



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7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

复旦大学大健康信息研究中心

INFORMATION
EXPRESS



目 录

1 要闻速递.....	1
1.1 国家疾控局发布 2024 年 6 月全国法定传染病疫情概况.....	1
1.2 国家疾控局等五部门印发《关于加强和改进全国鼠疫防控工作的指导意见》.....	2
1.3 中疾控发布 6 月《全国新型冠状病毒感染疫情情况》.....	2
1.4 国家卫生健康委等多部门联合印发《健康中国行动——慢性呼吸系统疾病防治行动实施方案（2024—2030 年）》.....	5
1.5 麻疹、登革热和人感染禽流感诊疗方案（2024 年版）发布.....	6
1.6 山东阳谷一养殖场发现炭疽病例.....	7
1.7 自复制 RNA 带状疱疹疫苗 JCXH-105 获批 FDA II 期临床.....	7
1.8 肠道病毒 71 型灭活疫苗益尔来福®在澳门获批使用.....	8
1.9 国内首个人二倍体细胞狂犬病疫苗亮相 2024 狂犬病防控年会.....	9
1.10 《多黏菌素类药物雾化吸入治疗下呼吸道多重耐药革兰阴性菌感染中国专家共识》发布.....	10
1.11 国家传染病医学中心等四方签署“携手共推结核病防治计划”合作协议.....	11
1.12 江浙沪重肝专家学术交流会于上海成功召开.....	12
1.13 2024 世界流感大会在海南博鳌成功召开.....	12
1.14 WHO 对首个丙型肝炎病毒自测产品进行预认证.....	13
1.15 WHO 助力开发人用 mRNA 禽流感疫苗.....	14
1.16 美国 CDC 确诊第四例人类感染 H5N1 禽流感病例.....	15
1.17 加沙污水中发现脊髓灰质炎病毒，卫生危机迫在眉睫.....	16
1.18 近期登革热感染可能增加后续感染 SARS-CoV-2 的风险.....	17
1.19 儿童诺如病毒疫苗 HIL-214 研发失败，目前尚无相关疫苗获批上市.....	17
1.20 艾滋病 1 类新药 ABBV-382 注射液在中国获批.....	18
1.21 尼帕病毒医疗对策研发路线图（2024 年）更新.....	19
1.22 第 25 届国际艾滋病大会公布全球第 7 例 HIV 治愈者详情.....	20
1.23 NEJM 刊载长新冠定义.....	21
1.24 NEJM 连发 3 篇通讯探讨辉瑞新冠试验阴性结果.....	23

2 文献速递.....	25
2.1 中国学者揭示冠状病毒同时挟持细胞糖受体和蛋白受体入侵人体的分子机制.....	25
2.2 美国学者揭示呼吸系统新冠后遗症的免疫学病因.....	27
2.3 rOC43-CoV2 S 可作为 SARS-CoV-2 的 BSL-2 代理病毒和活体减毒疫苗候选.....	30
2.4 美国学者发现线粒体抗氧化剂可减轻小鼠 SARS-CoV-2 病理损伤....	32
2.5 美国学者发现 PI3K γ 抑制剂可治疗新冠和其他传染病的炎症和血管渗漏.....	34
2.6 NEJM 研究评估奈玛特韦-利托那韦用于 COVID-19 暴露后预防的效力.....	36
2.7 德国学者揭示地塞米松逆转单核细胞失调以治疗 COVID-19.....	37
2.8 国传中心团队探讨新冠感染急性期的药物治疗对于长新冠症状的预防作用.....	40
2.9 美国学者提出一种抑制典型和非典型 SARS-CoV-2 病毒进入以及肺内炎症反应的疗法.....	41
2.10 美国学者发现新冠感染两年后组织中仍存在 T 细胞活化和病毒 RNA.....	43
2.11 奥地利学者发现新冠或对人体免疫系统会形成长期影响.....	45
2.12 中英学者合作揭示 SARS-CoV-2 进化优势的核心所在.....	47
2.13 美国学者揭示 SARS-CoV-2 侵入激活不同形式细胞死亡.....	49
2.14 中国学者揭示 JN.1 等新冠流行株受体结合和抗体逃逸的分子机制	51
2.15 美国学者分析 SARS-CoV-2 感染后急性后遗症在不同病毒变异时代的流行病学特征.....	53
2.16 Nature 研究揭示抗结核药物贝达喹啉及其衍生物作用机理.....	54
2.17 Nature 研究发现乙肝感染时肝脏抑制 CD8 T 细胞免疫的机制.....	56
2.18 Nature 研究揭示高致病性禽流感 H5N1 病毒向奶牛蔓延.....	58
2.19 美国学者揭示牛 H5N1 流感病毒传播性和致病性特征.....	60
2.20 震惊美国的感染奶牛的高致病性甲型禽流感 H5N1 病毒基因组公布.....	62
2.21 中国学者对未来中国登革热流行风险态势进行研判.....	64
2.22 美国学者发现自然疟疾感染会引发针对血液期抗原 RH5 的罕见但强	

效的中和抗体	66
2.23 英国学者基于对疟疾蛋白 RH5 的多样化抗原谱分析确定了一种强效疫苗诱导的人类公共抗体克隆型	68
2.24 中美学者合作发现基于感染模型的系统性“大脑-肌肉”信号轴	70
2.25 中国学者探究孕前感染 HBV 与胎儿畸形的关联	72
2.26 中国学者揭示人类共生-致病真菌调节宿主免疫的机制	75
2.27 美国学者发现特殊 CD4 ⁺ T 细胞表型可抵抗结核菌感染	76
2.28 中国学者揭示结核分枝杆菌慢性感染导致自然杀伤细胞功能耗竭的新机制	78
2.29 法国学者揭示 SAMD9L 蛋白能够有效抑制 HIV-1 和其他慢病毒的复制	79
2.30 中国学者提出现货通用型 CAR-T 疗法，成功治疗数例自身免疫病患者	82
2.31 中国学者总结病毒通过操控宿主行为来促进传播的分子策略	84
2.32 新型 mRNA 疫苗在动物模型中展现狂犬病全面保护力	86

1 要闻速递

1.1 国家疾控局发布 2024 年 6 月全国法定传染病疫情概况

2024 年 7 月 29 日，国家疾控局发布 6 月全国法定传染病疫情概况。2024 年 6 月 1 日至 6 月 30 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 1117408 例，死亡 2254 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 390682 例，死亡 2253 人。传染性非典型肺炎、脊髓灰质炎、人感染高致病性禽流感、白喉和人感染 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、百日咳、肺结核、梅毒及猩红热，占乙类传染病报告病例总数的 93.0%。同期，丙类传染病共报告发病 726726 例，死亡 1 人。报告发病数居前 3 位的病种依次为流行性感冒、手足口病和其他感染性腹泻病，占丙类传染病报告病例总数的 98.1%。

资料来源：

https://www.ndcpa.gov.cn/jbkzzx/yqxxxw/common/content/content_1817822961194610688.html



1.2 国家疾控局等五部门印发《关于加强和改进全国鼠疫防控工作的指导意见》

为落实《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》要求，进一步加强我国中长期鼠疫防控工作，指导各地强化鼠疫防控体系建设，整体提升我国鼠疫防控工作水平，2024 年 7 月 31 日，国家疾控局会同国家发展改革委、财政部、人力资源社会保障部和国家卫生健康委联合印发《关于加强和改进全国鼠疫防控工作的指导意见》。主要提出如下 11 条意见：充分认识鼠疫防控工作的重要性；坚持预防为主、因地制宜、科学防控的防控原则；加强鼠疫防控体系建设；巩固联防联控工作机制；加强鼠疫防控能力建设；加强人才队伍建设；加强鼠疫防控工作组织保障；加强鼠疫防控领域新技术研发及应用；加强鼠疫防控的健康教育宣传；加强国际合作；加强鼠疫防控的指导。

资料来源：

https://www.ndcpa.gov.cn/jbkzzx/c100014/common/content/content_1818841092612534272.html



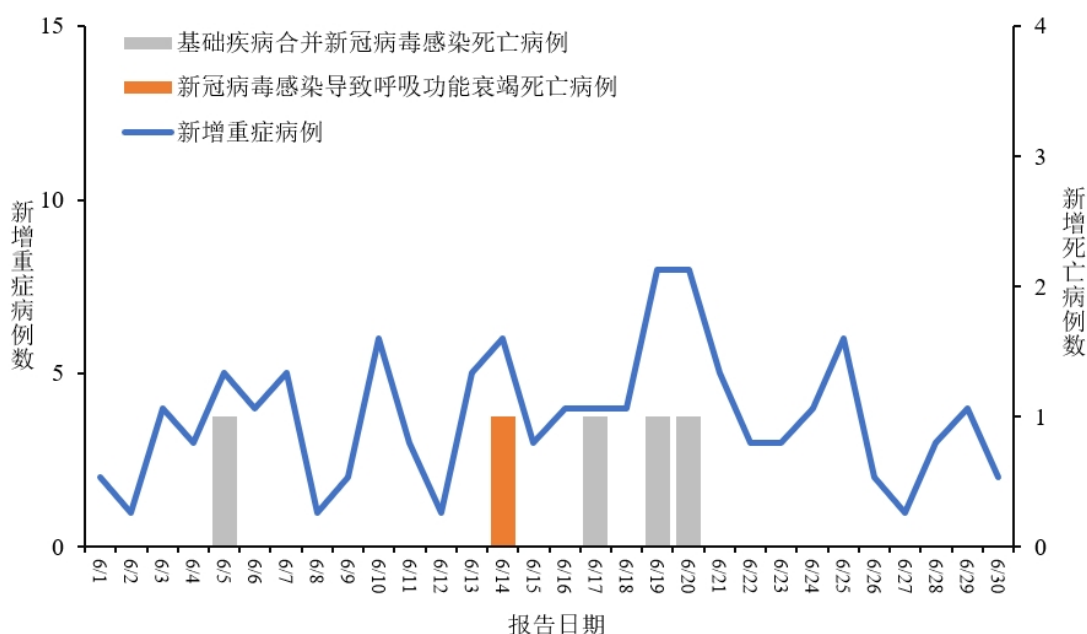
1.3 中疾控发布 6 月《全国新型冠状病毒感染疫情情况》

2024 年 7 月 10 日，中疾控发布 6 月《全国新型冠状病毒病

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 6 月 1 日至 6 月 30 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 112 例、死亡病例 5 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 4 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 6 月 1 日至 6 月 30 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 10.0 万至 13.2 万之间波动。

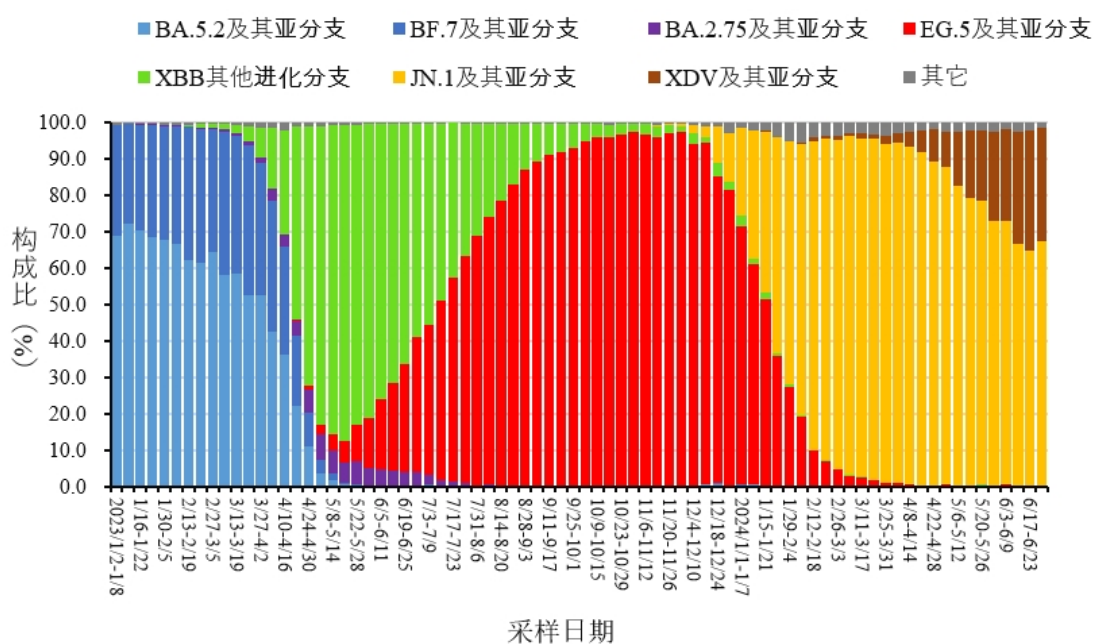
三、哨点医院监测情况

2024 年第 23 周（6 月 3 日-6 月 9 日）至第 26 周（6 月

24日-6月30日），全国哨点医院流感样病例占门（急）诊就诊人数比例小幅波动，流感样病例占比分别为4.9%、5.1%、5.0%、5.0%。流感样病例新冠病毒阳性率从第23周（6月3日-6月9日）的6.2%小幅波动上升至第26周（6月24日-6月30日）的7.2%。

四、本土病例病毒变异监测情况

2024年6月1日至6月30日，全国31个省（自治区、直辖市）及新疆生产建设兵团共报送6275例本土病例新冠病毒基因组有效序列，均为奥密克戎变异株。主要流行株为JN.1系列变异株。根据采样日期，近4周JN.1及其亚分支占比分别为72.5%、66.4%、64.6%、67.5%，XDV及其亚分支占比分别为25.1%、31.0%、32.9%、31.4%。



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_13141/202407/t20240710_284542.html



1.4 国家卫生健康委等多部门联合印发《健康中国行动——慢性呼吸系统疾病防治行动实施方案（2024—2030 年）》

2024 年 7 月 29 日，为贯彻党中央关于实施健康中国战略的决策部署，落实《国务院关于实施健康中国行动的意见》和《健康中国行动（2019—2030 年）》要求，深入开展慢性呼吸系统疾病防治专项行动，切实维护广大人民群众健康，国家卫生健康委等 13 个部门联合制定并印发《健康中国行动——慢性呼吸系统疾病防治行动实施方案（2024—2030 年）》。《实施方案》明确了 2024—2030 年慢性呼吸系统疾病防治工作的总体要求，提出要完善慢性呼吸系统疾病防治体系建设，动员全社会参与慢性呼吸系统疾病及其危险因素全程管理，倡导健康生活方式，普及健康知识，中西医并重，加强慢性呼吸系统疾病的早筛、早诊和早治，加强政策引导和资源配置，有效遏制慢性呼吸系统疾病增长带来的危害，

增强人民群众健康获得感。《实施方案》提出了到 2030 年慢性呼吸系统疾病防治工作需达到的目标，并围绕工作目标提出具体工作措施。

资料来源：

<http://www.nhc.gov.cn/ylyjs/pqt/202407/5748a38d22c040728d2288ba19d26ced.shtml>



1.5 麻疹、登革热和人感染禽流感诊疗方案（2024 年版）发布

2024 年 7 月 19 日，国家卫生健康委办公厅、国家中医药局综合司印发《麻疹诊疗方案（2024 年版）》《登革热诊疗方案（2024 年版）》和《人感染禽流感诊疗方案（2024 年版）》，旨在进一步提高传染病规范化、同质化诊疗水平，指导各级各类医疗机构做好相关疾病医疗救治工作。三份诊疗方案明确了相关传染病的病原学、流行病学、发病机制、病理改变、临床表现、并发症、实验室检查、鉴别诊断、治疗、预后、预防等。

