



国家传染病医学中心
National Medical Center for Infectious Diseases



国家传染病 医学中心 信息快报

NATIONAL MEDICAL
CENTER FOR
INFECTIOUS
DISEASES
INFORMATION
EXPRESS

2024年4月版



国家传染病医学中心
National Medical Center for Infectious Diseases

国家传染病医学中心
复旦大学附属华山医院

上海市传染病临床诊治（IDC）示范中心

上海感染与免疫科技创新中心

上海市传染病与生物安全应急响应重点实验室

INFORMATION
EXPRESS



目 录

1. 要闻速递.....	1
1.1 国家疾控局发布 2024 年 3 月全国法定传染病疫情概况.....	1
1.2 国家疾控局发布《传染病疫情应急预案管理办法》.....	2
1.3 中疾控发布 3 月《全国新型冠状病毒感染疫情情况》.....	2
1.4 海关总署发布《关于防止登革热疫情传入我国的公告》.....	5
1.5 香港现首例人猴疱疹病毒感染，外出游玩远离野生动物.....	6
1.6 《中国百日咳诊疗与预防指南（2024 版）》发布.....	7
1.7 《中国 HIV 合并 HBV、HCV 感染诊治专家共识》发布.....	8
1.8 第二届东方国际感染病学术周暨国家传染病医学中心（上海）合作论坛在沪召开.....	9
1.9 了解禽流感大流行的驱动因素对降低人类健康风险至关重要.....	10
1.10 全球疾病负担分析揭示全球 2021 年龄标化死亡主要原因.....	11
1.11 CDC 报道 BA.2.86 家族 KP.2 在美国成为新的主流病毒.....	12
1.12 WHO 发布关于 COVID-19 疫苗抗原组成的最新声明.....	13
1.13 WHO 称 COVID-19 大流行期间住院患者普遍过度使用抗生素.....	14
1.14 新款口服霍乱疫苗进入 WHO 资格预审清单.....	15
1.15 尼日利亚成为首个推行新型脑膜炎疫苗的国家.....	15
1.16 WHO 赞扬伊拉克在脊髓灰质炎转型方面取得世界首创.....	16
1.17 CDC 发布高致病性病原体十年研究成果和未来目标.....	17
1.18 CDC 报道美国第二个人感染甲型 H5N1 禽流感病毒的病例.....	18
1.19 巴西登革热死亡病例达 1116 例.....	18
1.20 2024 NTCA 指南：减少社区环境中肺结核传播的呼吸隔离和限制..	19
1.21 第 34 届欧洲临床微生物学和传染病学会年会在在西班牙巴塞罗那举行.....	20
1.22 奥地利首例猴痘突破性感染案例.....	21
1.23 瑞典研究表明在接种疫苗后的第一个月，猴痘病毒的中和抗体下降.....	22
2 文献速递.....	24
2.1 中国学者研究新型广谱新冠 mRNA 疫苗.....	24
2.2 中国学者研究长效的新冠滴鼻黏膜疫苗.....	26

2.3 德国学者发现新冠感染史可影响疫苗疗效	27
2.4 中国学者揭示新冠口服药泰中定 II/III 期临床研究结果	30
2.5 中国学者开展散寒化湿颗粒与 Paxlovid 有效性和安全性对比试验	32
2.6 NEJM 发表口服新冠药 Paxlovid 对两种患者的临床效果不佳	34
2.7 中国学者揭示新冠病毒变异株免疫逃逸的分子机制	35
2.8 美国学者揭示 SARS-CoV-2 逃避 NK 细胞免疫的保守策略	36
2.9 中国学者发现残余的 SARS-CoV-2 可以在轻症新冠康复患者中持续存在，与长新冠症状显著相关	39
2.10 美国学者发现新冠病毒通过顿挫感染免疫细胞，激活炎症反应，引发炎症因子风暴	41
2.11 美国学者发现新冠病毒感染后可在人体内持续存在数月或数年	43
2.12 韩国学者发现感染过新冠的人，即使是轻症，康复后过敏风险明显增加	44
2.13 中国学者证明含红藻凝集素 G 和通用冠状病毒融合抑制剂的重组蛋白能高效广谱抑制流感和新冠病毒共感染	46
2.14 中国学者揭示 mRNA 抗体组合在对抗正痘病毒和其他新兴病毒方面具有巨大潜力	48
2.15 美国学者揭示双链 RNA 病毒 BTV 在宿主细胞内复制组装的机理	50
2.16 中国学者揭示副流感病毒 RNA 聚合酶二聚化的结构基础	52
2.17 美国学者揭示一种新的基于 RNA 的疫苗策略	54
2.18 中国学者开发猴痘混合型环状 RNA 疫苗	56
2.19 中国学者解析猴痘病毒 DNA 聚合酶抑制剂作用的分子机制	58
2.20 中国学者揭示病毒防控新途径：激活 TRIM21 对抗 HSV-1 与 VSV 感染	59
2.21 中国学者发布首个双减毒新型疫苗临床 IIa 期结果	61
2.22 中国学者系统阐述中国呼吸道合胞病毒的季节性、传播区域及其对季节性预防策略的影响	63
2.23 Nature 研究揭示阻断坏死性凋亡，防止重症流感相关肺损伤	65
2.24 中国学者发现全新免疫检查点 CD3L1	66
2.25 德国学者揭示人体如何抑制特定病毒传播	68
2.26 中国学者发现干扰素诱导基因 WARS2 通过参与宿主蛋白和脂质合成促进 PRV 增殖	69

2.27 中国学者揭示乙肝病毒核心蛋白促进肝细胞损伤机制	71
2.28 中国学者发现阻断蚊媒病毒传播新策略	73
2.29 国内外学者合作在东非蝙蝠与啮齿类动物病毒组研究中取得进展 ..	75
2.30 历时 20 年的登革热监测揭示不同病毒类型如何影响重症风险	77

1. 要闻速递

1.1 国家疾控局发布 2024 年 3 月全国法定传染病疫情概况

2024 年 4 月 22 日，国家疾控局发布 3 月全国法定传染病疫情概况。2024 年 3 月 1 日至 3 月 31 日，全国（不含香港、澳门特别行政区和台湾地区）共报告法定传染病 1450149 例，死亡 2329 人。

甲类传染病无发病、死亡病例报告。乙类传染病中，除新型冠状病毒感染外，共报告发病 368244 例，死亡 2325 人。传染性非典型肺炎、脊髓灰质炎、人感染高致病性禽流感、流行性乙型脑炎、白喉、新生儿破伤风和人感染 H7N9 禽流感无发病、死亡报告。报告发病数居前 5 位的病种依次为病毒性肝炎、肺结核、梅毒、百日咳和淋病。同期，丙类传染病共报告发病 1081905 例，死亡 4 人。报告发病数居前 3 位的病种依次为流行性感冒、其他感染性腹泻病和手足口病，占丙类传染病报告病例总数的 99.0%。

资料来源：

https://www.ndcpa.gov.cn/jbkzzx/c100016/common/content/content_1782571426407886848.html



1.2 国家疾控局发布《传染病疫情应急预案管理办法》

为贯彻落实《国务院办公厅关于推动疾病预防控制事业高质量发展的指导意见》《国务院办公厅关于印发<突发事件应急预案管理办法>的通知》和《国家疾病预防控制局职能配置、内设机构和人员编制规定》的有关要求，推动构建分级分类、高效实用的传染病疫情应急预案体系，规范传染病疫情应急预案管理工作，国家疾控局会同国家卫生健康委组织于 2024 年 4 月 28 日制定了《传染病疫情应急预案管理办法》。《传染病疫情应急预案管理办法》分为总则、分类和内容、预案编制、审核发布和备案、培训演练和宣传、评估和修订、保障措施、附则等 8 章共 35 条。

资料来源：

https://www.ndcpa.gov.cn/jbkzzx/c100014/common/content/content_1784834757848051712.html

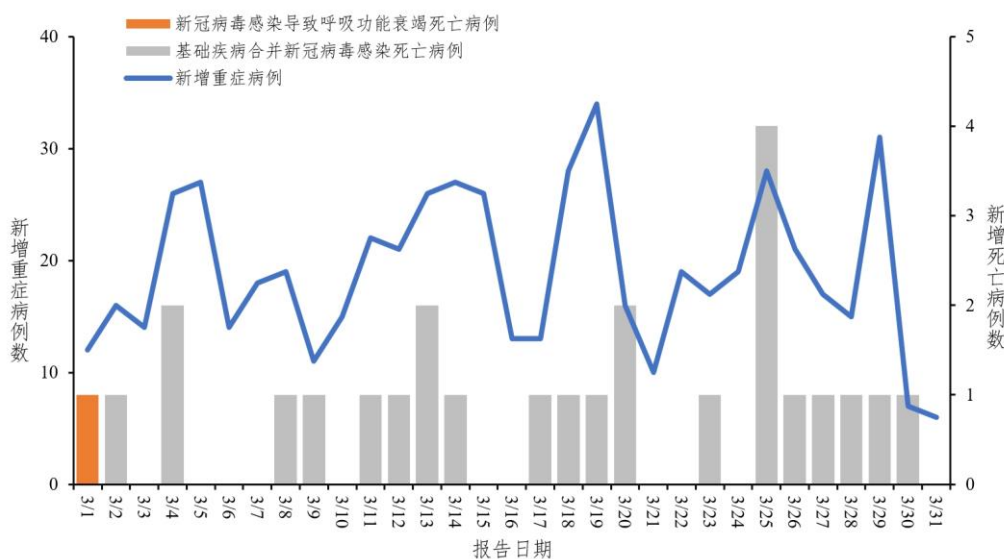


1.3 中疾控发布 3 月《全国新型冠状病毒感染疫情情况》

2024 年 4 月 10 日，中疾控发布 3 月《全国新型冠状病毒感染疫情情况》。

一、全国新冠病毒感染重症和死亡病例报告情况

2024 年 3 月 1 日-3 月 31 日，全国 31 个省（自治区、直辖市）及新疆生产建设兵团报告新增重症病例 588 例、死亡病例 26 例（其中新冠病毒感染导致呼吸功能衰竭死亡病例 1 例、基础疾病合并新冠病毒感染死亡病例 25 例）。



全国新冠病毒感染新增重症和死亡病例报告情况

二、全国发热门诊（诊室）诊疗情况

2024 年 3 月 1 日-3 月 31 日，全国 31 个省（自治区、直辖市）及新疆生产建设兵团发热门诊（诊室）诊疗量在 16 万左右波动，自 3 月 1 日的 14.3 万上升至 3 月 12 日的 18.8 万（本月最高）后波动下降，3 月 30 日下降至本月最低的 13.4 万。

三、哨点医院监测情况

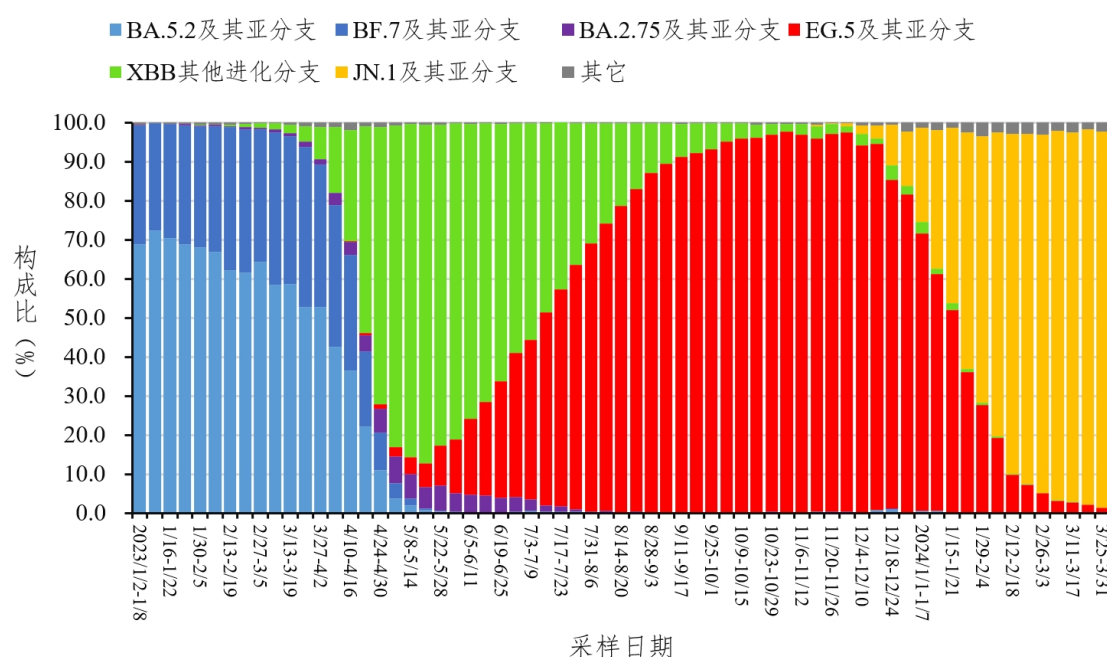
2024 年第 10 周（3 月 4 日-3 月 10 日）至第 13 周（3 月

25 日-3 月 31 日），全国哨点医院流感样病例占门（急）诊就诊人数比例小幅下降，流感样病例占比分别为 5.6%、5.3%、4.9%、4.9%。

流感样病例新冠病毒阳性率从 2024 年第 10 周（3 月 4 日-3 月 10 日）的 18.2% 上升至第 11 周（3 月 11 日-3 月 17 日）的 21.1% 后开始下降，第 13 周（3 月 25 日-3 月 31 日）下降至 15.9%。

四、本土病例病毒变异监测情况

2024 年 3 月 1 日-3 月 31 日，全国 31 个省（自治区、直辖市）及新疆生产建设兵团报送的本土病例感染的新冠病毒均为奥密克戎变异株，涵盖 89 个进化分支，主要流行株为 JN.1 系列变异株，占比前三位的分别为 JN.1、JN.1.4 和 JN.1.1。



