

· 新型冠状病毒肺炎疫情防控 ·

# 新型冠状病毒 Omicron 变异株研究进展

黄云<sup>1</sup> 李依红<sup>1</sup> 谢仕兰<sup>2</sup> 容祖华<sup>3</sup> 李柏生<sup>4</sup> 康敏<sup>1</sup> 邓爱萍<sup>1</sup> 李艳<sup>5</sup>

<sup>1</sup>广东省疾病预防控制中心传染病预防控制所, 广州 511430; <sup>2</sup>广东省疾病预防控制中心  
艾滋病预防控制所, 广州 511430; <sup>3</sup>广东省疾病预防控制中心广东省公共卫生研究院,  
广州 511430; <sup>4</sup>广东省疾病预防控制中心病原微生物检验所, 广州 511430; <sup>5</sup>广东省疾病  
预防控制中心, 广州 511430

通信作者: 李艳, Email: sjkzx\_liyan@gd.gov.cn

**【摘要】** 新型冠状病毒 Omicron (B.1.1.529) 变异株具有传播力强、传播速度快、免疫逃逸显著等特点, 给新型冠状病毒肺炎疫情防控带来新的挑战。该变异株于 2021 年 11 月在南非被发现后, 历时 2 个月便成为全球主要流行株, 我国已有多个省份报告 Omicron 变异株引发的本土疫情。然而, Omicron 变异株的高度突变对其流行病学特征的影响仍不够明晰。本文基于现有研究证据, 针对 Omicron 变异株与功能有关的突变、传播力、毒力、免疫逃逸能力及免疫交叉反应等重要方面进行综述, 为新型冠状病毒肺炎疫情的科学防控提供参考。

**【关键词】** 新型冠状病毒肺炎; 新型冠状病毒; Omicron 变异株; 关切变异株

基金项目: 广东省重点领域研发计划(2019B111103001)

## Progress in research of 2019-nCoV Omicron variant

Huang Yun<sup>1</sup>, Li Yihong<sup>1</sup>, Xie Shilan<sup>2</sup>, Rong Zuhua<sup>3</sup>, Li Bosheng<sup>4</sup>, Kang Min<sup>1</sup>, Deng Aiping<sup>1</sup>, Li Yan<sup>5</sup>

<sup>1</sup>Institute for Communicable Disease Control and Prevention, Guangdong Provincial Center for Disease Control and Prevention, Guangzhou 511430, China; <sup>2</sup>Institute for AIDS Control and Prevention, Guangdong Provincial Center for Disease Control and Prevention, Guangzhou 511430, China; <sup>3</sup>Guangdong Provincial Institute of Public Health, Guangdong Provincial Center for Disease Control and Prevention, Guangzhou 511430, China; <sup>4</sup>Institute of Pathogenic Microbiology, Guangdong Provincial Center for Disease Control and Prevention, Guangzhou 511430, China; <sup>5</sup>Guangdong Provincial Center for Disease Control and Prevention, Guangzhou 511430, China

Corresponding author: Li Yan, Email: sjkzx\_liyan@gd.gov.cn

**【Abstract】** 2019-nCoV Omicron (B.1.1.529) variant, which has brought new challenges to the prevention and control of COVID-19 pandemic, has the characteristics of stronger transmissibility and more rapid transmission and more significant immune evasion. It took only two months to become a predominant strain worldwide after its identification in South Africa in November 2021. Local epidemics caused by Omicron variant have been reported in several provinces in China. However, the epidemiological characteristics of highly mutated Omicron variant remain unclear. This article summarizes the progress in the research of functional mutations, transmissibility, virulence, immune evasion and cross-reactive immune responses of Omicron variant, to provide references for the effective prevention and control of COVID-19 pandemic caused by Omicron variant.

**【Key words】** COVID-19; 2019-nCoV; Omicron variant; Variants of concern

**Fund program:** Key Research and Development Project of Guangdong Province (2019B111103001)

DOI: 10.3760/cma.j.cn112338-20220121-00061

收稿日期 2022-01-21 本文编辑 斗智

引用格式: 黄云, 李依红, 谢仕兰, 等. 新型冠状病毒 Omicron 变异株研究进展[J]. 中华流行病学杂志, 2022, 43(5): 655-662. DOI: 10.3760/cma.j.cn112338-20220121-00061.

Huang Y, Li YH, Xie SL, et al. Progress in research of 2019-nCoV Omicron variant[J]. Chin J Epidemiol, 2022, 43(5): 655-662. DOI: 10.3760/cma.j.cn112338-20220121-00061.



2021 年 11 月,南非从新型冠状病毒肺炎(COVID-19)病例样本中检测到新型冠状病毒(新冠病毒)B.1.1.529 变异株,在 2 周后初步评估认为该变异株已成为南非豪登省的绝对优势毒株,并于 11 月 24 日向 WHO 报告,WHO 于 11 月 24 日将该变异株归类为正被监测的变异株,鉴于其流行特征出现明显的有害倾向,WHO 于 11 月 26 日将该变异株列为第 5 种关切变异株(VOC)并命名为 Omicron,其他 4 种分别为 Alpha、Beta、Gamma 和 Delta 变异株<sup>[1]</sup>。截至 2022 年 1 月 15 日,Omicron 变异株已成为全球的主要流行株并至少蔓延到 174 个国家(地区)<sup>[2]</sup>。Omicron 变异株具有传播力强、传播速度快和免疫逃逸显著的特点,给 COVID-19 疫情防控提出了新挑战。本文针对 Omicron 变异株与功能有关的突变、传播力、毒力、免疫逃逸能力及免疫交叉反应等方面文献进行综述,为 COVID-19 疫情的科学防控提供参考。

### 一、Omicron 变异株与功能有关的突变

Omicron 变异株包含若干亚分支,主要流行亚分支包括 BA.1、BA.1.1、BA.2 和 BA.3。截至 2022 年 3 月 5 日,全球共享流感数据倡议组织(GISAID)数据库最近 1 个月收录的 Omicron 变异株基因序列数据显示,非洲、亚洲和欧洲地区以 BA.2 和 BA.1.1 为主要流行的亚分支,我国以 BA.2 为主要流行亚分支,北美洲、大洋洲和南美洲地区以 BA.1.1 和 BA.1 为主要流行的亚分支<sup>[2]</sup>。

