

DOI:10.13350/j.cjpb.230203

• 论著 •

# 经福州海关关区输入的境外新型冠状病毒 基因组特征分析\*

黄枝妙<sup>1</sup>, 郑晖<sup>2</sup>, 林琦<sup>1</sup>, 陈炜<sup>1</sup>, 郑盈翔<sup>1</sup>, 王宇平<sup>2</sup>, 翁育伟<sup>1\*\*</sup>

(1. 福建省疾病预防控制中心福建省人兽共患病研究重点实验室, 福建福州 350012; 2. 福州国际旅行卫生保健中心)

**【摘要】** **目的** 对经福州海关关区输入的境外新型冠状病毒感染者标本进行全基因组测序, 了解关区范围内输入性新型冠状病毒全基因组特征及变异情况, 为新冠疫情防控中的新冠病毒溯源提供参考。 **方法** 采用靶向扩增方法结合二代测序技术获得新型冠状病毒全基因组, 应用在线分析平台及序列分析软件, 判断病毒型别, 分析病毒突变位点; 构建系统发育树, 并结合病例流行病学资料进一步证实病毒的来源。 **结果** 获得 30 株 2021 年 5 月至 2022 年 4 月期间输入性新型冠状病毒感染者的 SARS-CoV-2 全基因组序列。 Pangolin 分型显示 30 株病毒分别属于 R. 1 进化分支、Alpha 变异株(B. 1. 1. 7)、Beta 变异株(B. 1. 351)、Delta 变异株(B. 1. 617. 2)和 Omicron 变异株(B. 1. 1. 529), 2022 年 1 月之后的毒株均为 Omicron 变异株, 分别属于 BA. 1 和 BA. 2 两种进化分支。全基因组核苷酸突变位点分析显示, 与武汉参考株(NC\_045512. 2)相比 30 个 SARS-CoV-2 基因组序列核苷酸突变为 24~71 个, 核苷酸突变位点在全基因组中分布不一致, 突变位点数较多的分别是 S 基因、ORF1a 基因、ORF1b 基因和 N 基因。在氨基酸水平上, 30 株病毒 S 蛋白存在 8 个非特征性突变位点, 其余突变位点均为相应谱系的特征性突变位点(75% 以上同谱系流行株共有的突变位点)。核苷酸系统进化树分析显示, 输入性病毒与来源地区流行毒株相似度较高。 **结论** 对福州海关关区输入的新冠肺炎感染者标本进行病毒全基因组测序, 获得 30 个 SARS-CoV-2 序列。分析表明输入病毒株存在多种不同谱系, 核苷酸突变差异导致了氨基酸的特征性突变和非特征性突变, 可以为新冠疫情防控中的病毒溯源提供了依据。

**【关键词】** 新型冠状病毒; 境外输入; 全基因组; 二代测序; Omicron 变异株

**【中图分类号】** R373.1

**【文献标识码】** A

**【文章编号】** 1673-5234(2023)02-0136-05

[*Journal of Pathogen Biology*. 2023 Feb;18(2):136-140.]

## Genomic characteristics of SARS-CoV-2 imported from overseas via the Fuzhou customs district

HUANG Zhi-miao<sup>1</sup>, ZHENG Hui<sup>2</sup>, LIN Qi<sup>1</sup>, CHEN Wei<sup>1</sup>, ZHENG Ying-xiang<sup>1</sup>, WANG Yu-ping<sup>2</sup>, WENG Yu-wei<sup>1</sup> (1. Fujian Provincial Center for Disease Control and Prevention, Fujian Provincial Key Laboratory of Zoonosis Research, Fuzhou 350012, China; 2. Fuzhou International Travel Healthcare Center)\*\*\*

