

· 临床决策参考 ·

不同新型冠状病毒变异株感染的 COVID-19 潜伏期研究

吴侯, 刘民*



扫描二维码
查看原文

【摘要】 从新型冠状病毒肺炎 (COVID-19) 疫情初始至今, COVID-19 的病原体新型冠状病毒 (SARS-CoV-2) 不断进化和变异, 产生传播力和毒力变化的变异株, 如 Alpha (B.1.1.7)、Beta (B.1.351)、Gamma (P.1)、Delta (B.1.617.2) 以及 Omicron (B.1.1.529) 变异株。深入研究不同变异株感染所致的 COVID-19 潜伏期有助于追溯传染源, 确定密切接触者的留验、检疫和医学观察期限, 为及时调整 COVID-19 疫情防控措施提供依据。本文主要综述了国内外感染 SARS-CoV-2 野生株和不同变异株的 COVID-19 潜伏期的相关研究, 研究发现, 感染 SARS-CoV-2 野生株的潜伏期在 4~8 d, 中位潜伏期约为 5.5 d。感染 Beta、Gamma 变异株的潜伏期与野生株基本类似, 约为 5 d。感染 Alpha、Delta 和 Omicron 变异株的潜伏期则低于其他毒株, 分别为 4 d、4 d 和 3 d。

【关键词】 新型冠状病毒肺炎; 新型冠状病毒; 变异株; 传染病潜伏期; 流行病学; 综述

【中图分类号】 R 563.12 **【文献标识码】** A DOI: 10.12114/j.issn.1007-9572.2022.0078

吴侯, 刘民. 不同新型冠状病毒变异株感染的 COVID-19 潜伏期研究 [J]. 中国全科医学, 2022, 25 (11): 1309-1313, 1319. [www.chinagp.net]

WU Y, LIU M. The incubation period of COVID-19 caused by different SARS-CoV-2 variants [J]. Chinese General Practice, 2022, 25 (11): 1309-1313, 1319.

The Incubation Period of COVID-19 Caused by Different SARS-CoV-2 Variants WU Yu, LIU Min*

Department of Epidemiology and Biostatistics, School of Public Health, Peking University, Beijing 100191, China

*Corresponding author: LIU Min, Professor, Doctoral supervisor; E-mail: liumin@bjmu.edu.cn

【Abstract】 Since the beginning of the COVID-19 epidemic, the pathogen of COVID-19, SARS-CoV-2, has evolved and mutated continuously, producing variants with different enhanced transmission and virulence, such as Alpha (B.1.1.7), Beta (B.1.351), Gamma (P.1), Delta (B.1.617.2) and Omicron (B.1.1.529). An intensive study of the incubation period of COVID-19 caused by different SARS-CoV-2 variants will contribute to tracing the origin of COVID-19, determining the detention, quarantine and isolation time of close contacts, and timely improving measures for containing COVID-19. We reviewed the major studies on the incubation period of COVID-19 caused by wild-type strains and different variants of SARS-CoV-2, which estimated that the incubation period of COVID-19 caused by wild-type SARS-CoV-2 strains was 4~8 (median 5.5) days. And that for COVID-19 caused by Beta or Gamma variant was generally similar to that by wild-type strains, about 5 days. The incubation period of COVID-19 caused by Alpha, Delta and Omicron variants was shorter than that of other strains, which was 4, 4 and 3 days, respectively.

【Key words】 COVID-19; SARS-CoV-2; Variants; Infectious disease incubation period; Epidemiology; Review

新型冠状病毒肺炎 (COVID-19) 是由新型冠状病毒 (SARS-CoV-2) 引起的一种严重急性呼吸综合征。根据世界卫生组织 (WHO) 报道, 截至 2022-02-04, 全球共有 386 548 962 例 COVID-19 确诊病例, 包括 5 705 754 例死亡病例^[1]。从疫情初始至今, COVID-19 的病原体 SARS-CoV-2 不断进化和变异, 产生传播力和

基金项目: 国家自然科学基金资助项目 (71934002); 国家科技部科技创新 2030—重大项目 (2021ZD0114101; 2021ZD0114104; 2021ZD0114105)

100191 北京市, 北京大学公共卫生学院流行病与卫生统计学系

*通信作者: 刘民, 教授, 博士生导师;

E-mail: liumin@bjmu.edu.cn

本文数字出版日期: 2022-02-15

本文要点:

(1) 本研究首次对国内外感染新型冠状病毒 (SARS-CoV-2) 野生株和不同变异株 (Alpha、Beta、Gamma、Delta 和 Omicron) 潜伏期的相关研究进行了综述, 首次将 SARS-CoV-2 不同变异株与野生株感染的潜伏期进行了比较, 为追溯传染源, 确定密切接触者的留验、检疫和医学观察期限提供了参考。

(2) 由于研究对象、数据来源、估计方法的不同, 不同研究对 COVID-19 潜伏期的估计结果可能存在差异。有关感染 Alpha、Beta 和 Gamma 变异株患者的潜伏期研究较少, 因此得到的结果尚需更多研究支持。