Sarkar 等<sup>[3]</sup>对 GISAID 数据库收录的 309 条 Omicron 变异株基因序列进行核苷酸和突变位点分析发现,多数序列在刺突蛋白上存在 37 个氨基酸突变,包括替换、缺失和插入 3 种形式。分布在 S1 亚基 N 末端区域(NTD) 11 个(A67V、 $\Delta$ H69、 $\Delta$ V70、T95I、G142D、 $\Delta$ V143、 $\Delta$ Y144、 $\Delta$ Y145、 $\Delta$ N211、L212I 和 ins214EPE);S1 亚基受体结合域(RBD) 15 个(G339D、S371L、S373P、S375F、K417N、N440K、G446S、S477N、T478K、E484A、Q493R、G496S、Q498R、N501Y 和 Y505H);S1 亚基 C 端 5 个(T547K、D614G、H655Y、N679K 和 P681H)和 S2 亚基 6 个(N764K、D796Y、N856K、Q954H、N969K 和 L981F)。与其他 4 种 VOC 的刺突蛋白比对发现,Omicron 变异株与其他 4 种 VOC 共享 12 个突变位点( $\Delta$ H69、 $\Delta$ V70、T95I、G142D、 $\Delta$ Y144、 $\Delta$ Y145、K417N、T478K、N501Y、D614G、H655Y 和 P681H),包括 25 个独特的突变位点。

Omicron 变异株与其他 4 种 VOC 共享一些重要

的氨基酸突变位点,这些位点已被证明与细胞受体亲和力、病毒的复制能力和免疫逃逸能力增强有关。Hoffmann 等<sup>[4]</sup>研究发现,Omicron 变异株通过与人类或动物宿主的血管紧张素转化酶 2(ACE2)受体结合进入细胞。Omicron 变异株存在与 Alpha、Beta 和 Gamma 变异株相同的 N501Y 突变以及与 Delta 变异株相同的 T478K 突变,既往研究发现,这两种突变均可增强新冠病毒与人类 ACE2 受体的亲和力,进而导致其传染性增强<sup>[5-8]</sup>。另外,Omicron 变异株 RBD 的 S477N、Q493R、S371L、S373P、S375F、Q498R、G339D 和 N440K 突变均被指出可增强新冠病毒与人类 ACE2 受体的结合<sup>[9-13]</sup>。Omicron 变异株还存在位于弗林蛋白酶裂解位点附近的三重突变(H655Y+N679K+P681H),其中 H655Y 存在于 Gamma 变异株,N679K 存在于 Gamma 变异株部分亚分支,P681H 存在于 Alpha 变异株,其另一种突变形式 P681R 存在于 Delta 变异株。有研究发现,弗林蛋白酶裂解位点附近的突变,增强了新冠病毒与细胞的融合能力,因而增强了其复制与传播力<sup>[14-15]</sup>。

Omicron 变异株 RBD 还存在 E484A 突变,其另一种突变形式 E484K 存在于 Beta 和 Gamma 变异株,已有研究发现,含 E484K 突变株呈现显著的抗体逃逸能力<sup>[7]</sup>。Omicron 与 Beta 变异株及部分 Delta 变异株亚分支存在相同的 K417N 突变,其另一种突变形式 K417T 存在于 Gamma 变异株;Beta 变异株的三重突变(K417N+E484K+N501Y)明显提高了新冠病毒的免疫逃逸能力和传播力<sup>[12,16-19]</sup>。Omicron 变异株也存在这 3 个突变位点组合,这可能导致新冠病毒疫苗接种者和 COVID-19 康复者的血清抗体的中和能力下降。Omicron 变异株 S1 亚基的其他突变位于中和抗体识别域,可能降低中和抗体的中和活性。

### 二、Omicron 变异株的传播力

Omicron 变异株感染者的密切接触者,无论身处家庭内、外环境,被感染的风险均高于 Delta 变异株感染者的密切接触者。英国卫生安全部发布的新新冠病毒变异株技术简报指出<sup>[20]</sup>,Omicron 变异株感染者和 Delta 变异株感染者的家庭内续发率(95%CI)分别为 13.6%(13.1%~14.1%)和 10.1%(10.0%~10.2%),家庭外续发率(95%CI)分别为 7.6%(7.2%~8.0%)和 2.8%(2.7%~2.9%)。

Omicron 变异株的传播力比野生株和 Delta 变异株更高。Yang 和 Shaman<sup>[21]</sup>基于南非豪登省数据采用模型推导系统估算发现,Omicron 变异株的传

播力比野生株高 100.3% (95%CI: 74.8%~140.4%), 比 Delta 变异株高 36.5% (95%CI: 20.9%~60.1%)。Chen 等<sup>[22]</sup>基于实验室数据采用人工神经网络模型定量分析发现, Omicron 变异株的传播力约为 Delta 变异株的 2.8 倍, 比野生株高 10 倍以上。Ito 等<sup>[23]</sup>基于丹麦的数据分析发现, Omicron 变异株的实时再生数( $R_t$ )比 Delta 变异株高 3.19 (95%CI: 2.82~3.61) 倍。Nishiura 等<sup>[24]</sup>基于南非豪登省数据估算发现, Omicron 变异株的  $R_t$  是 Delta 变异株的 4.2 (95%CI: 2.1~9.1) 倍, 指数增长率是 Delta 变异株的 3.3 (95%CI: 2.0~7.8) 倍。

Omicron 变异株的传播速度比 Delta 变异株更快。英国卫生安全部发布的新冠病毒变异株技术简报指出<sup>[25]</sup>, Omicron 变异株 BA.1、BA.2 分支的平均代际间距分别为 3.72 (95%CI: 3.62~3.80) d 和 3.27 (95%CI: 3.09~3.46) d, 均短于 Delta 变异株的 4.09 d。Brandal 等<sup>[26]</sup>基于挪威的数据分析发现, Omicron 变异株的潜伏期  $M(Q_1, Q_3)$  为 3 (3, 4) d, 时间范围 0~8 d。Lee 等<sup>[27]</sup>研究发现, Omicron 变异株在韩国的潜伏期为 4.2 d (范围: 2~8 d), 代际间距为 2.8 d (范围: 1~7 d)。Kim 等<sup>[28]</sup>研究发现, Omicron 变异株在韩国的代际间距为 (2.22±1.62) d, 基本再生数( $R_0$ )为 1.9 (95%CI: 1.50~2.43)。

相比于 Delta 变异株, Omicron 变异株的传染期较短、病毒载量水平较低、清除期较短。Hay 等<sup>[29]</sup>研究发现, Omicron 和 Delta 变异株的传染期平均持续 9.87 (95%CI: 8.83~10.9) d 和 10.9 (95%CI: 9.41~12.4) d; Omicron 变异株感染的核酸检测  $C_t$  值 (23.3, 95%CI: 22.4~24.3) 高于 Delta 变异株感染的  $C_t$  值 (20.5, 95%CI: 19.2~21.8); Omicron 变异株感染的清除期 (5.35 d, 95%CI: 4.78~6.00 d) 短于 Delta 变异株感染 (6.23 d, 95%CI: 5.43~7.17 d); Omicron 和 Delta 变异株感染的清除速度相当 [ $C_t$  值/d (95%CI) 分别为 3.13 (2.75~3.54) 和 3.15 (2.69~3.64)]。

