11.22知识分子The Intellectual

经历过奥密克戎大流行的国家现在怎样了？

导 读

从全球新冠致死率的变化，及新加坡等地的跟踪数据来看，在建立了较完善的人群免疫水平后，奥密克戎本身的疾病负担是可以控制在流感等常见呼吸道传染病的水平。

撰文 | 周叶斌

责编 | 钱炜

● 　● 　●

眼下，新冠疫情暴发已近三年，期间对疫情走势影响最大的因素之一是病毒株的更替。不过，奥密克戎从2021年11月出现至今已经一年，虽然流行的具体分支换了几茬，但在其彻底取代了其它变异株后，我们过去一年应对乃至今后很长一段时间内要应对的新冠病毒，很有可能都只是奥密克戎（编者注：但是也不排除其它类型成为主要流行毒株的可能性）。

奥密克戎又是最令我们 “迷茫” 的病毒株，以前任何一个突变株出来，我们听到的都是更危险，可对于奥密克戎，有人会说已经和流感差不多或者比流感危害都小，另一些人却会说奥密克戎传播能力太强仍然很危险。而奥密克戎的各种亚株，从BA.1到BA.5再到BQ.1、XBB，更是让人眼花缭乱。那么从过去一年奥密克戎流行的经验来看，这个我们真正在面对的新冠病毒，到底是怎么样的？致病性是弱于流感了吗？后遗症的风险又是如何？

名字古怪的病毒株意味着什么？

经过一年在全球的传播，奥密克戎病大家族也在不断产生突变，形成了众多互相间略有差异的亚株。这种奥密克戎内亚株的多样性远远超过以往主流突变株内部的变化，比如，如果将新冠病毒基因组测序监测到的病毒株们构成进化谱系图 [1]：

图1奥密克戎支系内有更多的子系变异

可以看到如今奥密克戎下的分支异常多。2021年底2022年初席卷全球的是BA.1分支，之后是BA.2，到今年夏秋，BA.4与BA.5两个支系又取代了BA.2，成了全球流行程度最高的支系。

支系繁杂让我们在新闻上经常看到不同的奥密克戎亚株名字，会怀疑这些每个不同的亚株是否带来了新的挑战，可实际上这些亚株间的差异是比较有限的。例如BA.4与BA.5是从BA.2演化而来，而BA.4和BA.5由于在刺突蛋白上序列一致，一般都合并讨论。此外，当我们说BA.4或BA.5，其实不是两个特定的病毒株，而是包括了BA.4和BA.5下面多个子支。

由于子系甚至孙系的病毒株太多，再加上一些不同亚株重组出来的病毒株，一些新的株系也不再采用BA开头的命名法，用了其它字母 ，比如BQ.1，BF.7和XBB。对此，国外有科学家将目前全球出现的多个奥密克戎株系形象地比喻为 scrabble variants（拼字涂鸦变异株）。这些变异株在病毒基因组突变上反倒有很多共通点。对各种新亚株的分析就发现了趋同进化的趋势 [2]：

图2对BA.5有竞争优势的各新奥密克戎支系出现趋同进化

从上图中可见无论是BA.2或BA.4/5的直系后代，还是重组病毒株，对当下主流BA.5展现出竞争优势的病毒株在刺突蛋白上都“共享”了多个氨基酸突变。例如XBB是新加坡的主流病毒株，而BQ.1与子系BQ.1.1则明显即将成为美国的主流病毒株 [3]：

图3BQ.1和BQ.1.1在美国逐渐取代BA.5

BQ.1和BQ1.1演化自BA.5，而XBB是BA.2.10.1与BA.2.75的重组后裔，二者来自完全不同的演化支系，却在刺突蛋白多个相同的氨基酸位点均有突变，一些具体突变上也一致。

这也意味着当下奥密克戎在突变、进化上的一个重要特征：在刺突蛋白上继续突变从而突破过往感染或疫苗接种形成的免疫屏障，特别是体液免疫（抗体介导的免疫保护），最终以更容易引发二次感染或突破性感染的方式，在毒株们的竞争中获得优势。

各种新型奥密克戎突变株对体液免疫的逃逸可以通过血清中和抗体滴度的检测来确认。例如接种完三针灭活疫苗又发生过BA.2突破性感染的志愿者，具有较高的BA.2中和抗体滴度，但BQ.1，XBB等的中和抗体滴度较低 [2]。

