



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 **11** 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 10 月全国法定传染病疫情概况.....	1
1.2 中疾控发布 10 月《全国新型冠状病毒感染疫情情况》.....	2
1.3 中疾控发布《全国急性呼吸道传染病哨点监测情况(2024 年第 47 周)》	4
1.4 国家卫健委等三部门印发《卫生健康行业人工智能应用场景参考指引》	6
1.5 国家传染病智能监测预警前置软件在 two 省医疗机构先行试点.....	7
1.6 国家疾控局发布《学校等重点场所诺如病毒感染防控消毒技术指南》	8
1.7 国家医保局：36 个项目纳入《综合诊查类医疗服务价格项目立项指南 (试行)》.....	9
1.8 国家医保局印发《国家基本医疗保险、工伤保险和生育保险药品目录 (2024 年)》.....	10
1.9 科技部监督司发布《科研单位科研诚信管理制度示范文本》.....	11
1.10 《国家自然科学基金条例》修订，严惩违背科研诚信行为.....	12
1.11 《上海市医疗机构传染病防控责任清单(2024 年版)》发布.....	13
1.12 WHO 发布《人类基因组数据收集、获取、使用和共享指南》.....	14
1.13 WHO 发布急需新疫苗的重点病原体.....	15
1.14 WHO 警告：或出现超级细菌！我国已有相关政策应对.....	16
1.15 WHO 警告：全球麻疹病例激增，2023 年感染人数达 1030 万.....	17
1.16 WHO 将 LC16m8 猴痘疫苗纳入紧急使用列表.....	18
1.17 WHO 为非洲九国分配了近九十万剂猴痘疫苗.....	19
1.18 非洲 CDC 报道用于治疗非洲猴痘的天花药物正在进行临床试验....	20
1.19 加拿大确认首例人感染 H5N1 型禽流感病毒病例.....	21
1.20 《人呼吸道合胞病毒下呼吸道感染治疗及预防指南(2024 版)》发布	22
1.21 2024 年世界肺部健康大会在印度尼西亚巴厘岛成功召开.....	23
1.22 2024 年美国肝病研究学会年会于美国圣迭戈举行.....	24
1.23 第 31 届 HIV 感染药物治疗国际大会在英国苏格兰格拉斯哥举行，报	

道了潜在的全球第 8 例 HIV 治愈者	26
2 文献速递	28
2.1 Nature 研究揭示新冠病毒流行谱系转变下的抗体免疫响应演化	28
2.2 中国学者发现新冠病毒适应性突变增强病毒感染性和免疫原性	30
2.3 美国学者探究长新冠发病、症状持续和缓解的性别差异及免疫相关性	32
2.4 国家传染病医学中心（上海）团队首次揭示不同长新冠亚型的多维组学分子特征全景	34
2.5 复旦大学团队在全球老年人新冠疫苗接种领域取得进展	36
2.6 中国学者开发新型病毒性肺炎可吸入纳米催化疗法	38
2.7 德国学者发现长新冠造成神经系统病症原因可能是刺突蛋白积聚	41
2.8 中国学者首次发现并解析了靶向 SARS-CoV-2 刺突蛋白 NTD“沉默表位”抗体的中和机制	43
2.9 Cell 研究从人类微生物组中发现新型类病毒 RNA 元件	45
2.10 国内外学者合作发现 COVID-19 大流行干预措施重塑了季节性流感病毒的全球传播	48
2.11 美国学者发现 IgG 唾液酸化改变肺泡巨噬细胞转录以抗肺炎和流感	51
2.12 NEJM 研究确认奥罗普切病毒垂直传播给未出生婴儿	53
2.13 NEJM 研究探索 PCV10 减剂次接种方案对越南肺炎球菌携带率的影响	55
2.14 NEJM 研究开展部分剂量肺炎球菌结合疫苗接种的非劣效性试验	57
2.15 NEJM 研究探究晚期肝阶段减毒疟原虫免疫接种的安全性和有效性	59
2.16 GBD 2021: 2010-2021 年，全球新增艾滋病感染人数下降 21.9%	61
2.17 中国学者开展慢性乙肝孕妇开始抗病毒治疗时间的真实世界临床数据驱动的数学模型研究	64
2.18 中国学者发现一种抗体间单向协同的病毒中和新机制	66
2.19 英国学者阐明 MRSA 的最新耐药机制	68
2.20 国内外学者合作揭示 UBXN9-GLUT4 调控抗病毒免疫全新机制	70
2.21 美国学者发现膳食缺锌通过 IL-13 促进小鼠鲍曼不动杆菌肺部感染	72
2.22 美国学者发现抗病毒天然免疫的 B-1 细胞	74

2.23 中国学者揭示 PBLD 通过 p53/USP4/MAVS 信号轴促进抗 RNA 病毒天然免疫反应的新机制.....	76
2.24 PD-1 缺陷导致记忆 B 细胞发育受损和抗体缺陷.....	78
2.25 中国学者探究梅毒螺旋体致神经梅毒炎症性脑损伤的机制.....	81
2.26 中国学者揭示 lncRNA 维持核仁朊病毒样蛋白质功能性凝聚状态的新机制.....	83
2.27 中国学者分析 13105 份蝙蝠样本，发现数百种新型病毒.....	85

1 要闻速递

1.1 国家疾控局发布 2024 年 10 月全国法定传染病疫情概况

2024 年 11 月 20 日，国家疾病预防控制局发布 10 月全国法定传染病疫情概况。2024 年 10 月 1 日至 10 月 31 日，除新型冠状病毒感染外，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 563572 例，死亡 2253 人。

甲类传染病无发病、死亡病例报告。乙类传染病共报告发病 300134 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、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、梅毒、肺结核、登革热和百日咳，占乙类传染病报告病例总数的 92.1%。同期，丙类传染病共报告发病 263438 例，无死亡病例报告。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 95.8%。

资料来源：

https://www.ndcpa.gov.cn/jbkzzx/yqxxxw/common/content/content_1859106037513957376.html

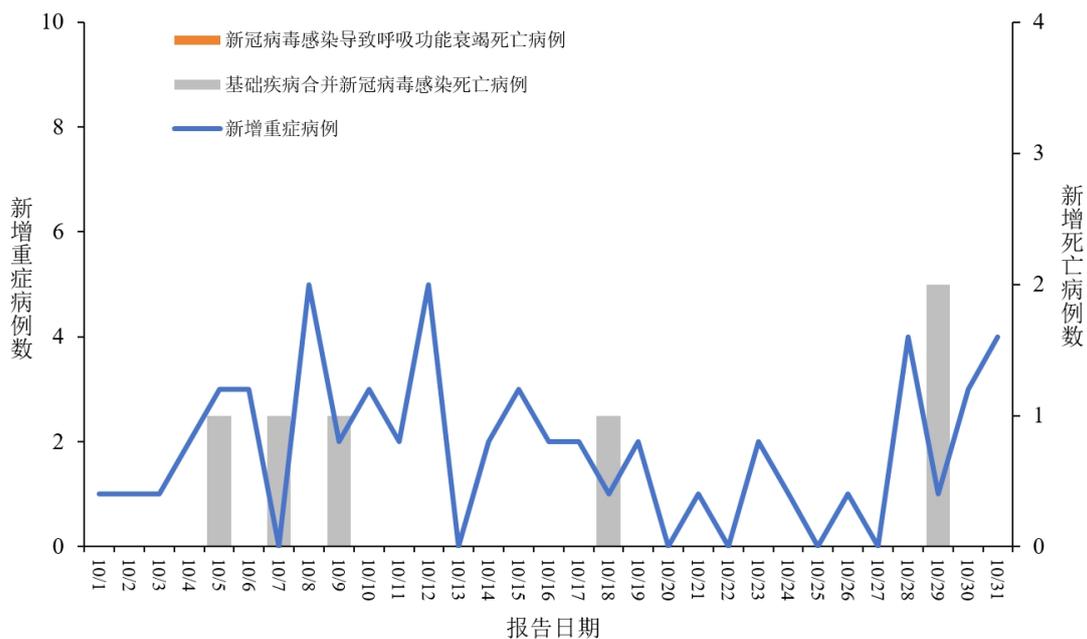


1.2 中疾控发布 10 月《全国新型冠状病毒感染疫情情况》

2024 年 11 月 11 日，中国疾病预防控制中心发布 10 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 10 月 1 日-10 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 57 例、死亡病例 6 例（其中新冠病毒感染导致呼吸功能衰竭死亡病例 0 例、基础疾病合并新冠病毒感染死亡病例 6 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 10 月 1 日-10 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 6.3

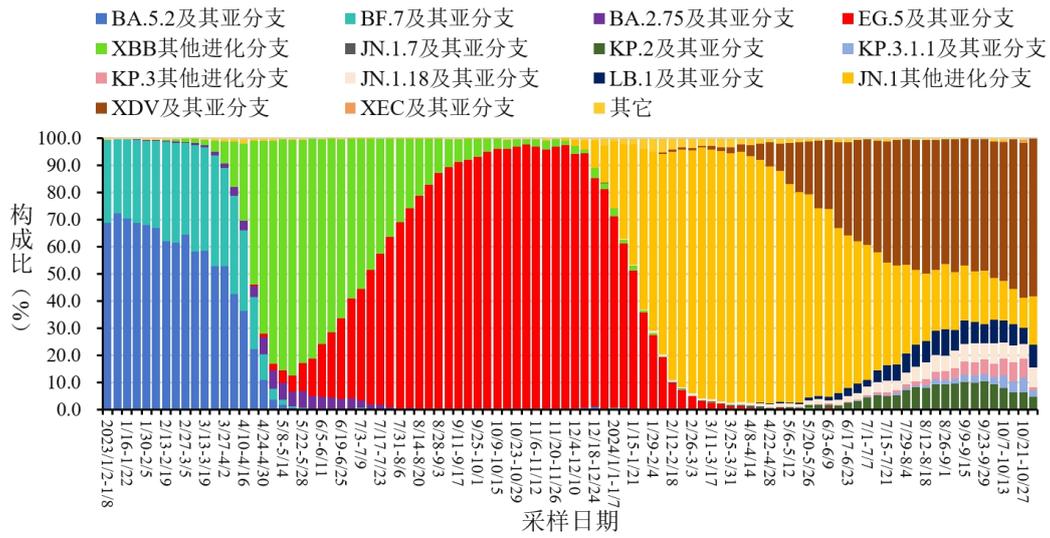
万至 7.9 万之间波动。

三、哨点医院监测情况

2024 年第 40 周（9 月 30 日-10 月 6 日）至第 44 周（10 月 28 日-11 月 3 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 3.8%、3.2%、3.3%、3.3%和 3.5%。流感样病例新冠病毒阳性率从第 40 周（9 月 30 日-10 月 6 日）的 4.1%持续下降至第 44 周（10 月 28 日-11 月 3 日）的 1.4%。

四、本土病例病毒变异监测情况

2024 年 10 月 1 日-10 月 31 日，全国 31 个省（自治区、直辖市）及新疆生产建设兵团共报送 4545 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 XDV 系列变异株和 JN.1 系列变异株。根据采样日期，第 40 周（9 月 30 日-10 月 6 日）至第 44 周（10 月 28 日-11 月 3 日）JN.1 及亚分支（包括 JN.1.7、KP.2、KP.3、JN.1.18、LB.1、KP.3.1.1 及亚分支以及 JN.1 其他进化分支）占比分别为 48.3%、47.3%、44.4%、41.3%、41.7%，XDV 及亚分支占比分别为 50.5%、51.0%、55.1%、56.9%、58.3%。



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/jksj/xgbdyq/202411/t20241111_302498.html



1.3 中疾控发布《全国急性呼吸道传染病哨点监测情况（2024年第47周）》

2024年11月28日，中国疾病预防控制中心发布《全国急性呼吸道传染病哨点监测情况（2024年第47周）》。

2024年第47周（11月18日-11月24日），对全国哨点医院（不含港澳台）采集的门急诊流感样病例和住院严重急性呼吸道感染病例的呼吸道样本，开展新型冠状病毒、流感病毒、呼吸道合胞病毒、腺病毒、人偏肺病毒、副流感病

毒、普通冠状病毒、博卡病毒、鼻病毒和肠道病毒等 10 种病毒以及肺炎支原体在内的多种呼吸道病原体检测。

哨点医院门急诊流感样病例呼吸道样本检测阳性病原体主要为鼻病毒、流感病毒、肺炎支原体；住院严重急性呼吸道感染病例呼吸道样本检测阳性病原体主要为肺炎支原体、鼻病毒、流感病毒和肠道病毒。检测结果存在南北方地域差异和不同年龄段人群差异。

结果显示，目前急性呼吸道传染病总体仍处于相对低流行水平，但呈现上升趋势；其中鼻病毒感染在流行期波动；北方部分省份的肺炎支原体检测阳性率连续两周下降，肺炎支原体感染主要受影响的人群是 5~14 岁学龄儿童；流感病毒和腺病毒检测阳性率连续两周小幅增加；新型冠状病毒、呼吸道合胞病毒等其他呼吸道病原体处于较低流行水平。

资料来源：

https://www.chinacdc.cn/jksj/jksj04_14275/202411/t20241127_302911.html



资料来源:

<http://www.nhc.gov.cn/guihuaxxs/gongwen12/202411/647062ee76764323b29a1f0124b64400.shtml>



1.5 国家传染病智能监测预警前置软件在两省医疗机构先行试点

今年以来，加强传染病监测预警体系建设在国家层面有了新动作，国家疾控局在全国多地部署国家传染病智能监测预警前置软件（以下简称“国家前置软件”）应用试点，实现医疗机构信息系统与疾控机构传染病监测信息系统数据的有效对接，推动我国传染病监测预警模式从“被动监测”转向“主动监测与被动监测相结合”。湖北、天津等省市作为试点区域，积极推动医疗机构与该软件的对接和功能测试，已取得显著成效。

作为试点省份之一，湖北省自今年3月开始推进各项工作，经过半年的实战磨合，试点工作平稳推进，医疗机构信息系统与国家前置软件的对接，实现了传染病相关数据自动化采集、传染病报告卡自动生成与审核、待确诊患者报告提

醒、传染病高风险患者提示等功能。

按照国家疾控局部署要求，结合天津市整体工作安排，天津市完成首批 4 家试点医疗机构国家传染病智能监测预警前置软件正式切换。截至 10 月 30 日，按照国家指标任务，天津市二级及以上公立医疗机构国家前置软件的安装完成率、集成部署到位率、哨点医院部署到位率分别为 100%、98.9%、100%，处于全国领先水平。