Omicron 变异株的无症状感染者比例较高, 可能是其在全球广泛和快速传播的主要原因之一。Garrett 等<sup>[30]</sup>基于南非的数据分析发现, 相比于其他 VOC, 无论有无既往新冠病毒感染史, Omicron 变异株感染者的无症状率均较高, 在招募新冠病毒疫苗首次接种的人群时, 无 COVID-19 相关症状为其入组条件, 但是筛查出新冠病毒核酸阳性者占 31%。另外, Omicron 变异株无症状感染者的病毒载量水平较高。Murray<sup>[31]</sup>估计 Omicron 变异株感染者的无症状者占 80%~90%。

### 三、Omicron 变异株的毒力

相比于 Delta 变异株感染者, Omicron 变异株感染者的临床症状较轻。Abdullah 等<sup>[32]</sup>基于南非的数据分析发现, Omicron 变异株感染者和南非前三波疫情的其他变异株感染者相比, 病死率分别为 4.5% 和 21.3% ( $P<0.001$ )、重症监护病房 (ICU) 入住率分别为 1.0% 和 4.3% ( $P<0.001$ )、住院时长分别为 4.0 d 和 8.8 d、住院患者需要供氧的比例分别为 45% 和 99.5%, 36.7% 的 Omicron 变异株感染者有肺炎症状, 其中, 轻/中症占 72%。Wolter 等<sup>[33]</sup>通过多变量统计模型校正混杂因素后发现, 相比于同期其他变异株感染者, 南非 Omicron 变异株感染者的住院风险下降 ( $aOR=0.2$ , 95%CI: 0.1~0.3); 在住院患者中, Omicron 变异株感染者与同期其他变异株感染者的重症风险的差异无统计学意义 ( $aOR=0.7$ , 95%CI: 0.3~1.4); 相比于早期 Delta 变异株感染者, Omicron 变异株感染者的重症风险较低 ( $aOR=0.3$ , 95%CI: 0.2~0.5)。Espenhain 等<sup>[34]</sup>基于丹麦的数据分析发现, Omicron 变异株感染者和 Delta 变异株感染者的住院率分别为 1.2% 和 1.5%, ICU 入住率分别为 0.13% 和 0.11%, 病死率分别为 0 和 0.07%。Lewnard 等<sup>[35]</sup>基于美国的数据分析发现, Omicron 变异株感染者和 Delta 变异株感染者的住院率分别为 0.5% 和 1.3%; 在门诊首次被检出新冠病毒阳性的人群中, 相比于 Delta 变异株感染者, Omicron 变异株感染者的入院、有症状入院的 HR 值 (95%CI) 分别为 0.48 (0.36~0.64) 和 0.47 (0.35~0.62), 其 ICU 入住率和病死率分别为 Delta 变异株感染者的 0.26 (95%CI: 0.10~0.73) 倍和 0.09 (95%CI: 0.01~0.75) 倍, 其与 Delta 变异株感染者需机械通气病例数分别为 0 和 11 例, 其比 Delta 变异株感染者的住院时长减少了 3.4 (95%CI: 2.8~4.1) d, 减少幅度为 69.6% (95%CI: 64.0%~74.5%)。Wang 等<sup>[36]</sup>基于美国相关数据分析发现, 相比于 Delta 变异株感染者, Omicron 变异株感染者的 4 种临床结局的风险均降低 50% 以上, 急诊就诊率分别为 4.55% 和 15.22% ( $RR=0.30$ , 95%CI: 0.28~0.33), 住院率分别为 1.75% 和 3.95% ( $RR=0.44$ , 95%CI: 0.38~0.52), ICU 入住率分别为 0.26% 和 0.78% ( $RR=0.33$ , 95%CI: 0.23~0.48), 机械通气比例分别为 0.07% 和 0.43% ( $RR=0.16$ , 95%CI: 0.08~0.32)。英国卫生安全部发布的新冠病毒变异株技术简报指出<sup>[37]</sup>, 相比于 Delta 变异株感染, Omicron 变异株感染导致急诊和住院的风险均较小 [HR 值 (95%CI) 分别为 0.53 (0.50~

0.57)和0.33(0.30~0.37)]。

Omicron 变异株感染者的临床症状产生变化,其中,咳嗽、疲劳、鼻塞流涕和咽喉痛较常见,而味觉丧失症状较少见。美国 CDC 研究发现,Omicron 变异株感染后的常见症状依次为咳嗽、疲劳、鼻塞流涕、发热、恶心呕吐、呼吸急促或呼吸困难、腹泻、失去味觉或嗅觉等<sup>[38]</sup>。Brandal 等<sup>[26]</sup>基于挪威数据分析发现,Omicron 变异株感染后的常见症状依次为咳嗽、鼻塞流涕、疲劳、咽喉痛、头痛、肌肉痛、发热、打喷嚏、嗅觉减弱、食欲下降、呼吸沉重、味觉减弱和腹痛等。英国卫生安全部发布的新冠病毒变异株技术简报指出<sup>[39]</sup>,相比于 Delta 变异株感染者,Omicron 变异株感染者的咽喉痛较多(53%比34%, $OR=1.93,95\%CI:1.88\sim 1.98$ ),而味、嗅觉丧失较少(13%比34%, $OR=0.22,95\%CI:0.21\sim 0.23$ )。

动物实验数据显示,相比于感染 Delta 变异株,啮齿动物感染 Omicron 变异株后临床症状较轻。Bentley 等<sup>[40]</sup>研究发现,相比于以系统发育归类命名全球暴发谱系(Pango 谱系)分型法分支 B 或 Delta 变异株感染的小鼠,Omicron 变异株感染的小鼠临床重症特征(体重减轻)程度较轻、容易恢复,Omicron 变异株组和 Pango 谱系分支 B 或 Delta 变异株组的小鼠被感染 6 d 后,体重减轻的比例分别为 10% 和 20%,Omicron 变异株组小鼠的肺部炎症反应较少,肺部组织大体未发生改变,而 Pango 谱系分支 B 或 Delta 变异株感染组小鼠的肺部显示大面积暗红色斑片状变斑。Micheal 等<sup>[41]</sup>研究发现,相比于其他变异株感染的啮齿动物,Omicron 变异株感染的啮齿动物肺部病毒浓度至少低 10 倍,而且 Omicron 变异株感染的实验动物体重基本不变。研究人员认为,肺部是新冠病毒造成大部分损害的地方,肺部感染可以引发炎症性免疫反应,破坏受感染和未受感染的细胞,导致组织瘢痕化和缺氧。感染的肺细胞越少,疾病就越轻。Meng 等<sup>[42]</sup>研究发现,Omicron 变异株不像其他变异株那样容易感染肺细胞,TMPRSS2 蛋白在肺部和其他器官的许多细胞表面突出表达,但在大多数鼻和喉咙细胞的表面很少表达。既往变异株已经利用这种蛋白来感染细胞,但研究人员注意到 Omicron 变异株与 TMPRSS2 蛋白结合能力较弱。

