

## 德尔塔新冠病毒变异株的特点及防控对策

任胜勇 王兴伟 赵霞飞 秦秉玉

郑州大学人民医院, 河南省人民医院重症医学科, 河南郑州 450003

通信作者: 秦秉玉, Email: Nicolasby@126.com

**【摘要】** 德尔塔(Delta)新冠病毒变异株是新型冠状病毒(2019-nCoV)的变异毒株之一, 具有传播能力强、致病性强、病程进展快的特点, 引起了全球新型冠状病毒肺炎(新冠肺炎)疫情的新一轮流行。了解病毒的特点并进行针对性预防, 是控制疫情的重要环节。本文将对 Delta 变异株导致的新冠肺炎的特点及防控措施进行综述。

**【关键词】** 新型冠状病毒; 德尔塔变异株; 特点; 控制

**基金项目:** 河南省医学重点学科(2021-14)

DOI: 10.3760/cma.j.cn121430-20210809-01156

### Characteristics and control measures of 2019 novel coronavirus Delta variant of concern

Ren Shengyong, Wang Xingwei, Zhao Xiafei, Qin Bingyu

Department of Critical Care Medicine, People's Hospital of Zhengzhou University, Henan Provincial People's Hospital, Zhengzhou 450003, Henan, China

Corresponding author: Qin Bingyu, Email: Nicolasby@126.com

**【Abstract】** 2019 novel coronavirus (2019-nCoV) Delta variant of concern (VOC) is one of the variants of 2019-nCoV, which has the characteristics of strong transmission, high pathogenicity, and rapid progression. 2019-nCoV Delta VOC has caused a global pandemic. Understanding the characteristics of 2019-nCoV Delta VOC and implementing targeted control measures are important aspects of controlling the pandemic. In this paper, the characteristics and control measures of 2019-nCoV Delta VOC were reviewed.

**【Key words】** 2019 novel coronavirus; Delta variant of concern; Characteristic; Control

**Fund program:** Key Medical Disciplines of Henan Province of China (2021-14)

DOI: 10.3760/cma.j.cn121430-20210809-01156

德尔塔(Delta)变异株是新型冠状病毒(2019 novel coronavirus, 2019-nCoV)的变异毒株之一, 最早于 2020 年 10 月在印度发现, 2021 年 5 月世界卫生组织(World Health Organization, WHO)将其命名为 Delta 变异株。Delta 变异株进一步变异衍生出了新的变异毒株 B.1.617.2.1, 命名为 Delta+ 或 AY.1 变异株。Delta 新冠病毒变异株与原始毒株相比, 具有更强的传播力、毒性和致病性。Delta 新冠病毒变异株由 2019-nCoV 原始毒株突变而来。在系统分类上, 2019-nCoV 属于套式病毒目冠状病毒科冠状病毒属<sup>[1]</sup>。在不断地自我复制中, 2019-nCoV 可发生突变, 产生众多变异毒株, Delta 新冠病毒变异株即是由此而来。根据变异株毒力和传播力的不同, WHO 将 2019-nCoV 变异株在命名上被分为“值得关注的变异株”(variants of interest, VOI)和“值得关切的变异株”(variants of concern, VOC)。现阶段, Delta 新冠病毒变异株即为 VOC 的一种。迄今为止, Delta 新冠病毒变异株已经逐渐成为全球公共卫生安全的首要威胁。本文总结并分析了现有 Delta 新冠病毒变异株的数据, 目的是探讨 Delta 新冠病毒变异株导致的新型冠状病毒肺炎(新冠肺炎)的特点及防控措施, 以便更好地认识 2019-nCoV 的变异毒株, 并对疫情防控做出及时反应。