**【Abstract】** **Objective** To investigate the genomic characteristics and mutations of imported SARS-CoV-2 strains, provide the genomics evidence to trace the potential source of SARS-CoV-2 viruses in the later work of COVID-19 epidemic prevention and control, the viral genomes from COVID-19 cases imported via the Fuzhou customs district were sequenced. **Methods** Throat swab specimens from 209 COVID-19 cases imported via the Fuzhou customs district were collected and rechecked by SARS-CoV-2 real-time RT-PCR before sequencing. The targeted genome amplification method was combined with Ion Torrent S5 next-generation sequencing (NGS) technology to perform the whole genome sequencing. This study used online analysis platforms and sequence analysis software to classify the viruses, analyze mutation sites in the genome and construct the phylogenetic tree. Combined with the epidemiological data of the cases, the analysis results of the sequences could further verify the source of the viruses. **Results** Thirty genome sequences of SARS-CoV-2 were successfully obtained from imported cases via the Fuzhou customs district from May 2021 to April 2022. The complete genomes of the viruses were 29 633–29 886 bp in length, with coverage of 98.54%–99.98% and a nucleotide mutations number of 24–71 compared with the Wuhan reference strain (NC\_045512. 2). The results of Pangolin classification showed the sequenced genomes belong to R. 1 lineage(1/30), Alpha variants (B. 1. 1. 7, 3/30), Beta

\* **【基金项目】** 福建省卫生健康重大科研专项(No. 2021ZD02003); 福州海关科技项目(No. FK2021-06); 福建省科技创新平台建设项目(No. 2019Y2001)。

\*\* **【通讯作者】** 翁育伟, E-mail: wengywfjcdc@aliyun.com

**【作者简介】** 黄枝妙(1989-), 女, 福建南靖人, 硕士, 主管技师, 主要从事病毒性腹泻研究以及人类病毒基因组测序研究。E-mail: hzm7892193@163.com

黄枝妙和郑晖为共同第一作者

variants (B. 1. 351, 2/30), Delta variants (B. 1. 617. 2, 3/30) and Omicron variants (B. 1. 1. 529, 21/30) respectively, after January 2022 the sequenced genomes were all Omicron variants and classified as BA. 1 or BA. 2 subvariants. Nucleotide mutation sites were distributed inconsistently throughout the whole genome, and more mutation sites in the S gene (4–31), ORF1a gene (3–19), ORF1b gene (3–8), and N gene (1–7). This study found eight non-characteristic amino acid mutation sites in the spike protein; the remaining mutation sites were all characteristic mutation sites (Mutations with > 75% prevalence in one lineage). The analysis of the nucleotide phylogenetic tree showed the sequences of imported viruses were similar to the circulating strains in the region of origin. **Conclusion** In this study, the whole genomes of SARS-CoV-2 from thirty COVID-19 cases imported through the Fuzhou customs district were sequenced. These imported SARS-CoV-2 strains had different nucleotide mutations among different lineages, resulting in characteristic and non-characteristic amino acid mutations. It could provide the genomics evidence to trace the potential source of the SARS-CoV-2 virus for the prevention and control of the COVID-19 epidemic.

**【Key words】** SARS-CoV-2; imported cases; whole-genome; next-generation sequencing (NGS); omicron variant

新型冠状病毒(SARS-CoV-2)于2019年12月份首次被发现,可引发新型冠状病毒肺炎(Coronavirus Disease 2019, COVID-19),是已知的第7种可以感染人类的冠状病毒<sup>[1]</sup>。SARS-CoV-2为单股正链,基因组全长约30 kb,全基因组结构除了5'-UTR和3'-UTR外,还包括了多个基因编码区:ORF1a、ORF1b、S、ORF3a、E、M、ORF6、ORF7a、ORF7b、ORF8、N和ORF10基因<sup>[2]</sup>。SARS-CoV-2通过呼吸道传播,自发现以来迅速波及至全球多个国家和地区,世界卫生组织于2020年3月11日宣布SARS-CoV-2疫情全球大流行,随着疫情的持续发展,SARS-CoV-2基因组不断地变异和进化。Omicron变异株(B. 1. 1. 529)于2021年11月9日首次在南非被发现<sup>[3]</sup>,2021年11月26日世界卫生组织将其定义为关切变异株(variant of concern, VOC),之后逐渐成为世界范围内主要流行变异株<sup>[4]</sup>。有研究表明,与以往变异株相比Omicron变异株平均潜伏期缩短,传播能力更强,传播速度更快,感染剂量更低,使得国内本土和境外输入性疫情的防控依然面临比较严峻的挑战<sup>[5-6]</sup>。通过对输入性COVID-19感染者标本进行病毒全基因组二代测序,能够了解到病毒型别以及全基因组核苷酸、氨基酸变异情况等,可为COVID-19疫情防控提供溯源依据,并为疫情防控策略提供技术支撑。