尽管 Omicron 变异株感染者的病情轻于 Delta 变异株感染者,但并不算轻。Iuliano 等<sup>[43]</sup>利用 3 个监测系统和 1 个大型卫生服务数据库评估和比较美国新冠病毒 3 个高流行期(①2020 年 12 月 1 日至

2021 年 2 月 28 日;②2021 年 7 月 15 日至 10 月 31 日 Delta 变异株流行期;③2021 年 12 月 19 日至 2022 年 1 月 15 日 Omicron 变异株流行早期)的数据发现,虽然日新增死亡人数的七日平均峰值低于既往流行期,但是,日新增病例数、急诊就诊数和入院人数的七日平均峰值均发生在 Omicron 变异株流行早期。该研究认为,Omicron 变异株流行期的疾病严重程度低于既往流行期,可能是与新冠病毒疫苗接种覆盖率较高、Omicron 变异株毒力减弱以及自然感染获得的免疫力有关。尽管如此,大量的急诊就诊人数及住院人数仍然给美国各地的卫生服务系统带来压力。Modes 等<sup>[44]</sup>对 COVID-19 住院患者数据按照疫苗接种状态进行分层分析后发现,Omicron 和 Delta 变异株流行期间的住院患者的 ICU 入住率、有创机械通气比例的差异无统计学意义,相比于 Delta 变异株感染者,Omicron 变异株感染者的病死率较低,主要原因是接种新冠病毒疫苗;另外,Omicron 变异株流行期间的 105 例 COVID-19 住院患者中,Omicron 变异株感染者有明显的肺病症状(分别有 63.8%、51.4% 和 39.0% 的感染者出现下呼吸道症状、胸部影像学异常和血氧不足症状)。

#### 四、Omicron 变异株的免疫逃逸能力及免疫交叉反应

1. 对自然免疫力的影响:Omicron 变异株对感染诱导的体液免疫的逃逸能力强于野生株、Beta 变异株和 Delta 变异株,但对感染诱导的细胞免疫影响不大。Zhao 等<sup>[45]</sup>基于我国的数据分析发现,16 份 COVID-19 康复者的血清中,有 15 份对 Omicron 变异株不具有中和活性,康复者血清对 Omicron 变异株的中和抗体滴度比野生株下降 17.4 倍。Hoffmann 等<sup>[4]</sup>研究发现,德国第一波疫情中,轻/中症 COVID-19 患者康复后 2 个月采集的血清/血浆,抑制 Omicron 变异株侵入的效力,比 D614G 变异株和 Delta 变异株分别下降 80 和 44 倍。Pulliam 等<sup>[46]</sup>基于南非数据分析发现,相比于野生株主导的第一波疫情,Beta 变异株和 Delta 变异株主导的第二波和第三波疫情期间,二次感染的  $HR$  值(95% $CI$ )分别为 0.75 (0.59~0.97) 和 0.71 (0.56~0.92);而由 Omicron 变异株主导的第四波疫情较第一波疫情,二次感染的  $HR$  值(95% $CI$ )上升到 2.39 (1.88~3.11)。Espenhain 等<sup>[34]</sup>基于丹麦的数据分析发现,Omicron 变异株感染者和 Delta 变异株感染者中二次感染者分别占 4.3% 和 0.9%。另外,Redd 等<sup>[47]</sup>研究发现,Omicron 变异株尚未进化出较

多逃逸 T 淋巴细胞免疫的突变, 康复者体内的新冠病毒特异性 CD8<sup>+</sup> T 淋巴细胞 (CD8) 仍能够识别 Omicron 变异株。

2. 对疫苗诱导免疫力的影响: 全程接种 BNT162b2 (美国 Pfizer 公司/德国 BioNTech 公司)、mRNA-1273 (美国 Moderna 公司)、ChAdOx1-S (英国 AstraZeneca 公司) 疫苗, 虽然预防 Omicron 变异株感染或有症状感染的效力显著下降, 但是预防重症的效力仍能维持较高水平, 接种加强针后, 预防 Omicron 变异株有症状感染和住院的效力显著上升。Espenhain 等<sup>[34]</sup>基于丹麦的数据分析发现, 在 Omicron 变异株感染者和 Delta 变异株感染者中, 此前全程接种或加强接种新冠病毒疫苗的比例分别占 83.1% 和 53.2%。Cele 等<sup>[48]</sup>研究发现, 全程接种 BNT162b2 疫苗诱导的中和抗体针对 Omicron 变异株的中和活性相比于野生株下降约 22 倍; 既往感染新冠病毒后全程接种 BNT162b2 疫苗针对 Omicron 变异株有症状感染的预防有效性为 73% (95%CI: 58%~83%), 而仅全程接种 BNT162b2 疫苗的预防有效性为 35% (95%CI: 20%~50%); 两组预防重症的有效性分别为 95% (95%CI: 81%~99%) 和 77% (95%CI: 42%~93%)。英国卫生安全部发布的新冠病毒变异株技术简报指出<sup>[39]</sup>, 全程接种 ChAdOx1-S 疫苗 6 个月后预防 Omicron 变异株有症状感染基本无效, 全程接种 BNT162b2、mRNA-1273 疫苗 6 个月后预防 Omicron 变异株有症状感染的有效性约为 10%; 加强接种 (2 剂次 ChAdOx1-S+1 剂次 BNT162b2/mRNA-1273) 后 2~4 周时预防 Omicron 变异株有症状感染的有效性为 60%~70%, 5~9 周时有效性降至 55% (BNT162b2) 和 60% (mRNA-1273); 加强接种 (2 剂次 BNT162b2+1 剂次 BNT162b2/mRNA-1273) 后 2~4 周时预防 Omicron 变异株有症状感染的有效性为 70%~75%, 5~9 周时降至 60% (BNT162b2) 和 65% (mRNA-1273); 加强接种 (2 剂次 mRNA-1273+1 剂次 BNT162b2/mRNA-1273) 后 2~4 周时预防 Omicron 变异株有症状感染的有效性为 65% 左右。另外, 接种后各个时期针对 Omicron 变异株的有效性均低于 Delta 变异株; 接种 2 剂次或 3 剂次疫苗均比未接种疫苗的 Omicron 变异株感染者的有症状或住院的风险低, 相比于未接种疫苗, 接种 2 剂次疫苗 6 个月后有症状的 Omicron 变异株感染者的住院风险下降 40% (95%CI: 26%~51%), 接种 3 剂次疫苗 10 周后有症状的 Omicron 变异株感染者的住院风险下降 66%