毒力变化的变异株,如 Alpha (B.1.1.7)、Beta (B.1.351)、Gamma (P.1)、Delta (B.1.617.2) 以及 Omicron (B.1.1.529) 变异株^[2]。这对全球 COVID-19 疫情防控提出了新的挑战。

在传染病流行期间,其控制措施的有效性取决于几个关键的流行病学参数,如间隔时间和潜伏期。潜伏期是指人体感染病原体至出现临床症状前的时间,通常用最短潜伏期、最长潜伏期和平均潜伏期表示。理论上,如果观察到人际传播的平均间隔时间比平均潜伏期短,这表明在感染者出现症状之前可能已经发生了大范围传播。症状出现前的传播可能会降低因症状出现而采取的控制措施的有效性,例如隔离、接触者追踪和要求出现症状的患者佩戴口罩^[3]。深入研究 COVID-19 的潜伏期有助于追溯传染源,确定密切接触者的留验、检疫和医学观察期限^[4],为及时调整 COVID-19 疫情防控措施提供依据。本文检索了 PubMed、Web of Science、EMBASE、The Cochrane Library 数据库中截至 2022 年 1 月发表的有关文献,综述了国内外感染 SARS-CoV-2 野生株和不同变异株潜伏期的相关研究,旨在为 COVID-19 的科学防控提供参考。

1 原始株 / 野生株潜伏期

SARS-CoV-2 为带有包膜的圆形或椭圆形的 β 属冠状病毒,基因测序显示 SARS-CoV-2 的基因组包括两个侧翼非翻译区 (5'-UTR 及 3'-UTR) 和一个编码多蛋白的长开放阅读框 (ORF)。5'-ORF (ORF1a/b) 编码形成 16 种非结构蛋白 (nsp1-16),3'-ORF 编码辅助蛋白和结构蛋白。结构蛋白包括 4 种:刺突蛋白 S、包膜蛋白 E、基质蛋白 M 和核衣壳蛋白 N。刺突蛋白 S 由 S1 和 S2 亚基组成,可以识别宿主细胞的受体血管紧张素转化酶 2 (ACE2) 并与之结合,介导病毒向宿主细胞渗透^[5]。SARS-CoV-2 的传播效率很高,根据早期病例确定的基本再生数 (R_0) 为 2.2~2.5^[6-7]。SARS-CoV-2 的传染性开始于症状出现前 2~3 d,症状出现前 1 d 左右达到高峰,并在症状出现后 7 d 内迅速下降^[8]。

钟南山院士团队早期研究提取了截至 2020-01-29 中国 21 个省、5 个自治区和 4 个直辖市的 552 家医院,共包含 1 099 例经实验室确诊的 COVID-19 患者的数据,其中 3.5% 为医务人员,1.9% 有野生动物接触史;483 例患者 (43.9%) 为武汉居民;患者中位潜伏期为 4 (2, 7) d^[7]。

LI 等^[9]研究纳入了截至 2020-01-22 报告的 425 例感染 SARS-CoV-2 的患者,分析了 3 个时间段的病例特征:第一个时间段是 2020-01-01 (华南海鲜批发市场关闭日) 之前发病的患者;第二个时间段是 2020 年 1 月 1—11 日 (向武汉提供 RT-PCR 试剂之日) 发病的患者;第三个时间段是 2020-01-12 之后发病的患者;

发病较早的患者年龄较小,男性占比较高,并且接触过华南海鲜批发市场的可能性更大;第一阶段有 55% 的病例与华南海鲜批发市场有关,而第二、三阶段中仅有 8.6% 的病例与华南海鲜批发市场有关;感染者中医护人员占比在三个阶段逐渐增加;通过对数正态分布拟合得到平均潜伏期为 5.2 d [95%CI (4.1 d, 7.0 d)],第 95 个百分位数为 12.5 d,平均系列间隔为 7.5 d。

余宏杰教授团队^[10]收集了 2020-01-19 至 2020-02-17 来自 30 个省份包括 8 579 例患者的数据,根据 SARS-CoV-2 潜伏期接近对数正态分布估计平均潜伏期为 5.2 d [95%CI (1.8 d, 12.4 d)],第 95 个百分位数为 10.5 d;在敏感性分析中分别使用 Gamma 分布和 Weibull 分布对潜伏期进行拟合,结果显示 SARS-CoV-2 平均潜伏期均为 5.2 d。另一项研究发现,SARS-CoV-2 潜伏期显示出明显的偏态分布,因此最佳拟合分布是 Weibull 分布,平均潜伏期为 6.4 d,中位潜伏期为 5.7 (3.2, 8.8) d^[11]。BACKER 等^[12]对在暴发初期已确诊为 COVID-19 的 88 例武汉旅行者进行分析发现,Weibull 分布提供了对数据的最佳拟合,平均潜伏期为 6.4 d [95%CI (5.6 d, 7.7 d)],中位潜伏期为 6.4 (2.1, 11.1) d。使用 Gamma 分布对数据进行拟合范围相似,平均潜伏期为 6.5 d [95%CI (5.6 d, 7.9 d)],中位潜伏期 6.1 (2.4, 12.5) d。尽管对数正态分布对数据的拟合最差,平均潜伏期为 6.8 d [95%CI (5.7 d, 8.8 d)],中位潜伏期为 6.1 (2.4, 15.5) d,但可能与保守的隔离期选择相关。

