华山感染

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

IDC
上海市传染病临床诊治中心

国家传染病医学中心信息快报

2025年1月版

NATIONAL MEDICAL CENTER FOR INFECTIOUS DISEASES INFORMATION EXPRESS

INFORMATION
EXPRESS

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

目 录

1 要闻速递

1.1 国家卫健委等发布《流行性感冒诊疗方案（2025 年版）》

为进一步提高流行性感冒规范化、同质化诊疗水平，指导各级医疗机构规范做好医疗救治工作，国家卫生健康委会同国家中医药局，组织多学科专家，结合国内外研究成果和我国既往诊疗经验，对原有流行性感冒诊疗方案进行修订，形成了《流行性感冒诊疗方案（2025 年版）》，并于 2025 年 1 月 20 日印发。

此版诊疗方案主要对以下内容进行了修订完善：进一步完善了发病机制、病理以及临床表现，增加了临床轻型和中型分型，完善了重型和危重型标准，细化了抗病毒治疗原则以及重症病例呼吸、循环等支持治疗措施，对中医辨证治疗予以调整优化。

资料来源：

https://www.gov.cn/zhengce/zhengceku/202501/content_7000939.htm

1.2 我国发现一起猴痘病毒 Ib 亚分支聚集性疫情

2025 年 1 月 9 日，中国疾病预防控制中心报道称，我国发现一起猴痘病毒 Ib 亚分支聚集性疫情，传染源为 1 位外籍人员，有刚果（金）旅居史。发现疫情后，国家及浙江、广东、北京、天津等省（市）迅速启动联防联控机制，开展流调溯源、风险排查、病例诊治等工作，在密切接触者中陆续发现 4 例关联病例，均为亲密接触后感染。相关病例以皮疹、疱疹等症状为主，症状较轻。目前在一般接触人员中未发现感染者，相关感染者和风险人员正在接受医学治疗和健康观察，疫情已得到有效处置。

截至目前，已有瑞典、泰国、印度、英国、德国、美国、加拿大、比利时、法国、巴基斯坦、阿曼、中国等 12 个非洲以外的国家报告输入性的猴痘病毒Ib 亚分支感染病例。目前猴痘病毒有分支I和分支II两个分支，两个分支又分为Ia、Ib 和 IIa、IIb 亚分支。

资料来源：

https://www.chinacdc.cn/jksj/jksj01/202501/t20250109_303772.html

1.3 美国出现首例因禽流感导致的人类死亡

2025 年 1 月 7 日，美国路易斯安那州卫生部门宣布，当地报告了美国首例人感染高致病性禽流感死亡病例。据报道，该患者年龄在 65 岁以上，因呼吸道疾病住院，后被确认感染 H5N1 病毒。2024 年 12 月中旬，美国政府宣布该患者“情况危急”。路易斯安那州卫生部门在一份声明中表示：“该患者在接触了后院非商业性禽类和野生鸟类后感染了 H5N1 病毒。”

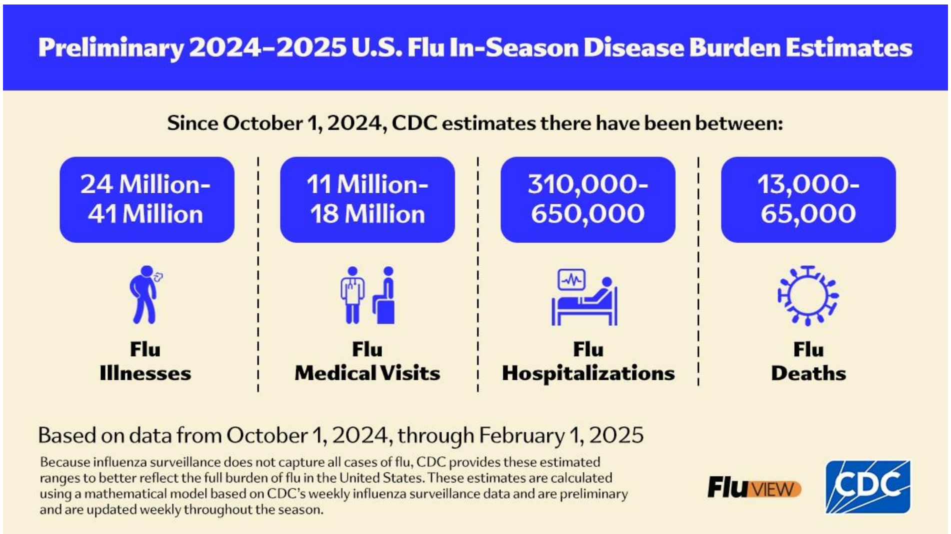
声明指出，尽管出现了这起死亡事件，但禽流感对公共卫生造成的风险仍然很低，并补充称，尚未发现人际传播的情况。虽然目前普通公众的公共卫生风险仍然很低，但与鸟类、家禽或牛一起工作或在娱乐活动中接触它们的人面临的风险更高。

资料来源：https://mp.weixin.qq.com/s/gzppCa3LEooI8toZZBNjKA

1.4 CDC 初步估计美国 2024-2025 年流感季节疾病负担

美国疾病控制与预防中心（CDC）每年从秋季到春季都会发布每周的流感疾病负担估计数据。由于并非所有流感患

者都会就医或接受流感检测，因此无法确切统计美国的流感病例数。CDC 通过数学模型估算流感对人群的影响，包括流感病例数、就医次数、住院人数和死亡人数。这些估计数据用于制定流感相关政策和沟通策略。CDC 的最新数据估计 2024-2025 年流感季节至少有 2400 万流感病例和 1.3 万死亡病例。自 2024 年 10 月 1 日开始以来，流感相关的住院、就医、病例数和死亡人数均呈现上升趋势。



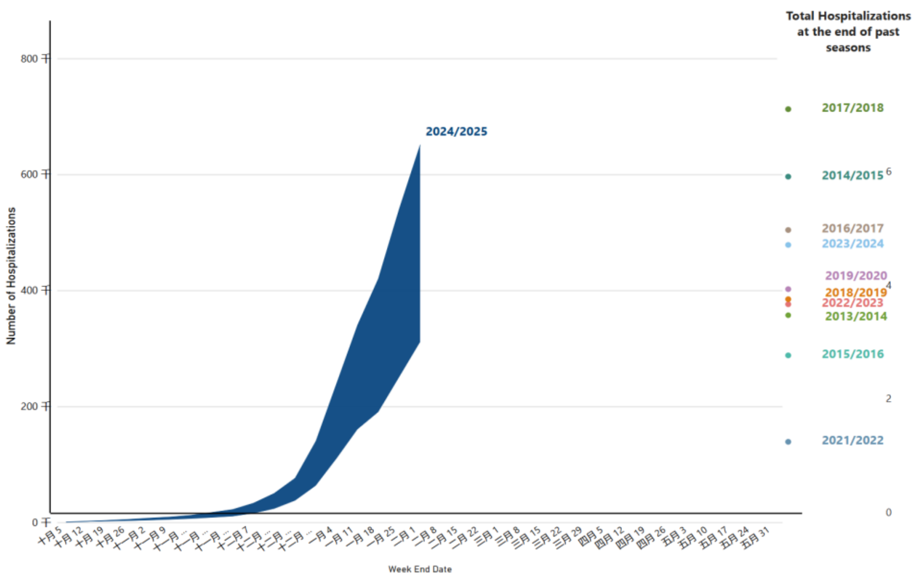


Figure. Preliminary Upper and Lower Estimates of Cumulative Flu-Related Hospitalizations by Week for the 2024-2025 Flu Season Compared to Total Hospitalizations from Past Seasons

资料来源：https://www.cdc.gov/flu-burden/php/data-vis/2024-2025.html

1.5 多伦多肺结核暴发，创 20 余年来最高记录

2025 年 1 月 31 日，多伦多公共卫生局证实，2024 年多伦多市记录的肺结核病例数创下 20 余年来的最高纪录。加拿大遏制结核病组织的研究结果发现，由于药品短缺和延误，某些治疗传染病的药物（包括儿童专用配方药）面临重大障碍。卫生专家表示，5 岁以下儿童对抗结核病的能力较弱。2024 年多伦多确诊的结核病病例达到 375 例，创下自 2002 年以来的最高纪录。目前，多伦多市的结核病患者数量比加拿大其他任何地区都要多。这种传染病主要影响肺部，但也可能影响肾脏、脊柱和大脑。它通过空气传播，当感染者咳嗽、打喷嚏或说话时，结核杆菌可能被吸入他人体内。如果不及时治疗，结核病可能是致命的。

资料来源：
https://toronto.citynews.ca/2025/01/31/toronto-tuberculosis-cases-2024-canada-healthcare-gaps/

1.6 美国堪萨斯州暴发大规模结核病疫情，已致 2 人死亡

美国堪萨斯州堪萨斯城正面临一场严峻的公共卫生危机——大规模结核病疫情暴发。这场疫情自 2024 年 1 月首次记录以来，截至 2025 年 1 月 31 日，至少 67 人接受活动性结核治疗，有 79 人被检测出结核潜伏感染，且已致 2 人死亡。结核病作为一种具有较强传染性的疾病，其大规模暴发引发了当地社会的高度关注与担忧。疫情发生后，堪萨斯城当地卫生部门迅速行动起来，调配各方资源应对此次危机。专业的医疗团队投入到对患者的救治工作中，全力争取控制住疫情的蔓延态势，降低感染人数的增长速度。同时，相关部门还积极开展流行病学调查，试图追溯病毒的传播源头，以便采取更为精准有效的防控措施。值得注意的是，此次疫情仍在持续，因此不能与以往追踪多年和/或已宣布结束的结核病流行或疫情相提并论。虽然这次疫情比堪萨斯州的一般疫情要大，但对普通公众来说风险仍然很低。

资料来源：https://www.kdhe.ks.gov/CivicAlerts.aspx?AID=1436

1.7 WHO 预认证一项 G6PD 诊断检测工具

2025 年 1 月 8 日，WHO 报道称，其于 2024 年 12 月 18 日预认证了葡萄糖—6—磷酸脱氢酶（G6PD）缺乏症的首个诊断检测工具。这一 G6PD 诊断检测工具的预认证，是安全有效治疗间日疟领域的一个重要里程碑，再度展现了 WHO 致力于确保全球公平获取关键医疗措施的决心。每年约有 50 万人死于疟疾，其中大多是儿童。在 12 月初对两种用于治疗复发间日疟的新型他非诺喹产品进行预认证之后，立即对该检测工具进行了预认证。

资料来源：

https://www.who.int/news/item/08-01-2025-who-prequalifies-diagnostic-test-to-support-safer-administration-of-p.-vivax-malaria-treatments

1.8 WHO 认证格鲁吉亚为无疟疾国家

2025 年 1 月 23 日，WHO 报道称，经过长期努力，格鲁吉亚已获得 WHO 的消除疟疾认证。截至目前，全球已有 40 多个国家和地区获得该认证。

疟疾是由疟原虫寄生于人体引起的寄生虫病，主要经由受感染的蚊子叮咬传播。WHO 数据显示，2023 年全球估计

有 2.63 亿例疟疾病例，约 60 万人因疟疾死亡。当一个国家能够证明至少连续三年在全国范围阻断疟疾本土传播链，就可获得该机构颁发的消除疟疾认证。2024 年，在对格鲁吉亚消除疟疾进行认证过程中，WHO 一个独立咨询小组指出，格鲁吉亚拥有运行良好、资源充足的卫生系统，强有力的公私部门合作以及维持消除疟疾状态的政治承诺。格鲁吉亚于 2009 年报告最后一例本土疟疾病例。

资料来源：
https://www.who.int/news/item/23-01-2025-georgia-certified-malaria-free-by-who

1.9 尼日尔成为非洲首个消除盘尾丝虫病的国家

2025 年 1 月 30 日，尼日尔公共卫生部长加尔巴·哈基米宣布，尼日尔已正式消除盘尾丝虫病，成为非洲首个消除这种病的国家。WHO 当天发表声明祝贺尼日尔达到消除盘尾丝虫病的标准，成为世界上第五个、非洲第一个被 WHO 认证为已阻断盘尾丝虫病传播的国家。前四个消除这种病的国家均位于美洲，分别为哥伦比亚、厄瓜多尔、危地马拉和墨西哥。盘尾丝虫病，是由盘尾丝虫引起的一种寄生虫病，主

要通过黑蝇的反复叮咬传播。这种病主要分布在热带地区，绝大多数感染者生活在撒哈拉以南的非洲国家。

资料来源：

https://www.who.int/news/item/30-01-2025-who-verifies-niger-as-the-first-country-in-the-african-region-to-eliminate-onchocerciasis

1.10 几内亚成功消除非洲人类锥虫病

2025 年 1 月 29 日，WHO 认证几内亚成功消除非洲人类锥虫病，已达到设定的消除该疾病的标准，即在所有流行地区每万人中少于 1 例。标志着几内亚公共卫生领域取得重要进展。非洲人类锥虫病对健康和社会经济的影响显著，不仅损害个体健康，还降低生产力，并给医疗系统带来额外负担，是一种被忽视的热带病。

非洲人类锥虫病又称昏睡病，由采采蝇传播，叮咬人时，会将携带的锥体寄生虫注入人体内，感染患者大脑，使其出现嗜睡症状，若不及时治疗会有生命危险。

资料来源：

https://www.who.int/news/item/29-01-2025-guinea-eliminates-human-african-trypanosomiasis-as-a-public-health-problem

1.11 FDA 发布 2024 年新药获批报告

2025 年 1 月 8 日，美国 FDA 药物评价和研究中心（CDER）发布了 2024 年度的新药获批报告。CDER 在 2024 年共计批准 50 款创新疗法，超过过去 10 年的平均水平（47 款）。FDA 批准的 50 款新药涵盖多种类型，其中小分子药物有 32 款，占比 64%，延续其创新主力军地位；16 种（32%）为蛋白质类药物，其中包括 10 种（20%）新型单克隆抗体和 3 种（6%）双特异性抗体；另有 2 种（4%）为寡核苷酸类药物。从治疗领域来看，癌症仍然是药物开发的主要关注领域，抗肿瘤领域新药达 13 款；罕见病用药表现突出，有 13 款获批，占比 26%，成为关注焦点，反映出对小众患者群体需求的重视；此外，心血管、皮肤病、免疫疾病等领域各有 5 款新药获批，展现出全面开花的态势。

资料来源：
https://www.fda.gov/news-events/fda-voices/cder-brings-many-safe-and-effective-therapies-patients-and-consumers-2024

1.12 《2025年最值得关注的药物预测》报告发布

2025年1月8日，科睿唯安发布2025年《最值得关注的药物预测》报告，聚焦有望重新定义医疗健康未来的疗法。本年度报告重点介绍了11种最有潜力在5年内取得重大商业成功或彻底改变治疗模式的药物。

2025年最值得关注的药物包括：诺和期®（LAI 287；依柯胰岛素），由诺和诺德开发，用于治疗1型和2型糖尿病；CagriSema（卡格列肽+司美格鲁肽），由诺和诺德开发，用于治疗肥胖症和2型糖尿病；COBENFY™（KarXT；xanomeline-trospium），由Bristol Myers Squibb开发，用于治疗精神分裂症和阿尔茨海默病相关精神疾病；EBGLYSS™（lebrikizumab），由礼来公司和Almirall开发，用于治疗特应性皮炎；Fitusiran，由Alnylam®制药公司和赛诺菲开发，用于治疗A型和B型血友病；GSK-3536819（MenABCWY），由葛兰素史克开发，用于治疗脑膜炎球菌病；IMDELLTRA™（tarlatamab-dlle），由安进开发，用于治疗小细胞肺癌（SCLC）；mRESVIA（mRNA-1345），由Moderna开发，用于治疗呼吸道合胞病毒（RSV）感染；SEL-212，由Sobi®和Cartesian Therapeutics/Selecta Biosciences开发，用于治疗痛风；Vepdegestrant（ARV-471），由Arvinas和辉瑞开发，