(95%CI: 56%~74%); 接种 3 剂次疫苗 2 周后预防 Omicron 变异株感染者住院的有效率为 89% (95%CI: 86%~91%)。

新冠病毒疫苗诱导的 T 淋巴细胞免疫记忆可交叉识别 Alpha 和 Omicron 等多种变异株。Tarke 等<sup>[49]</sup>研究发现, 在接种新冠病毒疫苗 (BNT162b2、mRNA-1273、ChAdOx1-S 等) 6 个月后的个体中, 平均 90% 的 CD4<sup>+</sup>T 淋巴细胞 (CD4) 和 87% 的 CD8 的免疫反应被保留; 针对 Omicron 变异株, CD4 和 CD8 的免疫反应平均有 84% 和 85% 被保留; 相比于其他变异株, 针对 Omicron 变异株 RBD 区域的记忆 B 淋巴细胞识别显著下降 (仅为 42%); 对 T 淋巴细胞表位分析发现, CD4 和 CD8 平均可分别识别 11 和 10 个刺突蛋白表位, 针对 Omicron 变异株识别的表位保留率 >80%。

国产灭活病毒疫苗、重组蛋白亚单位疫苗及腺病毒载体疫苗免疫后血清针对 Omicron 变异株的中和活性显著下降, 但灭活病毒疫苗基础接种后加强接种, 尤其是异源加强接种重组蛋白亚单位疫苗、腺病毒载体疫苗或 mRNA 疫苗, 可使得针对 Omicron 变异株的中和活性显著回升。Yu 等<sup>[50]</sup>研究发现, 接种 BIBP-CorV (中国医药集团有限公司) 疫苗 3 剂次后, 针对 Omicron 变异株的中和活性较野生株下降 20.1 倍。Zhao 等<sup>[45]</sup>研究发现, 62.5% 接种 3 剂次灭活病毒疫苗 [Sinovac (北京科兴中维生物技术有限公司)、BIBP-CorV]、56.25% 接种 3 剂次重组蛋白亚单位疫苗 (ZF2001, 安徽智飞龙科马生物制药有限公司; 第 2、3 针接种间隔 2 个月) 及 100% 接种 3 剂次 ZF2001 (第 2、3 针接种间隔 5 个月) 的接种者血清对 Omicron 变异株具有中和活性。灭活病毒疫苗对 Omicron 变异株的中和抗体滴度相较于野生株下降 5.1 倍; ZF2001 疫苗 (第 2、3 针接种间隔 2 个月) 下降 10.6 倍; ZF2001 疫苗 (第 2、3 针接种间隔 5 个月) 下降 3 倍。Ai 等<sup>[51]</sup>实施的伪病毒中和试验结果表明, 2 剂次 BIBP-CorV 疫苗接种 14 d 后, 80% 的标本对 Omicron 变异株的中和活性低于检测限; 同源加强针接种 14 d 后, 对 Omicron 变异株的中和抗体滴度显著上升至 48.73; 异源加强针 (ZF2001) 接种 14 d 后, 中和抗体滴度显著上升至 95.86; 加强针接种后, 100% 的标本对 Omicron 变异株保持中和活性, 尽管对 Omicron 变异株的中和抗体滴度显著低于野生株 (下降约 5.86~14.98 倍)。Huang 等<sup>[52]</sup>研究发现, CoronaVac、BIBP-CorV、腺病毒载体疫苗 [AD5-nCOV (天津康

希诺生物制品有限公司)]和ZF2001国产疫苗对Omicron变异株的中和抗体滴度均显著低于野生株(下降约4~20倍),完成基础接种灭活病毒疫苗(CoronaVac、BIBP-CorV)和AD5-nCOV的人群,加强接种国产疫苗时,分别异源接种AD5-nCOV和重组蛋白亚单位疫苗(ZF2001)可使得对Omicron变异株的中和抗体滴度达到最高。Clemens等<sup>[53]</sup>基于活病毒中和试验发现,接种CoronaVac疫苗6个月对Omicron变异株的中和抗体滴度低于检测下限,加强接种Ad26.COV2-S(美国Janssen公司)疫苗、BNT162b2疫苗、ChAdOx1-S疫苗和CoronaVac疫苗后第28天,4组分别有90%、90%、90%和35%的标本对Omicron变异株具有中和活性,且异源接种组对Omicron变异株的中和抗体滴度均显著高于同源接种组。

3. 对单克隆抗体(单抗)的中和效力影响:Omicron变异株对大多数单抗均有显著逃逸,通用型冠状病毒单抗的研发很重要。Cao等<sup>[54]</sup>研究发现,247种靶向新冠病毒RBD的中和抗体,可被无监督聚类为6个表位组,其中A~D表位组的中和抗体大多被带有K417N、G446S、E484A、Q493R突变的Omicron变异株逃逸,而E和F表位组的中和抗体常表现出泛贝科病毒(sarbecovirus)中和活性,受Omicron变异株影响较小,但其中仍有一部分抗体被带有G339D、N440K及S371L突变的Omicron变异株逃逸;纳入测试的247种靶向RBD的中和抗体中,85%被Omicron变异株逃逸;至于中和抗体药物,美国礼来公司研发的LY-CoV016/LY-CoV555、美国再生元制药公司研发的REGN10933/REGN10987、英国阿斯利康公司研发的AZD1061/AZD8895和我国腾盛博药医药技术有限公司研发的BR11-196的中和效力被Omicron变异株显著削弱。同期,英国葛兰素史克和美国Vir Biotechnology公司联合研发的VIR-7831、我国北京大学和北京丹序生物制药有限公司联合研发的DXP-604中和效力减弱但仍有效。Hoffmann等<sup>[5]</sup>的研究结果相似,也发现Omicron变异株抵抗美国再生元制药公司和美国礼来公司研发的抗体鸡尾酒疗法,而英国葛兰素史克和美国Vir Biotechnology公司联合研发的单抗sotrovimab(VIR-7831/GSK4182136)中和效力减弱但仍有效。Iketani等<sup>[55]</sup>的研究发现,Omicron变异株BA.2亚分支对测试的19种单抗中的17种都具有抗性,包括对BA.1、BA.1.1亚分支表现良好的单抗sotrovimab。

