

## 新型冠状病毒基因组监测及展望

邹婧瑜<sup>1</sup> 贺安然<sup>2</sup> 徐秋<sup>3</sup> 余世龙<sup>1</sup> 杨佳<sup>1</sup> 蔡凌云<sup>1</sup> 郑重<sup>1</sup> 朱永红<sup>4</sup> 杨再兴<sup>5</sup>

<sup>1</sup>重庆南鹏人工智能科技研究院有限公司, 重庆 401123; <sup>2</sup>万州区疾病预防控制中心, 重庆 404020; <sup>3</sup>重庆市万州区孙家镇卫生院, 重庆 404081; <sup>4</sup>重庆鹏康大数据有限公司, 重庆 401123; <sup>5</sup>重庆市永川区人民医院, 重庆 402160

通信作者: 杨再兴, Email: 2464629225@qq.com

**【摘要】** 在 COVID-19 疫情期间, 病原基因组监测得到广泛应用。本文介绍了开展基因组监测在应对 COVID-19 疫情中的优势, 并总结主要国家和组织开展的 SARS-CoV-2 基因组监测活动。进入后疫情时代, 全球仍然面临 SARS-CoV-2 不断变异和传播带来的挑战, 有必要持续开展包括基因组监测在内的疫情监测。

**【关键词】** 基因组; 监测; 新型冠状病毒; 大流行; 变异株

**基金项目:** 重庆市永川区自然科学基金计划(2021yc-jckx20017)

DOI: 10.3760/cma.j.cn331340-20221129-00254

### Genomic surveillance activities in SARS-CoV-2 and its perspective

Zou Jingyu<sup>1</sup>, He Anran<sup>2</sup>, Xu Qiu<sup>3</sup>, Yu Shilong<sup>1</sup>, Yang Jia<sup>1</sup>, Cai Lingyun<sup>1</sup>, Zheng Zhong<sup>1</sup>, Zhu Yonghong<sup>4</sup>, Yang Zaixing<sup>5</sup>  
<sup>1</sup>Nanpeng Artificial Intelligence Research Institute, Chongqing 401123, China; <sup>2</sup>Wanzhou District Center for Disease Control and Prevention, Chongqing 404020, China; <sup>3</sup>Sunjiaqiao Town Hospital, Wanzhou District, Chongqing 404081, China; <sup>4</sup>Chongqing Pengkang Big Data Co., Ltd, Chongqing 401123, China; <sup>5</sup>Yongchuan District People's Hospital, Chongqing 402160, China

Corresponding author: Yang Zaixing, Email: 2464629225@qq.com

**【Abstract】** The COVID-19 pandemic has greatly facilitated the application of genomic surveillance. In this paper, the advantages of genomic monitoring in coping with COVID-19 pandemic are introduced, and the genomic surveillance activities carried out in major countries and organizations in the world are reviewed. In the post epidemic era, the world is still facing the challenges brought by the continuous transmission of SARS-CoV-2 variants. It is necessary to continuously carry out epidemic surveillance activities, including genomic surveillance.

**【Key words】** Genome; Surveillance; SARS-CoV-2; Pandemic; Variants

**Fund program:** Natural Science Foundation of Yongchuan District of Chongqing(2021yc-jckx20017)

DOI: 10.3760/cma.j.cn331340-20221129-00254

在应对 COVID-19 疫情过程中, 除了传统的流行病学调查、社会隔离、药物研发及疫苗接种等措施外, 基因组监测也发挥了重要作用<sup>[1-3]</sup>。本文拟就基因组监测在 COVID-19 疫情防控中的作用以及全球开展的 SARS-CoV-2 基因组监测活动进行综述和展望。

#### 一、基因组监测在 COVID-19 防控中的作用

基因组监测是指采用基因组测序技术持续地对样本中传染病病原体基因组序列进行分析, 有助于鉴定病原体的种类、追踪病原体的来源及传播途径、发现病原体基因组变异、

分析变异病原体的流行趋势、预测变异病原体对现有药物和疫苗的影响以及研发新的治疗药物、核酸检测试剂和疫苗。目前, 基因组监测已成为全球公共卫生机构识别、追踪、终结传染病的重要手段<sup>[3-5]</sup>。SARS-CoV-2 流行后, 全球成千上万的 SARS-CoV-2 基因组序列被测定和共享, 科学家能够快速进行系统发育重构, 提前识别出新的病毒变异株, 锁定需要引起重视的关切变异株(variants of concern, VOCs)和关注变异株(variants of interest, VOIs), 为制定疫情防控政策提供科学指引<sup>[1-26-8]</sup>, 因此 COVID-19 疫情进一步凸显了基因组监测在

