱: beeyh@im.ac.cn

引用格式: 杨婧, 荣文婉, 桓瑜, 等. 2021年新冠病毒变异、跨种传播及疫苗和药物研究热点回眸[J]. 科技导报, 2022, 40(1): 132-149; doi: 10.3981/j.issn.1000-7857.2022.01.008

10.06万人和4630人的死亡病例^[5]。

新冠疫情暴发以来,由于防控力度不一,部分国家新冠疫情反复,甚至出现一定时期内的失控局面^[6-7]。这加大了全球有效抗击疫情的难度,中国则面临着境外病毒输入的威胁^[8]。为应对新冠疫情,全球多国投入大量资源用于新冠疫苗的研发,加速了疫苗研发速度。2020年末到2021年初,多种新冠疫苗获得紧急使用许可或者附条件上市,开始在人群中接种免疫。全球多国已经推行了大规模疫苗免疫策略,截止到2021年12月29日,全球57.6%的人口已经至少接种了1剂疫苗,累计接种了90.7亿剂新冠疫苗^[9]。国家尺度上大规模的疫苗免疫降低了新冠确诊病例和住院患者的数量^[10]。然而,随着新冠病毒的不断变异,现有疫苗针对新冠变异株感染和致死的保护效力下降^[11-12]。疫苗免疫者突破感染和新冠康复者二次感染的事件时有发生^[11,13]。特别是,新冠变异毒株Delta和Omicron的出现和流行,造成了新冠疫情在多个国家反弹,甚至是在疫苗接种率较高的国家,如以色列、英国等^[14]。并且,接种第二剂新冠疫苗后,随着时间的增加,疫苗针对Delta变异毒株的免疫保护水平有所下降^[12]。现有的疫苗和现行的免疫策略不足以使机体产生有效的抗体水平和足够的抗体持续期,来阻止病毒感染机体。因此,启动新冠疫苗加强免疫接种,提高免疫者的抗体水平,可以帮助应对变异毒株对人类生命健康的威胁^[14]。目前,美国、英国、以色列、智利、德国、法国等多个国家开始进行第三针加强免疫,最初主要针对免疫缺陷人群和老年人群^[14]。研究表明,三针免疫比两针免疫可以更有效地降低新冠病人的住院率、重症率和死亡率^[14]。

新冠病毒的基因进化起源研究可以帮助制定相应策略,从源头上切断病毒由自然宿主到人类的传播途径。2021年,研究在老挝的菊头蝠中发现了目前已知的与新冠病毒全基因组最相似的新冠样冠状病毒(BANAL-52),相似率高达96.8%;并且东南亚地区被认为是新冠样冠状病毒流行的热点区域^[15]。同时,世界范围内,人群中流行的新冠病毒“溢出”传播到动物的事件时有发生^[16]。因此,加

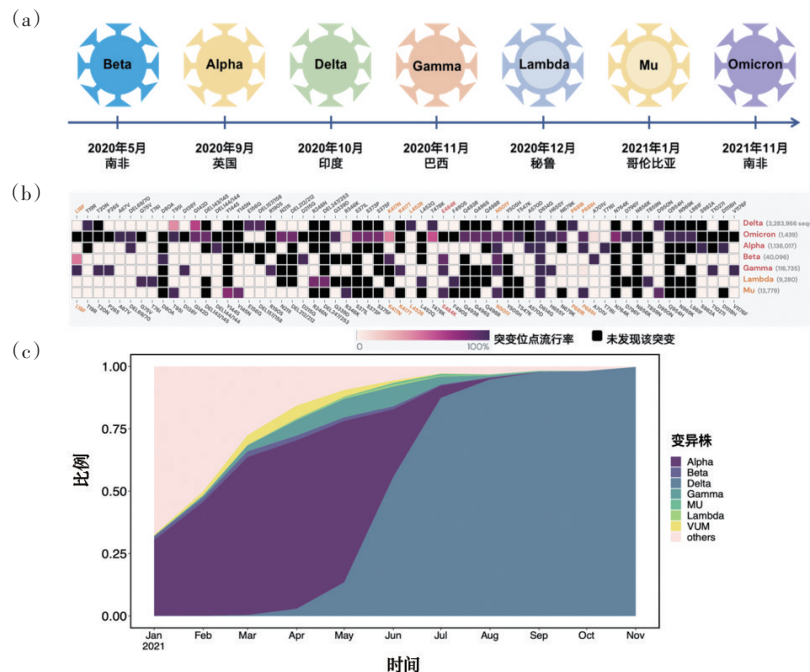
强对新冠病毒跨种传播的监测,防控新冠病毒在自然界动物群体中的流行,对防控病毒在动物体内产生更加适应人的变异具有重要的意义。

1 新冠病毒变异动态及其与传播和致病力的相关性

1.1 变异毒株

新冠病毒是单股正链RNA病毒,基因组大小约为3万个碱基;冠状病毒是目前已知最大的RNA病毒^[17]。尽管新冠病毒具有复制校正功能,但是病毒在广泛的流行和复制过程中,仍然不断发生变异,出现了多种变异毒株。基于新冠病毒的系统发育关系,研究人员提出了多种新冠病毒的分类体系,如GISAID clade、PANGO lineage和Nextstrain clade等分类体系。2020年末起,WHO用希腊字母来分组全球广泛流行且具有较大公共卫生风险的新冠变异株,避免了与病毒出现地点相关的污名化,并简化了变异株的名称^[18]。

WHO根据病毒公共卫生风险大小,依次将新冠变异毒株分为3个组。第一个是“值得关注的突变株”(VOC, variant of concern),包括Alpha(对应的PANGO lineage为B.1.1.7)、Beta(B.1.351)、Delta(B.1.617.2)、Gamma(P.1)和Omicron(B.1.1.529)突变株(图1);第二个是“待观察的突变株”(VOI, variant of interest),包括Lambda(C.37)和Mu(B.1.621)突变株;第三个是“监控下的变异毒株”(VUM, variant under monitoring),2021年12月22日,该分组包括5种突变株^[18]。其中,VOC变异株最需要关注,符合以下条件:(1)变异株传播能力增加或加重流行病学特征;(2)致病性增加或改变临床表征;(3)降低公共卫生防控的效果或影响诊断、疫苗和治疗方法^[18]。VOI变异株的定义是:①具有预测或已知的病毒生物学特征(如病毒传播力、致病严重程度、免疫逃逸、诊断和治疗逃逸等)改变的基因变异;②流行病学特征的改变:较大规模的社区传播或者多次聚集性暴发、相对流行率增加且病例数量随时间增加或者其他与公共卫生风险相关的流行病学影响。各个分组中的变异



(a) 主要新冠变异毒株首次报道的时间和国家。(b) 主要新冠变异株的S蛋白关键突变位点。方框中的颜色表示某突变位点在相应变异株中的流行率,数量参考颜色标尺。图中红色字体表示“值得关注的突变株或者突变”;橙色字体表示“待观察的突变株或者突变”。

图片来自网络^[19]。(c) 2021年全球新冠变异毒株流行的时间动态。全球变异株数据来源于GISAID的EpiCoV数据库^[20],获取时间为2021年11月17日。目前公共数据中Omicron病毒序列极少,未进行展示

图1 新冠变异毒株及其关键位点和变化趋势

毒株,根据变异株的流行传播、生物学特性和公共卫生意义动态调整。

1.2 变异毒株时空分布与关键变异毒株 Delta 和 Omicron 的公共卫生风险

截止到2021年12月23日,依据GISAID数据库中新冠病毒基因序列的数量,新冠Delta变异株是全球最主要的流行毒株,全球流行率为59%(变异毒株流行率为自变异毒株首次鉴定之日起,变异毒株基因序列的数量和所有毒株序列总数之比)^[21]。2020年10月,Delta变异毒株首次在印度报道(图1),现在主要流行地区有美国(流行率62%)、印度(68%)、澳大利亚(59%)以及部分欧洲国家,例如英国(72%)、法国(59%)、德国(54%)等。Alpha变异株的全球流行率为19%,主要分布在加拿大(19%)、美国(12%),以及部分欧洲国家,例如德国(34%)、英国(18%)、法国(22%)、瑞典(50%)、波兰(42%)等。Beta变异株全球流行率为1%,主要在非洲南部流行,例如南非(29%)。Gamma变异株全球流行率为2%,主要在南美洲流行,例如巴西

(55%)。Omicron变异株全球流行率为2%,主要在南非(84%)、英国(7%)和美国(2%)流行。

目前,全球最关注的Delta变异株快速传播和广泛流行,具有极高的公共卫生风险。Delta变异株感染后在患者体内的潜伏期较2020年早期流行毒株较短,约为3~5 d^[22],因此Delta变异株感染发病周期缩短,传播效率更高。Delta变异毒株在口腔和咽喉等呼吸道黏膜的病毒载量比普通病毒株高约1000倍^[23],并且病毒排毒时间更长^[24],这表明病毒感染和传播能力增加。并且Delta变异毒株与人体细胞的血管紧张素转化酶2(angiotensin-converting enzyme 2, ACE2)受体的结合能力增强,增加了病毒感染性^[25]。另外,临床证据显示Delta变异株感染患者的核酸转阴需要的时间长于普通病毒株感染患者,且Delta变异株感染者转为危重症的风险提高了2.98倍^[24],给医疗卫生体系造成了更大负担。

此外,2021年11月9日,南非首次鉴定到新冠变异株Omicron。该变异毒株在刺突蛋白(S蛋白)