仅单抗LY-CoV1404(hebetelovimab)可完全覆盖Omicron变异株3种亚分支BA.1、BA.1.1和BA.2。

4. Omicron变异株诱导产生免疫交叉反应:Omicron变异株感染可诱导产生针对其他变异株的中和抗体并增强细胞免疫交叉反应,使得Omicron变异株感染者再次感染其他变异株的风险降低。Khan等<sup>[56]</sup>纳入了南非Omicron变异株疫情中出现症状不久的感染者,无论有无新冠病毒疫苗接种史。研究人员测量了研究对象入组时及入组14d后的血清对Omicron和Delta变异株的中和活性。结果显示,入组14d后的Omicron变异株感染者血清对Omicron变异株的中和抗体滴度上升了14倍,对Delta变异株的中和抗体滴度上升了4.4倍。Omicron变异株感染者血清对Delta变异株的中和能力增强,可使Delta变异株二次感染该人群的风险降低。现有证据表明,Omicron变异株毒力低于Delta变异株;因而,研究人员认为Omicron变异株的到来可能有助于降低COVID-19重症负担。Zhou等<sup>[57]</sup>研究发现,接种疫苗后突破性感染Omicron变异株,可产生针对现有5种VOC强有力交叉反应的广谱中和抗体,中和抗体滴度高于BNT162b2疫苗接种者的平均峰值;另外,还在研究对象的外周血单核细胞中检测到靶向新冠病毒刺突蛋白和核衣壳蛋白的特异性CD4、CD8 T淋巴细胞反应。

## 五、建议与展望

目前,Omicron变异株是已被发现的传染性最强的新冠病毒变异株,具有传播力强、传播速度快、毒力减弱和免疫逃逸显著等特点;该变异株感染者进展到重症或死亡的风险降低;Omicron变异株对各类新冠病毒疫苗产生广泛但不完全的免疫逃逸,但接种加强针对预防住院、重症和病亡仍具有较好的保护效果。尽管研究表明Omicron变异株的毒力减弱,但是,WHO和美国CDC均认为,高传播力的Omicron变异株可使病例数激增,从而入院人数显著上升,仍有击垮卫生系统的可能<sup>[58-59]</sup>。

1. 加快推进疫苗全程接种及加强接种:根据Our World in Data网站数据,截至2022年1月15日,我国新冠病毒疫苗的全程接种率位居全球第6位(84.52%)<sup>[60]</sup>。但是仍有一部分人群未接种或未全程接种。现有研究表明,接种2剂次疫苗对Omicron变异株的中和保护效力下降显著,加强接种尤其是异源加强接种可显著提升对Omicron变异株的中和能力及防重症效果。故尽快扩大新冠病毒疫苗加强接种覆盖面刻不容缓,且可以适当考

虑推荐灭活病毒疫苗与其他类型疫苗混合接种。

2. 进一步完善应急处置机制: 鉴于 Omicron 变异株的传播力更强, 应急响应的速度和管控力度需要提高, 如发生在集体单位的疫情, 需采取果断的隔离和封控措施, 避免聚集性疫情。另外, 高传播力可能带来的病例数激增, 凸显了国家应急准备的重要性, 特别是医院快速增援能力和为当地卫生服务系统配备充足人员的能力。发生 Omicron 变异株本土疫情的省份在处置疫情过程中, 应及时总结 Omicron 变异株在我国本土的传播特点及相关处置经验, 进一步完善应急处置机制。

3. 坚持常态化疫情防控措施: 我国能够在全球 COVID-19 疫情仍然严峻的背景下, 保障人民生产和生活基本正常, 目前在传播力极强的 Omicron 变异株输入的背景下呈点状散发, 这与我国实施的常态化防控与非药物干预措施密切相关。WHO 也建议个人仍需保持必要的防护措施来降低感染风险, 如戴口罩、勤洗手、保持社交距离和改善室内通风等。

4. 加快推进针对新变异株的疫苗和泛冠状病毒疫苗的研发: Omicron 变异株存在刺突蛋白的高度突变, 我国基于野生株研发的新冠病毒灭活疫苗需继续跟进和研发。鉴于新冠病毒还在不断进化, 更新疫苗配方和追加接种疫苗的策略并非长久之计, 研发通用的泛冠状病毒疫苗的任务艰巨而关键。

利益冲突 所有作者声明无利益冲突

作者贡献声明 黄云: 研究设计、数据整理、论文撰写、论文修改; 李依红、谢仕兰、容祖华: 研究设计、论文修改; 李柏生、邓爱萍: 研究设计; 康敏: 研究设计、经费支持; 李艳: 研究设计、研究指导、经费支持

#### 参 考 文 献

- [1] World Health Organization. Tracking SARS-CoV-2 variants [EB/OL]. (2022-01-15) [2022-01-15]. <https://www.who.int/en/activities/tracking-SARS-CoV-2-variants/>.
- [2] Global Initiative of Sharing All Influenza Data (GISAI). Analysis update [EB/OL]. (2022-01-15) [2022-01-15]. <https://www.epicov.org/epi3/frontend#>.
- [3] Sarkar R, Lo M, Saha R, et al. S glycoprotein diversity of the Omicron variant [J/OL]. medRxiv, 2021 Dec 6. [Preprint]. DOI:10.1101/2021.12.04.21267284.
- [4] Hoffmann M, Krüger N, Schulz S, et al. The Omicron variant is highly resistant against antibody-mediated neutralization: Implications for control of the COVID-19 pandemic [J]. Cell, 2022, 185(3): 447-456. e11. DOI: 10.1016/j.cell.2021.12.032.
- [5] Bayarri-Olmos R, Johnsen LB, Idorn M, et al. The alpha/B.1.1.7 SARS-CoV-2 variant exhibits significantly higher affinity for ACE-2 and requires lower inoculation doses to cause disease in K18-hACE2 mice [J]. eLife, 2021, 10: e70002. DOI:10.7554/eLife.70002.
- [6] Boon SS, Xia CC, Wang MH, et al. Temporal-geographical dispersion of SARS-CoV-2 spike glycoprotein variant lineages and their functional prediction using *in silico* approach [J]. mBio, 2021, 12(5): e268721. DOI: 10.1128/mBio.02687-21.
- [7] Bayarri-Olmos R, Jarlhelt I, Johnsen LB, et al. Functional effects of receptor-binding domain mutations of