## 材料与方法

### 1 标本来源

实验用标本采自2021年5月至2022年4月经福州海关关区输入的境外COVID-19感染者。

### 2 病毒核酸提取及实时荧光RT-PCR检测

采用磁珠法病毒核酸提取试剂盒(西安天隆科技有限公司)提取200 μL标本的总RNA。用SARS-CoV-2核酸检测试剂盒(达安基因股份有限公司)配制反应体系,在ABI QuantStudio Dx实时荧光定量PCR仪上运行反应程序,反应体系和程序参照试剂盒

说明书。

### 3 全基因组二代测序

将提取的病毒RNA,按照Ion AmpliSeq SARS-CoV-2 Research Panel(ThermoFisher Scientific公司,美国)进行反转录及多重PCR扩增,病毒全基因组扩增子用AMPure XP磁珠(Beckman,美国)纯化并用Ion AmpliSeq Library Kit Plus构建测序文库构建,使用Ion Torrent GeneStudio S5二代测序系统进行病毒全基因组测序。

### 4 数据拼接与分析

使用Ion Torrent服务器内置插件完成SARS-CoV-2全基因组序列拼接、核苷酸及氨基酸突变分析等。

### 5 病毒分型及进化分析

将序列上传到SARS-CoV-2在线分析平台Pangolin(<https://pangolin.cog-uk.io/>)进行病毒全基因组分型。在GISAID(<https://www.gisaid.org>)网站下载参考序列,利用在线软件MAFFT version 7(<https://mafft.cbrc.jp/alignment/server/>)进行多序列比对,并使用MEGA X软件用最大似然法(Maximum Likelihood)构建系统进化树,bootstrap值设置为1000次评估进化树的可靠性。

## 结果

### 1 实时荧光RT-PCR检测

2021年5月至2022年4月,接收经福州海关关区输入的境外COVID-19感染者呼吸道标本209份。对标本进行实时荧光RT-PCR复核,N基因Ct值小于30的标本占17.22%(36/209),ORF1ab基因Ct值小于30的标本占14.83%(31/209),N基因和ORF1ab基因Ct值均小于30的标本占14.35%(30/209)(表1)。

### 2 病毒全基因组型别分析

在209例经福州海关关区输入的境外COVID-19

感染者标本中,获得 SARS-CoV-2 全基因组有 30 例 (14.35%, 30/209), 分别来自日本(14 例)、菲律宾(6 例)、印度尼西亚(5 例)、美国(3 例)和韩国(2 例)。病毒全基因组序列长度在 29 633~29 886 bp 之间,基因组覆盖度为 98.54%~99.98%,与武汉参考株(Wuhan-Hu-1, NC\_045512.2)相比,核苷酸突变位点数在 24~71 个之间(表 2),其中 Omicron 变异株核苷酸突变位点(47~71 bp)较其他变异株突变位点(24~43 bp)显著增加。Pangolin(v4.1.1 版本, <https://pangolin.cog-uk.io/>)分型结果显示 30 毒株中,1 株属于 R.1 进化分支,3 株属于 Alpha 变异株(B.1.1.7),2 株属于 Beta 变异株(B.1.351),3 株属于 Delta 变异株(B.1.617.2),其余 21 例属于 Omicron 变异株(B.1.1.529)。其中,2022 年 1 月之后输入性病毒均为 Omicron 变异株,且分属于 BA.1 和 BA.2 两种进化分支,标本相关信息及毒株变异特征见表 2。

表 1 经福州海关关区输入的境外 COVID-19 感染者标本荧光 RT-PCR 复核 Ct 值  
Table 1 The Ct value of real-time RT-PCR rechecking from COVID-19 cases imported via Fuzhou Customs District

靶基因 Target Gene	Ct 值					未检出 Undetectable
	<20	20~	30~	35~	40~45	
N	11	25	36	98	3	36
ORF1ab	5	26	32	78	23	45