存在 26~32 个氨基酸突变,且对新冠流行状况有一定影响,因此 WHO 将其划分为值得关注的突变株 VOC^[23]。初步研究表明,南非的 Omicron 变异株比 Delta 变异株的传播速度更快,但是 Omicron 变异株引发的临床症状轻于 Delta 变异毒株,多引起轻中度临床症状^[23]。同时,Omicron 病毒变异改变了病毒的抗原特性,降低了现有疫苗对病毒感染和传播的保护效力^[23]。目前,Omicron 变异株流行和分布的地区逐渐增多,其感染传播能力和抗原性等特征需要进一步研究。

1.3 变异位点与病毒传播和致病力相关性

新冠病毒关键功能位点处的变异可能会改变病毒的生物学特性,如复制、传播和致病性等^[26]。病毒变异和生物特性的改变会影响疫苗保护和药物治疗的效果、诊断方法的有效性和公共卫生干预措施,因此引起了广泛关注^[18]。2020 年初,欧洲首次发现 S 蛋白发生 D614G 突变的变异毒株^[26]。D614G 突变增加了病毒的复制和传播能力,携带该

突变的病毒迅速传播和扩散;当前,这一突变存在于全球主要的新冠流行株^[26-27]。此外,病毒 S 蛋白受体结合区域(receptor binding domain, RBD)的突变,如 N501Y、E484K、Y453F、S477N 等(表 1^[26,28])增加了病毒和人 ACE2 受体的结合能力,增加了变异毒株感染人的风险^[29]。另外,N501Y 和 E484K 降低了疫苗免疫产生的抗体对病毒的中和能力^[30]。Y453F、K417N、H69-和 Y144-等变异可能降低抗体和病毒结合能力,降低抗体药物的治疗效果^[28]。并且,部分变异增加了新冠病毒对非人哺乳动物的适应性,如 N501T 和 Y453F 突变增加了病毒对水貂的适应性,N501Y 增加了病毒对小鼠的适应性。这些动物可能成为新冠病毒潜在长期流行的生态圈宿主。因此,在全球新冠病毒流行监测中,要关注与病毒生物学功能相关的变异,及时调整和更新防控策略,密切关注病毒在人和动物间的跨种传播,预防更广泛的人畜共患疫情。

表 1 新冠病毒关键突变位点和功能

位点突变	功能区域	生物学功能
S: D614G	—	复制和传播能力增加
S: N501Y/T/S	RBM 区	鼬科(如水貂、雪貂;N501T)和啮齿类(N501Y)适应性突变;增加与人 ACE2 受体结合能力;降低疫苗免疫后产生的抗体对变异病毒的中和能力
S: E484K	RBM 区	增加与人 ACE2 受体结合能力;降低康复患者和疫苗免疫后所产生抗体中和变异病毒的能力
S: H69-	NTD 区	可能改变病毒与抗体的结合力
S: Q667P/H	—	可能影响病毒蛋白水解、细胞嗜性和传播力
S: Y453F	RBM 区	水貂适应性突变;增加病毒与水貂和人 ACE2 受体结合力;导致抗体对突变病毒的中和活性下降
S: S477N	RBM 区	增加病毒与人 ACE2 结合能力;增加病毒的复制力;导致多种抗体和康复患者血清对突变病毒的中和活性下降
S: L18F/P	NTD 区	降低单/多克隆抗体的结合能力
S: Y144-	NTD 区	促进抗体逃逸
S: K417N	RBD 区	可能降低与人 ACE2 受体结合能力;可能促进病毒对抗体中和作用的逃逸
S: H655Y	—	未知
S: P681H	裂解位点附近	降低抗体识别能力
ORF1a: 3675-3677 Del	—	未知

注: S 蛋白的 NTD(N-terminal domain)区域: 13-305aa; RBD 区域: 319-541aa; RBM(receptor binding motif)区域: 437-508aa; 裂解位点: 682-685aa。Del(deletion)和-表示氨基酸缺失,—表示此处不适用。

1.4 疫苗免疫促进病毒变异的风险

新冠大流行暴发以来,全球投入了大量资源并加速了新冠疫苗的研发。多种新冠疫苗于2020年末和2021年初获批紧急使用或者附条件上市,随后在全球多数国家开始大规模接种^[31]。然而,随着新冠病毒变异和变异毒株的出现和流行,越来越多的证据表明现有疫苗对部分新冠变异毒株的免疫保护效力下降^[31]。而且,疫苗覆盖率较高的国家如以色列、英国等都出现了由Delta变异株病毒引起的再发疫情。因此,在新冠病毒全球大规模流行,同时疫苗免疫快速且大范围推广,但疫苗免疫不能完全保护宿主免受病毒感染及彻底抑制病毒在宿主体内复制的复杂背景下,不完全保护的免疫压力是否会促进新冠病毒的变异,需要引起足够的关注和重视。

研究表明,新冠疫苗免疫的覆盖率和病毒分支的多样性成负相关关系,并且疫苗免疫后感染患者携带的病毒在抗原表位发生变异,尽管未接种疫苗患者分离的病毒在抗原表位的变异更加多样^[32]。另外,本团队研究结果表明,虽然新冠疫苗接种可能降低了病毒的遗传多样性,但病毒在疫苗产生中和抗体的关键靶点S蛋白上的变异速率提高(数据尚未发表)。具有逃逸疫苗免疫保护的优势毒株可以继续人群中流行。因此,持续监测正在流行的新冠变异毒株的抗原性,及时更新疫苗种毒,对发挥疫苗的最佳保护效果具有重要意义。

1.5 变异毒株的防控策略

首先,实现对全球人群中流行的新冠变异毒株的主动实时监测,特别是关注与病毒致病力和传播力相关的基因位点的突变,从而及时地对变异毒株的公共卫生风险进行评估和预警。其次,根据变异毒株抗原性和药物敏感性的变化,进一步优化疫苗和药物的研制,更新现有的疫苗和药物;并探索可以同时诱导产生良好体液免疫、细胞免疫和黏膜免疫且免疫保护效果更好的疫苗设计方案。此外,针对当前疫苗接种策略,对Delta和Omicron变异毒株的保护效力下降的现象^[11-12,23],亟需调整免疫策略,实施免疫第三针等加强免疫,使免疫者产生高水平抗体,从而提高现有疫苗免疫保护效果。最后,综

合病毒变异监测和疫苗免疫效力和抗体持续期研究,制定动态且有效的免疫计划,有效应对可能发生的病毒继续变异状况。

2 新冠及新冠相关病毒的跨种传播

2.1 动物到人的跨种传播

新冠病毒的基因起源研究旨在揭示新冠病毒的自然/中间宿主及进化路径,从而制定有针对性的防控策略,从源头上切断病毒从动物到人的传播途径^[33]。疫情暴发初期,石正丽等在中国云南地区的中菊头蝠(*Rhinolophus affinis*)中鉴定到一株新冠样冠状病毒 RaTG13,与新冠病毒全基因组的同源性高达96.2%,提示蝙蝠可能是新冠病毒的自然宿主^[17]。并且,RaTG13病毒的受体结合区域可以和人源细胞的受体结合,具有感染人的潜在风险^[34]。随后,史卫峰和毕玉海等团队在中国云南地区的马来菊头蝠(*Rhinolophus malayanus*)中鉴定到新冠样冠状病毒 RmYN02,与新冠病毒全基因组同源性为93.3%。值得注意的是,RmYN02的S蛋白裂解位点处存在3个氨基酸的插入,而新冠病毒是Beta冠状病毒的lineage B分支中唯一一个在S蛋白裂解位点处存在多碱性氨基酸插入的病毒,提示冠状病毒S蛋白裂解位点处氨基酸组成本身就存在多样性^[35]。此后,在柬埔寨和日本的菊头蝠(*Rhinolophus shameli*和*Rhinolophus cornutus*)的冻存样本中鉴定到新冠样冠状病毒 RshSTT182/200和 Rc-o319,与新冠病毒全基因组相似性分别为92.6%和81%^[36-37]。随后,在泰国东部的菊头蝠(*Rhinolophus acuminatus*)中鉴定到了新冠样冠状病毒 RacCS203,与RmYN02全基因组相似性最高为93.7%,与新冠病毒的相似性为91.5%^[38]。

2021年,通过对蝙蝠样本的回顾性以及持续野外采样研究,对新冠病毒基因进化起源有了进一步的认识。史卫峰和毕玉海等团队在中国云南地区的菊头蝠中鉴定到了4株新冠样冠状病毒,其中在非菊头蝠(*Rhinolophus pusillus*)中鉴定的RpYN06与新冠病毒全基因组相似性为94.48%^[39]。随后,有研究在老挝的马来菊头蝠(*Rhinolophus malayanus*)

中发现了新冠样冠状病毒 BANAL-52, 是目前已知的与新冠病毒全基因最相似的蝙蝠源冠状病毒, 相似率高达 96.8%^[15]。值得注意的是, 老挝地区蝙蝠源冠状病毒和新冠病毒的受体结合区域几乎一致, 病毒可以有效结合人源细胞受体进而感染人源细胞^[15,40]。多种蝙蝠携带的新冠样冠状病毒的陆续鉴定表明, 新冠样病毒的地理分布的广泛性、遗传多样性以及部分病毒感染人的高风险性。并且东南亚被认为是蝙蝠源新冠样冠状病毒流行的热点区域^[15]。

此外, 在中国广东和广西省海关截获的走私入境的马来穿山甲 (*Manis javanica*) 中鉴定到了新冠样冠状病毒, 与新冠病毒全基因组相似性为 85.5%~92.4%^[17,35]; 穿山甲可能是在新冠病毒形成的进化路径中, 经历的中间感染宿主之一。

尽管全球在新冠病毒基因进化起源研究做了大量的努力, 但是尚未发现与新冠病毒全基因组相似性高于 99% 的病毒, 因此新冠病毒基因进化起源和进化路径中经历的宿主尚不清晰^[33]。通常, 病毒的进化起源研究是一个长期的过程且需要大量的样本积累, 因此需要全球各国的长期努力、资源共享和国际合作^[33]。