资料来源：

https://www.gov.cn/zhengce/zhengceku/202407/content_6965110.htm



1.6 山东阳谷一养殖场发现炭疽病例

2024 年 8 月 2 日，央广网记者从山东省阳谷县相关部门了解到，该县七级镇一肉牛养殖场近日发现个别炭疽病例。阳谷县立即封闭此养殖场，并对养殖场所有畜养动物进行扑杀和无害化处理，对养殖场及周边环境开展全面消杀和监测，未发现其他阳性家畜，相关畜产品未进入市场流通环节。同时，全面开展病畜接触人员流调排查、采样检测和症状监测，截至 8 月 2 日上午 10 时，有 5 名直接接触病畜的养殖场工作人员诊断为皮肤炭疽，症状较轻，已全部隔离治疗，其余密接人员全部严格落实健康监测，未发现感染。

资料来源：

<https://baijiahao.baidu.com/s?id=1806249823863826642&wfr=spider&for=pc>



1.7 自复制 RNA 带状疱疹疫苗 JCXH-105 获批 FDA II 期临床

2024 年 7 月 11 日，自复制 RNA（srRNA）带状疱疹疫苗 JCXH-105 美国 II 期临床试验获得 FDA 批准，即将开展

受试者入组。带状疱疹高发于免疫低下人群及中老年人群。据估计，我国 50 岁及以上人群每年新发带状疱疹病例在 150 万例以上。在美国临床 I 期试验中，对 JCXH-105 与 Shingrix 进行了比较，JCXH-105 展现出和 Shingrix 相当的 T 细胞激活水平，并且 JCXH-105 免疫后的副反应显著低于 Shingrix。与常规非复制 mRNA 相比，srRNA 所自带的佐剂效应可刺激固有免疫细胞，进而促进 CD4⁺ T 细胞的激活及记忆细胞的产生，从而防止带状疱疹的复发。基于 srRNA 技术平台研发的 JCXH-105 疫苗可以显著降低疫苗的接种剂量，从而能够更有效地控制不良反应并大幅度降低单剂疫苗生产成本。资料来源：<https://mp.weixin.qq.com/s/kG9wUL2CwOozC6zrpiJwNw>



1.8 肠道病毒 71 型灭活疫苗益尔来福®在澳门获批使用

2024 年 7 月 31 日，肠道病毒 71 型灭活疫苗（EV71 疫苗）益尔来福®获得澳门特别行政区政府药物监督管理局（ISAF）注册批准，这是澳门首款获批用于预防由 EV71 感染所致手足口病的疫苗。澳门自 2005 年建立学校定点主动监测系统，数据显示，2011-2016 年澳门共报告肠道病毒感染

病例 1980 例，其中，EV71 感染阳性病例占比为 15.8%。近年来，澳门肠道病毒感染事件有上升趋势，仅 2024 年 1-6 月，报告肠道病毒感染病例 2853 例。益尔来福®是全球首创预防用生物制品 1 类新药。自 2016 年 6 月在国内正式上市以来，益尔来福®累计使用量近 4000 万剂，使我国广大婴幼儿及学龄前儿童免受 EV71 所致手足口病的困扰。

资料来源：<https://mp.weixin.qq.com/s/hCM-NW1W4OQ86iJcUnUvag>



1.9 国内首个人二倍体细胞狂犬病疫苗亮相 2024 狂犬病防控年会

中国疫苗行业协会狂犬病防控 2024 年会于 7 月 17 日至 19 日举行。本届大会由中国疫苗行业协会狂犬病防控分会、航天中心医院联合主办。此次会议是为加强我国动物致伤特别是狂犬病暴露后预防处置领域的学术交流，为动物致伤防治和狂犬病预防控制相关机构的管理人员和门诊医务人员提供更多的学习交流机会，传递最新的学术内容，提高技术水平。来自全国各级医疗卫生机构、科研院所、高等院校的近千名专家学者现场参加会议。

据相关数据统计，我国每年约有 4000 万人被猫、狗咬伤，每年注射狂犬疫苗的患者超过 1500 万，基层医疗机构在动物致伤后的伤口处置及暴露后处置规范等问题需持续强化和学习，国内首个人二倍体细胞狂犬病疫苗也在会议中亮相，许多疾控专家及一线医生对二倍体细胞狂犬病疫苗给予好评。

资料来源：<https://mp.weixin.qq.com/s/nB1BcjTU9W0OwkazqYTN0Q>



1.10 《多黏菌素类药物雾化吸入治疗下呼吸道多重耐药革兰阴性菌感染中国专家共识》发布

为提高临床医师感染性疾病诊治能力和抗感染药物合理应用水平，2024 年 7 月 4 日至 6 日，由中国医药教育协会主办的 IDSC 第十届学术大会在南京如期召开。大会汇聚了呼吸病学、感染病学、重症医学、血液病学、临床药学等多学科的领军人物，共同总结感染性疾病诊治和防控领域的宝贵经验，交流国内外最新进展，推动感染诊治学科的发展及相关学科的多学科协作。在本届大会上，《多黏菌素类药物雾化吸入治疗下呼吸道多重耐药革兰阴性菌感染中国专家共识》隆重发布，吸引了与会者的广泛关注和热议。该《共

识》汇聚了众多感染病学、重症医学、呼吸病学和临床药学等领域专家的智慧，基于广泛的文献证据和丰富的临床经验，为多重耐药革兰阴性菌感染的诊治提出了一系列切实可行的建议。

资料来源：<https://mp.weixin.qq.com/s/TnKnLw9uZqVFhcLQbZnY2g>



1.11 国家传染病医学中心等四方签署“携手共推结核病防治计划”合作协议

贵州省是我国结核病发病率较高的省份之一，为提升结核病防控水平、有效遏制结核病传播，2024年7月29日，澳门特别行政区红十字会、国家传染病医学中心、贵州省红十字会、贵州省疾病预防控制中心在贵阳共同签署“携手共推结核病防治计划”合作协议。根据合作协议，四方将在充分沟通和友好协商基础上，在技术支持、资源共享、培训交流、项目等方面加强结核病防治领域的合作，共同推动结核病防治工作的发展，保障人民群众的健康权益。

资料来源：<https://mp.weixin.qq.com/s/Nusc628R-SLINZwNax27YA>



1.12 江浙沪重肝专家学术交流会于上海成功召开

为促进肝病领域的临床技术进步和科研水平提升，推动肝病领域的合作创新，2024年7月27日，在“世界肝炎日”来临之际，由国家传染病医学中心和北京新征程公益基金会联合主办的“江浙沪重肝专家学术交流会”在上海举办。会议以提升肝病临床救治水平为主题，邀请了众多国内肝病领域的知名专家学者和青年骨干参与，助力全国肝病学界共同发展。学术报告的第一部分围绕肝脏移植相关主题展开，第二部分聚焦于人工肝的进展和应用，第三部分关注儿童遗传性肝病及免疫检查点药物肝损伤。本次会议的圆满举办，不仅为华东地区肝病领域的专家学者提供了一个交流学习的平台，也为全国肝病领域的临床实践转化和学科持续创新注入了新的动力。

资料来源：<https://mp.weixin.qq.com/s/L8dAuF-DOqB0MuoVGz6IOw>



1.13 2024 世界流感大会在海南博鳌成功召开

2024年7月6日至7日，由中华预防医学会、亚太流感

控制联盟、中国疾病预防控制中心、中国医学科学院共同主办的 2024 世界流感大会在海南博鳌召开。本次大会围绕“从流感到呼吸道传染病综合防控”这一主题,邀请来自全球五大洲的 90 余名专家交流分享全球先进的流感防控经验。大会还设置了“流感和 COVID-19 疫苗研发及应用”“流感和 SARS-CoV-2 感染的临床表现和治疗”“在 COVID-19 期间重新审视全球大流行病防范计划的准备情况”“流感和 COVID-19 知识意识和大流行风险沟通”“流感及其他呼吸道传染病病原体监测与检测”5 个分会场,“儿童疫苗可预防呼吸道疾病与疫苗效果评估”学术专题研讨会,以及“预防为上——流感疫苗的生产与研发”“新型流感疫苗技术助力流感防控”“呼吸道感染的预防”“呼吸道疾病流行趋势及预防管理与实践”“流感新进展”5 场学术专题交流会。

资料来源: https://mp.weixin.qq.com/s/w0zma_UkWKORxktfjduevg



1.14 WHO 对首个丙型肝炎病毒自测产品进行预认证

2024 年 7 月 10 日, WHO 对首个丙型肝炎病毒自测产品进行了预认证, 该产品可为扩大获取检测和诊断提供重要支持, 加快全球消除丙型肝炎的进程。这个被称为 OraQuick

HCV 自测的产品是 2017 年由 WHO 进行预认证以供专业使用的 OraQuick® HCV 快速抗体检测产品的延伸。该自测产品专为非专业用户设计，为个人提供装有自测所需用品的单一工具包。WHO 预认证的丙肝病毒自测产品的推出可使中低收入国家能够获得安全且负担得起的自我检测方法，这对实现 90% 丙肝病毒感染者得到诊断的目标至关重要。

资料来源：

<https://www.who.int/news/item/10-07-2024-who-prequalifies-the-first-self-test-for-hepatitis-c-virus>



1.15 WHO 助力开发人用 mRNA 禽流感疫苗

2024 年 7 月 29 日，WHO 启动了一个新项目，旨在加速开发并向中低收入国家提供人类禽流感（H5N1）mRNA 疫苗。阿根廷的 Sinergium Biotech 将利用 WHO 和药品专利池（MPP）的 mRNA 技术转让计划领导这项工作。mRNA 技术转让计划由 WHO 和 MPP 于 2021 年 7 月启动，旨在增强中低收入国家的 mRNA 疫苗开发和生产能力。这个项目体现了 mRNA 技术转让计划的愿景，即促进中低收入国家领导开发工作，分享资源和知识，增强大流行防范和应对能力。

资料来源：

<https://www.who.int/news/item/29-07-2024-new-initiative-launched-to->

advance-mrna-vaccine-development-against-human-avian-influenza-(h5n1)



1.16 美国 CDC 确诊第四例人类感染 H5N1 禽流感病例

2024 年 7 月 3 日，美国 CDC 确诊了今年美国第四例人类感染高致病性禽流感病例，这也是科罗拉多州的首例病例。既往病例分别发生在得克萨斯州（1 例）和密歇根州（2 例）。CDC 表示，此患者仅报告眼部症状，接受了奥司他韦治疗，目前已康复。根据目前掌握的信息，这次感染不会改变美国 CDC 对公众的 H5N1 禽流感人类健康风险评估，该机构认为风险仍较低。然而，这一发展凸显了对接触受感染动物的人采取推荐预防措施的重要性。CDC 对人类感染 H5N1 病毒的预防、监测和公共卫生调查提出了临时建议，还更新了关于员工保护和个人防护装备使用的建议，遵循这些建议对于降低个人风险和控制整体公共卫生风险至关重要。

资料来源：

<https://www.cdc.gov/media/releases/2024/p-0703-4th-human-case-h5.html>



1.17 加沙污水中发现脊髓灰质炎病毒，卫生危机迫在眉睫

2024 年 7 月 19 日，全球根除脊髓灰质炎行动（GPEI）报道，加沙已确认出现流行的变异型 2 型脊髓灰质炎病毒（cVDPV）。2024 年 6 月 23 日在加沙的汗尤尼斯和代尔巴拉采集的污水样本中，六个地点均发现了该病毒。对脊髓灰质炎病毒分离株的进一步基因组测序发现，这些菌株彼此之间具有密切的遗传联系，并且与 2023 年下半年在埃及传播的脊髓灰质炎病毒变体密切相关。埃及最后一次发现相关变异脊髓灰质炎病毒是在 2023 年 12 月采集的样本中。根据对分离株基因变化的分析，变异型脊髓灰质炎病毒最早可能在 2023 年 9 月引入加沙。需要注意的是，病毒仅在此时才从环境中分离出来，尚未发现相关瘫痪病例。目前，加沙地区的卫生状况已经十分堪忧，新增的脊髓灰质炎病毒发现无疑让这一局面更加复杂和紧迫。国际社会和相关组织需迅速采取行动，防止疫情进一步扩散，确保居民能够获得必要的医疗救助和支持。

资料来源：

<https://polioeradication.org/news-post/variant-type-2-poliovirus-isolated-from-sewage-samples-in-gaza/>



1.18 近期登革热感染可能增加后续感染 SARS-CoV-2 的风险

2024 年 7 月 3 日,新加坡国家传染病中心在 *Open Forum Infectious Diseases* 发表题为“Effects of recent prior dengue infection on risk and severity of subsequent SARS-CoV-2 infection: a retrospective cohort study”的研究论文,将登革热感染与后续 SARS-CoV-2 感染的风险轻微增加以及 COVID-19 重症和住院的风险显著增加联系起来。研究人员利用国家登记处的数据,评估了 2021 年 7 月至 2022 年 10 月期间近 340 万成年人的 COVID-19 感染情况和结果。共记录了 13434 例登革热感染和 1253520 例后续 SARS-CoV-2 感染病例。分析结果表明感染登革热会导致后续感染 SARS-CoV-2 的风险略有升高,以及随后 COVID-19 住院和重症风险显著增加。

资料来源: <https://doi.org/10.1093/ofid/ofae397>



1.19 儿童诺如病毒疫苗 HIL-214 研发失败,目前尚无相关疫苗获批上市

2024 年 7 月 8 日, HilleVax 发表声明称正在开发的二价诺如病毒疫苗 HIL-214, 由于 IIb 期 NEST-IN1 试验未能达到主要或次要疗效终点, 将停止为婴儿进一步开发 HIL-214 诺

如疫苗。HIL-214 是一种诺如病毒二价 GI.1/GII.4 病毒样颗粒（VLP）疫苗，旨在为预防由诺如病毒引起的急性胃肠炎（AGE）而进行主动免疫。在 NEST-IN1 研究中，有 51 个主要终点事件，其中疫苗组 25 个（n=1425），安慰剂组 26 个（n=1399），疫苗效力为 5%。该研究对 GI.1 或 GII.4 诺如病毒基因型引起的中度或重度急性胃肠炎事件的疗效未达到其主要终点，且在次要终点中未观察到临床获益。诺如病毒疫苗研发困难重重，主要因为病毒易突变导致免疫逃逸，体外培养难度大，缺乏简便有效的疫苗评价手段。此外，市场需求和研发投入相对较少。尽管如此，全球仍有多款诺如病毒疫苗处于研发阶段，中国也有多款疫苗进入临床试验，但目前尚无用于预防诺如病毒感染的疫苗获批上市。

资料来源：

<https://ir.hillelax.com/news-releases/news-release-details/hillelax-reports-topline-data-nest-in1-phase-2b-clinical-study>



1.20 艾滋病 1 类新药 ABBV-382 注射液在中国获批

2024 年 7 月 29 日，中国国家药监局药品审评中心（CDE）

官网公示，艾伯维（AbbVie）1 类新药 ABBV-382 注射液获批临床，拟开发用于在不联合抗逆转录病毒疗法（ART）的情况下持续抑制免疫介导的 HIV（HIV 血浆病毒载量处于不可检出的水平）。ABBV-382 是一种 $\alpha 4\beta 7$ 整合素单克隆抗体，全球处于 2 期临床阶段，此次是这款在研新药在中国首次获批临床。

资料来源：

<https://www.cde.org.cn/main/xxgk/listpage/9f9c74c73e0f8f56a8bfbc646055026d>



1.21 尼帕病毒医疗对策研发路线图（2024 年）更新

2024 年 7 月 2 日，明尼苏达大学传染病研究与政策中心（CIDRAP）发布更新的 2024 年版尼帕病毒医疗对策研发路线图。2019 年，利益相关方开始就尼帕病毒的研发目标提出建议，尼帕病毒的病死率高达 40%至 100%，会导致人类患上严重的脑炎。2023 年，明尼苏达大学传染病研究与政策中心（CIDRAP）组建尼帕病毒专家工作组更新 2019 年版的研发路线图。到目前为止，还没有针对尼帕病毒的疫苗或其他医疗对策，包括诊断方法。该路线图的重点是诊断、治疗和