传染病防控中的重要作用<sup>[9]</sup>。

## 二、持续开展 SARS-CoV-2 基因组监测的必要性

与流感病毒等其他 RNA 病毒一样, SARS-CoV-2 的基因组具有易变异的特点。一些基因组改变, 可导致 SARS-CoV-2 的传播力和致病力改变, 产生免疫逃逸, 导致现有疫苗、诊断治疗方法效力下降<sup>[1-3]</sup>。SARS-CoV-2 基因组易变异的特性加大了通过基因组监测快速识别变异病毒株的需求。自 SARS-CoV-2 流行以来, WHO 公布了多个 SARS-CoV-2 的变异病毒株, 其中 VOCs 有 alpha (B.1.1.7)、beta (B.1.351)、gamma (P.1)、delta (B.1.617.2) 和 Omicron (B.1.1.529)<sup>[10]</sup>。新的 SARS-CoV-2 亚型或分支仍在不断出现, 高毒力或高致病性病毒株仍有可能再次出现, 其演化路径难以预测<sup>[11-12]</sup>, 因此, 当前针对 SARS-CoV-2 的基因组监测不应间断<sup>[13]</sup>。

## 三、病原体基因组监测的主要方法及平台

高通量测序技术(NGS)凭借其高通量、低成本、测序时间短等优势, 在全球 SARS-CoV-2 基因组测序市场中占据主导地位<sup>[14]</sup>。

### 1. 基本工作流程

对病原体开展全基因组测序是基因组监测的主要内容, 主要流程包括样本采集与登记、核酸提取、核酸文库构建、测序、序列拼接、生物信息学分析、确定病原体的种类或识别新的变异病原体等步骤。

### 2. 采用的测序技术

目前, 用于测定 SARS-CoV-2 全基因组序列的 NGS 主要有直接 RNA 测序和宏基因组学技术<sup>[15-17]</sup>、基于扩增子的测序方法<sup>[16,18-19]</sup>、基于寡核苷酸捕获的测序方法<sup>[16,20-21]</sup>等。Simonetti 等<sup>[8]</sup>提出了一个简化的工作流程——COVseq, 可并行地从数百个 SARS-CoV-2 样本中生成与 Illumina 平台兼容的高度多重测序文库。成本分析发现, COVseq 可以用于对数千个样本进行测序, 不仅可用于 SARS-CoV-2 基因组监测, 并适用于其他病原体如流感病毒。

### 3. 基因组序列共享平台

SARS-CoV-2 全基因组测序完成后, 需要及时、全面、准确地共享基因组序列信息, 以发挥基因组监测信息的价值<sup>[22-23]</sup>。我国科学家早在 2020 年 1 月建成 2019 新型冠状病毒信息库 (2019 Novel Coronavirus Resource, 2019nCoV), 用于共享 SARS-CoV-2 基因组序列<sup>[24]</sup>。GISAID<sup>[22]</sup>是 2008 年建立的全球流感数据共享平台, 也是目前全球最主要的 SARS-CoV-2 数据平台之一。利用该数据库的数据, 科研人员可以进一步构建病毒系统发育树, 为研究和分析 SARS-CoV-2 的进化来源和病理机制提供有效参考<sup>[25]</sup>。GenBank 是美国 NCBI 于 1982 年建立的 DNA 序列数据库, 该数据库也是目

前全球最主要的 SARS-CoV-2 数据平台之一。欧盟疾病预防控制中心 (ECDC) 的 EpiPulse 也是 SARS-CoV-2 基因组数据的重要平台, 该平台集成了几个以前独立的监测系统, 包括欧洲监测系统 (TESSy)、五大流行病情报信息系统 (EPIS) 平台和威胁跟踪工具 (TTT)<sup>[26]</sup>。

## 四、全球 SARS-CoV-2 基因组监测活动

COVID-19 大流行充分展现了开展大规模、开放、实时病原体基因组监测的价值<sup>[27]</sup>, 全球众多测序实验室正持续向基因组序列共享平台提交新的基因组共享数据<sup>[28]</sup>。在开展 SARS-CoV-2 基因组监测活动中, 有影响力的国家和组织有中国、WHO、ECDC、美国和英国等。