资料来源：

[1] <https://mp.weixin.qq.com/s/E1CqyUjjN9zyifUuA1t04A>

[2] <https://mp.weixin.qq.com/s/nBQ-tGdiJgRqC6bvU4DxQA>



1.6 国家疾控局发布《学校等重点场所诺如病毒感染防控消毒技术指南》

诺如病毒具有传染性强、感染剂量低、排毒时间长、免疫保护时间短和全人群普遍易感等特点，在学校、托幼机构和养老机构等人群聚集场所容易出现诺如病毒感染性腹泻聚集性疫情。2024 年 11 月 30 日，为指导做好学校等重点场所诺如病毒感染防控消毒工作，国家疾病预防控制局组织制

定并发布了《学校等重点场所诺如病毒感染防控消毒技术指南》。

资料来源：

https://www.ndcpa.gov.cn/jbkzzx/c100014/common/content/content_1862720775053234176.html



1.7 国家医保局：36 个项目纳入《综合诊查类医疗服务价格项目立项指南（试行）》

2024 年 11 月 12 日，为贯彻落实《深化医疗服务价格改革试点方案》，推进全国医疗服务价格项目规范编制工作，按照“成熟一批、发布一批”的工作思路，国家医疗保障局编制印发《综合诊查类医疗服务价格项目立项指南（试行）》，参考 2023 年版医疗服务项目技术规范，将现行综合诊查类价格项目映射整合为 36 项，下一步指导各省医保局做好对接落实，整合规范综合诊查类医疗服务价格项目，制定全省统一的价格基准，指导具有价格管理权限的统筹地区对照全省价格基准，上下浮动确定实际执行的价格水平。综合诊查类立项指南着眼于提高兼容性、加强规范性、贴近临床实际，

具体呈现出更加突出服务产出导向、更好促进医疗服务质量提升和更加支持便利看病就医等特点。

资料来源：https://www.nhsa.gov.cn/art/2024/11/12/art_14_14650.html



1.8 国家医保局印发《国家基本医疗保险、工伤保险和生育保险药品目录（2024 年）》

为贯彻落实党中央、国务院决策部署，稳步提高参保人员用药保障水平，按照《基本医疗保险用药管理暂行办法》及《2024 年国家基本医疗保险、工伤保险和生育保险药品目录调整工作方案》要求，国家医保局、人力资源社会保障部组织调整并制定了《国家基本医疗保险、工伤保险和生育保险药品目录（2024 年）》，现于 2024 年 11 月 27 日正式发布。

2024 年医保目录调整的申报条件主要包括近 5 年新上市或修改说明书的药品、罕见病用药、国家鼓励研发的儿童药和仿制药以及国家基本药物等。经相应程序，本次调整共新增 91 种药品，其中肿瘤用药 26 个（含 4 个罕见病）、糖尿病等慢性病用药 15 个（含 2 个罕见病）、罕见病用药 13

个、抗感染用药 7 个、中成药 11 个、精神病用药 4 个，以及其他领域用药 21 个。由于部分药品有多个治疗领域或者个别疾病类别有重复（如罕见肿瘤），因此分类数大于总数。同时，调出了 43 种临床已被替代或长期未生产供应的药品。本次调整后，目录内药品总数将增至 3159 种，其中西药 1765 种、中成药 1394 种，肿瘤、慢性病、罕见病、儿童用药等领域的保障水平得到明显提升。在今年谈判/竞价环节，共有 117 个目录外药品参加，其中 89 个谈判/竞价成功，成功率 76%、平均降价 63%，总体与 2023 年基本相当。

资料来源：

https://www.gov.cn/zhengce/zhengceku/202411/content_6989859.htm



1.9 科技部监督司发布《科研单位科研诚信管理制度示范文本》

为进一步引导科研单位切实履行好科研诚信建设主体责任，提高科研诚信内部治理能力，健全科研诚信建设长效机制，2024 年 11 月 7 日，中华人民共和国科学技术部监督司发布了《科研单位科研诚信管理制度示范文本》（以下简称《示范文本》），供各科研单位在优化科研诚信治理架构、

完善科研诚信管理制度、加强科研诚信内部管理等工作参考使用。《示范文本》共两部分，第一部分是普遍适用于各类科研单位的科研诚信工作管理办法示范文本。为进一步突出实用性、操作性，第二部分选取科研单位普遍关注的管理机构运行、实验数据管理、论文发表前诚信审查、科研成果核查、科研失信行为查处等关键环节和实务工作，形成了更为具体的单项参考文本。

资料来源：

https://www.most.gov.cn/kjbgz/202411/t20241107_192290.html



1.10 《国家自然科学基金条例》修订，严惩违背科研诚信行为

2024年11月14日，国务院发布了新修订的《国家自然科学基金条例》（以下简称《条例》），自2025年1月1日起施行。《条例》共7章45条，增加了科研诚信内容，严惩违背科研诚信等行为，营造风清气正的科研作风学风。修订的主要内容包括：一是坚持党中央集中统一领导，明确工作原则。二是健全管理体制，适应科技创新发展新趋势新要求。

三是完善资助制度，发挥基金促进基础研究发展的作用。四是加强科研诚信制度建设，营造良好创新环境。

资料来源：

https://www.gov.cn/zhengce/content/202411/content_6986947.htm



1.11 《上海市医疗机构传染病防控责任清单（2024年版）》发布

为贯彻落实中共中央办公厅、国务院办公厅《关于进一步完善医疗卫生服务体系的意见》、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》（国办发〔2023〕46号）等文件要求，进一步强化上海市医疗机构公共卫生职责，推动医疗机构切实履行传染病防控责任，上海市疾控局、上海市卫生健康委、上海市中医药管理局组织制定了《上海市医疗机构传染病防控责任清单（2024年版）》（以下简称《责任清单》），并于2024年11月6日正式发布。本市医疗机构传染病防控责任清单将根据国家要求和工作实际进行动态调整。《责任清单》分为7个部分，包含40条具体任务：一是传染病预防控制组织管理要求；二是传染病监测与

信息报告管理；三是传染病流调与疫情控制；四是传染病救治与防控；五是预防接种；六是传染病防控能力提升；七是其他。

资料来源：

<https://wsjkw.sh.gov.cn/jbfbk2/20241106/081fc84658b7420e880cfdadd881302.html>



1.12 WHO 发布《人类基因组数据收集、获取、使用和共享指南》

2024 年 11 月 20 日，WHO 发布《人类基因组数据收集、获取、使用和共享指南》。该指南概述了一整套全球适用的原则，旨在指导利益相关者负责任地收集、使用和共享人类基因组数据。指南共包括 8 个方面的原则内容：确认并重视个人和社区的决策权；社会公正；团结互助；公平获取和利用人类基因组数据；协作、合作与伙伴关系；人类基因组数据的管理；透明度；问责制。

资料来源：<https://www.who.int/publications/i/item/9789240102149>



1.13 WHO 发布急需新疫苗的重点病原体

2024 年 11 月 5 日，WHO 在 *eBioMedicine* 发表的一项新研究将 17 种常在社区引起疾病的病原体列为新疫苗开发的重中之重。这项研究首次根据区域疾病负担、抗微生物药物耐药性风险和社会经济影响等标准，对地方性病原体进行优先排序，再次确认了疫苗研发的长期优先事项，包括艾滋病、疟疾和结核病，这三种疾病每年总共夺走近 250 万人的生命。该研究还将 A 组链球菌和肺炎克雷伯菌等病原体确定为所有区域的首要疾病控制重点，凸显了为对抗微生物药物耐药性越来越强的病原体开发新疫苗的紧迫性。

资料来源：

[1] <https://www.who.int/news/item/05-11-2024-who-study-lists-top-endemic-pathogens-for-which-new-vaccines-are-urgently-needed>

[2] [https://www.thelancet.com/journals/ebiom/article/PIIS2352-3964\(24\)00460-2/fulltext](https://www.thelancet.com/journals/ebiom/article/PIIS2352-3964(24)00460-2/fulltext)



1.14 WHO 警告：或出现超级细菌！我国已有相关政策应对

2024 年 11 月 15 日，WHO 总干事谭德塞在沙特吉达举行的第四届全球高级别抗微生物药物耐药性部长级会议上表示，抗微生物药物耐药性正在威胁人类所依赖的药物治疗效果。这或将导致“超级细菌”的出现，从而增加了疾病传播、残疾和死亡的风险。

复旦大学附属华山医院抗生素研究所主任医师杨帆介绍，随着新药的诞生，一些原本耐药的细菌会重新被药物所抑制，然而，由于前些年人类在抗菌药研发方面的松懈，新药推出较少，导致细菌耐药问题愈发严重，因此被称为“超级细菌”。近年来，国家对“超级细菌”也越来越关注，也出台了相关政策来应对这一问题。此前，国家卫健委、国家医保局等十三个部门联合发布了《遏制微生物耐药国家行动计划(2022-2025 年)》，明确对于耐药感染预防、诊断和治疗相关临床急需的新药、疫苗、创新医疗器械等，依程序优先审评审批。

资料来源：https://m.baidu.com/bh/m/detail/ar_9175903590065085156



1.15 WHO 警告：全球麻疹病例激增，2023 年感染人数达 1030 万

2024 年 11 月 14 日，根据 WHO 和美国 CDC 的最新估计，2023 年全球共有 1030 万例麻疹病例，病例总数比 2022 年增加了 20%。全球免疫覆盖率不足是麻疹病例激增的主要原因。2023 年，全球超过 2200 万儿童错过了接种第一剂麻疹疫苗，只有 83% 的儿童接种了第一剂麻疹疫苗，74% 的儿童接种了推荐的第二剂疫苗。

为了预防麻疹疫情暴发并保护人群免受麻疹的威胁，两剂麻疹疫苗接种率需要达到 95% 或更高。由于疫苗接种覆盖率存在差距，2023 年全球共有 57 个国家暴发了大规模或破坏性的麻疹疫情，比上一年（36 个国家）增加了近 60%。新数据显示，2023 年全球约有 10 万多人死于麻疹，其中大多数为五岁以下的儿童。截至 2023 年底，虽然全球已有 82 个国家实现了消除麻疹或维持无麻疹病例的状态，但是随着麻疹病例的激增和疫情蔓延，WHO 制定的《2030 年免疫议程》中所确立的全球消除麻疹的目标正受到威胁。

资料来源：

<https://www.who.int/news/item/14-11-2024-measles-cases-surge-worldwide--infecting-10.3-million-people-in-2023>



1.16 WHO 将 LC16m8 猴痘疫苗纳入紧急使用列表

2024 年 11 月 19 日，WHO 报道称已将 LC16m8 猴痘疫苗纳入紧急使用列表（EUL），这是继 2024 年 8 月 14 日总干事宣布猴痘为国际关注的突发公共卫生事件后，WHO 支持使用的第二款猴痘疫苗。预计这一决定将有助于在猴痘疫情激增的社区增进并且及时获得疫苗。根据截至 2024 年 10 月 31 日的数据，2024 年已有 80 个国家报告出现病例，其中包括 19 个非洲国家。

WHO 免疫战略咨询专家组审查了现有证据，建议在疫情环境中针对儿童和有记录表明存在猴痘高暴露风险的其他人群可使用 LC16m8 疫苗。然而，孕妇和免疫功能低下者不应使用 LC16m8 等最低复制型疫苗。免疫功能低下者包括恶性肿瘤患者、接受移植者、免疫缺陷者和正在使用免疫抑制剂进行治疗的患者。此外，还包括目前 CD4⁺ T 细胞计数小于 200 个/微升的艾滋病病毒感染者。

资料来源：

<https://www.who.int/news/item/19-11-2024-who-adds-lc16m8-mpox->

vaccine-to-emergency-use-listing



1.17 WHO 为非洲九国分配了近九十万剂猴痘疫苗

2024 年 11 月 6 日，WHO 报道称，猴痘疫苗获取与分配机制已为非洲区域受当前猴痘病例激增严重影响的 9 个国家分配首批 89.9 万剂疫苗。这 9 个国家分别是：中非共和国、科特迪瓦、刚果民主共和国、肯尼亚、利比里亚、尼日利亚、卢旺达、南非和乌干达。剂量分配最多的国家（占分配的 85%）是受疫情影响最重的刚果民主共和国，该国报告的病例数占今年非洲实验室确诊病例的五分之四。通过与受影响国家和捐助者合作，这一决定旨在确保数量有限的疫苗得到有效和公平使用，以实现控制疫情这一总体目标。此外，WHO 建议将疫苗接种作为猴痘综合应对策略的一部分，同时注重及时检测和诊断、有效的临床护理、感染预防以及受影响社区的参与。

资料来源：

<https://www.who.int/news/item/06-11-2024-vaccine-doses-allocated-to-9-african-countries-hardest-hit-by-mpox-surge>



1.18 非洲 CDC 报道用于治疗非洲猴痘的天花药物正在进行临床试验

2024 年 11 月 8 日，非洲 CDC 报道称，一种目前在美国被批准用于治疗天花的药物将从今年第四季度开始接受临床试验，以治疗刚果民主共和国及其邻国有可能出现严重并发症的猴痘病毒感染者。

非洲 MpOx 研究（MOSA）将评估全球生命科学公司 Emergent BioSolutions 开发的抗病毒药物 Brincidofovir 的安全性和有效性。Brincidofovir 尚未在针对猴痘的双盲安慰剂对照研究中进行过测试。这种病毒性疾病通过与非洲各地的感染者或动物密切接触而传播，这项试验标志着对这种病毒性疾病的研究取得了重大进展。MOSA 是一项泛非、随机、平台适应性试验，表明非洲在解决这一紧迫的医疗缺口方面处于领先地位。该研究方案于 2023 年通过了非洲疫苗监管论坛（AVAREF）合作流程的审查，确保符合最高的伦理和科学标准。

资料来源：

<https://africacdc.org/news-item/smallpox-drug-in-clinical-trials-for-treating-mpox-in-africa/>



1.19 加拿大确认首例人感染 H5N1 型禽流感病毒病例

2024 年 11 月 13 日，加拿大卫生部门确认该国出现首例人感染 H5N1 型禽流感病毒病例。加拿大公共卫生局当日发布声明称，该国不列颠哥伦比亚省的一名青少年于 11 月 9 日住院，并被检测出 H5 型禽流感病毒疑似阳性。加拿大国家微生物实验室 13 日证实，此人感染了 H5N1 型禽流感病毒。基因组测序结果表明，该病毒与不列颠哥伦比亚省家禽中正在传播的 H5N1 型禽流感病毒有关，但尚未确定此人是如何感染的。

虽然 H5N1 型禽流感病毒在美国奶牛中持续传播，但加拿大奶牛中没有报告禽流感病例，牛奶样本中也没有感染禽流感病毒的证据。此外，美国奶牛中 H5N1 型禽流感病毒的分支与不列颠哥伦比亚省的人类病例中确认的分支不同。加拿大公共卫生局表示，目前公众感染禽流感的风险仍然很低。感染风险主要集中在未采取保护措施接触受感染动物的人。