### 3 核苷酸突变位点分布

核苷酸突变位点分析显示除 21 株 Omicron 变异株的 A28271T 突变位点外,其余突变位点分布在 SARS-CoV-2 的 5'和 3'-UTR 以及 12 个基因编码区(ORF1a, ORF1b, S, ORF3a, E, M, ORF6, ORF7a, ORF7b, ORF8, N, ORF10),不同 SARS-CoV-2 变异株基因组突变位点在全基因组结构中分布不一致(图 1)。30 株毒株中,突变位点数较多的分别是 S、ORF1a、ORF1b 和 N 基因。其中 S 基因突变位点数在 4~31 个之间,ORF1a 基因突变位点数在 3~19 个之间,ORF1b 基因突变位点数在 3~8 个之间,N 基因的突变位点数在 1~7 个之间。非 Omicron 变异株和 Omicron 变异株之间 S 基因突变位点数差异较大,9 株非 Omicron 变异株的 S 基因突变位点数在 4~9 个之间,而 21 株 Omicron 变异株的 S 基因突变位点数在 22~31 个之间。

### 4 刺突(S)蛋白氨基酸突变分析

同 Wuhan-Hu-1 序列相比,30 株 SARS-CoV-2 毒株的刺突(S)蛋白存在点突变、插入/缺失等多种氨基酸突变类型,不同毒株 S 蛋白突变类型及分布见图 2。目前认为同种进化分支毒株在 GISAID 数据库中超过 75%序列拥有某个突变位点,该位点就是这个分支

的特征性突变位点(<https://outbreak.info/situation-reports>)。在本研究 30 个序列中,除 9 株 BA.1 分支病毒的 S 蛋白存在 ins214EPE 插入突变外,其余毒株 S 蛋白共存在 8 个非特征性氨基酸突变位点。其中, Omicron 变异株存在两个非特征性突变位点,分别是 2022XG-1348 的 V90D 突变和 2022XG-1394 的 F486S 突变,后者在 S 蛋白受体结合域。

表 2 30 例境外输入性 SARS-CoV-2 毒株信息及变异特征  
Table 2 The information of 30 imported cases and mutations of related viral genome

标本编号 Sample Number	采样日期 Collection Date	来源国 Country of Origin	长度 Length (bp)	覆盖度 Coverage (%)	基因组 分支 Lineage	核苷酸突变位点总数 Number of Nucleotide Mutations
2021XG-0425	2021/5/19	日本	29 865	99.94	B.1.1.7	32
2021XG-0441	2021/5/26	日本	29 886	99.90	R.1	24
2021XG-0447	2021/6/13	日本	29 864	99.92	B.1.1.7	34
2021XG-0455	2021/6/19	印度尼西亚	29 844	99.84	AY.23	41
2021XG-0457	2021/6/10	印度尼西亚	29 883	99.98	AY.23	37
2021XG-0487	2021/8/6	日本	29 840	99.86	B.1.1.7	41
2021XG-0488	2021/8/6	日本	29 861	99.88	AY.29	43
2021XG-0489	2021/8/7	菲律宾	29 838	99.84	B.1.351	30
2021XG-0490	2021/8/7	菲律宾	29 868	99.94	B.1.351	30
2022XG-1337	2022/1/15	日本	29 814	99.55	BA.1.1.2	47
2022XG-1344	2022/1/6	印度尼西亚	29 815	98.54	BA.1.1.2	60
2022XG-1346	2022/1/12	日本	29 844	99.91	BA.1.1.2	59
2022XG-1347	2022/1/12	日本	29 829	99.54	BA.1.1.2	53
2022XG-1348	2022/1/14	印度尼西亚	29 829	99.85	BA.1.1.7	58
2022XG-1349	2022/1/14	印度尼西亚	29 820	99.30	BA.1.1.7	56
2022XG-1351	2022/1/19	日本	29 833	99.87	BA.1.1.2	60
2022XG-1352	2022/1/19	日本	29 828	99.85	BC.1	55
2022XG-1379	2022/1/30	韩国	29 786	99.72	BA.2.68	66
2022XG-1387	2022/1/30	韩国	29 783	99.66	BA.2.68	65
2022XG-1388	2022/2/1	菲律宾	29 803	99.85	BA.2.3	71
2022XG-1389	2022/2/1	菲律宾	29 837	99.36	BA.2.3	66
2022XG-1394	2022/2/3	菲律宾	29 819	99.64	BA.2.3	63
2022XG-1395	2022/2/3	菲律宾	29 837	99.50	BA.2.3	68
2022XG-1396	2022/2/2	日本	29 820	99.17	BA.1.1.2	52
2022XG-1399	2022/2/9	日本	29 830	99.78	BC.1	58
2022XG-1404	2022/2/16	日本	29 841	99.81	BA.1.1.2	59
2022XG-1405	2022/2/16	日本	29 799	99.51	BA.1.1.2	50
2022XG-2149	2022/4/8	美国	29 633	99.19	BA.2	71
2022XG-2150	2022/4/8	美国	29 636	99.20	BA.2	71
2022XG-2151	2022/4/8	美国	29 637	99.20	BA.2	66