### 1. 中国

我国非常重视 SARS-CoV-2 的基因组监测工作, 《新型冠状病毒感染防控方案 (第十版)》明确要求选取代表性城市哨点医院门急诊病例、重症和死亡病例及代表性口岸 (包括陆路、航空和港口口岸) 入境人员的 SARS-CoV-2 核酸检测阳性样本, 开展 SARS-CoV-2 全基因组测序工作, 并将序列及时报送中国 CDC 病毒病所<sup>[29]</sup>, 从而实时掌握病毒株变异趋势, 及时捕获新变异株, 分析变异对病毒特性、免疫逃逸能力等的影响。

2022 年 12 月中国 CDC 根据多个 SARS-CoV-2 亚型在我国共循环的情况, 制定了《我国人群新冠病毒变异株监测工作方案》<sup>[30]</sup>, 该方案要求每个省份选择 3 个城市, 每个城市选择 1 个哨点医院, 每个哨点医院每周采集 15 例门急诊病例、10 例重症病例和所有死亡病例的样本进行基因组测序和分析, 在 1 周内将测序数据上传, 建立国家 SARS-CoV-2 基因组数据库。通过实施以上方案, 实时动态监测了 SARS-CoV-2 奥密克戎系列变异株在中国的流行情况及其各个亚型的构成比例, 以及具有潜在生物学特性改变的新变异株, 包括临床表现、传播力、致病力等, 从而为疫苗研制、诊断试剂评价提供科学依据。此外, 国内各级疾病预防控制机构也着力加强基因组测序能力建设, 多个省、市均建立了 SARS-CoV-2 基因组监测实验室, 如截至 2022 年底, 山东全省 16 市疾控部门均具备开展 SARS-CoV-2 全基因组测序的能力, 已经对 250 余份阳性病例样本、阳性环境样本开展了全基因组测序, 累计获得 206 份 SARS-CoV-2 全基因组序列<sup>[31]</sup>; 三亚市疾控中心对 2022 年 8 月发生疫情的 4 个区, 利用三代 Nanopore 测序技术, 检测了 15 例病例样本的 SARS-CoV-2 基因组序列, 确定此轮疫情与海南省既往疫情无关, 也非国内外游客引入, 其始发输入地为崖州中心渔港<sup>[32]</sup>; 除此之外, 其他多个市、县的疾控中心, 如云南陇川<sup>[33]</sup>、四川广元<sup>[34]</sup>、福建福州<sup>[35]</sup>和新疆喀什<sup>[36]</sup>等也针对本地疫情, 对获取的 SARS-CoV-2

基因组进行了测序、溯源及基因组序列上报工作,有力保障了疫情期间对 SARS-CoV-2 变异株监测的需求。

## 2. WHO

WHO 在协调全球开展 SARS-CoV-2 基因组监测方面发挥了积极作用,将基因组监测列为全球优先事项<sup>[7]</sup>。自 2020 年 1 月以来,WHO 与全球合作伙伴、专家网络、国家当局、机构和研究人员合作,一直在监测和评估 SARS-CoV-2 的演化。早在 2020 年 2 月,WHO 发布针对 COVID-19 的战略准备和应对计划,建议利用全球流感监测和应对系统(Global Influenza Surveillance and Response System, GISRS)建立的运输基金计划,将疑似患者的临床样本发送至国际参考实验室。同时加强国家实验室病毒检测能力建设,利用现有的全球呼吸道病原体检测网络(如国家流感中心),实现样本的就地检测<sup>[8]</sup>。2020 年 3 月,WHO 发布针对 COVID-19 全球监测的临时指南,建议通过现有的流感样疾病(ILI)和严重急性呼吸道感染(SARI)国家哨点监测系统对 COVID-19 进行监测,以监控病毒在普通人群中的传播范围<sup>[9]</sup>。到 2020 年底,随着对全球公共卫生构成更大风险的病毒变异株的出现,促进了对 VOCs 和 VOIs 的识别,从而帮助确定全球应优先开展监测和研究的变异毒株,并定期发布 SARS-CoV-2 的 VOCs 和 VOIs 的地理分布及其表型特征信息<sup>[10]</sup>。随后,WHO 发布了 SARS-CoV-2 基因组测序指南<sup>[10]</sup>,编制了基因组测序实施指南,推出了 2021 年 COVID-19 战略准备和应对计划(SPRP 2021),提出更有针对性的测序策略,从而更好地了解 SARS-CoV-2 的传播,对病毒变异株基因组序列的监控一直持续至今<sup>[41]</sup>。