用于治疗乳腺癌；Zanzalintinib（XL092），由 Exelixis 开发，用于治疗结直肠癌、肾细胞癌和头颈部鳞状细胞癌。

资料来源：https://clarivate.com.cn/drugs-to-watch/

1.13 ACIP 发布 2025 年成人疫苗接种计划

2025 年 1 月 16 日，美国 CDC 发布了 2025 年推荐 19 岁及以上成人免疫接种的计划表。这份计划表由美国免疫实践咨询委员会（ACIP）制定，旨在为成人提供最新的疫苗接种建议，以预防多种传染病。

CDC 建议所有 6 个月及以上人群每年接种流感疫苗，以预防季节性流感；建议 65 岁及以上成人接种肺炎球菌多糖疫苗（PPSV23），以及某些高危人群（如慢性病患者、免疫抑制患者等）接种肺炎球菌结合疫苗（PCV13）；建议 50 岁及以上成人接种带状疱疹疫苗（RZV），以预防带状疱疹及其并发症；建议所有符合条件的人群接种新冠疫苗和加强针，以应对新冠病毒的持续威胁；此外，需根据个人健康状况和旅行计划进行接种乙肝疫苗、HPV 疫苗、麻疹-腮腺炎-风疹（MMR）疫苗等。

资料来源：https://www.cdc.gov/mmwr/volumes/74/wr/mm7402a3.htm

1.14 狂犬病被动免疫双抗斯乐韦米单抗新药上市申请获受理

2025 年 1 月 14 日，国家药品监督管理局（NMPA）药品审评中心（CDE）官网显示，智翔金泰的斯乐韦米单抗注射液（GR1801）上市申请已获受理，用于成人疑似狂犬病病毒暴露后的被动免疫。斯乐韦米单抗是全球首个用于狂犬病被动免疫的双特异性抗体。

斯乐韦米单抗是一款重组全人源抗狂犬病病毒（RABV）双特异性抗体，注册分类为治疗用生物制品 1 类。斯乐韦米单抗的作用靶点为 RABV 的包膜糖蛋白（Glycoprotein，G 蛋白）的表位 I 和 III，通过阻断 G 蛋白与受体的结合，在狂犬病疫苗主动免疫完全发挥保护作用前阻滞病毒对神经的侵染，预防狂犬病。

资料来源：

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

1.15 吸附无细胞百（三组分）白破联合疫苗纳入优先审评品种

2025 年 1 月 22 日，中国国家药监局药品审评中心（CDE）官网最新公示，康希诺生物申报的吸附无细胞百（三组分）白破联合疫苗上市申请已纳入优先审评，这是康希诺生物研发的婴幼儿用吸附无细胞百（组分）白破联合疫苗（简称“婴幼儿用 DTcP”）。2024 年 12 月，康希诺生物宣布其研发的

婴幼儿用吸附无细胞百（组分）白破联合疫苗药品注册上市许可申请获得 CDE 受理，这也正是本次被纳入优先审评的产品。婴幼儿用 DTcP 的 III 期临床试验方案中，基础免疫从 2 月龄开始，接种 3 剂，每剂之间间隔 1 或 2 个月，加强免疫于 18～24 月龄进行，每人接种 1 剂。目前婴幼儿用 DTcP 的 III 期临床仍在进行中，已完成了基础免疫的接种及数据收集工作，同时取得了基础免疫的临床试验总结报告。

资料来源：
https://www.cde.org.cn/main/xxgk/listpage/2f78f372d351c6851af7431c7710a731

1.16 我国首款猴痘疫苗正式启动临床试验

2025 年 1 月 21 日，由国药集团中国生物上海生物制品研究所自主研发的 MVA 株猴痘减毒活疫苗 I 期临床研究启动会在河南省传染病医院（郑州市第六人民医院）召开，启动会围绕临床试验方案、临床现场操作要点和难点进行了充分的培训与讨论。该款猴痘疫苗于 2024 年 9 月 9 日，获得国家药品监督管理局签发的临床试验通知书，是我国首款获批临床的猴痘疫苗，有望在我国对猴痘病毒导致疾病的预防

和控制中发挥重要作用。

1 月 22 日，MVA 株猴痘减毒活疫苗 I 期临床首批受试者完成入组，标志着我国首款猴痘疫苗正式迈入临床试验阶段。该临床将在不同人群中充分评价疫苗的安全性与免疫原性，为疫苗上市积累更多临床支撑数据。

资料来源：https://mp.weixin.qq.com/s/OpavIe7T9C1PVrxMbhV5TA

1.17 国内首款男性 HPV 疫苗获批上市

2025 年 1 月 8 日，默沙东宣布，佳达修®[Gardasil，四价人乳头瘤病毒疫苗（酿酒酵母）]的多项新适应证已获得国家药品监督管理局的上市批准，适用于 9~26 岁男性接种。新适应证的获批，标志着佳达修®成为中国境内首个且目前唯一获批、可适用于男性的 HPV 疫苗。

佳达修®此次获批的新适应证可适用于 9-26 岁男性预防因 HPV16、18 引起的肛门癌，HPV6 和 11 引起的生殖器疣（尖锐湿疣），以及由 HPV6、11、16、18 引起的以下癌前病变或不典型病变：1 级、2 级、3 级肛门上皮内瘤样病变（AIN）。

资料来源：

https://www.msdchina.com.cn/2025/01/08/company_news_2025-1-8/

1.18 Nature：新冠带来的关于免疫系统的四点启示

2025 年 1 月 27 日，*Nature* 官网发表题为“Four lessons COVID taught us about the immune system”的文章。五年前，新冠疫情如一场风暴席卷全球，彼时，人类对这场灾难的走向充满未知，免疫系统面对全新的 SARS - CoV - 2 病毒也毫无经验。然而，这场疫情却为免疫系统研究提供了一个前所未有的契机，科学家们争分夺秒地收集各类数据，试图揭开免疫的神秘面纱。如今，经过多年深入研究与数据分析，他们总结出了关于免疫系统的四个重要启示：抗体并非免疫“万能钥匙”；早期免疫警报会传遍全身；鼻子是免疫的重要战场；病毒感染后疾病的线索。

资料来源：https://www.nature.com/articles/d41586-025-00128-w

1.19 Lancet 2025 年传染病关键词：勇气与信念

传染病的威胁尚未被消除。2025 年 1 月 11 日，*The Lancet* 发表题为“Infectious diseases in 2025: a year for courage and conviction”的社论，指出 2025 年是 WHO 成员国《世界组织大流行协定》相关持久谈判的最后期限，同时也是全球疫苗免疫联盟和抗击艾滋病、结核病和疟疾全球基金筹资的重要周期，今年所做的决定将对大流行和全球健康产生更广泛的深远影响。因此，各国应把握住 2025 年的机遇，重申对全球健康与福祉的承诺、将 COVID-19 的经验教训付诸实践、加强团结并确保世界能够直面我们共同面临的健康挑战。只要有足够的勇气和信念，实现这一愿景并非不可能。

资料来源：https://doi.org/10.1016/S0140-6736(25)00036-4

2 文献速递

2.1 Nature 研究揭示急性感染早期即出现耗竭性 T 细胞前体

2025 年 1 月 8 日，*Nature* 同时发表了两篇有关感染免疫的 T 前体细胞的研究，均表明耗竭性 T 细胞的前体也能在急性感染的早期阶段出现，对急性感染期间 T 细胞应答的免疫学动态提供了重要见解。

第一篇是由慕尼黑工业大学 Dietmar Zehn/Ming Wu 团队发表的题为“Precursors of exhausted T cells are preemptively formed in acute infection”的研究论文，着重于急性感染中 T 细胞耗竭前体（Tpex）的形成过程。研究结果显示，曾被认为仅存在于慢性感染中的 T 细胞耗竭标志物，在急性阶段也能被检测到。这意味着，即便感染仍处于早期，免疫系统可能已启动一种预备性反应，以应对潜在的慢性化进程。研究团队在急性感染发作后不久，就识别出了表达与耗竭相关标志物（如 PD-1 和 TOX）的不同 T 细胞群体。这些前体呈现出的转录和表观遗传特征，与通常在慢性环境中观察到的耗竭性 T 细胞相似，这表明免疫系统能够针对急性抗原刺激产生多种 T 细胞表型。

该研究还深入探讨了 Tpex 的具体特性。研究发现，Tpex

群体在急性感染中出现，并表现出显著的异质性。这些细胞不仅表达耗竭标志物，还保留着与记忆前体 T 细胞相关的特征。这种双重特性表明，Tpex 可能在塑造免疫应答中发挥关键作用，有可能作为 T 细胞的储备库，根据后续感染进程，分化为耗竭性细胞或记忆 T 细胞。

Tpex 形成的一个关键因素是 T 细胞受体（TCR）信号传导。研究强调，强烈的 TCR 刺激是驱动急性感染期间 Tpex 生成的关键因素。TCR 与其配体之间的高亲和力相互作用，促使 T 细胞分化为这种耗竭前体状态。相反，抑制性信号（尤其是通过 PD-1 的结合）的存在似乎会限制 Tpex 的形成。这一发现为 PD-1 的作用提供了更细致的理解，表明尽管它常与 T 细胞耗竭相关，但也可能作为一种调节机制，防止急性环境中 T 细胞过早耗竭。

早期 Tpex 祖细胞的可塑性是这项研究的另一个重要发现。研究表明，源自急性感染的 Tpex 在分化途径上具有显著的灵活性。将其转移到幼稚宿主体内后，Tpex 能够产生多种 T 细胞亚群，包括祖细胞和效应细胞群体。这表明早期 Tpex 表型并非固定不变，而是能够适应不断变化的免疫环境。这种可塑性对于免疫系统有效应对各种病原体和感染结局至关重要。

在稳定性方面，研究显示急性感染期间形成的 Tpex 能

够持续存在，表明它们在长期免疫记忆中可能发挥作用。研究人员发现，即使在初次感染数周后，仍能在记忆 T 细胞群体中检测到 Tpex，这表明这些前体并非仅仅是短暂状态，而是可能有助于维持免疫记忆。这种稳定性引发了关于 Tpex 在未来免疫应答中的功能以及它们对免疫治疗策略意义的重要问题。

此外，该研究还详细考察了 Tpex 的表观遗传特征。研究表明，急性感染中的 Tpex 与慢性感染来源的 Tpex 具有相似的表观遗传特征。这种相似性表明，驱动 T 细胞耗竭的机制可能在急性感染早期就已启动，若感染转为慢性，则为潜在的耗竭奠定基础。该研究强调了理解这些表观遗传变化的重要性，因为它们可能为 T 细胞激活和分化的长期后果提供线索。

总体而言，这项研究极大地推进了我们对 T 细胞生物学的理解，表明耗竭性 T 细胞前体的形成并不局限于慢性感染。相反，它提出了一种模型，即免疫系统会在急性感染时主动生成 Tpex，既为潜在的慢性化做准备，又保持发展有效记忆应答的能力。这些发现意义深远，表明旨在调节 T 细胞耗竭的治疗策略，可通过靶向这些早期前体细胞群体来提高免疫治疗针对慢性感染和肿瘤的疗效。该研究为探索 T 细胞应答的动态变化及其对免疫记忆和疾病结局的长期影响开辟了

新的研究方向。

第二篇是由埃默里大学 Rafi Ahmed 团队发表的题为“An early precursor CD8 T cell that adapts to acute or chronic viral infection”的研究论文，发现了急性感染中耗竭性 T 细胞前体的预先形成，强调了干细胞样 $CD8^{+}T$ 细胞作为耗竭性 T 细胞前体的关键作用，以及它们在慢性感染过程中维持免疫应答的重要意义。

在慢性感染的背景下，研究发现干细胞样 $CD8^{+}T$ 细胞的分化在感染早期就已发生。具体而言，在慢性淋巴细胞性脉络丛脑膜炎病毒（LCMV）感染仅五天后，这些干细胞样 $CD8^{+}T$ 细胞便开始生成。这一早期命运决定至关重要，表明免疫系统即使在感染结局尚未完全明确之前，就已预先准备好针对潜在慢性感染发动强有力的免疫应答。这一发现意味着宿主免疫系统具备内在能力，能够预见到持续性病毒抗原带来的挑战。

此外，该研究还详细阐述了早期和晚期干细胞样 $CD8^{+}T$ 细胞之间的差异。虽然这两类细胞群体具有某些相似的转录和表观遗传特征，但早期干细胞样 $CD8^{+}T$ 细胞表现出高度的增殖能力，这一点可通过其较高的 Ki-67 及其他激活标志物的表达得到证实。相反，通常在慢性感染后期出现的晚期干细胞样 $CD8^{+}T$ 细胞则趋于更加静止。这种差异十分关键，它

凸显了 T 细胞应答的动态本质，以及这些细胞基于感染阶段调整自身功能的适应性机制。

该研究的一个关键要点在于，无论是急性还是慢性感染，都会产生相同的干细胞样 $CD8^{+}T$ 细胞群体。这一发现强调了免疫系统无论面对何种性质的感染，都具备产生这些关键 T 细胞前体的能力。研究团队通过比较 LCMV 阿姆斯特朗株（急性感染模型）和 LCMV 克隆 13 株（慢性感染模型）感染情况，证明了在两种感染早期产生的干细胞样 $CD8^{+}T$ 细胞在表型和转录谱上具有相似性。这表明免疫系统的预备性应答并不受感染最终结局的影响，进一步支持了宿主从一开始就具备应对慢性挑战能力的观点。

干细胞样 $CD8^{+}T$ 细胞表型的维持与抗原的存在密切相关。研究表明，持续的抗原暴露对于维持这些干细胞样 T 细胞的特性至关重要。在急性感染中，一旦病毒载量下降且抗原被清除，干细胞样 $CD8^{+}T$ 细胞就会丧失其独特表型，这表明它们依赖持续的抗原刺激来维持自身状态。这一发现对于旨在增强慢性感染和癌症中 T 细胞应答的治疗策略具有深远意义，因为它强调了维持抗原存在对于促进有效免疫记忆的重要性。

此外，该研究还探究了干细胞样 $CD8^{+}T$ 细胞在不同感染环境中的适应性。具体而言，研究表明将来自 LCMV 克隆 13

感染小鼠的第 5 天干细胞样 CD8$^+$T 细胞转移到急性感染小鼠体内后，这些细胞能够获得中枢记忆 CD8$^+$T 细胞的表型。这种可塑性表明，这些早期干细胞样 T 细胞不仅对于应对慢性感染至关重要，而且在急性感染存在的情况下也能够调整其分化轨迹。转变为中枢记忆 T 细胞的能力表明，这些前体细胞在建立长期免疫记忆方面发挥着关键作用，而长期免疫记忆对于有效抵御未来感染至关重要。

综上所述，这项研究阐明了干细胞样 CD8$^+$T 细胞在急性和慢性病毒感染中的关键功能。通过确定这些 T 细胞的早期命运决定，该研究强调了免疫系统应对潜在慢性感染的主动策略。研究结果突出了持续抗原暴露对于维持干细胞样表型的重要性，并揭示了这些 T 细胞在不同感染环境中的适应性。这项工作不仅加深了我们对 T 细胞生物学的理解，也为开发旨在增强慢性感染和癌症免疫应答的治疗策略提供了重要依据。从这项研究中获得的见解为未来旨在利用干细胞样 CD8$^+$T 细胞潜力改善免疫治疗效果的研究奠定了基础。