### 1 病原学与突变位点

2019-nCoV 基因组为不分节段的正义单链 RNA, 即

ss(+)RNA<sup>[2]</sup>。2019-nCoV 由结构蛋白(structural protein, SP)和非结构蛋白(nonstructural protein, NSP)组成, SP 包括包膜蛋白(envelop protein, E 蛋白)、膜蛋白(membrane protein, M 蛋白)、核壳蛋白(nucleocapsid protein, N 蛋白)和刺突蛋白(spike protein, S 蛋白)<sup>[3]</sup>。E 蛋白通过病毒组装和释放参与发病, M 蛋白参与病毒颗粒的成形和与核衣壳的结合, N 蛋白将包装好的基因组包裹进病毒体中<sup>[3]</sup>。S 蛋白包括 S1 亚基和 S2 亚基, S1 亚基中的受体结合域(receptor-binding domain, RBD)可以与人体细胞的血管紧张素转换酶 2(angiotensin-converting enzyme 2, ACE2)受体结合<sup>[3]</sup>, 从而感染人体细胞。从基因组层面来看, Delta 新冠病毒变异株共有 13 处重要突变, 其中有 4 处是最关键的突变, 分别为 D614G、T478K、P681R 和 L452R, 均发生在病毒的 S 蛋白区域, 其中 T478K 和 L452R 突变主要增加 S 蛋白与细胞 ACE2 受体的结合能力; D614G 增加了 S 蛋白的密度; 而 P681R 突变增强了 S1 亚基和 S2 亚基的裂解<sup>[4]</sup>。有一段 5 个氨基酸组成的片段处于 S1 亚基和 S2 亚基的交界处: 脯氨酸-精氨酸-精氨酸-丙氨酸-精氨酸, 被称为弗林切割位点, 此位点的裂解介导膜融合, 引起人体细胞感染, 是病毒快速入侵人体肺部细胞的关键。Delta 新冠病毒变异株的弗林切割位点发生了突变, 精氨酸替换了其中的脯氨酸, 这种变化会降低序列的酸性, 而氨基酸链碱性越强, 它们被识别切割

的效果也越好。因此, Delta 新冠病毒变异株的弗林切割位点具有更强的裂解倾向,从而增强了变异株的毒力。此外,在 S 蛋白的 N 端结构域(N-terminal domain, NTD)中有一个抗原位点很容易受到病毒抗体的攻击。在 Delta 新冠病毒变异株中,这个结构域中同样发生了多个突变,包括 T19R、G142D、E156G/F157 $\Delta$ /R158 $\Delta$ ,在这个位点上累积的突变增强了病毒逃脱免疫检测的能力。Delta 新冠病毒变异株的进一步变种 Delta+ 的 S 蛋白上新增了 K417N 突变。上述多个位点突变的共同作用导致了 Delta 病毒的高毒力。

## 2 感染机制

新冠病毒变异株 S 蛋白与 ACE2 受体的结合是其感染人体细胞的起始,其通过跨膜丝氨酸蛋白酶(transmembrane serine protease 2, TMPRSS2)促进 S 蛋白 S1 亚基与 S2 亚基的裂解,从而促使 S 蛋白与人体细胞病毒受体 ACE2 结合,介导病毒与细胞膜的融合。这一过程能被 Delta 新冠病毒变异株的 P681R 突变增强。随后,基因组 ss(+)RNA 被病毒释放到细胞内作为信使 RNA(messenger RNA, mRNA)利用宿主细胞的核糖体翻译产生病毒复制酶多聚蛋白,包括 3-胰凝乳蛋白酶样蛋白酶(3-chymotrypsin-like protease, 3CLpro)、类木瓜蛋白酶(papain like protease, PLpro)和 RNA 依赖的 RNA 聚合酶(RNA-dependent RNA polymerase, RdRp)<sup>[5]</sup>。RdRp 的作用是合成单负链 RNA[negative-sense single-stranded RNA, ss(-)RNA],并以此为模板合成更多的新病毒遗传物质 ss(+)RNA<sup>[6]</sup>。同时,一系列亚基因组 mRNA 的 RdRp 通过不连续转录机制而合成,并翻译成相应的病毒蛋白<sup>[7]</sup>。在内质网-高尔基体中间隔室(endoplasmic reticulum-Golgi intermediate compartment, ERGIC),病毒蛋白与 ss(+)RNA 装配生成新的冠状病毒颗粒,并分泌至细胞外<sup>[8]</sup>,完成感染过程。

新制造的病毒 S 蛋白可以来到细胞表面,与表达 ACE2 的相邻细胞互相融合,发展成为拥有多个细胞核的巨大细胞,称为合胞体。合胞体可以延长病毒在体内的生存时间,一些被 2019-nCoV 感染的细胞甚至会与淋巴细胞形成合胞体,这可能是 2019-nCoV 免疫逃避的一部分原因<sup>[9]</sup>。