## 3. ECDC

在 COVID-19 流行期间,欧盟/欧洲经济区(EEA)成员国建立了综合监测系统,这些系统为公共卫生决策提供了关键信息<sup>[42]</sup>。早在 2020 年 4 月,ECDC 参考 WHO 的指南,公布了在国家和欧盟/EEA 层面上的 COVID-19 监测的更新策略,该策略对开展病毒学监测提出了相关建议,如选择来自不同地域和时间点、不同性别、不同年龄段和不同疾病严重程度患者的代表性病毒株进行测序,特别监测导致检测分析灵敏度下降的任何变化,以及可能影响病毒抗原性的表面蛋白突变<sup>[43]</sup>。Ct 值小于 30 的 RT-PCR 测试样本被认为是基因组测序材料的良好来源。ECDC 鼓励没有测序能力的国家按照 WHO 实验室样本寄送指南向 WHO 参考实验室提供 COVID-19 测试样本,或向 ECDC 寻求测序支持,并将测序结果提交至 GISAID 数据库<sup>[44]</sup>。2021 年 5 月,ECDC 再次发布监测指南<sup>[44]</sup>,对如何开展具有代表性和针对性的采样提出建议,同时建议监测方向从 COVID-19 应急监测转向针对呼吸道病原体的常

规监测,实现监测活动的可持续,新的监测体系应当关注人群中同时流行的 COVID-19、流感病毒和其他呼吸道病原体,开展组合监测<sup>[45]</sup>。此外,ECDC 在其网站上一直定期发布变异株监测数据报告<sup>[46]</sup>,公布欧盟/EEA 成员国 VOCs 和 VOIs 的比例以及测序量,其数据来自欧洲监测系统(The European Surveillance System, TESSy)或 GISAID EpiCoV 数据库<sup>[47]</sup>。

## 4. 美国

在 COVID-19 疫情出现早期,美国 CDC 即发起成立了一项新的由 200 多家机构、行业、非政府组织和公共卫生机构参与的国家级基因组学联盟<sup>[48]</sup>,用于协调全国的 SARS-CoV-2 基因组测序工作。该基因组学联盟名为“针对公共卫生应急响应、流行病学和监测的 SARS-CoV-2 测序”(SARS-CoV-2 Sequencing for Public Health Emergency Response, Epidemiology and Surveillance, SPHERES),其目的是对 SARS-CoV-2 进行大规模、快速的基因组测序。该联盟为联盟成员提供一个共享协议、方法、生物信息学工具、标准和最佳实践的平台,鼓励合作,提升基因组数据质量,促进数据的生成和共享,包括将高质量病毒序列数据快速发布到 NCBI 和 GISAID。美国 CDC 还领导了全国 SARS-CoV-2 毒株监测(National SARS-CoV-2 Strain Surveillance, NS3)计划,该计划收集、分析和共享有关 SARS-CoV-2 的基因多样性信息。NS3 计划的一个显著特点是定期收集全美各地的样本以支持对变异病毒株进行鉴定。作为 NS3 计划体系的一部分,公共卫生实验室将病毒样本去标识化后,运送给 CDC 测序。来自全美所有辖区(包括 50 个州、哥伦比亚特区、8 个美国领土和自由联系州)的公共卫生实验室按要求将规定数量的样本提交给 CDC,由 CDC 进行评估、测序和基因组分析,要求样本能代表本辖区的区域和人口多样性分布,每周提交 1 次<sup>[49]</sup>。除了 NS3 计划, CDC 还与大的商业诊断实验室签订合同,对全国各地的样本进行测序。此外, CDC 与大学合作,资助 29 个大学与公共卫生机构合作开展基因组监测研究,这些合作进一步提升了全国范围内公共卫生机构的生物信息学分析和基因组测序能力<sup>[49]</sup>。目前 CDC 官方网站每 2 周发布一次监测到的 SARS-CoV-2 变异株种类及所占比例<sup>[49]</sup>。

## 5. 英国

英国在开展 SARS-CoV-2 基因组监测和共享监测数据方面走在世界前列,早在 2020 年 3 月即启动了一项耗资 2 000 万英镑的 COVID-19 基因组联盟(COG-UK),对来自英国的 23 万份病毒样本进行测序,以追踪 SARS-CoV-2 的传播并识别病毒基因组变异,该计划获得的结果以周报形式提交给英国紧急情况科学咨询小组(SAGE),用于指导决策<sup>[50]</sup>。此计划是英国历史上第一次将大规模基因组测序用于指导公共卫生