资料来源：
[1] https://www.nature.com/articles/s41586-024-08451-4
[2] https://doi.org/10.1038/s41586-024-08562-y

2.2 Nature 研究利用 phylowave 方法自动检测传染病的新变种

2025 年 1 月 1 日，剑桥大学 Noémie Lefrancq 团队在 *Nature* 发表题为“Learning the fitness dynamics of pathogens from phylogenies”的研究论文。研究团队提出了一种名为 phylowave 的可扩展方法，它能够总结系统发育树中群体组成的变化，实现基于共享适应性和进化关系的谱系自动检测。这种方法可以实时监测病原体演化，从而支持公共卫生行动，并探索病原体适应性的基本驱动因素。

研究团队开发了一种名为 phylowave 的可扩展方法，通过总结系统发育树中种群组成的变化，自动检测基于适应性和进化关系的谱系。研究人员将该方法应用于一系列病毒和细菌（如 SARS-CoV-2、H3N2 流感、百日咳博德特菌和结核分枝杆菌），包括研究充分和研究不足的健康威胁，证明 phylowave 能够恢复每种病原体的主要已知循环谱系，并检测到与适应性变化相关的特定氨基酸变化。此外，phylowave 还识别出先前未检测到的适应性增强的谱系，如三种共同循环的百日咳博德特菌谱系。该方法对不均匀和有限的观察具有鲁棒性，为实时监测病原体进化以支持公共卫生行动和探索病原体适应性的基本驱动因素提供了一条途径。

总之，该方法可以在系统发育树中跟踪病原体种群组成的变化，即使在序列的可用性存在严重偏差的情况下也能实现。在广泛的病原体中，研究已证明 phylowave 可以恢复每种病原体的主要已知循环谱系，并识别以前未知的、适应性发生重大变化的谱系。phylowave 还可量化每个谱系的相对适应性，并识别与新的、更合适的谱系出现相关的遗传变化。这种方法可能对公共卫生监测产生重要影响。

资料来源：https://www.nature.com/articles/s41586-024-08309-9

2.3 Nature 研究提出 SARS-CoV-2 动态免疫进化模型

2025 年 1 月 29 日，柏林自由大学 Max von Kleist 团队在 *Nature* 发表题为“SARS-CoV-2 evolution on a dynamic immune landscape”的研究论文，提出了一种全面的机制模型，为理解 SARS-CoV-2 的进化、变异株动态以及群体免疫的作用提供了关键见解。

该研究旨在了解 SARS-CoV-2 如何在由当地感染史塑造的动态免疫环境中进化。研究团队假设，特定变异株的易感

个体相对数量可以预测病毒随时间推移的相对适应性和进化情况。为了验证这一点，他们将深度突变扫描（DMS）数据、抗体药代动力学数据和区域基因组监测数据整合到一个模型中。研究团队利用 DMS 数据计算了不同病毒变异株间的交叉中和谱。通过处理原始 DMS 数据，他们得出了交叉中和的“抗性倍数”，这一指标表明相较于诱导抗体的谱系，中和突变病毒需要多多少抗体。这些抗性倍数由针对每个抗原表位类别和变异株对计算得出，从而对变异株之间的抗原关系有了详细的了解。

该模型还纳入了抗体药代动力学，以确定中和抗体预防感染的能力。抗原暴露后，中和抗体水平会随时间上升和下降。通过参数化药代动力学模型，研究团队可以估计在不同时间点中和不同变异株的概率。他们估计了暴露于武汉-胡 1 株抗原后中和德尔塔变异株的概率，发现该概率会随时间下降，这取决于个体的抗体药代动力学情况。对奥密克戎 BA.1 变异株也进行了类似预测，结果与加强疫苗的疗效数据高度吻合。

研究团队将该模型应用于德国，整合了该国的病毒基因组监测数据。他们重建了感染时间线，并根据谱系频率估计了特定变异株的感染时间线。将这些信息纳入基于 DMS 得出的交叉中和及免疫衰退模型中，他们重建了德国的免疫环

境。该模型准确预测了历史变异株的动态变化，如各种奥密克戎亚谱系的转折点。它还成功预测了未来变异株的动态，2023 年新兴变异株的准确预测就证明了这一点。

该模型进一步应用于另外 11 个国家，包括澳大利亚、巴西和美国等。通过使用当地基因组监测数据，研究团队能够计算出随时间变化的区域免疫环境，并预测每个谱系的相对适应性。该模型以 0.92 的平均准确率准确预测了一个谱系在不同国家是会增加还是减少。它还解释了为什么某些谱系在一些国家流行，而在其他国家却不然。如 BA.2.12.1 在美国占主导地位，但在德国或日本却并非如此，这是由于先前感染浪潮造成的预先存在的免疫环境差异。

总之，这项研究的模型为理解 SARS-CoV-2 的进化和变异株动态提供了强大的工具，突出了群体免疫在推动病毒进化中的关键作用。通过准确预测变异株的适应性和动态变化，该模型可用于对变异株进行风险评估，为疫苗设计提供了有价值的信息，有可能指导开发能更好针对新兴变异株的疫苗。然而，该模型也存在局限性，如需要基因组监测数据，并且在构建过程中做了一些假设。尽管存在这些限制，这项研究在理解 SARS-CoV-2 与免疫系统之间复杂的相互作用方面迈出了重要一步，并且有可能为未来应对持续大流行的公共卫生策略提供参考。

资料来源：https://www.nature.com/articles/s41586-024-08477-8

2.4 中国学者发现广谱中和抗体 CR9 可抗新冠奥密克戎 BA.1、BA.2、BA.2.12.1、BA.4 和 BA.5

2025 年 1 月 13 日，中国医学科学院和北京协和医学院金奇团队、中国科学院大学王祥喜团队联合中国医学科学院医学实验动物研究所鲍琳琳团队在 *Signal Transduction and Targeted Therapy* 发表题为“A broadly neutralizing antibody against the SARS-CoV-2 Omicron sub-variants BA.1, BA.2, BA.2.12.1, BA.4, and BA.5”的研究论文，对一种全人源单克隆抗体 CR9 进行特性分析，并探讨了其潜在治疗应用，该抗体对上述亚变异株展现出强大的中和活性。这项研究对于理解 SARS-CoV-2 不断演变的态势以及开发有效的治疗策略至关重要。

研究团队从 SARS-CoV-2 感染中康复的个体的 Fab 抗体噬菌体文库中获得中和性单克隆抗体 CR9。通过细致筛选，CR9 被确定为针对奥密克戎变异株具有显著反应性的有力

候选抗体。研究表明，CR9 在体外能有效抑制奥密克戎病毒的复制，显示出其作为治疗剂的潜力。亲和力测定结果显示，CR9 对多种奥密克戎亚变异株具有高结合亲和力，解离常数数值表明它与刺突蛋白的受体结合结构域（RBD）有强烈相互作用。这一特性至关重要，因为 RBD 是中和抗体的主要靶点，在病毒感染宿主细胞的过程中发挥关键作用。

除了体外分析，该研究还利用小鼠模型探究了 CR9 在体内的预防和治疗效果。在小鼠感染奥密克戎亚变异株 BA.2.12.1 和 BA.5 之前或之后给予 CR9。结果显示，预防性给予 CR9 时，它能显著抵御病毒复制；感染后给药也表现出治疗效果。值得注意的是，接受 CR9 治疗的小鼠肺部病毒载量降低，表明该抗体能够减轻感染的严重程度。这些发现凸显了 CR9 作为高风险暴露个体辅助治疗手段的潜力，特别是奥密克戎变异株带来的挑战。

为进一步阐明 CR9 中和活性的机制，研究团队运用冷冻电镜（cryo-EM）技术观察 CR9 与 BA.5 变异株间的结构相互作用。高分辨率结构分析显示，CR9 结合到 RBD 的顶端区域，部分与受体结合基序（RBM）重叠。这种相互作用通过广泛的疏水和亲水相互作用实现，多个氢键和较大的埋藏表面积促进了二者结合。

此外，该研究强调了靶向病毒内保守表位的重要性，这

些表位发生突变的可能性较小。通过聚焦这些区域，科研人员能够开发即使在病毒进化过程中仍保持有效性的治疗策略。CR9 与 RBD 结合的结构分析为识别其他潜在治疗性抗体以及理解它们的作用机制提供了宝贵框架。

综上所述，关于针对 SARS-CoV-2 奥密克戎亚变异株的广泛中和抗体 CR9 的研究，代表了免疫学和病毒学领域的一项重大进展。对 CR9 的特性分析，以及其在动物模型中已证实的预防和治疗效果，为新冠的有效治疗方案带来了希望。在不断变化的病毒形势下，对像 CR9 这样的单克隆抗体的持续探索，对于实现制定灵活且适应性强的传染病防控策略这一公共卫生目标至关重要。

资料来源：https://www.nature.com/articles/s41392-024-02114-6

2.5 中国学者揭示 SARS-CoV-2 T 细胞表位的免疫逃逸现象及相关的分子机制

2025 年 1 月 28 日，中国疾控中心病毒病预防控制所刘军/赵迎泽团队联合中国科学院微生物研究所高福院士团队、

北京地坛医院宋蕊团队以及石家庄第五医院周吉坤团队在 *Nature Immunology* 发表题为“T cell immunity evasion by SARS-CoV-2 JN.1 escapees targeting two cytotoxic T cell epitope hotspots”的研究论文。本研究首次揭示了在特定人类白细胞抗原（HLA）限制下，SARS-CoV-2 T 细胞表位的免疫逃逸现象及其背后的分子机制。同时，研究提出 T 细胞介导的免疫压力可能是 SARS-CoV-2 进化的重要驱动力之一，这一发现为深入理解病毒变异规律和免疫逃逸策略提供了新视角，并为设计更有效的疫苗和免疫干预手段奠定了重要基础。

作为 SARS-CoV-2 的重要变体，当前正在流行的 BA.2.86 及其亚变体 JN.1 对免疫防御构成了新的挑战。基于 BA.2.86 和 JN.1 较既往流行毒株的 31 个新增特征性突变位点，研究团队设计并合成了覆盖刺突蛋白（S）、膜蛋白（M）、核衣壳蛋白（N）及开放阅读框（ORF1ab）蛋白的长肽与 HLA I 类表位。通过高灵敏度的 T 细胞检测方法，研究团队全面评估了这些突变在特定 HLA 限制下的免疫逃逸现象。

此外，研究团队分析了不同 SARS-CoV-2 毒株感染康复人群对不同变体刺突蛋白 S1 肽库的 T 细胞反应，首次证实特定 HLA-A24 人群与 T 细胞免疫逃逸之间存在关联，并确定了两个免疫表位热点区域。这表明 BA.2.86 和 JN.1 的特定

突变显著降低了 HLA-A24 人群的 T 细胞免疫反应，凸显其在免疫逃逸中的作用。

为进一步揭示 T 细胞免疫免疫逃逸的分子机制，研究团队聚焦于免疫显性优势表位 HLA-A*2402–$S_{448-456}$ 不同变体的 T 细胞交叉免疫反应和免疫逃逸特征，通过 TCR 体外验证和结构学分析发现，Delta/BA.5.2 的 L452R 突变和 JN.1 的 N450D/L452W/L455S 复合突变通过改变多肽的疏水性及影响 T 细胞受体识别，从而诱导显著的 T 细胞免疫逃逸，而发生在 BA.2.86 的 N450D/L452W 突变仍然能够保留大部分的交叉免疫。同时，研究还发现 N 蛋白上高度保守区域的 Q229 位点首次在 BA.2.86 和 JN.1 中发生了突变，该突变影响 HLA-A2 人群的 T 细胞识别，进一步验证了其在免疫逃逸中的潜在作用。

综上所述，本研究系统性揭示了 HLA 限制性表位在 T 细胞免疫逃逸中的作用机制，为其他病原体的免疫逃逸研究提供了新思路，也为疫苗和免疫疗法的设计提供了重要理论依据。

资料来源：https://www.nature.com/articles/s41590-024-02051-0

2.6 中国学者揭示肺部新冠特异性 T 细胞的活化特征与保护作用

2025 年 1 月 28 日，广州医科大学第一附属医院赵金存/肇静娴/钟南山/徐永昊/陈小波团队在 *Nature Immunology* 发表题为“Robust mucosal SARS-CoV-2-specific T cells effectively combat COVID-19 and establish polyfunctional resident memory in patient lungs”的研究论文，揭示了肺部特异性 T 细胞在新冠感染中的重要作用，为疫苗研发和疾病控制提供了新的思路。

本研究共纳入 159 例 COVID-19 患者，收集到 122 份支气管肺泡灌洗液（BALF）样本和 280 份血液样本，其中包括来自 24 名患者的 27 对 BALF 和血液样本。通过单细胞转录组测序（scRNA-seq）、单细胞 T 细胞受体（TCR）测序和高维流式细胞术等技术，对肺气道与外周的 SARS-CoV-2 特异性 T 细胞进行了全面分析。

研究发现，新冠感染在患者 BALF 中强烈诱导产生 SARS-CoV-2 特异性 T 细胞。这些 T 细胞与病毒载量降低、系统炎症减轻、以及呼吸功能改善密切相关，表明呼吸道黏膜 T 细胞在控制病毒复制、减轻 COVID-19 严重程度方面发挥着重要作用。借助配对的 BALF 与 PBMC 样本的直接比

较，研究发现与外周相比，肺气道中 SARS-CoV-2 特异性 T 细胞表现出更强的激活、增殖和多细胞因子产生能力。它们还具有独特的糖酵解为主的代谢特征，而糖酵解能够为激活的 T 细胞的效应功能提供支持。这种代谢重编程可能为这些 T 细胞在气道中增强的增殖和细胞毒性活动提供所需能量。进一步的转录分析揭示了病毒特异性 T 细胞在肺气道相较于外周 T，其与干扰素应答、T 细胞激活、炎症、组织迁移、增殖和代谢相关的通路显著富集，与激活、增殖、存活、细胞因子产生、细胞毒性、组织驻留和抗铁死亡相关的基因也在 BALF 中表达更高。

病毒清除后，肺气道中的病毒特异性 T 细胞维持着多功能组织驻留记忆表型。具体表现为 *CXCR3*$^+$CD4$^+$ T$_{EM}$ 细胞和 *ITGA1*$^+$CD8$^+$ T$_{EM}$/T$_{RM}$ 细胞增多，而增殖性 T 细胞减少。拟时序轨迹分析也表明，BALF 中特异性 CD4$^+$和 CD8$^+$ T 细胞最终形成组织驻留记忆细胞。这些记忆细胞可能在再次感染时迅速作出反应，为抵抗 SARS-CoV-2 提供长期保护。

值得注意的是，该研究发现，肌肉注射疫苗似乎无法在肺部建立强大的 T 细胞免疫。接种疫苗和未接种疫苗的个体，其感染后 BALF 中特异性 T 细胞的频率和动力学没有显著差异。这突出了当前疫苗接种策略的关键缺陷，强调了开发能够在呼吸道诱导局部免疫的黏膜疫苗的必要性。

总之，这项研究全面揭示了肺气道黏膜 SARS-CoV-2 特异性 T 细胞在 COVID-19 中的作用。这些 T 细胞表现出更强的激活、增殖和存活能力，在病毒清除和症状缓解中发挥着关键作用。感染后持久的组织驻留记忆细胞群的建立，进一步凸显了它们在长期保护中的重要性。然而，该研究也存在局限性，如某些检测可用的细胞数量有限、部分分析的样本量受限等。未来需要更大规模的队列研究和更广泛的纵向采样，以全面阐明 COVID-19 中感染区域和全身 T 细胞反应的动态变化。总体而言，这些发现对疫苗开发和传染病防控具有重要意义，有望为开发更有效的黏膜疫苗以对抗 COVID-19 及其他呼吸道感染奠定基础。