## 3 变异株特性

**3.1 流行病学特征:**新冠肺炎患者和无症状感染者是 Delta 新冠病毒变异株目前的主要传染源。Delta 新冠病毒变异株主要的传播途径是呼吸道飞沫和密切接触;此外,流行病学追踪显示,Delta 新冠病毒变异株感染患者与他人共用卫生间或就餐时,即使无交谈也可在极短时间内使他人感染,但疫苗对 Delta 新冠病毒变异株的传播仍有保护作用<sup>[10]</sup>。澳大利亚一项追踪病例显示,一位 Delta 新冠病毒变异株感染的司机同 3 名群众在马路、商场和咖啡馆外共同经过时,3 名群众随即被感染,他们接触时的距离为 0.1~0.6 m,且接触时间仅几秒钟。因此,Delta 新冠病毒变异株有可能通过气溶胶传播,表明其人际间传播能力显著增强。Delta 新冠病毒变异株人群普遍易感。

**3.2 传播能力增强:**现阶段数据显示,Delta 新冠病毒变异

株与 2019-nCoV 原始毒株相比,其传播能力增强<sup>[11]</sup>,这也是其在全球范围内流行的重要原因,有研究显示,Delta 新冠病毒变异株与最早在英国流行的 Alpha 毒株相比,其传播能力提高 40%,与原始毒株相比提高 100%;Delta 新冠病毒变异株感染患者体内病毒载量平均为  $10 \times 10^6$  拷贝数,而感染普通毒株载量仅为  $7 \times 10^4$  拷贝数;感染后病毒平均转阴时间为 13~15 d,明显长于普通株的 7~9 d<sup>[12]</sup>。

2021 年 5 月 21 日以来,广东省发生了由变异株引发的境外输入局部聚集性疫情,相关调查显示,Delta 新冠病毒变异株感染后 2~3 d 可出现典型临床症状,10 d 致 5 代病例出现,其基本传播数  $R_0$  为 4.04~5.00,远高于早期疫情的 2.20~3.77<sup>[12]</sup>;且 64.7% 的传播事件发生在症状出现前。此外,广东疫情中 Delta 新冠病毒变异株的平均潜伏期约为 4.4 d,较前缩短了约 1~2 d<sup>[13]</sup>。同时,在动物模型中也显示,Delta 新冠病毒变异株具有较快的传播率<sup>[14]</sup>。

S 蛋白相关基因突变导致 Delta 新冠病毒变异株传播能力的增强,S 蛋白 D614G 突变与嗅觉上皮的亲和性较高,可能影响了 Delta 新冠病毒变异株的传播率,进一步机制仍在研究中。Delta 新冠病毒变异株传播能力的增强,为全球疫情的防控带来了巨大的挑战。

**3.3 致病性与毒力增强:**现阶段数据显示,Delta 新冠病毒变异株与 2019-nCoV 原始毒株相比,致病性增强。我国广东疫情调查显示,Delta 新冠病毒变异株感染者中有症状患者的比例增加,无症状感染者比例降低<sup>[15]</sup>。在南京市疫情中,患者转入重型的平均时间为 5 d。Delta 新冠病毒变异株 D614G 增加了 S 蛋白的密度;T478K 突变直接增强了 RBD 和 ACE2 的相互作用;P681R 突变可以增强 S1 亚基和 S2 亚基的裂解能力,从而加强病毒入侵人体细胞的能力;L452R 突变可以破坏 S 蛋白抗体与 S 蛋白 RBD 的结合反应,增强病毒免疫逃避的能力。Delta 新冠病毒变异株的致病性被这些突变增强。

**3.4 对疫苗的影响:**以原始毒株模型开发的疫苗对变异毒株的保护力可能降低,但目前仍有较好的预防效果。研究表明,已接种疫苗的健康人仍然有感染 Delta 新冠病毒变异株的风险<sup>[15-16]</sup>。英国 250 名辉瑞 BNT162b2 疫苗接种者对各种 VOC 中和抗体滴度研究显示,针对 Delta 新冠病毒变异株的中和抗体滴度比原始毒株下降 5.8 倍<sup>[17]</sup>,这与基因突变导致的免疫逃逸有关。

