



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

2025年 12 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

<b>1 要闻速递</b> .....	<b>2</b>
1.1 国家疾控局发布 2025 年 11 月全国法定传染病疫情概况 .....	2
1.2 中疾控发布 2025 年 11 月《全国新型冠状病毒感染疫情情况》 .....	1
1.3 国家疾控局和国家卫健委联合印发《传染病监测管理办法》 .....	4
1.4 国家疾控局发布《污水中新型冠状病毒监测技术规范》等 8 项疾病预防控制行业标准 .....	5
1.5 WHO 发布《2025 年世界疟疾报告》 .....	6
1.6 Science 发布 2025 年度十大科学突破 .....	7
1.7 美国暴发流感疫情，累计病例达 1100 万 .....	9
1.8 《中国高危人群乙型肝炎病毒再激活防治指南（2026 年版）》发布 ..	10
1.9 《侵袭性肺真菌病诊断与治疗指南（2025 年版）》发布 .....	11
1.10 国家重大科技专项“无症状结核病短程治疗方案创新研究”正式启动 .....	12
<b>2 文献速递</b> .....	<b>14</b>
2.1 Nature 研究揭示病毒 RNA 阻断环化以逃避宿主密码子使用控制的新机制 .....	14
2.2 Nature 研究发现联合免疫疗法诱导 HIV 控制与 CD8 <sup>+</sup> T 细胞早期应答相关 .....	16
2.3 Nature 研究揭示 CD8 <sup>+</sup> T 细胞干细胞特性增强可预示 HIV 干预后病毒控制 .....	19
2.4 Nature 研究报道全世界第七例艾滋病治愈者详情 .....	22
2.5 Nature 研究发现转基因蚊虫可阻断天然疟原虫的传播 .....	25
2.6 Cell 研究评估带状疱疹疫苗接种在痴呆病程不同阶段的影响 .....	27
2.7 Cell 研究解析 mRNA 疫苗双重佐剂机制 .....	29
2.8 Cell 研究解析 HSV-1 病毒 DNA 复制机制 .....	32
2.9 The Lancet 研究揭示新型单剂量口服新药可有效治疗耐药性淋病 .....	34
2.10 华山感染团队在人群麻疹免疫动态变化领域取得新进展 .....	37
2.11 美国学者揭示长新冠患者呈现以 JAK-STAT 和 IL-6 通路持续活化为核心的慢性炎症与免疫耗竭特征 .....	40
2.12 中美学者合作发现通过 O-糖基化修饰发挥广谱抗呼吸道病毒感染的干	

扰素刺激基因 GALNT2 .....	43
2.13 国家传染病医学中心团队综述基孔肯雅热暴发的驱动因素及新兴防控策略.....	45
2.14 国家传染病医学中心团队综述基孔肯雅热疫苗研发的进展与挑战.....	48
2.15 美国学者基于多效性突变效应揭示 HA 蛋白的抗原变异边界.....	51
2.16 美国学者综述新兴病毒通过免疫失调与激素交互作用驱动自身免疫性风湿病复发.....	54
2.17 中国学者阐明不同正痘病毒免疫背景人群应答特征与体内保护关联..	57
2.18 中国学者揭示猴痘康复者抗体衰减与 T 细胞持久存在的免疫规律 .....	60
2.19 中国学者提出基于 AIEgen 的猴痘防控智能预警与精准治疗策略 .....	62
2.20 中国学者构建复制缺陷型猴痘病毒平台应用于基础研究和药物发现..	65
2.21 澳大利亚学者通过痘病毒模型揭示病毒 CD8 <sup>+</sup> T 细胞表位抗原呈递与免疫原性的普遍相关性.....	67
2.22 德国学者公布晚期艾滋病治疗的大型临床试验结果.....	69
2.23 中国学者发现一种新型高效广谱疱疹病毒抗体.....	71
2.24 美国学者评估大语言模型在系统疫苗学中的认知能力.....	74
2.25 西班牙学者揭示幽门螺杆菌治疗抗生素耐药性的基因组决定因素.....	78
2.26 中国学者发现鞘脂转运蛋白 1 是 EV-A71 感染所必需的因子 .....	80
2.27 中国学者开展多中心研究揭示 ICU 碳青霉烯耐药肠杆菌的表型基因型特征与精准防控启示.....	83
2.28 中国学者阐明 CD97 通过下调 STING 抑制抗病毒免疫反应的新机制	86
2.29 中国学者揭示严重病毒感染后肺修复再生障碍的机制.....	88
2.30 中国学者提出新生儿致命肝病新机制.....	91

## 1 要闻速递

### 1.1 国家疾控局发布 2025 年 11 月全国法定传染病疫情概况

2025 年 12 月 5 日，国家疾病预防控制局发布 11 月全国

法定传染病疫情概况。2025年11月1日至11月30日，全国（不含香港、澳门特别行政区和台湾地区）共报告法定传染病5399589例，死亡2160人。

报告甲类传染病发病1例（霍乱），无死亡病例。乙类传染病报告发病256975例、死亡2154人，发病数前5位病种为病毒性肝炎、梅毒、肺结核、新型冠状病毒感染和淋病，合计占乙类传染病报告病例总数的94.2%。传染性非典型肺炎、脊髓灰质炎和白喉无发病、死亡报告。同期，丙类传染病共报告发病5142613例，报告死亡6人。报告发病数居前3位的病种依次为流行性感冒、手足口病和其他感染性腹泻病，占丙类传染病报告病例总数的99.8%。

资料来源：

[https://www.ndcpa.gov.cn/jbkzzx/yqxxxw/common/content/content\\_1996833191434293248.html](https://www.ndcpa.gov.cn/jbkzzx/yqxxxw/common/content/content_1996833191434293248.html)



## 1.2 中疾控发布 2025 年 11 月《全国新型冠状病毒感染疫情情况》

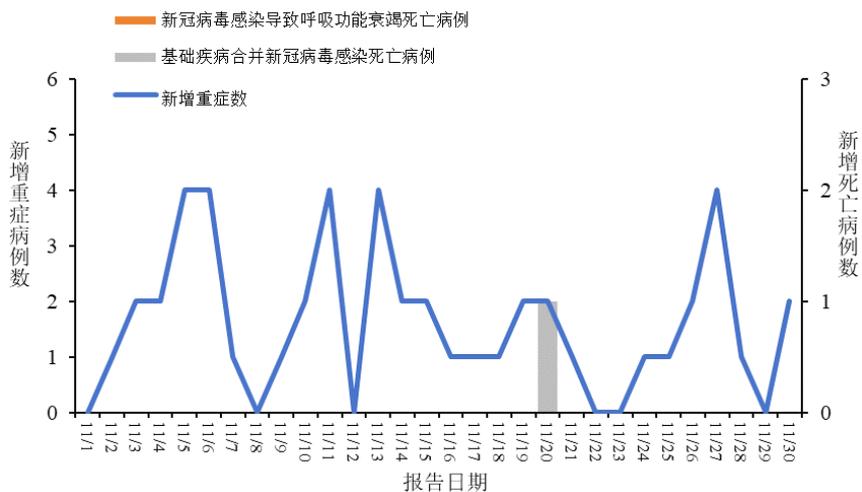
2025年12月5日，中国疾病预防控制中心发布11月《全国新型冠状病毒感染疫情情况》。