LAUER 等^[13]研究利用截至 2020-02-24 在湖北省以外发现的 181 例 SARS-CoV-2 感染者的数据,利用加速失效时间模型对 COVID-19 的潜伏期进行了估计,假设潜伏期符合对数正态分布,则 COVID-19 的中位潜伏期为 5.1 d [95%CI (4.5 d, 5.8 d)];约 2.5% 的感染者在暴露后 2.2 d [95%CI (1.8 d, 2.9 d)] 内出现症状,而 97.5% 的感染者会在 11.5 d [95%CI (8.2 d, 15.6 d)] 内出现症状,平均潜伏期为 5.5 d;中国大陆地区病例 (73 例) 和中国大陆以外地区病例 (108 例) 的中位潜伏期分别为 4.8 d [95%CI (2.5 d, 9.2 d)] 和 5.5 d [95%CI (2.1 d, 14.7 d)]。湖北省的一项研究同样使用参数加速失效时间模型估计潜伏期,Weibull 分布提供了对数据的最佳拟合,结果显示平均潜伏期为 5.4 d [95%CI (4.8 d, 6.0 d)],第 2.5 百分位数和第 97.5 百分位数分别为 1 d 和 15 d^[14]。

印度的一项研究显示,SARS-CoV-2 中位潜伏期和平均潜伏期的最佳拟合为正态分布,平均潜伏期为 6.93 d [95%CI (6.11 d, 7.75 d)],中位潜伏期也为 6.93 d;其次为 Weibull 分布,平均潜伏期为 8.2 d [95%CI (7.0 d, 9.3 d)],中位潜伏期为 5.7 d^[15]。

德国一项研究分析了2020年1—2月的一起聚集性疫情,本次疫情的零号病例是一名因工作原因访问德国的中国公民,并且疫情传播了四代,中位潜伏期为4.0(2.3, 4.3)d,短于中国研究中的中位潜伏期^[16]。由于这一传播链是在商业公司中传播的,并且通过电子日历对相关事件进行了记录,因此对相关人员的密切监测可能导致了前驱症状的敏感报告。

2 Alpha (B.1.1.7) 变异株潜伏期

2020年11月,Alpha变异株首次在英国肯特9月的一份样本中被检测到,并于2020年12月席卷英国^[17],2021年4月成为在美国占主导地位的病毒株,并在世界范围内迅速成为主要病毒株。该变异株属于SARS-CoV-2的B.1.1.7谱系,共有17个突变,其中刺突S蛋白上有9个突变:Δ69/70、Δ144、N501Y、A570D、D614G、P681H、T716I、S982A、D1118H,同时也可能合并E484K、S494P和K1191N^[18]。B.1.1.7不仅比已有的SARS-CoV-2变种更具传染性,还可能导致更严重的疾病^[19]。2020年12月,WHO病毒进化技术指导组将其列为第一个正在调查的变异株(variant under investigation, VUI),后来进一步归类为关切变异株(variants of concern, VOC),记录为VOC-202012/01^[2, 20]。该变异株也被称为20I/501Y.V1(即早先的20B/501Y.V1)或501Y.V1。

法国一项研究纳入了6374例感染Alpha变异株的患者,结果发现Alpha变异株的平均潜伏期和中位潜伏期均为5.0(3.0, 7.0)d^[21]。HOMMA等^[22]在日本进行的一项研究纳入了2021年3月入院的30例感染Alpha变异株的患者以及在2020-03-01至2021-01-31期间入院的42例感染其他病毒株的患者,结果发现感染Alpha变异株的30例患者平均年龄为32.4岁,平均(中位)潜伏期为3.5(3.0)d,其中28例是在“3C环境(拥挤场所、密切接触的环境以及通风不良的密闭空间)”中感染的;感染其他病毒株的42例患者平均年龄为56.2岁,平均(中位)潜伏期为5.7(5.0)d,其中20例是在“3C环境”中感染的,另外22例是在工作场所或家庭中感染的;在“3C环境”感染的患者中,Alpha变异株的潜伏期是其他病毒株的0.63倍[95%CI(0.504, 0.797)],在调整了年龄和性别后,Alpha变异株在“3C环境”下的潜伏期是其他病毒株的0.62倍[95%CI(0.47, 0.82)]。

3 Beta (B.1.351) 和 Gamma (P.1) 变异株潜伏期

Beta变异株包括B.1.351及其分支B.1.351.2和B.1.351.3,又称20H/501Y.V2,最早于2020年12月在南非2020年5月收集的一份样本中被检测到,并在几周内成为东开普省、西开普省和夸祖鲁-纳塔尔省的主导变异株^[23]。B.1.351变异株的刺突S蛋白上具备8