多个奥密克戎新亚株能逃逸过往奥密克戎病毒株感染建立的体液免疫，这也是为什么我们能看到对这些新亚株经常有评价说是免疫逃逸更强。

免疫基础仍在限制新奥密克戎突变株的影响

当我们听到免疫逃逸时总会怀疑是否之前的疫苗白打了，是否意味着我们面对这些新的奥密克戎亚株，处在毫无保护的状态之下。这其实是一种误解。因为即便新出现的奥密克戎亚株有更强的免疫逃逸，这种逃逸仍不是彻底的。无论是疫苗接种还是过往感染带来的自然免疫，还会提供一定程度的防护。

参考全球一年来对各奥密克戎亚株的跟踪分析，这些亚株在某个地区的影响很大程度上取决于该地区的人群免疫基础，或者说免疫基础在限制各种新亚株的影响，全球并没有某个新出现的奥密克戎亚株导致疫情出现翻天覆的变化。

从科学角度看，我们说的 “更强的免疫逃逸”，更多是指对抗体介导的体液免疫的逃逸。目前奥密克戎各亚株还是没有逃脱识别病原体更广谱的细胞免疫。即便是体液免疫，免疫逃逸也不是绝对的，例如接种增强针可以提升针对这些新型变异株的中和抗体 [4]。

无论是接种基于原始株的mRNA疫苗还是含有BA.4/5二价疫苗作为第四针，都提升了接种者对包括BQ.1.1以及XBB等新型突变株的血清中和抗体滴度。这就意味着基于原始株研发的疫苗，诱导的体液免疫没有被各种新出现的奥密克戎亚株完全逃逸，而且利用二价疫苗，还能获得更好的增强效果。

以中和抗体为代表的体液免疫与防护新冠感染高度相关，在现实中，我们也看到一些国家在几次不同奥密克戎亚株为主的感染高峰时，过往感染对后续病毒株感染高峰起了限制作用。例如在葡萄牙，BA.5虽然对BA.1或BA.2具有免疫逃逸，但引起的感染高峰明显低于BA.1时期。而进一步的分析也显示感染过BA.1或BA.2，对BA.5的防感染有效性高达75.3% [5]：

图4过往感染对葡萄牙的BA.5疫情仍起了限制作用

葡萄牙的疫苗接种率更高，在2021年10月就有86%的人口完成了基础免疫，如今增强针覆盖率也达到了67%。也就是说，在完善的疫苗免疫基础上，早期奥密克戎的突破性感染诱导的混合免疫，大幅限制了后续奥密克戎突变株的传播。

同样的现象也可以从新加坡的感染病例变化中得到佐证 [6]：

图5新加坡三次奥密克戎疫情峰值逐渐减弱

2022年，新加坡先后经历了BA.1，BA.5及XBB三次奥密克戎感染浪潮，尽管这些突变株的免疫逃逸越来越强，感染的峰值却越来越低。可见出现一个新的奥密克戎突变株未必会带来比以往突变株更严重的疫情，很大程度上这将取决于当地人群的免疫基础。

不过我们也能看到，无论是葡萄牙还是新加坡，后续奥密克戎新变异株（BA.5以及XBB）造成感染病例数远高于2021年的德尔塔。但人群免疫基础更重要的防护是在针对重症与死亡上。随着疫苗接种与自然感染逐渐增加人群免疫基础，新的奥密克戎变异株引发感染波动时，住院率、病死率的变化很小，或者说感染与重症逐渐脱钩。

例如美国的新冠住院新增趋势，在BA.1造成大量住院后，BA.5在今年夏天造成大量感染后新冠住院的增加却比较缓和 [7]：

图6美国BA.5时期住院增加较为缓和

类似的现象也反映在新冠死亡上 [8]：

图7美国BA.5时期并未出现死亡病例大幅增加

值得指出的是，虽然如今美国境内免疫逃逸更强的BQ.1与BQ.1.1逐渐取代BA.5，但住院率并未出现波动，可见疫苗接种与过往大量奥密克戎感染产生的免疫基础大幅限制了新突变株的致重症风险。