### 5 全基因组进化分析

应用 GISAID 网站(<https://www.gisaid.org/>)的 AudacityInstant(v3.08)模块,分别获得与 30 株病毒同源性最高的 SARS-CoV-2 毒株序列,进行全基因组核苷酸序列比对之后构建系统进化树。结果显示,多数毒株与流调指向的来源国家和地区同期流行毒株均能聚为一支,少数毒株(2022XG-1348、2022XG-1349)虽未能与感染者来源国家流行毒株聚集,但与其周边国家的同期流行毒株也可聚为一支,本研究中 30

株病毒与感染者来源地流行毒株的进化树见图3。

讨论

本研究收集 2021 年 5 月至 2022 年 4 月经福州海关关区入境的输入性 COVID-19 感染者标本 209 份, 但获得病毒全基因组序列的标本仅有 30 份,其原因可能为实时荧光 RT-PCR 法复核 Ct 值普遍偏高, 以及 SARS-CoV-2 不断发生变异导致靶向扩增引物的扩增效率下降所致。本研究中测序成功的毒株包括 Alpha、Beta、Delta 变异株和 Omicron 变异株等, 其中 2022 年 1 月之后的毒株均为 Omicron 变异株, 该变异株于 2021 年 11 月在南非首次被发现<sup>[3]</sup>, 2021 年 11 月 26 日世界卫生组织将其定义为关切变异株 (variant of concern, VOC), 之后逐渐成为世界范围内的主要流行株<sup>[4]</sup>, 也是中国境外输入的优势流行株<sup>[5-6]</sup>。

随着全球 COVID-19 持续传播, SARS-CoV-2 不断变异并且呈现核苷酸突变位点逐渐增多以及突变在基因组中差异分布的特征。以 Omicron 变异株为例, 该毒株相比于其他变异株核苷酸突变位点显著增多且主要集中在 S 基因。S 基因编码病毒刺突蛋白, 其中第 333 - 527 个氨基酸组成受体结合域 (receptor binding domain, RBD), 该区域是刺突蛋白与人体细胞表面血管紧张素转换酶 2 (angiotensin-converting enzyme 2, ACE2) 受体结合的关键部位<sup>[7-8]</sup>。也是病毒诱导宿主免疫系统产生中和抗体的主要结构域<sup>[9-10]</sup>, 因此刺突蛋白突变特别是 RBD 突变会导致病毒具备免疫逃逸能力, 并影响治疗和疫苗免疫效果<sup>[11-13]</sup>。不同 SARS-CoV-2 变异株刺突蛋白氨基酸的特征性突变位点不一样 (<https://outbreak.info/situation-reports>), 由于 SARS-CoV-2 持续变异以及病毒与宿主免疫系统的相互作用, 位于 RBD 的非特征性突变位点有可能发展成新特征性突变位点, 如本研究中 AY. 23 的 G142D 非特征性突变位点发展成为 AY. 29、BA. 1 和 BA. 2 的特征性突变位点, 因此像 Omicron 变异株 2022XG-1394 中的 F486S 非特征性突变位点也需持续关注。

GISSIAD 是目前世界上收录 SARS-CoV-2 序列最多的数据库, 将本研究中的 30 个 SARS-CoV-2 全基因组序列上传到 GISSIAD 网站 AudacityInstant (v3.08) 模块中进行分析, 能够获得在 GISSIAD 数据库中相似株的相关信息。通过核苷酸系统进化树分析证实, 本研究获得的大部分毒株能够追溯到 COVID-19 感染者的来源国。但对个别 GISSIAD 数据库中序列较少的分支要追溯到来源国较为困难, 例如本研究中的 BA. 1. 1. 7 分支, 未下载到感染者来源国印度尼西亚的序列, 但该分支与非律宾、新加坡和印度等其他亚洲国家毒株相似度较高, 这可能与来源国未能及时提交