个突变或位点缺失:D80A、D215G、Δ241/242/243、K417N、E484K、N501Y、D614G和A701V。N501Y和D614G突变以及合并受体结合域(receptor-binding domain, RBD)上的K417N、E484K突变均可改变RBD构象,增加与ACE2受体亲和力,增强传染性^[18, 23]。2020-12-18,WHO病毒进化技术指导组将其与Alpha变异株同时列为VOC^[2]。

2021年1月初日本宣布发现巴西SARS-CoV-2变异株,在返回日本的4名旅行者中发现了P.1病毒株^[24]。P.1变异株又称20J/501Y.V3,是B.1.1.28谱系的一个分支,最早于2020年12月在巴西玛瑙斯市出现,至2021年1月中旬造成整个城市疫情的大规模暴发,约有85.4%病例感染P.1病毒株。该变异株的刺突S蛋白上存在11个突变,除D614G外,还包括RBD中的K417T、E484K和N501Y,N端结构域(N-Terminal RNA-binding domain, NTD)中的L18F、T20N、P26S、D138Y和R190S,以及靠近Furin裂解位点的H655Y。2021-01-11,WHO病毒进化技术指导组将其列为VOC^[2]。有证据表明,P.1病毒株中的某些突变可能会影响其传播力和抗原谱,还可能会影响通过先前的自然感染或通过疫苗接种产生的抗体识别和中和病毒的能力^[24]。

2020年1月中旬,法国报告了2例确诊感染B.1.351变异株的COVID-19患者,均参加过2020年12月中旬在莫桑比克举行的一次聚会^[25]。SARS-CoV-2变异株聚集性疫情调查组确定了感染Beta变异株的5例输入病例,涉及14条传播链,共涉及36例患者,其中10例有症状的患者的潜伏期可以确定:中位潜伏期为4.5(2, 7)d,与野生株的潜伏期[4(2, 7)d^[7], 5.1(4.5, 5.8)d^[13]]基本一致。法国一项研究^[21]纳入了2021-05-23至2021-08-13招募的SARS-CoV-2感染者,其中6374例感染Alpha变异株,528例感染Beta/Gamma变异株;结果发现,Beta/Gamma的平均潜伏期为5.1d,中位潜伏期为5(3, 7)d,与Alpha变异株接近(5.0d)。

4 Delta (B.1.617.2) 变异株潜伏期

印度在2021年3月后出现第二波COVID-19疫情,2个月内新增了约0.36%印度人口的感染者,仅在2021年5月印度就新增902余万例COVID-19患者,是自2019年疫情以来各国疫情最严重的一个月^[26],Delta(B.1.617.2)变异株在印度第二波COVID-19疫情中占主要优势。B.1.617变异株,包括B.1.617.1、B.1.617.2和B.1.617.3,其刺突S蛋白上特征突变有:L452R、D614G、P681R,可伴随E484Q、Q107H、T19R、T478K、D950N、Δ157/158。而B.1.617.2(关键突变:L452R、T478K和P681R)迅速成为印度甚至全球最主要的流行变异株。印度于2020年10月发现Delta变异株,此后该变异株在全球多个国家流行。2021-04-04,WHO

病毒进化技术指导组将其列为关注变异株 (variants of interest, VOI), 2021-05-11 进一步归类为 VOC^[2, 27]。

ZHANG 等^[28] 分析了广东省 24 起聚集性疫情中 Delta 变异株感染者的流行病学特征, 发现 Delta 变异株的平均潜伏期为 4.4 d, 平均代际间隔为 2.9 d, 平均系列间隔为 2.3 d, 均明显短于野生株。WANG 等^[29] 的研究纳入了 2021-05-21 至 2021-06-18 广东省 7 代传播的 159 例 Delta 变异株感染病例, 结果发现, Delta 变异株的中位潜伏期 (4.0 d) 明显短于野生株 (6.0 d, $P<0.001$); 感染 Delta 变异株的非重症患者的中位潜伏期 (4.0 d) 明显短于野生株 (7.0 d, $P<0.001$)。

卓家同^[30] 对野生株引发的 COVID-19 疫情 (大连 2020-12-15 俄罗斯籍货轮冷链物品搬运引发的 COVID-19 疫情) 和 Delta 变异株引发的 COVID-19 疫情 (2021-05-20 及 2021-06-23 广州涉外相关 COVID-19 疫情) 进行了比较, 发现广州涉外输入关联本土疫情中 Delta 变异株第一代潜伏期为 4 d, 第二代潜伏期为 5~6 d, 第三代和第四代潜伏期均为 10 d, Delta 变异株潜伏期随着代数传递而逐渐延长; 野生株第一代潜伏期为 9 d, 第二代潜伏期为 4 d, 第三代潜伏期为 6 d, 第四代潜伏期为 10 d; 野生株第一代潜伏期 (9 d) 明显长于 Delta 变异株 (4 d), 且二代之后也随着代数传递而逐渐延长。