资料来源：

<https://baijiahao.baidu.com/s?id=1815680779362916928&wfr=spider&fo>

r=pc



1.20 《人呼吸道合胞病毒下呼吸道感染治疗及预防指南（2024版）》发布

2024年11月18日,《中华医学杂志》发布《人呼吸道合胞病毒下呼吸道感染治疗及预防指南(2024版)》。

人呼吸道合胞病毒(RSV)是引起人类下呼吸道感染的主要病原体。特别在婴幼儿及老年人等高危人群中,RSV所致的下呼吸道感染是住院的最常见原因之一,给家庭和社会造成了沉重负担。如何对该疾病进行规范治疗和预防日益受到医务工作者的重视,目前我国尚无针对RSV引起人下呼吸道感染的规范化防治指南。因此,中华医学会儿科学分会临床药理学组、中华预防医学会疫苗临床研究专业委员会及广东省钟南山医学基金会等基于当前RSV感染防治最新循证医学证据,根据循证指南制定方法,就RSV所致下呼吸道感染的治疗及预防相关临床问题制订了《人呼吸道合胞病毒下呼吸道感染治疗及预防指南(2024版)》,旨在为相关医务工作者提供指导,提高RSV所致下呼吸道感染防治水平。

资料来源：https://mp.weixin.qq.com/s/8HHAIxEdlg1n4_JcWAhBxQ



1.21 2024 年世界肺部健康大会在印度尼西亚巴厘岛成功召开

2024 年 11 月 12 日至 16 日，一年一度的世界肺部健康大会（The Union World Conference on Lung Health）在印度尼西亚巴厘岛盛大举行。世界肺部健康大会是国际防痨和肺部疾病联合会（The Union）主办的全球肺部健康领域规模最大、最负盛名的学术交流盛会，汇集数千名来自世界各地的临床医生、公共卫生工作者、健康管理者、政策制定者和倡导者、研究人员，共同致力于消除肺部疾病给人民造成的痛苦。

国家传染病医学中心/复旦大学附属华山医院感染科、国家传染病医学中心临床研究基地的单位骨干，就耐药结核、亚临床结核、妊娠结核、抗结核药物、诊疗标志物、非结核分枝杆菌（NTM）、肺移植等领域在大会上进行口头报告及壁报交流。

为了更好地推进结核病的防治工作，推广中国结核病防

治策略与创新成果，促进我国在结核病研究方面的全球合作，大会期间，中国防痨协会、中国疾病预防控制中心、中国国家传染病医学中心共同主办重要专题会“中国终结结核战略研讨会”，邀请了来自 WHO、The Union、联合国项目事务署（UNOPS）、UNITE4TB 等国际专家出席，共同探讨中国如何通过创新方法实现终结结核病战略。与会专家们指出，在全球结核病防控工作中，中国正积极推动与国际社会的合作，尤其是在结核病药物研发、精准诊断和治疗领域。随着耐药性结核病日益成为全球公共卫生挑战，中国政府加大了对结核病防治的投入，并通过与 WHO 等国际机构的合作，加强技术交流和资源共享，以推动全球结核病防控工作的协同进展。

资料来源：<https://mp.weixin.qq.com/s/q9KVMahIrZeSvSteuJeGeQ>



1.22 2024 年美国肝病研究学会年会于美国圣迭戈举行

2024 年 11 月 15 日至 19 日，美国肝病研究学会年会（AASLD 2024）于美国圣迭戈举行。本届盛会正值学会成立 75 周年，吸引了来自全球 96 个国家的近 9000 名专家、学

者，共同交流肝病学领域的最新学术成果，探讨临床热点及前沿话题。复旦大学附属华山医院感染科张文宏/张继明/郑建铭教授团队和输血科夏荣教授团队共同的多项研究成果被大会收录，其中一项成果被选为大会发言，该研究旨在探究肝衰竭高出血风险患者使用奈莫司他抗凝离心式人工肝治疗的安全性和有效性。

该研究为回顾性观察性研究，纳入急性肝衰竭（ALF）和慢加急性肝衰竭（ACLF）高出血风险并最终进入肝移植队列拟行肝移植手术的患者。ALSS 治疗模式为使用奈莫司他（NM）抗凝双重分子吸附（DPMAS）联合血浆置换（PE）的离心式人工肝（cDPMAS+PE）治疗。在离心式人工肝治疗（cALSS）后，新发出血、凝血功能（包括 DIC 情况和血栓弹力图）分析和血气分析作为安全性评估的主要研究结果，血氨和 MELD 评分作为次要研究结果。

研究共纳入 51 例患者，其中 30 例为 ALF 患者，21 例为 ACLF 患者。研究结构表明，NM 抗凝剂在出血风险高的 ALF 和 ACLF 患者中是安全有效的。治疗前监测血小板和纤维蛋白原水平可能有助于确定合适的 NM 剂量。该研究首次报道了通过外周血管通路使用奈莫司他抗凝离心式人工肝 DPMAS 联合 PE 模式治疗肝衰竭。

资料来源：https://mp.weixin.qq.com/s/C3zY_S-Lfw2eHIzab0GBLw



1.23 第 31 届 HIV 感染药物治疗国际大会在英国苏格兰格拉斯哥举行，报道了潜在的全球第 8 例 HIV 治愈者

2024 年 11 月 10 日至 13 日，第 31 届 HIV 感染药物治疗国际大会（HIV Glasgow 2024）在英国苏格兰格拉斯哥举行。HIV Glasgow 是 HIV 领域规模最大的医学会议之一，每两年举办一次，与会者包含全世界各地的 HIV 临床研究人员，展示并讨论最新的研究证据及其对 HIV 管理策略的影响。由于在 HIV 治疗之外的新挑战的出现，本届大会除了关注治疗领域外，也着眼于预防与治愈，接收了来自各国多个科研团队的 400 余份摘要。其中，法国人体免疫和病毒感染信息中心（CISIH）研究团队报道了一例潜在的 HIV 治愈新病例。

该病例是一名 50 多岁的女性，于 1999 年确诊 HIV-1 感染，2010 年后，该患者体内无法检测到病毒载量。在罹患急性粒细胞白血病（AML）后，患者于 2020 年前往美国马里兰州巴尔的摩（Baltimore）开展了纯合体 CCR5 Δ 32/ Δ 32 异基因造血干细胞移植（aHSCT），并在三次供体输注后获得

了完全供体嵌合体。2023 年 10 月 (HSCT 治疗 39 个月后), 患者试验性停药 (ATI)。10 个月后, 患者未出现病毒载量反弹, 并且未检测出 HIV DNA。患者 HIV-1 抗体滴度逐渐下降, HIV-1 qVOA 为阴性——即提示患者没有复制全能型 HIV DNA。

研究对患者 HSCT 前进行分析, 发现患者 HIV-1 均为 R5 嗜性, 没有 X4 嗜性。2023 年 11 月, 患者因为肺炎球菌性脑膜炎感染进行了预防性脾切除, 除此以外, 未发生其他临床事件。该病例与前 5 例治愈病例治疗过程类似, 是一例十分典型的 CCR5 Δ 32/ Δ 32 aHSCT 治愈 HIV 的病例; 如果得到验证, 这将是第 8 例 HIV 治愈病例。

资料来源:

https://www.natap.org/2024/Glasgow/P206_Zaegel-Faucher2.pdf



2 文献速递

2.1 Nature 研究揭示新冠病毒流行谱系转变下的抗体免疫响应演化

2024 年 11 月 7 日，北京大学生物医学前沿创新中心/昌平实验室曹云龙团队在 *Nature* 发表题为“Evolving antibody response to SARS-CoV-2 antigenic shift from XBB to JN.1”的研究论文。通过对不同免疫背景的 XBB 与 JN.1 突变株感染者产生抗体的系统性分析，首次描述了 XBB 和 JN.1 谱系免疫原性的区别，细致描绘了 XBB 与 JN.1 谱系感染者的体液免疫图景，强调了 KP.2、KP.3，特别是 KP.3.1.1 等 JN.1 谱系突变株的强烈免疫逃逸能力，并从表位角度详细说明了原始株交叉结合抗体与奥密克戎特异性抗体对于 JN.1 谱系中和作用的不同特点。

该研究发现，在交叉结合抗体中发挥主要中和作用的 IGHV3-53/3-66 来源 Class 1 广谱抗体能够与所有奥密克戎特异性中和表位竞争，从而有可能屏蔽奥密克戎突破感染中特异性初始 B 细胞的激活，特别是对于接种过免疫原性较强的 mRNA 疫苗的人群。这一模型能够解释 mRNA 疫苗接种仅在人类而非小鼠中导致反常强烈免疫印记的原因，提示了由

于疫苗历史与免疫印记的不同，世界范围内人群免疫背景具有潜在的西方差异。

该研究认为，为了高效富集真正广谱的 Class 1（或 A1 类）中和抗体，并争取免疫印记的减弱甚至消除，基于包含多个 A1 抗体特异性逃逸突变的新型 JN.1 谱系突变株，特别是 KP.2 和 KP.3 等子毒株来开发疫苗加强针是有必要的。

具体而言，研究团队首先使用编码 S 蛋白的 mRNA 免疫小鼠，利用突变株假病毒中和模型，全面研究了疫情以来多种主要新冠突变株在小鼠中的免疫原性与抗原性，系统绘制了新冠突变株的抗原性图谱。分析发现，尽管在进化上属于奥密克戎 BA.2 谱系，BA.2.86 及其子突变株 JN.1、KP.2、KP.3 显示出与此前流行的 BA.2/BA.5/XBB 等谱系完全不同的免疫原性与抗原性，其差异之大甚至可与非典病毒(SARS-CoV-1)与新冠病毒的差距相比。SPR 实验还证明了尽管 JN.1 和 KP.2 相比 BA.2.86 与受体 ACE2 的亲和力有所下降，但 KP.3 通过 F456L 与 Q493E 联合突变的组合效应，使得 ACE2 亲和力显著提升。这些发现进一步强调了研究新冠流行株从 XBB 到 JN.1 转变过程中人群体液免疫系统响应的重要性。

因此，该研究从 7 种具有不同新冠相关免疫历史的人群中收集了外周血样本，并测试了其血浆对多种突变株的中和活性。结果表明，在未接种疫苗人群中，XBB 支系的感染与

JN.1 支系的感染之间几乎不产生交叉中和的抗体，与小鼠免疫结果一致。然而，对于在感染 XBB 或 JN.1 前曾接种过灭活疫苗或经受过 BA.5/BF.7 突变株感染的人群，XBB 和 JN.1 支系的感染能够产生更加相似的中和活性谱，反映出潜在广谱中和抗体的存在。同时研究发现，近期的 KP.3.1.1 对不同人群总是显示出最强的免疫逃逸能力，解释了其较高的增长优势。整体从血浆层面来看，JN.1 的突破感染比 XBB 支系，包括 HK.3 的突破感染对近期流行的 JN.1 谱系突变株具有显著更高的中和抗体滴度，初步反映了基于 JN.1 谱系开发疫苗加强针的重要性。

资料来源：<https://www.nature.com/articles/s41586-024-08315-x>



2.2 中国学者发现新冠病毒适应性突变增强病毒感染性和免疫原性

2024 年 11 月 11 日，清华大学程功/喻国灿团队联合深圳湾实验室张橛文团队、南方科技大学李亮团队以及长春兽医研究所田明尧团队在 *eBioMedicine* 发表题为“A substitution

at the cytoplasmic tail of the spike protein enhances SARS-CoV-2 infectivity and immunogenicity”的研究论文。该研究通过筛查新冠病毒奥密克戎变异株刺突蛋白（Spike）中的高频突变位点，发现 Spike 蛋白胞质尾区第 1263 位脯氨酸（P）到亮氨酸（L）的氨基酸变异可以促进更多 Spike 蛋白的包装，从而提高病毒的感染效率。此外，这一变异显著提升了新冠病毒样颗粒（VLP）mRNA 疫苗的免疫原性和保护效果。该发现不仅揭示了新冠病毒传播力增强的机制，还为冠状病毒疫苗的优化提供了重要理论基础。

本研究对奥密克戎变异株的 Spike 蛋白氨基酸序列进行了生物信息学分析，并锁定了高频突变位点。通过假病毒系统筛查发现，P1263L 突变显著提升了病毒对细胞的入侵能力。随后，研究团队将利用新冠病毒反式互补系统探究 P1263L 突变在真实病毒感染中的影响。结果表明在不同细胞系和类器官中，P1263L 均显著增强了病毒感染性，证实了该突变在促进病毒传播中的作用。P1263L 突变位于 Spike 蛋白胞质尾区的 FERM 结合基序，该基序为 ERM(Ezrin/Radixin/Moesin) 蛋白与 Spike 蛋白的结合区域。机制研究表明，P1263L 通过干扰 Spike 与 ERM 的结合显著增加了病毒表面的 Spike 蛋白数量。

基于此特性，研究人员将 P1263L 突变引入新冠 VLP

mRNA 疫苗，以增加 VLP 表面的抗原量。实验结果显示，携带 P1263L 突变的疫苗在免疫小鼠后，显著提高了小鼠淋巴结中生发中心 B 细胞（GC B）和滤泡辅助性 T 细胞（Tfh）的比例，并诱导了更高水平的中和抗体。此外，在小鼠攻毒实验中，接种携带 P1263L 突变疫苗的小鼠肺部病毒载量显著降低，肺组织病变明显缓解，表明 P1263L 突变可以优化新冠 VLP mRNA 疫苗的免疫原性和保护效果。通过进一步研究，还发现将 P1263L 引入其他 β -冠状病毒（如 SARS-CoV、MERS-CoV）的 VLP mRNA 疫苗中也取得了同样的优化效果，显示出该策略在冠状病毒疫苗中的广泛应用潜力。

资料来源：<https://doi.org/10.1016/j.ebiom.2024.105437>



2.3 美国学者探究长新冠发病、症状持续和缓解的性别差异及免疫相关性

2024 年 11 月 13 日，斯坦福大学医学院 Catherine A. Blish 团队在 *Science Translational Medicine* 发表题为“Sex differences and immune correlates of Long Covid development,

symptom persistence, and resolution”的研究论文。该研究旨在探究长新冠的发病、症状持续和缓解过程中的性别差异以及免疫相关因素。研究团队假设性别特异性的免疫失调对长新冠的发病机制有所影响,并通过对 45 名参与者在 SARS-CoV-2 感染期间以及感染后 3 个月和 12 个月的血液样本进行多组学分析,以研究长新冠的发病和症状持续性的免疫学基础。

研究团队通过对 45 名参与者进行单细胞 RNA 测序 (scRNA-seq) 和蛋白质组学分析,重点关注基因激活网络和推断的细胞间通信途径,以深入了解与长新冠相关的途径。研究发现,与长新冠相关的多个性别特异性免疫途径,如在急性感染期间,男性发展为长新冠的个体中转化生长因子- β (TGF- β) 信号增加,而女性发展为长新冠的个体中 *TGFB1* 表达减少。此外,研究还发现 *XIST* 基因在女性急性感染期间表达增加,该基因与自身免疫性疾病有关。研究结果表明,长新冠的许多免疫特征在两性中都得到了保留,例如单核细胞表型和激活状态的改变,以及在急性和恢复期许多细胞类型中 NF- κ B 转录因子的上调。