尽管如此,以色列真实世界研究数据显示,接种两剂辉瑞疫苗(mRNA 疫苗)可减少 94% 有症状感染病例,减少 87% 的相关住院治疗,减少 92% 重症病例,避免了相关感染死亡<sup>[18]</sup>,并将 Delta 新冠病毒变异株感染的风险降低了 79%。而牛津和阿斯利康开发的腺病毒载体疫苗,针对 Delta 新冠病毒变异株的有效性为 60%<sup>[19]</sup>,重症病例可被有效避免。英国公共卫生局对 14 019 例感染 Delta 新冠病毒变异株的病例进行分析显示,接种两剂辉瑞疫苗可将感染后住院的风险降低 96%,接种阿斯利康疫苗后可将住院风险降低 92%<sup>[20]</sup>。综合两种疫苗来看,第一剂接种 3 周后对预防

Delta 新冠病毒变异株有症状感染的有效率为 33%,全剂量接种完成后能有效预防住院和死亡等不良预后。

一项病例对照研究显示,2剂灭活疫苗的总保护效力(vaccine effectiveness, VE)对包括 Delta 变异株肺炎在内的新冠病毒肺炎的免疫能力为 59.0%,对中度新冠肺炎的免疫能力为 70.2%,对严重新冠肺炎的免疫能力为 100%,其效力超过了 WHO 50% 的最低阈值,一定程度上显示了疫苗对 Delta 新冠肺炎的保护作用<sup>[10]</sup>。尽管几次境外输入病例和一些本土关联病例提示,Delta 新冠病毒变异株可以对已接种疫苗人群发生突破性感染,但近期广东省疫情期间对 Delta 新冠病毒变异株感染者及密切接触者接种疫苗效果的观察显示,国产疫苗预防密切接触者感染的效果为 69%,预防发展为新冠肺炎的效果为 73%,预防发展为重症的效果可达 95% 以上<sup>[13]</sup>。目前一项重要课题是寻求未来可能会发生的变异株对疫苗抵抗的解决方法。

#### 4 临床表现

头痛、咽痛、流鼻涕、发烧、持续咳嗽是 Delta 新冠病毒变异株肺炎最常见的临床表现;此外,可出现典型的味觉、嗅觉丧失等症状。与女性比较,男性患者更容易出现呼吸急促、疲劳、寒颤和发热,但出现嗅觉或味觉丧失、胸痛和持续咳嗽的患者较少。年龄方面,80岁及以上患者更可能出现腹泻,味觉或嗅觉丧失在这一年龄段不多见。行业方面,医疗行业工作人员的感染症状具有特异性,包括嗅觉丧失、寒颤、持续咳嗽、头痛和胸痛等核心症状。此外,在广州和南京疫情中,被 Delta 毒株感染后,部分患者在早期并无发热,仅表现为乏力、嗅觉障碍或者轻度的肌肉酸痛,症状非常不典型。

#### 5 诊断

与新冠病毒原始毒株相同,早期诊断仍是控制 Delta 新冠病毒变异株传播的关键环节。现阶段研究表明,基于反转录-聚合酶链反应(reverse transcription-polymerase chain reaction, RT-PCR)诊断工具检测新冠病毒变异株的敏感度降低,特别是当探针和引物结合的位点发生突变时<sup>[20]</sup>。幸运的是,根据生物信息学分析,2019-nCoV 的已知变异株对现有病毒检测和诊断工具的敏感性影响很小或无影响<sup>[21]</sup>。尽管如此,2019-nCoV 变异的持续出现和可能的错配突出了全球分子监测及设计诊断策略的重要性。在未来,可以在针对病毒基因组高度保守区域的两个或多个位置进行检测,以提高检出率;同时利用规律间隔成簇短回文重复序列(clustered regularly interspaced short palindromic repeats, CRISPR)开发高特异性的诊断工具。

#### 6 潜在治疗方法

迄今为止,尚无针对 Delta 新冠病毒变异株肺炎有确凿证据的系统性治疗方案,有针对性的治疗措施也仍在研究中。

**6.1 靶向治疗:**针对新冠病毒变异株,研究的重点是避免抗体逃逸,现阶段已经有针对 S 蛋白的中和抗体,中和抗体鸡尾酒疗法也是一种可行的办法<sup>[22]</sup>。从大羊驼中分离出

的抗 RBD 纳米体等被证明可以中和 RBD 变体,表明它们也可能是对抗新冠病毒变异株有前景的方法<sup>[23]</sup>。据报道,在体外,2019-nCoV 感染可被不同的人重组 ACE2(human recombinant ACE2, hrACE2)工程变体显著抑制,并在 hrACE2 与新冠病毒 S 蛋白的 RBD 高度亲和性的结合上持续阻断病毒进入<sup>[24]</sup>。S 蛋白突变的病毒与宿主受体亲和性增加的特点可被用来增加 S 蛋白对 hrACE2 的亲合性。而且,现在还未发现限制病毒与 hrACE2 亲和性的突变,因为这同样会降低对人体 ACE2 受体的亲和性,减弱毒性。因此,hrACE2 是一种潜在的强有力的治疗新冠病毒变异株肺炎的药物。2019-nCoV 内体靶向药、TMPRSS2 靶向药也在研发中。