资料来源：https://www.nature.com/articles/s41590-024-02072-9

2.7 中国学者开展新型抗流感药物玛舒拉沙韦临床试验

2025 年 1 月 7 日，中日友好医院曹彬团队在 *Nature Medicine* 发表题为“Single-dose suraxavir marboxil for acute uncomplicated influenza in adults and adolescents: a multicenter, randomized, double-blind, placebo-controlled phase 3 trial”的研

究论文。本研究通过随机双盲对照试验的设计证明了玛舒拉沙韦在改善流感症状和清除病毒的有效性和安全性，同时发现耐药率低是其重要特点。这为抗流感药物的选择提供了更多方案。

玛舒拉沙韦（GP681）是一种新型 PA 抑制剂，在体外对甲型和乙型流感表现出抗病毒活性，在前期研究中显示出良好的耐受性和半衰期长的药代动力学特性。在动物研究中发现靶器官肺的浓度明显高于血液中的浓度，提示该药物可能克服该靶点耐药率高的问题。研究团队在 III 期临床试验中，一方面证明玛舒拉沙韦治疗急性单纯性流感的安全性和有效性；另一方面采用 2:1 随机增加玛舒拉沙韦组的样本量，对合格样本进行病毒测序和体外培养确证耐药率低的猜想。

本研究在我国多家中心开展，采用分层随机、双盲、安慰剂平行对照设计，纳入 80%的成年人和 20%的儿童青少年，按 2:1 比例分配到玛舒拉沙韦组和安慰剂组。

从 2022 年 7 月 28 日至 2023 年 10 月 31 日，591 名患者接受了随机化，588 名患者被纳入意向性治疗（ITT）人群，但有 61 名患者通过反转录 PCR 检测流感病毒呈阴性，因此被排除在外，主要分析其余 527 名患者（352 人接受玛舒拉沙韦 40 mg 治疗，175 人接受安慰剂治疗），甲型流感是主要病毒类型（98.5%）。在 ITT 感染人群中，玛舒拉沙韦组的

流感症状缓解时间中位数显著短于安慰剂组（42.0 小时 vs. 63.0 小时）。在敏感性分析中主要终点结果保持稳定，并在亚组分析中观察到了玛舒拉沙韦的类似结果。此外，与服用安慰剂的患者相比，服用玛舒拉沙韦组的患者退热的中位时间显著缩短（19.7 小时 vs. 28.3 小时）。在病毒清除上，与安慰剂相比，玛舒拉沙韦在用药后第 1 天的病毒载量从基线下降的速度更快，玛舒拉沙韦组病毒载量的平均变化为-2.2±1.3 log10 copies/ml，安慰剂组为-1.3±1.7 log10 copies/ml。

研究中未发生导致死亡的严重不良事件。玛舒拉沙韦组和安慰剂组的不良事件的发生率（43.8% vs. 40.4%）以及药物相关的不良事件的发生率（28.4% vs. 23.3%）类似，大多数不良事件为轻度至中度，无需对症治疗即可缓解。以上说明该药物安全性良好。玛舒拉沙韦组仅有 3 名参与者在用药第 5 天时出现耐药相关的 I38T 氨基酸替换，H1N1pdm 和 H3N2 亚型的发生率分别为 0.7%和 0.9%，乙型流感组和安慰剂组未发生突变。耐药表型结果与测序结果一致。同靶点的玛巴洛沙韦的耐药率高达 9.7%。

资料来源：https://www.nature.com/articles/s41591-024-03419-3

2.8 国家传染病医学中心团队开展抗流感新药 ZX-7101A II/III 期临床研究

近日，国家传染病医学中心/复旦大学附属华山医院张文宏团队在 *Clinical Microbiology and Infection* 发表题为“Efficacy and safety of ZX-7101A, an inhibitor of influenza cap dependent endonuclease, in adults with uncomplicated influenza: a randomized, double-blind, placebo-controlled phase 2/3 trial”的研究论文。本研究通过随机双盲安慰剂对照试验评价 ZX-7101A 作为新型流感病毒帽依赖性内切酶抑制剂，在治疗单纯性成人流感中的有效性和安全性，并探索其耐药率。

该研究是一项多中心、随机、双盲、安慰剂对照的 II/III 期临床研究，以此评估 ZX-7101A 片对比安慰剂在成人无并发症单纯性流感受试者中的有效性和安全性。研究共分为两个阶段，II 期剂量探索阶段和 III 期疗效确证阶段，采用操作无缝适应性设计。2023 年 2 月至 5 月，该研究面向 18~64 岁单纯性流感患者展开招募，随机纳入 723 名受试者，经 RT-PCR 确诊，684 例为流感患者，纳入 ITTI 人群。其中，甲型流感病毒感染率 99.4%，H1N1 亚型占 54.8%，H3N2 占 43.6%。

在 ITTI 人群中，ZX-7101A 40 mg、80 mg 组及安慰剂组流感症状中位缓解时间分别为 48.4h、39.4h 和 62.9h。与安慰

剂组相比，ZX-7101A 两剂量组的所有流感症状缓解时间均显著缩短，且在体重≥80 kg 和<80kg 亚组患者中，症状缓解时间无明显差异，无需根据体重调整剂量。结果表明 ZX-7101A 能显著加快流感症状缓解，两剂量组较安慰剂组，能让受试者更早达到症状缓解标准。ZX-7101A 40 mg 组、80 mg 组的流感病毒 RNA 转阴时间分别为 43.2h 和 41.4h，显著短于安慰剂组的 90.78h。同样，与安慰剂组相比，ZX-7101A 组病毒滴度中位检测时间显著缩短，且在治疗后 24h、48h 和 96h，能检测到流感病毒 RNA 或病毒滴度的患者比例，也显著低于安慰剂组。

在本项研究中，未发生导致死亡的不良事件。ZX-7101A 40mg 组、80mg 组不良事件发生率分别为 41.8%、44.2%，在数值上均低于安慰剂组的 53.8%。相比药物相关不良事件发生率，ZX-7101A 40mg 组为 7.1%，80mg 组为 9.2%，与安慰剂组的 5.6%相近。治疗过程中，最常见的与治疗相关的不良反应为中性粒细胞计数和白细胞减少。综合上述研究结果，可表明 ZX-7101A 具有良好的安全性。

资料来源：https://doi.org/10.1016/j.cmi.2024.10.020

2.9 美国学者探究 2023-2024 年美国流感季节中流感疫苗对门诊患者的有效性

2025 年 1 月 6 日，美国疾病控制与预防中心流感部 Jessie R Chung/Brendan Flannery 团队在 *Clinical Infectious Diseases* 发表题为“Influenza vaccine effectiveness against medically attended outpatients illness, United States, 2023–2024 season”的研究论文，旨在估计该季节流感疫苗对轻度至中度医疗就诊的流感疾病的有效性。基于对亚利桑那州、密歇根州、密苏里州、俄亥俄州、宾夕法尼亚州、得克萨斯州和华盛顿州这七个州中年龄在 8 个月及以上且患有急性呼吸道疾病的门诊患者的观察结果，研究人员采用聚合酶链式反应检测法来确定流感病毒阳性情况以及引发感染的病毒株类型。

研究结果显示，在 6629 名参与者中，1780 人（27%）检测出流感阳性，其中 806 人为 A(H1N1)pdm09，567 人为 B/Victoria，328 人为 A(H3N2)。总体而言，流感疫苗的有效性为 44%，其中对 A(H1N1)pdm09 的有效性为 29%，对 B/Victoria 的有效性为 74%，对 A(H3N2)的有效性为 30%。值得注意的是，疫苗对 A(H1N1)pdm09 的保护效果在不同遗传亚型之间存在差异，对主导的 2a.1 亚型的保护效果较低，而对 2a 亚型的保护效果较高。此外，疫苗对 50-64 岁成人的

保护效果不明显，显示出这一年龄段对流感疫苗的反应较弱。研究还发现，疫苗接种后 14-59 天内的保护效果最佳，但在所有年龄组中，疫苗接种后超过 120 天的保护效果仍然显著。

总体而言，这项研究提供了关于流感疫苗在当前流感季节中的有效性数据，强调了持续监测和改进疫苗成分的重要性，以更好地应对不断变化的流感病毒株。研究结果表明 2023-2024 年流感疫苗在美国对预防流感疾病具有显著效果，特别是在儿童和青少年中。研究强调了持续监测流感疫苗有效性的重要性，以改进未来的疫苗成分。

资料来源：https://doi.org/10.1093/cid/ciae658

2.10 国内外学者合作发现玛巴洛沙韦可缩短流感高危患者症状持续时间及降低住院风险

2025 年 1 月 13 日，加拿大麦克马斯特大学郝秋奎团队联合山东大学皋雅团队在 *JAMA Internal Medicine* 发表题为 “Antiviral Medications for Treatment of Nonsevere Influenza: A Systematic Review and Network Meta-Analysis”的研究论文。研究结果表明，玛巴洛沙韦（baloxavir，商品名速福达）不仅能缩短症状持续时间，还可能降低住院风险，并且不会增加

不良事件的风险。

该研究共纳入 73 项试验的 34332 例患者进行系统回顾和网络荟萃分析。与标准治疗或安慰剂治疗相比，所有抗病毒药物对低风险患者和高风险患者的死亡率影响很小或没有影响。从降低流感患者需要住院的可能性来看，奥司他韦的作用很小或没有作用，玛巴洛沙韦可减少住院风险，所有其他抗病毒药对减少流感患者住院的作用可能很小或不确定。从缓解流感症状的时间来看，玛巴洛沙韦可缩短流感症状持续时间，乌米诺韦也可缩短症状持续时间，奥司他韦对流感症状持续时间没有重要影响。从与治疗相关的不良事件来看，玛巴洛沙韦很少或没有不良事件；奥司他韦可能会增加不良事件。

该系统综述和荟萃分析发现，玛巴洛沙韦可降低流感高危患者需要住院的风险，并可缩短流感症状持续时间，而不会增加非重症流感患者治疗相关的不良事件。其他所有抗病毒药物对流感患者的作用很小或没有作用，或作用不确定。

资料来源：

https://jamanetwork.com/journals/jamainternalmedicine/fullarticle/2829156

2.11 中国学者建立蛋白降解靶向 PROTAR 流感疫苗库

2025 年 1 月 15 日，中国科学院深圳先进技术研究院合成生物学研究所司龙龙团队在 *Nature Microbiology* 发表题为“Proteolysis-targeting influenza vaccine strains induce broad-spectrum immunity and in vivo protection”的研究论文。该团队以流感病毒为模型，利用宿主细胞泛素-蛋白酶体系统中 E3 泛素连接酶的多样性，构建了多种蛋白降解靶向（Proteolysis-Targeting，PROTAR）减毒活疫苗，拓展了 PROTAR 流感减毒活疫苗的多样性；并在细胞、动物、人类器官芯片模型中，系统阐释了多种 PROTAR 疫苗株的安全性、免疫效果、免疫特征。

研究团队基于其 2022 年提出的蛋白降解靶向（PROTAR）减毒活疫苗技术，建立了 PROTAR 疫苗库，拓展了 PROTAR 疫苗多样性。PROTAR 疫苗技术的设计原理是：利用宿主细胞中的蛋白质降解机器“泛素-蛋白酶体系统”，设计可条件性调控病毒蛋白稳定与降解的元件 PTD，引入病毒蛋白两端，使得相应的病毒蛋白在正常细胞中被泛素-蛋白酶体系统识别而降解，导致病毒复制能力减弱，而成为潜在疫苗。而在疫苗制备细胞中，病毒蛋白降解诱导元件会被选择性移除，使得病毒蛋白得以保留，因此 PROTAR 疫苗可以在疫苗制备

细胞中高效复制而大量制备。在 PROTAR 疫苗设计中，决定病毒蛋白特异性降解的是 PTD 和其对应的 E3 泛素连接酶。目前在真核细胞中，被鉴定出来的 E3 泛素连接酶已超过 600 种，为 PROTAR 疫苗的多样性设计提供了生物学基础。

研究团队以流感病毒为模型，利用 E3 泛素连接酶的多样性，设计构建了 22 类 PROTAR 疫苗株。实验结果显示，这些 PROTAR 疫苗株具有不同的制备效率和减毒水平。进一步，该团队使用多种实验技术对 22 类 PROTAR 疫苗株进行减毒机制探索，确证了其依赖于 E3 泛素连接酶-蛋白酶体的减毒机制。

研究团队选择其中的 6 株 PROTAR 疫苗株作为代表，进行了动物模型中的安全性评价。当使用 105 TCID50 剂量的野生型病毒感染 C57BL/6J 小鼠后，小鼠体重显著下降，并在感染后的 9 天内死亡；而接种相同剂量的 PROTAR 疫苗株的小鼠未出现任何体重下降或其他疾病症状。此外，野生型病毒感染三天后，在小鼠肺组织中可以检测到高滴度的病毒，而接种相同剂量的 PROTAR 疫苗株的小鼠肺组织中的病毒滴度在检测限以下。这些结果说明，PROTAR 疫苗株在小鼠体内复制能力显著下降，具有良好的安全性。

研究团队对 PROTAR 疫苗在小鼠体内诱导的免疫应答进行了系统评价。结果表明，PROTAR 疫苗在小鼠体内能够

诱导强而广的免疫应答，包括体液免疫、肺黏膜免疫、细胞免疫应答。针对 B 细胞应答的深度分析表明，PROTAR 疫苗可以诱导流感特异性 B 细胞反应，包括生发中心 B 细胞、记忆 B 细胞、血浆 B 细胞反应。此外，研究结果显示，不同 PROTAR 疫苗株诱导的免疫应答强度、免疫细胞分化发育存在差异，说明 PROTAR 疫苗株的免疫原性与 E3 泛素连接酶、PTD 的种类存在一定程度的相关性。该团队进一步在动物（小鼠、雪貂）模型中评价 PROTAR 疫苗株的免疫保护效果。结果表明，PROTAR 疫苗候选株可提供交叉免疫保护，有效预防同源病毒和异源病毒的感染。鉴于老年人是流感感染的高风险群体，该团队评价了 PROTAR 疫苗在老龄鼠中的免疫效果。结果显示，PROTAR 疫苗在老龄鼠中同样诱导了广泛而有效的免疫应答，并且对野生病毒感染具有高效保护作用。

综上，该研究利用 E3 泛素连接酶的多样性，通过大量设计构建 PROTAR 疫苗株，拓展并展示了 PROTAR 疫苗的多样性，系统研究了 PROTAR 疫苗的安全性、免疫原性、免疫保护效果，为开发更优的、具有临床转化潜力的 PROTAR 疫苗候选株奠定基础，有望促进 PROTAR 疫苗技术的推广应用和临床转化。

资料来源：https://www.nature.com/articles/s41564-024-01908-2

2.12 中国学者提出第二代蛋白降解靶向活疫苗技术

2205 年 1 月 15 日，中国科学院深圳先进技术研究院合成生物学研究所司龙龙团队在 *Nature Chemical Biology* 发表题为“PROTAR Vaccine 2.0 generates influenza vaccines by degrading multiple viral proteins”的研究论文。该研究以流感病毒为研究对象，在该团队于 2022 年提出的第一代 PROTAR 疫苗技术的基础上，进行了优化升级，拓展了技术灵活性和通用性，提出了第二代 PROTAR 疫苗技术（PROTAR 疫苗 2.0）。PROTAR 疫苗 2.0 利用宿主细胞的泛素-蛋白酶体系统，通过操控病毒多个蛋白的稳定与降解，将野生病毒减毒成为活疫苗。