不过要注意的是，不同奥密克戎变异株的致病性没有太大区别，像南非的一项研究显示如果控制疫苗接种、年龄、基础疾病等各种变量，BA.1与BA.5感染者在住院风险、重症风险上没有显著差异 [9]。过往研究显示，奥密克戎BA.1相比德尔塔致病性更弱 [10-11]，但在2022年年初之后，后续奥密克戎各亚株在全球各地掀起的第二波、第三波疫情，在疾病严重性上的不断减轻，更大程度上是因为反复感染带来的人群免疫基础的提升，而非这些变异株的内在差异。

在较高的人群免疫基础之下，当重症率、病死率降低时，新冠对医疗系统的资源占用也会减少。例如在基础免疫率（两针接种）超过92%的新加坡，最近即便面对XBB这个新突变株带来的又一波感染高峰，新冠占用的ICU病房非常少 [6]：

图8新加坡在XBB疫情时期ICU中新冠病例占比很小

个体风险降低的同时疫情影响仍不可忽视

除了感染时的严重程度，新冠后遗症也是很多人关注的话题。新冠后遗症即新冠后综合征，至今仍未有严格的病症定义，一般是指新冠感染后一个月或三个月后，排除其它致病因素仍然存在或新出现的症状。

新冠后遗症的研究仍在不断积累，一个明显的趋势是后遗症的发生率、严重程度与感染时的病情严重程度高度相关。而在各种奥密克戎亚株互相替代的过程中，我们看到重症比例下降的同时，一些研究也指向后遗症的风险在下降。

例如，英国的一项研究显示奥密克戎时期，感染者出现新冠后遗症（感染后一个月仍有症状）的风险为德尔塔时期的25-50% [12]。当然，奥密克戎的传播力远超过德尔塔，因此最后受到后遗症影响的人很可能比德尔塔时期更多。也就是说个体风险降低的同时，我们还是不能忽视疫情的整体影响。

这也反映在一些国家关于新冠后遗症的问卷调查结果上。例如美国CDC自6月以来一直定期开展一个网上的问卷调查，询问受调查者是否感染过新冠，以及是否有过后遗症或仍受后遗症影响 [13]。从调查结果看，感染过新冠的成年人中，从6月到最近的10月，一直有15%-20%的人报告仍受后遗症影响，占全美人口的7%左右。由于这项调查没有对照组，是否存在后遗症也是个人评估，调查的更多是在当下疫情下的整体影响，未必是新冠特异的后遗症。不过如此高的比例，也从一个侧面证明疫情整体的影响仍不可忽视。

类似的自述新冠后遗症比例跟踪还有英国国家统计局调查，最新的一版数据（2022年7月发布）显示，接种3针疫苗的患者自述有新冠后遗症（感染后12-16周）的比例约为4%，这在德尔塔与奥密克戎时期变化不大；而打了两针疫苗的BA.1感染者自述后遗症的比例，要比德尔塔时的9.2%下降了近一半风险 [14]。

这意味着多次疫苗接种不仅在完善免疫防护，也可以降低后遗症风险。当然，我们仍需探索进一步降低疾病严重程度以及后遗症风险的方法。

奥密克戎流行了一年的启示

从奥密克戎BA.1的出现至今接近一整年。如果看当下全球疫情，尽管有BQ.1，XBB，BA.2.75等新毒株的出现，但仍处于相对稳定的状态。WHO最新的一期新冠流行病学更新显示11月7-13日相较11月1-7日，在新冠感染病例变化不大的情况下，全球新冠死亡病例减少了30%，创下了新低，不到7500例 [15]：

图911月6-13日，全球新冠死亡比上一周下降30%

新冠感染在全球后果严重程度的下降显然反映了如今全球的人群免疫基础在不断完善。因此，一年的奥密克戎流行对我们最为重要的启示就是，要提高对人群免疫防护的重视。在这方面，新加坡对免疫防护的重新定义值得借鉴。随着疫苗接种率的不断提升，当下没接种过疫苗的人在新加坡已极为罕见，新加坡卫生部于是将疫苗接种状态分为三类：没有基础保护，具有基础保护和接种及时。其中基础保护是指接种过3针mRNA疫苗或Novavax重组蛋白疫苗或4针科兴灭活疫苗，接种及时是做到了基础免疫且上一针疫苗接种在一年以内 [6]。这无疑更好地反映了接种人当下的免疫防护状态。