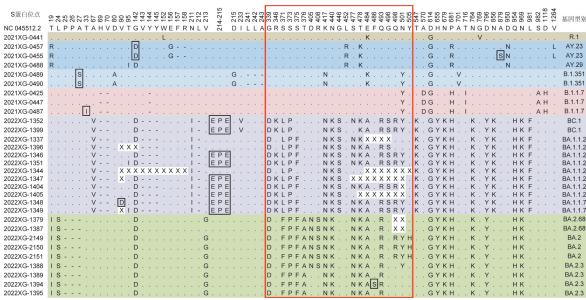
株号	STR	ORF1a	ORF1b	S	E	M	ORF6	ORF7a	ORF7b	ORF8	N	ORF10	ORF10b
2021XG-04625	1	3	5	7	-	-	-	-	-	-	3	2	-
2021XG-04641	1	3	8	4	-	-	-	-	-	-	1	5	-
2021XG-04647	2	7	6	8	-	-	-	-	-	-	3	7	-
2021XG-04652	2	13	4	9	1	-	-	-	-	-	2	1	-
2021XG-04657	2	13	4	8	1	-	-	-	-	-	2	4	-
2021XG-04687	1	14	5	8	-	-	-	-	-	-	4	7	-
2021XG-04688	3	15	4	9	1	-	-	-	-	-	1	5	-
2021XG-04690	3	7	4	9	4	-	-	-	-	-	1	1	-
2022XG-1337	1	7	4	9	4	-	-	-	-	-	1	1	-
2022XG-1344	1	19	6	23	1	1	2	1	-	-	4	-	1
2022XG-1346	1	19	6	29	1	3	1	-	-	-	4	-	2
2022XG-1347	1	10	5	23	1	1	3	1	-	-	4	-	2
2022XG-1348	1	10	3	31	1	1	3	1	-	-	4	-	1
2022XG-1349	1	10	3	30	1	1	3	1	-	-	4	-	1
2022XG-1351	1	12	3	30	1	1	3	1	-	-	4	-	2
2022XG-1352	1	9	4	29	1	1	3	1	-	-	4	-	1
2022XG-1379	1	15	6	26	3	1	3	4	-	-	5	-	-
2022XG-1387	1	16	1	25	3	1	3	4	-	-	5	-	-
2022XG-1388	1	18	7	26	3	1	3	4	-	-	6	-	-
2022XG-1389	1	18	7	26	3	1	3	4	-	-	6	-	-
2022XG-1394	1	17	5	25	3	1	3	4	-	-	2	-	-
2022XG-1395	1	18	6	25	3	1	6	4	-	-	4	-	-
2022XG-1396	1	11	4	26	1	4	1	1	-	-	4	-	-
2022XG-1399	1	10	5	29	1	1	4	1	-	-	4	-	-
2022XG-1404	1	11	3	31	1	1	3	1	-	-	5	-	-
2022XG-1405	1	11	3	32	1	1	3	1	-	-	5	-	-
2022XG-1406	1	17	7	28	3	1	3	4	-	-	6	-	-
2022XG-1516	1	16	7	28	3	1	3	4	-	-	6	-	-
2022XG-2121	1	14	6	28	2	1	3	4	-	-	6	-	-

注:绿色背景部分为 Omicron 变异株;“-”表示无突变位点。

图 1 30 株境外输入 SARS-CoV-2 毒株核苷酸突变位点分布

Notes: The Omicron variants colored with green background and the bar symbol denotes no mutations found in the assigned gene.

Fig. 1 The genomic distribution of nucleotide mutation of 30 SARS-CoV-2 strains from imported cases



注:“X”表示部分测序缺失位点;黑色框内为非特征性突变位点,红色矩形框内为 S 蛋白受体结合域。

图 2 30 株 SARS-CoV-2 S 蛋白氨基酸突变特征

Notes: “X” indicates the failed sequenced sites; mutations frame with the black box are non-characteristic and mutations occurred within receptor binding domain framed with red box.

