

参考文献

- 1 Ravichandran M, Grandl G, Ristow M. Dietary carbohydrates impair healthspan and promote mortality[J]. *Cell Metab*, 2017, 26(4): 585–587
- 2 Gibson AA, Seimon RV, Lee CM, *et al.* Do ketogenic diets really suppress appetite? A systematic review and Meta-analysis[J]. *Obes Rev*, 2015, 16(1): 64–76
- 3 夏心怡, 殷峻. 低碳生酮饮食概述及其在难治性糖尿病治疗中的应用[J]. *中华糖尿病杂志*, 2018, 10(9): 586–589
- 4 Hall KD, Chen KY, Guo J, *et al.* Energy expenditure and body composition changes after an isocaloric ketogenic diet in overweight and obese men[J]. *Am J Clin Nutr*, 2016, 104(2): 324–333
- 5 殷峻. 从胰腺切除术后的糖尿病和节俭基因假说谈低碳饮食对糖尿病的防治[J]. *中华糖尿病杂志*, 2019, 8: 513–514
- 6 Merra G, Miranda R, Barrucco S, *et al.* Very-low-calorie ketogenic diet with aminoacid supplement versus very low restricted-calorie diet for preserving muscle mass during weight loss: a pilot double-blind study[J]. *Eur Rev Med Pharmacol Sci*, 2016, 20(12): 2613–2621
- 7 McKenzie AL, Hallberg SJ, Creighton BC, *et al.* A novel intervention including individualized nutritional recommendations reduces hemoglobin A1c level, medication use, and weight in type 2 diabetes[J]. *JMIR Diabetes*, 2017, 2(1): e5
- 8 Tay J, Luscombe-Marsh ND, Thompson CH, *et al.* Comparison of low- and high-carbohydrate diets for type 2 diabetes management: a randomized trial[J]. *Am J Clin Nutr*, 2015, 102(4): 780–790
- 9 Schwingshackl L, Chaimani A, Hoffmann G, *et al.* A network meta-analysis on the comparative efficacy of different dietary approaches on glycaemic control in patients with type 2 diabetes mellitus[J]. *Eur J Epidemiol*, 2018, 33(2): 157–170
- 10 中华医学会糖尿病学分会. 中国 2 型糖尿病防治指南(2017 年版)[J]. *中国实用内科杂志*, 2018, 38(4): 292–344
- 11 Hu S, Wang L, Yang D, *et al.* Dietary fat, but not protein or carbohydrate, regulates energy intake and causes adiposity in mice[J]. *Cell Metab*, 2018, 28(3): 415–431
- 12 Daly ME, Paisey R, Paisey R, *et al.* Short-term effects of severe dietary carbohydrate-restriction advice in Type 2 diabetes – a randomized controlled trial[J]. *Diabet Med*, 2006, 23(1): 15–20
- 13 Bazzano LA, Hu T, Reynolds K, *et al.* Effects of low-carbohydrate and low-fat diets: a randomized trial[J]. *Ann Intern Med*, 2014, 161(5): 309–318
- 14 Davis NJ, Tomuta N, Schechter C, *et al.* Comparative study of the effects of a 1-year dietary intervention of a low-carbohydrate diet versus a low-fat diet on weight and glycemic control in type 2 diabetes[J]. *Diabetes Care*, 2009, 32(7): 1147–1152
- 15 Rauckhorst AJ, Gray LR, Sheldon RD, *et al.* The mitochondrial pyruvate carrier mediates high fat diet-induced increases in hepatic TCA cycle capacity[J]. *Mol Metab*, 2017, 6(11): 1468–1479
- 16 Gelineau RR, Arruda NL, Hicks JA, *et al.* The behavioral and physiological effects of high-fat diet and alcohol consumption: sex differences in C57BL6/J mice[J]. *Brain Behav*, 2017, 7(6): e708
- 17 Volek JS, Phinney SD, Forsythe CE, *et al.* Carbohydrate restriction has a more favorable impact on the metabolic syndrome than a low fat diet[J]. *Lipids*, 2009, 44(4): 297–309

(收稿日期: 2020-10-05)

(修回日期: 2021-01-06)