机构应对疾病大流行,为基因组学作为核心工具服务于未来大流行的疫情追踪奠定了基础。COG-UK 成立不久,在 4 周之内即向全球共享了 7 000 多条 SARS-CoV-2 基因组数据,是同期完成基因组测序最多的国家<sup>[50]</sup>。此后不久,该联盟在英格兰东南部聚集性病例中发现 alpha(B.1.1.7)变异病毒株,揭示了宿主内 SARS-CoV-2 的多样性,评估了 SARS-CoV-2 刺突蛋白基因 D614G 突变对病毒传播性和致病性的影响,在研究 SARS-CoV-2 的谱系动力学等方面发挥了重要作用<sup>[2,51]</sup>。

#### 6.其他国家或组织

除了前述几个有代表性的国家和组织外,还有许多国家和组织开展了基因组监测相关活动。加拿大 Genome Canada 疫情初期组织了“加拿大 COVID 基因组学网络”(Canadian COVID Genomics Network, CanCOGeN)<sup>[52]</sup>, 承担两项 SARS-CoV-2 基因组计划,并获得了 4 000 万加元的政府资助。所获得的监测数据与其他国家和组织共享,并为政府的疫情监测、溯源及防控提供了大量的科学依据。

非洲国家通过“非洲基因组测序实验室网络”开展监测工作。通过该网络,一些不具备监测条件的国家将样本提交给有能力的实验室进行检测,其中南非发挥了重要作用,于 2021 年 11 月发现了 Omicron(B.1.1.529)变异株<sup>[53]</sup>,截至 2023 年 5 月,已向 GISAID 提交了 20 000 多条数据<sup>[27]</sup>。

印度卫生和福利部于 2020 年 12 月宣布,与 10 家知名实验室合作,成立印度 SARS-CoV-2 基因组学联盟(INSACOG)。INSACOG 计划对每周收集 1 次的来自每个州的所有 COVID-19 阳性样本的 5%以及来自国际旅行者的所有阳性样本进行测序,但这一计划进展缓慢<sup>[1]</sup>,迄今提交了 136 156 条 SARS-CoV-2 基因组数据<sup>[27]</sup>。

#### 五、结语

2022 年,WHO 发布了《2022—2032 年具有大流行和流行潜力的病原体全球基因组监测战略》<sup>[54]</sup>,强调了持续开展病原体基因组监测的必要性。越来越多的国家开始重视基因组监测能力,包括基因组监测能力水平、监测样本覆盖面、基因组数据的共享程度、共享及时性以及基因组数据质量和完整性等方面的建设。虽然 WHO 已于 2023 年 5 月宣布解除 COVID-19 全球紧急状态令<sup>[42]</sup>,但面对新的可能出现的 SARS-CoV-2 变异株,仍然需要确保对变异株的持续基因组监测。在此基础上,还要关注变异株与疾病严重程度关系,关注产生变异株的机制及其产生的环境<sup>[211]</sup>。此外,还要加强与动物卫生部门的合作,加强对潜在的人类周围家养和野生动物宿主的监测<sup>[12]</sup>。在有条件的地区,可考虑开展环境样本如废水中 SARS-CoV-2 的监测,提供疫情早期预警、追踪社区疫情的发展、评估疫情应对措施的效果等<sup>[45,55-56]</sup>。