研究团队将能被 VHL E3 泛素连接酶识别的蛋白降解靶向元件 PTD1 和能被 β-TrCP E3 泛素连接酶识别的蛋白降解靶向元件 PTD2，分别引入至流感病毒 8 种不同蛋白的不同位点，构建了多个含有 PTD1 或者 PTD2 的 PROTAR 2.0 病

毒株。研究结果证明，被 PTD1 或者 PTD2 标记的病毒蛋白会被宿主细胞中的泛素-蛋白酶体系统识别而降解，从而实现 PROTAR 2.0 病毒减毒。为了提高安全性，该团队将 PTD1 和 PTD2 进行组合，装载至一个病毒颗粒中，构建了装载双 PTD 的组合毒株，包括装载两个 PTD1 组合的毒株 $PROTAR^{VHL/VHL}$、装载两个 PTD2 组合的毒株 $PROTAR^{\beta\text{-}TrCP/\beta\text{-}TrCP}$、装载一个 PTD1 和一个 PTD2 组合的毒株 $PROTAR^{VHL/\beta\text{-}TrCP}$。结果表明，与装载单个 PTD 的毒株相比，这些组合毒株的安全性显著提高。

研究团队在动物模型中，对 PROTAR 2.0 疫苗候选株进行了安全性评价。与野生型（WT）流感病毒相比，相同剂量的 PROTAR 2.0 疫苗候选株（$PROTAR^{VHL/VHL}$、$PROTAR^{\beta\text{-}TrCP/\beta\text{-}TrCP}$、$PROTAR^{VHL/\beta\text{-}TrCP}$）均未引起小鼠死亡、体重减轻或任何其他疾病症状，说明了 PROTAR 2.0 毒株在小鼠模型中的安全性。他们对 PROTAR 2.0 疫苗在小鼠体内引发的免疫反应进行了评价。结果表明，PROTAR 2.0 疫苗能够诱导强而广的免疫应答，包括体液免疫、肺黏膜免疫、细胞免疫应答。PROTAR 2.0 疫苗候选株可提供交叉免疫保护，有效预防同源病毒 WSN 和异源病毒 H3N2 的感染。PROTAR 2.0 疫苗的免疫保护功效，在雪貂模型中得到了验证。

此外，该研究证明了 PROTAR 2.0 疫苗技术具有通用性，

不仅适用于甲型流感病毒的 WSN 毒株、PR8 毒株，还适用于乙型流感病毒。与基于甲型流感病毒的 PROTAR 2.0 疫苗的研究结果一致，基于乙型流感病毒的 PROTAR 2.0 疫苗候选株也可以诱导强而广的体液免疫应答、肺黏膜免疫应答、T 细胞免疫应答，并对野生型 B 型流感病毒感染提供高效预防效果。

资料来源：https://www.nature.com/articles/s41589-024-01813-z

2.13 美国学者设计广谱交叉免疫的镶嵌纳米颗粒疫苗

2025 年 1 月 23 日，麻省理工学院 Arup K. Chakraborty 团队联合加州理工学院 Pamela J. Bjorkma 团队在 *Cell* 发表题为 “Designed mosaic nanoparticles enhance cross-reactive immune responses in mice”的研究论文，采用计算方法设计了展示 sarbecovirus 受体结合域（RBD）的镶嵌纳米颗粒疫苗，旨在针对多种病毒毒株产生交叉反应免疫应答。

该研究首先设计了两组 RBD。第一组包含相对于 WA1 株有 6 个突变的 SARS-CoV-2 RBD。这些突变经过精心挑选，

旨在消除与 1 类和 2 类 RBD 表位的抗体结合（这些表位变异性较高），同时保留与靶向保守表位的 3 类和 4 类抗体的结合能力。第二组则涉及选择 7 种天然 sarbecovirus RBD。这些 RBD 的选择基于其选择性消除 1 类和 2 类抗体结合的能力以及高度的序列多样性。

在对 RBD 进行设计，并针对表达、溶解性和抗体结合能力进行筛选后，作者构建了多种镶嵌 RBD 纳米颗粒。其中包括展示两种不同 RBD 的 mosaic-2COMs、展示五种 RBD 的 mosaic-5COM 以及展示七种 RBD 的 mosaic-7COM。这些纳米颗粒与先前研究的 mosaic-8b 纳米颗粒进行了比较。

在未免疫小鼠中，用设计的 RBD 纳米颗粒进行免疫产生了有前景的结果。Mosaic-7COM 引发了针对所有评估 RBD（包括来自人畜共患 sarbecovirus 的 RBD）的最高结合滴度。尽管在某些情况下，评估的假病毒的平均中和滴度在各组之间没有显著差异，但 mosaic-7COM 对某些毒株（如 XBB.1.5 和 Khosta-2）引发了显著更高的中和滴度。相比之下，mosaic-2COMs 和 mosaic-5COM 对某些 SARS-CoV-2 变异株引发的抗体效力高于 mosaic-7COM。然而，它们对人畜共患 sarbecovirus 的高结合滴度并未转化为高中和滴度，这表明诱导产生了非中和抗体。

研究团队进行深度突变扫描（DMS）以研究 mosaic-

7COM 引发的抗体所靶向的表位。结果表明，mosaic-7COM 引发的抗体识别 3 类和 4 类 RBD 表位。与 mosaic-8b 和同型 SARS-CoV-2 Beta 相比，mosaic-7COM 在 3 类和 4 类表位内的残基上显示出更高的逃逸值，且针对 2 类表位（如 484 位残基）的抗体更少。

研究团队还探究既往 COVID-19 疫苗接种对 mosaic-7COM 免疫应答的影响。在预接种疫苗的小鼠中，mosaic-7COM 免疫诱导产生了卓越的交叉反应抗体应答。它比二价 WA1/BA.5 mRNA-LNP 疫苗的第二剂更有效地提高了结合滴度，尤其是针对人畜共患 sarbecovirus。此外，在第 56 天，与其他免疫原相比，mosaic-7COM 对人畜共患 sarbecovirus 和 SARS-CoV-2 变异株均引发了更高的中和滴度。

总之，这项研究表明，通过计算设计的镶嵌 RBD 纳米颗粒能够有效地引发交叉反应免疫应答。特别是 mosaic-7COM，作为一种泛 sarbecovirus 疫苗展现出巨大潜力。它能引发靶向保守 RBD 表位的抗体，从而对人畜共患 sarbecovirus 和高度突变的奥密克戎变异株产生更高的结合和中和滴度。尽管该研究存在一些局限性，如计算设计中突变数量有限，以及无法评估更新的 SARS-CoV-2 变异株，但总体研究结果支持将计算方法整合到疫苗设计中。对 mosaic-7COM 及类似纳米颗粒进行进一步评估，对于应对 SARS-CoV-2 变异株的持续

威胁和潜在的人畜共患 sarbecovirus 跨物种传播至关重要。

资料来源：https://doi.org/10.1016/j.cell.2024.12.015

2.14 中国学者揭示牛传播 H5N1 禽流感病毒的跨种间传播机制

2025 年 1 月 22 日，中国科学院微生物研究所高福团队联合北京同仁医院/北京市眼科研究所王宁利团队以及北京地坛医院孙磊/宋豪团队在 *Cell* 发表题为“Receptor binding, structure, and tissue tropism of cattle-infecting H5N1 avian influenza virus hemagglutinin”的研究论文，该研究报道了牛感染 H5N1 禽流感病毒血凝素的受体结合、结构和组织嗜性，为这种新出现的 H5N1 病毒的组织嗜性和传播潜力提供了重要见解，特别是关于牛乳腺炎和人类结膜炎方面。

首先，研究团队探讨了牛感染 H5N1 的 HA 受体结合特异性和结构特征，在获得了高纯度和结构完整的蛋白后，他们进行了表面等离子体共振分析，以检测 HA 蛋白与典型禽类受体和人类受体类似物的结合亲和力。结果表明，该 HA

蛋白对禽类受体类似物表现出优先的结合亲和力；不过，在HA 蛋白浓度较高时，观察到其与人类受体类似物有轻微但可检测到的结合。

为了探究牛 H5N1 型流感的组织嗜性，研究人员使用可溶性重组 HA 蛋白对来自各种牛组织的石蜡包埋切片进行了免疫组织化学染色。结果发现，牛 H5N1 型 HA 与牛细支气管、肺、乳腺和结膜表现出强烈的结合，表明这种特定的牛H5N1 型 HA 在不同牛组织中表现出较强的结合能力。在对牛组织中的受体分布情况进行分析时，研究人员发现牛细支气管主要含有禽类受体，而肺和结膜组织主要含有禽类受体，仅有少量人类受体。值得注意的是，乳腺同时含有禽类和人类受体。

鉴于偶有牛源 H5N1 感染人类的报道，研究团队进一步探索了其与人类各种组织的结合特性。利用可溶性重组血凝素对来自不同人类组织的石蜡包埋切片进行了免疫组织化学染色，结果显示，牛源 H5N1 型 HA 能有效结合人类结膜、乳腺、气管、细支气管和肺，这种结合在结膜的复层柱状上皮、乳腺腺泡上皮、气管假复层纤毛柱状上皮、支气管上皮细胞和肺泡细胞中尤为明显。

最后，研究人员利用高分辨率冷冻电镜阐明了受体结合的结构基础。在与禽类受体类似物 LSTa 形成的 HA 复合物

结构中，LSTa 呈反式构象，与受体结合位点中的残基建立了稳固且广泛的相互作用。禽类特征残基 Q226 在与 LSTa 中的唾液酸结合时起关键作用，而亲水性糖苷氧暴露于亲水性残基 Q226，促使形成三个氢键，将 Q226 与唾液酸和半乳糖凝集素 2 连接起来，从而稳定 LSTa 的反式构象。相反，在牛源 H5N1 型 HA 与人受体类似物 LSTc 结合的结构中，LSTc 采取顺式构象，同时其受体结合位点区域明显变宽，表明其为增强与多种受体类型的结合发生了进化适应性改变。

总的来说，这些研究结果表明牛源 H5N1 不仅有可能感染人类乳腺组织，而且可能还会遵循在牛身上观察到的类似组织嗜性，这种组织特异性结合可能是在牛和人类身上所观察到的临床表现的基础，从而阐明了牛源 H5N1 病毒在跨宿主传播中的分子机制，同时也进一步强调了对这一新发病原体进行持续监测和深入研究的重要性和必要性。

资料来源：https://doi.org/10.1016/j.cell.2025.01.019

2.15 美国学者综述结核病巨噬细胞异质性

2025 年 1 月 7 日，康奈尔大学 David G. Russell 团队在 *Nature Reviews Immunology* 发表题为“How macrophage heterogeneity affects tuberculosis disease and therapy”的研究综述，阐明了巨噬细胞谱系的不同反应如何影响结核病的控制或进展，深入探讨了针对巨噬细胞表型重编程的疫苗开发策略，以及优化和设计新的化疗方法，以改善疾病控制并减少表型药物耐受性的出现。

结核分枝杆菌（*Mtb*）感染的结局差异很大，从感染被清除到发展为活动性疾病不等。结核病的特征性病变肉芽肿具有多种形态和不同的疾病结局。一些肉芽肿可以清除感染，而另一些则导致潜伏性结核或发展为活动性疾病，出现空洞和杆菌释放。肉芽肿形态与疾病进展之间的关系复杂，尚未完全明确。此外，潜伏性结核的患病率存在争议，对免疫控制和疫苗接种策略具有重要意义。

肺中包含两种主要的巨噬细胞群体：胚胎来源的肺泡巨噬细胞（AMs）和血液单核细胞来源的间质巨噬细胞（IMs）。AMs 在气道中丰富，具有维持稳态的功能，并且能够自我更新。AMs 表现出异质性，存在不同的亚群。IMs 位于间质区域，在感染时数量会增加。已鉴定出不同的 IM 亚群，具有

不同的功能和组织定位，为理解其对 *Mtb* 感染的反应提供了基础。

在感染早期，AMs 是最先接触 *Mtb* 的吞噬细胞。它们的反应复杂，一些研究表明存在细胞保护性的抗氧化程序，可能限制免疫反应并促进细菌存活，而其他研究则记录了炎症反应。单核细胞来源的巨噬细胞也发挥作用，调节其募集会影响感染控制。在感染确立后，对小鼠和非人灵长类动物（NHPs）的单细胞 RNA 测序分析揭示了肉芽肿内巨噬细胞的多样性，不同亚群与疾病状态和细菌控制相关。

巨噬细胞表现出代谢差异，AMs 更倾向于氧化磷酸化和脂肪酸氧化，而 IMs 具有更强的糖酵解活性。*Mtb* 依赖宿主来源的营养物质，巨噬细胞代谢影响细菌生长。靶向巨噬细胞代谢的化合物可以影响 *Mtb* 的适应性，突出了通过调节巨噬细胞代谢来控制感染的新治疗干预的潜力。

感染 *Mtb* 的巨噬细胞可发生凋亡或坏死。凋亡限制细菌生长，而坏死促进细菌传播。*Mtb* 菌株可以调控细胞死亡途径，近期研究表明巨噬细胞谱系之间细胞死亡途径的激活存在差异。铁死亡是一种细胞死亡形式，参与结核病进展，抑制铁死亡可降低细菌负荷。I 型干扰素信号与坏死性细胞死亡和对 *Mtb* 感染的易感性增加有关。

卡介苗（BCG）疫苗在成年人中的效果有限。然而，动

物模型中的新疫苗接种策略显示出前景。在 NHPs 中，静脉注射 BCG 疫苗可诱导保护性免疫反应，伴随 T 细胞和巨噬细胞的流入。在小鼠中，鼻内接种 BCG 疫苗与 $CD38^+$ AM 群体的扩增有关。“训练免疫”的概念可能起作用，尽管其在气道巨噬细胞中的机制尚不清楚，但理解通过疫苗接种调节巨噬细胞功能对于开发更有效的疫苗至关重要。

抗结核病药物在体内的疗效与体外不同，这是肉芽肿中的免疫环境等因素所致。宿主来源的应激诱导且与巨噬细胞表型相关的药物耐受性是有效化疗的主要障碍。与静息巨噬细胞相比，活化巨噬细胞中的 *Mtb* 对药物的敏感性降低。空间分析揭示了肉芽肿内药物敏感性的差异，核心区域更有利于细菌复制，可能对药物更敏感。改善治疗方案需要了解药物在异质环境中的疗效并调节巨噬细胞生理。

总之，巨噬细胞异质性对结核病的发病和治疗具有深远影响。理解不同的巨噬细胞群体及其对 *Mtb* 的反应，以及在疫苗接种和药物疗效中的作用，对于开发抗击结核病的创新策略至关重要。

资料来源：https://www.nature.com/articles/s41577-024-01124-3

2.16 中国学者综述 HPV 在癌症中的作用

2025 年 1 月 24 日，四川大学华西医院程平/赵宇/任建君团队在 *Signal Transduction and Targeted Therapy* 发表题为“Roles of human papillomavirus in cancers: oncogenic mechanisms and clinical use”的综述文章，全面探讨了高危型人乳头瘤病毒（hr-HPV）的致癌机制及其在临床上的多种应用，揭示当前抗击 HPV 相关恶性肿瘤取得的研究成果以及未来面临的挑战。

hr-HPV 的生命周期包含多个阶段，起始于通过微小擦伤或伤口进入上皮基底层。进入宿主细胞后，病毒基因组（一种环状双链 DNA）启动感染、复制和基因表达的复杂过程。持续性 hr-HPV 感染可导致病毒基因组整合到宿主基因组中，这是致癌过程中的关键步骤。这种整合主要发生在宿主 DNA 的脆弱位点，促进基因组不稳定性和克隆进化。

hr-HPV 编码的早期蛋白，特别是 E6 和 E7，是致癌的关键驱动因素。E6 通过泛素-蛋白酶体途径与肿瘤抑制蛋白 p53 结合并使其降解。这不仅破坏了正常的细胞周期调控，还抑制了细胞凋亡，使得受损细胞能够不受控制地增殖。E6 还激活多种信号通路，如 PI3K/Akt/mTOR 通路，该通路促进细胞生长和存活。此外，E6 增强了糖酵解和脂质合成，为癌细胞