全国新型冠状病毒感染本土病例变异株变化趋势

资料来源:

https://www.chinacdc.cn/jkzt/crb/zl/szkb_11803/jszl_13141/202404/t20240410_276046.html



1.4 海关总署发布《关于防止登革热疫情传入我国的公告》

根据世界卫生组织通报,美洲地区 2024 年 1 月至 3 月报告的登革热病例数超过 300 万人,是去年同期的 3 倍,其中巴西、阿根廷、巴拉圭等国家疫情最为严重。我国周边马来西亚、泰国和斯里兰卡等国登革热疫情较去年同期出现不同程度升高。为防止登革热疫情传入我国,保护出入境人员的健康安全,根据《中华人民共和国国境卫生检疫法》及其实施细则等法律法规的规定,中华人民共和国海关总署于 4 月 9 日形成《关于防止登革热疫情传入我国的公告》,内容如下:

一、来自登革热疫情发生国家(地区)的人员如出现发热、头痛、肌肉和关节痛、皮疹以及面、颈、胸部潮红等症状,入境时应主动向海关申报,海关卫生检疫人员将按照规定程序采取医学措施并开展采样检测。

二、来自登革热疫情发生国家(地区)的交通工具、集

装箱、货物、行李物品、邮包、快件应当接受卫生检疫，检疫查验发现有蚊虫的，应当按照规定实施卫生处理。其负责人、承运人、代理人、货主、携带人、托运人、邮递人或者快件运营人应当配合卫生检疫工作。

三、口岸运营单位应采取有效措施，清除蚊虫孳生地，监测和控制口岸蚊虫密度，接受海关实施的口岸卫生监督。

资料来源：

<http://www.customs.gov.cn/customs/302249/zfxxgk/zfxxgkml34/5835695/index.html>



1.5 香港现首例人猴疱疹病毒感染，外出游玩远离野生动物

2024 年 4 月 3 日，香港政府新闻网报道，香港特区政府卫生署卫生防护中心正在调查一宗人类感染猴疱疹病毒（猴 B 病毒）个案，这是香港记录的首宗人类感染病例。据悉，一名以往身体健康状况良好的 37 岁男子于 3 月 21 日因发烧及神志不清被送进医院，现仍情况危险。他 2 月下旬曾在金山郊野公园被野生猴子袭击受伤。防护中心表示，此类个案曾在美国、加拿大、内地和日本等地出现，主要由猴子咬伤

或抓伤而引起，人传人情况非常罕见。

资料来源：

https://www.news.gov.hk/chi/2024/04/20240403/20240403_222910_316.html



1.6 《中国百日咳诊疗与预防指南（2024 版）》发布

2024 年 4 月 16 日，为了更好地指导和规范我国百日咳病例的临床诊疗、监测和防控工作，中华医学会感染病学分会儿科感染学组联合国家卫生健康委能力建设和继续教育儿科专委会感染组、中国临床实践指南联盟方法学专委会、国家儿童医学中心（上海）和国家传染病医学中心在《中华医学杂志》发布《中国百日咳诊疗与预防指南（2024 版）》。从实践角度提出有关百日咳诊断、治疗、预防，尤其是疫苗免疫策略的 12 个临床问题，经过研究问题构建、证据检索和综合、证据评价以及证据到推荐意见讨论，制订推荐意见和实施建议，为从事百日咳诊疗和防控的临床医师、微生物实验室专业人员、医院感染控制专业人员以及公共卫生领域从事传染病防控和免疫规划的专业人员提供参考。

资料来源: <https://rs.yiigle.com/cmaid/1499390>



1.7 《中国 HIV 合并 HBV、HCV 感染诊治专家共识》发布

2024 年 4 月 22 日,由中国性病艾滋病防治协会 HIV 合并肝病专业委员会组织,广州医科大学附属市八医院李凌华/蔡卫平团队领衔,联合相关领域专家学者,基于国内外最新研究和循证医学证据、国内外权威指南及临床经验,制定了《中国 HIV 合并 HBV、HCV 感染诊治专家共识》,为我国 HIV 合并 HBV、HCV 感染临床规范化诊治提供指导。它报告了最新的流行病学数据,指出全球 HIV 感染者中,约 8.4% 合并 HBV 感染,约 6.2% 合并 HCV 感染,不同国家地区之间流行强度差异较大,我国的合并感染疾病负担仍然较重。

资料来源: <https://link.cnki.net/doi/10.13419/j.cnki.aids.2024.04.02>



1.8 第二届东方国际感染病学术周暨国家传染病医学中心（上海）合作论坛在沪召开

为融合研究力量，推进前沿研究的临床转化，2024年4月20日，由国家传染病医学中心（上海）、上海感染与免疫科技创新中心等临床与科研院所联合主办的第二届东方国际感染病学术周（Oriental ID Week）暨国家传染病医学中心（上海）合作论坛在上海召开。

临床、科研、流行病学等各领域权威专家学者齐聚一堂，聚焦国际和国内感染病最新研究成果与进展、探索感染学科新发展格局。为应对重大传染病和感染病的挑战，本届学术周围绕传染病监测预警与临床快速反应、结核病、病毒性肝炎、艾滋病、临床微生物与精准诊断、细菌耐药、真菌感染、热带病以及感染病临床研究网络建设、感染传染学科体系建设、感染病临床基础交叉与转化等十大科学方向，设置了相应的分会场，学术成果丰富、覆盖面广，既呈现当前感染与传染性疾病的研究进展与临床前沿，也针对临床需求与感染性疾病防治的临床实战。

同时，会上正式发布《2024 感染性疾病前沿进展与展望》。本报告由国家传染病医学中心牵头，联合复旦大学图书馆医科馆共同组建专项团队合作完成，借助外部专家力量，采用

多源数据挖掘和专家智慧融合的方法，经过项目组反复讨论与交互研判完成。

资料来源：<https://mp.weixin.qq.com/s/IAoU6Bzyo6DHesgt-Upqbw>



1.9 了解禽流感大流行的驱动因素对降低人类健康风险至关重要

2024 年 4 月 3 日，欧洲疾病预防控制中心（ECDC）和欧洲食品安全局（EFSA）发布了一份联合报告，概述甲型 H5N1 流感病毒获得在人类中有效传播的能力，以及增强其大流行潜力的驱动因素。这些驱动因素包括野生动物等宿主物种的生态、耕作方式和自然资源利用等人类活动、气候和环境因素。该报告还讨论了可以在动物和人类中实施哪些缓解措施以降低对人类健康的风险。如强调与不同目标受众的有效沟通，加强兽医基础设施，在农场实施生物安全措施，并减少野生动物与人类和家畜的接触。

资料来源：

<https://www.ecdc.europa.eu/en/news-events/understanding-avian-influenza-pandemic-drivers-crucial-reducing-risks-human-health>



1.10 全球疾病负担分析揭示全球 2021 年龄标化死亡主要原因

2024 年 4 月 3 日, *The Lancet* 最新发表全球疾病负担 GBD 2021 分析, 估计了 1990 年至 2021 年间 204 个国家和地区以及 811 个国家以下地区按年龄-性别-地区-年份分列的 288 种死因造成的死亡率和寿命损失年。该分析使用了 56604 个数据源, 包括生命登记、尸检、人口普查、监测系统和癌症登记等数据。2021 年全球年龄标化死亡的主要原因是缺血性心脏病、COVID-19、中风、慢性阻塞性肺病和其他大流行相关死亡。

对全球和地区预期寿命的分解显示, 在研究期间, 肠道感染、下呼吸道感染、中风和新生儿死亡等原因造成的死亡人数减少对生存率的提高起到了积极作用。然而, 在 2019 年至 2021 年期间, 全球预期寿命净减少了 1.6 岁, 这主要是由于 COVID-19 和其他大流行相关死亡率的增加。

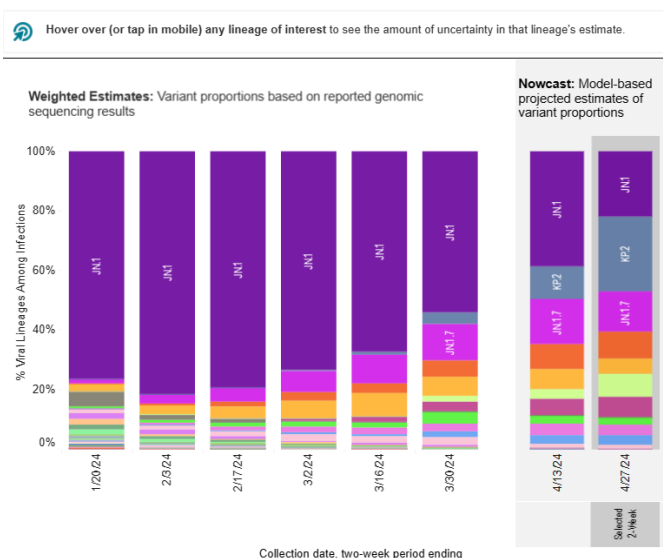
资料来源: [https://doi.org/10.1016/s0140-6736\(24\)00367-2](https://doi.org/10.1016/s0140-6736(24)00367-2)



1.11 CDC 报道 BA.2.86 家族 KP.2 在美国成为新的主流病毒

2024 年 4 月 26 日，美国 CDC 更新的数据显示，新一代新冠病毒株 KP.2 的占比已经达到 24.9%，成为新的主流毒株。而在两周前，KP.2 的占比仅为 10.7%。短短两周时间，KP.2 占比大幅增长 133%。KP.2、KP.1.1、KS.1 等变异株是 JN.1 的衍生株，这些衍生株有两个额外的 Spike 蛋白位点突变（456、346 位，被称为 FLiRT 变体组），传染性更强。在过去两周内，美国另一种名为 KP.1.1 的 FLiRT 变体比例也从 3.1%上升到了 7.5%。

Weighted and Nowcast Estimates in United States for 2-Week Periods in 1/7/2024 – 4/27/2024



Nowcast Estimates in United States for 4/14/2024 – 4/27/2024

USA			
WHO label	Lineage #	%Total	95%PI
Omicron	KP.2	24.9%	12.9-42.1%
	JN.1	22.0%	17.2-27.7%
	JN.1.7	13.7%	9.8-18.6%
	JN.1.13.1	8.8%	4.8-15.3%
	KP.1.1	7.5%	2.8-17.3%
	JN.1.16	6.9%	4.5-10.2%
	JN.1.8.1	5.3%	3.6-7.8%
	KQ.1	3.6%	2.1-6.1%
	JN.1.11.1	3.4%	1.9-5.8%
	JN.1.18	2.5%	1.6-3.9%
	BA.2	0.1%	0.0-0.5%
	GE.1	0.0%	0.0-0.1%
	BA.2.86	0.0%	0.0-0.1%
	JG.3	0.0%	0.0-0.0%
	XBB	0.0%	0.0-0.0%
	HV.1	0.0%	0.0-0.0%
	JD.1.1	0.0%	0.0-0.0%
	EG.5	0.0%	0.0-0.0%
	HK.3	0.0%	0.0-0.0%

资料来源：<https://covid.cdc.gov/covid-data-tracker/#variant-proportions>



1.12 WHO 发布关于 COVID-19 疫苗抗原组成的最新声明

2024 年 4 月 26 日，COVID-19 疫苗成分技术咨询小组（TAG-CO-VAC）定期召开会议，评估 SARS-CoV-2 演变对已批准的 COVID-19 疫苗性能的影响。2024 年 4 月 15 日至 16 日，TAG-CO-VAC 再次召开会议，审查 SARS-CoV-2 的遗传和抗原进化对 SARS-CoV-2 感染和/或 COVID-19 疫苗接种的免疫反应，目前批准的疫苗针对流行的 SARS-CoV-2 变异株的性能以及对 COVID-19 疫苗抗原组成的影响。

截至 2024 年 4 月，公开数据库中报告的所有流行的 SARS-CoV-2 变异株几乎均是 JN.1 衍生变异株。由于预计 JN.1 病毒将继续进化，COVID-19 疫苗的未来配方应以诱导针对 JN.1 及其后代谱系的增强型中和抗体反应为目标。TAG-CO-VAC 推荐的一种方法是在疫苗中使用单价 JN.1 谱系抗原。

资料来源：

<https://www.who.int/news/item/26-04-2024-statement-on-the-antigen-composition-of-covid-19-vaccines?continueFlag=271683009fc69fb43be0278e2f7442d7>



1.13 WHO 称 COVID-19 大流行期间住院患者普遍过度使用抗生素

2024 年 4 月 26 日,来自 WHO 的新证据显示,在 COVID-19 大流行期间,抗生素在全球范围内广泛过度使用,这可能加剧了抗生素耐药性 (AMR) 的无声传播。虽然只有 8% 的 COVID-19 住院患者患有需要抗生素的细菌感染,但实际上,约四分之三的患者接受了抗生素治疗,其目的只是为了“以防万一”。2020 年至 2022 年期间,欧洲和美洲开具抗生素的处方量随时间推移有所减少,但非洲有所增加。

总体而言,抗生素的使用并未改善重症/危重或轻症/普通型 COVID-19 患者的临床结局。对于没有细菌感染的患者,它甚至增加了死亡风险。对基础疾病、年龄和性别进行调整分析后发现:对于轻症或普通型 COVID-19 且没有细菌感染的患者,在住院 28 天内的死亡风险比未接受抗生素治疗的患者增加了两倍。

资料来源:

<https://www.who.int/news/item/26-04-2024-who-reports-widespread-overuse-of-antibiotics-in-patients--hospitalized-with-covid-19>



1.14 新款口服霍乱疫苗进入 WHO 资格预审清单

2024 年 4 月 18 日，WHO 表示预认证一种新款口服霍乱疫苗。灭活口服疫苗 Euvichol-S 具有与现有疫苗相似的功效，但配方简化，因而有可能快速提高产能。这是进入 WHO 资格预审清单的第三款口服霍乱疫苗。2022 年全球各地向 WHO 报告的霍乱病例数为 47.3 万例，是 2021 年报告病例数的两倍多。初步统计数据显示，2023 年全球霍乱病例数继续增加。