疫苗，目标是到 2030 年实现有效的尼帕病毒医疗对策。

资料来源：

<https://www.cidrap.umn.edu/nipah/nipah-virus-roadmap-offers-way-move-ball-forward-drugs-vaccines-tests>



1.22 第 25 届国际艾滋病大会公布全球第 7 例 HIV 治愈者详情

2024 年 7 月 22 日至 26 日，第 25 届国际艾滋病大会（AIDS 2024）于德国慕尼黑隆重举行。会议披露了全球第 7 例 HIV 治愈（或可能治愈）患者的详细信息，这是首例接受 CCR5-delta32 杂合突变的 HIV 治愈病例。这位被称为“下一个柏林患者”的病患在接受干细胞移植后，已停止抗病毒治疗且体内已检测不到艾滋病毒（HIV）近 6 年，被认为是潜在的全球第 7 位艾滋病治愈患者。

世界第一例艾滋病治愈者，采用骨髓干细胞移植，于 2020 年去世。世界第二例艾滋病治愈者，采用骨髓干细胞移植，2020 年 *The Lancet* 发文确认。世界第三例艾滋病治愈者，采用骨髓干细胞移植，2023 年 *Nature* 发文确认。世界第四例艾滋病治愈者，是首例经脐带血干细胞移植达到 HIV 缓解，

2022 年初次披露，2023 年 *Cell* 发文确认。世界第五例艾滋病治愈者，采用骨髓干细胞移植，2022 年初次披露。世界第六例艾滋病可能治愈者，采用不含 CCR5-delta32 突变的骨髓干细胞移植，2023 年初次披露。

值得一提的是，与大多数过往艾滋病治愈病例不同，这位患者所接受的是仅携带特定抗病毒突变单一拷贝的干细胞，含有这种基因型的人口是带有双拷贝的约 16 倍。随着此案例的成功，也预示治疗这类艾滋病患的供体来源可以扩增，同时也为潜在艾滋病治愈基因疗法的设计带来新启示。

资料来源：

<https://programme.aids2024.org/Abstract/Abstract/?abstractid=12163>



1.23 NEJM 刊载长新冠定义

新冠感染不仅是急性传染病，还能引起统称为“长新冠”的各种慢性全身性病症。调查显示，全球约有 7% 的成人和超过 1% 的儿童（总数超过 6000 万人）曾患长新冠。人们对长新冠曾提出多种定义，但尚无一种得到广泛认可。7 月 31 日，NEJM “回音壁” 栏目在线发表曾任美国国家医学院院长、哈佛公共卫生学院院长的 Harvey Fineberg 等代表美国国家科

学院、工程院和医学科学院 (NASEM) 长新冠定义审查委员会撰写的《长新冠定义》。介绍了新定义具体内容、定义出台过程、现定义与既往定义异同和长新冠病例等。

2024 NASEM 定义包括核心描述、典型症状和相关可诊断病症列表以及七项重要特征。长新冠是一种发生于新冠病毒感染之后，至少持续 3 个月，呈连续复发和缓解状态或进行性疾病状态，可累及一个或多个器官系统的感染相关慢性疾病。

长新冠有多种表现形式，任何器官系统均可受累，患者可能有以下表现：单一或多种症状，如呼吸急促、咳嗽、持续疲劳、劳累后不适、注意力难以集中、记忆力改变、反复头痛、头晕目眩、心率加快、睡眠障碍、味觉或嗅觉问题、腹胀、便秘和腹泻。单一或多种可诊断病症，如间质性肺病和低氧血症、心血管疾病和心律失常、认知障碍、情绪障碍、焦虑、偏头痛、卒中、血栓、慢性肾病、体位性直立性心动过速综合征和其他形式自主神经功能障碍、肌痛性脑脊髓炎-慢性疲劳综合征、肥大细胞活化综合征、纤维肌痛、结缔组织疾病、高脂血症、糖尿病和自身免疫病。

此外，长新冠重要特征如下：一是长新冠可发生在无症状、轻症或重症新冠病毒感染之后。既往感染可能得到确诊，也可能未得到确诊。二是长新冠可从新冠病毒急性感染开始

持续发病，也可在急性感染似乎完全康复后数周或数月才延迟发病。三是长新冠可发生于儿童和成人，无论其健康状况、残疾状况、社会经济地位、年龄、性别、性倾向、人种、族群或地理位置如何。四是长新冠可加重原有疾病，或引发新疾病。五是长新冠症状从轻度到重度不等，可在数月内消退，也可以持续数月或数年。六是长新冠根据临床特征进行诊断，目前尚无可确诊该疾病的生物标志物。七是长新冠会损害患者的工作、上学、照顾家人和生活自理能力，给患者、家属和看护者身心带来深远影响。

资料来源：<https://www.nejm.org/doi/full/10.1056/NEJMs2408466>



1.24 NEJM 连发 3 篇通讯探讨辉瑞新冠试验阴性结果

2024 年 4 月 3 日，*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 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。

该文发表后，*NEJM* 编辑部接到大量读者评论。2024 年

7月31日, *NEJM* 在通讯栏目发表3篇读者来信及原文作者回复。其中, 浙江中医药大学杜仲燕等提出了关于主要结局选择是否适当的问题, 香港大学 Joseph E. Blais 质疑论文报告的试验人数与辉瑞公司新闻稿不一致, 而中日友好医院曹彬等认为 Covid-19 患者服药时间窗及病情严重程度可能是导致抗新冠病毒药物试验不同结果的原因。原文作者对上述问题逐一做出回复。他们承认 EPIC-SR 试验预设的关于“所有目标症状和体征”的主要复合终点可能无法充分评估造成最大负担的症状; 新闻稿发布的结果是基于不设盲的期中分析数据, 而论文报告的结果是基于最终确定并提交给监管机构的数据库; 关于本试验为何纳入症状出现后5天内, 而非2~3天内参与者的疑问, EPIC-SR 试验纳入的虽然是症状和体征出现后5天内的参与者, 但根据症状出现时间进行了分层随机化, 73%的参与者是在症状出现后3天内接受随机分组。

资料来源: <https://www.nejm.org/doi/full/10.1056/NEJMc2407058>



2 文献速递

2.1 中国学者揭示冠状病毒同时挟持细胞糖受体和蛋白受体入侵人体的分子机制

2024 年 7 月 3 日,上海科技大学免疫化学研究所杨海涛团队联合清华大学饶子和团队和复旦大学生物医学研究院孙蕾团队在 *Cell* 发表题为“TMPRSS2 and glycan receptors synergistically facilitate coronavirus entry”的研究论文。该研究揭示了人类冠状病毒 HKU1 (HCoV-HKU1) 同时利用细胞表面糖受体和蛋白受体入侵人体的精确分子机制,并首次发现这两类受体在病毒入侵过程中展现出协同的工作机制。

HCoV-HKU1 是一种引发季节性呼吸道疾病的人类冠状病毒,在免疫功能低下和免疫缺陷人群中可能导致重症。目前研究表明,HCoV-HKU1 入侵需要识别并结合位于宿主细胞膜表面的糖受体(糖受体识别决定簇为其末端的 9-O-乙酰化唾液酸,即 9-O-Ac-Sia)和蛋白受体(跨膜丝氨酸蛋白酶 2,即 TMPRSS2)。

该研究通过冷冻电镜技术解析了 HCoV-HKU1 刺突蛋白在激活前态、糖激活态、功能性锚定态下的多个结构,完整描绘了冠状病毒刺突蛋白同时识别、结合人体细胞上两类受

体的一系列动态过程。

通过对不同状态下的结构分析，发现冠状病毒刺突蛋白不仅可以分别识别宿主细胞表面的糖受体与蛋白受体，而且病毒与这二者的识别出人意料地展现出协同过程，大大促进了病毒入侵宿主细胞的效率。该协同作用具体表现为：病毒刺突蛋白与糖受体结合被激活，并展示出“up”构象，暴露出与蛋白受体结合的功能区，促使其与蛋白受体的进一步结合，从而介导病毒囊膜与细胞膜的融合，完成入侵过程。对复合物结构的深入分析进一步揭示了刺突蛋白如何识别糖和蛋白受体的精确分子机制，其中 **TMPRSS2** 与通过一系列氢键和疏水相互作用与刺突蛋白的 **RBD** 区域远端相结合；而 **9-O-Ac-Sia** 则是结合在刺突蛋白的 **NTD** 结构域外围，并主要占据了其中两个疏水口袋 **P1** 和 **P2**。这些发现为靶向刺突蛋白与受体互作界面的抗体设计等全新抗病毒策略提供了重要结构基础。

该研究还预测并分析了 **HCoV-HKU1** 的潜在感染宿主范围。通过对不同物种来源的 **TMPRSS2** 的序列保守性分析，并随后测定其与病毒刺突蛋白的亲合力，发现骆驼、羊驼和大鼠的 **TMPRSS2** 在结合病毒刺突蛋白的关键氨基酸序列上与人源 **TMPRSS2** 高度保守。生物膜干涉实验进一步证实，上述三种动物来源的 **TMPRSS2** 均能有效结合病毒刺突蛋白。

这些研究结果为阐明 HCoV-HKU1 潜在感染的宿主范围提供了前瞻性理论依据，并对 HCoV-HKU1 的预防和监控具有重要科学指导意义。

资料来源：<https://doi.org/10.1016/j.cell.2024.06.016>



2.2 美国学者揭示呼吸系统新冠后遗症的免疫学病因

2024 年 7 月 17 日，弗吉尼亚大学孙杰团队在 *Science Translational Medicine* 发表题为“Comparative single-cell analysis reveals IFN- γ as a driver of respiratory sequelae after acute COVID-19”的研究论文，通过结合临床样本分析与全新动物模型揭示了呼吸系统新冠后遗症的免疫学病因，并提出了潜在的治疗靶点。

研究团队招募了一个由未感染对照与急性新冠康复志愿者（均已出院 60-90 天）组成的研究队列，首先基于肺功能恢复状态，研究人员将急性新冠康复志愿者分为恢复组与后遗症组，其中后遗症组志愿者的肺功能在入组时均未恢复至健康状态。通过对肺泡灌洗液细胞的单细胞测序分析，研

究者发现相较于未感染对照组与恢复组，后遗症患者的呼吸道内存在显著增多的单核细胞来源肺泡巨噬细胞（MoAM）与 T 细胞，其中 MoAM 细胞显著上调了促肺纤维化的特征基因谱表达，这很可能与后遗症患者肺部纤维化病变直接相关；相反，维持肺组织稳态的驻留肺泡巨噬细胞（TRAM）比例则在后遗症患者呼吸道中明显降低。通过进一步分析，研究者发现二型干扰素（IFN- γ ）介导的信号大量集中于后遗症组患者的灌洗液细胞群，并且后遗症患者呼吸道内大量聚集的肺组织驻留 T 细胞显著高表达 IFNG 基因。相关性分析显示，IFN- γ 下游信号强度与 MoAM 的促肺纤维化表征呈显著正相关，而呼吸道内表达 IFNG 基因的 T 细胞比例也与志愿者肺功能损伤程度显著正相关。通过体外实验，研究者进一步证明了 IFN- γ 通过促进 MoAM 细胞表达趋化因子 CCL2 而招募外周单核细胞进入呼吸系统，从而造成 MoAM 细胞在下呼吸道富集。

接下来研究团队计划使用新冠后遗症动物模型来验证临床观察结果。基于目前并没有成熟的小鼠模型可以有效模拟呼吸系统新冠后遗症患者免疫状态的现状，研究者建立了一个全新的 R-PASC 小鼠模型。研究团队发现使用新冠病毒小鼠适应株（SARS-CoV2-MA10）感染 21-24 月龄的老年 C57BL/6J 品系小鼠，可以在感染后 3-4 周内引发明显的肺部

后遗症。继而通过对比分析后遗症患者与小鼠的呼吸道细胞构成与基因表达谱，研究者发现该模型能够很好模拟患者的呼吸系统免疫状态，更有趣的是这一表型并不能够在其他品系的小鼠上观察到。研究者发现相较对照组后遗症小鼠，在已发生后遗症的小鼠中阻断 IFN- γ 信号可明显改善小鼠肺部纤维化病变的进展。通过进一步单细胞测序分析，研究团队发现 IFN- γ 阻断后小鼠病程改善得益于肺部促纤维化 MoAM 细胞数量下降，这一改变一方面归因于外周单核细胞招募减少，而另一方面则由 IFN- γ 信号缺失使 MoAM 细胞趋于分化成为维持肺组织稳态的 TRAM 细胞。

综上所述，该研究通过临床分析与实验动物模型相结合证明了由肺驻留 T 细胞产生的 IFN- γ 通过招募以及极化具有促肺纤维化表型的 MoAM 细胞在肺部富集，从而介导新冠病毒感染引发的呼吸系统后遗症发病，这项研究为理解新冠后遗症病因和新冠后遗症药物研发提供了理论基础。

资料来源：<https://doi.org/10.1126/scitranslmed.adn0136>



2.3 rOC43-CoV2 S 可作为 SARS-CoV-2 的 BSL-2 代理病毒和活体减毒疫苗候选

2024 年 7 月 8 日，美国国立卫生研究院 Jonathan W. Yewdell 团队在 *PNAS* 发表题为“Recombinant OC43 SARS-CoV-2 spike replacement virus: An improved BSL-2 proxy virus for SARS-CoV-2 neutralization assays”的研究论文。本研究构建了一种重组的人 OC43 病毒（rOC43--CoV2 S），其天然的 spike 糖蛋白替换成 SARS-CoV-2 spike。该病毒由于其在培养细胞和动物中的高度减毒而被指定为生物安全性 2 级。rOC43-CoV2 S 是一种改进的替代病毒，用于评估中和抗体，同时也是一种减毒活 COVID 黏膜候选疫苗，在小鼠和恒河猴中激发强烈的体液和黏膜抗体反应。

研究团队首先利用环状聚合酶延伸反应（CPER）技术，成功构建了一种重组 OC43 病毒（rOC43-eGFP），该病毒在 ORF1b 基因的 3'端插入了增强型绿色荧光蛋白（eGFP）报告基因。通过将 SARS-CoV-2 的 S 基因替换到 rOC43-eGFP 中，生成了 rOC43-CoV2 S 病毒。在与原始 OC43 病毒和 SARS-CoV-2 病毒相比较的实验中，rOC43-CoV2 S 在培养细胞和动物模型中显示出高度减毒。在 Vero 细胞系中，rOC43-CoV2 S 的复制速度明显慢于 SARS-CoV-2，且达到的峰值滴度较

低。

在 hACE2 转基因小鼠模型中，rOC43-CoV2 S 感染的小鼠与对照组在体重和存活率上无显著差异，表明该病毒在小鼠中不引起明显的疾病症状。对小鼠的组织进行病理学检查，发现 SARS-CoV-2 感染的小鼠肺部出现严重的炎症和损伤，而 rOC43-CoV2 S 感染的小鼠则未观察到明显的病理变化。研究者比较了 rOC43-CoV2 S 与目前广泛使用的 BSL-2 代理病毒 rVSV-CoV2 S 在中和抗体 (VN) 实验中的表现。rOC43-CoV2 S 与 SARS-CoV-2 的中和活性高度相关，而 rVSV-CoV2 S 则表现出较低的相关性。