新型冠状病毒不同分支传播现状及传播特性的研究

冯 骁 孟子延 高 杨 徐祥雄 马丹婧 李琦涵

摘要 目的 分析新型冠状病毒(severe acute respiratory syndrome coronavirus 2, SARS-CoV-2)不同分支自暴发至今的时空分布变化规律,以及潜在的人群感染偏好。以期病毒的传播规律、致病机制、针对性防控提供线索。**方法** 从全球疫情共享网站 GISAID 来源的元数据的信息中筛选出性别、年龄、病毒株型等信息。聚类分析 SARS-CoV-2 的 7 种分支(L、S、V、O、G、GH、GR)随时间的占比变化。以年龄段(0~19 岁、20~39 岁、40~59 岁、≥60 岁)和性别分组,计算比较各组中 7 种分支的分布差异。**结果** 所有 7 种分支全部于 2020 年 1 月底前被检出,分支 L、S、O 随时间的变化逐渐减少,G 系列分支逐渐增多,现为全球主要流行株系。7 种分支在各年龄段的分布比较差异有统计学意义($P=0.000$),在性别之间的分布比较差异无统计学意义($P=0.114$)。**结论** SARS-CoV-2 具有高传播力和突变速度,G 系列分支可能由于其独特的突变位点、复杂的环境因素等成为世界流行株,SARS-CoV-2 的各分支具有感染的年龄偏好,但不具有性别偏好。

关键词 SARS-CoV-2 传播特性 致病机制**中图分类号** R18**文献标识码** A**DOI** 10.11969/j.issn.1673-548X.2021.03.011

基金项目:国家重点研发计划项目(2020YFC0849700,2020YFC0860600)

作者单位:650118 昆明,中国医学科学院/北京协和医学院医学生物学研究所

通讯作者:李琦涵,研究员,博士生导师,电子信箱:liqihan@imbcams.com.cn

Research on the Spreading Status and Transmission Characteristics of Different Branches of the SARS - CoV - 2. Feng Xiao, Meng Ziyang, Gao Yang, et al. Key Laboratory of Vaccine Research and Development for Major Infectious Diseases of Yunnan Province, Institute of Medical Biology, Chinese Academy of Medical Sciences and Peking Union Medical College, Yunnan 650118, China

Abstract Objective The changes in the temporal and spatial distribution of different branches of the new coronavirus (severe acute respiratory syndrome coronavirus 2, SARS - CoV - 2) since the outbreak, as well as potential population infection preferences are analyzed. The purpose is to provide clues for the spread of the virus, pathogenic mechanism, and targeted prevention and control. **Methods** The information of gender, age, strain type and other information is screened out from the metadata information from the global epidemic sharing website GISAID. Cluster analysis of the proportion of the seven branches of SARS - CoV - 2 (L, S, V, O, G, GH, GR) over time is analyzed. The groups were divided by age (0 - 19 years old, 20 - 39 years old, 40 - 59 years old, ≥ 60 years old) and gender, and the statistical Software SPSS 22.0 was used to calculate and compare the proportions of the 7 branches in each group. **Results** All 7 branches were also detected and identified by the end of January 2020. The changes of branches L, S, O, V gradually decrease over time, and the G series branches gradually increase, which are now the main popular strains in the world. There are significant differences in the proportions of the 7 branches in each age group, but there is no difference in the proportions between men and women. **Conclusion** SARS - CoV - 2 has high transmission capacity and mutation speed. The G - series branches may become a worldwide epidemic strain due to their unique mutation sites and complex environmental factors. Each branch of SARS - CoV - 2 has an age preference for infection.

Key words SARS - CoV - 2; Propagation characteristic; Pathogenic mechanism

根据基因组序列的进化分析,新型冠状病毒 SARS - CoV - 2 属于正冠状病毒亚科、 β 冠状病毒属,是感染人类的冠状病毒家族中的第 7 个成员^[1,2]。SARS - CoV - 2 的 S 蛋白能与血管紧张素转化酶 2 (angiotensin converting enzyme - 2, ACE2) 蛋白结合从而感染细胞,入侵宿主^[3]。ACE2 蛋白广泛存在于口腔、鼻黏膜、鼻咽、肺、胃、小肠、结肠等人体器官和组织中,其在肺泡上皮细胞和小肠上皮细胞表面表达量较高,这为 SARS - CoV - 2 提供了可能的入侵途径^[4]。SARS - CoV - 2 致死性与 MERS - CoV 和 SARS - CoV 相比较弱,但 SARS - CoV - 2 却具有在人群中传播的高风险^[5,6]。

病毒的基因组决定了其高传播性^[7]。随着时间的发展,病毒在人群中的不断传播会使其发生基因突变,进而可能导致病毒致病特性的改变。本研究意在探究 SARS - CoV - 2 各分支的时空传播规律及人群传播特点,以期从分子流行病学的角度分析不同突变分支的致病特性,为病毒的致病机制研究提供线索。