2.2 人到动物的跨种传播

2.2.1 新冠病毒自然感染的动物宿主

新冠大流行期间, 人群中流行的新冠病毒偶尔感染动物, 甚至发生了动物间的病毒传播事件(图 2)。2020 年 2 月报道的中国香港宠物犬感染新冠病毒是目前已知的第一例新冠病毒感染动物事件。目前, 自然感染新冠病毒的动物包括: (1) 伴侣动物, 如猫、犬、雪貂等; (2) 农场饲养的动物, 如水貂等; (3) 动物园的野生动物, 如老虎、狮子、雪豹、大猩猩、美洲狮、水獭、东北豹、斑鬣狗、熊狸、长鼻浣熊等; (4) 自然界中野生动物, 如白尾鹿、水獭等^[41]。

截至目前, 世界动物卫生组织(World Organization for Animal Health, OIE) 共报道动物感染新冠 598 例, 其中感染频率最高的动物包括猫科、犬科和鼬科(如水貂)^[41]。截至 2021 年 10 月 31 日, 动物感染新冠事件已经出现在全球 30 多个国家和地



靠近蜡烛的圆环中展示的是自然界中可以感染新冠病毒的非人动物宿主; 最外侧圆环中展示的是实验室验证的可以感染新冠病毒或者病毒 S-RBD 蛋白与宿主受体 ACE2 蛋白具有结合力的动物宿主; 黑色的部分表示尚未发现的新冠病毒动物宿主

图 2 新冠病毒的自然感染和实验室感染的非人动物宿主

区, 主要分布在欧洲及美洲^[42-44]。中国动物感染新冠案例集中在香港, 感染动物以伴侣动物猫和犬为主。流行病学调查结果推测动物感染新冠的主要原因是与新冠患者或病毒携带者的密切接触^[43-44]。另外, 有研究在人类排放的废水中检测到新冠活病毒^[45-46], 人类排放的废弃物和废水可能是新冠病毒感染野生白尾鹿和水貂的重要传染源^[47]。

2.2.2 实验室对易感动物的研究

自然界非人动物种类复杂多样, 实验室的动物感染试验可评估和预测易感动物, 并建立新冠研究的动物模型, 对于疫情的防控和相关研究开展具有重要意义。新冠病毒通过与人 ACE2 结合, 随后侵入并感染人体细胞^[48]。因此, 新冠病毒与宿主 ACE2 受体的结合能力是评价新冠病毒感染宿主最重要的指标之一。新冠病毒可以结合的动物 ACE2 受体的物种范围很广。研究发现, 新冠病毒的受体结合域 RBD 可以与 17 种不同动物的 ACE2 结合, 包括猴、兔、马来西亚穿山甲、猫、果子狸、狐狸、狗、浣熊、马、猪、双峰驼、羊驼、牛、山羊、绵羊、棕色鼠耳蝠、棕果蝠等^[49], 当然仅从蛋白水平上的结合力不能完全代表活病毒感染的能力。此外, 实验室感染试验发现可以感染新冠病毒的动物, 包括猫、犬、田鼠、雪貂、果蝠、仓鼠、水貂、猴、兔子、浣熊狗、树鼩、白尾鹿等^[44,50-55]。目前, 新冠研究中常用的动物

模型包括人 ACE2 转基因小鼠、仓鼠、恒河猴等^[44]。抗疫期间,疫苗和药物研究的大量开展导致了非人灵长类实验动物的供应紧缺,因此寻找和研发替代非人灵长类实验动物的疫苗和药物有效性及安全性评价的动物模型,是当前新冠以及未来突发新发传染病疫苗和药物研发的重要支撑。吴森和毕玉海等研究团队合作研发了人 ACE2 转基因猪模型,为疫苗和药物有效性及安全性评价提供了新模型^[56]。陈晔光院士和毕玉海团队合作研究的人类肺器官的新冠病毒感染模型,为药物有效性筛选和评价提供了新的高效平台^[57]。

2.2.3 动物间传播

新冠病毒不仅可以从人传播到多种动物,而且可以在部分动物之间进行传播。在自然界或者实验室条件下,新冠病毒可以感染猫、白尾鹿、仓鼠、雪貂、果蝠、浣熊狗等,并在部分动物间发生了种内传播^[43,47]。此外,新冠病毒可以在部分动物间跨种传播。例如,水貂通过接触传播将病毒传染给农场中猫和犬^[58]。但尚未发现新冠病毒可以在某种动物中进行持续稳定的传播^[47]。假设新冠病毒在非人动物中获得持续有效的传播能力,则病毒和宿主的交互作用可能会改变病毒的遗传特征,变异株可能再次传回人类,加剧新冠疫情的防控难度和公共卫生负担^[47]。

2.3 人到动物到人(人→动物→人)的跨种传播

事实上,在病毒由人传播到水貂后,病毒在水貂体内发生了变异,变异病毒又回传给水貂农场的工作人员,并导致人群间的传播^[52]。荷兰暴发新冠的水貂农场中的人员新冠感染率高达 68%^[59-60]。同样,2020 年 6 月到 12 月底,丹麦近 700 名水貂养殖相关人员,以及一些水貂毛皮加工的人员新冠核酸检测呈阳性^[59]。截止到 2021 年初,丹麦鉴定出的与水貂相关的人感染病例已达 1000 例,据估计水貂相关的人感染病例或已超过 4000^[61]。为遏制新冠病毒由水貂到人的传播,水貂疫情暴发的国家,如荷兰、西班牙和丹麦等,对水貂进行了大规模的扑杀。丹麦水貂扑杀行动使得水貂变异株“cluster 5”在人群中流行比例明显下降^[59]。

截至 2021 年 5 月 31 日,全球水貂感染新冠事

件共 346 例,约占非人动物感染新冠事件的 63%。病毒从水貂传到人的事件在荷兰、丹麦都有发生^[61]。有意思的是,不同地区水貂感染新冠后,病毒在水貂体内产生了相同的变异^[61]。诱发丹麦水貂暴发新冠的变异毒株“cluster 5”与现有疫苗免疫血清的中和抗体效价有所降低,现有疫苗可能对其保护作用下降^[58]。因此,加强动物中新冠病毒的流行和监测,防控新的变异株回传到人类,对新冠疫情防控具有重要意义。

2.4 跨宿主传播的监测和防控建议

在新冠持续大流行和非人动物感染新冠频频报道的背景下,加强新冠病毒跨种传播监测和系统防控十分必要。首先,要主动积极监测新冠病毒在动物中的感染和流行动态,并评价动物适应性毒株的遗传变异动态、致病和传播能力。其次,警惕动物中流行的新冠变异毒株回传到人类,特别需要加强易感动物从业人员的新冠感染状况的周期性健康监测,及时识别具有感染人能力的动物源新冠新型变异株。另外,要加强对新冠患者污染物和污水等的消杀工作,防控新冠病毒从人类到动物的传播。

3 新冠疫苗防控现状、效果和展望

3.1 全球新冠疫苗使用情况和覆盖率

截至 2021 年 11 月底,全球已研发了超过 320 种新冠疫苗,其中 130 多种进入临床阶段,涵盖各个疫苗平台^[62]。目前,WHO 已批准近 20 种新冠疫苗的紧急使用授权。中国已批准 4 款新冠疫苗国内附条件上市,包括国药集团的 2 款灭活疫苗、北京科兴的 1 款灭活疫苗和康希诺的腺病毒载体疫苗。中国另外 3 款新冠疫苗获得国内紧急使用授权认证,分别为中国科学院微生物研究所与安徽智飞研制的重组亚单位疫苗、康泰灭活疫苗和科维福灭活疫苗。中国国药(北京)和科兴疫苗获得 WHO 认可,并出口到全球数十个国家^[63-64]。

2020 年末到 2021 年初,全球多国陆续开展大规模的新冠疫苗免疫接种。截至 2021 年 12 月 29 日,全球接种新冠疫苗已超过 90 亿剂次^[9];每月新冠疫苗产量达到 15 亿剂,全球疫苗供应充足^[65]。

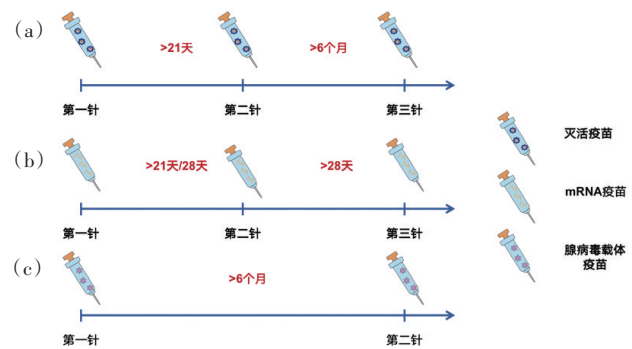
2021年12月11日,全球新冠疫苗全程接种率为44.29%,接种率超过50%的国家主要集中在欧洲、北美、东亚、东南亚和南美等地,但非洲疫苗接种率仅为5.72%左右^[3]。