在小鼠模型中，单剂量的 rOC43-CoV2 S 鼻内免疫能够诱导产生高滴度的抗 SARS-CoV-2 中和抗体，并能完全保护小鼠免受 SARS-CoV-2 的致命攻击。在恒河猴中，rOC43-CoV2 S 鼻内接种后，病毒 RNA 水平在免疫后第一天达到峰值，但在随后的时间里，感染性病毒未被检测到，表明病毒可能在非人灵长类动物中也表现出高度减毒。免疫后的恒河猴显示出 S 蛋白特异性的血清和黏膜 IgA 和 IgG 抗体反应，这些抗体能有效中和 SARS-CoV-2，并且在黏膜抗体反应方面表现出强烈的 S 特异性。

综上所述，rOC43-CoV2 S 是一个比 rVSV-CoV2 S 更优秀的代理病毒，用于测量针对 SARS-CoV-2 的功能性抗体。

它能在 BSL-2 条件下安全使用，并且可以快速生成，便于及时更新以适应 SARS-CoV-2 的快速进化。rOC43-CoV2 S 在培养细胞和动物模型中表现出高度减毒，与 SARS-CoV-2 和 hOC43-WT 相比，具有更低的致病性。rOC43-CoV2 S 显示出作为活体减毒 COVID-19 疫苗的潜力，有助于开发新的疫苗策略，特别是那些旨在激发黏膜免疫的疫苗。

资料来源：<https://doi.org/10.1073/pnas.2310421121>



2.4 美国学者发现线粒体抗氧化剂可减轻小鼠 SARS-CoV-2 病理损伤

2024 年 7 月 15 日，宾夕法尼亚大学佩雷尔曼医学院 Douglas C. Wallace 团队在 *PNAS* 发表题为“Mitochondrial antioxidants abate SARS-COV-2 pathology in mice”的研究论文。他们发现通过保护细胞的“能量工厂”——线粒体，可以有效预防新冠病毒引起的严重症状，且这一策略不易导致病毒耐药性，为新冠治疗开辟了全新路径。

研究团队开发出一种催化抗氧化剂，该物质能够显著降

低线粒体内的活性氧水平，从而减轻新冠病毒对线粒体的破坏。在一项利用表达 ACE2 基因的小鼠模型的实验中，研究人员发现，接受抗氧化剂治疗的小鼠在感染新冠病毒后，不仅体重减轻的程度较轻，而且线粒体活性氧水平、炎症分子和病毒蛋白水平均有明显下降，肺部的氧化磷酸化损伤也较少，表明了保护线粒体对于缓解新冠症状的显著效果。

研究还特别提到了一种名为 **D 黄酮** 的天然化合物，源自显齿蛇葡萄叶和枳椇子，它能够有效降低线粒体活性氧，维持氧化磷酸化过程的正常运作。**D 黄酮** 通过其强大的抗氧化性能直接清除自由基，激活细胞内的抗氧化防御系统，同时调节细胞信号通路，减少炎症反应，保护线粒体结构，促进受损线粒体的自我清理，进而提升细胞的能量生成效率，为对抗新冠带来的线粒体损伤提供了一种天然且有效的解决方案。不同于传统直接针对病毒的疗法，保护线粒体的方法不易导致病毒产生耐药性，对于长期治疗和预防新冠并发症具有重要意义，同时也为慢性病患者提供了额外的保护屏障，减少了氧化应激和慢性炎症带来的风险。

资料来源：<https://doi.org/10.1073/pnas.2321972121>



2.5 美国学者发现 PI3K γ 抑制剂可治疗新冠和其他传染病的炎症和血管渗漏

2024 年 7 月 3 日,加州大学圣地亚哥分校 Judith A. Varner 团队在 *Science Translational Medicine* 发表题为“PI3K γ inhibition circumvents inflammation and vascular leak in SARS-CoV-2 and other infections”的研究论文,揭示了一种潜在的新方法来管理与 SARS-CoV-2 感染相关的炎症反应,其重点是磷脂酰肌醇 3-激酶 γ (PI3K γ) 的作用。

研究表明,在新冠肺炎患者以及感染 SARS-CoV-2 和其他病原体的动物模型中,肺部天然免疫细胞中 PI3K γ 显著上调。这种上调不是新冠肺炎特异性的,表明 PI3K γ 可能是各种传染病炎症的常见介质。研究人员证明,在呼吸道炎症小鼠模型中,临床 PI3K γ 抑制剂 eganelisib 的 PI3K β 缺失或抑制可以促进存活,减少炎症和血管渗漏。研究确定了 CD163⁺ 伤口愈合巨噬细胞是重症新冠肺炎患者肺部的主要免疫细胞类型。这些巨噬细胞与增加的中性粒细胞一起,导致组织损伤、纤维化和血管渗漏。研究还表明,新冠肺炎患者的肺部表现出从早期炎症反应转变为伤口愈合特征,其特征是胶原沉积增加和免疫抑制性促纤维化巨噬细胞的存在。

研究人员进一步阐明了新冠肺炎肺部巨噬细胞的基因

表达特征，揭示了一种与伤口愈合和纤维化相关的替代激活状态。这一发现强调了靶向 PI3K γ 的重要性，PI3K 在这些巨噬细胞中表达，已知可协调粒细胞和单核细胞向病变组织的运输，并促进髓系细胞中的免疫抑制和促纤维化转录。

在 SARS-CoV-2 感染模型中，用 eganelisib 抑制 PI3K γ 可以抑制炎症和血管渗漏，减少器官损伤和细胞因子风暴，表明 PI3K γ 抑制剂可能有效抑制宿主自身介导的重度传染病炎症反应。该研究还表明，抑制 PI3K γ 可以减少感染 SARS-CoV-2 的老年小鼠的炎症和组织损伤，突出了对弱势群体的潜在治疗益处。最后，该研究评估了 PI3K γ 抑制在小鼠肝炎病毒（MHV）感染小鼠模型中的影响，MHV 是另一种导致非致命性肺炎的 β 冠状病毒。IPI-549 治疗减轻了病毒诱导的体重减轻并减少了气道炎症，这表明 PI3K γ 抑制可能促进病毒性肺炎的康复。

总之，这些发现为开发宿主导向疗法来管理传染病的炎症反应提供了一条有希望的新途径。通过靶向 PI3K γ ，可能减少炎症、血管渗漏和细胞因子风暴的破坏性影响，从而改善新冠肺炎和潜在其他严重感染患者的预后。

资料来源：<https://doi.org/10.1126/scitranslmed.adi6887>



2.6 NEJM 研究评估奈玛特韦-利托那韦用于 COVID-19 暴露后预防的效力

2024 年 7 月 17 日, *The New England Journal of Medicine* 发表题为 “Oral nirmatrelvir–ritonavir as postexposure prophylaxis for Covid-19” 的研究论文, 他们设计并实施了一项针对奈玛特韦-利托那韦 (Nirmatrelvir–Ritonavir) 在 Covid-19 暴露后预防中的有效性和安全性的研究。

研究团队开展了一项 II~III 期双盲试验, 该试验纳入无症状、快速抗原检测阴性, 且在随机分组前 96 小时内暴露于 COVID-19 患者的成年家庭接触者, 目的是评估奈玛特韦-利托那韦的效力和安全性。以 1:1:1 比例将参与者随机分组, 分别每 12 小时接受一次奈玛特韦-利托那韦 (300 mg 奈玛特韦和 100 mg 利托那韦), 疗程为 5 天或 10 天, 或接受匹配安慰剂, 疗程为 5 天或 10 天。主要终点是基线时逆转录酶聚合酶链反应 (RT-PCR) 检测呈阴性的参与者在 14 天内发生经过 RT-PCR 或快速抗原检测确诊的有症状 SARS-CoV-2 感染。

共计 2736 名参与者被随机分组, 921 人被分配到 5 天奈玛特韦-利托那韦组, 917 人被分配到 10 天奈玛特韦-利托那韦组, 898 人被分配到安慰剂组。截至第 14 天, 5 天奈玛特

韦-利托那韦组 2.6%的参与者，10 天奈玛特韦-利托那韦组 2.4%的参与者和安慰剂组 3.9%的参与者发生有症状确诊 SARS-CoV-2 感染。在各奈玛特韦-利托那韦组中，发生有症状确诊 SARS-CoV-2 感染的参与者比例与安慰剂组无显著差异，相对于安慰剂组，5 天奈玛特韦-利托那韦组的风险降低了 29.8%，10 天奈玛特韦-利托那韦组的风险降低 35.5%。各试验组的不良事件发生率相似，最常报告的不良事件是味觉障碍（5 天和 10 天奈玛特韦-利托那韦组分别为 5.9%和 6.8%，安慰剂组为 0.7%）。

在此项安慰剂对照试验中，应用奈玛特韦-利托那韦进行 5 天或 10 天的暴露后预防未能显著降低有症状 SARS-CoV-2 感染风险。这一结果表明，奈玛特韦-利托那韦在 Covid-19 暴露后预防中的作用有限，进一步的研究可能需要探索其他潜在的治疗方法。

资料来源：<https://www.nejm.org/doi/full/10.1056/NEJMoa2309002>



2.7 德国学者揭示地塞米松逆转单核细胞失调以治疗 COVID-19

2024 年 7 月 3 日，德国神经退行性疾病中心 Anna C.

Aschenbrenner 团队在 *Cell* 发表题为“The life-saving benefit of dexamethasone in severe COVID-19 is linked to a reversal of monocyte dysregulation”的研究论文，通过对循环以及肺部单核细胞进行 scRNA-seq，发现了不同患者中存在和地塞米松反应差异相关的单核细胞转录组特征，且这一特征和重症 COVID-19 感染预后密切相关。

研究团队按照 COVID-19 疗法随机评估（RECOVERY）标准筛选了需要接受地塞米松治疗的患者，并将接受地塞米松治疗的患者和未接受地塞米松的患者按照性别、年龄、体重、疾病严重程度以及发作时间进行配对。通过对其全血进行 CyTOF 分析，发现中度 COVID-19 患者白细胞，尤其是 B 细胞和中性粒细胞数量明显增多，但接受地塞米松治疗的中重度患者中并不增加，且单核细胞数量反倒减少。此外，对 PBMC 进行 scRNA-seq 分析，发现地塞米松治疗前后单核细胞转录组变化最为显著。

研究团队对比有无接受过地塞米松治疗的中重度 COVID-19 患者的单核细胞差异表达基因，发现地塞米松可以抑制单核细胞表达 IL-1B、CCL2 等促炎基因，同时促进其表达 IL1R2 等和 GC 反应相关的基因。他们将这一变化命名为 GC 标记，而拥有 GC 标记的单核细胞是一种特定的单核细胞亚群。

在中重度患者中应用地塞米松，均可诱导产生一定比例的有 GC 标记的单核细胞，而对反应性好的患者中有 GC 标记的单核细胞亚群占比明显更高，且在这群患者中，地塞米松会导致全血 S100A8^{hi} 单核细胞占比减少，也会下调警报基因的表达，从而逆转单核细胞促炎状态的失衡。

全血 CyTOF 分析发现，地塞米松治疗后的患者中 CD14⁺CD16⁻CD163^{hi} 经典单核细胞亚群占比以及 CD163 信号上调，但是 CD14⁺以及 CD16⁺CD69⁺PD-L1⁺亚群占比显著下调。这可能会通过 PD-1/PD-L1 通路促进 T 细胞发挥类似在 SARS 中的抗感染功能。

为了探究地塞米松诱导的单核细胞转录组改变的临床意义，研究团队对多中心 92 名 COVID-19 患者分别在治疗第 2、4、8 天进行全血转录组测序，发现地塞米松诱导的单核细胞转录组改变（S100A8、CXCL1 下调）早在治疗开始 2 天即可在 GC 敏感者体内观测到。这可以及时预测糖皮质激素对重症 COVID-19 患者的疗效，为临床医生治疗提供参考。

资料来源：<https://doi.org/10.1016/j.cell.2024.06.014>



2.8 国传中心团队探讨新冠感染急性期的药物治疗对于长新冠症状的预防作用

2024 年 7 月 11 日，国家传染病医学中心/复旦大学附属华山医院感染科张文宏团队在 *Clinical Microbiology and Infection* 发表题为“The efficacy of antivirals, corticosteroids, and mAbs as acute COVID treatments in reducing the incidence of long COVID: a Systematic Review and meta-analysis”的研究综述，探讨了新冠感染急性期的药物治疗对于长新冠症状的预防作用。

已有研究表明，在新冠感染急性期的治疗，尤其是抗病毒治疗，可减少住院率和死亡率。长远来看，这些治疗还可以降低长新冠的风险。然而，一些具有大规模人群样本的研究发现，抗病毒药物与长新冠的发生率之间没有关联。因此，这项研究旨在通过荟萃分析，以更全面的总结来明确新冠感染急性期药物治疗与长新冠发生率之间的关系。本研究共检索了 4 个数据库并确认了 2363 条记录，其中 32 条被纳入定性合成，25 条被纳入荟萃分析。

其中 14 篇研究急性 COVID 抗病毒治疗的论文效应值可得出以下结论：抗病毒治疗对长新冠有保护作用，然而皮质类固醇和单克隆抗体治疗并未产生此类效果。单个药物分析

显示,奈玛特韦/利托那韦和莫努匹韦降低了长新冠的发生率,同时亚组分析表明抗病毒药物在老年、男性、未接种疫苗和非糖尿病患者群中提供了更强的保护。此外,抗病毒药物有效减少了 22 种分析的长新冠症状中的 8 种,其中包括心悸、神经认知障碍、肝病、疲劳和乏力、心律失常、呼吸困难、自主神经功能障碍和急性肾损伤。

综上所述,该研究表明新冠感染急性期使用抗病毒治疗可减少长新冠发生率。此外,抗病毒治疗可对脆弱群体产生有效保护,并可减少涉及多个器官系统的长新冠症状,其应被推荐应用于新冠感染急性期的治疗。但该研究未能建立新冠感染急性期皮质类固醇以及单克隆抗体治疗与长新冠发病率的确切联系。

资料来源: <https://doi.org/10.1016/j.cmi.2024.07.006>



2.9 美国学者提出一种抑制典型和非典型 SARS-CoV-2 病毒进入以及肺内炎症反应的疗法

2024 年 7 月 19 日,桑福德再生医学联合会 Evan Y. Snyder

团队联合加利福尼亚大学圣地亚哥分校儿科系 Ben A. Croker/Sandra L. Leibel 团队在 *PNAS* 发表题为“A therapy for suppressing canonical and noncanonical SARS-CoV-2 viral entry and an intrinsic intrapulmonary inflammatory response”的研究论文。本研究利用诱导多能干细胞衍生的多细胞肺类器官模型，探索了 SARS-CoV-2 的感染途径、肺部特异性免疫反应，以及肺表面活性蛋白 B 在先天免疫、病毒监视、细胞存活和炎症中的作用。

“长新冠”的流行只是其中一个难题，它凸显了我们对肺部对病毒感染的反应知之甚少，尤其是对以肺部为入口的 SARS-CoV-2 的反应。

研究团队利用体外人肺系统对肺细胞对多种 SARS-CoV-2 株感染的反应进行了前瞻性、无偏见、有序的单细胞水平分析。研究人员以人类诱导多能干细胞为起点，模拟肺器官发生过程，生成并感染了三维、多细胞类型的肺类器官（LO）。研究结果发现，SARS-CoV-2 的致病范围比以前认为的要广泛得多。许多肺细胞类型都可被感染，如果不是通过典型的受体介导途径（如通过 ACE2），则是通过非典型的“后门”途径（通过巨胞饮作用，一种内吞形式）。美国 FDA 批准的内吞阻断剂可抑制这种进入，这也是一种辅助疗法。无论通过哪种途径进入，病毒都会在没有造血衍生物的情况

下引发肺自主的、肺上皮细胞内在的先天性免疫反应，包括干扰素和细胞因子/趋化因子的产生。病毒可迅速扩散到整个人类 LO，导致线粒体凋亡，而线粒体凋亡是由前存活蛋白 Bcl-xL 介导的。