**6.2 抗病毒药物:**病毒的体外和体内复制可以被瑞德西韦(Remdesivir)及其代谢物、利巴韦林(Ribavirin)和加利德西韦(Galidesivir)抑制,其作用是通过抑制 RdRp 介导的。而且,新冠病毒变异株对预先存在的瑞德西韦耐药性的影响很小。另一个可能的方向是人类细胞中的预防性抗病毒规律间隔成簇短回文重复序列,它以 2019-nCoV 病毒基因组中的核衣壳蛋白和 RdRp 等保留区域为靶点。这可能作为对抗未来出现的任何冠状病毒和变异株的泛用策略<sup>[25]</sup>。

#### 7 感控措施

在坚持全民接种新冠疫苗免疫的同时,非药物干预措施(non-pharmaceutical intervention, NPI),如城际旅行限制,早期识别和隔离病例,以及人员接触限制和社交疏远等仍是必须的。无论是普通的新冠病毒毒株,还是新冠病毒变异株,其主要的防控策略基本一致,包括内外同防、医患同防、人物同防、“三防”融合等。我国目前新冠肺炎的核心防控措施按照地点可分为医疗机构防控、社区和个人防控。

**7.1 医疗机构防控:**① 内外同防:实施以“早发现、早报告、早隔离、早治疗”为基础的感染防控措施,把好医疗机构的人员、车辆和物资“入口关”,对进入医疗机构人员要检测体温,检查口罩佩戴情况。对住院患者做好健康监测,出现 2019-nCoV 感染疑似症状及时处置。② 医患同防:医疗机构全体职工、患者及其陪护人员均应做好个人防护和手卫生,在严格落实标准预防措施的基础上,根据疾病传播途径做好额外预防措施,避免发生交叉感染。重视支气管镜和肺功能检查等高危操作中相关医护人员的个人防护,避免发生职业暴露。医务人员应正确使用防护服和其他防控措施。做好患者管理,非疾病等特殊情况下,患者及家属需要佩戴口罩。③ 人物同防:要做好医患双方人员防护和感染风险预警,对医疗机构内的环境、物品、外来物资等也要加强风险防控。加强对外来人员和物品的管理,需要时开展环境检测。落实好环境和物体表面的清洁消毒措施,加强重点部门环境及重点人群接触后环境的清洁消毒,隔离病区要进行定期消毒和终末消毒,医院人员密集场所的环境物体如电梯按钮、门把手等表面要加强清洁消毒,垃圾、粪便和污水要进行收集和无害化处理。④ “三防”融合:即规范工作人员行为、强化行为管控的“人防”;提升感控技能、优化诊疗流程的“技防”;科学使用消毒灭菌剂、相关设施设备的“器防”。

将“三防”理念融入到诊疗活动中,降低医疗机构内感染的发生率。⑤发热门诊仍是发现新冠病毒变异株感染的哨点,需要继续加强发热门诊体系建设:各医疗机构应严格按照国家规范要求对发热、咳嗽等有新冠肺炎相关症状的患者、所有住院患者、陪护家属、医务人员等重点人群开展核酸检测。⑥加快疫苗接种,尽快建立全人群免疫屏障。