材料与方法

1. 基本资料: GISAID 来源的 2019 年 12 月 24 日 ~ 2020 年 7 月 10 日的病例元数据共 3247 条,包含分支、来源、性别、年龄、采样日期等信息。全球疫情共享网站 GISAID 截止到 2020 年 7 月 18 日共收录了来自全球 200 多个国家和地区的全基因组测序数据 60830 条。该网站根据其系统发育树聚类分析将 SARS - CoV - 2 分为 S、L、V、O、G、GR、GH 等 7 种分支。

2. 方法: 从元数据的信息中筛选出性别、年龄、病

毒株型等信息,进一步整理获得株型 - 采样日期信息、年龄 - 分支信息、性别 - 分支等信息。统计每个月中各分支的占比。以年龄划分组别,每 20 岁划分为一组,统计各组中每种分支的数量;以性别划分组别,统计各组中每种分支的数量。

3. 统计学方法: 绘制各分支随时间发展的占比变化面积图。利用 SPSS 22.0 统计学软件分析各分支在各个年龄段 (0 ~ 19 岁、20 ~ 39 岁、40 ~ 59 岁、 ≥ 60 岁) 及性别之间占比的差异,以 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

结 果

最终获得有效的分支 - 采样日期信息 2649 条,性别 - 分支信息 2117 条,年龄 - 分支信息 2200 条。

截止到 2020 年 1 月底,按照 GISAID 网站上 6 万多基因组构成的系统进化树的分型分析,分支 L 最先被检测到且占比最大,其次是分支 S、O。SARS - CoV - 2 的 7 种分支已于 2020 年 1 月底前完成从原始株的变异分化,并相对稳定的遗传至今。总体来看,分支 L、S、O 随时间的变化逐渐减少,G 系列分支逐渐增多,现为全球主要流行株系 (图 1)。当然,系统发育树以及分支命名是随基因组的增加而动态变化的。以现有的系统发育分型来命名疫情发生之初的分支也是基于稳定的变异位点。稳定变异有助于新型冠状病毒传播过程中的适应性进化,种内变异的发现有助于了解病毒的演化方向和流行趋势,为新型冠状病毒监测和溯源提供参考依据。

总体比较各分支在各年龄段分布的差异 (表 1), SARS - CoV - 2 的 7 种分支在各年龄段的分布比较,

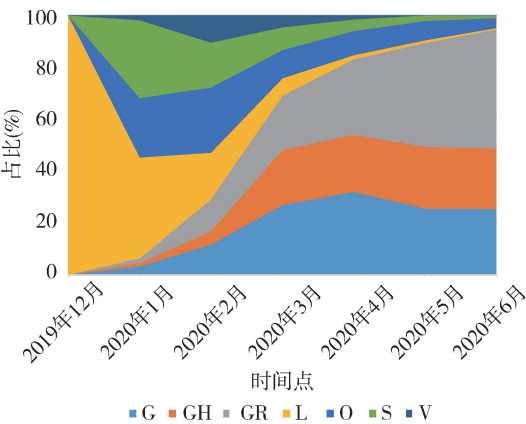


图1 各分支的流行变化情况

表3 各分支在不同性别的分布及秩和检验

性别	GR	GH	G	O	L	S	V
女性	261	159	245	105	66	78	44
男性	281	231	306	177	97	108	37

讨 论

SARS-CoV-2 暴发以来的1个月内已经传播至各个大洲并初步进化为如今的7种分支,由此可见SARS-CoV-2 具有非常高的传播力和快速突变的特性。L、S分支为主要流行株,而后被G系列分支所取代,并在短时间内成为全球流行株。SARS-CoV-2 各分支在各年龄段的占比存在显著差异,这似乎提示了各分支具有一定的人群偏好,而各分支在性别中的占比差异无统计学意义。

目前对于疫情的起源众说纷纭,本研究结果显示,疫情之初分支L最先被检测到且占比最大,其次是分支S、O^[8-10]。有专家从全基因组测序和系统发育树等结果分析,分支S比L更古老,推测分支S是最先出现的原始毒株^[11]。当然,病毒的发生、发展是复杂的过程,这需要将流行病学调查与全基因组测序结合起来,找到中间宿主,才能真正判断病毒的起源。

可直观地分析出目前G、GH、GR分支为全球主要流行毒株,G系列分支以D614G突变为特征^[12]。从病毒本身的角度出发,其独特的突变位点D614G可能改变了病毒的特性,造成其进一步的传播。另外,各个国家和地区的防控政策、隔离措施、反应速度、执行力度的不同,以及各种措施的滞后加上复杂的人口流动等都有可能加速其传播。