法国的一项研究^[21] 纳入了 2021-05-23 至 2021-08-13 招募的 SARS-CoV-2 感染者, 包括 1 540 例非 VOC 感染者和 7 553 例 VOC 感染者, VOC 感染者中 6 374 例感染 Alpha 变异株, 528 例感染 Beta/Gamma 变异株, 651 例感染 Delta 变异株; 结果发现, Delta 变异株的平均潜伏期为 4.3 d、中位潜伏期为 4 (3, 5) d, 非 Delta 变异株的平均潜伏期为 5.0 d、中位潜伏期为 5 (3, 7) d。

5 Omicron (B.1.1.529) 变异株

南非于 2021-11-24 首次发现并向 WHO 报告了 Omicron 感染病例^[2], 此后该变异株迅速成为南非主要流行变异株, 并传播至全球多个国家 (如博茨瓦纳、以色列、比利时、英国、德国等)。研究人员对来自博茨瓦纳的 Omicron 变异株感染病例进行基因组测序发现, 该变异株的刺突蛋白 S 有 30 多种突变, 包括 A67V、T95I、Δ211/L212I、G339D 等突变。Omicron 的突变与 Delta 和 Alpha 变异株有多处重合, 并且与传染性增强和逃避感染阻断抗体的能力有关。2021-11-24, WHO 病毒进化技术指导组将其列为 VOI, 2021-11-26 进一步归类为 VOC^[2]。

美国疾病预防控制中心 (CDC) 报告了一起 Omicron 家庭聚集性疫情, 该起疫情中共 6 名家庭成员感染 Omicron 变异株, 其中 1 名家庭成员曾在尼日利亚

参加了国际会议^[31]。报告指出感染了 Omicron 变异株的 6 名家庭成员中, 只有 1 名完成疫苗接种, 并且其中 5 名包括到访尼日利亚的 48 岁男性曾在 2020 年确诊 COVID-19。6 例患者感染 Omicron 变异株后均表现出轻微症状, 并且 Omicron 变异株的潜伏期仅约为 72 h^[31]。

2021-12-17 挪威奥斯陆市政府和奥斯陆大学发布了此前发生在奥斯陆圣诞派对上的 Omicron “超级传播事件” 的调查报告^[32]: 2021 年 11 月末在奥斯陆举行的一个 100 余人参加的圣诞派对中, 有多人感染 Omicron 变异株, 其中包括 1 名近期到访南部非洲的人; 报告指出, 在 111 例受访者中, 66 例 (59%) 为确诊 Omicron 变异株感染病例, 15 例 (14%) 为疑似 Omicron 变异株感染病例 (仅 PCR 阳性), 且在感染者中, 98% 已经完全接种 COVID-19 疫苗, 感染者中位年龄为 36 岁。假设高危暴露发生在本次圣诞派对期间, 对于有症状的病例, Omicron 变异株的潜伏期为 0~8 d, 中位潜伏期为 3 d, 短于 Delta 和其他流行的非 Delta 变异株 (中位潜伏期分别为 4.3 d 和 5.0 d)。

韩国一项研究纳入了 2021-11-24 至 2021-12-10 发现的 80 例 Omicron 变异株阳性患者, 其中 66 例报告与国际旅行无关; Omicron 变异株阳性患者中, 大多数症状轻微, 27.5% (22/80) 无症状, 在 6.1 d 的平均观察期内未出现重症或死亡患者, 预计潜伏期为 4.2 (2.0~8.0) d^[33]。

综上所述, 从 COVID-19 疫情初始至今, SARS-CoV-2 重要的位点不断进化和变异, 在全球形成了多种变异株。尽管目前 Alpha、Beta、Gamma 等变异株仅在东南亚、南美洲、非洲等少数国家流行, 但 Delta 变异株已成为全球优势毒株, Omicron 变异株也传播至全球多个国家。明确不同变异株的潜伏期是确定隔离期的关键因素。既往研究估计的 SARS-CoV-2 野生株的潜伏期为 4~7 d, 中位潜伏期约为 5.36 d。Beta、Gamma 变异株的潜伏期与野生株基本类似, 约为 5 d。Alpha、Delta 和 Omicron 变异株的潜伏期则显著低于其他毒株, 分别为 4 d、4 d 和 3 d, 见表 1。

表 1 感染 SARS-CoV-2 不同病毒株的患者平均潜伏期和中位潜伏期
Table 1 Average and median incubation periods of COVID-19 caused by different strains of SARS-CoV-2