Fig. 2 The amino acid mutations of spike protein in the 30 SARS-CoV-2 strains derived from imported cases

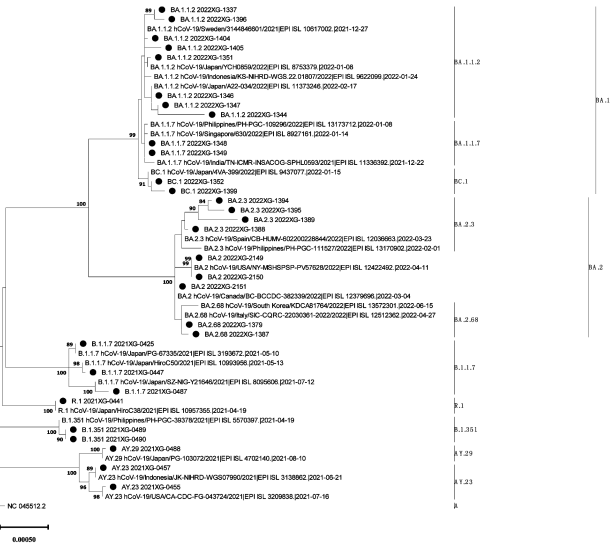


图 3 基于全基因组核苷酸序列的 SARS-CoV-2 病毒进化树

Fig. 3 Phylogenetic tree constructed based on the full-length genome sequences of SARS-CoV-2 viruses from imported cases and that circulated in potential original regions

本地流行毒株序列有关。可见 SARS-CoV-2 全基因组测序以及数据的及时上传可为 COVID-19 感染者溯源提供病原学依据。

新冠疫情发生以来,我国采取了一系列有效防控措施,早期本土疫情得到了迅速控制,但境外感染者输入持续影响国内疫情防控。另一方面,SARS-CoV-2 不断变异并产生如 Omicron 变异株,导致病毒传播能力更强,传播速度更快,感染后平均潜伏期缩短,迅速成为境外输入优势株<sup>[5-6]</sup>,因此境外输入性感染者导致的疫情扩散对我国的疫情防控造成严峻挑战。持续开展输入性 COVID-19 感染者的病毒基因组测序,及时了解境外输入病毒的型别变化以及变异情况,为 COVID-19 感染者溯源提供病原学依据,可助力于国内 COVID-19 疫情的防控。

#### 【参考文献】

- [1] Zhu N, Zhang DY, Wang WL, et al. A novel coronavirus from patients with pneumonia in China, 2019[J]. *New Engl J Med*, 2020,382(8):727-733.
- [2] Kim D, Lee JY, Yang JS, et al. The architecture of SARS-CoV-2 transcriptome[J]. *Cell*, 2020,181(4):914-921.
- [3] 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.
- [4] WHO, Weekly epidemiological update on COVID-19 - 25 January 2023, <https://www.who.int/publications/m/item/weekly-epidemiological-update-on-covid-19-25-january-2023>

(上接 135 页)

#### 【参考文献】

- [1] Yu X, Liang M, Zhang S, et al. Fever with thrombocytopenia associated with a novel bunyavirus in China[J]. *New Engl J Med*, 2011,364(16):1523-1532.
- [2] Li H, Lu Q, Xing B, et al. Epidemiological and clinical features of laboratory-diagnosed severe fever with thrombocytopenia syndrome in China, 2011-2017: a prospective observational study [J]. *Lancet Infect Dis*, 2018,18(10):1127-1137.
- [3] Choi SJ, Park S, Bae I, et al. Severe fever with thrombocytopenia syndrome in South Korea, 2013-2015[J]. *Plos Neglect Trop Dis*, 2016,10(12):e5264.
- [4] Chung H, Kim E, Kwon B, et al. Kinetics of glycoprotein-specific antibody response in patients with severe fever with thrombocytopenia syndrome[J]. *Viruses*, 2022,14(2):256.
- [5] Kim KH, Kim J, Ko M, et al. An anti-Gn glycoprotein antibody from a convalescent patient potently inhibits the infection of severe fever with thrombocytopenia syndrome virus [J]. *Plos Pathog*, 2019,15(2):e1007375.
- [6] Matoba S, Ogrydziak DM. Another factor besides hydrophobicity can affect signal peptide interaction with signal recognition particle[J]. *J Biol Chem*, 1998,273(30):18841-18847.
- [7] Gler-Gane G, Kidd S, Sridharan S, et al. Overcoming the refractory expression of secreted recombinant proteins in mammalian cells through modification of the signal peptide and adjacent amino acids[J]. *Plos One*, 2016,11(5):e155340.
- [8] Low KO, Muhammad MN, Md IR. Optimisation of signal peptide for recombinant protein secretion in bacterial hosts [J]. *Appl*