3.2 新冠疫苗的保护效果和加强针免疫

新冠疫苗全世界大范围的接种有效地降低了新冠患者确诊数、住院数、重症数和死亡数量^[66-67]。但是,接种疫苗者的突破性新冠感染的事件时有发生^[13,68]。特别是突变株的不断出现,挑战着现有新冠疫苗对人群的保护效力。2021年中旬,Delta突变株逐渐成为全球主要流行株,造成了以色列、英国、美国等疫苗接种率较高国家的新冠再发疫情^[69-71]。各研究团队陆续对基于疫情早期毒株研发的现有疫苗对变异病毒的保护效力进行评价。在英国进行的疫苗有效性研究发现,接种两剂BNT162b2疫苗【辉瑞(Pfizer); mRNA疫苗】对Alpha毒株的有效性为93.7%,对Delta毒株的有效性为88%;接种两剂ChAdOx1 nCoV-19疫苗(阿斯利康;腺病毒载体疫苗)对Alpha毒株的有效性为74.5%,对Delta毒株的有效性为67%;并且疫苗接种产生的保护效力随着时间推移会逐渐下降^[72]。然而,在卡塔尔进行的有效性研究则显示,两剂BNT162b2疫苗对Delta毒株的有效性仅有51.9%,两剂mRNA-1273(Moderna公司)对Delta毒株的有效性为73.1%,两种疫苗均能有效减少重症和死亡^[73]。

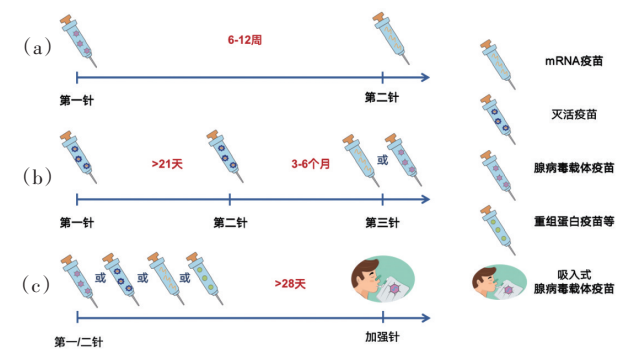
为了应对疫苗免疫效果随时间的消退(也称第二针失效),通常采用加强针免疫策略,即对标准免疫程序后无法获得足够免疫应答的人群提供额外接种^[14]。中国、美国、英国、以色列、德国等多国陆续展开了第三剂加强针疫苗的接种。中国第三针灭活疫苗(科兴)加强免疫后,能迅速激发更持久的体液免疫,且疫苗免疫血清能对多种变异株(包括Delta变异株)产生良好的中和能力^[74]。以色列开展的mRNA疫苗加强免疫策略,在一定时间段内降低了新冠感染及重症风险^[75]。

新冠加强针接种包括同源接种和序贯接种2种策略(图3^[76]、图4)。同源接种是接种者在不同接种时间点接种同一种疫苗;序贯接种表示接种者不同接种时间点可以接种不同平台和厂家的疫苗。



(a) 中国灭活疫苗;(b) mRNA疫苗;(c) 腺病毒载体疫苗

图3 3种新冠疫苗同源加强针免疫策略



(a) 先接种腺病毒载体疫苗,再接种 mRNA 疫苗;(b) 接种灭活疫苗,再接种腺病毒载体疫苗或 mRNA 疫苗;(c) 一个可能的策略,先接种肌肉注射的疫苗,再接种雾化吸入的腺病毒载体疫苗。

吸入式疫苗图示来自网络

图4 目前几种新冠疫苗序贯接种策略

目前中国采用同源接种策略,国外多采用序贯免疫策略,特别是腺病毒载体疫苗和 mRNA 疫苗序贯接种。研究表明,先接种腺病毒载体疫苗(ChAdOx1 nCoV-19)再接种 mRNA 疫苗(BNT162b2),可诱导机体产生有效的体液免疫反应,并引发 T 细胞反应,接种者血清能够有效中和 Alpha、Beta 和 Delta 的变异株^[77]。此外,研究表明,与腺病毒载体疫苗(ChAdOx1 nCoV-19)的同源接种相比,先腺病毒载体疫苗后 mRNA 疫苗(mRNA-1273)的序贯接种,诱导针对 S 和 RBD 特异性抗体水平在接种 7~10 d 后显著增加;且同源接种组产生的抗体能在体外有效中和 Beta 变异株,而同源接种组在这方面有所欠缺^[78]。

中国也正在尝试开展序贯接种,主要有2个方案:一是先接种腺病毒载体疫苗,再接种重组蛋白疫苗或灭活疫苗;二是先接种灭活疫苗,再接种腺病毒载体疫苗或 mRNA 疫苗。江苏省疾控中心领衔的一项序贯接种研究表明,先接种灭活疫苗【国药(北京)],加强针接种腺病毒载体疫苗(康希诺),与同源接种灭活疫苗相比有更强的免疫效果,能诱导产生更高滴度的中和抗体,且并未造成严重不良反应^[79]。中国食品药品检定研究院的研究得出了类似的结论:在接种两剂灭活疫苗后,用腺病毒载体疫苗进行加强接种,在中和抗体应答方面效果最好,用 mRNA 疫苗加强接种的效果与之相似^[80]。

3.3 新冠疫苗的研发方向和未来应用策略

3.3.1 冠状病毒通用疫苗

冠状病毒(如 SARS-CoV、MERS-CoV 和 SARS-CoV-2 等)多次在人类中引起疾病暴发,且新冠病毒持续变异挑战着现有新冠疫苗的保护效力,因此研制冠状病毒通用疫苗具有重要公共卫生意义。冠状病毒 S 蛋白变异较快,如 SARS-CoV 和 SARS-CoV-2 的 S 蛋白遗传差异明显^[17]。因此,许多针对 SARS-CoV 的 S 蛋白的抗体不能有效中和 SARS-CoV-2^[81],并且针对 SARS-CoV-2 的 RBD 的抗体对 SARS-CoV 或 MERS-CoV 的 RBD 没有交叉反应^[82]。因此,寻找保守抗原表位成为设计冠状病毒通用疫苗的关键。冠状病毒 S 蛋白的 S1B 受体结合结构域高度保守^[83],是通用疫苗设计的一个潜在的靶点。高福院士团队在 Beta 冠状病毒的通用疫苗设计方面做了一些建设性工作。他们设计了一种 Beta 冠状病毒 RBD 二聚体疫苗,一定程度上弥补了 RBD 单体免疫原性不足的劣势。该设计思路可普遍应用于现有(如 SARS-CoV、MERS-CoV、SARS-CoV-2)和未来可能出现的 Beta 冠状病毒^[84]。

3.3.2 新冠喷雾疫苗

更新疫苗毒株和设计新型通用疫苗是应对新冠疫情和其他冠状病毒疫情的一个有效措施。然而,短期内充分利用现有疫苗资源是应对新冠疫情易行的解决办法。新冠病毒通过上呼吸道侵入人体细胞,并能够在呼吸道中复制,因此采取鼻内接种的方式能比注射更有效地诱导呼吸道黏膜产生

分泌型免疫球蛋白 A(SIgA)。中国人民解放军军事科学院陈薇院士团队与康希诺公司研发的全球首个雾化吸入用新冠疫苗,为改变已有新冠疫苗接种方式做出了表率。目前,该雾化 Ad5-nCoV 疫苗已在武汉完成 I 期临床试验,有 130 名新冠血清阴性的成年志愿者参与了试验。试验结果显示,相比于肌肉注射 Ad5-nCoV 疫苗,接受雾化 Ad5-nCoV 疫苗的志愿者在接种 7 d 后不良反应率更低。接种两剂雾化 Ad5-nCoV 与接种一剂肌肉注射 Ad5-nCoV 引起的中和抗体反应类似,且雾化接种疫苗用量更少;第一次肌肉注射后 28 d,雾化强化疫苗接种可诱导强烈的 IgG 和中和抗体反应^[85],提示雾化接种可作为加强针接种的新形式。

3.3.3 全球疫苗共享

疫苗共享也是疫情下全世界面临的重大问题。尽管全球新冠疫苗储备充足,疫苗接种率也不断攀升,但是当前全球新冠疫苗资源分布严重失衡,绝大部分疫苗集中在欧美发达国家和中高收入国家。部分欠发达国家,特别是非洲国家面临“一针难求”的窘境。据 WHO 统计,高收入国家新冠疫苗平均覆盖率达到 67.08%,而在低收入国家仅为 10.28%^[86]。WHO 计划在 2022 年中旬,使全球新冠疫苗接种率达到 70%,为了实现这一目标,WHO 致力于推动疫苗公平共享,并呼吁高收入国家暂停接种“加强针”,把疫苗资源留给新冠死亡率较高但疫苗接种率低的低收入国家。在全球大流行和新冠变异毒株不断出现的情况下,加快疫苗接种、提高疫苗接种覆盖率和加强免疫十分重要且紧迫,同时疫苗相关的技术和资源共享有助于遏制全球新冠疫情的进一步发展。

4 新冠药物防治现状、效果和展望

4.1 全球新冠药物研发和获批情况

由于新药研发周期长,在新冠大流行初期,新冠治疗药物的探索主要集中在“老药新用”方面,如地塞米松、羟氯喹、瑞德西韦等,与此同时全球迅速开展了新药的研发^[87]。目前,全球新冠药物的研发主要围绕阻断病毒进入细胞、抑制病毒复制及抑制

炎症反应这3个方向开展,药物作用靶点主要靶向新冠S蛋白、3CL蛋白酶(3C-like protease)、RNA依赖的RNA聚合酶(RNA-dependent RNA polymerase, RdRp)及IL-6受体等,药物种类主要包括小分子药物和大分子生物药物(以中和抗体药物为

主)^[88]。截至2021年12月底,全球获批或紧急使用授权的新冠药物超过20个(表2),有近400个新冠药物处于临床研究阶段,其中110多个处于临床III期关键阶段,新冠药物研发取得许多积极成果^[89-90]。

表2 全球范围内获批或紧急使用授权的新冠药物^[89-90]