增殖提供所需的能量和结构物质。

另一方面，E7 与视网膜母细胞瘤蛋白（pRb）结合，释放转录因子 E2F，促使细胞进入细胞周期的 S 期，导致细胞不受控制地增殖。E7 还与其他参与细胞周期调控的蛋白（如 p21 和 p27）相互作用，进一步推动细胞周期进展。此外，E6 和 E7 均通过干扰宿主免疫反应来促进免疫逃逸。它们抑制免疫细胞的激活，并下调主要组织相容性复合体（MHC）分子的表达，从而阻止免疫系统有效识别和清除受感染的细胞。

在临床领域，hr-HPV 已被应用于癌症管理的各个方面。在预防方面，基于源自 L1 蛋白的病毒样颗粒开发了预防性疫苗。这些疫苗刺激机体产生针对 HPV 的中和抗体，从而提供对感染的保护。全球已有多种预防性疫苗，如人乳头瘤病毒重组 4 价融合蛋白疫苗（Gardasil）、人乳头瘤病毒重组 2 价疫苗（Cervarix）和人乳头瘤病毒重组 9 价融合蛋白疫苗（Gardasil-9）投入使用，显著降低了 HPV 相关癌症的发病率。然而，仍然存在挑战，包括疫苗成本高昂，限制了其在低收入和中等收入国家（LMICs）的可及性，以及需要更有效的单剂量疫苗接种策略。

在筛查和诊断方面，HPV 检测已成为一项重要工具，特别是在宫颈癌筛查中。HPV 检测与细胞学检查相结合，提高了对癌前病变的检测能力，便于早期干预。此外，hr-HPV 血

清学检测在检测头颈部鳞状细胞癌（HNSCC）方面显示出前景，尽管尚未在临床上广泛应用。诸如 HPV 相关的 DNA 甲基化和循环中的 hr-HPV DNA 等生物标志物，正被用于探索预测癌症预后的潜力。

在治疗 HPV 相关癌症方面，已开发并测试了多种治疗性疫苗，包括载体疫苗、基于肽或蛋白质的疫苗、全细胞疫苗和核酸疫苗。虽然其中一些疫苗在临床前和临床试验中表现出疗效，但至今尚无一种获得正式批准。然而，治疗性疫苗与其他治疗方式（如放疗、化疗和免疫治疗）的联合应用，对于改善患者预后具有巨大潜力。

虽然在理解 hr-HPV 在癌症中的作用以及开发相关临床应用方面取得了显著进展，但仍存在一些挑战。提高疫苗的疗效和安全性至关重要，特别是对于治疗性疫苗。还需要开展研究，开发更易获得且价格合理的筛查和诊断方法，尤其是在低收入和中等收入国家。此外，探索创新的治疗策略，如基因编辑和靶向治疗，可能为 HPV 相关癌症患者带来新的希望。

总之，关于 hr-HPV 在癌症方面的研究已取得显著进展，但仍有许多工作有待完成。持续深入了解致癌机制、提高疫苗疗效以及开发新型治疗策略，对于减轻全球 HPV 相关癌症的负担和改善患者预后至关重要。

资料来源：https://www.nature.com/articles/s41392-024-02083-w

2.17 中国学者阐述乙肝病毒表面抗原二聚体的形成机制

2025 年 1 月 14 日，清华大学-北京大学生命科学联合中心陈雷团队在 *Cell Discovery* 发表题为“Structure of small HBV surface antigen reveals mechanism of dimer formation”的研究论文。该研究不仅解析了 22 nm 直径的 HBV 球状 SVP 的整体结构，还获得了 HBsAg 二聚体的高分辨结构，揭示了其亚基间的相互作用模式，并首次观察到胞浆环上的锌指结构。

研究团队利用哺乳动物表达系统异源表达 M-HBsAg，通过纯化获得自发组装的 SVP 颗粒，并进行冷冻电镜数据收集与处理，最终获得了非对称重构下分辨率为 4.7 Å 的整体电子密度图。分析显示，HBsAg 二聚体的进一步寡聚化具有 C3、C4 和 C2 对称性，形成伪正八面体的 SVP。通过进一步的数据分析使得 HBsAg 二聚体的结构分辨率提升至 3.60 Å，重新划分了跨膜区的螺旋结构，并揭示了两个亚基的相互作用，通过疏水相互作用和氢键形成稳固的二聚体结构。同时，胞

浆环首次展现出锌指结构域，功能实验表明该结构域对HBsAg的成熟具有重要作用。

综上所述，该研究从原子水平揭示了 HBsAg 二聚体的形成机制，为深入理解SVP的组装过程及其在乙型肝炎疫苗开发中的应用提供了重要参考。

资料来源：https://www.nature.com/articles/s41421-024-00768-8

2.18 德国学者发现 HIV 病毒的衣壳蛋白会破坏核孔结构

2025 年 1 月 17 日，马克斯·普朗克研究所 Martin Beck/Gerhard Hummer 团队联合海德堡大学 Hans-Georg Krausslich 团队在 *Cell* 发表题为“Passage of the HIV capsid cracks the nuclear pore”的研究论文。研究表明，HIV-1 衣壳并非被动地“通过”核孔，而是依靠自身的几何形状和力学特性，利用“裂开”核孔的方式实现跨膜运输。

研究团队在感染HIV-1的原代人巨噬细胞中，利用Cryo-ET 技术拍摄了细胞核孔的高分辨率三维图像，从接近自然状态下观察病毒衣壳如何接近、停留，并最终穿越核孔复合体（NPC）。通过对数百个核孔的拍摄，并结合模板匹配和

亚断层平均（STA）技术，研究人员构建了 NPC 的详细结构图。结果显示，与未感染的细胞相比，感染细胞的 NPC 呈现出明显的“裂开”状态，且这种裂开现象主要集中在 FG-Nups 区域，表现出局部的形状变形。进一步的观察表明，裂开的 NPC 与病毒衣壳密切接触，似乎是病毒衣壳穿越核孔的直接结果。

为了分析 HIV 衣壳施加的力如何导致 NPC 裂开，研究团队构建了一个分子动力学模拟模型，重新构建了 HIV 衣壳与 NPC 的相互作用过程。模拟结果表明，HIV 衣壳的锥形几何结构能够产生足够的径向压力，使 NPC 的某些关键区域发生形变，甚至短暂裂开。这一力学过程得到了 FG-Nups 柔性特性的支持，在压力作用下，FG-Nups 发生了重排，形成了一个“临时通道”，使衣壳能够顺利通过。

为了验证裂开现象的分子机制，研究人员通过 Western blot 和免疫荧光技术进一步分析了裂开 NPC 中 FG-Nups 的动态变化。结果表明，在 HIV 衣壳与 NPC 的相互作用过程中，FG-Nups 不仅表现出扩展状态，还显著增强了与衣壳的结合强度。这些变化为裂开现象的发生提供了分子基础，揭示了 FG-Nups 在 HIV 穿越核孔过程中的关键作用。

综上所述，研究结果表明，HIV 衣壳在穿越 NPC 时施加机械力，迫使 NPC 产生局部裂开，从而为病毒提供进入细胞

核的通道。FG-Nups 的柔性特性及其与衣壳的相互作用，使其成为裂开的主要响应区域。病毒衣壳通过调控 FG-Nups 的扩展与重排实现穿越。这一突破性发现颠覆了传统的 NPC 认知，并为抗病毒治疗提供了新的思路和方向。

资料来源：https://doi.org/10.1016/j.cell.2024.12.008

2.19 中国学者揭示 HIV 在抗逆转录疗法不同时期的前病毒整合

2025 年 1 月 10 日，深圳国家感染性疾病临床医学研究中心卢洪洲/何云/李倩团队在 *Signal Transduction and Targeted Therapy* 发表题为“Comparing acute versus AIDS ART initiation on HIV-1 integration sites and clonal expansion”的研究论文。该团队探讨了不同抗逆转录病毒治疗（ART）时机对艾滋病毒储存库、HIV 前病毒整合及对艾滋病功能性治愈的影响，为攻克艾滋病这一全球性健康挑战提供了新思路。

此次研究对 90 例艾滋病患者的 HIV 前病毒整合位点测序数据展开深入剖析，对比了不同的抗逆转录病毒治疗（ART）时机对 HIV 前病毒整合克隆形成产生的影响。研究发现，在

艾滋病（AIDS）阶段才启动 ART 的患者，出现较高的独特整合位点（UIS）寡克隆发生率。较多的寡克隆会降低免疫细胞克隆异质性，进而减少患者免疫组库的多样性，这也解释了这类患者为何容易合并感染。而在急性期就启动 ART 的患者，能够延缓 UIS 寡克隆的形成。对 HIV 前病毒整合的宿主细胞基因功能进行分析发现，寡克隆整合位点的基因相较于其他整合位点，更易富集在淋巴细胞激活以及调控细胞周期相关的信号通路中。在 AIDS 阶段启动 ART 的患者，经过长期治疗所形成的寡克隆整合位点，相比急性期启动 ART 的患者，更倾向于出现在抑癌基因（TSGs）中，存在更高的成瘤风险因素。在接受长期 ART 的患者中，寡克隆整合位点的比例相当高，部分患者该比例甚至大于 90%。对于这部分长期治疗的患者而言，分选鉴定并清除优势寡克隆，为艾滋病功能性治愈带来了接近成功的可能性。

研究团队对 HIV 整合位点在宿主基因组内的插入位置及进行了详尽分析，结果指出急性期与 AIDS 期开启 ART 治疗，整合位点的位置没有统计学差异，但急性期患者早期治疗的患者前病毒染色体甲基化修饰区域有更高的整合比例。AIDS 期开启 ART 长期治疗的患者，前病毒插入基因功能区（In-genes）的整合比例更高。研究团队进一步分析前病毒插入宿主基因功能区域的整合位点，发现绝大部分寡克隆都整

合在此区域，进一步对164个寡克隆进行基因功能富集分析，发现寡克隆整合位点的基因相较于其他的整合位点，更倾向于富集在淋巴细胞激活和调控细胞周期相关的信号通路中。

该项研究为洞悉 HIV 前病毒整合的动态变化提供了极具价值的见解。通过深入探究，详细阐释了不同治疗时机下病毒整合克隆的扩增机制。研究发现，在 AIDS 阶段启动抗逆转录病毒治疗（ART）的患者（AIDS-ART 组）中，HIV 前病毒整合位点呈现单克隆分布特性。随着治疗时间的推移，这种不断增强的单克隆性逐渐降低了免疫系统的异质性，从而为艾滋病期患者易患机会性感染、肿瘤等疾病提供了潜在的解释依据。同时，研究表明早期启动 ART 在减缓感染细胞的克隆扩展方面成效显著，能够有效减少稳定且持久的病毒储存库的形成，对于降低实现艾滋病功能性治愈的阻碍起到了关键作用。深入剖析 HIV 前病毒整合克隆的特征，对开发针对性的清除策略意义重大，不仅有助于实现艾滋病功能性治愈的目标，更是朝着根除病毒储存库迈出的重要一步。

资料来源：https://www.nature.com/articles/s41392-024-02113-7

2.20 美国学者发现反复接种 HIV 免疫原后可诱发 IC 抗体

2025 年 1 月 17 日，美国斯克利普斯研究所 Andrew B. Ward 团队在 *Science Immunology* 发表题为“Anti–immune complex antibodies are elicited during repeated immunization with HIV Env immunogens”的研究论文，聚焦于兔子和恒河猴在反复接种 HIV Env SOSIP 免疫原后抗免疫复合物（anti-IC）抗体的产生情况。

通过基于电子显微镜的多克隆表位定位（EMPEM）技术，研究团队取得了一系列重要发现。在兔子中，对 16055 SOSIP.v8.3 抗原进行免疫后，研究者鉴定出了不同类型的抗-IC 抗体。对兔子 r2463 的冷冻 EMPEM 分析显示，尽管所观察到的免疫复合物并非传统意义上的抗独特型抗体，但它们确实表明免疫系统能够产生与抗原紧密结合的具有互补表面的抗体，这类抗体被归类为 I 类抗-IC 抗体。

在兔子的 B41 SOSIP.v4.1 免疫实验中，研究团队鉴定出一种针对由 B41 SOSIP 和识别 N241 聚糖孔表位的多克隆抗体（pAb）组成的免疫复合物的抗独特型抗体。对该免疫复合物的冷冻 EMPEM 处理揭示了这种 II 类抗-IC 抗体的详细相互作用，其通过互补决定区（CDR）环与由 N241 pAb 和 B41 SOSIP 组成的新表位结合。

此外，在 16055 SOSIP.v8.3 免疫研究中，在兔子 r2464 中发现了一种 III 类抗-IC 抗体。这种抗独特型抗体与完全由 V2 pAb 重链 FR 组成的表位结合，并主要利用 LCDR3 和 HCDR2 在 V2 pAb 重链的 FR1 和 FR3 区域内进行多次浅层次接触。在接种 BG505 SOSIP.v5.2 N241/N289 的恒河猴中，鉴定出一种针对由 BG505 SOSIP 和两个 pAb（一个靶向 gp120 界面表位，另一个靶向 V5 环）组成的免疫复合物的抗独特型抗体。这种 IV 类抗-IC 抗体与连接 gp120 界面和 V5 pAb 的表位结合，但不与 SOSIP 抗原相互作用。

纵向负染 EMPEM（nsEMPEM）分析表明，抗-IC 抗体在反复接触抗原后产生。在 16055 SOSIP 和嵌合的 CH505/BG505 SOSIP 免疫实验中，在免疫开始时或首次免疫后 2 周未观察到抗体反应。在第二次免疫后，出现了针对基础新表位的抗体，而抗-IC 抗体在第三次免疫后与针对其他表位的扩展抗体库一同出现。在其他免疫实验中也观察到了类似的模式。

对于具有良好解析的表位-互补位界面的 16055 2464 类 III 抗-IC 抗体，使用 ModelAngelo 生成了预测序列。通过进一步分析和在相关数据库中搜索，发现该抗-IC 抗体的互补位富含芳香族氨基酸。抗-IC 抗体的 HCDR3 和 LCDR3 环在特定位置含有芳香族氨基酸，且这些氨基酸对抗体结合和稳

定起到重要作用。

综上，该研究为 HIV Env 免疫过程中抗-IC 抗体的产生提供了有价值的见解。不同类别抗-IC 抗体的鉴定、表征以及对其诱导时间和结构特征的理解，有助于深入了解 HIV 疫苗接种背景下的免疫反应。这也为 HIV 及其他需要反复接触抗原的病原体的疫苗设计提供了启示，可能为未来优化免疫反应和提高疫苗有效性的策略提供指导。

资料来源：https://doi.org/10.1126/sciimmunol.adp5218

2.21 中国学者研发同种异体器官或细胞移植免疫耐受新策略——供体 MHC 特异性胸腺疫苗接种

2025 年 1 月 3 日，同济大学医学院章小清/刘玲团队在 *Cell Research* 发表题为“Donor MHC-specific thymus vaccination allows for immunocompatible allotransplantation”的研究论文，他们提出了一种全新的同种异体移植免疫耐受策略——供体 MHC 特异性胸腺疫苗接种（DMTV）。