### 一、全国发热门诊（诊室）诊疗情况

2025年11月1日-11月30日，全国31个省（自治区、直辖市）及新疆生产建设兵团各级各类医疗机构发热门诊（诊室）诊疗量，从11月1日的6.1万人次波动上升至11月30日的15.4万人次，整体呈波动上升态势。

### 二、全国新冠病毒感染病例报告情况

2025年11月1日-11月30日，全国31个省（自治区、直辖市）及新疆生产建设兵团报告新增确诊病例13959例，其中重症病例48例、死亡病例1例（为基础疾病合并新冠病毒感染死亡病例），报告病例数维持在较低水平。



全国新冠病毒感染新增重症和死亡病例报告情况

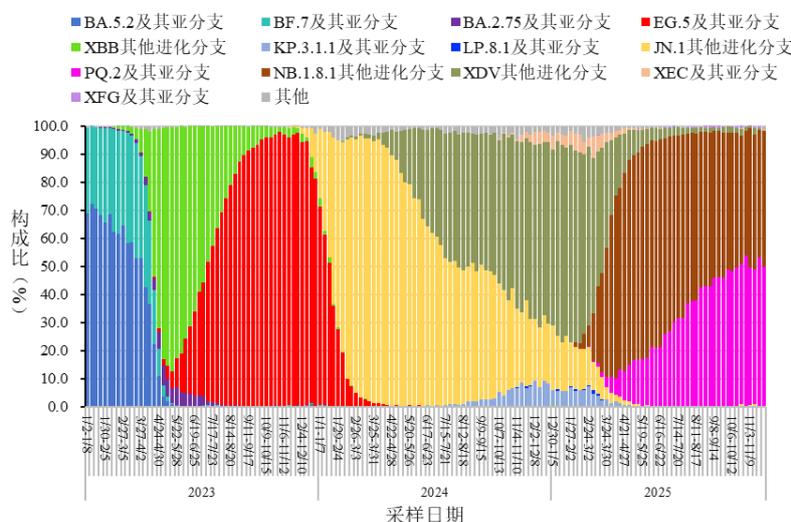
### 三、哨点医院监测情况

2025年第45周（11月3日-11月9日）至第48周（11月24日-11月30日），全国哨点医院流感样病例占门（急）诊就诊人数比例持续增加，分别为5.5%、6.5%、7.9%、9.6%。

2025 年第 45 周（11 月 3 日-11 月 9 日）至第 48 周（11 月 24 日-11 月 30 日），流感样病例新冠病毒阳性率持续下降，分别为 0.8%、0.6%、0.6%、0.5%。

### 四、本土病例病毒变异监测情况

2025 年 11 月 1 日-11 月 30 日，全国 31 个省（自治区、直辖市）及新疆生产建设兵团共报送 2535 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 NB.1.8.1 及其亚分支。根据采样日期，第 45 周（11 月 3 日-11 月 9 日）至第 48 周（11 月 24 日-11 月 30 日）NB.1.8.1 及其亚分支占比分别为 98.9%、95.8%、98.5%、98.1%。



全国新型冠状病毒感染本土病例变异株变化趋势

资料来源：

[https://www.chinacdc.cn/jksj/xgbdyq/202512/t20251205\\_313996.html](https://www.chinacdc.cn/jksj/xgbdyq/202512/t20251205_313996.html)



### 1.3 国家疾控局和国家卫健委联合印发《传染病监测管理办法》

2025年12月30日，国家疾病预防控制局和国家卫生健康委员会联合印发《传染病监测管理办法》，要求统一规范收集信息，强化多源数据的综合分析，进一步健全完善传染病监测管理。

办法明确，国家建立统一数据收集标准和规范。疾病预防控制机构应按监测方案要求，及时收集、报告和汇总各类监测数据，推动传染病监测数据收集的自动化和智慧化，构建和完善多渠道监测数据库。疾病预防控制部门应定期组织开展传染病监测管理制度、监测数据质量等评估工作，并及时通报评估结果。

此外，强化多源数据的综合分析，采用大数据、人工智能等技术手段，进行数据分析和挖掘，开展疫情趋势研判，评估疫情风险和疾病负担、评价控制措施实施效果等，提高传染病风险主动感知能力，提升传染病预测预警水平。

办法要求，医疗机构应建立健全院内传染病监测管理制度，有专门科室或专（兼）职人员，统筹组织开展传染病监测工作，加强业务培训和质量控制，确保监测工作质量。医

疗机构按照相关传染病监测方案和医疗机构传染病防控责任清单等要求，落实传染病疫情报告，开展原因不明的传染病、重点传染病、临床症候群、门急诊发热患者就诊量等监测工作，发现异常信号要及时分析并报告属地疾病预防控制机构。

资料来源：

[https://www.ndcpa.gov.cn/jbkzzx/c100014/common/content/content\\_2005832020712132608.html](https://www.ndcpa.gov.cn/jbkzzx/c100014/common/content/content_2005832020712132608.html)



#### 1.4 国家疾控局发布《污水中新型冠状病毒监测技术规范》等 8 项疾病预防控制行业标准

2026 年 1 月 6 日，国家疾病预防控制局发布《污水中新型冠状病毒监测技术规范》等 8 项疾病预防控制行业标准，编号和名称如下：1) WS/T 10042-2025，污水中新型冠状病毒监测技术规范；2) WS/T 10043-2025，寄生虫病名词术语（代替 WS/T 471-2015）；3) WS/T 10044-2025，学生常见病和健康影响因素监测技术规范；4) WS/T 10045-2025，基于电子病历的传染病症候群监测数据元；5) WS/T 10046-2025，

传染病监测预警基本业务指标体系指引;6)WS/T 10047-2025, 实验室病原监测业务协同基本数据集;7)WS/T 10048-2025, 实验室病原监测协同信息接口技术规范;8)WS/T 10049-2025, 伤害预防控制术语标准。上述 8 项行业标准将于 2026 年 6 月 1 日起正式施行。

资料来源:

[https://www.ndcpa.gov.cn/jbkzzx/c100014/common/content/content\\_2008339904066916352.html](https://www.ndcpa.gov.cn/jbkzzx/c100014/common/content/content_2008339904066916352.html)



### 1.5 WHO 发布《2025 年世界疟疾报告》

2025 年 12 月 4 日,WHO 发布了《世界疟疾报告 2025》。该《报告》称,2024 年新型抗疟工具的更广泛使用,帮助预防了约 1.7 亿例疟疾病例和 100 万人死亡,但抗疟药物耐药性正在增强,阻碍了消除疟疾目标的实现。

《报告》显示,WHO 推荐的抗疟工具正日益纳入更广泛的卫生系统。自 WHO 于 2021 年批准全球首款疟疾疫苗以来,已有 24 个国家将疫苗纳入其常规免疫计划。季节性疟疾化学预防措施也在扩大规模,目前已在 20 个国家实施,2024

年覆盖了 5400 万儿童，较 2012 年的约 20 万有巨大增长。消除疟疾工作也取得了进展。迄今为止，近 50 个国家和地区获得 WHO 的无疟疾认证。尽管取得了重大进展，但 2024 年全球估计仍报告了 2.82 亿例疟疾病例，较 2023 年增加约 900 万例；2024 年全球报告 61 万例疟疾死亡病例，约 95% 的死亡病例发生在 WHO 非洲区域，其中大多数为 5 岁以下儿童。