研究结果揭示了与长新冠相关的多个先天和适应性免疫相关因素,其中一些因性别而异,为开发针对性治疗方法提供了见解。研究发现与长新冠症状持续相关的个体在多个淋巴细胞亚群中 *ETSI* 表达降低,而在 T 细胞亚群中细胞内

IL-4 升高，表明 *ETS1* 的改变可能在长新冠中驱动异常升高的类似 T 辅助细胞 2 (Th2) 的反应。此外，研究还发现，与长新冠发病相关的性别特异性 TGF- β 1 信号在不同时间点和细胞类型中的重要性，以及在长新冠中促炎性单核细胞的富集，这些单核细胞表现出减少的共刺激表达。这些发现为理解长新冠的免疫学基础提供了重要信息，并有望指导未来的治疗策略。

资料来源：<https://doi.org/10.1126/scitranslmed.adr1032>



2.4 国家传染病医学中心(上海)团队首次揭示不同长新冠亚型的多维组学分子特征全景

2024 年 11 月 15 日，国家传染病医学中心(上海)/复旦大学附属华山医院感染科张文宏/王森/艾静文团队在 *National Science Review* 发表题为“Integrated multi-omics characterization across clinically relevant subgroups of long COVID”的研究论文。该研究通过大规模的蛋白转录组及代谢组学的联合分析，确定了长新冠不同临床亚型的多组学免

疫代谢特征，找到了诊断生物标志物和潜在治疗靶点。研究创新性描绘了长新冠不同临床亚型之间的同质性及异质性的免疫代谢特点，为长新冠的临床诊治新思路提供了坚实的基础。

研究团队通过包括转录组学、蛋白质组学和代谢组学在内的多组学整合分析发现，长新冠患者整体呈现 MAPK 通路激活增高，而康复的长新冠患者则表现出该反应的下调。长新冠的异质性特征在不同亚组中表现为多组学特异性标志：多系统（MULTI）症状亚组表现为甘油磷脂和醚类脂质代谢增强，神经（NEU）亚组表现为糖蛋白合成代谢增加，心脑血管（CACRB）亚组表现为丙酮酸代谢增加和巨噬细胞极化受抑，肌肉骨骼+系统性（MSK+SYST）亚组表现为甘油磷脂代谢增高，而心肺（CAPM）亚组则表现为 NF- κ B 信号通路受抑。ABHD17A、CSNK1D、PSME4 和 SYVN1 可被选为诊断长新冠的潜在生物标志物，而 CRH（MULTI）、FPGT（NEU）、CBX6（CACRB）和 RBBP4（CAPM）则是各个相应亚组的血清特异性蛋白。该研究提供了长新冠同质及亚组之间异质性的病理生理解释，为未来的诊断和治疗干预奠定了基础。

本研究报道了长新冠患者总体及不同临床亚型的大规模蛋白基因组学特征，涵盖转录组学、蛋白质组学、代谢组学和磷酸化蛋白质组学分析。这些数据为进一步揭示临床表

现同质性和异质性背后的免疫特征提供了宝贵的资源，并促进针对特定亚组的免疫治疗潜力探索。

从全球来看，长新冠症状在人群中表现出显著的临床和免疫异质性。本研究中，所有长新冠患者无论亚组类别均表现出 MAPK 激活水平升高，而 MAPK 激活较强的患者症状持续时间更长，最长可达 12 个月。本研究提供的信息再次提示长新冠的诊疗需要个体化的探索，临床需要通过分子生物学等手段，找到亟需干预的患者，而不是针对所有自诉临床症状的患者进行干预。

资料来源：<https://doi.org/10.1093/nsr/nwae410>



2.5 复旦大学团队在全球老年人新冠疫苗接种领域取得进展

2024 年 11 月 7 日，复旦大学公共卫生学院教授/上海市重大传染病和生物安全研究院/复旦大学附属华山医院感染科余宏杰团队在 *The Lancet Healthy Longevity* 发表题为“Global landscape of COVID-19 vaccination programmes for older adults: a descriptive study”的研究论文。该研究在全球老

年人新冠疫苗接种研究领域取得重要进展，全面总结了当前全球老年人新冠疫苗的接种政策、现状和需求，凸显了实现疫苗公平接种所面临的持续挑战。

为及时掌握大流行后各国新冠疫苗接种政策的变化，尤其是以老年人为代表的高危人群的接种现状，在前期研究的基础上，研究团队进一步收集了各国针对老年人的疫苗接种政策和接种率数据，估算了实现两个目标所需疫苗剂次：一是 WHO 设定的接种目标，即所有老年人均完成基础免疫和一剂加强针；二是在实现 WHO 目标的基础上，额外为 80% 的老年人接种第二剂加强针。

研究结果显示，截止 2024 年 7 月 20 日，在全球 192 个接种新冠疫苗的国家中，共有 71 款产品批准用于老年人，其中 79 个国家（41.1%）使用了含变异株的疫苗，以含原型株和 BA.1 或 BA.4/5 的双价疫苗（74 个国家，38.5%），或含 XBB.1.5 的单价疫苗（54 个国家，28.1%）为主。

122 个国家（63.5%）为老年人提供了两剂及以上的加强针，其中 60 个国家（31.3%）提供了第二剂加强针，5 个国家推荐了第三剂及以上的加强针（2.6%），33 个国家（17.2%）建议季节性接种加强针，6 个国家（3.1%）提供了周期性加强针，18 个国家（9.4%）推荐含更新抗原的加强针，而其他 70 个国家（36.5%）仅提供基础免疫或一剂次加强针。96 个

国家（50.0%）将老年人列为优先接种对象。

新冠疫苗接种率在全球各地区间存在异质性。在报告疫苗接种数据的 113 个国家中，老年人完成基础免疫、第一剂加强针、第二剂加强针，以及 2023-2024 系列疫苗的比例分别为 80.5%、52.90%、44.31%和 23.55%。60-70 岁人群的接种率普遍低于更年长人群。为实现设定的两个接种率目标，全球老年人平均每人还需分别接种 1.01 剂和 1.43 剂。

该研究从疫苗研发、分配以及医疗卫生系统承载能力等多维度探讨了不公平性的来源，强调了建立健全及时的接种数据报告系统的重要性。如能将这些数据纳入接种政策制定和决策过程，将有助于根据疫情变化和病毒变异情况适时调整接种政策，从而最大程度地发挥疫苗的保护效果。

资料来源：<https://doi.org/10.1016/j.lanhl.2024.100646>



2.6 中国学者开发新型病毒性肺炎可吸入纳米催化疗法

2024 年 11 月 26 日，天津医科大学/天津大学郑斌团队联合清华大学程功团队以及天津中医药大学杨龙团队在 *Nature Materials* 发表题为“Inhalable nanocatalytic therapeutics

for viral pneumonia”的研究论文。该研究开发了一种可降解且生物相容性好的铈基单宁酸 (CeTA) 纳米酶, 并将其与一种自组装肽结合, 创建了一种鼻腔吸入的纳米酶催化疗法 (CeTA-K1tkP), 用于治疗病毒性肺炎。

研究团队开发的鼻腔吸入制剂作用机制涉及在活性氧 (ROS) 水平较高的炎症区域, CeTA-K1tkP 上的硫酮键发生裂解, 导致亲水性 PEG 脱落, 多肽发生 β 折叠并形成纤维结构, 大量靶向聚集至炎症部位。同时, 这些结构中的 CeTA 纳米酶具有 SOD、CAT 多种类酶功能, 能高效清除 ROS 并缓解炎症。

研究团队建立了甲型流感病毒 (H1N1) 和仙台病毒 (SeV) 诱导的小鼠肺炎模型, 并进行了纳米酶吸入治疗。在病毒感染后, 小鼠气管壁厚度明显增加, 肺泡结构被破坏, 肺泡壁毛细血管扩张, 肺周围炎性细胞浸润明显增加。在纳米酶 CeTA-K1tkP 治疗后, 过度氧化的环境显著改善, 肺部炎症得到缓解。在由 H1N1 诱导的病毒性肺炎模型中, CeTA-K1tkP 在炎症组织中发生响应性聚集, 使纳米酶有效地分解 ROS, 并促进巨噬细胞极化为抑炎的 M2 型。ITC 和分子对接实验结果表明, CeTA-K1tkP 能分别与甲型流感病毒的血凝素 (HA) 蛋白以及 SeV 的血凝素-神经氨酸酶 (HN) 蛋白结合, 具有一定的病毒广谱中和作用, 有效降低感染小鼠的肺部病毒载

量。因此，CeTA-K1tkP 纳米平台为治疗以肺炎为代表的各种深部炎症提供了一种新的方案。

智能响应纳米技术一直是改善炎症治疗和靶向给药的研究重点。基于多肽的生物自组装，该研究中开发的自组装的 CeTA-K1tkP，能在 ROS 大量产生的病理区域发生响应聚集，从而增强催化活性和清除超氧自由基的能力。CeTA-K1tkP 平台对炎症性疾病具有广谱治疗的潜力，可通过多种方式给药对 COVID-19、败血症、肠炎和关节炎等疾病表现出较好的应用前景。此外，这种基于炎症响应性多肽的可吸入纳米酶还可以替换成其他具有治疗作用的药物，如干扰素、抗生素、激素、中药成分等，优化治疗药物的给药靶向性，有效消除其潜在的毒副作用。总之，可吸入的炎症触发自组装纳米酶递送策略为治疗以肺炎为代表的各种深度炎症提供了一种前景广阔的范例。

资料来源：<https://doi.org/10.1038/s41563-024-02041-5>



2.7 德国学者发现长新冠造成神经系统病症原因可能是刺突蛋白积聚

2024年11月29日，慕尼黑大学 Ali Ertürk 团队在 *Cell Host & Microbe* 发表题为“Persistence of spike protein at the skull-meninges-brain axis may contribute to the neurological sequelae of COVID-19”的研究论文，旨在探究 SARS-CoV-2 感染后引起的长期神经症状，特别是刺突蛋白在颅脑膜脑轴中的持久性及其对神经退行性变化和脑损伤易感性的影响。

研究团队使用光学清除和成像技术观察了 COVID-19 患者颅脑膜脑轴中 SARS-CoV-2 刺突蛋白的积累，发现这些蛋白在病毒清除后长时间存在。通过质谱基础的蛋白质组学分析，研究者在人类头骨、脑膜和大脑样本中发现了炎症途径和神经退行性变化的失调。在 SARS-CoV-2 感染的小鼠模型中也观察到了刺突蛋白的类似分布模式。研究人员还通过向小鼠颅骨髓注射刺突蛋白，评估了其对神经炎症、蛋白质组变化、焦虑样行为以及中风和创伤性脑损伤模型结果的影响。此外，研究团队还探讨了 mRNA 疫苗对感染后小鼠大脑和脑边界刺突蛋白积累的减少效果。

研究结果发现，SARS-CoV-2 刺突蛋白在 COVID-19 患者的颅脑膜脑轴中持续存在，引发炎症、与神经退行性相关

的变化，并增加了大脑对进一步损伤的易感性。在健康小鼠中，颅骨髓内注射刺突蛋白引起了脑实质中的神经元应激和炎症，可能通过激活丝裂原活化蛋白激酶（MAPK）-顺式作用元件结合蛋白激酶（JNK）信号通路。外周给药的刺突蛋白还触发了神经炎症和焦虑样行为。此外，刺突蛋白的暴露加剧了脑缺血和创伤性脑损伤（TBI）的影响。研究团队还发现，Pfizer/BioNTech 疫苗减少了感染 Omicron 变体 SARS-CoV-2 的小鼠大脑和脑边界的刺突蛋白水平。

综上，SARS-CoV-2 及其刺突蛋白在大脑边界的积累可能促成了 COVID-19 的即时和长期神经效应。这些发现为理解 COVID-19 后的长期神经后遗症提供了新的机制，并为开发针对这些后遗症的治疗方法提供了潜在的靶点。研究人员还强调了 mRNA 疫苗在减少感染后刺突蛋白积累方面的保护作用，这与大型队列研究显示的疫苗降低长期 COVID 风险及其相关症状的结果一致。

资料来源：<https://doi.org/10.1016/j.chom.2024.11.007>



2.8 中国学者首次发现并解析了靶向 SARS-CoV-2 刺突蛋白 NTD“沉默表位”抗体的中和机制

2024 年 11 月 28 日，广州医科大学/广州实验室赵金存团队联合西湖大学周强团队以及广州医科大学附属第一医院王延群/肇静娴团队在 *Medcomm* 发表题为“Defining the Features and Structure of Neutralizing Antibody Targeting the Silent Face of the SARS-CoV-2 Spike N-terminal Domain”的研究论文，该研究鉴定了 SARS-CoV-2 刺突蛋白 NTD 上被聚糖分子遮蔽的“沉默表位 (Silent Face)”，首次报道了靶向该表位的中和抗体 3711，证实靶向该表位抗体比 NTD 上传统“超级表位”抗体更为优势的体内体外保护活性，并揭示了“沉默表位”抗体发挥中和作用的机制。

前期在 SARS-CoV-2 感染者的中和抗体筛选工作中，研究团队鉴定到了两株靶向刺突蛋白 NTD 的中和抗体（3711 和 26434）。结合亲和力检测和活病毒中和实验显示，与抗体 26434 相比，抗体 3711 对三聚体形式的刺突蛋白具有高亲和的结合活性，同时对多个 SARS-CoV-2 的突变株均具有中和能力。这种功能上的差异提示这两株抗体可能靶向于 NTD 上的不同表位。

为了了解 3711 抗体的表位信息和中和机制，团队解析

了 3711 和刺突蛋白三聚体复合物的冷冻电镜结构。结果显示，抗体 3711 可以与 RBD 处于“关闭”构象的刺突蛋白三聚体结合，每个刺突蛋白单体上可以结合一个抗体分子，形成稳定的对称结构。进一步通过抗原抗体相互作用界面的分辨率优化，结果显示抗体 3711 结合在一个由 17、122、165 位上三个天冬酰胺及其上的聚糖包围形成的隐蔽性表位中，将其称为“沉默表位”。在此之前，没有关于 NTD 上“沉默表位”及其靶向该表位的抗体的报道。

基于生物膜干涉技术的竞争实验显示，抗体 3711 与刺突蛋白的结合能力更强，且刺突蛋白结合 3711 后不能再结合 ACE2，证实 3711 可以竞争性地阻断 ACE2 与 Spike 的结合。结构模型显示，结合在刺突蛋白三聚体其中一个单体上的 3711 会与结合在同一个单体上的 ACE2 形成空间位阻效应，从而阻断 RBD 与受体的识别，抑制病毒的入侵。沉默表位抗体 3711 对 SARS-CoV-2 多个突变株的体内保护活性实验表明，与已报道的 NTD“超级表位”以及非“超级表位”的 NTD 抗体相比，3711 对 WT 毒株、Beta 毒株和 Omicron BA.1.1 毒株均有更具优势的体内保护效果。