本研究结果显示,SARS-CoV-2 各分支在各年龄段的分布存在显著差异,这似乎提示了各分支具有一定的人群偏好。分支O随着年龄的增加占比增加,相反分支G、S随着年龄的增加占比减少。据流行病学调查显示,随着年龄的增加,SARS-CoV-2 的患病风险和重症风险都会显著增加^[13-15]。据此推测,相对其他年龄段,老年人中O分支占比多,G、S分支占比少可能是导致老年人易感的原因。总之,本研究为探究老年易感染SARS-CoV-2 提供了一种新思路——病毒不同突变位点可能会与老年人的人体状况相适应,进而使老年群体易患SARS-CoV-2。

据流行病学调查显示,男性比女性更易感染,且男性的相关死亡风险比女性高1.59倍^[13,16]。本研究结果显示,各分支在男性、女性中的分布差异无统计学意义。这提示了各分支不具有性别偏好,病毒的

差异有统计学意义($P=0.000$)。进一步将每两组进行比较,除了0~19岁组与20~39岁组间比较差异无统计学意义($P=0.679$),其余的组间比较差异均有统计学意义(表2)。从图1中可直观观察到组间差异明显的分支,分支O随着年龄的增加占比增加,相反分支G、S随着年龄的增加占比减少(图2)。比较各分支的分布在不同性别间的差异,SARS-CoV-2 的7种分支在不同性别间的占比比较差异无统计学意义($P=0.114$,表3)。

表1 不同分支在各年龄段的分布及方差分析

年龄段	GR	GH	G	O	L	S	V
0~19岁	35	20	18	14	9	9	4
20~39岁	199	110	168	106	49	65	33
40~59岁	151	140	69	182	92	23	63
≥60岁	145	108	37	160	52	17	39

表2 不同分支在各年龄段分布的两两比较(方差分析)

年龄段	0~19岁	20~39岁	40~59岁	≥60岁
0~19岁	-	-	-	-
20~39岁	0.679	-	-	-
40~59岁	0.000	0.000	-	-
≥60岁	0.000	0.000	0.049	-

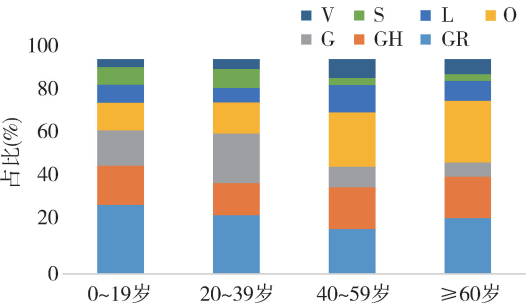


图2 各分支在各年龄段的占比分布

不同分支不会使男性、女性感染 SARS – CoV – 2 存在差异。另有研究显示造成性别感染的差异可能是由于宿主原因。

综上所述, SARS – CoV – 2 具有高传播性和突变性, 追溯病毒的起源还需更多的全基因组测序数据的支持。G 系列分支成为全球流行株除了探究病毒本身的特性外, 还需结合不同政策及人口流动等原因综合分析。SARS – CoV – 2 各分支具有一定的人群偏好, 病毒不同的突变位点可能与老年人群的身体机能相适应, 进而使老年群体易感。这为研究老年群体易感染 SARS – CoV – 2 提供了一种新思路, 为探究 SARS – CoV – 2 的致病机制提供了思路。

参考文献

- 1 Wu A, Peng Y, Huang B, *et al.* Genome composition and divergence of the novel coronavirus (2019 – nCoV) originating in China [J]. *Cell Host Microb*, 2020, 27(3): 325 – 328
- 2 Zhu N, Zhang DY, Wang WL, *et al.* A novel coronavirus from patients with pneumonia in China, 2019 [J]. *New Eng J Med*, 2020, 382(8): 727 – 733
- 3 Wu F, Zhao S, Yu B, *et al.* A new coronavirus associated with human respiratory disease in China [J]. *Nature*, 2020, 579 (7798): 1 – 8
- 4 Hamming I, Timens W, Bulthuis MLC, *et al.* Tissue distribution of ACE2 protein, the functional receptor for SARS coronavirus. A first step in understanding SARS pathogenesis [J]. *J Pathol*, 2004, 203 (2): 631 – 637
- 5 Munster VJ, Koopmans M, Doremalen NV, *et al.* A novel coronavirus emerging in China—key questions for impact assessment [J]. *New Eng J Med*, 2020, 382(8): 1 – 3
- 6 Chan JFW, Yuan S, Kok KH, *et al.* A familial cluster of pneumonia associated with the 2019 novel coronavirus indicating person – to – person transmission; a study of a family cluster [J]. *Lancet*, 2020, 395(10223): 514 – 523