**利益冲突** 所有作者均声明不存在利益冲突

#### 参 考 文 献

- [1] Garg BS, Raut AV. Genomic surveillance for SARS-CoV-2-a tool for public health action[J]. *EFI Bulletin*, 2021, 2(2): 17-23. DOI: 10.56450/EFIB.2021.v2i02.005.
- [2] Robishaw JD, Alter SM, Solano JJ, et al. Genomic surveillance to combat COVID-19: Challenges and opportunities[J]. *Lancet Microbe*, 2021, 2(9): e481-e484. DOI: 10.1016/S2666-5247(21)00121-X.
- [3] Armstrong GL, MacCannell DR, Taylor J, et al. Pathogen genomics in public health[J]. *N Engl J Med*, 2019, 381(26): 2569-2580. DOI: 10.1056/NEJMs1813907.
- [4] Black A, MacCannell DR, Sibley TR, et al. Ten recommendations for supporting open pathogen genomic analysis in public health[J]. *Nat Med*, 2020, 26(6): 832-841. DOI: 10.1038/s41591-020-0935-z.
- [5] Shi W, Li J, Zhou H, et al. Pathogen genomic surveillance elucidates the origins, transmission and evolution of emerging viral agents in China[J]. *Sci China Life Sci*, 2017, 60(12): 1317-1330. DOI: 10.1007/s11427-017-9211-0.
- [6] 冯晔因,夏影,陈操,等. 新型冠状病毒全球主要流行株基因组变异变迁分析[J]. *疾病监测*, 2021, 36(10): 990-995. DOI: 10.3784/jbjc.202109150506.
- [7] Malick MSS, Fernandes H. The genomic landscape of severe acute respiratory syndrome coronavirus 2-surveillance of variants of concern[J]. *Advances in Molecular Pathology*, 2021, 4: 231-235. DOI: 10.1016/j.yamp.2021.06.006.
- [8] Simonetti M, Zhang N, Harbers L, et al. COVseq is a cost-effective workflow for mass-scale SARS-CoV-2 genomic surveillance [J]. *Nat Commun*, 2021, 12(1): 3903. DOI: 10.1038/s41467-021-24078-9.
- [9] Cyranoski D. Alarming COVID variants show vital role of genomic surveillance[J]. *Nature*, 2021, 589(7842): 337-338. DOI: 10.1038/d41586-021-00065-4.
- [10] World Health Organization. Tracking SARS-CoV-2 variants[EB/OL]. [2022-11-28]. <https://www.who.int/en/activities/tracking-SARS-CoV-2-variants>.
- [11] Markov PV, Katzourakis A, Stilianakis NI. Antigenic evolution will lead to new SARS-CoV-2 variants with unpredictable severity[J]. *Nat Rev Microbiol*, 2022, 20 (5): 251-252. DOI: 10.1038/s41579-022-00722-z.
- [12] World Health Organization. Statement on the eleventh meeting of the International Health Regulations (2005) Emergency Committee regarding the coronavirus disease (COVID-19) pandemic[EB/OL]. [2022-11-28]. [https://www.who.int/news/item/13-04-2022-statement-on-the-eleventh-meeting-of-the-international-health-regulations-\(2005\)-emergency-committee-regarding-the-coronavirus-disease-\(covid-19\)-pandemic](https://www.who.int/news/item/13-04-2022-statement-on-the-eleventh-meeting-of-the-international-health-regulations-(2005)-emergency-committee-regarding-the-coronavirus-disease-(covid-19)-pandemic).
- [13] Editorials. This is no time to stop tracking COVID-19[J]. *Nature*, 2022, 603(7902):550. DOI: 10.1038/d41586-022-00788-y.