资料来源：

<https://www.who.int/news/item/18-04-2024-who-prequalifies-new-oral-simplified-vaccine-for-cholera>



1.15 尼日利亚成为首个推行新型脑膜炎疫苗的国家

2024 年 4 月 12 日，WHO 报道，尼日利亚成为世界上首个引进 WHO 推荐的新型脑膜炎疫苗（名为 Men5CV 疫苗）的国家，可以防止人们感染五种脑膜炎球菌菌株。全球疫苗免疫联盟为这次疫苗和紧急疫苗接种活动以及全球脑膜炎疫苗储备提供了资金，并通过开展常规脑膜炎疫苗接种活动为低收入国家提供支持。非洲是脑膜炎的高流行地区。去年，

非洲报告的脑膜炎病例激增了 50%。在尼日利亚，去年 C 群脑膜炎奈瑟菌暴发导致 1742 例相关疑似病例，其中有 101 例最终确诊，153 例死亡。而接种脑膜炎疫苗是预防脑膜炎的最佳途径。

资料来源：

<https://www.who.int/news/item/12-04-2024-in-world-first--nigeria-introduces-new-5-in-1-vaccine-against-meningitis>



1.16 WHO 赞扬伊拉克在脊髓灰质炎转型方面取得世界首创

2024 年 4 月 1 日，WHO 报道，截至 2024 年 1 月，伊拉克已全面完成脊髓灰质炎过渡进程，是脊髓灰质炎过渡优先国家中第一个实现这一非凡成就的国家。脊髓灰质炎转型涉及重新利用脊髓灰质炎资产（知识、网络和基础设施），以在加强国家卫生系统的总体背景下加强一个国家更广泛的公共卫生职能。这些更广泛的职能包括免疫接种、疫苗可预防疾病监测以及应急准备和反应。

资料来源：<https://www.emro.who.int/media/news/who-commends-iraqs-world-first-in-polio-transition.html>



1.17 CDC 发布高致病性病原体十年研究成果和未来目标

美国 CDC 在 *Emerging Infectious Diseases* 2024 年 4 月期发表题为 “Ten Years of High-Consequence Pathogens—Research Gains, Readiness Gaps, and Future Goals” 的评论。该文章指出，在 2014 年，高致病性病原体被描述为可导致高死亡率，但不经常从动物中传播，也很少在人与人之间传播的病原体。此后，埃博拉病毒、猴痘病毒（MPXV）和亨尼帕病毒等病原体对这一描述提出了挑战。

自 2014 年的描述以来，过去十年已将高致病性病原体重新定义为对国家和全球安全构成重大威胁的严重致命病原体。其中许多病原体具有传染性，大多数会从动物传播到人类，有些还可用作生物恐怖主义制剂。认识到早期发现和快速反应的价值，提出了一个 7-1-7 框架作为大流行预防的全球指标：7 天发现突发事件，1 天通知/动员应对措施，7 天实施控制措施。

资料来源：https://wwwnc.cdc.gov/eid/article/30/4/24-0160_article



1.18 CDC 报道美国第二个人感染甲型 H5N1 禽流感病毒的病例

2024 年 4 月 1 日，美国 CDC 报告了一例人感染 H5N1 型高致病性禽流感病毒病例，这是美国第二例人感染甲型 H5N1 禽流感病毒的病例。这名感染者是得克萨斯州一家商业奶牛场的一名农场工人，于 3 月底出现结膜炎，随后被确认 H5N1 病毒检测结果呈阳性。据分析，此人在与疑似感染病毒的奶牛接触后被感染。这一地区曾有牛和野生鸟类感染 H5N1 病毒的报告，但此前并没有过该病毒从奶牛传播给人的病例报告。

资料来源：

<https://www.cdc.gov/media/releases/2024/p0401-avian-flu.html>



1.19 巴西登革热死亡病例达 1116 例

2024 年 4 月 9 日中国新闻社报道，据巴西卫生部当地时间 8 日通报的数据，从开年至 4 月 8 日，该国报告登革热病例（确诊及疑似）已接近 300 万例，达到 2963994 例，1116 例死亡病例，另有 1807 例疑似登革热死亡病例。2023 年登革热死亡病例为 1094 例，2022 年 1053 例，今年前 13 周报

告的登革热死亡病例已超过以往全年数据。

资料来源: <https://mp.weixin.qq.com/s/p-N6WHQXu7X10kfqMJU8Tg>



1.20 2024 NTCA 指南:减少社区环境中肺结核传播的呼吸隔离和限制

2024 年 4 月 18 日, *Clinical Infectious Diseases* 发布题为“NTCA Guidelines for Respiratory Isolation and Restrictions to Reduce Transmission of Pulmonary Tuberculosis in Community Settings”的指南。结核分枝杆菌是一种全球流行的感染,通过空气传播在人与人之间传播,需要采取协调一致的治疗和预防措施。美国国家结核病联盟(NTCA)发布了减少肺结核在社区环境中的传播呼吸隔离和限制指南,主要为社区环境(即非卫生保健和非聚集环境)中肺结核患者呼吸隔离和限制(RIR)提出建议。

资料来源: <https://doi.org/10.1093/cid/ciae199>



1.21 第 34 届欧洲临床微生物学和传染病学会年会在西班牙巴塞罗那举行

2024 年第 34 届欧洲临床微生物与传染病学大会（ESCMID Global 2024）于 2024 年 4 月 27 日至 30 日在西班牙巴塞罗那会展中心举行，由欧洲临床微生物学与感染病学会（ESCMID）主办。ESCMID Global 是临床微生物学、感染性疾病和感染控制领域规模最大、内容最全面、最具影响力的全球性学术会议，大会汇集了来自众多领域的国际专家，向来自世界各地的行业同仁介绍他们的最新发现、指南和经验。大会内容主要包括人工智能与组学在感染病学中的应用与发展、耐药菌和抗生素管理、疫苗的开发与应用及院内感染传播与防控。

华山医院此次共有 5 篇口头汇报以及 11 篇壁报展示，分别在病毒性脑炎、耐药菌领域、新发传染病和多组学分析领域和国际同道进行深入交流。此次会议展现了全球微生物与感染病领域对于 AI、大数据、多组学等前沿技术的拥抱，我们观察到会议对于老年、儿童等特殊群体传染病防控的持续关注，更看到了在对抗耐药菌这场全球战役中多学科、多技术交叉融合的持续创新。华山感染科团队也将立足国家传染病医学中心平台，继续致力于感染病精准诊治的前沿探索

工作，为促进全球“一健康”持续努力。

资料来源：<https://www.eccmid.org/>



1.22 奥地利首例猴痘突破性感染案例

2024 年 4 月 27 日至 30 日，欧洲临床微生物学和传染病学大会（ECCMID 2024）在西班牙巴塞罗那举行。一项题为“Case report from Austria shows mpox breakthrough infection in man who had received both vaccine doses”的研究详细介绍了一名奥地利男子的案例，他在 2022 年秋季接种了两剂猴痘疫苗，但在 2024 年 1 月却感染了“突破性”猴痘。这是奥地利的首例猴痘突破感染病例。尽管没有住院，但临床过程并不比未接种疫苗的患者轻微，疾病持续时间更长，猴痘严重程度评分更高。完成疫苗接种和感染之间的 14 个月间隔表明，疫苗诱导的免疫可能并不具有持久的保护作用。这一病例强调了对高风险人群中猴痘临床怀疑的重要性，即使已完成两剂接种。还需要进一步探讨突破性感染，以及对于存在流行病学风险行为的接种群体需要疫苗加强剂的可能性。

资料来源：<https://www.eurekalert.org/news-releases/1039388>



1.23 瑞典研究表明在接种疫苗后的第一个月，猴痘病毒的中和抗体下降

2024 年 3 月 30 日，欧洲临床微生物学和传染病学大会（ECCMID 2024）上一项题为“Swedish study indicates decline of neutralizing antibodies to mpox virus during the first month after vaccination”的研究表明，在皮内接种两剂猴痘疫苗的男性中，如果他们之前没有接种过天花疫苗，他们对病毒的抗体水平也会在最初几个月内降低。

该研究共纳入了 100 名在瑞典斯德哥尔摩性健康诊所就诊的男男性行为者，他们有 MVA-BN 疫苗接种资格。其中 23 人以前接种过天花疫苗，其他 67 人没有天花疫苗接种史。在第一剂前抽取初始血清样本后，在第二剂前以及第二剂后 28 天和 3 个月进一步收集血清样本。对这些样品进行测试，以确定 MPXV 中和抗体的滴度。研究结果表明，猴痘疫苗接种仅在一部分疫苗接种者中产生中和抗体，并且在接种疫苗后的第一个月发生显著下降，先前的 MPXV 感染后的免疫力产生了更高和更强大的中和反应。总之，这些发现提示需要对

加强剂量进行研究。

资料来源：

<https://medicalxpress.com/news/2024-03-swedish-decline-neutralizing-antibodies-mpox.html>



2 文献速递

2.1 中国学者研究新型广谱新冠 mRNA 疫苗

2024 年 4 月 1 日, 中国科学院微生物研究所高福院士/王奇慧研究员团队联合斯微生物李航文团队在 *PloS Pathogens* 发表题为“Broad-spectrum Delta-BA.2 tandem-fused heterodimer mRNA vaccine delivered by lipopolyplex”的研究论文。该研究针对新冠病毒 Omicron 变异株开发了一种基于 LPP 递送系统的广谱新冠病毒 RBD 嵌合二聚体 mRNA 疫苗, 并完成小鼠和恒河猴模型的评价, 对未来的新冠疫苗设计具有重要的指导价值。

研究团队利用 LPP 递送系统和新冠病毒 Delta-BA.2 二聚体 RBD 嵌合免疫原, 设计了一种 LPP 包装的新型新冠 mRNA 疫苗, 命名为 SWIM516。在体外实验中, 该疫苗具有与 LNP 类似的颗粒形态、粒径分布和表面电位, 并能够在细胞内完整的表达 Delta-BA.2 抗原。在小鼠活体成像实验中, 该疫苗的体内表达全部局限在接种部位, 而作为对照的 LNP 包装的疫苗则部分在肝脏中表达。

在免疫原性方面, 小鼠接种了 2 剂 SWIM516 疫苗后, 血清中的抗体可以有效中和包含 BA.5 和 BF.7 在内的多种 Omicron 变异株病毒, 且脾脏中存在经 PT、Delta、BA.1 和

BA.2 的 RBD 肽库刺激后能分泌 INF- γ 和 TNF- α 的 T 细胞, 表明 SWIM516 能够诱导广谱的体液免疫和细胞免疫。

在保护效力方面, 利用瞬转或稳转人 ACE2 的小鼠模型, 研究团队发现接种 2 剂 SWIM516 疫苗能够显著降低 Delta 或 BA.1 病毒攻毒后小鼠肺、气管或鼻甲的病毒载量, 并能显著缓解小鼠肺部的病理损伤。在恒河猴 BA.1 攻毒实验中, SWIM516 也能够降低恒河猴攻毒后肺部多个位置的病毒载量, 并缓解恒河猴肺部的病理损伤。

随着新冠病毒的进一步变异, XBB、BA.2.86 等新一代的变异株已经产生了更强的免疫逃逸能力, 导致 SWIM516 疫苗需要进一步更新。但是, 本研究中的数据验证了 LPP 递送平台和 RBD 二聚体嵌合免疫原的设计策略作为 mRNA 疫苗共性技术的有效性, 对未来针对新变异株的广谱新冠疫苗设计具有重要的指导价值。

资料来源: <https://doi.org/10.1371/journal.ppat.1012116>



2.2 中国学者研究长效的新冠滴鼻黏膜疫苗

2024 年 4 月 27 日，中山大学公共卫生学院陈耀庆团队联合武汉大学陈宇团队、上海市公共卫生临床中心鄢慧民/杨菁毅团队在 *Signal Transduction and Targeted Therapy* 发表题为 “Nasal vaccination of triple-RBD scaffold protein with flagellin elicits long-term protection against SARS-CoV-2 variants including JN.1” 的研究论文，他们开发了一款新一代 SARS-CoV-2 疫苗——广谱、长效的鼻喷亚单位黏膜疫苗。

基于近 20 年对冠状病毒及亚单位黏膜佐剂和黏膜疫苗的研究经验，研究团队首先筛选出了具有高度稳定性、强免疫原性、包含 3 个 RBD 的亚单位蛋白抗原 3R-NC，并利用经优化的重组鞭毛素蛋白 KFD 作为黏膜佐剂，研发出一种鼻喷亚单位疫苗原型 3R-NC+KFD。

3R-NC+KFD 滴鼻免疫 (3R-NC+KFDi.n) 小鼠可同时在血清和呼吸道组织中诱导出高滴度且具有良好交叉保护的中和抗体。令人惊奇的是，这些中和抗体可在 BALB/c 小鼠体内维持一年以上且无明显衰减（小鼠寿命为 1-2 年），并在上下呼吸道同时实现长效保护。该疫苗在鼻腔和骨髓可诱导出大量的 IgA 与 IgG 分泌型长效浆细胞 (LLPC)。研究发现，Tfh17 的免疫应答与这种长效浆细胞的维持具有显著关

联。

在此基础上，研究团队进一步发起了一项小型临床接种试验。结果表明 3R-NC+KFDi.n 具有良好的耐受性，且 3R-NC+KFDi.n 可显著提升 RBD 特异的血清和唾液的结合和中和抗体水平。即便 3R-NC 只包含了 delta 和 gamma 株的 RBD，其产生的抗体仍显示出一定的广谱性，可高效中和 BA.4/BA.5。在主要由 BA.5 和 BF.7 引发的 2023 年 1 月的大流行中，参与试验的 6 个人均未被感染。研究结果表明，3R-NC+KFD 是一种备受期盼的新一代新冠黏膜疫苗原型，极具临床应用前景。