《报告》还重点关注青蒿素衍生物出现部分耐药现象的证据。在氯喹和磺胺多辛-乙胺嘧啶相继失效后，青蒿素衍生物已成为疟疾治疗的支柱。但目前至少有 8 个非洲国家已确认或怀疑存在抗疟药物耐药性，与青蒿素联用的药物也出现了疗效下降的潜在迹象。

资料来源：<https://www.who.int/publications/i/item/9789240117822>



## 1.6 Science 发布 2025 年度十大科学突破

2025 年 12 月 18 日，*Science* 官网公布其评选的 2025 年度十大科学突破，涵盖能源、医学、天文等领域。该榜单包含 1 项冠军奖和 9 项入围奖，中国多项成果入选。其中，“全球可再生能源增长势不可当”获评年度头号突破。

今年，全球可再生能源发电量首次超过了煤炭；太阳能

和风能的增长速度之快，足以覆盖今年上半年全球新增用电需求。而中国在太阳能电池、风力涡轮机及锂电池储能等领域持续加大布局力度，稳固了全球可再生能源生产与相关技术领域的引领地位。

此外, *Science* 评出的今年其他 9 项科学突破有多个与生命健康相关。例如, 定制基因编辑为超罕见病带来希望; 两种淋病新药在大型临床试验中证实有效, 这是几十年来首批对抗严重性传播疾病的新武器; 研究发现神经细胞通过传递线粒体助力癌细胞“超级充电”, 阻断该传递或可减缓癌细胞转移; 异种器官移植实现历史性突破。

另外几项入选十大突破的研究成果还包括: 一种旨在加速新型天文学发展的望远镜今年在智利山顶建成, 为新型天文学发展提供了全方位观测支撑; 一个已灭绝的人类支系——丹尼索瓦人的研究获得新成果; 大语言模型今年以来在多个科学领域中展现出相当于博士水平的敏锐性和分析能力; 计算的突破助力揭示粒子物理新进展; 以及耐热水稻研究取得新突破。其中, 丹尼索瓦人以及耐热水稻研究由中国科研团队主导完成。

资料来源:

<https://www.science.org/content/article/breakthrough-2025?sessionid=>



## 1.7 美国暴发流感疫情，累计病例达 1100 万

2026 年 1 月 5 日，美国疾病控制与预防中心发布的最新数据显示，本轮流感季迄今已有至少 1100 万人感染流感，5000 人死亡。因流感样症状就诊的医生和急诊科人数达到 2020 年新冠疫情暴发以来的最高水平，CDC 在 2025 年最后一周首次将当前疫情定性为“中度流行”。有迹象表明疫情可能进一步恶化。本轮流感季至今，美国已有 9 名儿童死于流感。而死亡数据通常属于滞后指标，随着季节推进死亡人数将持续增加。其中，甲型 H3N2 流感病毒是本流感季占主导地位流感病毒。美国流感季通常发生在秋冬两季，每年 12 月至次年 2 月为高峰期。

资料来源：

<https://www.cdc.gov/fluview/surveillance/2025-week-52.html>



## 1.8 《中国高危人群乙型肝炎病毒再激活防治指南（2026年版）》发布

为规范高危人群乙型肝炎病毒（HBV）再激活的预防与管理，降低相关肝炎及肝衰竭发生率，改善患者预后并合理控制医疗资源消耗，近日，《中国高危人群乙型肝炎病毒再激活防治指南（2026年版）》在《中华传染病杂志》上正式发布。该指南由国家传染病医学中心、中华医学会感染病学分会、《中华传染病杂志》编辑委员会联合发起和负责制定，通信作者为张文宏（国家传染病医学中心主任、复旦大学附属华山医院感染科主任）、李太生（中国医学科学院北京协和医院感染内科主任）、王福生（中国科学院院士、解放军总医院第五医学中心感染病医学部主任）。

该指南以循证为基础，结合国情，明确了各类免疫抑制状态下预防性抗病毒治疗的启动时机、用药选择与停药标准，有助于降低肝炎再活动及肝衰竭风险，改善患者预后，节约医疗资源，为我国临床实践中 HBV 再激活的规范防控提供了系统、权威的依据。

资料来源：<https://rs.yiigle.com/cmaid/1650465?sessionid>



## 1.9 《侵袭性肺真菌病诊断与治疗指南（2025年版）》发布

2025年12月12日，中华医学会呼吸病学分会发布《侵袭性肺真菌病诊断与治疗指南（2025年版）》，对我国肺真菌病的诊断路径、实验室检测价值及治疗策略等进行了系统更新，为临床实践提供了重要依据。

为进一步规范我国侵袭性肺真菌病（IPFD），特别是非免疫抑制宿主 IPFD（IPFDNIH）的诊治，提高广大医务工作者的诊治水平，中华医学会呼吸病学分会感染学组组织相关领域的专家，参考欧洲癌症研究与治疗组织和真菌研究小组教育与研究联合会（EORTC/MSGETC）等组织制订的相关指南和专家共识，结合国内外近年来的研究进展、我国的实际情况与诊治经验，广泛征求国内多学科专家的意见，对《肺真菌病诊断与治疗专家共识（2007年版）》进行了系统性修订与更新，本次更新采用综述与问题相结合的形式呈现，聚焦于诊断与治疗等方面的内容，对 IPFD 诊治中的重要问题提出了 16 条推荐意见，以供我国医务工作者借鉴与参考。

资料来源：<https://rs.yiigle.com/cmaid/1615228>



### 1.10 国家重大科技专项“无症状结核病短程治疗方案创新研究”正式启动

2025年12月21日，国家重大科技专项“基于智能决策的无症状结核病短程治疗方案创新与以患者为中心的全维结局优化研究”项目启动与实施研讨会在湖南长沙召开。该项目由复旦大学附属华山医院牵头，依托中国防痨协会学术平台，借助重大专项课题实施的机会，为未来解决无症状结核病相关的诊治问题提供扎实的科学依据。会议汇聚来自全国结核病防治领域顶尖专家、疾控中心代表，共同见证并研讨这一重大专项的正式启动与实施路径。

项目负责人/国家传染病医学中心主任/复旦大学附属华山医院感染科主任张文宏教授在致辞中表示，本次会议是国家重大专项启动的关键节点，作为国家在结核病防治领域布局的重要科研任务，该项目将延续既往成功模式，整合多方资源，针对“无症状结核病”这一防控难点，开发和验证中国方案。国家传染病医学中心临床研究部主任孙峰教授重点介绍了TB-TRUST和TB-TRUST-plus系列方案的核心成果。研究始于2019年，针对当时国际新药方案在国内可及性差、成本高的困境，重点面向云南、贵州等高负担地区，研发了

符合我国国情的短程治疗方案。复旦大学附属华山医院感染科主治医师李杨汇报了无症状结核病治疗方案研究国家重大专项的项目设计与实施目标。项目旨在针对无症状结核病患者，开发并验证安全、有效且可及性高的短程治疗方案，优化全病程管理。

中国防痨协会名誉理事长刘剑君教授作总结发言，高度肯定了张文宏教授团队此前在耐药结核病研究方面取得的成果，项目秉持“借鉴国际，坚持自主探索”的精神，有用、能用、好用，切实提升了治疗成功率，为本次新项目奠定了坚实基础。