研究人员利用腺相关病毒（AAV）作为疫苗载体，构建

了包含供体 MHC 分子基因序列的胸腺疫苗（thymus vaccine），并将其原位注射至受体小鼠胸腺。通过流式细胞术，研究人员验证了供体 MHC 分子在受体胸腺特别是胸腺上皮细胞中的高效与稳定表达。机制研究方面，通过混合淋巴细胞反应以及联合单细胞 RNA 测序和 T 细胞受体测序，研究人员发现，DMTV 处理后，具有供体反应性的 T 细胞在 T 细胞教育过程中被克隆性删除。

为了进一步验证 DMTV 策略的有效性，研究人员通过皮肤移植实验，验证了 DMTV 处理使受体获得了对供体的特异性耐受，同时保持了对其他非供体抗原的反应性。为了检测 DMTV 是否能够支持不同组织和谱系的同种异体移植，研究人员将供体小鼠胚胎干细胞（mESCs）移植到经 DMTV 处理的受体小鼠，并发现在受体小鼠中，供体 mESCs 能够存活并正常分化三胚层的组织和细胞。为了验证 DMTV 策略是否也适用于人类背景的同种异体移植，研究人员构建了骨髓、肝脏、胸腺（BLT）-人源化免疫系统小鼠模型，并在该模型小鼠中移植人胚胎干细胞（hESCs）。研究人员发现，在经 DMTV 处理的 BLT 人源化小鼠中的 hESC 移植物中几乎没有免疫细胞浸润并正常分化为三胚层组织，表明 DMTV 策略在应用于人类背景的同种异体细胞和器官移植时具有巨大的潜力。

该研究表明 DMTV 策略能使受体获得对供体的免疫兼容性，减少对 MHC 配型的依赖和匹配器官的等待时间，这无疑将会促进活体器官捐献以及更有效地利用已故捐献者器官，从而拯救更多患者的生命。研究人员同时预期 DMTV 策略能够减低器官和细胞移植后的免疫排斥，从而改善移植器官的功能和生存时间。

资料来源：https://doi.org/10.1038/s41422-024-01049-5

2.22 美国学者阐明疫苗抗体反应持久性的机制

2025 年 1 月 2 日，斯坦福大学医学院 Bali Pulendran 团队在 *Nature Immunology* 发表题为“System vaccinology analysis of predictors and mechanisms of antibody response durability to multiple vaccines in humans”的研究论文。该研究通过系统疫苗学分析揭示了血小板和巨核细胞在增强疫苗抗体反应耐久性中的关键作用，并开发了一种基于转录特征的模型，可跨多种疫苗预测抗体反应的持久性。

研究团队将 50 名健康志愿者（年龄 21~45 岁）随机分为两组，分别接种两剂次 H5N1 疫苗（间隔 21 天），其中 34

人接种了含 AS03 佐剂的疫苗，16 人接种了不含佐剂的疫苗。通过采集外周血单个核细胞（PBMCs）样本，分析接种前后不同时间点的基因表达、免疫细胞激活、抗体水平和中和能力。结果显示含 AS03 佐剂的疫苗诱导了更强的早期转录响应、更高水平的中和抗体以及更快的 T 细胞和 B 细胞活化。不含佐剂组的免疫反应显著弱于含佐剂组，需要第二次接种才能达到较低水平的免疫激活。

研究团队通过转录组学和基因集富集分析，探索与抗体反应耐久性相关的分子特征。使用机器学习方法，在多种疫苗的临床试验数据中训练模型，预测抗体耐久性。验证模型的泛化能力，包括其他疫苗（如 COVID-19 mRNA 疫苗、疟疾疫苗等）中的应用。他们发现一种血小板活化和细胞粘附相关的基因模块（如 M196 模块），可用于预测抗体反应的耐久性。这种血小板相关的分子特征是一种跨疫苗的通用耐久性预测标志。

在小鼠模型中，通过注射 TPO（血小板生成素）来激活骨髓中的巨核细胞。在体外实验中，共培养骨髓巨核细胞和分离自人类或小鼠的骨髓浆细胞，评估巨核细胞对浆细胞存活和抗体生成的支持作用。通过抗 APRIL 和抗 IL-6 中和抗体以及 Transwell 实验验证巨核细胞与浆细胞之间的相互作用是否依赖直接接触和分泌因子。研究团队通过分析发现巨

核细胞通过分泌 APRIL 和 IL-6 显著增强了浆细胞的存活和抗体生成能力，激活巨核细胞的 TPO 注射在疫苗接种后可显著提高抗体的持久性和效果。

此外，研究团队使用 CITE-seq 技术分析来自 H5N1 疫苗受试者（抗体反应持久组和减弱组）的单细胞转录组和蛋白组数据。对持久反应组与减弱反应组的单细胞基因表达进行比较，识别关键差异基因和模块。结果发现抗体耐久性的转录特征主要来源于血小板基因表达，尤其是与细胞粘附和活化相关的基因。持久反应组的浆细胞表现出更高的代谢活性和线粒体功能，例如增强的氧化磷酸化，这与抗体生成密切相关。

最后，研究团队在恒河猴模型中测试血小板相关的预测基因特征。比较疫苗接种后抗体持久性的变化，验证预测模型的适用性，结果发现血小板相关基因特征在恒河猴模型中再次被验证为抗体耐久性的可靠预测指标。不同实验体系中的结果一致性进一步支持了血小板和巨核细胞在疫苗耐久性中的核心作用。

资料来源：https://www.nature.com/articles/s41590-024-02036-z

2.23 美国学者探究两剂重组戊肝疫苗在南苏丹难民营控制疫情的保护效果

2025 年 1 月 8 日，约翰斯·霍普金斯大学布隆伯格公共卫生学院 Andrew S Azman 团队在 *The Lancet Infectious Diseases* 发表题为“The effectiveness of two doses of recombinant hepatitis E vaccine in response to an outbreak in Bentiu, South Sudan: a case–control and bias indicator study”的研究论文。该研究旨在评估在南苏丹本提乌地区暴发戊型肝炎疫情时，两剂重组戊型肝炎疫苗（Hecolin）的有效性。戊型肝炎病毒（HEV）是急性病毒性肝炎的主要病因之一，尤其在亚洲和非洲地区，HEV 基因型 1 和 2 的传播导致了大规模疫情暴发。尽管已有重组疫苗 Hecolin，但其在疫情控制中的应用尚无经验。

研究团队通过利用病例对照设计和偏差指标研究，以评估在南苏丹部本提乌暴发的戊型肝炎疫情中 Hecolin 两剂方案的有效性。在 2022 年 5 月至 12 月期间，该研究累计发现 859 名疑似病例，其中 201 人符合研究方案的入选标准（16-40 岁之间，且在当地居住和出现症状的时间满足预先设定的要求），最终 21 人为经实验室确诊的戊肝病例。该研究采用病例对照研究设计，以年龄、性别、妊娠状态和居住地作为

匹配因素，按照 1:6 的比例为确诊病例匹配对照组，并在校正混杂因素后估计两剂戊肝疫苗的保护效果。然而，研究人员通过偏倚指标分析发现，由于就医行为差异，相比于源自社区的匹配对照人群，医院报告的疑似病例中的检测阴性人群具有更高的戊肝疫苗接种率，这可能导致疫苗保护效果被低估。检测阴性设计可避免由就医行为差异导致的混杂因素，因此研究进一步采用该设计进行分析，结果显示两剂戊肝疫苗的保护效果为 89.4%。另外，研究数据还表明戊肝疫苗单剂免疫后就能提供保护。此次大规模接种运动包含孕妇，相关数据显示孕期接种戊肝疫苗也是安全的。

研究结果表明，Hecolin 疫苗的两剂方案在应对戊型肝炎疫情时提供了中等至高度的保护。尽管样本量较小，但通过多种研究设计和分析方法得出的一致性结果，均指向这种方案的有效性。这为在疫情中使用两剂方案提供了进一步的证据支持，特别是在资源有限的环境中。未来的研究应关注长期保护效果和单剂接种方案的可能性，以优化戊型肝炎疫情的应对策略。

资料来源：https://doi.org/10.1016/S1473-3099(24)00657-1

2.24 中国学者利用大规模单细胞转录组分析揭示细菌性肺炎免疫图谱

2025 年 1 月 6 日，首都儿科研究所王毅团队联合中国人民解放军总医院解立新/于浩天/肖坤团队在 *Signal Transduction and Targeted Therapy* 发表题为“A pan-immune panorama of bacterial pneumonia revealed by a large-scale single-cell transcriptome atlas”的研究论文，以大规模单细胞转录组测序对细菌性肺炎患者支气管肺泡灌洗液（BALF）中的免疫细胞图谱进行了分析。

研究团队采用单细胞 RNA 测序的方法对来自 74 人的大队列的 444146 个支气管肺泡灌洗液细胞进行测序，其中包括 58 例轻度（n=22）和重度（n=36）疾病患者以及 16 名健康供者。他们鉴定出 8 种主要细胞类型和 65 种细胞亚型。值得注意的是，重症患者中中性粒细胞的比例显著增加，而其他主要免疫细胞类型减少。这突显了细菌性肺炎免疫反应的异质性及其与疾病严重程度的相关性。

在重症患者中，巨噬细胞和中性粒细胞被鉴定为炎症细胞因子风暴的主要驱动因素。14 种细胞亚型表现出细胞因子和炎症评分升高，其中 8 种高炎症细胞亚群是主要贡献者，主要由特定巨噬细胞和中性粒细胞亚群产生的 *S100A8/A9* 和

CXCL8 是细胞因子风暴的核心介质。这些细胞之间通过趋化因子及其受体介导的复杂相互作用，放大了炎症反应。

在轻度患者中，T 滤泡辅助（Tfh）细胞和 T 辅助 2（Th2）细胞扩增，同时浆母细胞增加，表明存在有效的体液免疫反应。相比之下，重度患者中表现出表达免疫抑制性 TGF-β 的调节性 T 细胞（Treg）扩增。尽管两组均出现 T 细胞耗竭，但轻度患者中耗竭的 $CD8^+$T 细胞保留了细胞毒性功能，可能是一种代偿机制，而重度患者中 $CD8^+$T 细胞反应减弱。

研究团队鉴定出 7 个 $CD8^+$T 细胞亚聚类。增殖性和黏膜相关恒定 T（MAIT）细胞在轻度患者中富集，而在重度患者中观察到耗竭。轻度患者中耗竭的 $CD8^+$T 细胞亚群尽管耗竭，但表现出细胞毒性基因的阳性富集，表明其具有异质性表型。$CD8^+$T 细胞的激活似乎与疾病严重程度降低相关。

中性粒细胞亚聚类揭示了多种亚型。未成熟中性粒细胞，特别是低密度中性粒细胞（LDNs）在重症感染中丰富。它们表达促炎分子和与中性粒细胞胞外陷阱（NET）形成相关的标志物，可能导致细胞因子风暴并抑制 T 细胞激活。失调的中性粒细胞反应是细菌性肺炎严重程度的潜在机制。

感染患者中巨噬细胞群体发生重塑。一个特定的亚群 Macro_03_M1，类似髓系来源的抑制细胞（M-MDSCs），表现出免疫抑制特性（*PD-L1* 和 *IDO1* 升高）并与耗竭和效应

T 细胞相互作用。此外，M1 样和 M2 样巨噬细胞产生促炎细胞因子，导致免疫抑制和炎症。巨噬细胞的这种双重功能在细菌性肺炎的严重程度中起着关键作用。

总之，该研究全面绘制了细菌性肺炎的免疫图谱，揭示了轻度和重度病例中不同的免疫特征，特定细胞类型和亚群驱动炎症和免疫反应。这些发现突出了调节免疫反应和改善细菌性肺炎临床结果的潜在治疗靶点。

资料来源：https://www.nature.com/articles/s41392-024-02093-8

2.25 中国学者揭示 NLRP3 炎症小体调控肝脏再生的新机制

2025 年 1 月 1 日，青岛大学基础医学院狄国虎/陈鹏团队在 *Science Advances* 发表题为“NLRP3 inflammasome constrains liver regeneration through impairing MerTK-mediated macrophage efferocytosis”的研究论文。该研究揭示了巨噬细胞 NLRP3 炎症小体在限制肝脏再生中的重要作用，并为靶向 NLRP3 提供了新的治疗策略。

研究团队发现在 70%部分肝切除（PHx）小鼠模型中，

NLRP3 炎症小体通路在 PHx 后的早期显著激活。研究团队构建了 NLRP3 基因敲除小鼠模型（*Nlrp3*$^{-/-}$），研究表明 NLRP3 的缺失能够显著增加 Ki67 和 BrdU 标记的增殖性肝细胞数量，并提高肝/体重比，促进肝脏再生。同时，NLRP3 抑制剂 MCC950 有效阻断 NLRP3 炎症小体的活性，显著促进了肝细胞增殖并改善了肝脏再生能力。研究结果表明，NLRP3 炎症小体的活化是限制肝脏再生的重要因素。

研究团队通过荧光共定位和 Western blot 实验结果表明，在 PHx 后，NLRP3 主要表达于巨噬细胞中。进一步研究证实，髓系特异性 Nlrp3 基因敲除小鼠（*Nlrp3*$^{\Delta mye}$）而非肝细胞特异性敲除（*Nlrp3*$^{\Delta hep}$）显示出显著增强的肝脏再生能力。研究团队通过腺相关病毒（AAV）转染构建 NLRP3 肝脏特异性过表达小鼠，发现 NLRP3 高表达小鼠肝再生速度显著下降。机制研究表明，NLRP3 的缺失通过上调 MerTK 的表达，增强巨噬细胞对凋亡细胞的清除能力，并促进巨噬细胞从 Ly6C^{hi} 促炎性表型向 Ly6C^{lo} 修复性表型转换。这种表型转变显著改善了肝脏再生过程，并增强了组织修复能力。

另外，在高脂饮食诱导的非酒精性脂肪性肝病（NAFLD）模型中，NLRP3 活性显著升高，巨噬细胞胞葬功能下降，导致肝脏再生受损。使用经典 NLRP3 抑制剂 MCC950 可有效恢复肝脏再生并改善肝功能。研究团队进一步分析了临床部

分肝切手术的患者血清数据，临床数据表明，NLRP3 活化与肝损伤指标 ALT/AST 密切相关。

这一研究首次系统性阐明了 NLRP3 炎症小体通过调控巨噬细胞胞葬和表型转换介导肝脏再生的分子机制，为术后肝功能不全的患者提供了潜在的治疗新靶点。

资料来源：https://doi.org/10.1126/sciadv.adq5786

2.26 国外学者合作探索 2018 年至 2024 年刚果民主共和国 I 型猴痘病毒基因组多样性

2025 年 1 月 9 日，刚果民主共和国金沙萨大学 Steve Ahuka-Mundeke/Placide Mbala-Kingebeni 团队联合法国蒙彼利埃大学 Martine Peeters 团队在 *Cell* 发表题为“Clade I mpox virus genomic diversity in the Democratic Republic of the Congo, 2018–2024: Predominance of zoonotic transmission”的研究论文。他们探究了 2018 年至 2024 年间在刚果民主共和国（DRC）传播的猴痘病毒（MPXV）的基因组多样性，旨在了解 MPXV 在 DRC 的传播模式，特别是区分由动物传播到人类的跨物种传播事件和人类之间的持续传播。为了实现这一目标，研

究人员对来自 DRC 不同省份的 337 名患者的样本进行了基因组测序，生成了高质量的 MPXV 基因组序列。

研究团队使用高通量测序技术对样本进行全基因组测序，并通过最大似然法构建系统发育树来分析这些序列。研究人员还分析了 APOBEC3 相关的突变，以评估人类传播的程度。研究数据涵盖了从 2018 年到 2024 年收集的 603 个样本，其中 429 个样本的基因组覆盖率达到 70%以上，348 个样本的基因组覆盖率超过 90%，代表了来自 14 个省和 67 个卫生区的 337 名患者。