资料来源：<https://www.nature.com/articles/s41392-024-01822-3>



2.3 德国学者发现新冠感染史可影响疫苗疗效

2024 年 4 月 9 日，德国萨尔大学移植与感染免疫学系 Martina Sester 团队在 *Nature Communications* 发表题为 “SARS-CoV-2-specific cellular and humoral immunity after bivalent BA.4/5 COVID-19-vaccination in previously infected

and non-infected individuals”的研究论文。这项观察性研究发现，BA.4/5 二价疫苗接种后的免疫原性在既往感染和未感染的个体之间有所不同，这项研究结果可能有助于改善突破性感染的预测。

本研究招募 127 名免疫功能正常的人(64 人有感染史)，接受了二价 COVID-19 疫苗接种。在二价疫苗接种后的第一周，大约 80% 个体报告了局部或全身不良事件。既往感染和未感染的个体在基线接种疫苗前均可检测到刺突特异性 IgG，先前感染的混合免疫个体的中位水平明显高于未感染者，二价疫苗导致两组的 IgG 水平显著升高，未感染的个体的相对增加明显更高。IgG 水平和对各种奥密克戎亚变体的中和抗体活性在既往感染和未感染的个体中显示出显著相关性。

接下来，研究团队分析了 CD4 和 CD8 T 细胞与体液免疫反应参数的相关性模式。在分析整个个体组时，无论先前是否感染，都发现 CD4 T 细胞和 IgG 以及针对亲本株和 Omicron 亚变体 BA.2 和 BA.4 的中和抗体之间存在相关性。

研究团队进一步表征了刺突特异性 CD4 和 CD8 T 细胞的 CTLA-4 表达表型，接种后，刺突特异性 CD4 和 CD8 T 细胞上的 CTLA-4 表达显著增加，此外，与金黄色葡萄球菌肠毒素 B (SEB) 反应性 CD4 和 CD8 T 细胞相比，疫苗接种后刺突特异性 T 细胞上的 CLTA-4 表达显著更高，这表明

这种效果具有疫苗特异性。

综上所述，研究表明，二价 Comirnaty Original/Omicron BA.4/5 疫苗强烈诱导特定的 IgG 水平、中和活性以及特定的 CD4 和 CD8 T 细胞，这些细胞不仅针对疫苗靶向的亲本 SARS-CoV-2 和 BA.4/5 毒株的刺突蛋白，还针对 Omicron 亚变体 BA.1 和 BA.2。大约 50% 的研究参与者基于先前的感染具有混合免疫力，并且疫苗在两组中都具有良好的耐受性。然而，具有和没有混合免疫的个体在诱导 IgG 水平和中和抗体滴度方面表现出显著差异，而疫苗诱导的 T 细胞水平诱导程度相似。没有感染过的个体在接种疫苗后更频繁地发生 SARS-CoV-2 突破性感染。先前未感染的个体随后发生突破性感染，不仅中和活性显著降低，而且在接种疫苗后刺突特异性 CD4 T 细胞水平也较低，而在先前感染的个体中没有发现这种差异。

资料来源：<https://doi.org/10.1038/s41467-024-47429-8>



2.4 中国学者揭示新冠口服药泰中定 II/III 期临床研究结果

2024 年 4 月 10 日，深圳市第三人民医院/国家传染病临床研究中心卢洪洲团队等在 *eClinicalMedicine* 发表题为“Efficacy and safety of GST-HG171 in adult patients with mild to moderate COVID-19: a randomised, double-blind, placebo-controlled phase 2/3 trial”的研究论文，旨在评估口服泰中定®治疗感染 COVID-19 患者的疗效和安全性。

这项研究由广州医科大学附属第一医院和深圳市第三人民医院牵头，国内 48 家临床中心广泛参与，共计 1246 名受试者参加。研究对象是症状发作 ≤ 72 小时的轻中度 COVID-19 成年患者。受试者随机接受泰中定®或安慰剂，每日两次，连续 5 天。主要疗效终点是临床症状在 28 天内持续恢复的时间，持续恢复定义为连续 2 天 11 个 COVID-19 相关目标症状得分为 0。

在基于 mITT 人群的主要疗效分析中，泰中定®组 610 例患者中有 495 例患者的临床症状持续恢复，安慰剂组 603 例患者中有 469 例患者的临床症状持续恢复，估计中位时间分别为 13.0 天和 15.0 天。与安慰剂相比，泰中定®在 COVID-19 症状出现后 72 小时内将临床症状持续恢复的中位时间缩短了 2 天。

这项研究是在出现 Omicron 变体——特别是 XBB 期间进行的，因此也是目前覆盖更多新冠变异株的 III 期临床研究。在感染 SARS-CoV-2 XBB 变体的患者亚组中，与安慰剂方案相比，泰中定®方案的临床症状持续恢复的中位时间减少了 2 天（11.0 天 vs. 13.0 天）。这首次证明了口服 3CL 蛋白酶抑制剂对 XBB 变异感染患者的临床益处。

虽然 Omicron 毒株无症状、轻症感染者比例高，但是其传播能力显著增强，高传播/高感染带来的人群死亡率升高不容忽视，特别是在免疫缺陷或受损的人群、或患有慢性疾病的老年人群中。同时，“长新冠”带来的风险尚且不可预测。因此，仍然迫切需要针对固有和更保守的病毒复制周期的广谱、更有效和更安全的抗病毒小分子药物，以满足所有风险级别的 COVID-19 患者的需求。

资料来源：<https://doi.org/10.1016/j.eclinm.2024.102582>



2.5 中国学者开展散寒化湿颗粒与 Paxlovid 有效性和安全性对比试验

2024 年 4 月 24 日，中日友好医院/国家呼吸医学中心曹彬团队联合中国科学院院士仝小林团队在 *Science Bulletin* 发表题为“Effectiveness and safety of Sanhan Huashi granules versus nirmatrelvir–ritonavir in adult patients with COVID-19: A randomized, open-label, multicenter trial”的研究论文，开展散寒化湿颗粒（SHG）与奈玛特韦片/利托那韦片（Paxlovid，简称“P 药”）治疗轻型/中型新型冠状病毒感染有效性和安全性的临床对照研究。

这是一项随机、阳性对照、开放标签、多中心的试验，于 2023 年 2 月 13 日在中国 7 个省的 21 个医疗站点启动。本试验纳入了在 COVID-19 症状出现后 72 小时内就诊的 18~70 岁患者，并给予了第一剂干预。

研究者通过集中式交互式应答技术系统以 1:1 的比例将符合条件的患者随机分组，分别接受 SHG（每日 3 次，每次 20 mg，共 5 日），口服 P 药（300 mg 奈玛特韦+ 100 mg 利托那韦，每 12 小时 1 次，共 5 日）。

从 2023 年 2 月 13 日至 2023 年 5 月 12 日，共有 436 名参与者在中国的 21 个医疗站点接受了筛查，其中 200 人接

受 SHG 治疗，198 人接受 P 药治疗。两组皆连续服药 5 天，随访至第 28 天。基线差异性分析显示，两组的基线人口学和临床特征基本具有可比性。随访结果显示，SHG 组持续临床恢复的中位时间（6.0 天）显著短于 P 药组（8.0 天），风险比（HR）为 1.38。

结果显示，与 P 药组相比，SHG 组对于 COVID-19 的 11 个目标症状，显著缩短了发热、咽痛、咳嗽、疲劳消退的中位时间，显著缩短患者体温复常中位时间。在用药 5 天内，服用 P 药患者核酸转阴率高于 SHG 组，抗原转阴的中位时间 P 药也短于 SHG 组。SHG 组及 P 药组未发生严重不良反应，安全性良好。

该试验表明，在 5 天的口服治疗过程中，SHG 在缩短持续临床恢复的时间方面有效。接受 SHG 治疗的参与者不良事件发生率较低，其安全性与 P 药相当。本研究是首个以标准抗病毒药物为对照组的随机、开放标签、多中心试验，旨在评估中药对所有 COVID-19 相关症状持续临床恢复的有效性。

资料来源：<https://doi.org/10.1016/j.scib.2024.04.040>



2.6 NEJM 发表口服新冠药 Paxlovid 对两种患者的临床效果不佳

2024 年 4 月 3 日，辉瑞公司 Jennifer Hammond 团队在 *NEJM* 发表题为“Nirmatrelvir for Vaccinated or Unvaccinated Adult Outpatients with Covid-19”的研究论文，揭示了辉瑞公司 EPIC-SR 临床试验结果，显示在已接种疫苗且存在重症危险因素或未接种疫苗且不存在危险因素的 Covid-19 患者中，Paxlovid 在症状持续缓解时间等主要终点方面疗效与安慰剂无显著差异。

研究团队按 1:1 的比例随机分配感染 Covid-19 并在过去 5 天内出现症状的成人接受尼马瑞韦-利托那韦（Paxlovid）或安慰剂治疗，每 12 小时一次，持续 5 天。已完全接种 Covid-19 疫苗且至少有一个严重疾病风险因素的患者，以及不存在此类风险因素、从未接种过 Covid-19 疫苗或在过去一年内未接种过疫苗的患者均有资格参与。参与者从第 1 天到第 28 天每天记录预先指定的 Covid-19 症状及严重程度。主要终点是所有目标 Covid-19 体征和症状持续缓解时间。此外，还对第 28 天内与 Covid-19 相关的住院治疗和任何原因导致的死亡进行了评估。

在接受随机分组并纳入完整分析人群的 1296 名参与者

中，有 1288 人至少接受了一次 Paxlovid（654 人）或安慰剂（634 人）治疗，并至少接受了一次基线后访视。从 Covid-19 所有目标体征和症状持续缓解的中位时间，Paxlovid 组为 12 天，安慰剂组为 13 天。Paxlovid 组有 5 人（0.8%）和安慰剂组有 10 人（1.6%）因 Covid-19 住院或死于任何原因。两组出现不良事件的参与者比例相似。在 Paxlovid 组，最常报告的治疗相关不良事件是消化不良和腹泻。

资料来源：<https://doi.org/10.1016/j.immuni.2024.02.008>



2.7 中国学者揭示新冠病毒变异株免疫逃逸的分子机制

2024 年 4 月 3 日，浙江大学高福团队联合中科院北京生命科学研究院徐坤团队在 *Med* 发表题为“Neutralization of EG.5, EG.5.1, BA.2.86, and JN.1 by antisera from dimeric receptor-binding domain subunit vaccines and 41 human monoclonal antibodies”的研究论文，系统研究了 EG.5、EG.5.1、BA.2.86 和 JN.1 变异株的免疫逃逸特性和机制，给疫苗和药物研发提供理论指导。

研究人员采集了疫苗免疫及突破性感染的志愿者血清和疫苗免疫的小鼠血清，检测血清中和抗体滴度。制备了涵

盖 8 种新冠病毒 RBD 表位的 41 株人源单克隆抗体，检测分析它们与流行突变株的结合作用及对新冠病毒假病毒的中和作用。研究发现与 EG.5.1 相比，BA.2.86 并未出现免疫逃逸增强，但是 JN.1 变异株具有更强的逃逸现象，主要比 EG.5.1 更多逃逸 RBD-1、RBD-4 及 RBD-5 表位的中和抗体作用。此外，ZF2202-A 疫苗作为加强针，可以诱导对 EG.5.1 和 JN.1 的交叉中和抗体反应，且显著高于病毒突破性感染。该研究结果不仅可以指导现有单抗的应用，还表明疫苗更新换代的重要性。

资料来源：<https://doi.org/10.1016/j.medj.2024.03.006>



2.8 美国学者揭示 SARS-CoV-2 逃避 NK 细胞免疫的保守策略

2024 年 4 月 22 日，美国哈佛和麻省理工拉贡医学研究所的 Julie Boucay/Wilfredo F. Garcia-Beltran 团队在 *Cell* 发表题为“Evasion of NKG2D-mediated cytotoxic immunity by sarbecoviruses”的研究论文。他们通过体外和体内相结合的方法，揭示了以 SARS-CoV-2 为代表的 Sarbecoviruses 家族在感染时通过 ORF6 蛋白下调细胞表面多种 NKG2D 配体水平，

包括 MIC-A/B 在内的配体从细胞表面脱离，从而逃避 NKG2D 介导的 NK 细胞对病毒感染细胞的识别和杀伤作用。该免疫逃逸途径可以被 MIC-A/B 的单克隆抗体 7C6 所抑制，这一发现可以作为 SARS-CoV-2 感染时潜在的治疗干预手段。

研究团队首先利用 NKG2D-Fc 融合蛋白鉴定与其结合的配体，发现在 SARS-CoV-2 感染的细胞中，NKG2D-Fc 与 MIC-A/B、MIC-A 和 ULBP-2/5/6 抗体在受感染细胞上的表面结合率大幅下降，但是 MIC-A 和 MIC-B 的表达量有所增加，这符合了病毒感染后宿主的免疫反应。机制研究发现，病毒感染会激活介导配体脱落的蛋白酶(MMP9 和 MMP14)的表达升高，蛋白酶介导了 MIC-A 和 MIC-B 的脱落，导致上清中两种配体的含量增加，这些现象都可以被单克隆抗体 7C6 所中和。这些结果表明，SARS-CoV-2 及其突变体病毒感染引起宿主细胞表面 NKG2D 配体的蛋白水解，使得这些配体从细胞表面脱落。

通过体外转录技术 (IVT)，研究发现 Nsp1 和 ORF6 都可以诱导配体的脱落，Nsp1 是通过其全局干扰翻译的功能来实现的，而 ORF6 的过表达可以诱导 MIC-A 和 MIC-B 的脱落，使得上清中两种配体的含量增加。ORF6 作为一种附属蛋白，在哺乳动物 Sarbecoviruses 中是具有独特的保守性的。考虑到 NKG2D 是哺乳动物中高度保守的受体，可以想象

Sarbecoviruses 保守地将 ORF6 作为一种免疫增强因子，以逃避哺乳动物中 NKG2D 介导的细胞毒性细胞免疫。为了证实这一可能性，研究团队开发了基于流式细胞术的检测方法，以评估 NK 细胞在体外抑制病毒传播以及被 SARS-CoV-2 感染的 A549-ACE2 细胞激活和杀死的能力。研究发现，NK 细胞可以选择性地杀死感染 SARS-CoV-2 的细胞，并保护旁观者细胞免受 SARS-CoV-2 的感染，从而支持了 NK 细胞确实可以对抗 SARS-CoV-2 感染并限制病毒在宿主体内传播的观点，并且 NK 细胞对病毒的变体具有广泛的杀伤作用。