资料来源：<https://mp.weixin.qq.com/s/FWppb6tEyR8o4uWSyFAG8g>



## 2 文献速递

### 2.1 Nature 研究揭示病毒 RNA 阻断环化以逃避宿主密码子使用控制的新机制

2025 年 12 月 3 日，得克萨斯大学西南医学中心刘一团队在 *Nature* 发表题为“Viral RNA blocks circularization to evade host codon usage control”的研究论文。该研究揭示了人类病毒 RNA 在密码子使用偏好性显著不同于宿主的情况下，仍能在感染细胞中实现高效蛋白质合成的机制。

研究团队首先以柯萨奇病毒 B3 (CVB3) 2AB 蛋白为模型，比较其在“模拟宿主 mRNA 的结构与调控环境”语境与病毒自主复制语境下的密码子效应。结果发现，当 2AB 编码序列被置于常规 CMV 启动子-5'帽-poly(A)架构并以 DNA 或体外加帽加尾 mRNA 形式转染 HEK293T 细胞时，密码子优化可显著提升蛋白与 RNA 水平，表明经典翻译通路对密码子质量具有敏感性；然而，若将 2AB 插入 CVB3 自主复制子 (replicon)，无论 ORF 为野生型或优化型，其蛋白与 RNA 产量均无显著差异，表明 RNA 依赖的 RNA 聚合酶 (RdRP) 驱动的疾病 RNA 合成与翻译可逃脱密码子限制。类似现象在 SARS-CoV-2、EMCV、HCV、HAV、IAV 等 5'UTR 各异

的病毒中均获证实，提示“密码子非依赖性翻译”为跨病毒科保守策略。

机制探究显示，病毒 5'UTR 是屏蔽密码子效应的核心。将 CVB3 5'UTR（含 I 型 IRES）替换常规 5'UTR 后，即使 mRNA 带 5'帽，稀有密码子与优化密码子报告蛋白表达差异亦被抹平；若进一步删除 IRES 或破坏 5'-3'相互作用，密码子效应重新显现。多核糖体分析和 RNA 免疫共沉淀表明，含病毒 5'UTR 的 mRNA 无法体现“优化密码子促进 eIF4F 与 43S 前起始复合体招募”之典型特征，证实其翻译起始过程绕开了依赖闭环构象的宿主调控节点。

为直接检验闭环构象的必要性，他们人工合成携带病毒 5'UTR 的环状 RNA（circRNA）或在线性 RNA 两端引入 20 nt 互补序列以“锁”成环。结果显示，一旦形成闭环，CVB3 或 HCV 5'UTR 亦重新表现出显著的密码子效应——稀有密码子模板蛋白产出大幅降低，而优化模板水平无明显变化；互补序列缩短至 5 nt 时，效应消失。上述结果充分证明，mRNA 物理闭环而非特定序列元件是密码子敏感性产生的结构基础，病毒 RNA 通过阻断环化策略成功逃逸宿主质量监控。

综上，该研究首次从分子层面解释了病毒为何在密码子“低质量”情况下仍能高效复制的长期悖论，并揭示闭环构象是宿主翻译调控的关键检查点。由于新兴病毒如 SARS-CoV-

2 无需调整密码子即可快速适应人类宿主，其进化主要受突变压力而非翻译选择驱动；同时，mRNA 疫苗需密码子优化正是为了弥补人类细胞对闭环构象的依赖。靶向病毒 5'UTR 介导的阻断环化机制，有望开发针对多种 RNA 病毒的广谱干预手段，为抗病毒药物和疫苗设计提供新的思路与靶点。

资料来源：<https://www.nature.com/articles/s41586-025-09809-y>



## 2.2 Nature 研究发现联合免疫疗法诱导 HIV 控制与 CD8<sup>+</sup> T 细胞早期应答相关

2025 年 12 月 1 日，美国加州大学旧金山分校 R. L. Rutishauser/S. G. Deeks 团队在 *Nature* 发表题为“Correlates of HIV-1 control after combination immunotherapy”的研究论文。该研究通过一项单臂、概念验证性临床试验，评估了联合免疫治疗在无需持续抗逆转录病毒治疗（ART）的情况下诱导 HIV-1 长期控制的可行性与机制，为艾滋病功能性治愈提供了新的循证依据与策略方向。

研究团队共纳入 10 名接受 ART 超过 12 个月且病毒持

续抑制的 HIV 感染者，所有受试者均于急性、早期或慢性期启动 ART，并排除对两种广谱中和抗体 (bNAbs) 10-1074 和 VRC07-523LS 存在显著表型耐药者。联合免疫干预分为三个阶段：第一阶段，通过电穿孔递送编码 HIV-Gag 保守元件(CE) 与 IL-12 的 DNA 疫苗两次，再以改良安卡拉痘苗病毒(MVA) 加强，以扩增 HIV 特异性 T 细胞；第二阶段，在 ART 维持期间联合输注上述两种 bNAbs 并皮下给予 TLR9 激动剂 (lefitolimod)，以期减少潜伏库并增强先天免疫；第三阶段，在第二次 bNAb 输注 48 小时后停止 ART，进入抗逆转录病毒治疗中断 (ATI)，观察病毒反弹动力学及控制情况。主要终点为 ATI 后病毒反弹时间、反弹斜率与病毒载量设定点，次要终点包括安全性、HIV-1 DNA/RNA 库变化、HIV 特异性 T 细胞应答及免疫激活特征。

结果显示，10 名受试者中有 7 人在 ATI 后呈现干预后病毒控制。1 人超过 18 个月未检测到病毒血症；6 人虽发生反弹，但病毒上升斜率显著低于历史队列，病毒载量设定点维持在约 1000 拷贝/mL 的水平，呈现出缓慢上升或振荡模式。与同期未接受干预的观察性队列相比，免疫治疗组反弹斜率降低逾一半。安全性评估显示，仅 2 例受试者出现短暂性 3~4 级肝酶升高，未遗留长期后遗症；lefitolimod 剂量次数及 bNAb 药代动力学参数与设定点无显著关联，提示联合策略

的抗病毒效果并非单纯依赖药物暴露。

机制学分析揭示，传统病毒库指标（完整 HIV-1 DNA、细胞相关 RNA）及治疗前 HIV 特异性 T 细胞幅度均无法预测控制结局；相反，ATI 后早期病毒反弹阶段（PostR1）外周血 Ki-67<sup>+</sup>活化 CD8<sup>+</sup> T 细胞的大幅扩增与低设定点显著相关。这些增殖性 CD8<sup>+</sup> T 细胞主要呈现过渡型记忆 T 细胞(TTM)，高表达干细胞记忆转录因子 TCF-1，并同时生成颗粒酶 B 等效应分子，提示其兼具自我更新与即时杀伤潜能。质谱流式与聚类分析进一步发现，控制者独有地扩增了数群共表达 CD38、HLA-DR、Ki-67 及 TCF-1、T-bet 的非初始 CD8<sup>+</sup> T 细胞簇，而非控制者则以终末分化的 TEMRA 群体为主。疫苗阶段数据亦显示，九成受试者出现靶向 Gag 保守表位的 IFN- $\gamma$ <sup>+</sup> CD8<sup>+</sup> T 细胞应答，尽管其峰值在 ATI 时已回落，但 rebound 阶段迅速再激活，提示 DNA/MVA 免疫可为后续病毒识别提供记忆基础。

研究人员据此提出，联合免疫治疗通过“疫苗诱导记忆 T 细胞—bNAbs 延缓反弹—低抗原刺激下 T 细胞快速增殖”三级机制，使宿主能够在抗体消退后仍维持对 HIV 的免疫控制。该研究首次在人体直接证实，组合应用治疗性疫苗、bNAbs 与先天免疫激动剂可显著降低 ART 中断后的病毒反弹速度，并鉴定“早期增殖性 TCF-1<sup>+</sup> CD8<sup>+</sup> T 细胞反应”为功能性治愈