研究团队对 3711 抗体进行人群性分析，在已报道的新冠患者免疫组库数据中，以 IGHV3-53 抗体以及 NTD“超级表位”抗体作为对照，发现 3711 及相关型别的抗体在人群中

极其罕有，属于稀有表位的抗体。当前对 SARS-CoV-2 中和抗体的研究丰富且透彻，而 NTD 上“沉默表位”及靶向该表位的抗体的鉴定以及中和机制的解析，将进一步完善对 SARS-CoV-2 刺突蛋白免疫原性的表征。该研究也进一步证实，除了 RBD 和 S2 外，靶向 NTD 的中和抗体也可能通过特殊中和机制发挥广谱的中和效果。这一研究结果也将进一步指导冠状病毒广谱疫苗的设计和优化。

资料来源：<https://doi.org/10.1002/mco2.70008>



2.9 Cell 研究从人类微生物组中发现新型类病毒 RNA 元件

2024 年 10 月 30 日，美国斯坦福大学 Andrew Z. Fire 团队在 *Cell* 发表题为“Viroid-like colonists of human microbiomes”的研究论文。该研究发现了一类名为“方尖碑（obelisks）”的新可遗传 RNA 元件，该元件广泛分布于全球不同环境和人体的微生物组中，具有潜在的生物学意义。

为挖掘类病毒样元件，研究团队首先搭建了一个新的生物信息学工具——VNom，并使用该工具在微生物组 RNA 测

序数据 (iHMP 项目的人类粪便数据集) 中搜索了具有单链、环状基因组特征的序列。通过进一步的过滤和检查, 研究团队发现了一组被预测具有杆状二级结构、长度为 1164 nt 的 RNA 元件, 称为“Obelisk-alpha”。根据 ORF 预测结果, Obelisk-alpha 能够编码两种蛋白质, 分别被命名为 Oblin-1 和 Oblin-2。

基于 Obelisk-alpha 序列, 研究团队进一步从约 320 万个宏基因组/宏转录组中的 7 个数据集中鉴定出 21 个新的、全长 Obelisk-alpha (<4% 序列变异)。这 7 个数据集均为宏转录组测序数据。上述结果表明, Obelisk-alpha 是一个真正存在的 RNA 元件。此外, 研究团队还通过检查 iHMP 的纵向数据, 发现 Obelisks 可以持续在人体中存在。

基于 VNom 和 Oblin-1 蛋白, 研究团队在庞大的数据集中进一步寻找了其他 Obelisk, 结果发现了一类新的 Obelisk, 命名为 Obelisk-beta (1182 nt), 其与 Obelisk-alpha 具有相似的特征。接着, 研究团队利用 Obelisk-alpha/beta Oblins-1 和-2 作为 Obelisk 特异性标志序列, 基于宏转录组数据库 RDVA, 进行了一系列严格的搜索和检查, 最终得到了 4505 个具有可靠 Oblin-1 匹配结果的数据集。这些数据集的分布表明, Obelisks 在全球范围内的不同生态位中均存在, 如粪便、口腔、土壤、海洋等。通过进一步搜索 3 个肠道微生物组和 2

个口腔微生物组数据集，研究团队发现在上述数据集中，6.6%的个体肠道微生物组以及 53%的个体口腔微生物组中存在 **Obelisk**，并且不同亚型的 **Obelisk** 有部位倾向性，表明尽管存在口腔-胃肠道联系，但是 **Obelisk** 可能具有解剖学特异性。

通过共现和相关性等方法，研究团队对结果进行更细致的梳理，发现人类口腔细菌血链球菌 **SK36** 可能是该元件的宿主之一，这类存在于 **SK36** 的 **Obelisk** 被称为 **Obelisk-Ss**。与其他 **Obelisk** 类似，**Obelisk-Ss** 为长度约 1kb 的 RNA 环状基因组，具有类似的 RNA 二级结构，且具有 **Oblin-1** 同源物，但不具有 **Oblin-2**。通过 RT-PCR、凝胶电泳以及长、短测序等实验手段，研究团队发现 **SK36** 菌株的 RNA 能检测出 **Obelisk-Ss** 阳性信号，而 DNA 不能。在连续培养 **SK36** 的过程中，大部分菌落都保留了 **Obelisk**，但也有一个菌落发生了丢失。通过比较携带和不携带 **Obelisk-Ss** 的菌株在液体有氧环境中的生长情况，研究团队发现 **Obelisk-Ss** 并非是 **SK36** 生长必需的，对其生长无影响。

许多类病毒会在其复制周期中编码产生核酶，而此前的生物信息学研究也已经在许多候选类病毒样基因组中发现了核酶。因此，研究团队还探究了 **Obelisk** 中核酶的存在情况，结果发现部分 **Obelisks** 包含一种锤头状核酶变体，这表明部分 **Obelisk** 可能通过类病毒样机制进行复制，而 **Oblin-1**

和/或 Oblin-2 可能是潜在的辅助因子。此外，研究团队还探究了 CRISPR 和 Obelisks 的联系，结果并未在 CRISPR 的间隔区序列中找到 Obelisks 的序列。综上，该研究发现了一组系与微生物组相关的类病毒 RNA 元件——Obelisks，并初步探索了 Obelisks 的一些生物学特征。

资料来源：<https://doi.org/10.1016/j.cell.2024.09.033>



2.10 国内外学者合作发现 COVID-19 大流行干预措施重塑了季节性流感病毒的全球传播

2024 年 11 月 8 日，复旦大学公共卫生学院教授/上海市重大传染病和生物安全研究院/复旦大学附属华山医院感染科余宏杰团队联合牛津大学生物系 Moritz U. G. Kraemer/Oliver G. Pybus 团队以及比利时鲁汶大学雷加研究所 Philippe Lemey 团队在 *Science* 发表题为“COVID-19 pandemic interventions reshaped the global dispersal of seasonal influenza viruses”的研究论文。该研究发现，COVID-19 大流行干预措施重塑了季节性流感病毒的全球传播。

研究人员将分子、流行病学和国际旅行数据结合起来，发现大流行的发生导致了国际流感谱系运动的强度和结构的转变。在大流行期间，南亚作为甲型流感病毒的系统发育主干地点发挥了重要作用，而西亚则保持了乙型流感/维多利亚流感的传播。该研究探讨了流感谱系动力学的驱动因素，以及 B/Yamagata 谱系可能灭绝的原因。3 年后，在全球空中交通恢复后，除 B/Yamagata 外，区域间流感谱系流动的程度恢复到大流行前的水平，突出了全球谱系传播模式对重大扰动的稳健性。

目前的流感疫苗开发模式强调及时监测和评估流行毒株的抗原和遗传特征，特别是那些从先前确定的源人群（包括 A/H3N2、亚热带和热带东亚、东南亚、印度）中取样的样本。COVID-19 大流行期间人类行为和国际流动的变化如何以地理异质性的方式干扰季节性流感谱系的空间传播和进化动态仍不清楚。

该研究在系统动力学框架内结合流行病学、遗传学和国际旅行数据，估计了 COVID-19 大流行之前、期间和之后季节性流感病毒的时空种群结构、停留时间（病毒谱系运动事件之间的推断持续时间）和进化多样性。与大流行前相比，大流行急性期（2020 年 4 月至 2021 年 3 月）流感病毒检测阳性率下降了 >95%。研究人员推断，H1N1、H3N2 和 B/维

多利亚流感病毒谱系在急性期保持传播的地点都在亚洲。然而，非洲的流感传播仍在继续，但对全球流感传播模式的影响较小，这可能是因为国际旅行不那么频繁。

随着大流行相关限制的减弱（尽管在世界各地存在差异），可以检测到区域间病毒谱系的移动，该研究的统计模型有力地支持国际航空旅行与区域间流感病毒移动之间的关联。在大流行后时期（在世界卫生组织《国际卫生条例》突发事件委员会于 2023 年 5 月宣布全球紧急状态结束之后），季节性流感的全球传播恢复到大流行前的模式，其特点是病毒持续流动和遗传多样性积累，这两者对于维持季节性流感的传播都很重要。2023 年 5 月至 2024 年 3 月期间，尽管季节性流感的规模较小，但其全球谱系动态似乎与大流行之前相似。总之，该研究揭示了季节性流感病毒如何在与大流行相关的行为改变期间维持，并在此之后重新建立其传播模式。COVID-19 大流行对流感演变和抗原性的长期影响将需要通过协调一致的基因组监测和全球传播模式评估持续跟踪。

资料来源：<https://doi.org/10.1126/science.adq3003>



2.11 美国学者发现 IgG 唾液酸化改变肺泡巨噬细胞转录以抗肺炎和流感

2024 年 11 月 13 日，斯坦福大学医学院 Taia T. Wang 团队在 *Immunity* 发表题为“Sialylated IgG induces the transcription factor REST in alveolar macrophages to protect against lung inflammation and severe influenza disease”的研究论文，发现 IgG 唾液酸化有助于对抗肺炎。

首先，研究团队发现 IgG 唾液酸化可预测流感严重程度并保护小鼠。在流感病毒感染患者中，从患者血清中纯化的抗 HA IgG 上的二半乳糖基化、唾液酸化 Fc (G2FS) 糖型的丰度是疾病严重程度的有力预测指标。在表达人 FcγR 的小鼠模型中，唾液酸化的人 IgG (hIgG) 通过限制病毒诱导的肺部炎症来预防流感疾病，且不影响病毒复制，阻断 CD209b 会降低唾液酸化 hIgG 的保护作用。

从机制上来看，唾液酸化 IgG 可减轻肺部炎症并保护肺功能。唾液酸化 IgG 减少了流感感染小鼠肺部的中性粒细胞并增加了肺泡巨噬细胞 (Amφ) 数量，抑制了炎症细胞因子和趋化因子的产生，并与改善肺功能相关。感染期间唾液酸化 IgG 的存在导致 Amφ 中几个 NF-κB 相关基因和通路的转录受到抑制。从 hFcγR 小鼠中鉴定出的唾液酸化 IgG 基因特

征可区分住院和非住院的流感感染患者。

研究团队还发现,唾液酸化 IgG 阻断 NF- κ B 信号传导并诱导 REST (repressor element-1 silencing transcription factor)。唾液酸化 IgG 抑制了编码多种促炎因子的转录本表达,并在小鼠 Am ϕ 和人单核细胞来源的巨噬细胞 (MDM) 中诱导了 REST 相关通路的富集。REST 的诱导依赖于 CD209 表达。

唾液酸化 IgG 诱导的 REST 阻断 NF- κ B。唾液酸化 IgG 处理以 REST 依赖的方式降低了 NF- κ B 报告基因活性。在用人源化 Fc γ R 小鼠的原代人 Am ϕ 中,用唾液酸化 IgG 预处理后再用岩藻糖基化免疫复合物刺激,可阻断 NF- κ B 亚基基因的表达,逆转多个差异表达基因,并诱导与 TNF α 通过 NF- κ B 信号通路相关基因的负富集。而体内 REST 的耗竭会降低唾液酸化 IgG 的抗炎活性和对流感疾病的保护作用。

最后,重组唾液酸化 Fc 分子在小鼠模型中诱导 REST 并预防流感疾病。REST 的诱导不需要 IgG 的 Fab 结构域或病毒的存在。

总之,研究团队探究了内源性抗流感 IgG 的 Fc 糖基化对流感免疫的影响,发现 IgG 唾液酸化可预测流感严重程度,唾液酸化 IgG 通过诱导转录因子 REST 抑制炎症反应来保护机体免受流感侵害,且重组唾液酸化 c 分子具有治疗潜力,为流感治疗提供了新策略。

资料来源：<https://doi.org/10.1016/j.immuni.2024.10.002>



2.12 NEJM 研究确认奥罗普切病毒垂直传播给未出生婴儿

2024 年 10 月 30 日，塞阿拉州卫生局 Carlos Garcia Filho 团队在 *The New England Journal of Medicine* 发表题为“A Case of Vertical Transmission of Oropouche Virus in Brazil”的通讯文章，报告了 1 例奥罗普切病毒（Oropouche Virus, OROV）垂直传播导致胎儿死亡的病例。

2024 年 6 月 21 日，巴西塞阿拉州通过主动实验室监测回顾性确诊了一例 OROV 感染。系统调查共发现 171 例病例，多集中于巴图里特山丘的农村山谷，那里的农田环境为传播 OROV 的主要媒介 *Culicoides paraensis* 的生存提供了理想条件。本文报道了一例妊娠期 OROV 感染导致死产的病例。

2024 年 7 月 24 日，一名 40 岁女性（孕 3 产 1，24 岁时曾发生孕早期流产）在妊娠 30⁺³ 周时出现发热、寒战、全身肌痛及剧烈头痛。她有妊娠糖尿病史，服用二甲双胍，并接

受过四次常规产科超声检查，均未见异常。7月27日，该患者因少量阴道出血及深色分泌物就医，超声显示巨大胎儿，体重超过孕龄 97.5 百分位数，其余未见异常。心率和自主运动正常。8月5日，患者持续发热伴少量阴道出血，报告自7月31日以来胎动减少，超声确认胎死宫内。初步血液检测证实为急性 OROV 感染，登革热、寨卡病毒、基孔肯雅和马雅罗病毒检测均为阴性，其他可能导致死产的感染或疾病也均被排除。

家属拒绝对胎儿进行全面尸检，但同意进行微创组织取样。结果显示，死胎为男婴，体重 2190g，胎儿浸溶分级为 III 级（提示死亡时间 ≥ 8 天），无畸形，胎盘可见梗死。在胎儿的多种样本中，包括脑脊液（Ct 值 21）、脑（Ct 值 34）、肺（双肺 Ct 值 33）、肝（Ct 值 34）、脐带（Ct 值 33）及胎盘（Ct 值 32），均检测到 OROV RNA，确认了垂直传播的发生。然而，胎儿组织的病理分析受自溶影响而受限。

研究人员通过 IQ-TREE 软件 2.1.1 版进行系统发育重建，采用最大似然法对 OROV 片段的近完整序列进行分析，结果表明该序列与 OROVBR-2019-2024 分支聚类，支持率达 100%，进一步确认了其本次巴西疫情毒株的系统发生关系。