宿主对病毒的这种细胞病理反应可能有助于解释长新冠肺功能失调环境中持续存在的炎症特征。宿主对病毒的反应在很大程度上依赖于肺表面活性蛋白 B，它在信号转导、病毒耐药性、抑制全身炎症细胞因子的产生和减少细胞凋亡中起着重要作用。事实上，外源性表面活性剂具有广泛的治疗作用。

资料来源：<https://doi.org/10.1073/pnas.2408109121>



2.10 美国学者发现新冠感染两年后组织中仍存在 T 细胞活化和病毒 RNA

2024 年 7 月 3 日，美国加州大学旧金山分校 Michael J. Peluso/Henry F. VanBrocklin/Timothy J. Henricht 团队在 *Science Translational Medicine* 发表题为“Tissue-based T cell

activation and viral RNA persist for up to 2 years after SARS-CoV-2 infection”的研究论文，证明 SARS-CoV-2 的基于组织的 T 细胞活化和病毒 RNA 在感染后可以持续长达两年，这项研究提供了对急性后疾病和不明原因症状的潜在机制的见解。

为了可视化活化的 T 淋巴细胞，研究人员利用放射性药物^[18F]F-AraG 进行全身正电子发射断层扫描（PET）成像，对活化的 T 细胞进行解剖学定量。研究结果显示，与未患长新冠的对照组相比，长新冠患者的多个组织（如脑干、脊髓、骨髓、鼻咽和肺门淋巴组织、心肺组织以及肠壁）显示出更高的示踪剂摄取量，表明这些组织中活化 T 细胞增多。脊髓和肠壁中的 T 细胞活化与长新冠症状的存在有关，这可能表明这些部位的免疫反应与症状发展有关。

研究团队同时在 5 名长新冠症状患者的肠道组织中检测到了 SARS-CoV-2 RNA，表明病毒可能在这些组织中持续存在，这可能与长期的免疫紊乱有关。研究中还发现病毒 RNA 的存在，特别是在肠道组织中，表明病毒可能在某些患者体内持续存在，这可能是导致长期免疫反应和症状的潜在原因。

越来越多的证据表明，免疫失调和 T 细胞功能障碍可能在长期新冠的发病机制中起着关键作用。这可能涉及到免疫系统对病毒的过度反应或不适当的反应，导致持续的炎症和

组织损伤。

此项研究结果提供了对长期新冠潜在机制的初步理解，但需要更多的研究来深入探索这些现象背后的具体机制，以便开发有效的诊断工具和治疗方法。

资料来源：<https://doi.org/10.1126/scitranslmed.adk3295>



2.11 奥地利学者发现新冠或对人体免疫系统会形成长期影响

2024 年 7 月 14 日，维也纳医科大学 Winfried F. Pickl/Winfried F. Pickl 团队在 *Allergy* 发表题为“Differential decline of SARS-CoV-2-specific antibody levels, innate and adaptive immune cells, and shift of Th1/inflammatory to Th2 serum cytokine levels long after first COVID-19”的研究论文，发现新冠病毒对于感染者的免疫系统会造成长期的负面影响，这一发现或许为长新冠的发病机理提供了新的证据支持。

该研究对 106 名在首次感染新冠后 10 周和 10 个月进行的免疫监测结果进行分析，发现首次感染新冠后，患者的免

疫系统发生了显著变化，包括适应性免疫细胞数量减少（尤其是 T 细胞和非类别转换的记忆 B 细胞），以及细胞因子谱向 Th2 主导型转变。此外，研究还发现，抗体下降模式与年龄和疾病严重程度相关，并强调了免疫系统可能受到新冠长期影响的可能性，为深入研究长新冠后遗症的病理机制提供了新的视角。

研究发现，首次感染 SARS-CoV-2 后，患者的免疫系统发生了显著变化，包括适应性免疫细胞数量减少以及细胞因子谱向 Th2 主导型转变。10 个月后，患者的抗体水平显著下降，超过 80% 的患者失去了针对 RBD 的抗体活性，这表明大多数患者可能失去了对再感染的保护。

研究发现，抗体下降模式与年龄和疾病严重程度相关，一些患者在 10 个月后仍存在显著的抗体下降，这可能与“原始抗原罪”有关。研究结果表明，新冠感染可能对免疫系统造成的长期损害，可能与长新冠后遗症的某些表现相关。但新冠感染后免疫系统变化的机制非常复杂，需要进一步研究才能更深入的了解。

资料来源：<https://doi.org/10.1111/all.16210>



2.12 中英学者合作揭示 SARS-CoV-2 进化优势的核心所在

2024 年 7 月 19 日，中国科学院生物物理研究所王祥喜团队联合北京大学生物医学前沿创新中心曹云龙团队、剑桥大学治疗免疫学与感染病研究所 Ravindra Kumar Gupta/孟波团队以及昌平实验室的王佑春团队在 *Cell Research* 发表题为“Deletion of V483 in the spike confers evolutionary advantage on SARS-CoV-2 for human adaptation and host-range expansion after a prolonged pandemic”的研究成果。该研究表明 spike 中 V483 的缺失为 SARS-CoV-2 在长时间大流行后适应人类和扩大宿主范围提供了进化优势。

研究显示，虽然在 SARS-CoV-2 的 RBD 中出现氨基酸缺失十分罕见，但在其他 sarbecoviruses 中却广泛存在 483 缺失。这种缺失与 sarbecoviruses 中毒株能否使用 ACE2 受体无关，并且在遗传上是稳定且可持续存在的。这意味着，这一突变可能会为新冠病毒进化带来优势，使其变为更具适应性的流行毒株。

为了了解 V483 缺失的影响，研究人员评估了不同宿主中的受体使用和感染能力，发现除了人类 ACE2 (hACE2) 外，与 hACE2 高度保守的动物源 ACE2 也能以高亲和力结合 BA.2.86。然而，V483 的缺失对人类和动物宿主的影响有

所不同。在人类宿主中，V483 的缺失降低了病毒与 hACE2 的结合亲和力，但在动物宿主中却增加了病毒与 ACE2 的亲和力。这一差异在感染实验中得到了验证。结构生物学分析解释了这一现象：V483 残基通过增强所在环（loop）的灵活性，调节病毒与人类和动物宿主的结合。由于人类和动物的 ACE2 中的关键氨基酸存在差异，V483 在不同宿主中发挥了不同的作用。

研究还进一步测试评估了 V483 缺失对免疫原性和免疫逃逸能力的影响。结果显示，无论在单一免疫背景还是模拟自然感染的背景中，V483 的缺失都导致其免疫原性的降低，特别是在模拟自然感染的背景下，也表现出较强的免疫逃逸能力，这解释了 BA.2.86 及其子变种能够流行的原因。此外，回补 V483 对 SARS-CoV-2 变种显著提高了中和效价，这提示在疫苗研发时考虑回补 V483 可能是一个优选策略。

这项研究突显了 SARS-CoV-2 刺突蛋白中 V483 缺失所带来的进化优势，为理解病毒-宿主相互作用及开发治疗策略提供了宝贵见解。这些发现表明，病毒在感染力、宿主范围和免疫逃逸之间进行了进化权衡，通过不同机制适应不同宿主。长期来看，病毒可能正在减少对宿主的致病性，与宿主之间形成一种新的平衡。

资料来源: <https://www.nature.com/articles/s41422-024-01000-8>



2.13 美国学者揭示 SARS-CoV-2 侵入激活不同形式细胞死亡

2024 年 7 月 12 日, 美国北卡罗来纳大学教堂山分校 Jenny P.-Y. Ting 团队在 *Science Immunology* 发表题为“Initiator cell death event induced by SARS-CoV-2 in the human airway epithelium”的研究论文, 揭示了 SARS-CoV-2 病毒在人体肺上皮细胞中可以激活细胞凋亡、坏死性凋亡及 GSDME 介导的细胞焦亡。这些细胞死亡途径并非同时在同一细胞中激活。坏死性凋亡主要在直接被感染的细胞中激活, 因此被认为是 SARS-CoV-2 引发的主要且直接的细胞死亡方式。细胞凋亡在高病毒浓度下可同时在被感染和未被感染的细胞中激活, 但在低病毒浓度下仅在未被感染的细胞中激活。坏死性凋亡通过宿主蛋白 ZBP1 识别病毒来源的 Z-RNA 来激活。对比 Delta 和 Omicron 变异株引发的细胞死亡效应时, 研究发现 Delta 变异株引起更强的细胞死亡反应及更高的小鼠死亡率。

研究人员首先通过蛋白质印迹法发现细胞凋亡、坏死性凋亡及 GSDME 介导的细胞焦亡同时在永生化肺上皮细胞系

A549 中被激活。为了验证 A549 细胞系结果的代表性，研究人员进一步使用原代肺上皮细胞及 COVID-19 患者的肺部组织切片检测细胞死亡通路的激活情况。结果显示，与 A549 细胞相似，SARS-CoV-2 感染同样激活了细胞凋亡、坏死性凋亡及 GSDME 介导的细胞焦亡。

通过共聚焦显微镜，研究人员发现坏死性凋亡在被 SARS-CoV-2 感染的细胞中被激活，而细胞凋亡则存在于被感染及未被感染的细胞中。通过量化两种细胞死亡途径的激活比例，研究发现坏死性凋亡的比例明显高于细胞凋亡的比例。这些结果表明坏死性凋亡不仅是 SARS-CoV-2 感染直接引起的细胞死亡方式，也是主要的细胞死亡途径。通过降低感染中 SARS-CoV-2 的病毒浓度，研究发现绝大多数坏死性凋亡的细胞为被感染细胞，而在低病毒浓度下，细胞凋亡仅存在于未被感染的细胞中。

由于坏死性凋亡是 SARS-CoV-2 引发的主要细胞死亡方式，研究人员进一步探讨其激活机制。研究发现，在 SARS-CoV-2 感染下，ZBP1 蛋白表达逐步升高，这种表达是由干扰素诱导的。进一步检测显示 ZBP1 识别的病原体相关分子模式 Z-RNA 仅存在于被 SARS-CoV-2 感染的细胞中，并与 ZBP1 结合从而激活坏死性凋亡途径。最后，研究人员比较了不同变异株激活细胞死亡的程度，发现 Delta 变异株比

Omicron 变异株引发更强的细胞死亡反应，并导致更高的小鼠死亡率。

综上所述，本研究阐明了 SARS-CoV-2 感染下多种细胞死亡途径的激活机制。研究表明，大部分被感染细胞激活坏死性凋亡，而未被感染细胞激活细胞凋亡。与泛凋亡理论提出的所有细胞死亡方式通过泛凋亡小体在同一细胞内同时激活的观点不同，本研究提出并证明了不同细胞内激活的细胞死亡方式是不同的。此外，本研究展示了坏死性凋亡在 SARS-CoV-2 感染中的重要作用，并显示了 Delta 变异株引发的更强细胞死亡反应与 COVID-19 小鼠模型病情加重相关。

资料来源：<https://doi.org/10.1126/sciimmunol.adn0178>



2.14 中国学者揭示 JN.1 等新冠流行株受体结合和抗体逃逸的分子机制

2024 年 7 月 15 日，中国科学院微生物研究所高福团队在 *Structure* 发表题为“Spike structures, receptor binding and immune escape of recently-circulating SARS-CoV-2 Omicron

BA.2.86, JN.1, EG.5, EG.5.1 and HV.1 sub-variants”的研究论文，报道了相关流行株的 S 蛋白自身及其与人类受体（hACE2）的复合物结构，并通过冷冻电子显微镜、表面等离子共振、假病毒实验等，阐释了上述毒株在受体结合及免疫逃逸方面的特性。

研究发现，从 BA.2 进化而来的两个分支，一个以 BA.2.86、JN.1 等毒株为代表；另一个则以 XBB、EG.5、HV.1 等毒株为代表。前者无论是否结合 hACE2，其受体结合域（RBD）都更容易呈现出全部“开放”的状态。相较于 BA.2 毒株，BA.2.86 的 RBD 有多达 15 个氨基酸残基的突变，其中有 9 个带电性改变，所以对于 BA.2.86 及其子代亚型（如 JN.1、KP.3），它们 RBD 表面电荷的变化是进一步免疫逃逸的主要因素。BA.2.86 分支毒株另一个特点是 S 蛋白上 354 位新的 N-糖基化位点影响了抗体的结合。

复合物结构分析表明，BA.2.86 RBD 中 R493Q 的回复突变利于受体结合，而 JN.1 RBD 中 L455S 的突变使亲和力回到了十几纳摩。该研究表明，新冠突变株在进化过程中，免疫逃逸逐步增强，而受体结合能力上下波动，并保持在适中范围。该研究提示我们，新冠病毒的突变演化仍未停止，应该持续关注主要流行株，解析和评估各亚型的特性，为科学防疫、临床治疗和环境监测提供理论参考。

资料来源: <https://doi.org/10.1016/j.str.2024.06.012>



2.15 美国学者分析 SARS-CoV-2 感染后急性后遗症在不同病毒变异时代的流行病学特征

2024 年 7 月 17 日, 华盛顿大学医学院 Ziyad Al-Aly 团队在 *The New England Journal of Medicine* 发表题为“Postacute sequelae of SARS-CoV-2 infection in the pre-delta, delta, and omicron eras”的研究论文, 他们比较了大流行主要时期 SARS-CoV-2 感染后的急性后遗症 (PASC) 的风险和负担, 包括 delta 变种成为主导谱系之前的时代 (前 delta 时代)、delta 变种占主导地位的时代 (delta 时代) 以及 omicron 变种占主导地位的时代 (omicron 时代)。

研究团队使用退伍军人事务部健康保健系统数据库, 构建了 441583 名在 2020 年 3 月 1 日至 2022 年 1 月 31 日期间感染 SARS-CoV-2 的退伍军人的研究人群, 以及 4748504 名未感染的同期对照组。研究对象被追踪 1 年, 以估算在前 delta、delta 和 omicron 时代 PASC 的风险和负担。

在未接种疫苗的 SARS-CoV-2 感染者中，感染后第一年的 PASC 累积发病率在前 delta 时代为每 100 人 10.42 例，在 delta 时代为 9.51 例，在 omicron 时代为 7.76 例。在接种疫苗的人群中，delta 时代的 PASC 累积发病率为每 100 人 5.34 例，omicron 时代为 3.50。接种疫苗的人群在 1 年内的 PASC 累积发病率低于未接种疫苗的人群。研究结果显示，在 omicron 时代与前 delta 和 delta 时代相比，1 年内每 100 人 PASC 事件减少了 5.23 例，其中 28.11% 的减少归因于时代相关效应（病毒变化和其他时间效应），71.89% 归因于疫苗。

总的来说，SARS-CoV-2 感染后第一年的 PASC 累积发病率在大流行期间有所下降，但即使在 omicron 时代接种了 SARS-CoV-2 疫苗的人群中，PASC 的风险仍然相当大。

资料来源：<https://doi.org/10.1056/nejmoa2403211>



2.16 Nature 研究揭示抗结核药物贝达喹啉及其衍生物作用机理

2024 年 7 月 3 日，南开大学生命科学学院贡红日/饶子

和团队联合广州国家实验室刘凤江团队以及上海科技大学免疫化学研究所高岩团队在 *Nature* 发表题为“Inhibition of *M. tuberculosis* and human ATP synthase by BDQ and TBAJ-587”的研究论文，阐释了贝达喹啉（Bedaquiline, BDQ）及其衍生物 TBAJ-587 抑制结核分枝杆菌 ATP 合成酶的分子机理，同时揭示了它们与人源 ATP 合成酶间的交叉反应机制，对于开发新一代高选择性的抗结核药物具有重要指导意义。