总的来说，该研究揭示了 SARS-CoV-2 利用 ORF6 引起细胞表面蛋白 MIC-A/B 等 NKG2D 配体脱落的机制来逃避细胞毒性 NK 细胞的识别和杀伤，而 MIC-A/B 的单克隆抗体 7C6 可以抑制该免疫逃逸途径。由于 ORF6 在 Sarbecoviruses 病毒家族中十分保守，以及 NKG2D-MIC-A/B 轴在哺乳动物中也高度保守，因此这些发现揭示了该类病毒逃避细胞毒性免疫的保守策略，并据此提出了一种潜在的新型抗病毒免疫疗法。

资料来源：<https://doi.org/10.1016/j.cell.2024.03.026>



2.9 中国学者发现残余的 SARS-CoV-2 可以在轻症新冠康复患者中持续存在，与长新冠症状显著相关

2024 年 4 月 22 日，中日友好医院/国家呼吸医学中心曹彬团队在 *The Lancet Infectious Diseases* 发表题为 “The persistence of SARS-CoV-2 in tissues and its association with long COVID symptoms: a cross-sectional cohort study in China” 的研究成果，旨在分析 SARS-CoV-2 在组织中的持续存在与长新冠症状之间的相关性。研究结果显示，残余的 SARS-CoV-2 可以在轻症新冠康复患者中持续存在，病毒持续存在与长新冠症状之间显著相关。需要进一步研究其相关性的内在机制，并鉴定改善长新冠症状的潜在靶点。

这项横断面队列研究在 2022 年 12 月新冠肺炎奥密克戎疫情后，于中国北京中日友好医院开展。研究纳入了 PCR 或抗原检测为阳性，在感染后 1、2、4 个月时计划接受胃镜检查、手术、化疗或因其他原因计划住院治疗的轻症康复患者。收集了这些患者在感染后约 1 个月（18-33 天）、2 个月（55-84 天）或 4 个月（115-134 天）时的残余手术样本、胃镜检查样本和血液样本，通过数字液滴 PCR 进行 SARS-CoV-2 检测，并通过 RNA 原位杂交、免疫荧光和免疫组织化学进一步证实。在感染后约 4 个月进行电话随访，以评估病毒 RNA

持续存在与长新冠症状之间的相关性。

2023 年 1 月 3 日至 4 月 28 日，从 225 名患者中收集了 317 份组织样本，包括 201 份残余手术样本、59 份胃镜样本和 57 份血液成分样本。在感染后 1 个月时收集的 53 份实体组织样本中，有 16 份（30%）样本检出病毒 RNA；2 个月时收集的 141 份样本中有 38 份（27%）样本检出；而在 4 个月时收集的 66 份样本中有 7 份（11%）样本检出。病毒 RNA 分布在十种不同类型的实体组织中，包括肝、肾、胃、肠、脑、血管、肺、乳腺、皮肤和甲状腺。

此外，在 61 份病毒 RNA 阳性的实体组织样本中，有 26 份（43%）检测到亚基因组 RNA。感染后 2 个月时，在 9 名免疫功能受损的患者中，有 3 名（33%）患者的血浆、1 名（11%）患者的粒细胞和 2 名（22%）患者的外周血单个核细胞中检测到病毒 RNA，但 10 名免疫功能正常患者的血液成分中均未检测到病毒 RNA。

在 213 名完成电话问卷的患者中，72 人（34%）报告了至少一种长新冠症状，其中疲劳（21%，213 人中有 44 人）是最常见的症状。在康复患者中，病毒 RNA 的检出与长新冠症状的出现显著相关，病毒拷贝数较高的患者出现长新冠症状的可能性较高。

资料来源: [https://doi.org/10.1016/S1473-3099\(24\)00171-3](https://doi.org/10.1016/S1473-3099(24)00171-3)



2.10 美国学者发现新冠病毒通过顿挫感染免疫细胞，激活炎症反应，引发炎症因子风暴

2024 年 3 月 21 日，南加州大学凯克医学院王荣福团队在 *Nature Cell Biology* 发表题为“ACE2-dependent and -independent SARS-CoV-2 entries dictate viral replication and inflammatory response during infection”的研究论文。他们发现，新冠病毒相较于其他 RNA 病毒，能够引发更为剧烈的炎症反应。研究指出，造成所谓“炎症因子风暴”的并不主要是病毒在早期的快速复制，而是在病情发展到后期时，大量的免疫细胞涌入肺部与病毒的交互作用中发生了异常。这种情况被称为“顿挫感染”，即新冠病毒感染了免疫细胞但却无法在这些细胞内成功复制。这种失败的复制过程反而触发了免疫系统的过度激活，产生了大量炎症因子，这些因子迅速积聚形成风暴，对人体造成了极大的伤害。

免疫细胞虽然缺少 ACE2，但新冠病毒依然可以通过另一个受体 TLR1 进入免疫细胞，这个受体还能识别并结合病

毒的某些蛋白，从而启动炎症反应。在这种情况下，新冠病毒进入后不能复制，这种情况称“顿挫感染”。更让人意外的是，这种顿挫感染让新冠病毒开始生产一种叫做 NSP14 的蛋白，这种蛋白会加剧炎症反应，而不会生产通常能抑制炎症的 ORF6 蛋白，这就导致了免疫细胞中炎症反应的加剧。研究团队进一步揭示了新冠病毒感染免疫细胞并引发炎症因子风暴的具体机制：新冠病毒的结构中包含有 E（包膜糖蛋白）和 M（基质蛋白）两种蛋白，这些蛋白能被免疫细胞表面的一种叫做 Toll 样受体 1（TLR1）的感受器识别。当这些病毒蛋白与 TLR1 结合时，会触发免疫细胞对病毒的吞噬反应，但病毒在免疫细胞内部却不能成功复制，形成了所谓的“顿挫感染”。

这种顿挫感染的发生并不是一个静态的终结，相反，它激活了免疫细胞中的炎症反应。特别是病毒的包膜糖蛋白 E 与 TLR1 的结合，直接导致免疫细胞释放大量的促炎症因子，这些炎症因子迅速累积，形成了炎症因子风暴。这种风暴是导致新冠病毒感染中严重病理反应和高死亡率的根本原因。

资料来源：<https://www.nature.com/articles/s41556-024-01388-w>



2.11 美国学者发现新冠病毒感染后可在人体内持续存在数月或数年

2024 年 4 月 8 日，美国加州大学旧金山分校 Michael J Peluso 团队在 *The Lancet Infectious Diseases* 发表题为“Plasma-based antigen persistence in the post-acute phase of COVID-19”的研究论文。他们通过分析 171 名病毒感染者的血液样本发现，在感染后一年内，多达 25% 的人体内仍然存在来自病毒的蛋白质。这些发现极大地支持了新型冠状病毒即使从急性感染中恢复后也可以在组织和器官中残留的证据，证明了 SARS-CoV-2 感染后可在人体内持续存在数月或数年。

在因新冠病毒感染而住院的患者中，检测到代表病毒持续存在的 COVID 蛋白的可能性大约是感染后未住院患者的 2 倍。对于那些没有住院但病情较重的人来说，死亡率也会更高。研究人员指出，研究中发现的病毒蛋白不可能是 COVID 疫苗的结果，因为几乎所有的研究参与者在采血前都没有接受过疫苗注射。此外，在大流行之前，从 200 多人身上采集的血液样本中很少发现这些病毒蛋白质，这证实了研究中使用的血液检测的准确性。

研究结果发现，在四分之一的接受检测者的体内，由病

毒产生的蛋白质存在长达 14 个月。这表明新冠病毒 SARS-CoV-2 的持久性是导致人们在长新冠中出现当前症状或未来可能出现的医疗事件的原因。

资料来源: <https://www.nature.com/articles/s41541-024-00857-5>



2.12 韩国学者发现感染过新冠的人，即使是轻症，康复后过敏风险明显增加

2024 年 4 月 2 日，韩国庆熙大学 Dong Keon Yon/Jinseok Lee/Hayeon Lee 团队在 *Nature Communications* 发表题为 “Incident allergic diseases in post-COVID-19 condition: multinational cohort studies from South Korea, Japan and the UK” 的研究论文。这项大规模、跨种族研究表明，SARS-CoV-2 感染与过敏性疾病（尤其是哮喘和过敏性鼻炎）的长期风险增加显著相关，随着时间的推移，这种风险会下降，在整个随访期间（ ≥ 6 个月）持续存在。该研究还显示，新冠后过敏性疾病的风险与种族无关，新冠严重程度越高，之后发生过敏性疾病的风险就越高，至少接种两剂新冠疫苗能够将之后过敏性疾病的风险降至未感染者的水平，这表明了接种疫苗可能是预防新冠后遗症的有效方法。

在这项研究中，研究团队使用跨国、大规模和基于人群的队列研究了 SARS-CoV-2 感染后的长期过敏后遗症，并与包括未感染个体在内的对照组进行了比较。由于种族被认为是发生新冠后遗症的新的危险因素，因此，研究团队使用韩国、日本和英国的多国队列研究构建了由 2200 多万参与者组成的跨种族队列。研究团队进一步分析了新冠后过敏性疾病的风险是否随着时间的推移而降低，以及新冠疫苗接种是否对过敏性疾病的发生有保护作用。

在调整了所有可能影响结果的已知变量后，研究团队发现，感染 SARS-CoV-2 的人比未感染的人出现过敏性疾病的风险增加 20%。感染者后续出现哮喘的风险增加 125%，过敏性鼻炎的风险增加 25%。无论感染的是新冠病毒原始株还是德尔塔变异株，这种过敏性疾病风险的增加是一致的。此外，虽然过敏性疾病的风险在感染后随着时间的推移而降低，但它并没有完全消失，在整个随访期间（ ≥ 6 个月）持续存在。这种风险下降程度在不同国家的人群不同。

该研究进一步分析发现，感染 SARS-CoV-2 的中度至重症者与总体过敏风险增加 50% 相关，而轻症感染者的总体过敏风险增加 14%。该研究还显示，接种两剂及以上新冠疫苗者的总体过敏风险不再显著高于未感染者。而患有共病、饮酒、体重指数、运动情况与总体过敏没有显著相关性。

资料来源: <https://www.nature.com/articles/s41467-024-47176-w>



2.13 中国学者证明含红藻凝集素 G 和通用冠状病毒融合抑制剂的重组蛋白能高效广谱抑制流感和新冠病毒共感染

2024 年 4 月 9 日,上海市重大传染病和生物安全研究院/复旦大学基础医学院姜世勃/陆路/徐巍团队在 *mBio* 发表题为“Inhibition of influenza A virus and SARS-CoV-2 infection or co-infection by griffithsin and griffithsin-based bivalent entry inhibitor”的研究论文。

目前,新冠病毒 Omicron 变异株及其亚变体成为主要流行株,比早期新冠病毒显示出更强的受体结合和免疫逃逸能力,增加突破性感染和再感染风险增加。已有研究显示,IAV 和 SARS-CoV-2 的共感染会导致更严重的肺组织损伤和更严重的临床症状。因此,有必要开发能够治疗或预防 IAV 和 SARS-CoV-2 共感染的广谱抗病毒药物。

研究团队的前期研究证明 GRFT 可有效地抑制新冠病毒及其变异株的感染,作用机制研究显示 GRFT 能够结合 S 蛋白,特别是 S1 亚单位,而甘露糖能够抑制 GRFT 的抗 SARS-

CoV-2 活性, 提示其作用靶点是 SARS-CoV-2-S 蛋白表面的糖基化位点。他们还发现 GRFT 与 EK1 多肽联用, 具有协同抗新冠病毒效应, 而重组蛋白 GL25E 比单用 GRFT 更有效, 提示 GL25E 可以通过其 GRFT 部分与 S1 蛋白上的糖基位点结合, 并通过其 EK1 部分与 S2 蛋白中的 HR1 区域相互作用而达到双靶点作用效果。

本研究证明 GRFT 和 GL25E 均能有效地抑制 H7N9 和 H5N1 流感假病毒以及 H3N2 和 H1N1 流感活病毒的感染, 在小鼠体内也表现出较好的预防和治疗 H1N1 感染的有效性和安全性。作用机制研究证明 GRFT 和 GL25E 都能够作用于流感病毒 HA1 蛋白上的糖基化位点来抑制 IAV 感染, 而 GL25 可同时作用于新冠病毒 S1 亚基上的糖基化位点和 S2 亚基中 HR1 区, 能更有效地抑制新冠病毒及其变异株的感染和新冠病毒与流感病毒的共感染。此外, GL25E 显示出较好的稳定性、长效性和动物体内的安全性等成药性特征, 有望被开发成为安全、有效的广谱抗病毒药物或医疗产品, 防控未来新发与再现的冠状病毒和流感病毒的单感染或共感染。

资料来源: <https://doi.org/10.1128/mbio.00741-24>



2.14 中国学者揭示 mRNA 抗体组合在对抗正痘病毒和其他新兴病毒方面具有巨大潜力

2024 年 3 月 27 日，中国医学科学院北京微生物与流行病学研究所/病原体与生物安全国家重点实验室邓永强、秦成峰团队在 *Signal Transduction and Targeted Therapy* 发表题为“Rapid development of double-hit mRNA antibody cocktail against orthopoxviruses”的研究论文。本研究首次报告了具有体内保护作用的针对正痘病毒的 mRNA 抗体疗法，通过脂质纳米颗粒（LNP）封装的 mRNA 平台，构建了一组编码针对正痘病毒的广泛中和抗体的 mRNA。单次静脉注射每种 mRNA 抗体均可在小鼠体内迅速产生有效的中和抗体。更重要的是，靶向 EEV 型和 IMV 型病毒的双打击（double-hit）mRNA 抗体组合（Cocktail）Mix2a 在小鼠中显示出对致命 VACV 攻击的卓越保护效力。