系统发育学分析证实了此次死胎与巴西暴发的 OROV 之间的联系。此发现强调了妊娠期 OROV 感染的风险，并提

示在流行区或新发地区居住或旅行的孕妇，如出现发热或其他症状，应考虑 OROV 感染的可能性。

资料来源：<https://www.nejm.org/doi/full/10.1056/NEJMc2412812>



2.13 NEJM 研究探索 PCV10 减剂次接种方案对越南肺炎球菌携带率的影响

2024 年 11 月 27 日，日本长崎大学热带医学研究所 Lay-Myint Yoshida 团队在 *The New England Journal of Medicine* 发表题为“Effect of a reduced PCV10 dose schedule on pneumococcal carriage in vietnam”的研究论文。该研究探讨在通过疫苗接种控制肺炎球菌疾病和携带后，是否可以通过减少 10 价肺炎球菌结合疫苗（PCV10）的接种次数（单次基础剂量加一次加强剂量，即 1p+1），以较低成本维持对疫苗包含的肺炎球菌血清型的控制。

研究团队在越南芽庄这一既往未使用过 PCV 的地区实施 PCV10 补种计划，为 3 岁以下儿童提供接种 PCV10 的机会，之后开展整群随机试验，儿童分别在以下时间点接种 PCV10：2、3 和 4 月龄（3p+0 组）；2、4 和 12 月龄（2p+1

组)；2 和 12 月龄 (1p+1 组)；或 12 月龄 (0p+1 组)。2016~2020 年期间每年对婴儿 (4~11 月龄) 和幼儿 (14~24 月龄) 进行肺炎球菌携带率调查。主要终点是引入疫苗后 3.5 年时,在非劣效性分析中评估 1p+1 组与 2p+1 和 3p+0 组相比,对疫苗血清型携带情况的防护作用,此外还评估了 0p+1 方案的非劣效性。

在引入 PCV10 之前的 2016 年,1363 名婴儿中的 160 名 (11.7%) 被发现携带疫苗血清型。2020 年,1p+1 组 333 名婴儿中的 6 名 (1.8%)、2p+1 组 340 名婴儿中的 5 名 (1.5%) 和 3p+0 组 313 名婴儿中的 4 名 (1.3%) 被发现携带疫苗血清型,表明 1p+1 与 2p+1 以及 1p+1 与 3p+0 相比具有非劣效性。同样,对于幼儿,在对疫苗血清型携带情况的防护作用方面,1p+1 与 2p+1 以及 1p+1 与 3p+0 相比具有非劣效性。2016 年,1363 名婴儿中的 99 名 (7.3%) 携带血清型 6A;2020 年,1p+1 组 333 名婴儿中的 12 名 (3.6%)、2p+1 组 340 名婴儿中的 10 名 (2.9%) 和 3p+0 组 313 名婴儿中的 3 名 (1.0%) 携带血清型 6A。在婴儿和幼儿中,0p+1 接种方案也不劣于其他三种接种方案,但与其他接种方案相比,0p+1 接种方案对血清 6A 型的交叉防护作用较弱。未观察到与 PCV10 相关的重度不良反应。综上,在保护婴儿和幼儿免于携带疫苗血清型方面,减剂次接种方案 (单剂 PCV10 基础

免疫和加强免疫) 不劣于其他接种方案。

资料来源: <https://www.nejm.org/doi/full/10.1056/NEJMoa2400007>



2.14 NEJM 研究开展部分剂量肺炎球菌结合疫苗接种的非劣效性试验

2024年11月26日,伦敦卫生与热带医学学院 Katherine E. Gallagher 团队在 *The New England Journal of Medicine* 发表题为“Fractional doses of pneumococcal conjugate vaccine — a noninferiority trial”的研究论文。他们评估了部分剂量 10 价和 13 价肺炎球菌结合疫苗(分别为 PCV10 和 PCV13)的免疫原性是否不劣于全剂量的免疫原性,并分析了疫苗血清型携带率。

研究团队将肯尼亚健康婴儿随机分配到七个相同人数的试验组之一。A 组至 F 组参与者被分配接种部分剂量或全剂量 PCV10 或 PCV13,接种方式是两剂基础免疫和一剂加强免疫。在 A 组中,参与者接种了全剂量 PCV13; B 组接种了 40%剂量 PCV13; C 组接种了 20%剂量 PCV13; D 组接种了全剂量 PCV10; E 组接种了 40%剂量 PCV10; F 组接种了

20%剂量 PCV10。第七组(G组)参与者接种了全剂量 PCV10, 接种方式为三剂基础免疫, 无加强免疫。在完成基础免疫后 4 周和完成加强免疫后 4 周评估免疫原性。如果在完成基础免疫后 4 周, 达到阈值应答的参与者百分比差异不超过 10%, 并且在完成加强免疫后 4 周, IgG 的几何平均浓度 (GMC) 比值超过 0.5, 则可宣布达到非劣效性。如果 PCV10 组 10 种疫苗血清型中的至少 8 种达到非劣效性标准, 或 PCV13 组 13 种疫苗血清型中的至少 10 种达到非劣效性标准, 则将该疫苗剂量预设为非劣效性。在参与者 9 月龄和 18 月龄时评估携带率。

在符合方案分析中, 基础免疫后对于 13 种血清型中的 12 种, 加强免疫后对于 13 种血清型中的 13 种, 40%剂量 PCV13 达到了非劣效性标准。20%剂量 CV13 以及 40%和 20%剂量 PCV10 的免疫原性不劣于全剂量。9 月龄和 18 月龄时, 各 PCV13 组的疫苗血清型携带率相似。总而言之, 在三剂接种方案 (两剂基础免疫和一剂加强免疫) 中, 对于包含的所有血清型, 40%剂量 PCV13 均不劣于全剂量 PCV13。而更低剂量 PCV13 和 PCV10 未达到非劣效性标准。

资料来源: <https://www.nejm.org/doi/full/10.1056/NEJMoa2314620>



2.15 NEJM 研究探究晚期肝阶段减毒疟原虫免疫接种的安全性和有效性

2024年11月20日,莱顿大学医学中心 Meta Roestenberg 团队在 *The New England Journal of Medicine* 发表题为“Safety and efficacy of immunization with a late-liver-stage attenuated malaria parasite”的研究论文,旨在评估通过蚊子叮咬方式进行的第二代遗传减毒疟原虫 (GA2) 免疫接种的安全性、副作用概况以及有效性。

研究团队采用了双盲、对照的临床试验设计。首先进行了一个开放标签的剂量递增安全阶段 (阶段 A), 参与者暴露于 15 或 50 只感染 GA2 的蚊子叮咬。随后, 在双盲、安慰剂对照阶段 (阶段 B) 中, 将未患过疟疾的健康成年人随机分配至接受 GA2、早期阻断寄生虫 (GA1) 或安慰剂 (未感染蚊子叮咬) 的免疫接种组。每个免疫接种阶段包括三次, 每次 50 只蚊子叮咬, 间隔 28 天。完成免疫接种后, 比较 GA2 与 GA1 和安慰剂对同源 *P. falciparum* 控制人类疟疾感染的保护效果。主要终点是不良事件的数量和严重程度, 以及 GA2

感染蚊子叮咬后（阶段 A）和控制人类疟疾感染后（阶段 B）血液中 *P. falciparum* 寄生虫数量大于 100 个/毫升的血阶段寄生虫病。

研究发现，试验组间的不良事件相似。在 GA2 组中，8 名参与者中有 8 名（89%）观察到对随后控制人类疟疾感染的保护效果；在 GA1 组中，8 名参与者中有 1 名（13%）观察到保护效果；在安慰剂组中，3 名参与者均未观察到保护效果。在接受 GA2 的参与者中观察到 *P. falciparum* 特异性多能 CD4⁺和 Vδ2⁺ γδ T 细胞的频率显著高于接受 GA1 的参与者，而 GA2 和 GA1 诱导的针对 *P. falciparum* 环孢子蛋白的抗体滴度相似。

在这项小型试验中，GA2 与良好的免疫诱导概况和保护效果相关，这些发现需要进一步评估。研究结果表明，晚期阻断的遗传减毒疟原虫（GA2）相比于早期阻断的疟原虫（GA1）具有更高的细胞免疫原性和保护效果，这表明晚期肝阶段抗原在诱导抗疟疾保护性免疫中可能发挥重要作用。保护效果与 PfCSP、AMA1 或 PfMSP1 抗体无关，但与诱导的 *P. falciparum* 特异性多能 CD4⁺ T 细胞和 Vδ2⁺ γδ T 细胞相关。GA2 诱导的保护效果（89%）高于以往试验中观察到的复制无能、早期阻断减毒孢子体的效果。研究还发现，GA2 诱导的 γδ T 细胞反应不仅在与化学预防药物联合使用的寄

生虫免疫后观察到，也在高剂量辐射减毒孢子体免疫后观察到，这表明晚期肝阶段抗原在诱导 $\gamma\delta$ T 细胞反应中可能发挥重要作用。研究结果支持 GA2 作为一种有前景的下一代疟疾疫苗候选物。

资料来源：<https://www.nejm.org/doi/10.1056/NEJMoa2313892>



2.16 GBD 2021: 2010-2021 年，全球新增艾滋病感染人数下降 21.9%

2024 年 11 月 25 日，华盛顿大学医学院 Hmwe Kyu 团队在 *The Lancet HIV* 发表题为“Global, regional, and national burden of HIV/AIDS, 1990–2021, and forecasts to 2050, for 204 countries and territories: the Global Burden of Disease Study 2021”的研究论文，评估了 204 个国家和地区当前的艾滋病负担，并预测了至 2050 年的艾滋病发病率、患病率和死亡率，有助于各国为全球 HIV 感染者数量的持续增长制定持续应对计划。

研究团队使用 2021 年全球疾病、伤害和风险因素负担

研究（GBD 2021）的分析框架，计算了 204 个国家和地区（1990-2021 年）的年龄-性别特异性的 HIV 死亡、发病和患病病例数和率估计值。该研究旨在纳入所有可用的数据来源，包括向联合国艾滋病规划署（UNAIDS）报告的 HIV 项目实施数据、已发表文献中通过系统综述、家庭调查、产前护理诊所哨点监测数据、生命登记数据以及国家级病例报告确认的有关抗逆转录病毒疗法（ART）患者死亡率数据。他们根据现有数据对 HIV 感染和自然史的机理模拟进行了校准，以估算 1990 年至 2021 年的 HIV 负担，并通过将所有模拟输入变量投射到未来，生成到 2050 年的预测结果。对历史结果（1990-2021 年）进行了 1000 次抽样模拟，以支持不确定性和不确定性区间（UIs）的报告。这种预测方法利用传播率作为预测基础，同时结合 ART 覆盖率的新增变化率预测。此外，研究人员还在报告中引入了两个新指标：未抑制病毒血症患病率（PUV），表示未达到 HIV 抑制水平（病毒载量小于 1000 拷贝数/毫升）的人口比例；以及 HIV 终身感染风险概率，这是一个假设性的概率，用于量化一个模拟队列（从出生到死亡经历特定时期的年龄特异性发病率的模拟人群）感染 HIV 的概率。

研究结果表明，2010 年至 2021 年，全球新增 HIV 感染人数下降了 21.9%，从 2010 年的 211 万降至 2021 年的 165

万。与 HIV 相关的死亡人数下降了 39.7%，从 2010 年的 119 万降至 2021 年的 71.8 万。撒哈拉以南非洲和南亚的 HIV 感染新发病例数和 HIV 相关死亡人数降幅最大。然而，包括中欧、东欧和中亚以及北非和中东在内的超级区域的 HIV 感染发病率和死亡率都在上升。2021 年，全球 HIV 感染者人数将达到 4000 万，相较于 2010 年的 2950 万有所增加。撒哈拉以南非洲超级区域 HIV 的终身感染风险概率仍然最高，从 1995 年的峰值 21.8% 降至 2021 年的 8.7%。2021 年，在七个 GBD 超级区域中，有四个地区的终身感染风险概率低于 1%。2021 年，撒哈拉以南非洲地区的未抑制病毒血症患病率（PUV）最高，为每 10 万人口 999.9，但 PUV 在 2003 年至 2021 年间下降了 64.5%。同期，中欧、东欧和中亚的 PUV 增加了 116.1%。预测显示，全球 HIV 新增感染和死亡人数将持续下降，到 2039 年，HIV 感染者人数将达到峰值 4440 万，随后将逐渐减少。到 2025 年，预计 HIV 新感染人数将达到 143 万，HIV 相关死亡人数将达到 61.5 万。这些结果表明，2025 年关于减少 HIV 新增感染和相关死亡的中期目标可能难以实现。此外，预测结果还显示，很少有国家能够实现 2030 年将 HIV 感染发病和 HIV 相关死亡相较于 2010 年的水平降低 90% 的目标。

资料来源：[https://doi.org/10.1016/S2352-3018\(24\)00212-1](https://doi.org/10.1016/S2352-3018(24)00212-1)



2.17 中国学者开展慢性乙肝孕妇开始抗病毒治疗时间的真实世界临床数据驱动的数学模型研究

2024年11月20日，西安交通大学公共卫生学院沈明望/张磊团队联合西安交通大学第一附属医院感染科陈天艳团队在 *Journal of Hepatology* 发表题为“Real-world clinical data-driven modelling on the initiation time of antiviral prophylaxis among pregnant women with chronic hepatitis B infection”的研究论文，开展了慢性乙肝孕妇在孕期何时开始抗病毒治疗的数学模型研究。

该研究整合了 2010-2020 年期间在交大一附院感染科就诊的 4832 名慢性乙肝孕妇真实世界临床数据，经过数据清洗和纳排标准，筛选出 328 名接受替比夫定（LdT）或替诺福韦（TDF）治疗的慢性乙肝孕妇数据进行建模。通过引入生物数学领域病毒动力学的建模思想，提出了一个简易的数学模型来刻画每个孕妇在孕期接受抗病毒治疗后体内 HBV DNA 水平的动态变化趋势，并给出直观的显式表达式来计算将 HBV DNA 水平降至母婴传播风险可忽略不计（0.04%）

的阈值 ($5.3 \log_{10}$ IU/mL) 水平以下所需的时间。通过进一步对群体数据进行统计分析, 计算出孕期开始接受抗病毒治疗的最晚孕周。结果显示, 328 名慢性乙肝孕妇在接受抗病毒治疗后体内病毒载量降至阈值 ($5.3 \log_{10}$ IU/mL) 所需要的时间为 4.2 (0.2~12.8) 周, 应在不晚于 35.1 (25.2~41.4) 孕周开始接受治疗。特别地, 对于 HBV DNA $>8 \log_{10}$ IU/mL 的孕妇, 应在不晚于 33.9 (25.2~39.5) 孕周开始接受治疗, 为了最大限度地提高临床安全性, 建议最晚应该在孕 25.2 周前开始抗病毒治疗。如果将阈值降至 $4.0 \log_{10}$ IU/mL (母婴传播风险为 0.0%), 则开始治疗的时间不应晚于 33.2 (21.7~39.3) 孕周, 尤其是 HBV DNA $>8 \log_{10}$ IU/mL 的孕妇, 建议在 21.7 孕周前开始抗病毒治疗, 以进一步降低母婴传播风险。通过估算, 将开始抗病毒治疗时间提前使得生产时孕妇 HBV DNA 水平从 $5.3 \log_{10}$ IU/mL 降至 $4.0 \log_{10}$ IU/mL 以下, 每年可在中国避免 4780 (3089~5780) 名新生儿感染乙肝。