- 7 Adegboye OA, Adegkunle AI, Gayawan E. Early transmission dynamics of 7 Novel coronavirus (COVID – 19) in Nigeria [J]. *Int J Environ Res Public Health*, 2020, 17(3054): 1 – 10
- 8 Yu WB, Tang GD, Zhang L, *et al.* Corlett. Decoding the evolution and transmissions of the novel pneumonia coronavirus (SARS – CoV – 2/HCoV – 19) using whole genomic data [J]. *Zoological Res*, 2020, 41(3): 247 – 257
- 9 Lu R, Zhao X, Li J, *et al.* Genomic characterisation and epidemiology of 2019 novel coronavirus: implications for virus origins and receptor binding [J]. *Lancet*, 2020, 395(10224): 565 – 574
- 10 Ceraolo C, Giorgi FM. Genomic variance of the 2019 – nCoV coronavirus [J]. *J Med Virol*, 2020, 92(5): 522 – 528
- 11 Tang X, Wu C, Li X, *et al.* On the origin and continuing evolution of SARS – CoV – 2 [J]. *Nat Sci Rev*, 2020, 7(6): 1012 – 1023
- 12 Eaaswarkhanth M, Madhoun AA, Al – Mulla F. Could the D614G substitution in the SARS – CoV – 2 spike (S) protein be associated with higher COVID – 19 mortality? [J]. *Int J Infect Dis*, 2020, 96 (1): 459 – 460
- 13 Zhou F, Yu T, Du R, *et al.* Clinical course and risk factors for mortality of adult inpatients with COVID – 19 in Wuhan, China: a retrospective cohort study [J]. *Lancet*, 2020, 395(1): 1054 – 1062
- 14 Cristian IP, Simina S, Lee S. The role of vitamin D in the prevention of coronavirus disease 2019 infection and mortality [J]. *Aging Clin Exp Res*, 2020, 32(7): 1195 – 1198
- 15 Uhler C, Shivashankar GV. Mechano – genomic regulation of coronaviruses and its interplay with ageing [J]. *Nat Rev Mol Cell Biol*, 2020, 21(1): 247 – 248
- 16 Huang C, Wang Y, Li X, *et al.* Clinical features of patients infected with 2019 novel coronavirus in Wuhan, China [J]. *Lancet*, 2020, 395(10223): 497 – 506
- 17 Hou W, Zhang W, Jin R, *et al.* Risk factors for disease progression in hospitalized patients with COVID – 19: a retrospective cohort study [J]. *Infectious Diseases*, 2020, 52(4): 1 – 8

(收稿日期: 2020 – 08 – 02)

(修回日期: 2021 – 01 – 19)

(上接第 40 页)

- 17 Zhou Z, Tang L, Wang L, *et al.* Flot2 correlates to poor outcome and promotes proliferation and metastasis of colorectal cancer [J]. *Int J Clin Exp Pathol*, 2016, 9(5): 5299 – 5305
- 18 Li T, Cao C, Xiong Q, *et al.* FLOT2 overexpression is associated with the progression and prognosis of human colorectal cancer [J]. *Oncol Lett*, 2019, 17(3): 2802 – 2808
- 19 Ji H, Greening DW, Barnes TW, *et al.* Proteome profiling of exosomes derived from human primary and metastatic colorectal cancer cells reveal differential expression of key metastatic factors and signal transduction components [J]. *Proteomics*, 2013, 13 (10 – 11): 1672 – 1686
- 20 Xie G, Li J, Chen J, *et al.* Knockdown of flotillin – 2 impairs the proliferation of breast cancer cells through modulation of Akt/FOXO

signaling [J]. *Oncol Rep*, 2015, 33(5): 2285 – 2290

- 21 Berger T, Ueda T, Arpaia E, *et al.* Flotillin – 2 deficiency leads to reduced lung metastases in a mouse breast cancer model [J]. *Oncogene*, 2013, 32(41): 4989 – 4994
- 22 Liu W, Liu X, Wang L, *et al.* PLCD3, a flotillin2 – interacting protein, is involved in proliferation, migration and invasion of nasopharyngeal carcinoma cells [J]. *Oncol Rep*, 2018, 39(1): 45 – 52
- 23 Zhao L, Lin L, Pan C, *et al.* Flotillin – 2 promotes nasopharyngeal carcinoma metastasis and is necessary for the epithelial – mesenchymal transition induced by transforming growth factor – beta [J]. *Oncotarget*, 2015, 6(12): 9781 – 9793

(收稿日期: 2020 – 11 – 03)

(修回日期: 2020 – 11 – 23)