的关键相关标志。未来需在更大样本、随机对照设计中验证此策略的普适性，并探索如何进一步优化疫苗表位设计、延长 bNAbs 半衰期及强化 T 细胞记忆质量，以迈向可持续的 HIV 无 ART 缓解。

资料来源：<https://www.nature.com/articles/s41586-025-09929-5>



### 2.3 Nature 研究揭示 CD8<sup>+</sup> T 细胞干细胞特性增强可预示 HIV 干预后病毒控制

2025 年 12 月 1 日，拉贡研究所 David R. Collins 团队在 *Nature* 发表题为“CD8<sup>+</sup> T cell stemness precedes post-intervention control of HIV viremia”的研究论文。该研究整合四项独立临床试验的纵向样本，系统解析了接受广谱中和抗体 (bNAbs) 治疗并中断抗逆转录病毒治疗 (ATI) 后，能够实现干预后病毒控制 (PIC) 的 HIV 感染者体内病毒特异性 CD8<sup>+</sup> T 细胞的免疫学特征，首次明确干细胞样记忆表型为功能性治愈的先决条件，为设计可诱导长期无 ART 缓解的免疫联合策略提供了可量化的生物标志与机制框架。

研究团队从 MCA-906、MCA-965、eCLEAR 与 TITAN 四项试验中收集 12 例受试者（7 例 PIC、5 例 PINC）的外周血单个核细胞，基于自体完整前病毒序列合成 HLA-I 类分子限制性最适肽池，通过 IFN- $\gamma$  ELISpot 筛选病毒表位特异性 CD8<sup>+</sup> T 细胞反应。结果显示，PIC 与 PINC 在反应广度、幅度及 bNAbs 诱导的新表位应答方面无显著差异，提示“去 novo 表位扩展”并非控制病毒的决定因素。继而，研究人员以 CFSE 稀释法测定增殖能力，发现干预前 PIC 组针对自体 HIV 表位的 CD8<sup>+</sup> T 细胞平均增殖率约为 PINC 组的十倍，且该优势在 bNAbs 输注后仍保持并进一步强化。扩增后的细胞在体外“回忆杀伤”实验中对自体肽负载 CD4<sup>+</sup> T 靶细胞表现出显著更高的细胞毒性，其杀伤效率与增殖潜能呈强相关，提示功能完整性是控制病毒的核心。

表型分析中，通过 pHLA 四聚体染色联合流式细胞术检测发现，PIC 组 HIV 特异性 CD8<sup>+</sup> T 细胞中 CD45RA<sup>+</sup>CD62L<sup>+</sup> 干细胞样记忆 T 细胞亚群（T<sub>SCM</sub>）比例显著高于 PINC 组，而效应记忆（T<sub>EM</sub>）比例则相反；bNAbs 治疗后 T<sub>SCM</sub> 频率在 PIC 组进一步升高，并与增殖能力呈正相关。为揭示分子基础，他们对 15466 个病毒或 CMV 特异性 CD8<sup>+</sup> T 细胞进行单细胞 CITE-seq。聚类分析发现 PIC 组富集“簇 6”T<sub>SCM</sub> 样群体，高表达 CD45RA、CD62L、CCR7、CD27 及转录因子 TCF7，

氧化磷酸化相关基因集上调，抑制性受体 PD-1、TIGIT、TOX 表达低；而 PINC 组则以“簇 0”效应记忆-耗竭表型为主。代谢相关标志 CD73 在 PIC 组显著升高，其与 NAD 代谢及低耗竭状态关联，进一步强化了“代谢适应性-干细胞特征-功能维持”的免疫控制链条。

纵向 TCR 分析显示，bNAbs 干预并未引起显著的新克隆型出现或多样性增加，提示表型改善源于原有克隆的“再教育”而非库容扩展。治疗后外周 T<sub>SCM</sub> 及 CD127<sup>+</sup>CD73<sup>+</sup>记忆群体轻度增多，伴随氧化磷酸化基因上调，他们推测其可能源于淋巴结内早期被 bNAbs 压制的低水平病毒反跳对 T 细胞的“温和再刺激”，从而促进干细胞样群体循环与功能强化。该解释与非人灵长类研究一致，即抗体限制病毒峰度后，功能性 CD8<sup>+</sup> T 细胞得以在低抗原环境中发挥持续清除作用。

综上，该研究表明，具备高增殖、高代谢适应性及低耗竭特征的自体 HIV 特异性 T<sub>SCM</sub> 群体，是 bNAbs 治疗后长期无 ART 控制的关键预测指标；干预前即存在的细胞质量差异，而非治疗后的表位扩展，决定了个体能否进入缓解状态。该发现不仅将 T 细胞干细胞特性确立为功能性治愈的首要相关因素，也为下一代联合免疫疗法提供了可量化的终点指标与机制基础。未来需在更大规模前瞻性队列中验证其预测效能，并探索如何于早期 ART 阶段即维持并扩增此类细胞，以

扩大可获益人群比例。

资料来源：<https://www.nature.com/articles/s41586-025-09932-w>



## 2.4 Nature 研究报道全世界第七例艾滋病治愈者详情

2025年12月1日，德国柏林夏里特医学院 Olaf Penack 团队在 *Nature* 发表题为“Sustained HIV-1 remission after heterozygous CCR5 $\Delta$ 32 stem cell transplantation”的研究论文。该研究通过详细报道一例接受杂合 CCR5 $\Delta$ 32 异基因造血干细胞移植 (allo-SCT) 的 HIV-1 感染者，在无需抗逆转录病毒治疗 (ART) 的情况下实现超过六年病毒缓解的临床案例。

研究对象为一名 60 岁男性（柏林患者，B2），2009 年确诊 HIV-1B 亚型，基线病毒载量 7600 拷贝/mL，CD4 计数 602 个/ $\mu$ L，未立即接受 ART，病毒设定点约 2000 拷贝/mL。2015 年因急性髓系白血病 (AML) 接受化疗并启动 ART，随后接受 10/10 HLA 匹配、CCR5 野生型/ $\Delta$ 32 杂合女性供者外周血干细胞移植；预处理为 8 Gy 全身照射联合氟达拉滨，GVHD 预防包括环孢素、短程甲氨蝶呤及抗胸腺球蛋白。移

植后第 28 天即获得完全供者嵌合，并持续维持。患者于 2018 年 9 月自主停用 ART，进入抗逆转录病毒治疗中断（ATI）。截至末次随访，已观察 6 年余，血浆 HIV-1 RNA 始终低于检测下限，外周血、肠道黏膜及 CD4<sup>+</sup> T 细胞病毒生长培养均未见可复制病毒，提示储库被显著削减或根除。