菌株	编号	平均潜伏期 (d)		中位潜伏期 (d)	
		均值	范围	均值	范围
野生株	-	5.94	5.2 ^[9, 10] ~6.93 ^[15]	5.36	4.0 ^[7, 16] ~6.93 ^[15]
Alpha 变异株	B.1.1.7	4.27	3.53 ^[22] ~5.0 ^[21]	4.0	3.0 ^[22] ~5.0 ^[21]
Beta 变异株	B.1.351	5.1 ^[21]	-	4.8	4.5 ^[25] ~5.0 ^[21]
Gamma 变异株	P.1	5.1 ^[21]	-	5.0 ^[21]	-
Delta 变异株	B.1.617.2	4.23	4.0 ^[30] ~4.4 ^[28]	4.0	4.0 ^[29] ~4.0 ^[21]
Omicron 变异株	B.1.1.529	3.6	3.0 ^[31] ~4.2 ^[33]	3.0 ^[32]	-

注: - 表示无相关数据

由于研究对象、数据来源、估计方法的不同,不同研究对 COVID-19 潜伏期的估计结果可能存在差异,但潜伏期的判定依然是追溯传染源,确定密切接触者的留验、检疫和医学观察期限的依据,对其进行研究具有重要的公共卫生学意义。

作者贡献:吴侯负责文献查询、数据收集和论文起草;刘民对研究命题的提出、设计,负责最终版本修订,对论文负责。

本文无利益冲突。

参考文献

- [1] WHO. Coronavirus (COVID-19) Dashboard [EB/OL]. [2022-02-05]. <https://covid19.who.int/>.
- [2] WHO. Tracking SARS-CoV-2 variants [EB/OL]. (2021-12-06) [2022-02-06]. <https://www.who.int/en/activities/tracking-SARS-CoV-2-variants/>.
- [3] HE X, LAU E H Y, WU P, et al. Temporal dynamics in viral shedding and transmissibility of COVID-19 [J]. Nat Med, 2020, 26 (5): 672-675. DOI: 10.1038/s41591-020-0869-5.
- [4] 万时雨,刘珏,刘民.新型冠状病毒肺炎潜伏期的研究进展[J]. 科学通报, 2021, 66 (15): 1802-1811.
WAN S Y, LIU J, LIU M. Progress on the incubation period of COVID-19 [J]. Chinese Science Bulletin, 2021, 66 (15): 1802-1811.
- [5] CHAN J F, KOK K H, ZHU Z, et al. Genomic characterization of the 2019 novel human-pathogenic coronavirus isolated from a patient with atypical pneumonia after visiting Wuhan [J]. Emerg Microbes Infect, 2020, 9 (1): 221-236. DOI: 10.1080/22221751.2020.1719902.
- [6] WU J T, LEUNG K, LEUNG G M. Nowcasting and forecasting the potential domestic and international spread of the 2019-nCoV outbreak originating in Wuhan, China: a modelling study [J]. Lancet, 2020, 395 (10225): 689-697. DOI: 10.1016/S0140-6736 (20) 30260-9.
- [7] GUAN W J, NI Z Y, HU Y, et al. Clinical characteristics of coronavirus disease 2019 in China [J]. N Engl J Med, 2020, 382 (18): 1708-1720. DOI: 10.1056/nejmoa2002032.
- [8] MEYEROWITZ E A, RICHTERMAN A, GANDHI R T, et al. Transmission of SARS-CoV-2: a review of viral, host, and environmental factors [J]. Ann Intern Med, 2021, 174 (1): 69-79. DOI: 10.7326/M20-5008.
- [9] LI Q, GUAN X H, WU P, et al. Early transmission dynamics in Wuhan, China, of novel coronavirus-infected pneumonia [J]. N Engl J Med, 2020, 382 (13): 1199-1207. DOI: 10.1056/NEJMoa2001316.
- [10] ZHANG J J, LITVINOVA M, WANG W, et al. Evolving epidemiology and transmission dynamics of coronavirus disease 2019 outside Hubei Province, China: a descriptive and modelling study [J]. Lancet Infect Dis, 2020, 20 (7): 793-802. DOI: 10.1016/S1473-3099 (20) 30230-9.
- [11] HU S X, WANG W, WANG Y, et al. Infectivity, susceptibility, and risk factors associated with SARS-CoV-2 transmission under intensive contact tracing in Hunan, China [J]. Nat Commun, 2021, 12 (1): 1533. DOI: 10.1038/s41467-021-21710-6.