资料来源: <https://doi.org/10.1016/j.jhep.2024.11.017>



2.18 中国学者发现一种抗体间单向协同的病毒中和新机制

2024年11月25日,厦门大学夏宁邵/李少伟/顾颖团队在 *PNAS* 发表题为“Structural basis for the synergetic neutralization of hepatitis E virus by antibody-antibody interaction”的研究论文,发现一种通过抗体间相互作用、呈现单向协同现象的病毒中和新机制。

研究团队前期发现戊型肝炎病毒(HEV)的两个中和抗体8C11和8H3在猴子保护实验中具有协同增强作用,可完全保护动物免受HEV的感染,但长期以来它们的协同作用机制和结构基础尚未被阐明。研究团队利用亲和力增强共晶(co-crystal)技术获得HEV衣壳突出结构域E2s同时结合8C11和8H3的三元复合物结构,首次阐明了单独作用时亲和力低下的8H3抗体的中和表位,并反直觉地揭示了8H3是通过与预先结合的8C11抗体侧面发生额外相互作用而提升了两个数量级的亲和力,而不是一直以来直觉认为的8C11的结合导致E2s发生构象变化而增强了8H3的相互作用。

令人意想不到的是,8C11与E2s的预先结合显著提升了8H3的结合力,而8H3的预先结合则对8C11与E2s的结合产生了拮抗作用,呈现出8C11对8H3的单向协同增强作用。这种增强作用也反映在了研究团队之前首次发现的8C11直

接裂解病毒的机制，即 8H3 进一步加入可显著提升 8C11 裂解病毒的能力。而如果预先加入 8H3，8C11 裂解病毒的能力则有所减弱。同时，研究团队利用真病毒细胞 HEV 中和模型也验证了这种单向协同中和作用，并估算了 8C11 和 8H3 抗体间的协同作用最优剂量。最后，研究人员利用分子动力学模拟计算，解释了 8C11 和 8H3 抗体间的主动结合，以及 8H3 结合的构象高度不稳定性出现了位阻效应，拮抗了 8C11 的结合等现象。

与现有的抗体协同作用方式不同，该研究首次发现了抗体间的单向协同作用，即产生增强或拮抗作用是与抗体的加入顺序相关。该发现提示除了可利用抗体-抗体的相互作用设计疗效更好的“超抗体”药物，也可借助单向协同作用设计依赖于加入顺序和剂量的增强-拮抗协同作用可调的鸡尾酒药物，丰富了抗体药物的设计策略。

资料来源：<https://doi.org/10.1073/pnas.2408585121>



2.19 英国学者阐明 MRSA 的最新耐药机制

2024 年 10 月 31 日，英国谢菲尔德大学 Simon J. Foster/Jamie K. Hobbs 研究团队在 *Science* 发表题为“Two codependent routes lead to high-level MRSA”的研究论文。他们发现，除了已知的耐药机制，高度耐药性耐甲氧西林金黄色葡萄球菌（MRSA）还可以通过一种前所未有的细胞分裂机制，在高浓度甲氧西林中生存、繁衍。这项发现为开发针对高度耐药菌的新型抗生素提供了新的机遇。

为了找到高度耐药性 MRSA 可能的耐药新机制，研究团队首先使用能够展示细胞膜细节的原子力显微镜，对比观察了高度耐药性 MRSA 与甲氧西林敏感金黄色葡萄球菌（MSSA）的肽聚糖结构。细菌分裂时，两个子代细胞中间部分的新细胞壁被称为隔膜（septa）。在没有抗生素的环境中，MSSA 和 MRSA 的隔膜外表面展现出相同的特征，即肽聚糖形成了同心环状结构。

但在高浓度的甲氧西林环境中，不同细菌的隔膜外表面结构出现了分化。MSSA 和普通 MRSA 的隔膜上出现了大的孔洞，遭到破坏的细胞壁也无法保护这些细菌；与此同时，高度耐药性 MRSA 的隔膜出现了令人意外的变化，即同心环消失了，取而代之的是独特的小孔径致密网状肽聚糖结构。

接下来，研究团队解释了不同细菌中的肽聚糖结构变化。他们发现，让肽聚糖交联形成同心环状网络的是 PBP1 蛋白。对于 MRSA，*mecA* 基因编码的 PBP2a 可以替代天然 PBP2 的活性，让细菌在低浓度甲氧西林中存活。然而，PBP2a 无法替代 PBP1 的活性，因此在高浓度甲氧西林中，PBP2a 无法修复出现大孔洞的细胞壁。因此，高度耐药性 MRSA 的存活以及全新的致密网状隔膜还需要其他的解释。

随后的分子分析找到了在高浓度抗生素环境中，高度耐药性 MRSA 可以切换的第二种分裂模式。*rpoB* 基因编码 RNA 聚合酶基因的 β 亚基，研究发现第二种分裂模式正是由 *rpoB* 突变介导的。在 PBP1 活性缺失的情况下，*rpoB* 突变以及其他几种 *pot* 突变使得隔膜形成独特的致密网状结构，维持了细胞壁的完整性。

由此，这项研究为我们描绘出了更加完整的 MRSA 耐药机制。首先，*mecA* 突变让所有 MRSA 获得了抵御低浓度甲氧西林的能力；在此基础上，高度耐药性 MRSA 额外拥有的 *rpoB* 突变让它们在高浓度甲氧西林中也能延续细胞分裂。

资料来源：<https://doi.org/10.1126/science.adn1369>



2.20 国内外学者合作揭示 UBXLN9-GLUT4 调控抗病毒免疫全新机制

2024 年 11 月 20 日，美国康涅狄格大学医学院王鹏华团队联合暨南大学医学院杨多猛团队在 *Nature Immunology* 发表题为“UBXLN9 governs GLUT4-mediated spatial confinement of RIG-I-like receptors and signaling”的研究论文。该研究利用 CRISPR-Cas9 基因敲除、RNA 病毒感染细胞和小鼠等多种体内外模型，发现了 UBXLN9-GLUT4 轴在调控 RLR 信号转导和抗病毒免疫反应中的全新作用，这一作用不依赖于 GLUT4 作为葡萄糖转运体的经典功能。与当前认为 GLUT 支持 PRR 激活响应的观点相反，该研究发现 GLUT4 通过空间拖拽并将 RLR 限域于细胞膜，从而显著减弱抗病毒免疫反应；并进一步揭示 UBXLN9 通过将 GLUT4 锚定在高尔基体基质来调控这一过程，从而维持正常的 RLR 信号转导。重要的是，这一机制可能在自身免疫性疾病中起作用，研究团队在自身炎症性皮肤病患者中观察到了一致的结果。

研究团队首先在高表达 GLUT4 的原代、传代肌细胞和小鼠实验中发现，敲除 UBXLN9 会明显减弱由 RIG-I 和 MDA5 及其下游信号分子 TBK1 和 IRF3 介导的抗病毒免疫反应。而在不表达 GLUT4 的骨髓来源巨噬细胞和 A549 肺上皮细

胞中，UBXN9 的缺失并不影响这一抗病毒免疫反应过程，因此可见 UBXN9 特异性调控典型表达 GLUT4 的骨骼肌的 RLR 信号通路激活。

接下来，研究团队在肌细胞和 hiPSC 诱导的心肌细胞中发现，敲除或敲减 GLUT4 (Slc2a4) 均可以显著增加 RIG-I 和 MDA5 激活介导的抗病毒免疫反应，肌肉特异性敲除 GLUT4 小鼠实验也证明了这一结果，表明 GLUT4 抑制 RLR 信号并促进 RNA 病毒感染。

通过 RLR-MAVS 互作试验和 MAVS 寡聚试验，研究团队推测 UBXN9-GLUT4 作用于 RLR 信号通路的最上游。接下来，研究团队通过 3T3-L1-myc-GLUT4-GFP 脂肪细胞系发现，急性胰岛素刺激将 GLUT4 从核周区域快速转位至细胞膜后会显著抑制 IFN- β 产生，并且观察到胰岛素和 3p-hpRNA（促进 GLUT4 转位至胞膜）显著增加细胞膜上的 RIG-I 分子，而 Slc2a4^{-/-}细胞的胞膜上几乎检测不到 RIG-I 的存在，提示 RIG-I 分子的膜转位依赖于 GLUT4。在骨骼肌细胞中分离细胞膜、细胞浆和粗分线粒体组分以及 VSV 和 EMCV 感染实验进一步证实在病毒感染的过程中，GLUT4 调控 RIG-I 的胞内重分布至细胞膜从而显著降低 RLR 抗病毒信号通路激活。分子克隆实验证实 GLUT4 通过膜内的 C-terminal 和 loop6 结构域与 RLR 的 CARD 结构域相结合，并将 RLR 转

位锚定至细胞膜上。

最后，研究团队观察分析了一种临床上的自身免疫性疾病-皮炎中的 RLR 和 GLUT4 的表达和调控情况，这类疾病以骨骼肌炎症和衰弱、升高的促炎因子表达谱和 RIG-I 水平为特征，这些患者样板的转录组表达谱进一步证实低表达的 GLUT4 及其相关基因谱与升高的 RLR 水平及 ISG 表达谱之前的紧密关联。

资料来源：<https://www.nature.com/articles/s41590-024-02004-7>



2.21 美国学者发现膳食缺锌通过 IL-13 促进小鼠鲍曼不动杆菌肺部感染

2024 年 11 月 15 日，美国范德比尔特大学医学中心 Eric P. Skaar 团队联合伊利诺伊大学芝加哥分校微生物学与免疫学系 Lauren D. Palmer 团队在 *Nature Microbiology* 发表题为“Dietary zinc deficiency promotes *Acinetobacter baumannii* lung infection via IL-13 in mice”的研究论文，探讨了饮食中锌缺乏如何通过 IL-13 增加小鼠中鲍曼不动杆菌 (*Acinetobacter baumannii*) 肺部感染的严重性。

鲍曼不动杆菌是导致呼吸机相关性肺炎的主要病原体之一，因其多重耐药率的上升，已成为一个严重的公共卫生威胁。易感染鲍曼不动杆菌肺炎的患者群体往往也面临锌缺乏的风险。本研究建立了一个膳食锌缺乏的小鼠模型，以研究急性鲍曼不动杆菌肺炎的发病机制，并验证宿主锌缺乏是否会加重鲍曼不动杆菌的致病性。结果显示，锌缺乏小鼠的肺部鲍曼不动杆菌负担显著增加，细菌扩散至脾脏的比例更高，同时死亡率也显著升高。在感染过程中，锌缺乏小鼠产生更多的促炎性细胞因子，包括白介素-13 (IL-13)。进一步研究发现，在锌充足的小鼠中给予外源性 IL-13 会促进鲍曼不动杆菌的扩散，而通过抗体中和 IL-13 则能够保护锌缺乏小鼠，抑制细菌扩散并降低感染导致的死亡率。这些数据揭示了抗 IL-13 抗体治疗的潜在价值。

总之，研究团队发现膳食锌缺乏通过 IL-13 促进了鲍曼不动杆菌肺部感染的致病性。此外，结果表明，在锌充足的小鼠中，IL-13 足以促进鲍曼不动杆菌从肺部向脾脏扩散。这些发现具有重要的临床意义，特别是考虑到锌缺乏在老年人及重症患者中普遍存在，而这些人组的鲍曼不动杆菌感染风险较高。由于锌缺乏与肺炎风险的增加密切相关，进一步研究需明确 IL-13 是否为锌缺乏与其他机会性病原体引发的肺部感染致病性增加之间的桥梁。综合来看，这些发现强调了

通过环境干预削弱免疫系统以发现潜在治疗靶点的可能性，为高危患者的免疫治疗提供了新路径。

资料来源：<https://www.nature.com/articles/s41564-024-01849-w>



2.22 美国学者发现抗病毒天然免疫的 B-1 细胞

2024 年 11 月 8 日，耶鲁大学医学院 Akiko Iwasaki 团队在 *Science Immunology* 发表题为“A B cell screen against endogenous retroviruses identifies glycan-reactive IgM that recognizes a broad array of enveloped viruses”的研究论文。该研究通过开发创新性的抗原诱饵策略，首次揭示了 B-1 细胞产生的天然 IgM 抗体如何通过识别病毒糖蛋白上的特定糖基修饰（末端 N-乙酰氨基葡萄糖，GlcNAc）来防止内源性逆转录病毒（ERVs）再激活。重要的是，这种抗体不仅能控制 ERVs，还能识别包括冠状病毒、流感病毒和疱疹病毒在内的多种包膜病毒，展示了一种全新的先天免疫防御机制。

研究团队使用了抗原诱捕策略来富集对 ERVs 表面抗原反应的 B 细胞，并通过对 ERVs 反应性 B-1 细胞的 B 细胞受体（BCR）库进行测序，以及单细胞 RNA 测序（scRNA-

seq) 来识别 ERVs 反应性 B-1 细胞。此外, 还通过生成单克隆抗体(mAb)来验证这些 BCRs, 并研究了这些抗体对 ERVs 的识别和中和作用。

研究团队发现在缺乏分泌型 IgM 和补体 C3 的小鼠中会出现 ERV 再激活。通过酶联免疫吸附试验(ELISA)分析证实, 未经免疫的野生型小鼠血清中存在针对 ERV Env 和 Glycogag 的天然抗体。这一发现首次证实了天然抗体和补体系统在 ERV 控制中的协同作用。

研究团队开发了双标记抗原诱饵技术, 通过生物素标记的 ERV 颗粒(PE 标记)和 VLP 对照(AF647 标记)进行流式分选。这种策略成功富集了真正的 ERV 反应性 B 细胞(VLP-ERV⁺), 并通过体外培养验证了其抗 ERV Env IgM 的分泌能力。研究团队发现 ERV 反应性 B 细胞主要富集在腹腔 B-1 细胞群中, 尤其是 B-1b 亚群。

通过单细胞测序分析, 研究团队发现 ERV 反应性 B-1 细胞优先使用 IGHV1-53、IGHV3-6、IGHV6-3 和 IGHV7-3 基因。这些抗体以 IgM 为主, 几乎不发生体细胞高突变, 表明它们是生殖系编码的天然抗体。CDR3 区分析揭示了这些抗体具有独特的结构特征。而 IGHV6-3 抗体不仅识别 ERV, 还能结合多种包膜病毒的糖蛋白, 包括 SARS-CoV-1/2、流感病毒和疱疹病毒。通过酶切实实验证实, 这种广谱识别依赖于 N-