对于绝大多数人群，无论何种免疫防护状态病死率都较低。但对于老年人来说，特别是80岁以上的老人，做到三针高效疫苗接种以及保证接种及时仍然至关重要，能将病死率从2.2%降低到0.5%左右。

而新加坡81%的人口具有最低免疫防护，68%做到了接种及时，分年龄段数据显示高危的老年人接种率也非常高 [6]。将高危人群的免疫防护程度维持在高水平，这是为什么新加坡如今能较平稳地应对不同奥密克戎变异株的侵袭。如今，新加坡的新冠病死率更是低于流感0.1%的病死率。

值得注意的是，对高危人群的保护在奥密克戎出现后变得愈发关键。2022年4-9月，美国新冠死亡病例中40%是85岁以上老人，而这个人群占人口的比例仅为2%，对于年轻人来说，即使因新冠住院，奥密克戎时期死亡的风险也仅为1% [16]。

通过高效疫苗的接种将人群免疫基础提高到较高水平，再使用高效的抗病毒口服药等早期治疗手段进一步降低高危人群的重症风险，这应该是应对奥密克戎暴发时比较合理的措施。

很多人非常在意奥密克戎比流感更危险，还是更不危险。其实两个完全不同的病毒很难相互比较。但从全球新冠致死率的变化，以及新加坡等地的跟踪数据来看，在建立了较完善的人群免疫水平后，奥密克戎本身的疾病负担是可以控制在流感等常见呼吸道传染病的水平。

当然，奥密克戎仍然可以带来特殊的挑战。即使之前通过疫苗接种将人群免疫基础提升到了较高水平，对于一个奥密克戎第一次暴发的地区而言，毫无疑问依然会在短时间内遭遇感染病例无可遏制的激增。此时，如何合理地分配医疗资源，乃至维持社会正常运作都需要良好的预案。新加坡、港台地区都经历过类似的防疫转型，也都曾需要民众的适应。

此外，BQ.1、XBB等免疫逃逸更强的突变株让目前的单克隆抗体药物普遍失效。对于严重免疫抑制的人群，采用单克隆抗体做被动免疫，是防护新冠最重要的手段。如何在病毒不断变异的情况下，维持此类关键药物的有效性也今后的一大难题。

尽管要面临上述挑战，观察过去一年奥密克戎在全球的变化，我们仍应看到当下我们具有控制新冠疾病所需要的各种医药手段，更为紧迫的是如何制订完善的方案来将各种手段的作用最大化。

参考文献：（上下滑动可浏览）

1.https://nextstrain.org/ncov/gisaid/global/6m?branchLabel=emerging\_lineage&tl=emerging\_lineage

2.https://www.biorxiv.org/content/10.1101/2022.09.15.507787v4.full

3.https://covid.cdc.gov/covid-data-tracker/#variant-proportions

4.https://www.biorxiv.org/content/10.1101/2022.11.17.516898v1.full.pdf

5.https://www.nejm.org/doi/full/10.1056/NEJMc2209479

6.https://www.moh.gov.sg/covid-19/statistics

7.https://covid.cdc.gov/covid-data-tracker/#new-hospital-admissions

8.https://covid.cdc.gov/covid-data-tracker/#trends\_weeklydeaths\_select\_00

9.https://www.nature.com/articles/s41467-022-33614-0

10.https://www.thelancet.com/journals/lancet/article/PIIS0140-6736(22)00462-7/fulltext

11.https://www.thelancet.com/journals/langlo/article/PIIS2214-109X(22)00114-0/fulltext

12.https://www.thelancet.com/journals/lancet/article/PIIS0140-6736(22)00941-2/fulltext

13.https://www.cdc.gov/nchs/covid19/pulse/long-covid.htm

14.https://www.ons.gov.uk/peoplepopulationandcommunity/healthandsocialcare/conditionsanddiseases/bulletins/selfreportedlongcovidafterinfectionwiththeomicronvariant/18july2022

15. COVID-19 Weekly Epidemiological Update. 118. 11-16-2022.

16.https://www.cdc.gov/coronavirus/2019-ncov/science/data-review/index.html

制版编辑|姜丝鸭