- [12] BACKER J A, KLINKENBERG D, WALLINGA J. Incubation period of 2019 novel coronavirus (2019-nCoV) infections among travellers from Wuhan, China, 20 - 28 January 2020 [J]. Eurosurveillance, 2020, 25 (5): 2000062. DOI: 10.2807/1560-7917.es.2020.25.5.2000062.
- [13] LAUER S A, GRANTZ K H, BI Q F, et al. The incubation period of coronavirus disease 2019 (COVID-19) from publicly reported confirmed cases: estimation and application [J]. Ann Intern Med, 2020, 172 (9): 577-582. DOI: 10.7326/M20-0504.
- [14] YANG L, DAI J Y, ZHAO J, et al. Estimation of incubation period and serial interval of COVID-19: analysis of 178 cases and 131 transmission chains in Hubei Province, China [J]. Epidemiol Infect, 2020, 148: e117. DOI: 10.1017/S0950268820001338.
- [15] PATRIKAR S R, KOTWAL A, BHATTI V K, et al. Incubation period and reproduction number for novel coronavirus 2019 (COVID-19) infections in India [J]. Asia Pac J Public Health, 2020, 32 (8): 458-460. DOI: 10.1177/1010539520956427.
- [16] BÖHMER M M, BUCHHOLZ U, CORMAN V M, et al. Investigation of a COVID-19 outbreak in Germany resulting from a single travel-associated primary case: a case series [J]. Lancet Infect Dis, 2020, 20 (8): 920-928. DOI: 10.1016/S1473-3099 (20) 30314-5.
- [17] Public Health England. Investigation of SARS-CoV-2 variants of concern: technical briefings [EB/OL]. (2021-12-17) [2022-02-06]. <https://www.gov.uk/government/publications/investigation-of-novel-sars-cov-2-variant-variant-of-concern-20201201>.
- [18] 穆雪纯,李丽,王凌航.新型冠状病毒流行变异株的分型及研究进展[J]. 国际病毒学杂志, 2021, 28 (4): 336-340. DOI: 10.3760/cma.j.issn.1673-4092.2021.04.018.
MU X C, LI L, WANG L H. Classifications and research progress on prevalent SARS-CoV-2 variants [J]. Int J Virol, 2021, 28 (4): 336-340. DOI: 10.3760/cma.j.issn.1673-4092.2021.04.018.
- [19] 沈佳莹,林剑生,曹广文.新型冠状病毒的变异株进展:起源、变异动力与防控措施[J]. 上海预防医学, 2022, 34 (1): 81-86. DOI: 10.19428/j.cnki.sjpm.2022.21039.
SHEN J Y, LIN J S, CAO G W. SARS-CoV-2 variants: origin, drivers and prevention measures [J]. Shanghai Journal of Preventive Medicine, 2022, 34 (1): 81-86. DOI: 10.19428/j.cnki.sjpm.2022.21039.
- [20] WHO. COVID-19 - Global [EB/OL]. (2020-12-31) [2022-02-06]. <https://www.who.int/emergencies/disease-outbreak-news/item/2020-DON305>.
- [21] GRANT R, CHARMET T, SCHAEFFER L, et al. Impact of SARS-CoV-2 Delta variant on incubation, transmission settings and vaccine effectiveness: results from a nationwide case-control study in France [J]. Lancet Reg Health Eur, 2022, 13: 100278. DOI: 10.1016/j.lanepe.2021.100278.
- [22] HOMMA Y, KATSUTA T, OKA H, et al. The incubation period of the SARS-CoV-2 B.1.1.7 variant is shorter than that of other strains [J]. J Infect, 2021, 83 (2): e15-17. DOI: 10.1016/j.jinf.2021.06.011.