药品名	公司	作用机制	技术类型	获批情况
磷酸地塞米松	Bausch Health	—	小分子药物	2020年12月,波兰注册
Virafin	Zydus Cadila	干扰素 α 2配体	重组蛋白	2021年5月,印度上市
Levilimab	Biocad Ltd	IL-6受体拮抗剂	单克隆抗体	2020年9月,俄罗斯上市
莲花清瘟	以岭药业	—	中药	2020年4月,中国上市
2-脱氧-D-葡萄糖	INMAS等	—	小分子药物	2021年5月,印度上市
INM-005	Inmunova	免疫球蛋白激动剂	抗体药物	2020年12月,阿根廷上市
Etesevimab	礼来&上海君实	新冠S蛋白抑制剂	单克隆抗体	2021年,美国、意大利、欧洲注册
Itolizumab	Biocon Biopharmaceuticals等	T细胞分化抗原CD6 抑制剂	单克隆抗体	2020年,印度注册
Aviptadil	Centurion Pharma等	肾上腺素能受体拮抗 剂、VIP受体激动剂	生物药	2021年7月,格鲁吉亚注册
Bamlanivimab	礼来	ACE2抑制剂、新冠S 蛋白调节剂	单克隆抗体	2021年,多国注册
Regdanvimab	Celltrion Healthcare	新冠S蛋白抑制剂	单克隆抗体	2021年,巴西、印度尼西亚注册; 2021年11月,欧盟获批
地塞米松	AcuCort AB	—	小分子药物	2020年,瑞典注册
Astodrimmer	Starpharma等	新冠S蛋白抑制剂	小分子药物	2021年5月,欧洲上市
一氧化氮鼻喷剂	Glenmark Pharmaceuti- cals等	ACE2抑制剂	小分子药物	2021年,以色列上市
Sotrovimab	葛兰素史克、Vir Bio- technology	新冠S蛋白抑制剂	单克隆抗体	2021年7月,美国上市
Remdesivir	Gliead等	RdRp抑制剂	小分子药物	2020年,美国上市
Tocilizumab	罗氏等	IL-6受体拮抗剂、调 节剂	单克隆抗体	2021年,美国上市
巴瑞替尼	礼来等	Jak1/Jak2抑制剂	小分子药物	2021年5月,印度上市
法匹拉韦	富山化学工业株式会 社等	RdRp抑制剂	小分子药物	2020年6月,中国上市;2020年8 月,印度上市
Casirvimab+ Imdevimab	再生元、罗氏等	新冠S蛋白抑制剂	抗体联用	2020年11月,美国上市;2021年 7月,日本上市;2021年11月,欧盟 获批
Molnupiravir	默沙东 & Ridgeback Biotherapeutics	RdRp抑制剂	小分子药物	2021年11月,英国上市
BRII-196+BRII- 198	腾盛博药	新冠S蛋白抑制剂	抗体联用	2021年12月,中国上市
Paxlovid	Pfizer	3CL蛋白酶抑制剂	小分子口服药物	2021年12月,美国紧急使用授权 (EUA)

4.2 新冠药物的临床使用和疗效

新冠治疗药物常规情况下使用抗病毒药物和抗炎药物。抗病毒药物主要通过靶向新冠病毒或宿主的特定靶点,从而阻止病毒进入细胞或干扰病毒复制装备过程^[91]。抗炎药物主要通过作用于人体免疫系统,进而缓解新冠病毒引发的细胞因子风暴综合征(CSS),同时避免急性呼吸窘迫综合征(ARDS)、多器官功能障碍综合征(MODS)等致命并发症^[91]。

随着临床试验的开展,部分药物暴露出了机制不清、毒性较大或没有明显效果等问题。WHO已陆续声明不建议在某些患者中使用一些药物(图5),如在非重症患者中使用恢复期血浆等^[92]。国家卫健委发布的《新型冠状病毒肺炎诊疗方案(试行第八版 修订版)》中也做出了规定,抗病毒治疗药物不推荐单独使用洛匹那韦/利托那韦和利巴韦林,不推荐使用羟氯喹或联合使用阿奇霉素^[93]。

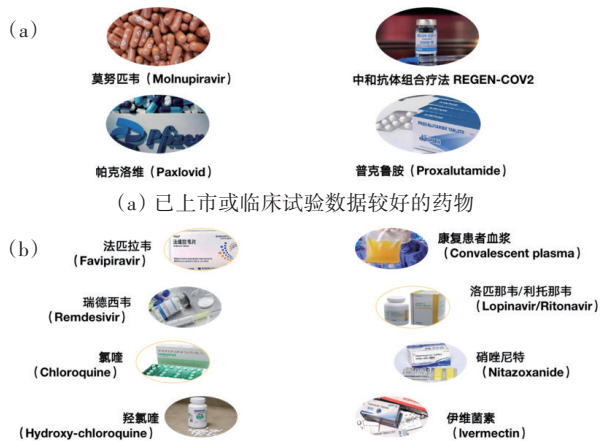


图5 部分新冠药物效果评价

但与此同时,有越来越多的药物在新冠的临床治疗中被证明有效,如腾盛博药研发的中和抗体联合治疗药物安巴韦单抗注射液(BRII-196)和罗米司韦单抗注射液(BRII-198),这2种抗体药物已于2021年12月8日获中国国家药品监督管理局(NMPA)批准上市。此外,中药在新冠防控及患者救治中也被广泛应用并取得了显著的临床疗效,“三药

三方”已获国家药监局批准,其中“三药”为金花清感颗粒、连花清瘟胶囊/颗粒、血必净注射液3个中成药,“三方”为清肺排毒汤、化湿败毒方、宣肺败毒方3个中药方剂^[89]。以下针对部分已获批或有前景的小分子药物、大分子生物药物(以中和抗体为主)的临床使用现状和治疗效果进行介绍。

4.2.1 小分子药物

最早获美国食品药品监督管理局(FDA)批准的新冠治疗药物是吉利德公司(Gilead)开发的小分子药物瑞德西韦(Remdesivir),是一种RdRp抑制剂并仅限于注射使用,限制了其早期应用;并且该药物在住院患者中的疗效也有限^[94]。目前,随着全球新冠药物研发进程的推进,一些新型小分子口服药物已经取得了积极的临床试验结果,并获批或正处于临床实验中,如莫努匹韦(Molnupiravir)、帕克洛维(Paxlovid)、阿兹夫定(Azvudine, FNC)及普克鲁胺(Proxalutamide)等。

默沙东与Ridgeback Biotherapeutics公司共同开发的莫努匹韦于2021年11月4日获英国药品和保健产品监管局(MHRA)批准上市,是全球首个获批用于治疗轻中度新冠肺炎的口服抗病毒药物^[95]。莫努匹韦最初是针对流感病毒等RNA病毒开发的一种核苷类似物,在体内代谢后可以转变为核糖核苷类似物NHC(β -D-N4-羟基胞苷),与病毒RNA竞争性地结合RNA聚合酶,从而阻断病毒复制^[96-97]。其III期临床数据显示,与安慰剂组相比,轻中度新冠患者给药后的住院或死亡风险降低了约50%,对突变株Gamma、Delta和Mu具有一致的疗效^[98]。辉瑞公司研发的复方抗病毒口服药物帕克洛维,由3CL蛋白酶抑制剂PF-07321332和药物代谢动力学增强剂利托那韦(Ritonavir)组成。其III期临床试验数据显示,轻中度新冠患者在确诊3d内服用帕克洛维,其住院或死亡风险可降低约89%^[99]。

此外,目前还有许多新冠小分子药物具有很好的前景或进入关键临床阶段。前沿生物药业与中国科学院上海药物研究所共同研发的新冠病毒蛋白酶抑制剂FB2001,是根据新冠病毒主蛋白酶设计的拟肽类化合物,在动物实验中有很好的安全性

及药代动力学性质,目前正在中国和美国开展临床 I 期试验。开拓药业研发的雄激素受体(AR)拮抗剂口服药物普克鲁胺,已在乌拉圭获得紧急使用授权,用于新冠住院患者的治疗,目前正在中国和美国开展国际多中心的 III 期临床试验。河南师范大学研发的靶向 RNA 逆转录酶的口服药物阿兹夫定,正在中国、巴西、俄罗斯开展 III 期临床试验。由旺山旺水生物医药有限公司、中国科学院上海药物研究所、中国科学院武汉病毒研究所等多家科研单位共同研发的口服核苷类药物 VV116,正在中国、美国、巴西开展国际多中心 III 期临床试验。

4.2.2 大分子生物药物(中和抗体为主)

治疗新冠的大分子生物药物主要是中和抗体药物,中和抗体可以特异性地与新冠病毒 S 蛋白结合,从而阻断 S 蛋白与宿主细胞受体 ACE2 的结合,抑制病毒感染人体细胞,大部分处于临床开发阶段的中和抗体药物都靶向 S 蛋白与 ACE2 受体相互作用的 RBD 区域^[89,100-101]。

目前,全球共 4 款中和抗体药物获 FDA 批准或紧急使用授权(EUA)用于新冠临床治疗。礼来与上海君实生物公司(与中国科学院微生物研究所合作)研发的 Bamlanivimab 和 Etesevimab,2021 年初 III 期临床试验数据显示该疗法可使新冠轻症患者转为重症的比例降低 70%,死亡率降低 100%^[102]。再生元公司(Regeneron)研发首个获 EUA 的针对轻中度新冠患者的中和抗体组合疗法 REGEN-COV (Casirivimab+Imdevimab)^[103]。阿斯利康研发的长效抗体鸡尾酒疗法 AZD7442 (Tixagevimab+Cilgavimab),是 FDA 批准的首个用于新冠暴露前预防的抗体疗法。以及葛兰素史克 GSK 与 Vir Biotechnology 公司联合研发的 Sotrovimab^[104]。