病毒学评估显示，移植前患者总 HIV DNA 约 60~70 拷贝/10<sup>6</sup>细胞，其中 23% 为完整前病毒；移植后系列标本（含移植 5 年后十二指肠、回肠黏膜）均未检出完整前病毒，仅在大规模白细胞单采中测得极低痕迹。单基因组扩增及系统发育分析证实患者原病毒为 CCR5 嗜性，自体制备的假病毒对 CD4 结合位点及 V3 环广谱中和抗体敏感，表明病毒具备感染性与中和表型，排除“缺陷病毒天然缓解”之解释。免疫学层面，HIV 特异性 IgG、中和活性及 Gag/Env/Nef/Pol 刺激下的 CD4<sup>+</sup>/CD8<sup>+</sup> T 细胞应答在移植后逐年衰减至消失，而 CMV、EBV、HHV-6 等对照抗原应答持续存在，进一步支持体内无抗原刺激。数学建模基于 235 例 ATI 队列数据估算，B2 患者 6 年无反弹概率仅 0.07%，其病毒再燃率较早期或晚期反弹人群分别低 300 倍与 7 倍，提示当前缓解状态极不可能是随机延迟反弹。

患者与供者均为 CCR5 wt/ $\Delta$ 32 杂合，移植后 CD4<sup>+</sup> T 细胞 CCR5 表达密度显著低于野生型对照，体外感染实验显示

其对 CCR5 嗜性毒株复制水平下降，但对 CXCR4 嗜性毒株无差异，证实杂合状态可部分限制病毒扩增而非完全阻断。更关键的是，供-受者间存在非允许 HLA-DPB1 错配及 64 种预测次要组织相容性抗原(miHA)，其中 19 种高表达于 CD4<sup>+</sup>T 细胞，可能诱导“移植物抗储库”(GVR) 效应；结合移植时高水平抗体依赖性细胞毒(ADCC)活性及 NKG2A<sup>+</sup>CD57<sup>+</sup>NK 细胞优势扩增，提示先天与过继免疫协同清除被感染细胞。患者未出现需长期免疫抑制的 GVHD，亦减少了因免疫抑制导致病毒复活的风险。

综上，该研究提出杂合 CCR5 $\Delta$ 32 allo-SCT 可通过多重非突变机制实现 HIV 缓解的概念框架：低 CCR5 表达降低新感染效率，GVR/miHA 导向 T 细胞清除残留病毒，高 ADCC-NK 效应加速储库削减，完全供者嵌合替换靶细胞。该案例将可供选择的“潜在治愈供者”从极罕见 CCR5 $\Delta$ 32/ $\Delta$ 32 扩展至约 10%人群中的杂合子，显著拓宽了血液肿瘤合并 HIV 患者的治愈窗口。未来需在更大队列中验证 miHA 匹配、ADCC 强度与储库衰减的定量关系，并探索无需 allo-SCT 的免疫联合策略，以推动安全可推广的 HIV 功能性治愈。

资料来源：<https://www.nature.com/articles/s41586-025-09893-0>



## 2.5 Nature 研究发现转基因蚊虫可阻断天然疟原虫的传播

2025 年 12 月 10 日，英国帝国理工学院 George K. Christophides/Nikolai Windbichler 团队联合坦桑尼亚 Ifakara 健康研究所 Dickson Wilson Lwetoijera 团队在 *Nature* 发表题为“Gene-drive-capable mosquitoes suppress patient-derived malaria in Tanzania”的研究论文。研究团队在坦桑尼亚巴加莫约搭建 MPL/CL3 集装箱昆虫房，首次于非洲本土构建转基因冈比亚按蚊，并证实其携带的分裂式基因驱动元件可高效抑制来自感染儿童的多样恶性疟原虫，为基因驱动技术走出北半球实验室、走向撒哈拉以南非洲地区现场奠定关键基础。

研究团队设计两座 40 英尺高柜集装箱，集成 BSL-3 负压、独立空调、污水处理与备用发电，整体海运至达累斯萨拉姆港，现场仅需接驳水电即可运行，实现“即装即用”的非洲高等级蚊媒转化平台。利用该设施，研究团队以本地 Ifakara 品系为背景，重建表达 Cas9 与 Cre 的 helper 株 zpg-CC，再导入双抗菌肽模块 MM-CP，经 Cre-loxP 去标记与 Cas9 二次同源纯合，获得无荧光、无外源启动子的 MM-CP 效应株。

遗传传递实验显示，当 MM-CP 与 zpg-CC 配对时，子代中目标基因的非孟德尔偏倚传递率达 94.2%，对照仅 48.3%，证实非自主基因驱动可在本地蚊群高效扩散。

为评估对现场虫株的真实抑制能力，研究人员于 2023 年 10 月至 2024 年 7 月在滨海省三所小学筛查 2 万余名 6~14 岁儿童，25~30% 携带恶性疟，2~5% 有配子体；四基因测序显示本地株与实验室 NF54 差异 3~5%。选取 5 份高感染性血液进行直接膜喂试验，第 9 天解剖显示 MM-CP 蚊中肠卵囊直径仅 22.2  $\mu\text{m}$ ，显著小于野生型 57.3  $\mu\text{m}$ ；第 13~15 天 qPCR 显示野生型唾液腺阳性率 35~55%，MM-CP 蚊仅 0~7%，且孢子量极低，证实抗菌肽模块对多样现场株具有稳健阻滞作用。此外，MM-CP 转基因蚊虫血餐后雌性存活率有所降低，可缩短传播窗口，与基因驱动共同降低抗性风险。虽产卵量下降，但笼式多代实验表明，当 Cas9 供体频率  $\geq 25\%$  时，MM-CP 等位基因仍可在 10 代内趋近固定，验证其竞争能力。

综上，该研究首次把基因驱动蚊研发链条完整落地非洲，证明“非洲制造、非洲测试、非洲受益”可行；患者来源虫株抑制数据填补实验室到田野空白。该研究呼吁在更大生态梯度评估效应持久性，建立双向抗性监测，并遵循已批准的逐步释放路线图，审慎推动实地试验。

资料来源：<https://www.nature.com/articles/s41586-025-09685-6>



## 2.6 Cell 研究评估带状疱疹疫苗接种在痴呆病程不同阶段的影响

2025 年 12 月 2 日，斯坦福大学 Pascal Geldsetzer 团队在 *Cell* 发表题为“The effect of shingles vaccination at different stages of the dementia disease course”的研究论文，利用英国国家医疗服务体系（NHS）以出生日期为界、近乎随机分配带状疱疹疫苗接种资格的自然实验设计，首次报告带状疱疹减毒活疫苗（Zostavax）不仅在认知正常人群中降低轻度认知障碍（MCI）新发风险，也能在已确诊痴呆的患者中减少因痴呆死亡的概率，提示该疫苗对整个痴呆病程均可能产生保护作用。

研究团队指出，神经嗜性疱疹病毒——水痘-带状疱疹病毒（VZV）潜伏于神经节，随年龄增长再激活频率升高，可引发慢性神经炎症、脑血管病变及淀粉样蛋白沉积，这些病理变化与阿尔茨海默病等神经退行性疾病高度重叠。先前他们在威尔士与澳大利亚的准实验研究已发现，接种带状疱疹疫苗可使新发痴呆诊断减少约 20%，但未能回答疫苗究竟作

用于病程的哪一阶段。为此，他们将研究终点前移至 MCI、后移至痴呆死亡，以覆盖疾病谱的两端。

研究团队基于威尔士 SAIL 匿名健康数据库，纳入 2013 年 9 月疫苗项目启动时仍在世的 30.5 万名出生于 1925 年 9 月至 1942 年 9 月的居民。NHS 规定，只有在 2013 年 9 月 2 日及之后年满 80 岁的人群才可在一年内免费接种。这一以周岁为界的硬性规则使相邻数周出生者在接种概率上出现 0 与 45% 的跳跃，提供了天然的断点回归 (RDD) 场景。他们将人群分为两大队列：一是基线无认知障碍记录的 28.3 万人，用于观察 MCI 新发；二是基线已确诊痴呆的 1.4 万人，用于观察 9 年内痴呆死亡及全因死亡。