研究团队首先利用“基因敲入-基因敲除-基因过表达”策略结合亲和层析及凝胶过滤层析蛋白纯化方法最终借助耻垢分枝杆菌获得了稳定有活性的结核分枝杆菌 ATP 合成酶蛋白样品。随后研究团队摸索优化冷冻样品制备条件，借助单颗粒冷冻电镜技术成功解析了 BDQ 结合状态下的结核分枝杆菌 ATP 合成酶的高分辨率冷冻电镜结构。研究发现，BDQ 主要通过喹啉基团(A 基团)和二甲氨基基团(D 基团)与结核分枝杆菌 ATP 合成酶强烈地相互作用并结合到跨膜区域的多个位点，阻止了 ATP 合成酶跨膜区域 c 环的旋转，从而阻断了质子的运输，最终阻止了 ATP 的合成。

BDQ 衍生物中最具代表性的是 TBAJ-587 和 TBAJ-876，目前候选药物均已进入临床实验。研究团队解析了 TBAJ-587 结合状态下的结核分枝杆菌 ATP 合成酶高分辨率冷冻电镜结构。结构显示，TBAJ-587 与结核分枝杆菌 ATP 合成酶的

结合模式和 BDQ 的结合模式相同。而且, TBAJ-587 与 BDQ 都是主要通过 A 基团和 D 基团与结核分枝杆菌 ATP 合成酶发生相互作用。

最后, 研究人员分析发现 BDQ 和 TBAJ-587 均对人源 ATP 合成酶存在交叉反应。随后研究人员成功地解析了人源 ATP 合成酶结合 BDQ 的冷冻电镜结构。分析发现, 基于 BDQ 中 B 基团和 C 基团再设计产生的 TBAJ-587 只是降低了与 hERG 蛋白相互作用引发心脏发生心律失常的风险, A 基团再设计优化才有可能降低与人源 ATP 合成酶的相互作用, 进而规避临床治疗中带来的潜在健康风险。

资料来源: <https://www.nature.com/articles/s41586-024-07605-8>



2.17 Nature 研究发现乙肝感染时肝脏抑制 CD8 T 细胞免疫的机制

2024 年 7 月 10 日, 慕尼黑工业大学 Percy A. Knolle 团队在 *Nature* 发表题为“A liver immune rheostat regulates CD8 T cell immunity in chronic HBV infection”的研究论文, 揭示了肝

脏微环境在慢性 HBV 感染期间调节病毒特异性 CD8 T 细胞功能的新机制。这项研究强调了肝脏免疫变阻器（immune rheostat）的作用，作为一种调节开关，抑制 CD8 T 细胞的激活和效应功能。这种变阻器功能通过腺苷酸环化酶-环磷酸腺苷（cAMP）-蛋白激酶 A（PKA）轴运行，在 HBV 感染的肝细胞存在时增强。

这项研究从检测持续性 HBV 感染过程中 CD8 T 细胞的行为开始。研究人员观察到这些细胞在肝脏中积累，并表现出 cAMP 反应元件调节子（CREM）转录活性增强的特征性标志，与 T 细胞耗竭的典型标志不同。这一发现表明，CREM 在慢性 HBV 感染期间 CD8 T 细胞的功能损害中起着关键作用。

对 CREM 在持续性 HBV 感染小鼠模型中的作用的进一步研究表明，表达 CREM 的 CXCR6⁺CD8 T 细胞功能失调，并失去消除 HBV 感染的肝细胞的能力。这种功能丧失与 CREM 表达和转录活性增加有关，在慢性 HBV 感染患者中也有观察到。该研究表明，CREM 活性是 T 细胞功能障碍的结果，而不是原因，因为敲除抑制性 CREM/ICER 亚型无法拯救 T 细胞免疫。

然后，研究人员深入探讨了肝脏免疫变阻器功能的工作机制。他们发现，在肝细胞上识别其抗原的 CD8 T 细胞与肝

窦内皮细胞 (LSEC) 建立密切接触, 增强了 T 细胞中腺苷酸环化酶的活性, 导致 cAMP-PKA 信号传导增加, 从而损害 T 细胞受体 (TCR) 信号通路中关键信号激酶的磷酸化, 使细胞难以响应激活。

这项研究的发现对开发新的慢性 HBV 感染治疗方法具有重要意义。论文解析了肝脏微环境如何抑制 HBV 特异性 CD8 T 细胞的激活和效应功能, 为治疗干预提供了潜在的靶点。

资料来源: <https://www.nature.com/articles/s41586-024-07630-7>



2.18 Nature 研究揭示高致病性禽流感 H5N1 病毒向奶牛蔓延

2024 年 7 月 25 日, 康奈尔大学兽医学院 Diego G. Diel 团队联合得克萨斯农工大学兽医诊断实验室 Kiril M. Dimitrov 团队在 *Nature* 发表题为 “Spillover of highly pathogenic avian influenza H5N1 virus to dairy cattle” 的研究论文, 该研究报告了高致病性禽流感 H5N1 进化枝 2.3.4.4b 病

毒蔓延至奶牛的情况，并描述了对美国四个州的九个受影响农场进行的临床、病理学和流行病学调查的结果。

本研究提供了关于高致病性禽流感（HPAI）H5N1 病毒在家畜中的传播和跨物种溢出的深入见解。HPAI H5N1 病毒不仅在乳牛中引起了显著的临床症状，包括食欲减退、呼吸窘迫和奶量下降，而且病毒在乳牛的乳腺组织中显示出高度的嗜性，导致病毒在牛奶中高效复制和排出。这些发现揭示了病毒在家畜中传播的潜在风险，以及可能对公共卫生构成的威胁。

通过对病毒基因组的分析，确认了 HPAI H5N1 病毒 B3.13 基因型的存在，这一基因型由多个不同的流感病毒基因片段重组而成。流行病学和系统基因组学分析揭示了病毒在不同农场间的传播路径，包括通过乳牛的迁移、野生动物以及可能的污染物传播。这些结果强调了在农场中实施有效生物安全措施的重要性，以防止病毒的进一步传播。

H5N1 病毒在乳牛和其他哺乳动物中的传播不仅增加了病毒适应新宿主并引发人类感染的风险，而且也突显了需要加强监测和控制措施，以减少病毒在动物种群中的流行，并降低其对人类健康的潜在影响。这些数据为制定针对性的防控策略提供了科学依据，并为未来可能出现的类似疫情提供了宝贵的经验和教训。

资料来源: <https://www.nature.com/articles/s41586-024-07849-4>



2.19 美国学者揭示牛 H5N1 流感病毒传播性和致病性特征

2024 年 7 月 8 日,威斯康星大学麦迪逊分校病理生物学系病毒学 Yoshihiro Kawaoka 团队在 *Nature* 发表题为“Pathogenicity and transmissibility of bovine H5N1 influenza virus”的研究论文,揭示了美国牛群中传播的高致病性 H5N1 禽流感病毒在哺乳动物中的感染和传播特征。研究团队从感染牛的牛奶中分离出 HPAI H5N1 病毒,并在小鼠和雪貂中进行了复制和致病性测试。研究结果显示,该病毒能够通过奶牛的奶感染小鼠,同时也能够通过鼻内暴露传播给小鼠和雪貂,并进入受感染动物的乳腺,这种感染包括人在内的哺乳动物的特征提示公共卫生安全风险上升。

为了评估口服摄入牛奶对小鼠是否具有有一定的致病性,研究团队通过小鼠口服摄入不同体积的感染牛奶,分别含有不同浓度的病毒,每日监测小鼠体重变化和生存率。结果发现,通过口服途径摄入含有 HPAI H5N1 病毒的牛奶能够导致小鼠快速出现疾病症状,并在感染后的第 4 天传播到呼吸和非呼吸器官。此外,病毒剂量越高,小鼠的体重下降和死

亡率也越高，证实了病毒的致病性与剂量相关。

为了探究鼻内感染病毒后对小鼠是否具有致病性，研究人员对小鼠进行鼻内接种不同剂量的牛 H5N1 病毒、禽 H5N1 病毒、季节性人 H1N1 病毒，并进行了 15 天的监测。结果发现接种牛 H5N1 病毒剂量 ≥ 103 PFU 的小鼠全部死亡，病毒在第 6 天的滴度普遍高于第 3 天，表明病毒在体内持续复制，且在多种呼吸和非呼吸器官中均滴度较高。研究结果表明，牛 H5N1 病毒通过呼吸道途径感染后，能够在小鼠体内引起严重的疾病，并在多种组织中复制，显示出系统性感染的特征。

为了探究牛 H5N1 流感病毒是否能够通过哺乳传播给小鼠的后代，以及评估成年接触动物是否也会受到感染。研究人员对产后 5 至 7 天的哺乳期母鼠进行鼻内接种 100PFU，随后将其与其幼崽和成年雌鼠共置饲养。实验结果表明，牛 H5N1 病毒能够通过垂直传播途径从感染的哺乳期母鼠传播给幼崽，但未能传播给与之直接接触的成年动物。

为了确定牛 H5N1 流感病毒是否能够通过呼吸道飞沫在雪貂之间有效传播，研究人员对每只 4~6 月龄的雪貂鼻内接种 106PFU 的牛 H5N1 病毒或人季节性 H1N1 病毒，并在感染后 1 天，将未感染的雪貂放置在与感染雪貂相邻的笼子中，监测雪貂的临床症状和病毒传播效率。结果发现感染牛

H5N1 和人季节性 H1N1 的雪貂均表现出临床症状，且在感染后的多日内鼻拭子样本中监测处高病毒滴度。但与人季节性 H1N1 病毒相比，牛 H5N1 病毒在雪貂间的传播效率较低，仅在 1 只接触雪貂中引起了血清转化，且没有检测到病毒。此外，牛 H5N1 病毒在感染雪貂的鼻拭子中的病毒滴度峰值出现延迟，表明其复制和/或清除可能与人季节性 H1N1 病毒不同结果表明，牛 H5N1 病毒在雪貂中的传播效率有限，可能无法通过呼吸道飞沫在哺乳动物之间有效传播，提示了病毒在哺乳动物宿主中的传播潜力可能受到限制。

资料来源：<https://www.nature.com/articles/s41586-024-07766-6>



2.20 震惊美国的感染奶牛的高致病性甲型禽流感 H5N1 病毒基因组公布

2024 年 7 月 24 日，爱荷华州立大学兽医诊断实验室 Ganwu Li 团队在 *Emerging Microbes & Infections* 发表题为“Genomic characterization of highly pathogenic avian influenza A H5N1 virus newly emerged in dairy cattle”的研究论文，旨在分析 2024 年 3 月在美国首次发现的高致病性甲型禽流感

H5N1 病毒在乳牛中的基因组特征。

研究团队在病毒的基因组特征、系统发育和突变适应性上进行分析与研究，发现这次奶源的 HPAI 病毒，与流行地区的两只家猫、六只野鸟和一只臭鼬的 HPAI 病毒几乎拥有相同的基因组序列，它们在 2.3.4.4b 分支中形成了一个新的基因型 B3.13。结果表明 B3.13 病毒源自基因型 B3.7 与低致病性禽流感（LPAI）在 2023 年底发生的一次重组，B3.7 基因型 HPAI 病毒贡献了 7 个基因片段，包括 PB2、PB1、PA、HA、NA、M 和 NS，而 B3.13 的 NP 基因则源自于 A/mallard/Alberta/567/2021（H11N9）类的 LPAI 病毒。其中 B3.7 基因型是一株 4+4 重组病毒株，其中 HA、NA、PA 和 MP 基因源自 2020 年的 A1 基因型 H5N1 病毒株，其余片段（PB2、PB1、NP 和 NS）则与 LPAI 病毒密切相关。

值得注意的是，所有源自奶牛和猫的高致病性禽流感病毒在 HA 基因中都表现出一致的氨基酸突变，包括 137A、158N 和 160A，这些氨基酸突变已被证明可以增强禽流感病毒对人类受体的亲和力。此外，这些源自奶牛和猫的高致病性禽流感病毒含有关键的增加毒力的氨基酸残基，例如 M1 中的 30D、43M 和 215A，以及 NS1 中的 42S、103F 和 106M。这些氨基酸突变的存在引起了人们对 HPAI 病毒在人类和其他哺乳动物间跨物种传播可能性的担忧。但是，与哺乳动物

宿主适应性相关且能增强传播能力的一些其它关键氨基酸位点突变，特别是 PB2 的 271A、292V、591K、627K/V/A、701N，以及 PB1-F2 的 228S 和 66S，在所有源自奶牛和猫的 HPAI 病毒株中均明显缺失。这一结果表明，目前有源自奶牛的高致病性禽流感病毒对人类健康的总体风险相对较低。然而，人们必须认识到流感病毒在感染后具有在其宿主环境中快速进化的能力。最近一例与受感染奶牛直接接触的人类病例发现了 PB2 基因的 E627K 突变，表明 HPAI 病毒存在适应人类和在人群中传播的可能性。这突显了流感病毒的易变性质，强调了对人类健康的潜在威胁持续监测的重要性。

资料来源：<https://doi.org/10.1080/22221751.2024.2380421>



2.21 中国学者对未来中国登革热流行风险态势进行研判

2024 年 7 月 3 日，中国科学院地理科学与资源研究所任红艳团队在 *Infectious Diseases of Poverty* 发表题为“Forecasting and mapping dengue fever epidemics in China: a spatiotemporal analysis”的研究论文。他们在探索登革热在中国传播窗口期的基础上，利用随机森林模型识别了影响登革热本地流行的主要因素，并在地市尺度上评估了本地登革热

暴发的风险。

研究团队通过构建登革热流行的强度、频率等指标，刻画了中国登革热流行的空间分异，发现其符合典型地理分区（胡焕庸线和秦岭-淮河线）特征，本地疫情主要分布在胡焕庸线以东，尤其是秦岭-淮河线以南地区。根据蚊媒（白纹伊蚊和埃及伊蚊）适生的温度、降水量和湿度等自然环境条件，提取了登革热传播窗口期，发现其在秦岭-淮河线南北地区存在明显差异。登革热传播窗口期与本地疫情暴发时间的匹配度达到 95.74%，很好地解释了登革热流行空间分异。

在考虑和不考虑传播窗口期的情况下，分别构建随机森林模型，发现考虑登革热传播窗口期可以提高模型拟合精度。采用沙普利可加性解释方法分析所有潜在影响因素的全局性和区域性贡献，发现输入性疫情（病例数）是本地疫情暴发的主导因素，且具有持续的促进作用，而其他影响因素则表现出复杂的促进或抑制效应。基于考虑登革热本地传播窗口期的随机森林模型，对 2019 年胡焕庸线以东地区的本地疫情风险进行了预测，并取得了良好的预测精度。

中国登革热疫情日趋严峻，因此，揭示登革热传播的复杂特征并准确预测其暴发风险至关重要。在未来输入性疫情发生频率与强度持续增强的背景下，中国可能难以避免由此引发的本地疫情多发或散发现象。该研究揭示了我国登革热

流行的偶然性与必然性，明确了影响登革热本地流行与扩散的主导因素，有助于加深对我国等非自然疫源地国家或地区登革热流行规律的认识和对未来风险态势的研判，为疾病预防控制相关部门加强输入性疫情监测、传播窗口的识别与环境适宜性评估、防控措施的制定等提供理论参考。

资料来源：<https://doi.org/10.1186/s40249-024-01219-y>



2.22 美国学者发现自然疟疾感染会引发针对血液期抗原 RH5 的罕见但强效的中和抗体

2024 年 7 月 25 日，美国国立卫生研究院国家过敏和传染病研究所 Joshua Tan 团队在 *Cell* 发表题为“Natural malaria infection elicits rare but potent neutralizing antibodies to the blood-stage antigen RH5”的研究论文。该研究重点讨论了自然感染疟疾时，人体产生了一种罕见但强效的中和抗体，这些抗体能够针对疟疾的血液阶段抗原 RH5 起到中和作用。研究人员通过对这种抗体的活性和效力开展实验评估，结果表明这些中和抗体在体内表现出显著的效力，同时能够有效中和