国内有 10 多款中和抗体正处于研发或临床阶段。其中,国药集团中国生物杨晓明研究员团队研发的单克隆抗体 2B11,针对 Delta 突变株有效,中和活性 IC₅₀ 高达 5ng/mL^[105],已于 2021 年 12 月 16 日获国家药品监督管理局临床试验批准。此外,2021 年 12 月 8 日,清华大学、深圳市第三人民医院和腾盛博药联合研发的中和抗体联合治疗药物安巴韦单抗注射液(BR11-196)及罗米司韦单抗注射液

(BR11-198)获国家药品监督管理局应急批准,是首个批准在中国应急使用的新冠病毒中和抗体联合治疗药物,2 种抗体分别结合 RBD 的不同抗原表位,实验数据表明,其对主要的新冠病毒突变株 Alpha、Beta、Gamma、Epsilon、Delta 以及 Lamda 都保持中和活性^[89,106]。

此外,除了中和抗体药物之外,还有针对人体免疫系统的其他大分子生物药,通过识别特异性靶点减少新冠引起的炎症反应。例如,舒泰神公司研发的单克隆抗体 BDB-001 注射液可抑制 C5a(补体 C5a 在新冠引起的炎症反应中可诱发细胞因子风暴),目前正在全球开展临床 II/III 期试验。

4.3 新冠药物的研发方向及未来应用策略

目前,可供新冠感染者选择的药物治疗方案十分有限,所以研发出广谱、便捷、低成本的“特效药”对降低患者住院和死亡率、减轻公共卫生负担以及有效防控新冠疫情都有重要意义。小分子口服药物作用靶点明确,使用方便,可快速批量制造并且成本低,对长期控制新冠疫情十分重要^[89]。但口服抗病毒药物要在最佳窗口期(比如感染早期)使用,同时为应对耐药性的问题,在未来可以将多种有效的口服药物进行联合用药,采用类似治疗 HIV 药物的鸡尾酒疗法,以避免病毒的耐药性并提高治疗效果^[107-108]。

在中和抗体的研发方面,为应对新冠病毒变异株对中和抗体活性的逃逸,提高中和抗体药物的普适性和治疗效果,未来可以继续采用中和抗体组合疗法并更加注重靶向高度保守表位中和抗体的开发,并加强对变异株免疫逃逸能力的持续追踪^[100]。目前随着新冠疫情大流行及变异株的不断出现,应继续推进各种类型新冠药物的研发,对目前以疫苗为主的防疫措施进行补充,以降低感染者的重症和死亡风险,提高社会对疫情的适应能力。

5 结论

新冠疫情全球大流行已经持续了近 2 年,2021 年初全球多国开始进行大规模快速疫苗免疫接种,以期控制病毒传播扩散、恢复经济和社会的正常

运行。但是,新冠变异毒株的出现、更替和流行,挑战着现有的疫苗保护效力和现行免疫策略的有效性。免疫的不完全保护,是否促进了病毒变异的速度,需要重点关注。研发同时诱导体液免疫、T细胞免疫、黏膜免疫的高效疫苗势在必行。当前,根据现有疫苗或许不足以产生足够的免疫应答和群体免疫的情况,提出了加强针和特效药物结合的防疫策略,同时需要考虑全球疫苗公平分配的问题。“快速围堵和持续遏制”的防疫策略和出色的社区尺度防控使中国成为全球唯一一个新冠“动态清零”的国家。面对疫情持续发展 and 病毒不断变异,中国需要坚持前期有效的防控策略,根据疫情发展形势,加强对病毒的流行和变异监测,及时调整防控方案和免疫策略,研发高效疫苗和特效药物;同时,加强国际合作,共享抗疫资源,以期实现全球抗疫最终胜利。

参考文献(References)

- [1] Zhu N, Zhang D Y, Wang W L, et al. A novel coronavirus from patients with pneumonia in China, 2019[J]. *The New England Journal of Medicine*, 2020, 382(8): 727-733.
- [2] Yang J, Li J, Lai S J, et al. Uncovering two phases of early intercontinental COVID-19 transmission dynamics[J]. *Journal of Travel Medicine*, 2020, 27(8): taaa200.
- [3] World Health Organization. WHO coronavirus disease (COVID-19) dashboard[EB/OL]. [2021-12-22]. <https://covid19.who.int/>.
- [4] Tian H Y, Liu Y H, Li Y D, et al. An investigation of transmission control measures during the first 50 days of the COVID-19 epidemic in China[J]. *Science*, 2020, 368(6491): 638-642.
- [5] 国家卫生健康委员会. 全力做好新型冠状病毒肺炎疫情防控工作[EB/OL]. [2021-12-22]. http://www.nhc.gov.cn/xcs/yqfkdt/gzbd_index.shtml.
- [6] Lemey P, Ruktanonchai N, Hong S L, et al. Untangling introductions and persistence in COVID-19 resurgence in Europe[J]. *Nature*, 2021, 595(7869): 713-717.
- [7] Ruktanonchai N W, Floyd J R, Lai S, et al. Assessing the impact of coordinated COVID-19 exit strategies across Europe[J]. *Science*, 2020, 369(6510): 1465-1470.
- [8] Yang J, Niu P H, Chen L J, et al. Genetic tracing of HCoV-19 for the re-emerging outbreak of COVID-19 in Beijing, China[J]. *Protein & Cell*, 2021, 12(1): 4-6.
- [9] Hannah R, Edouard M, Lucas Rodés-Guirao, et al. Coronavirus pandemic (COVID-19) [EB/OL]. [2021-12-29]. <https://ourworldindata.org/coronavirus>.
- [10] Rossman H, Shilo S, Meir T, et al. Patterns of COVID-19 pandemic dynamics following deployment of a broad national immunization program[J]. *medRxiv*, 2021, doi: 10.1101/2021.02.08.21251325.
- [11] Cohn B A, Cirillo P M, Murphy C C, et al. SARS-CoV-2 vaccine protection and deaths among US veterans during 2021[J]. *Science*, 2021, doi: 10.1126/science.abm0620.
- [12] Goldberg Y, Mandel M, Bar-On Y M, et al. Waning immunity after the BNT162b2 vaccine in Israel[J]. *The New England Journal of Medicine*, 2021, 385(24): e85.
- [13] Bergwerk M, Gonen T, Lustig Y, et al. Covid-19 breakthrough infections in vaccinated health care workers[J]. *New England Journal of Medicine*, 2021, 385(16): 1474-1484.
- [14] Barda N, Dagan N, Cohen C, et al. Effectiveness of a third dose of the BNT162b2 mRNA COVID-19 vaccine for preventing severe outcomes in Israel: an observational study[J]. *Lancet*, 2021, 398(10316): 2093-2100.
- [15] Mallapaty S. Closest known relatives of virus behind COVID-19 found in Laos[J]. *Nature*, 2021, 597(7878): 603.
- [16] Chandler J C, Bevins S N, Ellis J W, et al. SARS-CoV-2 exposure in wild white-tailed deer (*Odocoileus virginianus*) [J]. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*, 2021, 118(47): e2114828118.
- [17] 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.
- [18] World Health Organization. Tracking SARS-CoV-2 variants[EB/OL]. [2021-12-22]. <https://www.who.int/en/activities/tracking-SARS-CoV-2-variants/>.
- [19] Outbreak.info[EB/OL]. [2021-11-17]. <https://outbreak.info/>.
- [20] GISAID[EB/OL].(2021-11-17)[2021-11-17].<https://www.gisaid.org/>.
- [21] SARS-CoV-2 (hCoV-19) mutation reports: Lineage 1 Mutation Tracker[EB/OL]. [2021-12-23]. <https://outbreak.info/situation-reports/>.
- [22] Li B S, Deng A P, Li K B, et al. Viral infection and transmission in a large, well-traced outbreak caused by the SARS-CoV-2 Delta variant[J]. *medRxiv*, 2021, doi:

- 10.1101/2021.07.07.21260122.
- [23] World Health Organization. Enhancing readiness for Omicron (B. 1.1.529): Technical brief and priority actions for member states[EB/OL]. [2021-12-23]. [https://www.who.int/publications/m/item/enhancing-readiness-for-omicron-\(b.1.1.529\)-technical-brief-and-priority-actions-for-member-states](https://www.who.int/publications/m/item/enhancing-readiness-for-omicron-(b.1.1.529)-technical-brief-and-priority-actions-for-member-states).
- [24] Wang Y P, Chen R C, Hu F Y, et al. Transmission, viral kinetics and clinical characteristics of the emergent SARS-CoV-2 Delta VOC in Guangzhou, China[J]. *EClinicalMedicine*, 2021, 40: 101129.
- [25] Khan A, Wei D Q, Kousar K, et al. Preliminary structural data revealed that the SARS-CoV-2 B.1.617 variant's RBD binds to ACE2 receptor stronger than the wild type to enhance the infectivity[J]. *Chembiochem*, 2021, 22(16): 1-10.
- [26] Korber B, Fischer W M, Gnanakaran S, et al. Tracking changes in SARS-CoV-2 spike: Evidence that D614G increases infectivity of the COVID-19 virus[J]. *Cell*, 2020, 182(4): 812-827.e19.
- [27] Koyama T, Weeraratne D, Snowden J L, et al. Emergence of drift variants that may affect COVID-19 vaccine development and antibody treatment[J]. *Pathogens*, 2020, 9(5): 324.
- [28] Covariants. Overview of variants/mutations[EB/OL]. [2021-12-23]. <https://covariants.org/variants>.
- [29] Nelson G, Buzko O, Spilman P, et al. Molecular dynamic simulation reveals E484K mutation enhances spike RBD-ACE2 affinity and the combination of E484K, K417N and N501Y mutations (501Y.V2 variant) induces conformational change greater than N501Y mutant alone, potentially resulting in an escape mutant[J]. *bioRxiv*, 2021, doi: 10.1101/2021.01.13.426558.
- [30] Wang Z, Schmidt F, Weisblum Y, et al. mRNA vaccine-elicited antibodies to SARS-CoV-2 and circulating variants[J]. *Nature*, 2021, 592(7855): 616-622.
- [31] Harvey W T, Carabelli A M, Jackson B, et al. SARS-CoV-2 variants, spike mutations and immune escape[J]. *Nature Reviews Microbiology*, 2021, 19(7): 409-424.
- [32] Niesen M J M, Silvert P A E, Suratekar R, et al. COVID-19 vaccines dampen genomic diversity of SARS-CoV-2: Unvaccinated patients exhibit more antigenic mutational variance[J]. *medRxiv*, 2021, doi: 10.1101/2021.07.01.2125983.
- [33] Tong Y G, Liu W L, Liu P P, et al. The origins of viruses: Discovery takes time, international resources, and cooperation[J]. *The Lancet*, 2021, 398(10309): 1401-1402.
- [34] Liu K F, Pan X Q, Li L J, et al. Binding and molecular basis of the bat coronavirus RaTG13 virus to ACE2 in humans and other species[J]. *Cell*, 2021, 184(13): 3438-3451.
- [35] Zhou H, Chen X, Hu T, et al. A novel bat coronavirus closely related to SARS-CoV-2 contains natural insertions at the S1/S2 cleavage site of the spike protein[J]. *Current biology*, 2020, 30(11): 2196-2203.e3.
- [36] Delaune D, Hul V, Karlsson E A, et al. A novel SARS-CoV-2 related coronavirus in bats from Cambodia[J]. *Nature communications*, 2021, 12(1): 6563.
- [37] Mallapaty S. Coronaviruses closely related to the pandemic virus discovered in Japan and Cambodia[J]. *Nature*, 2020, 588(7836): 15-16.
- [38] Wacharapluesadee S, Tan C W, Maneeorn P, et al. Evidence for SARS-CoV-2 related coronaviruses circulating in bats and pangolins in Southeast Asia[J]. *Nature communications*, 2021, 12(1): 972.
- [39] Zhou H, Ji J K, Chen X, et al. Identification of novel bat coronaviruses sheds light on the evolutionary origins of SARS-CoV-2 and related viruses[J]. *Cell*, 2021, 184(17): 4380-4391.e14.
- [40] Temmam S, Vongphayloth K, Salazar E B, et al. Coronaviruses with a SARS-CoV-2-like receptorbinding domain allowing ACE2-mediated entry into human cells isolated from bats of Indochinese peninsula[J/OL]. *Research Square*, 2021, doi: 10.21203/rs.3.rs-871965/v1.
- [41] OIE. OIE Members have been keeping the OIE updated on any investigations or outcomes of investigations in animals[EB/OL]. [2021-12-24]. <https://www.oie.int/en/what-we-offer/emergency-and-resilience/covid-19/#ui-id-3/>.
- [42] OIE. World Animal Health Information System[EB/OL]. [2021-12-24]. <https://wahis.oie.int/#/home>.
- [43] CDC. Animals and COVID-19[EB/OL]. (2021-11-18) [2021-12-24]. <https://www.cdc.gov/coronavirus/2019-ncov/daily-life-coping/animals.html>.
- [44] Abdel-Moneim A S, Abdelwhab E M. Evidence for SARS-CoV-2 infection of animal hosts[J]. *Pathogens*, 2020, 9(7): 529.
- [45] Bivins A, Greaves J, Fischer R, et al. Persistence of SARS-CoV-2 in Water and Wastewater[J]. *Environmental Science & Technology Letters*, 2020, 7(12): 937-942.
- [46] Ai Y, Davis A, Jones D, et al. Wastewater-based epidemiology for tracking COVID-19 trend and variants of

- concern in Ohio, United States[J]. *Science of the Total Environment*, 2021, 801: 149757.
- [47] Hale, V L, Dennis, P M, McBride D S, et al. SARS-CoV-2 infection in free-ranging white-tailed deer (*Odocoileus virginianus*)[J]. *bioRxiv*, 2021, doi: 10.1101/2021.11.04.467308.
- [48] Wang Q H, Zhang Y F, Wu L L, et al. Structural and functional basis of SARS-CoV-2 entry by using human ACE2[J]. *Cell*, 2020, 181(4): 894-904.
- [49] Wu L L, Chen Q, Liu K F, et al. Broad host range of SARS-CoV-2 and the molecular basis for SARS-CoV-2 binding to cat ACE2[J]. *Cell discovery*, 2020, 6(1): 68.
- [50] Shi J Z, Wen Z Y, Zhong G X, et al. Susceptibility of ferrets, cats, dogs, and other domesticated animals to SARS-coronavirus 2[J]. *Science*, 2020, 368(6494): 1016-1020.
- [51] Bosco-Lauth A M, Hartwig A E, Porter S M, et al. Experimental infection of domestic dogs and cats with SARS-CoV-2: Pathogenesis, transmission, and response to reexposure in cats[J]. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*, 2020, 117(42): 26382-26388.
- [52] Kim Y I, Kim S G, Kim S M, et al. Infection and rapid transmission of SARS-CoV-2 in ferrets[J]. *Cell Host & Microbe*, 2020, 27(5): 704-709.
- [53] Gaudreault N N, Trujillo J D, Carossino M, et al. SARS-CoV-2 infection, disease and transmission in domestic cats[J]. *Emerging Microbes and Infections*, 2020, 9(1): 2322-2332.
- [54] Csiszar A, Jakab F, Valencak T G, et al. Companion animals likely do not spread COVID-19 but may get infected themselves[J]. *GeroScience*, 2020, 42(5): 1229-1236.
- [55] Schlottau K, Rissmann M, Graaf A, et al. SARS-CoV-2 in fruit bats, ferrets, pigs, and chickens: An experimental transmission study[J]. *The Lancet Microbe*, 2020, 1(5): 218-225.
- [56] Du X G, Guo Z H, Fan W H, et al. Establishment of a humanized swine model for COVID-19[J]. *Cell Discovery*, 2021, 7(1): 70.
- [57] Wang T, Zhang N, Fan S, et al. Establishment of human distal lung organoids for SARS-CoV-2 infection. *Cell Discovery*, 2021, 7(1): 108.
- [58] Hoffmann M, Zhang L, Krüger N, et al. SARS-CoV-2 mutations acquired in mink reduce antibody-mediated neutralization[J]. *Cell Reports*, 2021, 35(3): 109017.
- [59] World Health Organization. COVID-19-enmark[EB/OL]. (2020-12-03) [2021-12-24]. <https://www.who.int/emergencies/disease-outbreak-news/item/2020-DON301>.
- [60] Wang L, Didelot X, Bi Y H, et al. Assessing the extent of community spread caused by mink-derived SARS-CoV-2 variants[J]. *Innovation*, 2021, 28, 2(3): 100128.
- [61] European Food Safety Authority, European Centre for Disease Prevention and Control, Boklund A, et al. Monitoring of SARS-CoV-2 infection in mustelids[J]. *European Food Safety Authority Journal*, 2021, 19(3): e06459.
- [62] World Health Organization. COVID-19 vaccine tracker and landscape[EB/OL]. [2021-11-24]. <https://www.who.int/publications/m/item/draft-landscape-of-covid-19-candidate-vaccines>.
- [63] Sinopharm Inc. The first anniversary of the world's first new crown inactivated vaccine[EB/OL]. (2021-12-10) [2021-12-24]. <http://www.sinopharm.com/s/1223-4126-39942.html/>.
- [64] Sinovac Inc. COVID-19 Inactivated Vaccine(Vero Cell)-CoronaVac[EB/OL]. (2021-12-23) [2021-12-24]. <http://www.sinovac.com.cn/product/showproduct.php?id=66>.
- [65] World Health Organization. Vaccine equity[EB/OL]. [2021-12-29]. <https://www.who.int/campaigns/vaccine-equity>.
- [66] Haas E J, Angulo F J, McLaughlin J M, et al. Impact and effectiveness of mRNA BNT162b2 vaccine against SARS-CoV-2 infections and COVID-19 cases, hospitalisations, and deaths following a nationwide vaccination campaign in Israel: an observational study using national surveillance data[J]. *Lancet*, 2021, 397(10287): 1819-1829.
- [67] Borchering R K, Viboud C, Howerton E, et al. Modeling of future COVID-19 cases, hospitalizations, and deaths, by vaccination rates and nonpharmaceutical intervention scenarios-United States, April-September 2021[J]. *Morbidity and Mortality Weekly Report*, 2021, 70(19): 719-724.
- [68] Brown C M, Vostok J, Johnson H, et al. Outbreak of SARS-CoV-2 infections, including COVID-19 vaccine breakthrough infections, associated with large public gatherings barnstable county, massachusetts, July 2021 [J]. *Morbidity and Mortality Weekly Report*, 2021, 70(31): 1059-1062.
- [69] Levine-Tiefenbrun M, Yelin I, Alapi H, et al. Viral loads of Delta-variant SARS-CoV-2 breakthrough infections after vaccination and booster with BNT162b2[J]. *Nature Medicine*, 2021, 27: 2108-2110.
- [70] Singanayagam A, Hakki S, Dunning J, et al. Community