研究结果显示，DRC 的 MPXV 主要由两个传播模式组成：传统的跨物种传播（clade Ia）和最近观察到的通过性接触的人类间持续传播（clade Ib）。clade Ia 显示出高遗传多样性，而 clade Ib 的遗传多样性较低，其在人类中近期出现。APOBEC3 突变的低频率表明 clade Ia 的病例主要是由于多次动物到人类的独立引入。相比之下，clade Ib 的 APOBEC3 突变富集，支持其通过性接触传播的模式。

研究结论强调了在 DRC 进行协调的国际响应和更多研究的必要性，以更好地了解 MPXV 的传播和宿主。研究还指出，河流运输可能在病毒传播中起到重要作用，特别是在刚果盆地地区。此外，研究结果对全球猴痘疫情的监测和应对具有重要意义，特别是在多国暴发期间。通过对 MPXV 基因

组的持续监测和分析，研究人员希望能够更好地预测和控制猴痘病毒的传播，减少其对公共卫生构成的威胁。

资料来源：https://doi.org/10.1016/j.cell.2024.10.017

2.27 美国学者解析尼帕病毒聚合酶复合物的结构和功能

2025 年 1 月 20 日，哈佛大学医学院 Jonathan Abraham 团队联合及波士顿大学 Rachel Fearns 团队在 *Cell* 发表题为“Structural and functional analysis of the Nipah virus polymerase complex”的研究论文。该研究解析了尼帕病毒聚合酶复合物的结构和功能，为开发靶向尼帕病毒聚合酶的抗病毒药物奠定了基础。

尼帕病毒（NiV）是一种蝙蝠传播的人畜共患 RNA 病毒，对人类具有高度致病性和致死性。尼帕病毒聚合酶介导病毒基因组复制和 mRNA 转录，是一个很有前景的药物靶点。

尼帕病毒聚合酶由大蛋白（L）和磷蛋白（P）组成，研究团队确定了尼帕病毒聚合酶 L-P 复合体的冷冻电镜（cryo-EM）结构，分辨率高达 2.3 Å，成功解析了尼帕病毒 L-P 复合物的三维结构，揭示了其精细的构造和功能分布。根据研

究结果，L-P 复合物呈现出一个类似烟斗的形状，其中 L 蛋白的主要结构位于“烟斗柄”部分，而 P 蛋白则主要构成“烟斗头部”。这些结构的形成对于病毒的功能至关重要，L 蛋白的多个功能域通过 P 蛋白的协作而正确组装，确保了其在病毒生命周期中的各项功能。在 L 蛋白的结构中，主要有五个功能域，分别负责不同的功能。如 RNA 依赖性 RNA 聚合酶（RdRp）域参与 RNA 的复制，而帽结构（CAP）域则负责为新转录的 RNA 加上帽结构，这一过程对于 mRNA 的稳定性和翻译效率至关重要。C 末端结构域（CTD）则可能与宿主细胞的某些因子相互作用，帮助 L-P 复合物完成 RNA 的转录和复制。

在 L 蛋白的结构中，研究人员发现了一个被称为“入侵环”的结构域，它在 RNA 复制中起着至关重要的作用。通过对 L 蛋白突变体的功能分析，发现“入侵环”对于 RNA 复制具有双重作用。实验表明，突变会显著降低 RNA 复制的效率，证明了这个结构在病毒生命周期中的重要性。P 蛋白与 L 蛋白之间的相互作用是维持 L 蛋白结构稳定性的关键。P 蛋白不仅帮助 L 蛋白稳定其功能域，还在病毒 RNA 的复制和转录中发挥了重要作用。研究显示，P 蛋白的某些结构域通过与 L 蛋白的相互作用，帮助 RNA 模板的进入和 RNA 的顺利复制。另一项重要发现是，尼帕病毒 L 蛋白中存在一个

"掌插入"序列，这一序列在其他非分段负义 RNA 病毒中并不常见。这个"掌插入"序列的存在不仅使得尼帕病毒 L 蛋白在结构上与其他病毒有所不同，还可能为该病毒提供了独特的复制优势。

资料来源：https://www.cell.com/cell/fulltext/S0092-8674(24)01434-X

2.28 中国学者在 KREMEN1 受体广谱识别 A 族肠道病毒的分子机制方面取得新进展

2025 年 1 月 16 日，上海市重大传染病和生物安全研究院张超团队在 *mBio* 发表题为"Completely conserved VP2 residue K140 of KREMEN1-dependent enteroviruses is critical for virus-receptor interactions and viral infection"的研究论文。该研究报道了 VP2 残基 K140 在所有依赖 KRM1 受体的肠道病毒中均完全保守，并在病毒受体结合和病毒感染中发挥至关重要的作用。

研究团队首先通过结构分析，发现 VP2 蛋白的 EF loop，该 loop 的 N2138 到 E2143 位残基，是 CVA10 病毒与 KRM1

受体密切接触的关键区域之一。利用 CVA10 的感染性克隆，对该区域的残基进行丙氨酸突变扫描，在 293T 细胞中拯救病毒，然后在 RD 细胞中扩增一代，并测定滴度。野生型（WT）CVA10 以及突变体 N2138A、T2139A、P2141A 和 E2143A 均成功拯救，并得到测序证实，这些突变病毒仍对可溶性受体蛋白 hKRM1-Fc 的中和高度敏感，表明这些位点对于 CVA10 感染和受体结合而言可能不重要。然而，对于 K2140A 突变体，在 RD 细胞中未检测到明显的细胞病变和病毒滴度。这些结果表明 VP2 残基 K140（K2140）可能是 CVA10 感染的关键残基。

细胞吸附实验证明 K2140A 突变会显著降低 CVA10 病毒对 RD 细胞表面的结合能力。与之一致的是，受体结合 ELISA 实验证明 K2140A 突变可使 CVA10 与 KRM1 受体蛋白的结合活性丧失。乳鼠感染实验证明 K2140A 突变可以显著降低 CVA10 对小鼠的致病力。综上，这些结果表明残基 K2140 不仅在 CVA10 的受体识别、细胞吸附和病毒感染中起着至关重要的作用，而且在 CVA10 对小鼠的毒力中也发挥关键作用。

为了评估残基 K2140 在 CVA2、CVA3、CVA4、CVA5 和 CVA12 感染中的作用，全基因合成了这些病毒的原型株的感染性克隆质粒并尝试拯救这些病毒。CVA4 和 CVA12 的原型

株拯救需要在 RD 细胞上连续传代多次后方能出现明显的细胞病变和病毒滴度。而 CVA2、CVA3 和 CVA5 的原型株拯救即使多次传代后仍未观察到细胞病变和病毒滴度。为克服这一困难，研究者开发了一种新的高效的方法来快速拯救肠道病毒，即用其他肠道病毒的开放阅读框（ORF）替换 CVA10 感染性克隆中的 ORF。注意：其他病毒的 ORF 片段需要通过反转录 PCR 从经过细胞适应的高滴度的病毒毒株中获得。用这种新方法成功拯救了 CVA2、CVA3、CVA4、CVA5 和 CVA12 病毒，在 RD 细胞中仅需扩增一代便可产生明显的细胞病变和滴度。在这些病毒的感染性克隆中分别引入 K2140A 和 K2140R 突变，结果发现这些突变病毒要么没有病毒滴度，要么产生回复突变。综上所述，这些结果证明了 K2140 残基在所有依赖 KRM1 的肠道病毒型别的感染中都发挥重要的作用。

此外，不同 EV-A 血清型病毒的序列比对显示 K2140 残基在 CVA8 病毒中也是保守的。利用上述嵌合策略构建了 CVA8 的感染性克隆质粒,可以成功拯救 CVA8 病毒。K2140A 和 K2140R 突变实验证明了 K2140 残基对于 CVA8 感染至关重要。迄今为止，CVA8 的细胞受体尚未被鉴定。研究者推测 CVA8 病毒可能通过残基 K2140 使用 KRM1 作为细胞受体。ELISA 实验证明了 CVA8 病毒颗粒可以与人 KRM1 和鼠

KRM1 蛋白发生直接结合。KRM1 基因的敲除及回补实验证明了 KRM1 对于 CVA8 感染 RD 细胞至关重要。这些实验结果证明了 CVA8 的细胞受体确实是 KRM1 蛋白。

资料来源：https://doi.org/10.1128/mbio.03040-24

2.29 中国学者解析蝙蝠病毒多样性的生态驱动力和循环动态

2025 年 1 月 20 日，中国农业科学院何彪/涂长春团队联合南部疾控中心张富强团队以及东北师范大学江廷磊团队在 *Nature Microbiology* 发表题为“A compendium of 8,176 bat RNA viral metagenomes reveals ecological drivers and circulation dynamics”的研究论文，通过 8176 个蝙蝠 RNA 病毒基因组强调了在人类住区附近监测蝙蝠的必要性。

研究人员通过对来自中国 52 个地区 40 个物种的 4143 只蝙蝠的器官和拭子样本进行宏病毒组分析，产生了 8176 个 RNA 病毒基因组，由此产生的数据库 BtCN-Virome 将蝙蝠 RNA 病毒的多样性扩大了 3.4 倍以上。BtCN 病毒组中的一

些病毒可追溯到哺乳动物、鸟类、节肢动物、软体动物和植物。饮食、感染动态和环境参数（如湿度和森林覆盖率）决定了病毒的分布。与野生蝙蝠相比，居住在人类居住地的蝙蝠携带有更多种类的病毒，这些病毒也在人类和家畜中传播，包括中国以前没有报道过的尼帕病毒和 Lloviu 病毒。BtCN-Virome 为蝙蝠病毒的遗传多样性、生态驱动因素和循环动力学提供了重要的见解，强调了在人类住区附近监测蝙蝠的必要性。

这项研究代表了针对最受关注的自然宿主的最全面和最深入解释的病毒组项目。它揭示了居住在人类住区的蝙蝠构成潜在风险，因为它们可能与人类和家畜密切接触，并在它们身上发现了几种令人担忧的新病毒。如今，许多因素（如土地使用变化和气候压力）通过改变蝙蝠的行为迫使它们占据农业区，这导致蝙蝠与人类接触的风险增加，从而增加了病毒溢出的机会。毫无疑问，蝙蝠栖息地的恢复和在蝙蝠-人类界面主动监测蝙蝠病毒对预防蝙蝠相关的新发传染病至关重要。

资料来源：https://www.nature.com/articles/s41564-024-01884-7

2.30 中国学者鉴定出人类肠道病毒全新受体

2025 年 1 月 10 日，吉林大学第一医院魏伟团队在 *Cell Host & Microbe* 发表题为“MFSD6 is an entry receptor for respiratory enterovirus D68”的研究论文，首次揭示了细胞膜蛋白 MFSD6 是 EV-D68 病毒感染人类呼吸道细胞的关键功能性受体，并提出通过构建基于 MFSD6 病毒识别结构域的重组 Fc 融合蛋白，高效阻断 EV-D68 病毒复制的新策略。

研究人员构建了一个原创的高通量 EV-D68 病毒感染分析平台，对 726 种人类膜蛋白进行了无偏筛选，以评估其对 EV-D68 病毒感染的影响。研究发现，MFSD6 在 EV-D68 感染过程中起着关键作用。抑制 MFSD6 表达显著降低了 EV-D68 在人呼吸道细胞中的复制能力；相反，外源表达 MFSD6 增强了病毒侵入天然非敏感细胞的能力，表明 MFSD6 的表达水平与宿主细胞对 EV-D68 感染的敏感性密切相关。研究还显示膜蛋白 MFSD6 能够直接结合 EV-D68 病毒颗粒，从而促进病毒进入宿主细胞。进一步的研究表明，MFSD6 能够有效促进多种 EV-D68 原代分离流行毒株的感染，提示 MFSD6 是一个保守的 EV-D68 病毒受体。

此外，研究人员成功开发了一种工程化的 MFSD6-Fc(CH3)重组蛋白，该蛋白能够显著抑制 EV-D68 对人类呼吸

道细胞的感染，为针对 EV-D68 的抗病毒疗法提供了新的思路。MFSD6-Fc(CH3)不仅在体外实验中表现出优异的抗病毒活性，在新生小鼠体内感染模型实验中也显示出其对病毒感染的有效抑制作用，预示着其在临床应用中的潜在价值。

总的来说，本研究发现 MFSD6 是人类病毒受体家族中的一个重要新成员，在 EV-D68 感染宿主细胞过程中发挥了关键作用。呼吸道系统作为 EV-D68 入侵人体的主要途径，MFSD6 在该病毒感染人呼吸道细胞中扮演了重要角色，进一步验证了其作为抗 EV-D68 感染靶点的潜力。基于此项研究所开发的工程化MFSD6-Fc(CH3)重组蛋白能够显著抑制EV-D68 病毒复制，为针对该病毒的抗病毒疗法提供了新的思路。

资料来源：https://doi.org/10.1016/j.chom.2024.12.015

2.31 NEJM 报道在中国东北地区发现新型蜱传病毒

2025 年 1 月 8 日，病原微生物生物安全国家重点实验室曹务春团队在 *The New England Journal of Medicine* 发表题为 “Human infection with a novel tickborne orthonairovirus species in China”的通讯文章，报道了在中国东北地区发现的一种新型蜱传 RNA 病毒（暂时命名为雪城病毒）。研究团队通过宏基因组测序发现这一病毒，其感染者临床表现不尽相同，即从非特异性急性发热性疾病到需要住院治疗的重度疾病。

研究团队对 2023 年 5 月至 7 月期间从 252 例发热患者采集的血清样本进行宏转录组测序，利用从头组装技术，创建从两例患者血清样本中发现的未知病毒基因组。系统发育基因组学分析表明，该病毒属于内罗病毒科正内罗病毒属，但其 RNA 依赖性 RNA 聚合酶蛋白与所有已知正内罗病毒成员氨基酸同源性低于 75.6%，表明这是一种新病毒，他们将其暂时命名为“雪城病毒”（XCV，Xue-Cheng virus）。

然后，研究团队将含有雪城病毒（XCV）基因组的血清接种到 Vero 81 细胞中，获得了 1 株 XCV 分离株，在光学显微镜下证实了观察到的细胞病变效应，在免疫荧光检测中证实了 XCV 抗原的检出，在电子显微镜下证实了典型的正内罗病毒形态特征。

接下来，研究团队进行 RT-PCR 分析以及桑格测序，目的是在 2022 年 5 月至 2024 年 7 月招募的 792 例参与者的血清样本中检测雪城病毒（XCV）。在这项分析中，研究团队确定了 26 名 XCV 感染患者，他们在 PCR 或 RT-PCR 分析中对其他蜱传感染呈阴性，只有 1 例患者（患者 10）除外，他

同时感染了劳氏立克次体（Rickettsia raoultii）。26 例患者的临床表现从非特异性急性发热性疾病到导致住院的重症疾病不等。常见实验室异常结果包括白细胞减少症以及肝脏氨基转移酶、乳酸脱氢酶、α-羟丁酸脱氢酶、淀粉样蛋白 A 和超敏 C 反应蛋白血清水平升高。

在发现感染患者的地区，在 6%的嗜群血蜱和 3.2%的日本血蜱中检出雪城病毒（XCV）。在系统发生树中，4 个来自蜱虫的 XCV 基因组与 2 个来自人类的 XCV 基因组发生聚类。

这些数据提示，一种新出现的蜱传正内罗病毒是发热性疾病的病因。研究团队最初是通过患者血清样本的宏转录组测序发现这一新病毒，这一发现凸显了高通量测序技术在临床环境中识别潜在新型病原体的能力。

资料来源：https://www.nejm.org/doi/full/10.1056/NEJMc2410853

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