- [14] Gwinn M, MacCannell D, Armstrong GL. Next-generation sequencing of infectious pathogens[J]. *JAMA*, 2019, 321(9): 893-894. DOI: 10.1001/jama.2018.21669.
- [15] Pillay S, Giandhari J, Tegally H, et al. Whole genome sequencing of SARS-CoV-2: Adapting illumina protocols for quick and accurate outbreak investigation during a pandemic [J]. *Genes (Basel)*, 2020, 11(8): 1-13. DOI: 10.3390/genes11080949.
- [16] Nasir JA, Kozak RA, Aftanas P, et al. A comparison of whole genome sequencing of SARS-CoV-2 using amplicon-based sequencing, random hexamers, and bait capture[J]. *Viruses*, 2020, 12(8): 1-13. DOI: 10.3390/v12080895.
- [17] Chen C, Li J, Di L, et al. MINERVA: A facile strategy for SARS-CoV-2 whole-genome deep sequencing of clinical samples[J]. *Mol Cell*, 2020, 80(6): 1123-1134.e4. DOI: 10.1016/j.molcel.2020.11.030.
- [18] Tyson JR, James P, Stoddart D, et al. Improvements to the ARTIC multiplex PCR method for SARS-CoV-2 genome sequencing using nanopore[J]. *BioRxiv*, 2020. DOI: 10.1101/2020.09.04.283077.
- [19] Xiao M, Liu X, Ji J, et al. Multiple approaches for massively parallel sequencing of SARS-CoV-2 genomes directly from clinical samples[J]. *Genome Med*, 2020, 12(1): 57. DOI: 10.1186/s13073-020-00751-4.
- [20] Paden CR, Tao Y, Queen K, et al. Rapid, sensitive, full-genome sequencing of severe acute respiratory syndrome coronavirus 2[J]. *Emerg Infect Dis*, 2020, 26(10): 2401-2405. DOI: 10.3201/eid2610.201800.
- [21] Doddapaneni H, Cregeen SJ, Sugang R, et al. Oligonucleotide capture sequencing of the SARS-CoV-2 genome and subgenomic fragments from COVID-19 individuals[J]. *BioRxiv*, 2020. DOI: 10.1101/2020.07.27.223495.
- [22] Elbe S, Buckland-Merrett G. Data, disease and diplomacy: GISAID's innovative contribution to global health[J]. *Glob Chall*, 2017, 1(1): 33-46. DOI: 10.1002/gch2.1018.
- [23] Chen Z, Azman AS, Chen X, et al. Global landscape of SARS-CoV-2 genomic surveillance and data sharing[J]. *Nat Genet*, 2022, 54(4): 499-507. DOI: 10.1038/s41588-022-01033-y.
- [24] Lu G, Moriyama EN. 2019nCoV-R-A comprehensive genomic resource for SARS-CoV-2 variant surveillance[J]. *Innovation (Camb)*, 2021, 2(4): 100150. DOI: 10.1016/j.xinn.2021.100150.
- [25] 国家基因库. GISAID EpiCoV™ 数据库 [EB/OL]. [2022-11-28]. <https://db.cngb.org/gisaid/>.
- [26] European Centre for Disease Prevention and Control. EpiPulse—the European surveillance portal for infectious diseases[EB/OL]. [2022-11-28]. <https://www.ecdc.europa.eu/en/publications-data/epipulse-european-surveillance-portal-infectious-diseases>.
- [27] GISAID 数据库[EB/OL]. [2022-11-28]. <https://gisaid.org>.
- [28] Romano CM, Melo FL. Genomic surveillance of SARS-CoV-2: A race against time[J]. *Lancet Reg Health Am*, 2021, 1:100029. DOI: 10.1016/j.lana.2021.100029.
- [29] 中国政府网. 关于印发新型冠状病毒感染防控方案(第十版)的通知[EB/OL]. [2023-01-28]. [http://www.gov.cn/xinwen/2023-01/07/content\\_5735448.htm](http://www.gov.cn/xinwen/2023-01/07/content_5735448.htm).
- [30] 中国政府网. 国务院联防联控机制权威发布[EB/OL]. [2023-01-28]. <https://www.gov.cn/xinwen/gwylflkjz223/index.htm>.
- [31] 山东省人民政府. 介绍我省新冠病毒疫苗接种有关情况[EB/OL]. [2023-01-28]. <http://www.sdcdc.cn/col/col254994/index.html>.
- [32] 林永通, 黄春梅, 黄丽菊, 等. 海南省三亚市 15 例新冠病毒 Omicron 变异株 BA.5.1.3 亚型的基因组特征分析[J]. *病毒学报*, 2023, 39(3): 661-669. DOI: 10.13242/j.cnki.bingduxuebao.004308.
- [33] 张美玲, 伏晓庆, 刘照生, 等. 云南省陇川县本土新冠疫情溯源和病毒基因组变异解析[J]. *病毒学报*, 2022, 38(5): 1052-1059. DOI: 10.13242/j.cnki.bingduxuebao.004200.
- [34] 龙洋, 付瑜, 侯雪芹, 等. 广元市 3 例本土病例新冠病毒基因特征和溯源分析[J]. *预防医学情报杂志*, 2023, 39(4): 445-449.
- [35] 黄枝妙, 郑晖, 林琦, 等. 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[J]. *中国病原生物学杂志*, 2023, 18(2): 136-140. DOI: 10.13350/j.cjpb.230203.
- [36] 冯晔因, 崔燕, 陈志肖, 等. 喀什边境口岸陆运卡车及集装箱污染的新冠病毒基因特征分析[J]. *病毒学报*, 2021, 37(6): 1292-1301. DOI: 10.13242/j.cnki.bingduxuebao.004047.
- [37] 郑宝璐, 高鑫, 庄志超, 等. 天津滨海新区本土疫情新型冠状病毒全基因组测序和溯源分析[J]. *中华微生物学和免疫学杂志*, 2021, 41(8): 581-587. DOI: 10.3760/cma.j.cn112309-20210519-00165.
- [38] World Health Organization. Genomic sequencing of SARS-CoV-2: a guide to implementation for maximum impact on public health [EB/OL]. [2022-11-28]. <https://www.who.int/publications/i/item/9789240018440>.
- [39] World Health Organization. 2019 Novel Coronavirus (2019-nCoV): Strategic preparedness and response plan [EB/OL]. [2022-11-28]. <https://www.who.int/publications/i/item/strategic-preparedness-and-response-plan-for-the-new-coronavirus>.
- [40] World Health Organization. SARS-CoV-2 genomic sequencing for public health goals: Interim guidance[EB/OL]. [2022-11-28]. [https://www.who.int/publications/i/item/WHO-2019-nCoV-genomic\\_sequencing-2021.1](https://www.who.int/publications/i/item/WHO-2019-nCoV-genomic_sequencing-2021.1).
- [41] World Health Organization. COVID-19 Strategic Preparedness and Response Plan (SPRP 2021)[EB/OL]. [2022-11-28]. <https://www.who.int/publications/i/item/WHO-WHE-2021.02>.
- [42] World Health Organization. Statement on the fifteenth meeting of the IHR (2005) Emergency Committee on the COVID-19 pandemic [EB/OL]. [2022-11-28]. [https://www.who.int/news/item/05-05-2023-statement-on-the-fifteenth-meeting-of-the-international-health-regulations-\(2005\)-emergency-committee-regarding-the-coronavirus-disease-\(covid-19\)-pandemic](https://www.who.int/news/item/05-05-2023-statement-on-the-fifteenth-meeting-of-the-international-health-regulations-(2005)-emergency-committee-regarding-the-coronavirus-disease-(covid-19)-pandemic).
- [43] ECDC technical report European surveillance of COVID-19 in long-term care facilities in the EU/EEA: Aggregate data reporting Surveillance protocol version 1.1[EB/OL]. [2022-11-28]. <https://www.ecdc.europa.eu/sites/default/files/documents/covid-19-surveillance-long-term-care-facilities.pdf>.
- [44] European Centre for Disease Prevention and Control (ECDC). Guidance for representative and targeted genomic SARS-CoV-2