本研究利用已建立的脂质纳米颗粒（LNP）封装 mRNA 平台，构建了 4 个 mRNA 组合，编码具有广泛中和活性的抗正痘病毒单克隆抗体。实验数据显示，单次静脉注射 LNP 封装的 mRNA 抗体后，小鼠体内迅速产生了中和抗体。更为重要的是，在牛痘病毒（VACV）致命攻击的小鼠模型中，mRNA 抗体治疗显著减轻了体重下降与死亡率，其中一种独特组合

Mix2a 通过靶向病毒的细胞内成熟体 (IMV) 与细胞外包膜体 (EEV) 两种形态, 展现了卓越的体内保护效果。

与仅应用一种 mRNA 抗体相比, Mix2a 和 Mix2b 组合的功能抗体水平略低。这种细微的差异可能归因于不同 mRNA 抗体之间的干扰。由于 mRNA 编码的抗体仍处于早期发展阶段, 而不同 mRNA 抗体之间的干扰可能是观察到的功能性抗体水平差异的一种解释, 但不排除其他因素的影响。总之, 本研究通过 LNP-mRNA 平台成功实现了正痘病毒抗体的生产, 突出了定制 mRNA 抗体组合作为对抗正痘病毒和其他新兴病毒的通用策略的巨大潜力。

综上所述, 对于多组分 mRNA 抗体, 各组分间的适宜比例是一个关键问题。未来实验中, 通过调整不同 mRNA 抗体组分比例以优化疗效值得深入探索。同时, 为深入理解潜在干扰机制, 亟需进一步研究不同 mRNA 抗体间如何相互作用并影响各自功能的具体过程。

资料来源: <https://www.nature.com/articles/s41392-024-01766-8>



2.15 美国学者揭示双链 RNA 病毒 BTV 在宿主细胞内复制组装的机理

2024 年 4 月 12 日，加州大学洛杉矶分校周正洪团队在 *Cell* 发表题为“RNA genome packaging and capsid assembly of bluetongue virus visualized in host cells”的论文，利用冷冻电镜三维重构(cryo-EM)方法和结构生物学领域最为先进的 cryo-FIB 和 cryo-ET 等多种方法，阐明了 dsRNA 病毒在宿主细胞内组装的机理。

研究团队利用聚焦离子束减薄(cryo-FIB)和冷冻电子断层成像(cryo-ET)相结合的技术来探究病毒在宿主细胞内复制组装过程的原位信息。在这个流程中，首先在冷冻电镜载网上培养宿主细胞然后用 BTV 病毒感染。感染的宿主细胞通过 cryo-FIB 切割减薄为厚度大约 200nm 的细胞薄层然后收集 cryo-ET 原位数据以分析宿主细胞内病毒的各种状态。进一步通过亚断层平均分析捕获了多种病毒组装的中间状态，包括单层的 pre-subcore、双层的 core、三层的 pre-virion 和 virion 等。其中 pre-subcore 是此研究中首次发现的一个状态，它属于病毒组装的早期中间体，对于理解病毒基因组包装至关重要。

在此基础上，通过结合单颗粒分析、体外重组和突变体

的生化细胞功能验证，研究团队一共解析了 11 个病毒基因组包装和衣壳组装的中间体。之前的研究表明病毒蛋白 VP6 对于 BTV 基因组 RNA 的组装至关重要，在 VP6 突变株中，病毒组装的衣壳都是空心的，不含 RNA。在以上解析的 11 个中间体中，pre-subcore 是一个 5 次轴处有内陷的 VP3 组成的单层颗粒，内部含有部分 RNA 密度。之前未知的 VP6 蛋白以五聚体的形式结合在 VP3 下方，具有 RNA 结合功能，可以将基因组 ssRNA 从衣壳外部通过 5 次轴通道运送到衣壳内部。

而体外生化实验表明 ssRNA 又能反过来促进衣壳蛋白的组装。这些研究揭示了 BTV 组装过程同时具有 ssRNA 病毒衣壳蛋白和基因组共组装的特性和 dsDNA 病毒衣壳蛋白预组装的特性，统一了先前相互矛盾的模型。在 10 段 ssRNA 基因组相互作用同时被包裹进衣壳后，由 RNA 聚合酶 VP1 复制成为 dsRNA，此过程中内陷的 VP3 向外扩张成为球形，紧接着中间层和外层蛋白依次组装形成一个完整的病毒颗粒并释放到细胞外。

综上，本研究结合多项技术探究 dsRNA 病毒在宿主细胞内复制组装的机理，提出了 BTV 病毒组装的“二重性”模型，为其他类型病毒的研究提供参照，也为相应抗病毒疫苗和药物的开发提供可宝贵的科学依据。

资料来源: <https://doi.org/10.1016/j.cell.2024.03.007>



2.16 中国学者揭示副流感病毒 RNA 聚合酶二聚化的结构基础

2024 年 4 月 11 日, 罗氏上海创新中心陈帅/黄新益/高璐团队联合波士顿大学 Rachel Fearn 团队在 *Nature Communication* 发表题为“Structural basis for dimerization of a paramyxovirus polymerase complex”的论文。该研究以非分段负链 RNA 病毒中的人 III 型副流感病毒作为研究对象, 解析了其 RNA 聚合酶 (L - P 复合物) 不完整的二聚化形式的高分辨率冷冻电镜结构, 首次揭示了非分段负链 RNA 病毒聚合酶 L - L 二聚化的结构基础, 同时功能实验显示聚合酶二聚化对病毒基因组复制至关重要。这一研究成果是对非分段负链 RNA 病毒的 RNA 复制分子机制的重新认识, 是该领域的一个重大突破, 同时也为抗病毒药物设计提供了一个潜在的新途径。

研究团队通过单颗粒冷冻电镜技术解析了人 III 型副流感病毒 L - P 复合物的单体结构和不完整二聚体结构。其中在不完整二聚体结构中, 第二个 L 蛋白的连接结构域结合在

一个完整的 L 蛋白旁。通过对第二个 L - P 拷贝的单独重构，研究者观察到了更多的电子密度，获得了一个低分辨率的第二个 L 蛋白的 RdRp-PRNTase 结构域的电子密度图，以此进一步证实了第二个完整 L - P 拷贝的存在，以及结构的非均一性很有可能是导致不能重构出完整二聚体高分辨率结构的原因。

该文章最大的研究亮点是首次报道了非分段负链 RNA 病毒 L - L 蛋白二聚化的结构基础。第二个 L 蛋白的 CD' 结构域与一个完整 L 蛋白的 RdRp-PRNTase 结构域之间形成了一个大的 L - L 二聚化作用界面 (2452 Å²)，其主要由静电相互作用和疏水相互作用组成。为了评估 L - L 二聚化的功能重要性，作者设计了一系列 L - L 二聚体作用界面的突变，通过小基因组实验 (minigenome assay) 分析，并结合之前报道的仙台病毒 (SeV) 突变体的研究结果，研究者证明了 L - L 二聚体对 RNA 复制至关重要。此外，两种不同的互补实验都显示，将严重功能缺失的 L 突变体与 L - L 二聚体突变体互补，能够明显回补活性，进一步表明 L 蛋白采取二聚体形式参与 RNA 复制。

基于上述研究成果，同时结合与流感病毒参与 RNA 复制的聚合酶二聚体的一些相似性，研究者最终提出了一个全新的基于 L - P 聚合酶二聚体的非分段负链 RNA 病毒的

RNA 复制模型，有别于目前以 L - P 聚合酶单体为基础的模式。

资料来源：<https://www.nature.com/articles/s41467-024-47470-7>



2.17 美国学者揭示一种新的基于 RNA 的疫苗策略

2024 年 4 月 17 日，加利福尼亚大学 Shou-Wei Ding/Rong Hai 团队在 *Proceedings of the National Academy of Sciences* 发表题为“Live-attenuated virus vaccine defective in RNAi suppression induces rapid protection in neonatal and adult mice lacking mature B and T cells”的研究论文。他们介绍了一种革命性的 RNA 疫苗策略，为解决病毒变种挑战、提高免疫效果提供新的可能性。

传统疫苗通常针对特定病毒株开发，因此在面对病毒变种时需要不断更新。然而，该研究团队开发的新型 RNA 疫苗策略则不同，它针对的是病毒基因组中共同的部分，可以有效应对任何变种。该疫苗策略利用小 RNA 分子干扰病毒复制，激活免疫系统，增强疫苗效果，从而为解决病毒变种挑战提供了新的解决方案。

这种疫苗利用了 RNA 分子，而不是传统疫苗中常见的

蛋白质或病毒颗粒。RNA 是一种核酸，它包含了病毒基因的一部分。为了制作疫苗，研究人员通过基因工程手段制造了一种病毒的变种。这个变种病毒无法抑制小 RNA 的作用，因此在感染人体时，小 RNA 能够有效地阻止它的复制。

疫苗接种后，这种变种病毒会进入人体，但由于无法逃避小 RNA 的干扰，它的复制能力被大大削弱。这样一来，人体的免疫系统就会对这个变种病毒产生免疫反应，生成抗体和 T 细胞，为以后遭遇真正的病毒感染做好准备。具体来说，siRNA 可以通过抑制病毒复制、激活免疫系统、增强疫苗效果等方式影响诱导免疫反应。

研究表明，这种疫苗接种后，人体可以长期产生针对病毒的免疫反应，提供长期的保护。这种长期保护的机制可能涉及到人体的免疫记忆细胞，使得免疫系统在再次面对相同病毒时能够更快地做出反应。这种疫苗策略不依赖传统的免疫应答机制，因此即使是免疫系统尚未完全发育的婴儿或免疫系统受损的人群也可以安全接种。同时，该策略可以增强免疫系统的应对能力，提高对病毒的识别和清除效率。

资料来源：<https://doi.org/10.1073/pnas.2321170121>



2.18 中国学者开发猴痘混合型环状 RNA 疫苗

2024 年 4 月 23 日, 中国科学院武汉病毒研究所揣侠团队、环码生物王泽峰团队联合中国科学技术大学 Sandra Chiu 团队在 *Molecular Therapy* 发表题为“Circular RNA Vaccines against Monkeypox Virus Provide Potent Protection against Vaccinia Virus Infection in mice”的研究论文。研究团队针对猴痘病毒抗原, 成功制备混合环状 circRNA 猴痘疫苗, 触发针对猴痘疫苗的有效保护。

自 2022 年猴痘暴发以来, 人们普遍关注并迫切需求更安全、更有效的特异性疫苗。该研究选择了 4 种猴痘病毒抗原, 分别是 A29L、A35R、B6R、M1R。采用 circRNA 体外制备的方法, 针对 4 种猴痘病毒抗原合成相应的 CircRNA, 采用 ALC-0315-LNP 包封或者将 4 种组分等比例混合后再用 ALC-0315-LNP 包封制成混合 CircRNA 疫苗。

与安慰剂对照组相比, 4 种单价环状 RNA 疫苗均能在小鼠体内触发相应的血清结合抗体, 而 circMix4 混合疫苗可触发靶向 4 种抗原的血清结合抗体。有意思的是, 只有 circMix4 混合疫苗和 circM1R 疫苗免疫小鼠血清中含有较高水平的靶向 VTT 天花毒株和猴痘活病毒的中和抗体滴度, 这说明 M1R 抗原主要与中和病毒相关。

与安慰剂对照组相比,环状 RNA 疫苗小鼠的脾脏细胞,在相应抗原肽的刺激下,可分泌特异性的细胞因子。相比较而言, **circMix4** 混合疫苗免疫小鼠中分泌特异性细胞因子的脾脏细胞比例水平更加显著。而且,在 **A35R** 多肽刺激下, **circMix4** 混合疫苗和 **circA35R** 疫苗可明显触发 **CD8⁺ T** 细胞反应,特别是分泌 **IFN- γ** 和 **IL-4** 的 **CD8⁺ T** 细胞。

与安慰剂对照组相比,只有 **circA29L** 免疫小鼠的体重出现持续下降。在攻毒试验第七天时, **circA29L** 免疫小鼠死亡率为百分之百。相比之下,其他环状 RNA 疫苗免疫小鼠在整个试验期间均展现出完全的免疫保护效果。

总体来看,与安慰剂对照组相比,环状 RNA 疫苗免疫小鼠肺部、气管及鼻甲中的病毒载量均出现极其明显的降低。尤其是 **circMix4** 混合疫苗免疫小鼠的各个测试组织中的病毒载量均得到完全抑制。从肺部组织切片来看, **circMix4** 混合疫苗的保护效果是最佳的。

研究团队开发的猴痘混合环状 RNA 疫苗在小鼠体内触发了强烈的体液免疫和细胞免疫,并且能够有效保护免疫小鼠免受猴痘病毒的攻击感染。与传统 mRNA 相比, **circRNA** 的闭环结构在没有修饰的情况下具有高稳定性,较低的免疫原性和较低的细胞毒性。考虑到猴痘的潜在快速传播, **MPXV circRNA** 疫苗具有快速开发和大规模生产的优势,因此在预

防感染相关症状、住院和死亡方面发挥了至关重要的作用。这项研究展示了环状 RNA 疫苗在预防猴痘病毒方面的潜力，并为未来的疫苗研发提供了新的方向。

资料来源: <https://doi.org/10.1016/j.ymthe.2024.04.028>



2.19 中国学者解析猴痘病毒 DNA 聚合酶抑制剂作用的分子机制

2024 年 4 月 4 日, 南方科技大学医学院鄢仁鸿团队在 *Structure* 发表题为 “Structural basis for the inhibition mechanism of the DNA polymerase holoenzyme from mpox virus” 的研究论文, 该论文解析了猴痘病毒 DNA 聚合酶全酶与核苷类抑制剂阿糖胞苷三磷酸 (Ara-CTP) 结合的结构, 揭示了 Ara-CTP 抑制 DNA 聚合酶全酶工作的分子机制。