**7.2 社区与个人防护:**①限制人员流动,减少集会和社交活动;远离工作、学校和公共场所,避免乘坐公共交通工具和出租车等。所有人员应持续落实有效的感控措施,包括与他人保持安全社交距离,至少 1 m,最好 2 m 以上,避免近距离接触。②避免与他人共用盘子、眼镜、毛巾、被褥和其他个人用品;每天清洁和消毒高频率接触物品,如门把手、电灯开关、电子设备和台面。③勤洗手,经常用肥皂或消毒液洗手(七步洗手法洗手);正确佩戴外科口罩、N95 口罩,或至少使用 2 层的布口罩;保持室内通风,每天至少开窗 2 次,每次不少于 30 min,缩短在密闭空间的停留时间;遵守咳嗽礼仪,咳嗽、打喷嚏时用手肘、纸巾遮住口鼻,用过的纸巾马上扔掉并洗手。④密切接触者的追踪与隔离是切断新冠病毒变异株社区传播的重要方式。由于感染 Delta 新冠病毒变异株患者的病毒载量高,呼出病毒浓度大,传染性极强,因此可将“密切接触者”的定义更改为“同一空间、同一单位、同一建筑,在发病前 4 d 等”,并以此分级制定封闭、封控等不同的管控模式,进行全隔离或指定单人联系日常生活,加强对密切接触人群的管控。⑤若去过中高风险地区,及时上报,不隐瞒;若有感冒症状,及时就医。

## 8 结 语

Delta 新冠病毒变异株为全球疫情防控带来了新一轮巨大的挑战,影响了全球卫生健康。对 Delta 新冠病毒变异株的感控需要具有预见性,全球卫生事业工作者需时刻考虑到新冠病毒可能会发生的进一步变异。现阶段,Delta 新冠病毒变异株肺炎仍未有确切有效的系统性治疗方案。因此,响应党和国家的号召,做好医院、社区、个人的感控仍是疫情控制的重中之重。