- SARS-CoV-2 B.1.351 and P.1 Variants [J]. Front Immunol, 2021, 12:757197. DOI:10.3389/fimmu.2021.757197.
- [8] Jhun H, Park HY, Hisham Y, et al. SARS-CoV-2 Delta (B.1.617.2) variant: A unique T478K mutation in receptor binding motif (RBM) of spike gene [J]. Immune Netw, 2021, 21(5):e32. DOI:10.4110/in.2021.21.e32.
- [9] 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. DOI:10.1002/jmv.27526.
- [10] Queirós-Reis L, da Silva PG, Gonçalves J, et al. SARS-CoV-2 virus-host interaction: currently available structures and implications of variant emergence on infectivity and immune response [J]. Int J Mol Sci, 2021, 22(19):10836. DOI:10.3390/ijms221910836.
- [11] 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. DOI:10.1038/s41564-021-00954-4.
- [12] Wahid M, Jawed A, Mandal RK, et al. Variants of SARS-CoV-2, their effects on infection, transmission and neutralization by vaccine-induced antibodies [J]. Eur Rev Med Pharmacol Sci, 2021, 25(18): 5857-5864. DOI: 10.26355/eurrev.202109.26805.
- [13] Starr TN, Greaney AJ, Hilton SK, et al. Deep mutational scanning of SARS-CoV-2 receptor binding domain reveals constraints on folding and ACE2 binding [J]. Cell, 2020, 182(5):1295-1310.e20. DOI:10.1016/j.cell.2020.08.012.
- [14] Liu Y, Liu JY, Johnson BA, et al. Delta spike P681R mutation enhances SARS-CoV-2 fitness over Alpha variant [J/OL]. bioRxiv, 2021 Sep 5. [Preprint]. DOI: 10.1101/2021.08.12.456173.
- [15] Nagy A, Basiouni S, Parvin R, et al. Evolutionary insights into the furin cleavage sites of SARS-CoV-2 variants from humans and animals [J]. Arch Virol, 2021, 166(9): 2541-2549. DOI:10.1007/s00705-021-05166-z.
- [16] Yi CY, Sun XY, Lin YX, et al. Comprehensive mapping of binding hot spots of SARS-CoV-2 RBD-specific neutralizing antibodies for tracking immune escape variants [J]. Genome Med, 2021, 13(1):164. DOI:10.1186/s13073-021-00985-w.
- [17] Brown JC, Goldhill DH, Zhou J, et al. Increased transmission of SARS-CoV-2 lineage B.1.1.7 (VOC 202012/01) is not accounted for by a replicative advantage in primary airway cells or antibody escape [J/OL]. bioRxiv, 2021 Feb 24. [Preprint]. DOI: 10.1101/2021.02.24.432576.
- [18] Saito A, Nasser H, Urieu K, et al. SARS-CoV-2 spike P681R mutation enhances and accelerates viral fusion [J/OL]. bioRxiv, 2021 Jun 17. [Preprint]. DOI: 10.1101/2021.06.17.448820.
- [19] Mlcochova P, Kemp SA, Dhar MS, et al. SARS-CoV-2 B.1.617.2 Delta variant replication and immune evasion [J]. Nature, 2021, 599(7883): 114-119. DOI: 10.1038/s41586-021-03944-y.
- [20] UK Health Security Agency. SARS-CoV-2 variants of concern and variants under investigation in England: Technical briefing 33, 23 December 2021 [EB/OL]. (2021-12-23) [2022-01-15]. <https://www.gov.uk/government/publications/investigation-of-sars-cov-2-variants-technical-briefings>.
- [21] Yang W, Shaman J. SARS-CoV-2 transmission dynamics in South Africa and epidemiological characteristics of the Omicron variant [J/OL]. medRxiv, 2021 Dec 21. [Preprint]. DOI:10.1101/2021.12.19.21268073.
- [22] 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):416-422. DOI: 10.1021/acs.jcim.1c01451.
- [23] Ito K, Piantham C, Nishiura H. Relative instantaneous reproduction number of Omicron SARS-CoV-2 variant with respect to the Delta variant in Denmark [J]. J Med Virol, 2021 94(5):2265-2268. DOI:10.1002/jmv.27560.
- [24] Nishiura H, Ito K, Anzai A, et al. Relative Reproduction number of SARS-CoV-2 Omicron (B.1.1.529) compared with Delta Variant in South Africa [J]. J Clin Med, 2022, 11(1):30. DOI:10.3390/jcm11010030.
- [25] UK Health Security Agency. SARS-CoV-2 variants of concern and variants under investigation in England: Technical briefing 36, 11 February 2022 [EB/OL]. (2021-02-11) [2022-02-11]. <https://www.gov.uk/government/publications/investigation-of-sars-cov-2-variants-technical-briefings>.
- [26] Brandal LT, MacDonald E, Veneti L, et al. Outbreak caused