- transmission and viral load kinetics of the SARS-CoV-2 Delta (B.1.617.2) variant in vaccinated and unvaccinated individuals in the UK: A prospective, longitudinal, cohort study[J]. *Lancet Infectious Diseases*, 2021, doi: 10.1016/S1473-3099(21)00648-4.
- [71] Bast E, Tang F, Dahn J, et al. Increased risk of hospitalisation and death with the delta variant in the USA[J]. *Lancet Infectious Diseases*, 2021, 21(12): 1629-1630.
- [72] Lopez Bernal J, Andrews N, Gower C, et al. Effectiveness of Covid-19 vaccines against the B.1.617.2 (Delta) variant[J]. *The New England Journal of Medicine*, 2021, 385: 585-594.
- [73] Tang P, Hasan M R, Chemaitelly H, et al. BNT162b2 and mRNA-1273 COVID-19 vaccine effectiveness against the SARS-CoV-2 Delta variant in Qatar[J]. *Nature Medicine*, 2021, doi: 10.1038/s41591-021-01583-4.
- [74] Wang K, Cao Y L, Zhou Y J, et al. 2021. A third dose of inactivated vaccine augments the potency, breadth, and duration of anamnestic responses against SARS-CoV-2[J]. *medRxiv*, 2021, doi: 10.1101/2021.09.02.212-61735.
- [75] 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.
- [76] Mayo Clinic Staff. Comparing the differences between COVID-19 vaccines[EB/OL]. (2021-12-18) [2021-12-24]. <https://www.mayoclinic.org/coronavirus-covid-19/vaccine/comparing-vaccines>.
- [77] Groß R, Zanon M, Seidel A, et al. Heterologous ChAdOx1 nCoV-19 and BNT162b2 prime-boost vaccination elicits potent neutralizing antibody responses and T cell reactivity[J]. *medRxiv*, 2021, doi: 10.1101/2021.05.30.21257971.
- [78] Normark J, Vikström L, Gwon Y D, et al. Heterologous ChAdOx1 nCoV-19 and mRNA-1273 vaccination[J]. *The New England Journal of Medicine*, 2021, 385(11): 1049-1051.
- [79] Li J X, Hou L H, Guo X L, et al. Heterologous prime-boost immunization with CoronaVac and Convidecia[J]. *medRxiv*, 2021, doi: 10.1101/2021.09.03.21263062.
- [80] Zhang J L, He Q, An C Q, et al. Boosting with heterologous vaccines effectively improves protective immune responses of the inactivated SARS-CoV-2 vaccine[J]. *Emerging Microbes and Infections*, 2021, 10(1): 1598-1608.
- [81] Tian X L, Li C, Huang A L, et al. Potent binding of 2019 novel coronavirus spike protein by a SARS coronavirus-specific human monoclonal antibody[J]. *Emerging Microbes and Infections*, 2020, 9(1): 382-385.
- [82] 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.
- [83] Wang C Y, Li W T, Drabek D, et al. A human monoclonal antibody blocking SARS-CoV-2 infection[J]. *Nature Communications*, 2020, 11(1): 2251.
- [84] Dai L P, Zheng T Y, Xu K, et al. A universal design of Betacoronavirus vaccines against COVID-19, MERS, and SARS[J]. *Cell*, 2020, 182(3): 722-733.
- [85] Wu S P, Huang J Y, Zhang Z, et al. Safety, tolerability, and immunogenicity of an aerosolised adenovirus type-5 vector-based COVID-19 vaccine (Ad5-nCoV) in adults: Preliminary report of an open-label and randomised phase 1 clinical trial[J]. *Lancet Infectious Diseases*, 2021, 21(12): 1654-1664.
- [86] UNDP Data Futures Platform. Global Dashboard for Vaccine Equity[EB/OL]. (2021-12-29)[2021-12-31]. <https://data.undp.org/vaccine-equity>.
- [87] 许叶春, 柳红, 李剑峰, 等. 抗新冠肺炎药物研究进展[J]. *中国生物工程杂志*, 2021, 41(6): 111-118.
- [88] Hu B, Guo H, Zhou P, et al. Characteristics of SARS-CoV-2 and COVID-19[J]. *Nature Reviews Microbiology*, 2021, 19(3): 141-154.
- [89] 新冠病毒肺炎疫苗与治疗药物研发进展[EB/OL]. (2021-09-30)[2021-12-24]. https://mp.weixin.qq.com/s/xP6w4Np59vQxHZy_cry6aw.
- [90] ClinicalTrials.gov[DB/OL]. [2021-12-24]. <https://clinicaltrials.gov/ct2/results?cond=COVID-19>.
- [91] Zhou Y W, Xie Y, Tang L S, et al. Therapeutic targets and interventional strategies in COVID-19: Mechanisms and clinical studies[J]. *Signal Transduction & Targeted Therapy*, 2021, 6(1): 317.
- [92] Brennan Z. WHO recommends against the use of convalescent plasma for Covid-19[EB/OL]. (2021-12-06) [2021-12-24]. <https://endpts.com/who-recommends-against-the-use-of-convalescent-plasma-for-covid-19/>.
- [93] 关于印发新型冠状病毒肺炎诊疗方案(试行第八版 修订版)的通知[EB/OL]. (2021-04-05) [2021-12-24]. <http://www.nhc.gov.cn/yzygj/s7653p/202104/7de0b3837c-8b4606a0594aeb0105232b.shtml>.
- [94] Spinner C D, Gottlieb R L, Criner G J, et al. Effect of remdesivir vs standard care on clinical status at 11 days

- in patients with moderate COVID-19: A randomized clinical trial[J]. *The Journal of the American Medical Association*, 2020, 324(11): 1048-1057.
- [95] Mahase E. Covid-19: UK becomes first country to authorise antiviral molnupiravir[J]. *British Medical Journal*, 2021, 375: n2697.
- [96] Kabinger F, Stiller C, Schnitzová J, et al. Mechanism of molnupiravir-induced SARS-CoV-2 mutagenesis[J]. *Nature structural & molecular biology*, 2021, 28(9): 740-746.
- [97] Menéndez-Arias L. Decoding molnupiravir-induced mutagenesis in SARS-CoV-2[J]. *The Journal of Biological Chemistry*, 2021, 297(1): 100867.
- [98] Merck Inc. Merck and Ridgeback's investigational oral antiviral molnupiravir reduced the risk of hospitalization or death by approximately 50 percent compared to placebo for patients with mild or moderate COVID-19 in positive interim analysis of phase 3 study[EB/OL]. (2021-10-01) [2021-12-24]. <https://www.merck.com/news/merck-and-ridgebacks-investigational-oral-antiviral-Molnupiravir-reduced-the-risk-of-hospitalization-or-death-by-approximately-50-percent-compared-to-placebo-for-patients-with-mild-or-moderat/>.
- [99] Pfizer Inc. Pfizer's Covid pill remains 89% effective in final analysis, company says[EB/OL]. (2021-12-14) [2021-12-24]. <https://www.statnews.com/2021/12/14/pfizers-covid-pill-remains-89-effective-in-final-analysis-company-says/>.
- [100] 史瑞, 严景华. 抗新型冠状病毒单克隆中和抗体药物研发进展[J]. *中国生物工程杂志*, 2021, 41(6): 129-135.
- [101] Samrat S K, Tharappel A M, Li Z, et al. Prospect of SARS-CoV-2 spike protein: Potential role in vaccine and therapeutic development[J]. *Virus Research*, 2020, 288: 198141.
- [102] Gottlieb R L, 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]. *The Journal of the American Medical Association*, 2021, 325(7): 632-644.
- [103] Hansen J, Baum A, Pascal K E, et al. Studies in humanized mice and convalescent humans yield a SARS-CoV-2 antibody cocktail[J]. *Science*, 2020, 369(6506): 1010-1014.
- [104] Pinto D, Park Y J, Beltramello M, et al. Cross-neutralization of SARS-CoV-2 by a human monoclonal SARS-CoV antibody[J]. *Nature*, 2020, 583(7815): 290-295.
- [105] Pan Y B, Du J H, Liu J, et al. Screening of potent neutralizing antibodies against SARS-CoV-2 using convalescent patients-derived phage-display libraries[J]. *Cell Discovery*, 2021, 7(1): 57.
- [106] Ju B, Zhang Q, Ge J W, et al. Human neutralizing antibodies elicited by SARS-CoV-2 infection[J]. *Nature*, 2020, 584(7819): 115-119.
- [107] 深入解读: 抗击变异的新冠病毒, 有哪些药可用[EB/OL]. (2021-09-09)[2021-12-24]. <https://mp.weixin.qq.com/s/MzGbanGQA7fcgUWXeyD5jQ>.
- [108] 深度解读: 新冠口服药物来了, 能代替疫苗终结疫情吗[EB/OL]. (2021-11-08) [2021-12-24]. <https://mp.weixin.qq.com/s/jVojDMnW3yEvYseuj7ZO5Q>.

Retrospect and prospect of SARS-CoV-2 in 2021: Genetic mutation, cross-species transmission, and vaccine and drug in the COVID-19 pandemic

YANG Jing¹, RONG Wenwan^{1,2}, HUAN Yu^{1,2}, GONG Yuhuan^{1,2}, BI Yuhai^{1,2*}

1. Center for Influenza Research and Early-warning (CASCIRE), CAS Key Laboratory of Pathogenic Microbiology and Immunology, Institute of Microbiology, Chinese Academy of Sciences, Beijing 100101, China
2. University of Chinese Academy of Sciences, Beijing 100049, China

Abstract In this review we address the classification, spatiotemporal distribution, and prevalence characteristics of SARS-CoV-2 variants, followed by a description of key mutations and their biological functions in virus variants. We also summarize the novel understandings on genetic origins and interspecies transmission risk of SARS-CoV-2 between humans and animals in 2021. Next, we describe the development and effectiveness of current vaccines and antiviral drugs in 2021, and the potential virus evolution under the pressure of insufficient immune protection provided by current vaccines. In the end, we put forward targeted suggestions on pandemic control, virus surveillance, and the development of highly effective vaccines and drugs.

Keywords SARS-CoV-2; virus mutation; cross-species transmission; vaccine ●



(责任编辑 王志敏)