- monitoring[EB/OL]. [2022-11-28]. <https://www.ecdc.europa.eu/en/publications-data/guidance-representative-and-targeted-genomic-sars-cov2-monitoring>.
- [45] European Centre for Disease Prevention and Control (ECDC). COVID-19 surveillance guidance[EB/OL]. [2022-11-28]. <https://www.ecdc.europa.eu/en/publications-data/covid-19-surveillance-guidance>.
- [46] European Centre for Disease Prevention and Control (ECDC). Variants of concern [EB/OL]. [2022-11-28]. <https://www.ecdc.europa.eu/en/covid-19/variants-concern>.
- [47] European Centre for Disease Prevention and Control (ECDC). SARS-CoV-2 variants dashboard[EB/OL]. [2022-11-28]. <https://www.ecdc.europa.eu/en/covid-19/situation-updates/variants-dashboard>.
- [48] Centers for Disease Prevention and Control. SPHERES[EB/OL]. [2022-11-28]. <https://www.cdc.gov/coronavirus/2019-ncov/variants/spheres.html>.
- [49] Centers for Disease Prevention and Control. CDC's role in tracking variants[EB/OL]. [2022-11-28]. <https://www.cdc.gov/coronavirus/2019-ncov/variants/cdc-role-surveillance.html>.
- [50] COVID-19 Genomics UK (COG-UK) consortium. An integrated national scale SARS-CoV-2 genomic surveillance network[J]. *Lancet Microbe*, 2020, 1(3): e99-e100. DOI: 10.1016/S2666-5247(20)30054-9.
- [51] Nicholls SM, Poplawski R, Bull MJ, et al. CLIMB-COVID: Continuous integration supporting decentralised sequencing for SARS-CoV-2 genomic surveillance[J]. *Genome Biol*, 2021, 22(1): 196. DOI: 10.1186/s13059-021-02395-y.
- [52] Genome Canada. VirusSeq[EB/OL]. [2022-11-28]. <https://genomecanadaca/challenge-areas/cacogen/virusseq/>.
- [53] Adepoju P. Challenges of SARS-CoV-2 genomic surveillance in Africa[J]. *Lancet Microbe*, 2021,2(4): e139. DOI: 10.1016/S2666-5247(21)00065-3.
- [54] Carter LL, Yu MA, Sacks JA, et al. Global genomic surveillance strategy for pathogens with pandemic and epidemic potential 2022-2032[J]. *Bull World Health Organ*, 2022, 100(4): 239-239A. DOI: 10.2471/BLT.22.288220.
- [55] Centers for Disease Control and Prevention. National Wastewater Surveillance System(NWSS)[EB/OL]. [2022-11-28]. <https://www.cdc.gov/coronavirus/2019-ncov/cases-updates/wastewater-surveillance.html>.
- [56] Wu F, Lee WL, Chen H, et al. Making waves: Wastewater surveillance of SARS-CoV-2 in an endemic future[J]. *Water Res*, 2022, 219: 118535. DOI: 10.1016/j.watres.2022.118535.
- (收稿日期:2022-11-29)

---

欢迎订阅

2024 年《国际流行病学传染病学杂志》