**利益冲突** 所有作者均声明不存在利益冲突

## 参考文献

- [1] Cui J, Li F, Shi ZL. Origin and evolution of pathogenic coronaviruses [J]. *Nat Rev Microbiol*, 2019, 17 (3): 181-192. DOI: 10.1038/s41579-018-0118-9.
- [2] Yu WB, Tang GD, Zhang L, et al. Decoding the evolution and transmissions of the novel pneumonia coronavirus (SARS-CoV-2/HCoV-19) using whole genomic data [J]. *Zool Res*, 2020, 41 (3): 247-257. DOI: 10.2472/zj.issn.2095-8137.2020.022.
- [3] Chen Y, Liu QY, Guo DY. Emerging coronaviruses: genome structure, replication, and pathogenesis [J]. *J Med Virol*, 2020, 92 (4): 418-423. DOI: 10.1002/jmv.25681.
- [4] Plante JA, Liu Y, Liu JY, et al. Spike mutation D614G alters SARS-CoV-2 fitness [J]. *Nature*, 2021, 592 (7852): 116-121. DOI: 10.1038/s41586-020-2895-3.
- [5] Wu CR, Liu Y, Yang YY, et al. Analysis of therapeutic targets for SARS-CoV-2 and discovery of potential drugs by computational methods [J]. *Acta Pharm Sin B*, 2020, 10 (5): 766-788. DOI: 10.1016/j.apsb.2020.02.008.
- [6] Machitani M, Yasukawa M, Nakashima J, et al. RNA-dependent RNA polymerase, RdRP, a promising therapeutic target for cancer and potentially COVID-19 [J]. *Cancer Sci*, 2020, 111 (11): 3976-3984. DOI: 10.1111/cas.14618.
- [7] Kim D, Lee JY, Yang JS, et al. The architecture of SARS-CoV-2 transcriptome [J]. *Cell*, 2020, 181 (4): 914-921. e10. DOI: 10.1016/j.cell.2020.04.011.
- [8] Khedkar PH, Patzak A. SARS-CoV-2: what do we know so far? [J]. *Acta Physiol (Oxf)*, 2020, 229 (2): e13470. DOI: 10.1111/apha.13470.
- [9] Xia S, Zhu Y, Liu MQ, et al. Fusion mechanism of 2019-nCoV and fusion inhibitors targeting HRI domain in spike protein [J]. *Cell Mol Immunol*, 2020, 17 (7): 765-767. DOI: 10.1038/s41423-020-0374-2.
- [10] Li XN, Huang Y, Wang W, et al. Effectiveness of inactivated SARS-CoV-2 vaccines against the Delta variant infection in Guangzhou: a test-negative case-control real-world study [J]. *Emerg Microbes Infect*, 2021, 10 (1): 1751-1759. DOI: 10.1080/22221751.2021.1969291.
- [11] Iacobucci G. Covid-19: are high rates of B.1.617.2 linked to vaccine hesitancy? [J]. *BMJ*, 2021, 373: n1345. DOI: 10.1136/bmj.n1345.
- [12] Sanche S, Lin YT, Xu CG, et al. High contagiousness and rapid spread of severe acute respiratory syndrome coronavirus 2 [J]. *Emerg Infect Dis*, 2020, 26 (7): 1470-1477. DOI: 10.3201/eid2607.200282.
- [13] Zhang M, Xiao JP, Deng AP, et al. Transmission dynamics of an outbreak of the COVID-19 Delta variant B.1.617.2: Guangdong Province, China, May-June 2021 [J]. *China CDC Weekly*, 2021, 3 (27): 584-586. DOI: 10.46234/ccdcw2021.148.
- [14] Zhou B, Thao TTN, Hoffmann D, et al. SARS-CoV-2 spike D614G change enhances replication and transmission [J]. *Nature*, 2021, 592 (7852): 122-127. DOI: 10.1038/s41586-021-03361-1.
- [15] Hacısuleyman E, Hale C, Saito Y, et al. Vaccine breakthrough infections with SARS-CoV-2 variants [J]. *N Engl J Med*, 2021, 384 (23): 2212-2218. DOI: 10.1056/NEJMoa2105000.
- [16] Sheikh A, McMenamin J, Taylor B, et al. SARS-CoV-2 Delta VOC in Scotland: demographics, risk of hospital admission, and vaccine effectiveness [J]. *Lancet*, 2021, 397 (10293): 2461-2462. DOI: 10.1016/S0140-6736(21)01358-1.
- [17] Wall EC, Wu M, Harvey R, et al. Neutralising antibody activity against SARS-CoV-2 VOCs B.1.617.2 and B.1.351 by BNT162b2 vaccination [J]. *Lancet*, 2021, 397 (10292): 2331-2333. DOI: 10.1016/S0140-6736(21)01290-3.
- [18] Dagan N, Barda N, Kepten E, et al. BNT162b2 mRNA Covid-19 vaccine in a nationwide mass vaccination setting [J]. *N Engl J Med*, 2021, 384 (15): 1412-1423. DOI: 10.1056/NEJMoa2101765.
- [19] Williams SV, Vusirikala A, Ladhani SN, et al. An outbreak caused by the SARS-CoV-2 Delta (B.1.617.2) variant in a care home after partial vaccination with a single dose of the COVID-19 vaccine Vaxzevria, London, England, April 2021 [J]. *Euro Surveill*, 2021, 26 (27): 2100626. DOI: 10.2807/1560-7917.ES.2021.26.27.2100626.
- [20] Yang JR, Kuo CY, Huang HY, et al. Newly emerging mutations in the matrix genes of the human influenza A(H1N1)pdm09 and A(H3N2) viruses reduce the detection sensitivity of real-time reverse transcription-PCR [J]. *J Clin Microbiol*, 2014, 52 (1): 76-82. DOI: 10.1128/JCM.02467-13.
- [21] Arena F, Pollini S, Rossolini GM, et al. Summary of the available molecular methods for detection of SARS-CoV-2 during the ongoing pandemic [J]. *Int J Mol Sci*, 2021, 22 (3): 1298. DOI: 10.3390/ijms22031298.
- [22] De Gasparo R, Pedotti M, Simonelli L, et al. Bispecific IgG neutralizes SARS-CoV-2 variants and prevents escape in mice [J]. *Nature*, 2021, 593 (7859): 424-428. DOI: 10.1038/s41586-021-03461-y.
- [23] Mei M, Tan X. Current strategies of antiviral drug discovery for COVID-19 [J]. *Front Mol Biosci*, 2021, 8: 671263. DOI: 10.3389/fmolb.2021.671263.
- [24] Wysocki J, Ye MH, Hassler L, et al. A novel soluble ACE2 variant with prolonged duration of action neutralizes SARS-CoV-2 infection in human kidney organoids [J]. *J Am Soc Nephrol*, 2021, 32 (4): 795-803. DOI: 10.1681/ASN.2020101537.
- [25] Abbott TR, Dhamdhare G, Liu YX, et al. Development of CRISPR as an antiviral strategy to combat SARS-CoV-2 and influenza [J]. *Cell*, 2020, 181 (4): 865-876. e12. DOI: 10.1016/j.cell.2020.04.020.

(收稿日期: 2021-08-09)