结果显示，在认知正常队列中，接种资格使 MCI 新发率绝对下降 1.5 个百分点，按实际接种率换算，接种者 MCI 风险降低 3.1 个百分点；在痴呆队列中，接种资格使痴呆死亡绝对减少 8.5 个百分点，实际接种者死亡风险下降高达 29.5 个百分点。DID 分析进一步验证了 RDD 结论。性别分层分析显示，女性为主要获益人群，其 MCI 发病风险降低 5.1 个百分点，痴呆死亡减少 52.3 个百分点；男性则未观察到显著效应。此外，疫苗组全因死亡率亦显著低于对照组，且非痴呆死亡未见增加，表明获益真实且生命年限得到延长。

综上，这是首次准实验证据表明带状疱疹疫苗可作用于

痴呆全程：上游延缓 MCI 发生，下游降低痴呆死亡，且效应在女性中尤为突出。该结果与既往观察性研究及免疫学假设一致：女性疱疹发病率高、免疫衰老模式差异可能放大疫苗的非特异性获益；同时疫苗通过减少 VZV 再激活、阻断神经炎症与血管损伤，或间接抑制多重痴呆通路。作为一种单次、低价、安全的已上市干预，带状疱疹疫苗有望纳入痴呆初级预防与二级延缓策略，但需在不同年龄段、疫苗类型及种族背景中进一步验证。当前证据强烈提示，扩大高龄人群带状疱疹疫苗覆盖，不仅可降低带状疱疹负担，还可能为痴呆防控提供额外公共卫生收益。

资料来源：<https://doi.org/10.1016/j.cell.2025.11.007>



## 2.7 Cell 研究解析 mRNA 疫苗双重佐剂机制

2025 年 12 月 16 日，宾夕法尼亚大学 Michela Locci 团队在 *Cell* 发表题为“Distinct components of mRNA vaccines cooperate to instruct efficient germinal center responses”的研究论文。该研究通过系统解析 mRNA 疫苗中核苷修饰 mRNA

和脂质纳米颗粒（LNP）组件的独立与协同作用，揭示了它们指导生发中心（GC）反应的双重机制，为优化疫苗设计提供了关键理论依据。

研究团队采用 Spikevax（Moderna 疫苗）及定制 mRNA-LNP（如编码血凝素 HA 的疫苗），结合条件敲除小鼠模型、单细胞 RNA 测序和 LIPSTIC（标记免疫伙伴互作）技术，首次阐明了 mRNA 与 LNP 组件分别通过干扰素通路和树突状细胞（DC）编程协同放大 GC 反应的分子基础。

研究人员发现，核苷修饰 mRNA 可通过 IRF3-IRF7 依赖的信号通路驱动 I 型干扰素（IFN- $\alpha/\beta$ ）产生，后者直接作用于 DC 促进其成熟及 Tfh 分化。阻断 IFNAR 信号显著降低 Tfh 和 GC B 细胞频率，且 DC 特异性 IFNAR 敲除（*Cd11c-cre Ifnar<sup>fllox/fllox</sup>*）小鼠的 GC 反应受损，证实 mRNA 组件通过 IFN-DC 轴增强免疫应答。此外，mRNA 成分还调控 Tfh 功能极化，提升 IL-21 和 IFN- $\gamma$  分泌，从而优化记忆 B 细胞和长效浆细胞生成。

LNP 组件则独立调控 DC 的转录重编程，上调 CD25、Ebi2 等 Tfh 诱导相关分子。通过光转化实验证实，dLNs 中绝大多数 DC 在接种后原位摄取 LNP 而非从肌肉迁移而来，且 LNP 驱动 Ebi2-氧固醇轴激活，推动 DC 迁移至 T-B 细胞交界区域，进而促进 Tfh 细胞分化。空载 LNP（eLNP）与

抗原分点注射实验进一步表明 LNP 的佐剂效应具有局部性，系统性扩散有限。

机制上，mRNA 与 LNP 通过互补途径协同：mRNA 的 IFN 信号增强 DC 抗原呈递（如 CD80/86 表达），而 LNP 通过诱导 CD25 溶性形式拮抗 IL-2 以解除 Tfh 抑制，同时上调 CXCR5 引导 DC 趋化。这种协同在单细胞转录组中体现为 DC 集群的差异化激活，其中 cDC2 是 LNP 摄取和 mRNA 翻译最高效的群体。

研究团队还排除了 TLR7/8 等常见 PRR 的主导作用，凸显 IRF3/7-I 型 IFN 轴的核心地位。此外，LNP 组分的人源 DC 实验验证了跨物种保守的摄取能力，为临床转化提供依据。该研究深化了对 mRNA 疫苗免疫激活机制的理解，强调组件协同在设计广谱、持久疫苗中的重要性，为应对新发传染病和脆弱人群免疫策略提供了理论支撑。

资料来源：<https://doi.org/10.1016/j.cell.2025.11.023>



## 2.8 Cell 研究解析 HSV-1 病毒 DNA 复制机制

2025 年 12 月 29 日，哈佛医学院 Jonathan Abraham 团队在 *Cell* 发表题为“Mechanisms of HSV-1 helicase-primase inhibition and replication fork complex assembly”的研究论文。该研究通过冷冻电镜技术解析了单纯疱疹病毒 1 型 (HSV-1) 解旋酶-引物酶复合物及其与抑制剂结合的高分辨率结构，并结合单分子实验揭示了解旋酶-引物酶抑制剂 (HPIs) 的作用机制和病毒复制叉复合物的组装原理。

研究团队采用单颗粒冷冻电镜技术，解析了 HSV-1 解旋酶-引物酶复合物与三种 HPIs (Pritelivir、IM-250 和 Amenamevir) 结合的高分辨率结构。结构分析表明，这三种抑制剂均结合于 UL5 解旋酶的 1A 与 2A 结构域界面处的口袋，通过稳定复合物的“开放”构象，阻断 ATP 水解过程所需的构象转换，从而抑制解旋酶的 DNA 解链活性。

研究团队还通过体外重建技术解析了 HSV-1 复制叉复合物的整体结构 (分辨率 3.8 Å)，该复合物包含解旋酶-引物酶 (UL5/UL52/UL8) 和 DNA 聚合酶全酶 (UL30/UL42)。结构显示，UL30 聚合酶的 FYNPYL 基序与 UL5 解旋酶的 2B/2C 结构域形成特异性接口，这一相互作用在疱疹病毒中高度保守，是协调解旋与复制过程的关键分子基础。进一步

实验证实，破坏该相互作用界面可显著降低复制叉复合物的组装效率，并降低 DNA 合成活性。

为验证 HPIs 的功能性抑制效果，研究团队开发了光镊单分子实验系统。结果显示，Pritelivir 可浓度依赖性地诱导解旋酶-引物酶复合物在 DNA 上的暂停，而耐药突变体则完全消除了这一效应。滚动环复制实验进一步表明，HPIs 能特异性抑制由解旋酶-引物酶介导的长链 DNA 合成，但不影响聚合酶自身的催化功能，说明其作用具有靶向特异性。