- clinically important differences in Japanese cedar/cypress pollinosis patients [J]. *Allergol Int*, 2013, 62 (4): 487-493. DOI: 10.2332/allergolint.13-OA-0570.
- [25] PFAAR O, DEMOLY P, VAN WIJK R G, et al. Recommendations for the standardization of clinical outcomes used in allergen immunotherapy trials for allergic rhinoconjunctivitis: an EAACI Position Paper [J]. *Allergy*, 2014, 69 (7): 854-867. DOI: 10.1111/all.12383.
- [26] FONSECA J A, NOGUEIRA S L, MORAIS-ALMEID M, et al. Validation of a questionnaire (CARAT10) to assess rhinitis and asthma in patients with asthma [J]. *Allergy*, 2010, 65 (8): 1042-1048. DOI: 10.1111/j.1398-9995.2009.02310.x.
- [27] LINHARES DV B R, DA FONSECA J A L, BORREGO L M, et al. Validation of Control of Allergic Rhinitis and Asthma Test for Children (CARATKids) —— a prospective multicenter study [J]. *Pediatr Allergy Immunol*, 2014, 25 (2): 173-179. DOI: 10.1111/pai.12218.
- [28] SCHATZ M, MELTZER E O, NATHAN R, et al. Psychometric validation of the Rhinitis Control Assessment Test: a brief patient-completed instrument for evaluating rhinitis symptom control [J]. *Ann Allergy Asthma Immunol*, 2010, 104 (2): 118-124. DOI: 10.1016/j.anai.2009.11.063.
- [29] JUNIPER E F, GUYATT G H. Development and testing of a new measure of health status for clinical trials in rhinoconjunctivitis [J]. *Clin Exp Allergy*, 1991, 21 (1): 77-83. DOI: 10.1111/j.1365-2222.1991.tb00807.x.
- [30] FRANZKE N, SCHÄFER I, JOST K, et al. A new instrument for the assessment of patient-defined benefit in the treatment of allergic rhinitis [J]. *Allergy*, 2011, 66 (5): 665-670. DOI: 10.1111/j.1398-9995.2010.02515.x.
- [31] OKUDA M, OHKUBO K, GOTO M, et al. Comparative study of two Japanese rhinoconjunctivitis quality-of-life questionnaires [J]. *Acta Otolaryngol*, 2005, 25 (7): 736-744. DOI: 10.1080/00016480510026944.
- [32] ANGST F, AESCHLIMANN A, ANGST J. The minimal clinically important difference raised the significance of outcome effects above the statistical level, with methodological implications for future studies [J]. *J Clin Epidemiol*, 2017, 82: 128-136. DOI: 10.1016/j.jclinepi.2016.11.016.
- [33] 许清安, 张传猛, 万崇华, 等. 最小临床重要性差值 MCID 计算方法的计算机模拟研究 [J]. *中国卫生统计*, 2017, 34 (5): 785-787.
- [34] JOHNSTON B C, EBRAHIM S, CARRASCO-LABRA A, et al. Minimally important difference estimates and methods: a protocol [J]. *BMJ Open*, 2015, 5 (10): e007953. DOI: 10.1136/bmjopen-2015-007953.
- (收稿日期: 2021-08-27; 修回日期: 2021-12-15)
(本文编辑: 鹿飞飞)
-
- (上接第 1313 页)
- [23] TEGALLY H, WILKINSON E, GIOVANETTI M, et al. Detection of a SARS-CoV-2 variant of concern in South Africa [J]. *Nature*, 2021, 592 (7854): 438-443. DOI: 10.1038/s41586-021-03402-9.
- [24] National Center for Immunization and Respiratory Diseases (NCIRD), Division of Viral Diseases. Science Brief: Emerging SARS-CoV-2 Variants [EB/OL]. (2020-12-29) [2022-02-06]. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK570441/>.
- [25] The SARS-CoV-2 Variant with Lineage B.1.351 Clusters Investigation Team. Linked transmission chains of imported SARS-CoV-2 variant B.1.351 across mainland France, January 2021 [J]. *Eurosurveillance*, 2021, 26 (13): 2100333. DOI: 10.2807/1560-7917.es.2021.26.13.2100333.
- [26] SINGH J, RAHMAN S A, EHTESHAM N Z, et al. SARS-CoV-2 variants of concern are emerging in India [J]. *Nat Med*, 2021, 27 (7): 1131-1133. DOI: 10.1038/s41591-021-01397-4.
- [27] 杜敏, 刘民, 刘珏. 新型冠状病毒 Delta 变异株的流行病学特征及防控研究进展 [J]. *中华流行病学杂志*, 2021, 42 (10): 1774-1779. DOI: 10.3760/cma.j.cn112338-20210808-00619.
- DU M, LIU M, LIU J. Progress in research of epidemiologic feature and control of SARS-CoV-2 Delta variant [J]. *Chinese Journal of Epidemiology*, 2021, 42 (10): 1774-1779. DOI: 10.3760/cma.j.cn112338-20210808-00619.
- [28] ZHANG M, XIAO J P, DENG A P, 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 Wkly*, 2021, 3 (27): 584-586. DOI: 10.46234/ccdcw2021.148.
- [29] WANG Y P, CHEN R C, HU F Y, et al. Transmission, viral kinetics and clinical characteristics of the emergent SARS-CoV-2 Delta VOC in Guangzhou, China [J]. *EClinicalMedicine*, 2021, 40: 101129. DOI: 10.1016/j.eclinm.2021.101129.
- [30] 卓家同. Delta 变异株超短潜伏与超长逃逸及其防控——以真实案例探讨新型冠状病毒传播的预防与阻击 [J]. *上海预防医学*, 2021, 33 (9): 869-874. DOI: 10.19428/j.cnki.sjpm.2021.21235.
- ZHUO J T. The strategy to overcome attack with an ultra-short incubation period and escape with an ultra-long incubation period of the COVID-19 Delta variant of based on cases of outbreaks and their containment [J]. *Shanghai Journal of Preventive Medicine*, 2021, 33 (9): 869-874. DOI: 10.19428/j.cnki.sjpm.2021.21235.
- [31] JANSEN L, TEGOMOH B, LANGE, et al. Investigation of a SARS-CoV-2 B.1.1.529 (Omicron) variant cluster – Nebraska, November–December 2021 [J]. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep*, 2021, 70 (5152): 1782-1784. DOI: 10.15585/mmwr.mm705152e3.
- [32] BRANDAL L T, MACDONALD E, VENETI L, et al. Outbreak caused by the SARS-CoV-2 Omicron variant in Norway, November to December 2021 [J]. *Eur Commun Dis Bull*, 2021, 26 (50): 2101147. DOI: 10.2807/1560-7917.ES.2021.26.50.2101147.
- [33] LEE J J, CHOE Y J, JEONG H, et al. Importation and transmission of SARS-CoV-2 B.1.1.529 (Omicron) variant of concern in Korea, November 2021 [J]. *J Korean Med Sci*, 2021, 36 (50): e346. DOI: 10.3346/jkms.2021.36.e346.
- (收稿日期: 2022-02-07; 修回日期: 2022-02-11)
(本文编辑: 崔莎)