核苷类似物 Ara-C 是此前已经被批准应用的抗肿瘤药物, 用于治疗急性白血病和其他造血系统恶性肿瘤。研究已证明 Ara-C 能够通过中断 DNA 合成来阻碍痘病毒复制。Ara-C 以类似于西多福韦的方式代谢为其活性形式三磷酸阿糖胞苷 (Ara-CTP), 并靶向病毒 DNA 聚合酶, 有效地削弱其复制

病毒 DNA 的能力，但这背后具体的分子机制仍并不清楚。

文章的研究目的在于揭示核苷类抑制剂 Ara-CTP 作用的分子机制。研究团队首次解析了分辨率为 3.0 Å 的猴痘病毒 DNA 聚合酶全酶 F8/A22/E4 结合 Ara-CTP 的复合物结构，发现 Ara-CTP 通过竞争性结合底物 dCTP 来终止 DNA 链的延伸，Asn665 位点与 Ara-CTP 间形成的额外氢键使其比 dCTP 具有更强的结合力。但同源序列比对分析发现，Asn665 在几乎所有病毒的 DNA 聚合酶及真核细胞的 DNA 聚合酶中都是保守存在的，表明这种药物的抑制特异性并不强，长期使用会产生较大的副作用。因此，仍需要开发特异性更强的抗病毒药物。

资料来源：<https://doi.org/10.1016/j.eclinm.2024.102582>



2.20 中国学者揭示病毒防控新途径：激活 TRIM21 对抗 HSV-1 与 VSV 感染

2024 年 4 月 12 日，武汉大学姚镜/钟波/林丹丹团队在 *Cell Reports* 发表题为“Viral infection and spread are inhibited by the polyubiquitination and downregulation of TRPV2 channel

by the interferon-stimulated gene TRIM21”的研究论文，该研究报道了一种 ISG（TRIM21），其与髓细胞中的 TRPV2 通道相互作用并降解，降低其表达并为宿主提供抗病毒感染的保护。此外，病毒感染通过旁分泌和自分泌方式上调 TRIM21，下调邻近细胞中的 TRPV2，以防止病毒传播到未感染的细胞。

入侵的病毒被宿主模式识别受体（PRRs）检测到，触发一系列信号级联，诱导下游基因的表达，包括 I 型干扰素（IFNs）。I 型 IFNs 以自分泌和旁分泌的方式结合 IFNAR1 和 IFNAR2，激活细胞内激酶，使转录因子 STAT1 和 STAT2 磷酸化。激活的转录因子转位进入细胞核，诱导大量 IFNs 刺激基因（ISGs）的转录。ISGs 的产物通过干扰病毒的生命周期、诱导细胞死亡或生长抑制或激活先天和适应性免疫细胞来抑制病毒复制。

TRIM21 是一种 ISG，参与多种生理或病理过程，包括癌症、代谢、自噬和抗病毒免疫。TRIM21 是一种细胞内 Fc 受体，与免疫球蛋白包被病毒结合并中和病毒以抑制病毒复制。TRIM21 的 PM 定位参与细胞抗病毒反应的作用和机制仍有待研究。该研究确定 TRIM21 是一个与 TRPV2 相互作用的 E3 泛素连接酶。TRIM21 与 TRPV2 组成性相互作用，在 Lys295 位点催化 TRPV2 的 K48 连锁泛素化，从而促进 TRPV2 的蛋白酶体依赖性降解。

该研究发现病毒感染通过 I 型 IFNs 诱导 TRIM21 在感染细胞和旁观者细胞中上调，随后导致 TRPV2 的降解和病毒感染的抑制。此外，与 Trim21^{+/+}胎仔相比，Trim21^{-/-}小鼠对 HSV-1 和 VSV 感染过敏。Trim21^{-/-}小鼠对 HSV-1 或 VSV 感染的这种超敏反应可以通过 TRPV2 抑制剂 SKF96365 或髓细胞特异性删除 TRPV2 来恢复，这表明 TRPV2 是 Trim21 在宿主防御病毒感染中的关键下游靶点。总之，该研究结果强调了 TRIM21-TRPV2 轴是宿主细胞预防病毒感染的有效策略，并为针对病毒感染相关疾病的治疗干预提供了潜在的靶点。

资料来源：<https://doi.org/10.1016/j.celrep.2024.114095>



2.21 中国学者发布首个双减毒新型疫苗临床 IIa 期结果

2024 年 4 月 10 日，厦门大学分子疫苗学和分子诊断学国家重点实验室张军/吴婷团队联合江苏省疾病预防控制中心朱凤才团队、中国食品药品检定研究院李长贵团队等在 *The Lancet Infectious Diseases* 发表题为“Immunogenicity and

safety of an ORF7-deficient skin-attenuated and neuro-attenuated live vaccine for varicella: a randomised, double-blind, controlled, phase 2a trial”的论文。他们研制了全球首个具有皮肤与神经双减毒性能的新型水痘减毒活疫苗（v7D），并基于多种体内外模型系统验证了该疫苗的临床前安全性与有效性。

研究团队研发的一种嗜神经因子 ORF7 基因缺失的新型水痘减毒活疫苗（v7D）对人皮肤与神经细胞明显减毒，与现有 vOka 疫苗相比可能可明显降低疫苗株相关疾病的风险，具有成为新一代更安全的水痘减毒活疫苗的潜力。前期已在临床前和 I 期临床试验中初步验证了安全性和免疫原性。为进一步全面评估 v7D 疫苗诱导的体液免疫和细胞免疫应答，研究团队于 2020 年在江苏赣榆开展了一项单中心、随机、双盲、阳性对照的 IIa 期临床研究。

本研究共入组了 842 名 3-12 岁健康志愿者，按 1:1:1:1 随机分配接种 1 剂低剂量、中剂量或高剂量的 v7D 疫苗或阳性对照（vOka）疫苗，评价疫苗的体液免疫及细胞免疫。在符合方案人群中，v7D 疫苗的低、中、高剂量组与阳性对照 vOka 疫苗组的体液免疫应答和细胞免疫应答均相似。免后 90 天的抗体阳转率分别为 100.0%、98.9%、97.8%和 96.4%，平均抗体滴度分别为 30.8、33.1、28.2 和 38.5；免后 42 天的细胞免疫应答阳转率分别为 95.5%、90.5%、93.3%和 88.0%，

IFN- γ 水平分别为 87.0 pg/mL、122.0 pg/mL、89.0 pg/mL 和 96.0 pg/mL。v7D 疫苗低、中、高剂量组的不良反应发生率低于 vOka 疫苗组（17%、20%、13%和 24%），尤其是局部不良反应（10%、14%、9%和 18%）。未发现与疫苗有关的严重不良事件。

该研究结果显示 v7D 水痘疫苗在 1-12 岁人群中具有良好的安全性并可有效诱导免疫应答。v7D 水痘疫苗具有成为新一代更安全的水痘减毒活疫苗的潜力，有望提高人们对水痘疫苗的接受程度，助力 VZV 相关疾病的预防和控制。目前，更大样本量的 II 期临床试验正在进行中，以深入探索疫苗安全性优势和免疫原性。

资料来源：[https://doi.org/10.1016/s1473-3099\(24\)00159-2](https://doi.org/10.1016/s1473-3099(24)00159-2)



2.22 中国学者系统阐述中国呼吸道合胞病毒的季节性、传播区域及其对季节性预防策略的影响

2024 年 4 月 23 日，南京医科大学李有/王昕团队在 *The Lancet Global Health* 发表题为“Respiratory syncytial virus seasonality, transmission zones, and implications for seasonal prevention strategy in China: a systematic analysis”的研究成果。

该研究系统地描述了中国呼吸道合胞病毒（Respiratory syncytial virus, RSV）季节性的地区分布，划分了传播区域，并评估了 RSV 季节性预防策略在中国的潜在适用性。

本研究是关于中国呼吸道合胞病毒（RSV）的季节性流行研究。研究通过系统文献回顾和数据分析，探讨了中国不同省份 RSV 的季节性流行模式和传播区域，并评估了适合季节性免疫接种计划的开始时间。研究结果显示，中国不同省份的 RSV 季节性流行存在显著的地理差异，南部省份的流行季节更长。研究还提出了一种基于历史数据的移动区间方法，用于确定季节性免疫接种计划的适宜开始时间。这项研究对于了解中国 RSV 的季节性流行模式和制定相应的免疫接种策略具有重要意义。

通过对中国不同省份的 RSV 季节性进行分析，发现了两种不同的 RSV 季节性模式。一种模式是 RSV 活动集中在 5 个月内，年度和省内的变化较小；另一种模式是 RSV 活动更分散，年度和省内的变化较大。研究还确定了 RSV 传播区域，为制定季节性预防策略提供了依据。此外，研究还提出了定义 RSV 季节和确定 RSV 传播区域的方法，可适用于其他国家或地区的研究，研究结果对于制定 RSV 免疫策略具有重要意义。

资料来源：[https://doi.org/10.1016/S2214-109X\(24\)00090-1](https://doi.org/10.1016/S2214-109X(24)00090-1)



2.23 Nature 研究揭示阻断坏死性凋亡, 防止重症流感相关肺损伤

2024 年 4 月 10 日, 美国福克斯•蔡斯癌症中心 Siddharth Balachandran 团队、塔夫茨大学医学院 Alexei Degterev 团队、圣裘德儿童研究医院 Paul G. Thomas 团队以及休斯敦大学 Gregory D. Cuny 团队在 *Nature* 发表题为“Necroptosis blockade prevents lung injury in severe influenza”的研究论文。该研究表明, 一种新型候选药物 UH15-38 (强效 RIPK3 抑制剂) 被证明能在小鼠中减轻与甲型流感病毒 (influenza A) 感染相关的肺损伤并提高生存率。该药物有望缓解一系列炎症症状, 并带来炎症疾病相关通路的新见解。

UH15-38 是一款强效 RIPK3 抑制剂, 能在不影响细胞凋亡信号传导通路的情况下阻断细胞系的坏死性凋亡。研究团队通过小鼠实验确定了有望减少并推迟疾病引发的减重的理想剂量, 这些小鼠到感染后三周时已完全康复。经过 UH15-38 治疗的小鼠炎症标志物和坏死性凋亡肺细胞更少, 说明对这一通路的选择性阻断有益于预防与流感病毒感染相关的

过度炎症和肺损伤。值得注意的是，UH15-38 被证明在感染后 5 天内使用都有效，说明即使在病毒复制高峰期也能看到阻断这种炎症的积极效应。

总的来说，这些结果表明，UH15-38 在小鼠中有望显著预防流感病毒导致的严重炎症和疾病。此外，UH15-38 选择性抑制 RIPK3（对坏死性凋亡的发展至关重要）的成功显示出它缓解一系列炎症症状的前景。

资料来源：<https://www.nature.com/articles/s41586-024-07265-8>



2.24 中国学者发现全新免疫检查点 CD3L1

2024 年 4 月 12 日，复旦大学生物医学研究院许杰团队在 *Cell* 发表题为“ITPRIPL1 binds CD3 ϵ to impede T cell activation and enable tumor immune evasion”的研究论文，发现 CD3 的首个配体 CD3L1（或 ITPRIPL1），揭示了 CD3L1 在肿瘤免疫逃逸与睾丸免疫豁免中的关键作用。这是肿瘤免疫治疗的全新靶点 CD3L1 抗体首次被报道，有望为肿瘤免疫治疗带来新的突破。

研究团队通过单细胞测序，发现 CD3L1 能抑制 T 细胞。

敲除 CD3L1 后，小鼠睾丸出现自身免疫反应，肿瘤细胞在缺乏 CD3L1 时更容易被 T 细胞消灭，表明 CD3L1 可能通过抑制 T 细胞来维持睾丸的免疫豁免、促进肿瘤的免疫逃逸。研究发现，CD3L1 能与 CD3 ϵ 直接结合，通过后者抑制 T 细胞。CD3L1 与 CD3 ϵ 结合后，导致 Nck 持续结合到 CD3 ϵ 的胞内域，竞争性地抑制了 Zap70 的招募和磷酸化，从而抑制 T 细胞的激活。

基于 CD3L1:CD3 免疫检查点信号轴的发现，研究团队开发了全新一类的检查点抑制剂 CD3L1 抗体。在多个小鼠肿瘤模型中验证，发现 CD3L1 抗体能激活 T 细胞并抑制肿瘤生长。为了进一步验证其治疗潜力，团队将其应用于宠物自发肿瘤的治疗中，取得显著疗效。这为 CD3L1 抗体在人类肿瘤治疗中的有效性提供了重要的参考，也将为今后抗肿瘤药物的转化医学研究策略提供新思路。目前，CD3L1 抗体治疗肿瘤的临床试验已经顺利获得美国 FDA 和中国 NMPA 的新药临床研究（IND）许可，正处于 I 期临床研究阶段。

资料来源：<https://doi.org/10.1016/j.cell.2024.03.019>



2.25 德国学者揭示人体如何抑制特定病毒传播

2024 年 3 月 25 日,德国乌尔姆大学医学中心/马尔堡-菲利普斯大学病毒学研究所 Janis A. Müller 团队在 *Nature Microbiology* 发表题为 “Phosphatidylserine-exposing extracellular vesicles in body fluids are an innate defence against apoptotic mimicry viral pathogens” 的研究论文。该研究显示,精液和唾沫中发现的细胞外囊泡 (EV) 表面的一种分子能阻断寨卡或登革热病毒等病毒的感染,研究结果有助于理解为何这些病毒直接人传人比例较低,以及为何这些病毒容易通过缺乏这种分子的体液 (如血液) 或是通过吸血昆虫传播。

登革热、寨卡、基孔肯雅、埃博拉或拉沙病毒这类病毒可以感染很多细胞类型。不过,虽然这些病毒存在于各种体液中 (包括精液和唾沫),但口腔或性传播路径明显受限。此前研究显示,精液和唾沫含有的 EV 能在实验室实验中竞争性阻断寨卡病毒与靶细胞结合并抑制感染,但这背后的具体机制一直不明。