连接糖基上的末端 GlcNAc。重要的是，该抗体不识别宿主蛋白，显示出良好的特异性。

这些系统性的研究结果不仅揭示了一个新的天然免疫防御机制，也为开发广谱抗病毒药物提供了新的思路和靶点。研究所用的创新技术平台和多维度分析策略，为后续相关研究提供了重要的方法学参考。

资料来源：<https://doi.org/10.1126/sciimmunol.add6608>



2.23 中国学者揭示 PBLD 通过 p53/USP4/MAVS 信号轴促进抗 RNA 病毒天然免疫反应的新机制

2024 年 11 月 26 日，山东师范大学何洪彬/王洪梅团队联合中国农业科学院长春兽医研究所高玉伟团队在 *PNAS* 发表题为“PBLD enhances antiviral innate immunity by promoting the p53-USP4-MAVS signaling axis”的研究论文。该研究揭示了吩嗪生物合成类结构域蛋白 (PBLD) 通过上调线粒体抗病毒信号蛋白 (MAVS) 促进抗 RNA 病毒天然免疫反应的新机制。

该研究报道了宿主基因 PBLD 在多种传代细胞和原代巨噬细胞中促进 RNA 病毒诱导的天然免疫反应，抑制 BEFV、VSV、H1N1 等多种 RNA 病毒复制的新功能。MAVS 作为维甲酸诱导基因 I 样受体 (RLRs) 识别抗原特异性分子结构的重要衔接蛋白，是发挥抗 RNA 病毒天然免疫反应的关键蛋白，其蛋白表达和功能稳定受多种因素的严格把控，其中泛素-蛋白酶体系统是调控蛋白表达，以及稳定细胞内环境的重要手段之一。该研究首次发现，在 RNA 病毒感染过程中，PBLD 通过抑制泛素-蛋白酶体降解途径上调 MAVS 蛋白，促进抗 RNA 病毒天然免疫应答。

研究团队利用质谱分析 (LC-MS/MS) 高通量筛选并结合免疫共沉淀实验发现，PBLD 促进了 MAVS 与泛素特异性蛋白酶 4 (USP4) 互作，并通过 USP4 抑制 MAVS 赖氨酸 461 位发生 K48 连接的泛素化降解。进一步研究发现，PBLD 通过 AP-1 激活转录因子 p53，p53 结合在 USP4 启动子序列的 -930~-924 和 -72~-66 位点上，进而促进 USP4 的转录表达。重要的是，通过小干扰 RNA 分别沉默 p53 或 USP4 的表达，PBLD 抑制的 MAVS K48 连接的泛素化及促进的抗 RNA 病毒诱导的 IFN-I 信号转导的能力减弱，表明 PBLD 通过 p53/USP4/MAVS 信号轴正调控 RNA 病毒诱导的 IFN-I 信号转导。

该研究构建了 PBLD 基因敲除小鼠，并建立了水疱性口炎病毒 (VSV) 和甲型流感病毒 (H1N1) 的感染模型，通过监测小鼠的体重变化、临床评分、生存率和脏器的 HE 染色等，进一步验证了 PBLD 在体内发挥促进抗 RNA 病毒诱导的 IFN-I 信号转导，抑制 RNA 病毒复制的重要作用。综上，该研究揭示了 PBLD 通过促进 p53/USP4/MAVS 信号轴发挥抗 RNA 病毒天然免疫反应的新机制，为抗病毒药物的研发提供了靶标分子和新思路。

资料来源：<https://doi.org/10.1126/sciimmunol.add6608>



2.24 PD-1 缺陷导致记忆 B 细胞发育受损和抗体缺陷

2024 年 11 月 26 日，悉尼新南威尔士大学/Garvan 医学研究所 Stuart G. Tangye 团队联合洛克菲勒大学 Masato Ogishi 团队在 *Immunity* 发表题为“*Impaired development of memory B cells and antibody responses in humans and mice deficient in PD-1 signaling*”的研究论文，探究了 PD-1 信号通路缺陷对人类和小鼠中 B 细胞记忆及抗体反应的影响。

人类的 PD-1-PD-L1 轴对促进 B 细胞记忆和抗体反应至关重要。在 PD-1 缺陷患者中，尽管各类免疫球蛋白的血浆水平正常，但血清 IgG 对常见微生物的总体反应性降低。PD-1 和 PD-L1 缺陷患者的记忆 B 细胞和浆母细胞比例较低。这些患者的 B 细胞受体 (BCR) 库多样性和体细胞高频突变 (SHM) 减少。此外，PD-1 和 PD-L1 缺陷的 B 细胞中 c-Myc 靶基因表达受损，而 c-Myc 对 B 细胞成熟至关重要。

研究人员在 PD-1 信号通路缺陷的小鼠中也观察到类似的损伤。年轻和年老的 *Pdcd1*^{-/-} 小鼠在不同的免疫细胞区室中 B 细胞计数异常，表现出记忆 B 细胞和生发中心 B 细胞比例降低。转录组分析显示记忆 B 细胞中 c-Myc 及相关基因下调。抗原暴露和免疫后，抗体反应也明显受损。口服细菌抗原后，*Pdcd1*^{-/-} 小鼠的记忆 B 细胞发育减少。

人类 PD-1 缺陷影响 Tfh 细胞。虽然循环 Tfh 细胞数量未改变，但 PD-1 缺陷患者中效能较低的 Tfh1 型细胞比例较高。重要的是，PD-1 缺陷的记忆 CD4⁺ T 细胞 IL-21 表达受损，而 IL-21 对辅助 B 细胞至关重要。相比之下，PD-L1 缺陷对 IL-21 表达无相同影响。

研究团队检测了人类 B 细胞上 PD-1 和 PD-L1 的表达。PD-1 在一部分静息人类 B 细胞上被检测到，并且在激活时上调。PD-L1 在 B 细胞上通过活化 T 细胞分泌的干扰素- γ 以

旁分泌方式诱导产生。活化的初始 B 细胞可上调 PD-1 配体，提示 PD-1-PD-L1 信号在 B 细胞内在过程中的作用。

PD-1 缺陷的 B 细胞在类别转换的 Ig 产生方面存在细胞内在损伤。初始 B 细胞分泌的 IgG 减少，记忆 B 细胞扩增和 Ig 分泌降低。这种损伤的分子基础涉及缺陷的 c-Myc 转录特征和增殖减少。体外 PD-1 和 PD-L1 阻断也影响健康供体 B 细胞中的 c-Myc 表达和 Ig 分泌。具有 B 细胞特异性 PD-1 敲除 (*Pdcd1^{fl/fl} mb1-Cre* 小鼠) 的小鼠免疫表型发生了改变，不像全身性 *Pdcd1^{-/-}* 小鼠那样表现出脾肿大。相反，它们的脾脏和淋巴结较小，总 B 细胞和记忆 B 细胞数量减少。研究人员观察到年龄相关 B 细胞富集。在骨髓中鉴定出一个强烈表达 PD-1 的罕见 B 细胞亚群，提示 PD-1 在 B 细胞稳态中的作用。

总体而言，研究强调了 PD-1 信号在 B 细胞记忆和抗体反应中的重要性。PD-1 缺陷在人类和小鼠中导致 B 细胞功能的多个方面受损。理解这些机制对于深入了解免疫调节以及免疫治疗的潜在影响至关重要。该研究还指出需要进一步研究以阐明 B 细胞内在和外在机制的相对贡献，以及 PD-1 在不同环境中的意义。这些知识可能有助于制定策略来管理癌症免疫治疗中 PD-1/PD-L1 阻断的潜在副作用，并增进我们对免疫相关疾病的理解。

资料来源: <https://doi.org/10.1016/j.immuni.2024.10.014>



2.25 中国学者探究梅毒螺旋体致神经梅毒炎症性脑损伤的机制

2024年11月22日,中国医学科学院北京协和医院冷冷/李军团队在 *Advanced Science* 发表题为“A Study on the Inflammatory Response of the Brain in Neurosyphilis”的研究论文,旨在探究由梅毒螺旋体 (*Treponema pallidum*, Tp) 引起的神经梅毒 (Neurosyphilis, NS) 在大脑中的炎症反应机制。研究目的是通过整合蛋白质组学和单细胞转录组学分析,揭示 Tp 感染引起的中枢神经系统 (CNS) 损伤的关键途径,以及在 NS 患者大脑中起关键作用的炎症细胞类型。此外,研究还探索了外周血液中的炎症细胞如何通过破坏血脑屏障 (BBB) 导致神经系统损伤,并在体外 NS 脑类器官模型中验证这些发现。

研究团队通过收集 NS 患者的脑组织样本进行定量蛋白质组学分析,以及对 NS 患者的 CSF 样本进行单细胞 RNA

测序 (scRNA-seq)，构建了脑类器官炎症诱导损伤模型。研究发现 Toll 样/NF- κ B 信号通路是 Tp 引起的 CNS 损伤中的关键途径，并且单核细胞衍生的巨噬细胞是 NS 患者 CNS 中炎症反应的关键细胞。此外，研究发现外周血液中的炎症细胞可能通过破坏 BBB 导致 NS 患者的神经损伤。值得注意的是，在体外 NS 脑类器官模型中也验证了 Toll 样/NF- κ B 信号通路的激活以及神经功能的失调。

研究结果表明，与对照组相比，NS 组患者的脑组织中有 115 个蛋白上调和 219 个蛋白下调。上调的蛋白主要涉及体液免疫反应、中性粒细胞介导的免疫、T 细胞介导的免疫和巨噬细胞介导的免疫，表明 NS 患者的脑组织中存在炎症细胞。通过相关性分析，与之前发表的数据相比，NS 患者脑组织中上调和下调的蛋白与 CSF 样本中鉴定的蛋白相似。此外，研究还发现 NS 患者脑组织中的 TLR4/NF- κ B 信号通路被激活，其中包括 TLR4 和 CD14 以及下游 NF- κ B 信号相关蛋白 TRAF6、TRAF3 和 TRAF2 的上调，以及 NF- κ B 转录因子 p65 和 RelB 的核转位。这些发现表明 TLR4/NF- κ B 信号在 NS 患者脑组织的炎症启动中扮演重要角色。通过体外脑类器官模型的验证，研究进一步证实了炎症细胞通过破坏 BBB 进入大脑并损害脑组织的过程。这些结果为理解 Tp 引起的 NS 中炎症介导的脑损伤机制提供了新的视角，并为临床治

疗 Tp 感染提供了新的思路。

资料来源: <https://doi.org/10.1002/advs.202406971>



2.26 中国学者揭示 lncRNA 维持核仁朊病毒样蛋白质功能性凝聚状态的新机制

2024 年 11 月 22 日, 中山大学陈月琴/王文涛研究团队在 *Molecular Cell* 发表题为“lncRNAs maintain the functional phase state of nucleolar prion-like protein to facilitate rRNA processing”的研究论文。该研究揭示了细胞能利用 lncRNA 缓冲 FBL 的凝聚行为, 抑制高蛋白浓度下 FBL 凝聚物向类固态相转变, 维持核仁亚组分—纤维中心/致密纤维组分单元 (FC/DFC unit) 的状态和功能。

研究团队利用 TurboID 联合 RIP-seq 的方法, 富集并鉴定 FBL 及相邻蛋白质互作的非编码 RNA (Long noncoding RNA, lncRNA), 结合在快速增殖细胞中转录本高表达模式分析, 筛选出可能调控 FBL 凝聚状态的候选 lncRNA。其中 lncRNA DNAJC3-AS1 富集度最高且同 FBL 共定位。CRISPR/Cas9 编辑 DNAJC3-AS1 敲除 (KO) 和 RNA 干扰

(RNAi) 导致的该 lncRNA 敲低 (KD) 及诱导回复实验均显示 DNAJC3-AS1 参与 FBL 凝聚物的形态和流动性的调控, 影响 FC/DFC 单元的结构和功能。

在探究 DNAJC3-AS1 缓冲 FBL 凝聚状态的机制时, 研究团队通过体内和体外相分离实验发现 lncRNA 调控朊病毒样蛋白质相分离的双面功能: lncRNA DNAJC3-AS1 具有多个 FBL 相分离驱动结构域 GAR domain 的结合位点, 通过招募 FBL 从而促进该蛋白质的液态凝聚; 同时, 与该 lncRNA 的互作局部遮挡 GAR domain, 降低 GAR domain 间的互作强度, 进而抑制高蛋白浓度下 GAR-GAR 间过度互作导致的 FBL 类固态凝聚。此外, 进一步研究发现靶向朊病毒样蛋白质凝聚行为的缓冲调节因子有效抑制快速增殖细胞的生长, 表现出抗癌特性。这一研究提示 lncRNA 可为朊病毒样蛋白质维持功能性相状态提供缓冲环境; 揭示 lncRNA 在维持蛋白流动性和正常功能以及细胞可塑性方面起了重要作用。

资料来源: <https://doi.org/10.1016/j.molcel.2024.10.036>



2.27 中国学者分析 13105 份蝙蝠样本，发现数百种新型病毒

2024 年 11 月 14 日，中国医学科学院北京协和医院吴志强团队在 *Microbiome* 发表题为“Unveiling bat-borne viruses: a comprehensive classification and analysis of virome evolution”的研究论文，通过分析 13105 份蝙蝠样本，成功鉴别出数百种新型病毒，其中一些病毒与人类健康有着密切的关系。

研究团队对中国多个地区在 2016 年至 2021 年间采集的 13105 份蝙蝠样本进行了深入分析，并将这些数据与全球范围内的蝙蝠病毒组学信息进行综合比对。在前期研究中，他们已鉴定出 1140 余株携带冠状病毒的蝙蝠以及 94 株携带副黏病毒的蝙蝠。此次分析中，他们进一步鉴定出了 846 种与脊椎动物相关的病毒，其中有 120 种可能是新型病毒。这些新型病毒展现了高度分化的病毒谱系，且其进化分支在全球范围内广泛分布。值得注意的是，其中一些病毒与已知的人类和牲畜病原体，例如痘病毒和瘟病毒，存在着密切的跨地域甚至跨大洲的遗传联系。研究还发现了多种新型病毒，包括在菊头蝠属中发现的一种新型痘病毒，其与已知痘病毒的序列同一性仅为 60%，可能代表一个新物种。对该病毒的 gB 基因进行系统发育分析，并通过串联 25 个保守基因构建进化树，进一步证实了其独特性。此外，还鉴定出一种与风疹

病毒相关的病毒，可能为该病毒家族的新宿主。

该研究在重新构建全球蝙蝠所携带 DNA 及 RNA 病毒的进化关系与分类体系的基础上，提出了一个重要观点：蝙蝠病毒的跨物种传播主要受生态因素和行为因素的驱动，而非单纯的生物学因素。这些发现强调了持续监测蝙蝠病毒的重要性，有助于提前预警和防控可能出现的公共卫生危机。同时，研究结果也为深入了解病毒的进化和生态提供了宝贵的数据支持，为制定针对性的防控策略提供了科学依据。

资料来源：<https://doi.org/10.1186/s40168-024-01955-1>



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