- [5] Chen Z, Deng X, Fang L, et al. Epidemiological characteristics and transmission dynamics of the outbreak caused by the SARS-CoV-2 Omicron variant in Shanghai, China: A descriptive study [J]. *Lancet Reg Health West Pac*, 2022,29:100592.
- [6] Li F, Liang Z, Cui S, et al. Importation of SARS-CoV-2 Omicron variant in Beijing, China [J]. *Biosaf Health*, 2022,4(3):150-153.
- [7] Yuan M, Wu NC, Zhu X, et al. A highly conserved cryptic epitope in the receptor binding domains of SARS-CoV-2 and SARS-CoV [J]. *Science*, 2020,368(6491):630-633.
- [8] Lan J, Ge J, Yu J, et al. Structure of the SARS-CoV-2 spike receptor-binding domain bound to the ACE2 receptor [J]. *Nature*, 2020,581(7807):215-220.
- [9] Zhang BZ, Hu YF, Chen LL, et al. Mining of epitopes on spike protein of SARS-CoV-2 from COVID-19 patients [J]. *Cell Res*, 2020,30(8):702-704.
- [10] Hussain A, Hasan A, Nejadi Babadaei MM, et al. Targeting SARS-CoV2 spike protein receptor binding domain by therapeutic antibodies [J]. *Biomed Pharmacother*, 2020(130):110559.
- [11] Chen J, Wang R, Gilby NB, et al. Omicron Variant (B.1.1.529): Infectivity, Vaccine Breakthrough, and Antibody Resistance [J]. *J Chem Inf Model*, 2022,62(2):412-422.
- [12] Garcia-Beltran WF, Lam EC, St Denis K, et al. Multiple SARS-CoV-2 variants escape neutralization by vaccine-induced humoral immunity [J]. *Cell*, 2021,184(9):2372-2383.
- [13] Gan HH, Zinno J, Piano F, et al. Omicron Spike protein has a positive electrostatic surface that promotes ACE2 recognition and antibody escape [J]. *BioRxiv*, 2022.02.13.480261.

【收稿日期】 2022-09-20 【修回日期】 2022-12-01

*Microbiol Biotechnol*, 2013,97(9):3811-3826.

- [9] 陈瑞峰, 黄维金, 吴佳静, 等. 发热伴血小板减少综合征病毒不同基因型和变异株的中和特性分析 [J]. *中华微生物学和免疫学杂志*, 2020,40(8):607-615.
- [10] Qiao YY, Man L, Qiu Z, et al. Isolation and characterization of a novel neutralizing antibody targeting the CD4-binding site of HIV-1 gp120 [J]. *Antiviral Res*, 2016,132:252-261.
- [11] 马婷, 孙继民, 施旭光, 等. 发热伴血小板减少综合征流行病学研究进展 [J]. *中国媒介生物学及控制杂志*, 2015,26(3):327-329.
- [12] Huang X, Li J, Li A, et al. Epidemiological characteristics of severe fever with thrombocytopenia syndrome from 2010 to 2019 in Mainland China [J]. *Int J Env Res Pub He*, 2021,18(6):3092.
- [13] 李佳宸, 王玉娜, 赵静, 等. 发热伴血小板减少综合征流行病学研究进展 [J]. *中华流行病学杂志*, 2021,42(12):2226-2233.
- [14] 曹卫友, 王欣, 刘硕, 等. 发热伴血小板减少综合征患者血清内抗体 IgG 中和活性及其影响因素分析 [J]. *病毒学报*, 2022,38(1):123-128.
- [15] Celinska E, Borkowska M, Bialas W, et al. Robust signal peptides for protein secretion in *Yarrowia lipolytica*: identification and characterization of novel secretory tags [J]. *Appl Microbiol Biot*, 2018,102(12):5221-5233.
- [16] Zhao Z, Zheng W, Yan L, et al. Recombinant human adenovirus type 5 Co-expressing RABV G and SFTSV Gn induces protective immunity against rabies virus and severe fever with thrombocytopenia syndrome virus in mice [J]. *Front Microbiol*, 2020(11):1473.

【收稿日期】 2022-08-02 【修回日期】 2022-10-25