研究团队从五种不同的人体体液中分离了 EV,这些体液包括精液、唾沫、尿液、母乳和血液。他们发现,名为磷脂酰丝氨酸 (PS) 的分子在精液的 EV 表面比在血液的 EV 表面更常见。此外,EV 表面的 PS 能阻断寨卡病毒对细胞的

感染，因为这些 EV 会争夺相同的 PS 受体并干扰病毒附着和侵入。如果达到与体内相似的 EV 浓度，登革热、西尼罗河、基孔肯雅、埃博拉和疱疹性口腔炎病毒的感染都会受到抑制。然而，艾滋病病毒（HIV）、丙肝病毒（HCV）、SARS-CoV-2 和疱疹病毒由于利用别的入侵受体，并未受到抑制。当研究者用酶把 EV 上的 PS 剃掉后，它们阻断感染的效力也随之消失。总而言之，该研究结果可用于开发新型抗病毒药物，但仍有待开展进一步研究。

资料来源：<https://www.nature.com/articles/s41564-024-01637-6>



2.26 中国学者发现干扰素诱导基因 WARS2 通过参与宿主蛋白和脂质合成促进 PRV 增殖

2024 年 4 月 16 日，河南农业大学兽医学院王江/褚贝贝/明胜利团队在 *Virologica Sinica* 发表题为“Pseudorabies virus manipulates mitochondrial tryptophanyl-tRNA synthetase 2 for viral replication”的研究论文。研究结果阐明了干扰素诱导基因 WARS2 通过参与宿主蛋白和脂质合成促进伪狂犬病病毒

(Pseudorabies virus, PRV) 增殖的分子机制。

本研究发现 PRV 感染在体内和体外都上调 WARS2 的表达, 且 PRV 感染前后对氨酰 tRNA 合成酶家族中的 WARS1 和 EARS2 的表达无影响, 表明 PRV 感染特异性上调了 WARS2 的表达。通过添加外源 IFN- β 和天然免疫激活剂, 发现干扰素和天然免疫激活剂的剂量增加均能上调 WARS2 的 mRNA 表达水平, 表明 WARS2 可被干扰素诱导。且 PRV 诱导的 WARS2 表达依赖于 cGAS/STING/TBK1/IRF3 信号通路和 I 型干扰素受体, 说明 WARS2 通过 I 型干扰素受体信号通路调控。

为了研究 WARS2 对 PRV 增殖的作用, 本试验通过 shRNA 敲低 WARS2 的表达, 通过慢病毒包装技术构建筛选出了 WARS2 敲减细胞系, 结果表明敲减 WARS2 抑制 PRV 增殖。为了进一步研究 WARS2 在 PRV 感染中的作用, 用空载体和不同浓度的 WARS2-FLAG 质粒转染 PK-15 细胞, 然后感染 PRV。流式细胞术、免疫印迹分析、qRT-PCR 和滴度检测结果均表明过表达 WARS2 促进 PRV 增殖。

在细胞代谢中, 乙酰辅酶 A 通过多种代谢途径产生, 其中包括葡萄糖代谢 (糖酵解) 和脂肪酸氧化。同时乙酰辅酶 A 参与多种代谢过程, 包括脂肪酸的合成。脂肪酸合成主要发生在细胞质中, 是一个需要 ATP 参与的能量密集型过程。

ATP 为脂肪酸合成中涉及的不同酶促反应提供必要的能量。

本项研究阐明了 PRV 感染可以通过 cGAS/STING 先天免疫和 IFN 信号通路上调 WARS2 的表达，从而增强宿主细胞蛋白质合成和脂质合成的分子机制。敲减 WARS2 后则抑制了 PRV 诱导的细胞蛋白质合成和脂质合成，抑制了病毒感染所需的蛋白质和脂质，从而抑制了 PRV 增殖。因此，针对 WARS2 的靶向研究不仅为开发 PRV 疫苗提供了新的策略，也为 PRV 的防治奠定了新的理论基础。

资料来源：<https://doi.org/10.1016/j.virs.2024.04.003>



2.27 中国学者揭示乙肝病毒核心蛋白促进肝细胞损伤机制

2024 年 4 月 8 日，复旦大学基础医学院医学分子病毒学教育部/卫健委/医科院重点实验室暨病原生物学系邓强团队联合武汉大学病毒学国家重点实验室蓝柯团队以及上海中医药大学附属曙光医院高月求团队在 *Science Bulletin* 发表题为“Hepatitis B virus core protein as a Rab-GAP suppressor driving liver disease progression”的研究成果。他们基于 HBV

重症肝炎相关 BCP 突变株建立转基因小鼠,与早期报道的野生病毒转基因模型显著不同的是,BCP 突变株转基因小鼠具有典型的肝细胞慢性损伤特征,伴随肝硬化和肿瘤发生等进展性病理变化。在上述模型中,低剂量 Fas 抗体刺激能够诱导广泛的肝细胞损伤,提示转基因小鼠肝细胞对凋亡信号高度敏感。

HBV BCP 区突变诱导病毒核心蛋白 (HBc) 过表达,推测可能具有重要的病理意义。研究者应用串联亲和纯化和蛋白质质谱方法,鉴定到一系列 HBc 相互作用分子,其中包括线粒体募集的 TBC1D15 蛋白。深入研究显示,HBc 过表达能够竞争性抑制线粒体 Fis1 招募 TBC1D15,抑制氧化应激条件下损伤线粒体的清除。此外,HBc 结合 TBC1D15 以及 TBC1D5 蛋白保守的 TBC 催化结构域,在细胞静息状态下增加 Rab7 活化,持续消耗溶酶体,抑制晚期自噬,并诱导氧化应激条件下的细胞凋亡。值得注意的是,在免疫缺陷的 SCID 小鼠中,应用腺病毒载体单独表达 HBc 基因,能够不依赖免疫清除机制、诱导显著的肝细胞损伤。

该研究首次在细胞模型和实验小鼠模型证实 HBc 具有促细胞损伤特征,提示 HBc 是慢性乙型肝炎临床治疗的合理靶标。研究者推测,HBV BCP 突变株显著刺激线粒体氧化应激反应,同时,过表达的 HBc 抑制损伤线粒体清除,是重症

肝炎发生的重要机制。

资料来源: <https://doi.org/10.1016/j.scib.2024.04.014>



2.28 中国学者发现阻断蚊媒病毒传播新策略

2024 年 4 月 19 日,清华大学基础医学院程功/朱毅斌团队联和云南省畜牧兽医科学院王静林团队在 *Science* 发表题为“A naturally isolated symbiotic bacterium suppresses flavivirus transmission by Aedes mosquitoes”的研究论文。他们在中国云南省发现一种能决定蚊虫对病毒易感性的关键环境共生菌,通过在云南省西双版纳州的现场干预实验,研究人员证明该共生菌环境干预可有效阻断疫区蚊虫携带和传播病毒。这项研究成果为重要蚊媒传染病防控提供了全新的解决方案。

自 2020 年起研究人员深入到我国云南省边境地区,采集了数千只野外雌性伊蚊,分离出 55 株蚊虫肠道共生菌并进行功能筛选。研究显示,在白纹伊蚊 (*Aedes albopictus*) 及埃及伊蚊 (*Aedes aegypti*) 的肠道中定植一种 *Rosenbergiella* 属的细菌 (*Rosenbergiella_YN46*),可显著抑制蚊虫通过叮咬吸血感染登革病毒及寨卡病毒,说明 *Rosenbergiella_YN46*

是一种能决定蚊虫对病毒易感性的关键肠道共生菌，这种共生菌通过分泌一种葡萄糖脱氢酶将吸血蚊虫肠道环境快速酸化，导致蚊虫肠道微环境重塑。因此，酸化的肠道环境可直接灭活进入肠道的病毒颗粒，从而抑制蚊虫通过吸血获取病毒的能力，大幅降低蚊虫对病毒易感性。

为了验证研究结果的可靠性，研究人员进一步研究 *Rosenbergiella_YN46* 菌在自然界中的分布定植是否与云南省的登革热流行存在相关性。研究发现，在气候环境相似、蚊虫种群密度相似的条件下，云南省不同地区的登革热流行存在显著的不均性和热点区域。*Rosenbergiella_YN46* 菌在文山和普洱（非登革热流行地区）的蚊虫肠道中有很高的定植率，而在西双版纳和临沧（登革热流行地区）的蚊虫肠道中的定植比例很低。结果表明，*Rosenbergiella_YN46* 菌的分布定植与云南地区登革热流行地区特异性高度相关。

研究人员在实验室中将野生白纹伊蚊的蚊卵进行孵化，在孵化水体中加入 *Rosenbergiella_YN46* 菌进行干预，然后检测孵化出的疫区蚊虫的幼虫、蛹和成虫肠道中 *Rosenbergiella_YN46* 菌的定植情况。结果表明，通过环境水体干预，可将 *Rosenbergiella_YN46* 菌高效定植到孵化蚊虫的肠道中。并且，从 *Rosenbergiella_YN46* 菌干预的水体环境中孵化出的蚊虫不易感染病毒。这说明，在孳生地环境水体中

进行 *Rosenbergiella_YN46* 干预,可以有效降低蚊虫对病毒的易感性。

基于以上实验数据,研究人员设计了一个现场干预实验:在疫区水体环境中干预 *Rosenbergiella_YN46* 菌,考察是否能有效阻断野生蚊虫携带传播登革病毒。研究人员选择了在西双版纳州勐腊县开展现场干预实验,在当地搭建了一个工作大棚,在大棚中利用西双版纳州勐腊县的水土环境孵化本地蚊虫。随后,在孳生水体中进行 *Rosenbergiella_YN46* 菌干预,检测孵化出的蚊虫对登革病毒的感染情况。结果显示,环境水体干预 *Rosenbergiella_YN46* 菌后,孵化出的疫区蚊虫感染登革病毒的比例大幅下降。由此表明,在环境中干预 *Rosenbergiella_YN46* 菌,可以有效阻抑疫区蚊虫携带传播病毒的能力,这为防控登革热等烈性蚊媒病毒传染病提供了全新的技术平台和工作思路。

资料来源: <https://doi.org/10.1126/science.adn9524>



2.29 国内外学者合作在东非蝙蝠与啮齿类动物病毒组研究中取得进展

2024 年 4 月 10 日,中国科学院武汉病毒研究所石正丽

研究员团队与深圳华大生命科学研究院李俊桦团队、昆士兰大学 Sheila Ommeh 团队和肯尼亚国家博物馆 Bernard Agwanda 团队合作在 *Microbiome* 发表题为“Substantial viral diversity in bats and rodents from East Africa: insights into evolution, recombination, and cocirculation”的研究论文，对在东非国家肯尼亚和乌干达采集的近 1300 份蝙蝠和啮齿动物样本进行了病毒组调查研究。基于华大智造 T 系列测序平台，研究团队通过宏转录组测序揭示了这些野生动物中的病毒多样性，重组和跨地域传播特征。

研究团队共鉴定出 251 种蝙蝠或啮齿动物携带的 RNA 和 DNA 病毒，其中 87% 为新病毒，揭示了东非地区野生动物高度的病毒多样性和独特性。值得关注的是，在埃及果蝠中发现了与人类 II 型副流感病毒和人类软疣病毒相近缘的病毒，这些发现不仅对于理解这些病毒的起源有重要意义，也为研究它们的传播机制提供了关键线索。

此外，该研究显示冠状病毒和圆环病毒在与细胞入侵相关的蛋白上有着高度的多样性和频繁的重组。进一步分析揭示了病毒群落中频繁发生重复突变、不同病毒型别的共感染以及地域间的病毒流动，这些因素共同促进了多样化的自然病毒群落，为理解病毒如何在不同生态系统中传播提供了重要信息。该研究成果为揭示东非地区蝙蝠、啮齿类等重点疫

源野生动物宿主的病毒谱提供了全面的基因组和生态数据资源，也为全球病毒多样性研究领域提供了新的数据和视角。

资料来源：<https://doi.org/10.1186/s40168-024-01782-4>



2.30 历时 20 年的登革热监测揭示不同病毒类型如何影响重症风险

2024 年 4 月 24 日，英国剑桥大学遗传学系 Lin Wang 团队联合美国佛罗里达大学生物系和新兴病原体研究所 Derek A. T. Cummings/Henrik Salje 团队在 *Science Translational Medicine* 发表题为“Antigenic distance between primary and secondary dengue infections correlates with disease risk”的研究论文，将登革热病毒的基因分析与在泰国进行的为期二十年的监测数据相结合，揭示了该病毒的不同亚型会如何影响重复罹患重症登革热的风险。

为了解登革热病毒的血清型会如何影响演变为重症疾病的风险，研究团队将该病毒的抗原性数据与住院病例的详细信息相结合。他们收集了 1994 年至 2014 年间泰国曼谷一家儿童医院历时 21 年的登革热监测中的案例数据，其中包括 15281 起个体病例。

登革热有 4 种不同的血清型 (DENV-1、DENV-2、DENV-3 和 DENV-4)，不同血清型的后续感染 (继发感染) 会增加发生重症登革热的风险，容易得登革出血热。

通过对这些报告的梳理发现，患者需要住院的风险与患者感染不同血清型病毒的顺序之间存在关系。例如，感染相似血清型 (如 DENV-3 和 DENV-4 血清型) 的人在第二次感染期间出现重症的风险往往较低。然而，感染中等程度不同血清型的患者出现重症的风险则较高。出现重症风险最高的群组包括初次感染血清型为 DENV-2，接着再继发感染 DENV-1 血清型的患者，其重症风险比参照组要高出 2.15%。

研究发现，住院风险既取决于感染血清型的具体顺序，也取决于个人初次感染和二次感染之间的抗原距离，在中间抗原距离时风险最大。这些研究结果表明，免疫印记有助于确定登革热疾病风险，并可为监测人群风险变化及量化候选疫苗风险提供途径。

资料来源：<https://doi.org/10.1126/scitranslmed.adk3259>



信息 快报

INFORMATION
EXPRESS



 <https://nmcid.huashan.org.cn/>
 021-52888262
 上海市静安区乌鲁木齐中路12号