- by the SARS-CoV-2 Omicron variant in Norway, November to December 2021[J]. *Euro Surveill*, 2021, 26(50):2101147. DOI:10.2807/1560-7917.ES.2021.26.50.2101147.
- [27] Lee JJ, Choe YJ, Jeong H, et al. Importation and transmission of SARS-CoV-2 B.1.1.529 (Omicron) variant of concern in Korea, November 2021[J]. *J Korean Med Sci*, 2021, 36(50):e346. DOI:10.3346/jkms.2021.36.e346.
- [28] Kim D, Jo J, Lim JS, et al. Serial interval and basic reproduction number of SARS-CoV-2 Omicron variant in South Korea[OL]. medRxiv, 2021 Dec 25. [Preprint]. DOI: 10.1101/2021.12.25.21268301.
- [29] Hay JA, Kissler SM, Fauver JR, et al. Viral dynamics and duration of PCR positivity of the SARS-CoV-2 Omicron variant[OL]. medRxiv, 2022 Jan 14. [Preprint]. DOI: 10.1101/2022.01.13.22269257.
- [30] Garrett N, Tapley A, Andriessen J, et al. High rate of asymptomatic carriage associated with variant strain Omicron[OL]. medRxiv, 2021 Jan 14. [Preprint]. DOI: 10.1101/2021.12.20.21268130.
- [31] Murray CJL. COVID-19 will continue but the end of the pandemic is near[J]. *Lancet*, 2022, 399(10323):417-419. DOI:10.1016/S0140-6736(22)00100-3.
- [32] Abdullah F, Myers J, Basu D, et al. Decreased severity of disease during the first global omicron variant covid-19 outbreak in a large hospital in Tshwane, South Africa[J]. *Int J Infect Dis*, 2022, 116: 38-42. DOI: 10.1016/j.ijid.2021.12.357.
- [33] Wolter N, Jassat W, Walaza S, et al. Early assessment of the clinical severity of the SARS-CoV-2 omicron variant in South Africa: a data linkage study[J]. *Lancet*, 2022, 399(10323):437-446. DOI:10.1016/S0140-6736(22)00017-4.
- [34] Espenhain L, Funk T, Overvad M, et al. Epidemiological characterisation of the first 785 SARS-CoV-2 Omicron variant cases in Denmark, December 2021[J]. *Euro Surveill*, 2021, 26(50):2101146. DOI:10.2807/1560-7917.ES.2021.26.50.2101146.
- [35] Lewnard JA, Hong VX, Patel MM, et al. Clinical outcomes among patients infected with Omicron (B.1.1.529) SARS-CoV-2 variant in southern California[OL]. medRxiv, 2022 Jan 11. [Preprint]. DOI:10.1101/2022.01.11.22269045.
- [36] Wang L, Berger NA, Kaelber DC, et al. Comparison of outcomes from COVID infection in pediatric and adult patients before and after the emergence of Omicron[OL]. medRxiv, 2022 Jan 2. [Preprint]. DOI:10.1101/2021.12.30.21268495.
- [37] UK Health Security Agency. SARS-CoV-2 variants of concern and variants under investigation in England. Technical briefing: Update on hospitalisation and vaccine effectiveness for Omicron VOC-21 NOV-01 (B.1.1.529), 31 December 2021[EB/OL]. (2021-12-31) [2022-01-15]. <https://www.gov.uk/government/publications/investigation-of-sars-cov-2-variants-technical-briefings>.
- [38] Center for Disease Control and Prevention. COVID-19 Response Team. SARS-CoV-2 B.1.1.529 (Omicron) Variant-United States, December 1-8, 2021[J]. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep*, 2021, 70(50):1731-1734. DOI: 10.15585/mmwr.mm7050e1.
- [39] UK Health Security Agency. SARS-CoV-2 variants of concern and variants under investigation in England: Technical briefing 34, 14 January 2022[EB/OL]. (2022-01-14) [2022-01-15]. <https://www.gov.uk/government/publications/investigation-of-sars-cov-2-variants-technical-briefings>.
- [40] Bentley EG, Kirby A, Sharma P, et al. SARS-CoV-2 Omicron-B.1.1.529 variant leads to less severe disease than Pango B and Delta variants strains in a mouse model of severe COVID-19[OL]. bioRxiv, 2021 Dec 30. [Preprint]. DOI:10.1101/2021.12.26.474085.
- [41] Michael D, Peter H, Tadashi M, et al. The SARS-CoV-2 B.1.1.529 Omicron virus causes attenuated infection and disease in mice and hamsters[J]. *Res Sq*, 2021. DOI: 10.21203/rs.3.rs-1211792/v1.
- [42] Meng B, Ferreira IATM, Abdullahi A, et al. SARS-CoV-2 Omicron spike mediated immune escape, infectivity and cell-cell fusion[OL]. bioRxiv, 2021 Dec 22. [Preprint]. DOI:10.1101/2021.12.17.473248.
- [43] Iuliano AD, Brunkard JM, Boehmer TK, et al. Trends in disease severity and health care utilization during the early Omicron variant period compared with previous SARS-CoV-2 high transmission periods - United States, December 2020-January 2022[J]. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep*, 2022, 71(4): 146-152. DOI: 10.15585/mmwr.mm7104e4.
- [44] Modes ME, Directo MP, Melgar M, et al. Clinical characteristics and outcomes among adults hospitalized with laboratory-confirmed SARS-CoV-2 infection during periods of B.1.617.2 (Delta) and B.1.1.529 (Omicron) variant predominance-one hospital, California, July 15-September 23, 2021, and December 21, 2021-January 27, 2022[J]. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep*, 2022, 71(6): 217-223. DOI:10.15585/mmwr.mm7106e2.
- [45] Zhao X, Li DD, Ruan WJ, et al. Reduced sera neutralization to Omicron SARS-CoV-2 by both inactivated and protein subunit vaccines and the convalescents[OL]. bioRxiv, 2021 Dec 20. [Preprint]. DOI:10.1101/2021.12.16.472391.
- [46] Pulliam J, Schalkwyk C, Govender N, et al. Increased risk of SARS-CoV-2 reinfection associated with emergence of Omicron in South Africa[OL]. *Science*, 2022: n4947. 2022 Mar 15. [Online ahead of print]. DOI: 10.1126/science.abn4947.
- [47] Redd AD, Nardin A, Kared H, et al. Minimal cross-over between mutations associated with Omicron variant of SARS-CoV-2 and CD8+ T cell epitopes identified in COVID-19 convalescent individuals[OL]. bioRxiv, 2021 Dec 9. [Preprint]. DOI:10.1101/2021.12.06.471446.
- [48] Cele S, Jackson L, Khoury DS, et al. Omicron extensively but incompletely escapes Pfizer BNT162b2 neutralization [J]. *Nature*, 2022, 602(7898): 654-656. DOI: 10.1038/s41586-021-04387-1.
- [49] 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. DOI:10.1016/j.cell.2022.01.015.
- [50] Yu X, Wei D, Xu W, et al. Reduced sensitivity of SARS-CoV-2 Omicron variant to antibody neutralization elicited by booster vaccination[J]. *Cell Discov*, 2022, 8(1): 4. DOI: 10.1038/s41421-022-00375-5.
- [51] 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. DOI: 10.1080/22221751.2021.2022440.
- [52] Huang QR, Zeng JW, Lang QY, et al. Impact of various vaccine boosters on neutralization against Omicron following prime vaccinations with inactivated or adenovirus-vectored vaccine[OL]. bioRxiv, 2022 Jan 27. [Preprint]. DOI:10.1101/2022.01.25.476850.
- [53] Clemens SAC, Weckx L, Clemens R, et al. Heterologous versus homologous COVID-19 booster vaccination in previous recipients of two doses of CoronaVac COVID-19 vaccine in Brazil (RHH-001): a phase 4, non-inferiority, single blind, randomised study [J]. *Lancet*, 2022, 399(10324): 521-529. DOI: 10.1016/S0140-6736(22)00094-0.
- [54] 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. DOI: 10.1038/s41586-021-04385-3.
- [55] Iketani S, Liu LH, Guo YC, et al. Antibody evasion properties of SARS-CoV-2 Omicron sublineages[OL]. *Nature*, 2022 [Online ahead of print]. DOI: 10.1038/s41586-022-04594-4.
- [56] Khan K, Karim F, Cele S, et al. Omicron infection of vaccinated individuals enhances neutralizing immunity against the Delta variant[OL]. medRxiv, 2022 Jan 28. [Preprint]. DOI:10.1101/2021.12.27.21268439.
- [57] Zhou RH, To KKW, Peng QL, et al. Vaccine-breakthrough infection by the SARS-CoV-2 omicron variant elicits broadly cross-reactive immune responses [OL]. *Clin Transl Med*, 2022, 12(1):e720. DOI:10.1002/ctm2.720.
- [58] World Health Organization. Enhancing response to Omicron SARS-CoV-2 variant[EB/OL]. (2022-01-21) [2022-01-15]. [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).
- [59] Centers for Disease Control and Prevention. Omicron Variant: What You Need to Know [EB/OL]. (2022-02-02) [2022-02-02]. <https://www.cdc.gov/coronavirus/2019-ncov/variants/omicron-variant.html>.
- [60] OurWorldinData. Coronavirus (COVID-19) vaccinations [EB/OL]. (2022-01-15) [2022-01-15]. <https://ourworldindata.org/covid-vaccinations>.