RH5 抗原，从而为疟疾的预防和治疗提供了新的可能性。

研究人员通过纳入 758 名个体(年龄在 1 个月至 41 岁)构建纵向队列，并在关键时间节点测量 RH5 的抗体水平。研究结果表明，与恶性疟原虫裂殖子表面蛋白(MSP1)相比，RH5 的多克隆免疫球蛋白(IgG)较低，二者分别为 95.1%和 23.1%。另外，研究人员也对 RH5 和 MSP1 的 IgG 反应是否与年龄相关进行了研究，结果发现 MSP1 特异性 IgG 水平随着年龄的增长而增加，尤其是在生命的前 5 年。然而，年龄与 RH5 特异性 IgG 水平之间并没有关联，这也表明在多个疟疾季节反复暴露于裂殖子不会触发对该抗原的长期抗体反应。总的来说，该研究认为 RH5 反应性 B 细胞虽然存在，但在疟疾暴露的个体中很少见，并且在急性疟疾感染期间不会明显扩增。

研究人员一方面量化了对 RH5 的抗体反应外，同时还对通过从疟疾暴露个体中分离 RH5 特异性单克隆抗体(mAbs)进行了评估。研究结果表明，在接种疫苗的个体中检测到的 RH5 反应性 IgG⁺ B 细胞的频率比疟疾暴露者高出 100 倍。从疫苗接种者中，研究人员从 13.5 万个 IgG⁺ B 细胞中分离出 164 个 RH5 特异性单克隆抗体，而在疟疾暴露队列中，仅从 1440 万个 IgG⁺ B 细胞中分离出 22 个 RH5 特异性单克隆抗体。另外，来自疟疾暴露供体的 mAbs 也比来自接种疫苗

的供体的 mAb 获得了更多的体细胞突变，这与在较长时间内重复暴露于 RH5 的 B 细胞一致。总的来说，自然感染疟疾能够引发罕见但强效的中和抗体，且这些抗体在体内展现出显著的中和活性，表明它们在预防和治疗疟疾方面具有潜在的应用价值。值得注意的是，这些抗体的产生与感染后的免疫反应密切相关，尽管这种反应相对较少见，但其效力异常强大，这也将为未来疟疾疫苗的研发提供重要的科学依据。

资料来源: <https://doi.org/10.1016/j.cell.2024.06.037>



2.23 英国学者基于对疟疾蛋白 RH5 的多样化抗原谱分析确定了一种强效疫苗诱导的人类公共抗体克隆型

2024 年 7 月 25 日，英国牛津大学生物化学系 Simon J. Draper 团队在 *Cell* 发表题为“Analysis of the diverse antigenic landscape of the malaria protein RH5 identifies a potent vaccine-induced human public antibody clonotype”的研究论文。该研究重点讨论了疟疾蛋白 RH5 的多样性抗原景观，研究人员针对恶性疟原虫血液阶段蛋白 PfRH5 的人类单克隆抗体的分析以高分辨率定义了该分子的抗原景观，并确定了与疟疾寄生虫杀灭相关的抗体特性。通过分析 RH5 蛋白的抗原性，研究

人员发现了一种具有强大免疫原性的抗体克隆型，且该克隆型是由疫苗诱导产生的。总的来说，该研究将有助于指导未来的血液阶段疟疾 PfRH5 疫苗设计策略，同时也确定了一种具有高效力的公共克隆型抗体，这也将有助于克服疟疾预防方面的挑战。

研究人员通过两种不同荧光基团标记的链霉亲和素探针分离了来自 RH5.1/AS01_B 疫苗接种者的 PfRH5 特异性 IgG⁺ B 细胞，并研究揭示了 PfRH5 的表位分布情况。研究结果表明，这些抗体主要针对 PfRH5 的线性表位，其中大多数集中在内在无序回路 (IDL) 区域。同时，研究人员还通过生物层干涉法 (BLI) 评估了 mAbs 阻断 PfRH5 与 basigin 蛋白和恶性疟原虫富半胱氨酸保护性抗原 (PfCyRPA) 的结合情况。研究发现，PfRH5 抗体的结合动力学、特定抗原表位的选择性以及抗体间的相互作用是影响其抗寄生虫作用效力的关键因素。具体来说，抗体的结合速率、特异性表位选择以及抗体内部相互作用是功能性抗寄生虫效力的重要决定因素。

此外，研究人员使用 IMGT V-quest 注释每个 mAbs 序列的可变重链和轻链基因片段。研究结果表明，公共克隆型抗体对疟疾具有高效保护作用，且具有强大的生长抑制效力。另外，该单克隆抗体在通过被动转移到人类化小鼠后，也进

一步证实了其对恶性疟原虫孢子表现出的高效性。除此之外，通过对该抗体基因组合 IGHV3-7/IGLV1-36 的进一步的结构分析，结果分析 R5.034 与 PfRH5 结合的接口位于 PfRH5 蛋白的 3 螺旋束中，其 CDRH3 环向外突出，与 PfRH5 的构象核心相邻。值得注意的是，所有四种 IGHV3-7/IGLV1-36 单克隆抗体均位于群落 2，且从四种不同的疫苗接种者中独立分离出来具有相同的 CDRH3 长度，并且抑制效力（GIA）EC50s 低于 5mg/mL，比之前同类最佳的人单克隆抗体 R5.016 强 8 倍。总的来说，该研究强调了 IGHV3-7/IGLV1-36 基因组能够定义一种高效的抗 PfRH5 公共克隆型。

资料来源：<https://doi.org/10.1016/j.cell.2024.06.015>



2.24 中美学者合作发现基于感染模型的系统性“大脑-肌肉”信号轴

2024 年 7 月 12 日，圣路易斯华盛顿大学医学院 Aaron Johnson 团队联合清华大学基础医学院程功团队、深圳湾实验室传染病研究所太万博团队以及中国农业科学院哈尔滨

兽医研究所尹鑫团队在 *Science Immunology* 发表题为 “Infection and chronic disease activate a systemic brain-muscle signaling axis that regulates muscle function” 的研究论文。该研究发现了首个独立于神经连接体（Connectome），由中枢神经系统的分泌性因子对肌肉生理功能的直接调控机制。

研究人员借助果蝇，构建了大肠杆菌脑部感染模型。结果显示，细菌感染虽然在 24 小时内被迅速清除，且感染仅仅局限于大脑，但却可以诱发长期的肌无力症状，表现为运动失能、肌肉线粒体膜电位的丧失以及肌肉线粒体复合体酶活的降低。传统观点认为，大肠杆菌感染会激活 IMD 通路（人类 TNF- α 同源通路），促进包括抗菌肽在内基因表达上升，诱发神经元凋亡，进而导致肌无力的发生。结果表明，直接激活 IMD 通路，确实可以诱发运动失能，但并不会直接影响肌肉的生理功能。上述结果提示，细菌感染可能通过不依赖于“IMD-抗菌肽-神经元凋亡”的途径，直接影响肌肉生理功能。

团队通过进一步研究显示，大肠杆菌感染、新冠毒力蛋白 ORF3a 以及阿尔茨海默症等多种情况下，均会诱发大脑内 ROS 上调，激活 JNK 通路，促进 Upd3（IL-6 同源蛋白）表达并进入循环系统，最终作用于肌肉组织，激活 JAK/STAT 通路，导致肌肉细胞线粒体失能，最终呈现出肌无力的症状。

该过程被命名为“系统性大脑-肌肉信号轴”。该机制不仅在疾病之间具有高度的一致性，且在哺乳动物中高度保守。研究人员利用腺病毒载体，在小鼠大脑中表达新冠蛋白 ORF3a，从而诱导类似于长新冠的症状。ORF3a 会诱发大脑内炎症风暴和神经元凋亡，促进包括 IL-6 等在内的炎性因子的上调。IL-6 可穿透血脑屏障，诱发小鼠肌无力的发生。

总的来说，该研究表明，感染和慢性疾病激活了一个系统性“大脑-肌肉”信号轴。在该信号轴中，中枢神经系统(CNS)来源的细胞因子绕过连接组，直接调节肌肉生理，突出了 IL-6 作为疾病相关肌肉功能障碍的治疗靶点。鉴于系统性“大脑-肌肉”信号轴在不同物种和疾病间高度保守性，该研究为治疗神经系统疾病并发性肌无力，提供了一个统一的潜在靶点，具有高度的科学意义和临床转化价值。

资料来源：<https://doi.org/10.1126/sciimmunol.adm7908>



2.25 中国学者探究孕前感染 HBV 与胎儿畸形的关联

2024 年 7 月 4 日，四川大学华西第二医院李小红团队联

合国家人类遗传资源中心贺媛团队在 *The Lancet Regional Health-Western Pacific* 发表题为“Maternal infection with hepatitis B virus before pregnancy and risk of congenital malformations in offspring: a record-linkage study of a large national sample from China”的研究论文，揭示了孕前母体感染 HBV 与后代先天性畸形风险的相关性。

该研究纳入了中国 2010 年 1 月 1 日至 2019 年 12 月 31 日期间参加全国免费孕前健康检查项目的女性，并从国家人口出生缺陷监测网络收集了受试者的后代先天性畸形数据。根据孕前血清学状态，受试者被分为 HBsAg-、HBsAg+ 两类，或被分为 HBsAg-、HBsAg+/HBeAg- 或 HBsAg+/HBeAg+ 三类。研究者使用多级逻辑回归模型探究血清学状态与先天性畸形风险的潜在关联，还探讨了影响这种关联的可能性因素。

研究者共收集了 498968 份相关记录，排除了 127371 例因怀孕前 HBV 感染情况未知、多胎妊娠、受孕后接受孕前检查的受试者，最终纳入 371597 例受试者。在这些受试者中，8333 例（2.24%）受试者的后代被诊断为先天性畸形。21482 例（5.78%）在怀孕前为 HBsAg+，其中 15575 例（4.19%）为 HBsAg+/HBeAg-，5907 例（1.59%）为 HBsAg+/HBeAg+。

研究结果显示，怀孕前感染 HBV 的女性后代发生先天性畸形的概率（2.74%）明显高于未感染 HBV 的女性后代

(2.21%)。HBsAg⁺与先天性畸形风险增加相关，特别是与心血管畸形风险增加相关。HBsAg⁺/HBeAg⁻与心血管畸形和生殖畸形的风险显著增加相关。HBsAg⁺/HBeAg⁻与心血管畸形和生殖畸形的风险显著增加相关。

孕前 HBV 感染可能与胎儿畸形有关,但需进一步研究,以确认其是否存在因果关系。怀孕前 HBsAg⁺/HBeAg⁻与先天性畸形的风险增加有关,但 HBsAg⁺/HBeAg⁺与先天性畸形的风险增加无关。研究者推测,HBsAg⁺/HBeAg⁺的女性血清 ALT 和 HBV DNA 水平较高,更有可能接受抗病毒治疗,从而长期抑制 HBV DNA 增殖,维持肝脏生化指标正常,减轻 HBV 感染的影响。因此需要评估对计划怀孕的 HBsAg⁺女性进行抗病毒治疗是否可以降低胎儿畸形的风险。

此外,对计划怀孕的女性进行 HBsAg 筛查可能有助于确定高危人群,有必要提高 HBsAg⁺女性获得 HBV DNA 检测服务的可及性,特别是 HBeAg⁻或 ALT 正常的女性,以便在她们怀孕前制定个性化的治疗管理策略。

资料来源: <https://doi.org/10.1016/j.lanwpc.2024.101121>



2.26 中国学者揭示人类共生-致病真菌调节宿主免疫的机制

2024 年 7 月 30 日，武汉大学生命科学学院逯杨教授团队在 *Cell Host & Microbe* 发表题为“A human commensal-pathogenic fungus suppresses host immunity via targeting TBK1”的研究论文。该研究发现白念珠菌通过分泌效应蛋白 Cmi1 (Candida modulator of host immunity) 进入宿主细胞阻断了 I 型干扰素 (IFN-I) 信号通路，从而促进其在宿主中的定植和致病性，揭示了人类共生-致病真菌调控宿主免疫防御关键节点的作用机制。

该研究从解析侵袭性感染中白念珠菌和宿主的基因表达模式相关性入手，发现白念珠菌分泌蛋白编码基因的表达与宿主 I 型干扰素基因集呈显著负相关。蛋白定位分析发现白念珠菌分泌蛋白 Cmi1 能够进入宿主细胞内部，并通过靶向 TBK1 来抑制 IRF3 的磷酸化，进而阻止了 I 型干扰素信号通路的激活。这种机制在感染早期降低了宿主的免疫反应，使得白念珠菌能够在后期建立和维持感染。研究发现，感染 Cmi1 缺失菌株的小鼠表现出显著增强的 IFN-I 反应，造成白念珠菌迅速被清除并提高了宿主小鼠的存活率。重要的是，Cmi1 基因的缺失还导致白念珠菌在小鼠肠道的共生能力显著下降，并显著增强了结肠细胞中的 IFN-I 应答。该研究采

用了多时间点的互作转录组测序技术，解决了体外研究中缺乏宿主响应的问题，并可以展现宿主免疫应答的动态变化。不同于以往报道的白念珠菌分泌蛋白在宿主细胞表面发挥作用，Cmi1 能够进入细胞内部实现调控，在结构上 Cmi1 直接和 TBK1 激酶结构域发生结合从而阻断 TBK1 的激酶活性。这是一种新的人类共生-致病真菌与宿主天然免疫的互作模式，为探索针对病原真菌的免疫干预治疗奠定了基础。

资料来源：<https://doi.org/10.1016/j.chom.2024.07.003>



2.27 美国学者发现特殊 CD4⁺ T 细胞表型可抵抗结核菌感染

2024 年 7 月 12 日，华盛顿大学医学院 Chetan Seshadri 团队联合斯坦福大学医学院 Mark M. Davis 团队在 *Nature Immunology* 发表题为 “Specific CD4⁺ T cell phenotypes associate with bacterial control in people who ‘resist’ infection with *Mycobacterium tuberculosis*” 的研究论文，为宿主，特别是在那些尽管高暴露但似乎对感染有抵抗力的个体中的免疫和结核分枝杆菌感染之间的复杂相互作用提供新见解。

研究对象为暴露于结核分枝杆菌的一部分人，称为“抵抗者”（RSTR）。尽管他们暴露的可能性很高，但他们在临床

测试中仍保持阴性结果。这一有趣的现象表明，这些人具有独特的免疫特征，能够控制结核分枝杆菌感染。通过将 RSTR 与潜伏结核分枝杆菌感染（LTBI）的个体进行比较，研究人员揭示了导致耐药性的潜在机制。

研究人员发现在低暴露于结核分枝杆菌的个体中缺乏结核分枝杆菌特异性的 IFN- γ -CD4⁺T 细胞。这表明，在高暴露环境之外，没有观察到对结核分枝杆菌抗原的 IFN- γ 非依赖性 T 细胞反应，突显了环境因素在形成对结核分枝杆菌的免疫反应中的重要性。对 RSTR 的进一步分析揭示了结核分枝杆菌特异性 CD4⁺T 细胞的独特表型，其特征是 TH17 的富集和调节性 T 细胞样功能程序。这些发现与 LTBI 个体中通常观察到的 TH1 主导反应形成鲜明对比，表明 RSTR 可能采用替代免疫策略来控制结核分枝杆菌感染。

该研究还确定了 RSTR 和 LTBI Mtb 特异性 CD4⁺T 细胞中的干性记忆性 T（T-SCM）细胞表型。这些细胞表现出分化程度较低的状态、较高的流动性以及归巢淋巴结和气道的倾向，可能有助于它们对结核分枝杆菌抗原的快速反应能力。研究还表明，RSTR 的 TH17 细胞样功能程序与人类和非人类灵长类动物模型中的细菌控制有关。这表明 TH17 细胞可能是 Mtb 免疫反应的关键参与者，能够协调对细菌的有效防御。

综上所述，这些发现为特定 $CD4^+$ T 细胞表型在介导结核分枝杆菌感染耐药性中的作用提供了数据，为未来利用这些保护性免疫反应来开发新的结核病预防和治疗策略做出了贡献。

资料来源：<https://doi.org/10.1038/s41590-024-01897-8>



2.28 中国学者揭示结核分枝杆菌慢性感染导致自然杀伤细胞功能耗竭的新机制

2024 年 7 月 19 日，中国科学院微生物研究所刘翠华/高福团队联合首都医科大学逢宇团队在 *EMBO Molecular Medicine* 发表题为“LILRB1–HLA-G axis defines a checkpoint driving natural killer cell exhaustion in tuberculosis”的研究论文，揭示了结核分枝杆菌（Mtb）慢性感染过程中由 LILRB1 – HLA-G 信号轴驱动的自然杀伤（NK）细胞免疫耗竭的表型特征与调控机制。

该研究聚焦固有免疫系统中可迅速响应感染并发挥杀伤活性以清除病原的 NK 细胞，通过整合质谱流式(CyTOF)

技术与转录组测序,对 Mtb 感染不同阶段人群的 NK 细胞免疫表型与功能进行全面分析,经系统鉴定发现 NK 细胞表面的抑制性受体 LILRB1 是一个关键的免疫卡控分子,可用于指征一群 TB 相关的具有功能耗竭表型的 NK 细胞亚群。机制研究表明, Mtb 感染可诱导巨噬细胞表达并分泌人白细胞抗原 HLA-G,该分子可进一步诱导 NK 细胞表面 LILRB1 的表达上调,进而激活 LILRB1 下游的酪氨酸磷酸酶 SHP1/2,后者进一步抑制 MAPK 信号通路的传导,最终损害 NK 细胞对 Mtb 感染的巨噬细胞的杀伤活性。在人源化小鼠模型中,利用封闭性抗体阻断 LILRB1 与 HLA-G 的结合可增强宿主 NK 细胞依赖的抗 Mtb 感染的免疫能力,提示 LILRB1 封闭性抗体可应用于开发靶向宿主的 TB 免疫治疗新手段。

资料来源: <https://doi.org/10.1038/s44321-024-00106-1>



2.29 法国学者揭示 SAMD9L 蛋白能够有效抑制 HIV-1 和其他慢病毒的复制

2024 年 7 月 3 日,法国里昂大学 Lucie Etienne 团队在

PLOS Biology 发表题为“SAMD9L acts as an antiviral factor against HIV-1 and primate lentiviruses by restricting viral and cellular translation”的研究论文,探讨了人类 SAMD9L 蛋白及其同源蛋白 SAMD9 在 HIV-1 限制中的细胞功能和抗病毒作用。研究团队发现,干扰素 (IFN) 刺激的人类 SAMD9L 在病毒复制后期阶段可以抑制 HIV-1 和灵长类慢病毒,影响病毒的翻译过程和内体运输,而 SAMD9 则促进 HIV-1 的复制。

研究人员通过 CRISPR 筛选发现 SAMD9L 对 HIV-1 和其他慢病毒有影响。研究团队在 293T 细胞中研究了四种 HIV-1 克隆,并用 TZM-bl 细胞测量了病毒产量。还进一步分析了 SAMD9L 对 HIV-2、猿类慢病毒(SIVagm.Tan1、SIVmac)、伽玛逆转录病毒 (MLV 或鼠白血病病毒) 以及 RNA 病毒 MOPV (莫皮亚病毒) 和 VSV (水疱性口炎病毒) 的影响。此外,研究团队通过 ELISA 定量 Gag 蛋白,并用蛋白质印迹分析 Env 和 Gag 蛋白。用 RT-qPCR 监测病毒 RNA 和宿主 RNA 水平,并用沙奎那韦 (Saquinavir) 和茚地那韦 (Indinavir) 评估 SAMD9L 对 Gag 蛋白成熟的影响。还通过 VSVg 假型单轮 HIV-1 和 SIVmac 测试了早期慢病毒复制。研究还在多种细胞系中分析了 SAMD9L 在基础和 IFN-I 刺激条件下的表达情况,并在原代细胞中进行了验证。研究团队通过 shRNA 在 IFN-I 刺激的 HeLaP4P5 细胞中沉默了 SAMD9L,

并用不同的 HIV-1 毒株测试其复制情况。

研究发现,SAMD9L 可以抑制 HIV-1 的感染性病毒产量,而 SAMD9 则相反,可以增加这种产量。SAMD9L 以剂量依赖的方式显著限制 HIV-1 的传染/创始毒株,且这种作用与共受体的使用无关。SAMD9L 还对 HIV-2、SIVagm.Tan1 和 SIVmac 具有抑制作用,但对 MLV、MOPV 或 VSV 没有影响,表明其对慢病毒具有特异性的抗病毒效果。SAMD9L 显著降低了病毒上清液中的 Gag 蛋白水平,并减少了 Gag 和 Env 蛋白的表达,这与 SAMD9 的增强效果形成鲜明对比。SAMD9 和 SAMD9L 对 HIV-1 RNA 种类或宿主细胞 RNA 水平没有影响,表明它们作用于转录后机制。

在干扰素 IFN-I 的刺激下,各种细胞系中可以检测到内源性 SAMD9L 的表达,这确认了 SAMD9L 是一种干扰素刺激基因。与对照组细胞相比,敲低 SAMD9L 导致 HIV-1 复制增加了三倍。这表明,受 IFN 刺激的 SAMD9L 能够限制 HIV-1 的复制,证明其在抗病毒方面的功能相关性。

E198/D243 突变会破坏 SAMD9L 抑制细胞蛋白质合成的能力。这些发现强调了 SLFN 样活性位点在 SAMD9L 调控细胞和病毒蛋白质生产中的重要作用。此外,蛋白质印迹分析揭示了 SAMD9L 与病毒的特异性相互作用。

研究表明,慢病毒对野生型和功能获得型 SAMD9L 都

很敏感，但 MLV 和 MOPV 对 SAMD9L 的敏感性则有所不同，并且这种敏感性在功能获得突变后有所增强。总体而言，这项研究确认 SAMD9L 是一种新型抗病毒因子，通过 SLFN 核糖核酸酶位点限制 HIV-1 和其他慢病毒，突显了其在抗病毒先天免疫中的独特作用。然而，由于在特定 T 细胞中无法获得内源性 SAMD9L 的敲除，可能是由于其毒性问题，这项研究未能解决 SAMD9L 对宿主生理相关性的影响。

综上所述，这些研究结果表明了针对 HIV-1 及相关病毒感染潜在治疗靶点，并将 SAMD9L 已知的抗病毒防御扩展到痘病毒以外的领域。此外，这些发现为研究 SAMD9L 突变相关的遗传疾病提供了新的视角，并呼吁未来深入探讨其在细胞和抗病毒方面的作用。

资料来源：<https://doi.org/10.1371/journal.pbio.3002696>



2.30 中国学者提出现货通用型 CAR-T 疗法，成功治疗数例自身免疫病患者

2024 年 7 月 15 日，海军军医大学附属长征医院徐沪济团队联合华东师范大学生命科学学院杜冰/刘明耀团队与浙江医科大学第二附属医院吴华香团队在 *Cell* 发表题为

“Allogeneic CD19-targeted CAR-T therapy in patients with severe myositis and systemic sclerosis”的研究论文。该研究利用 CRISPR-Cas9 基因编辑技术对健康供体来源的、靶向 CD19 的 CAR-T 细胞进行基因工程改造，以解决免疫排斥问题，从而开发出了新一代异体通用型 CAR-T 疗法(TyU19)，并成功治疗了 1 例难治性免疫介导的坏死性肌病患者，以及 2 例弥漫性皮肤系统性硬化症患者。

研究团队开发了一种健康供体来源的、多重基因组编辑的同种异体靶向 CD19 的 CAR-T 细胞产品——TyU19，并用于治疗 1 例难治性 SRP-IMNM 患者和 2 例 dcSSc 患者。在这 3 名接受治疗的严重自身免疫疾病患者中，SRP-IMNM 患者在接受 TyU19 细胞治疗后，未出现任何发热以及细胞因子风暴的症状，且患者的总改善评分（TIS）迅速（2 个月）从基线的 72.5 上升至 100，并在随后的随访期间持续保持这一水平。影像及病理检查也同时显示，患者肌肉炎症已得到了显著缓解。2 名 dcSSc 患者在接受 TyU19 细胞治疗后，CRISS 评分在几个月内得到显著提高，在皮肤纤维化方面，2 名患者修改后的 Rodnan 皮肤评分（mRSS）均显著下降。

在所有 3 例患者中，在经 TyU19 治疗后均实现了深度 B 细胞耗竭，SRP-IMNM 患者的自身抗体被彻底消除；2 名 dcSSc 患者的重要器官纤维化损伤均得到了逆转，并在 6 个

月的监测期内持续改善。整个治疗过程耐受性良好，未观察到细胞因子释放综合征（CRS）、移植物抗宿主病（GvHD）、免疫效应细胞相关神经毒性综合征（ICANS）。

这些临床研究结果展示了现货型通用异体 CAR-T 细胞产品在治疗难治性自身免疫疾病方面的潜力。

资料来源：<https://doi.org/10.1016/j.cell.2024.06.027>



2.31 中国学者总结病毒通过操控宿主行为来促进传播的分子策略

2024 年 7 月 24 日，清华大学基础医学院程功教授团队在 *EMBO Reports* 发表题为“Exploiting Hosts and Vectors: Viral Strategies for Facilitating Transmission”的综述文章。该综述总结了病毒通过操控宿主层面的行为互作或调控细胞层面的胞间传播，促进其传播的复杂分子策略，为理解病毒传播动态及制定干预策略提供了新的见解。

研究人员主要从以下方面总结了病毒采取多种操纵策略来维持其生命周期。首先，病毒能够改变节肢动物媒介的行为，如改变进食频率和选择，从而增强病毒传播到新宿主

的能力。这些变化可以提高病毒突破各种屏障的能力并增加传播效率。例如，病毒会影响蚊子、蝇类等节肢动物的进食模式，使其更频繁地叮咬宿主，从而增加病毒传播的机会。感染的宿主可能会表现出显著的行为变化，如攻击性增加，这些变化由病毒对中枢神经系统的影响引起。病毒通过这种方式不仅提高了在宿主内的复制效率，还提高了传播到其他宿主的几率。此外，病毒还能够改变宿主的体味，从而吸引更多的媒介蚊虫来叮咬感染宿主。这种气味的变化使得感染宿主更容易成为媒介的目标，从而提高病毒在自然界中的传播效率。相关研究表明，病毒除了通过操控宿主行为来促进传播外，还通过细胞间传播来确保其在宿主体内的高效增殖与感染。细胞间传播是指病毒直接从一个感染细胞传播到相邻的未感染细胞，不通过胞外释放。这种传播方式能够有效避免宿主免疫系统的检测和清除，增加病毒在宿主体内的感染与传播效率。通过细胞间传播，病毒可以在短时间内感染更多的细胞，增强其在宿主体内的复制和扩散能力。例如，病毒通过形成细胞融合体或直接通过细胞的连接结构来实现在体内的感染与传播。

该综述对未来研究的重要科学问题提出了展望，病毒操纵宿主行为（从个体到细胞水平）的精确分子机制，这些行为改变如何影响病毒的传播动态，以及如何基于这些发现开

发针对性干预措施。深入理解病毒为确保其生存和传播而操控宿主和媒介行为的复杂分子策略，将为开发更有效的措施来预防和控制病毒传播提供新的视角。

资料来源: <https://doi.org/10.1038/s44319-024-00214-6>



2.32 新型 mRNA 疫苗在动物模型中展现狂犬病全面保护力

2024 年 7 月 20 日, 中国疾病预防控制中心病毒病预防控制所朱武洋团队在 *npj Vaccines* 发表题为“Safety and efficacy assessment of an mRNA rabies vaccine in dogs, rodents, and cynomolgus macaques”的研究论文。他们评估了一种新型 mRNA 狂犬病疫苗 LVRNA001 在狗、啮齿动物和猕猴中的安全性和有效性。研究显示, LVRNA001 能够在感染前后为动物提供完全保护, 并且在慢性毒性和生殖毒性研究中未发现显著的疫苗相关不良影响。

首先, 研究团队针对狗进行效力评估研究, 结果显示 LVRNA001 能够完全保护狗免受狂犬病病毒的感染, 无论是在感染前还是感染后。在感染前, 狗被免疫两次 (第 0 天和第 7 天), 使用 10 微克或 50 微克的 LVRNA001。对照组狗

则接种三次（第 0 天、第 7 天和第 21 天）的灭活疫苗或 PBS（磷酸盐缓冲液）。所有狗在第 35 天被挑战 50 倍 LD₅₀（致死剂量 50%）的街头病毒 BD06 株。结果显示，接种 LVRNA001 的高剂量和低剂量组以及灭活疫苗组的存活率均为 100%，而 PBS 对照组的存活率为 0%。所有接种疫苗的狗在第 7 天、第 9 天、第 11 天、第 35 天和第 125 天都产生了高滴度的中和抗体，超过了 WHO 建议的保护阈值。

接下来，使用不同的免疫接种时间表对小鼠进行了 LVRNA001 的免疫接种，研究其对中和抗体产生的效应。小鼠被接种 5 微克的 LVRNA001，或灭活疫苗（1/10 人类用量），并测量了接种后不同时间点的中和抗体滴度。结果表明，接种两次 LVRNA001（第 0 天和第 7 天或第 0 天和第 14 天）比单次接种（第 0 天）诱导了更多的中和抗体。此外，两次接种的 LVRNA001 在第 14 天和第 21 天的免疫接种时间表中，比第 0 天和第 7 天的免疫接种时间表产生了更高的抗体滴度。在预暴露和暴露后的小鼠模型中，LVRNA001 均显示出对不同 RABV 菌株（中国 I-VII 谱系）的保护效果。预暴露模型中，接种不同剂量的 LVRNA001 或灭活疫苗的小鼠在第 14 天后被挑战 50 倍 LD₅₀ 的 RABV，结果显示接种 LVRNA001 的小鼠存活率更高。

最后，在猕猴中进行了重复剂量的慢性毒性研究，接种

了不同剂量的 LVRNA001。结果显示，接种疫苗的猕猴在体重、体温或血液学和生化指标上没有显著变化。淋巴细胞亚群测量和组织病理学检查表明，LVRNA001 没有与疫苗相关的毒性。免疫原性研究表明，LVRNA001 能够促进中和抗体的产生和偏向 Th1 的免疫反应。

综上所述，本文研究了一种新型 mRNA 狂犬病疫苗 LVRNA001，在狗、小鼠和猕猴中显示出了显著的保护效果和安全性。LVRNA001 疫苗在预暴露和暴露后预防模型中均能完全保护动物免受狂犬病病毒的致死感染。在猕猴的慢性毒性研究和大鼠的生殖毒性研究中，未发现疫苗相关的显著不良反应，证明了 LVRNA001 的安全性。此外，LVRNA001 在猕猴中诱导了高水平的中和抗体和 Th1 偏向的免疫反应，显示了其强大的免疫原性。这项研究的意义在于为狂犬病预防提供了一种有前景的新工具，同时展示了 mRNA 技术在疫苗开发中的潜力和快速响应能力，对全球公共卫生具有重要贡献。未来的研究将关注 LVRNA001 在人类中的临床效果和应用潜力。

资料来源：<https://www.nature.com/articles/s41541-024-00925-w>



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



复旦大学
大健康信息研究中心

 <http://bighealth.fudan.edu.cn/>
 021-54237485
 上海市徐汇区东安路130号