序列比对与结构分析还揭示了 HPIs 物种选择性的分子机制。虽然 UL5 上的抑制剂结合残基在  $\alpha$ 、 $\beta$ 、 $\gamma$  疱疹病毒中高度保守，但 UL52 上的相互作用残基在  $\beta$  疱疹病毒中发生变异，导致结合亲和力下降。这解释了为何现有 HPIs 主要对  $\alpha$  疱疹病毒有效，而难以抑制 HCMV 等病原体。该研究还发现，UL52 引物酶活性中心的 Asp628、Asp630 等残基负责协调催化金属离子，而 HPIs 通过变构效应抑制引物酶活性，而非直接阻断其活性中心。

此外，该研究探讨了复制叉复合物中 DNA 的路径机制。结构显示，单链 DNA 从解旋酶 UL5 的 RecA 样结构域中穿行，并通过带正电荷的沟槽与 UL30 聚合酶的 N 端结构域相互作用。然而，实验中未观察到单链 DNA 延伸至 UL52 引物酶活性中心，提示复制过程中引物合成可能受动态调控。

这一发现为理解滞后链合成的协调机制提供了新视角。

总之，该研究通过多尺度结构生物学方法，系统阐释了 HSV-1 解旋酶-引物酶的抑制机制与复制叉组装原理，不仅推动了抗病毒药物研发进程，也为理解大型 DNA 病毒复制机制提供了范式。这些发现有望助力新一代抗疱疹病毒药物的开发，最终惠及广大患者。

资料来源：<https://doi.org/10.1016/j.cell.2025.11.041>



## 2.9 The Lancet 研究揭示新型单剂量口服新药可有效治疗耐药性淋病

2025 年 12 月 11 日，瑞士全球抗生素研究与开发伙伴关系 Alison Luckey 团队在 *The Lancet* 发表题为“Zoliflodacin versus ceftriaxone plus azithromycin for treatment of uncomplicated urogenital gonorrhoea: an international, randomised, controlled, open-label, phase 3, non-inferiority clinical trial”的研究论文。该研究首次通过大规模 III 期临床试验证实，新型口服抗生素唑利氟达星 (zoliflodacin) 单药治疗 (3g 单次口服) 在单纯性泌尿生殖道淋病治疗中不劣于标准疗法 (头孢曲松 500mg 肌注联合阿奇霉素 1g 口服)，微

生物学治愈率分别达 90.9%和 96.2%，且安全性良好。

研究团队采用多国、随机、开放标签、非劣效性设计，在比利时、荷兰、南非、泰国和美国的 17 个门诊中心开展。2019 年 11 月至 2023 年 3 月期间，共筛查 1011 例 12 岁及以上疑似单纯性泌尿生殖道淋病患者，最终 930 例按 2:1 比例随机分组（zoliflodacin 组 621 例，标准疗法组 309 例）。主要终点为微生物学意向治疗人群在治愈试验访视（TOC，第 6±2 天）时尿道或宫颈标本淋球菌培养转阴率，非劣效性界值设定为 12%。

研究人群平均年龄 29.7 岁，男性占比 88%，种族分布以黑人（55%）和亚洲人（31%）为主，44%来自南非等高负担地区。基线耐药分析显示，6%~11%的菌株耐阿奇霉素，75%~86%耐环丙沙星，且发现 4 株耐头孢曲松菌株（MIC>0.25μg/mL）。主要终点分析表明，zoliflodacin 组 506 例患者中 460 例达到微生物学治愈（90.9%），标准疗法组 238 例中 229 例治愈（96.2%），组间差异上界（8.6%）低于非劣效界值。在更符合临床实践的可评估人群中，zoliflodacin 治愈率进一步提升至 96.8%（475 例中 460 例），与标准疗法组（100%）差异缩至 3.2%。所有预设亚组分析均显示一致性结果。

针对咽部及直肠感染的次要终点分析显示，zoliflodacin

在咽部感染的微生物学治愈率为 79.2%（53 例中 42 例），与标准疗法组（78.6%）相当；直肠感染治愈率分别为 87.3%（79 例中 69 例）与 88.6%（35 例中 31 例）。尽管这些次要终点样本量有限，但结果提示 zoliflodacin 对泌尿生殖道外感染同样有效。药敏监测发现，治疗后菌株对 zoliflodacin 的 MIC 值未出现显著漂移，表明短期内未产生耐药性。

安全性方面，两组治疗相关不良事件发生率均为 46%，绝大多数为轻度至中度。zoliflodacin 组常见不良事件包括头痛（10%）、中性粒细胞减少（7%）和白细胞减少（4%）；标准疗法组以注射部位疼痛（12%）、中性粒细胞减少（8%）和腹泻（7%）为主。唑利氟达星组报告 1 例无症状的 4 级中性粒细胞减少症，研究者评估与药物无关。事后多变量分析提示中性粒细胞减少与黑人种族和男性性别显著相关，与既往报道的良性种族性中性粒细胞减少症特征一致。

该研究突破性意义在于三方面：首先，zoliflodacin 是 30 年来首个对淋病具有显著疗效的口服单药治疗方案，可规避注射用药的医疗资源依赖，尤其适用于医疗条件薄弱地区；其次，其全新作用机制与现有抗生素无交叉耐药，为多重耐药淋球菌感染提供救命选择；最后，研究采用公私合作模式，为抗生素研发提供了可持续的创新路径。局限性在于开放标签设计可能引入偏倚，且青少年和女性样本量有限，未来需

进一步验证其在咽部感染、妊娠人群中的疗效。

资料来源: [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(25\)01953-1](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(25)01953-1)



## 2.10 华山感染团队在人群麻疹免疫动态变化领域取得新进展

2025年12月9日,复旦大学附属华山医院感染科/公共卫生学院余宏杰团队在 *Nature Communications* 发表题为“COVID-19 pandemic and waning immunity disrupted measles population immunity and strategies to close immunity gaps”的研究论文。该研究通过分析中国南部2013年至2024年的血清学数据,探讨了COVID-19大流行对麻疹人群免疫力的影响,并评估了补充免疫活动(SIA)在关闭免疫力差距方面的可行性。研究发现,大流行导致育龄妇女和儿童群体的麻疹抗体水平显著下降,免疫力减弱主要源于疫苗接种中断和疫苗诱导免疫的自然衰减,而非选择性SIA能有效将儿童免疫力提升至90%以上,为麻疹消除策略提供了关键证据。

研究团队基于中国湖南省的三项人群研究(2013~2024年),包括母婴队列、儿童队列和横断面研究,共收集15405份抗体测量数据(来自3674名参与者)。该研究使用贝叶斯

层次模型校正实验误差，并通过多变量线性回归和数学建模分析免疫力动态。血清学检测采用商业 ELISA 试剂盒测量麻疹病毒 IgG 抗体浓度，保护阈值定义为 200 mIU/ml。模型框架模拟了母体抗体经胎盘转移、疫苗诱导免疫应答及其衰减，并评估了不同 SIA 策略的效果。

结果部分显示，育龄妇女的免疫力在 2021~2024 年显著低于 2013~2015 年，尤其出生在低麻疹感染风险时期（1990~2005 年）的妇女，其平均对数浓度降低 0.39 log mIU/ml，导致新生儿抗体水平降低 0.29 log mIU/ml 和抗体衰减加速。20~24 岁年龄组的易感比例从 2013~2015 年的 9.8% 升至 2021~2024 年的 25.0%，表明免疫力减弱与儿童期接种政策和传播历史相关。

儿童免疫力在 2021~2024 年较疫情前下降，平均对数浓度从 6.65 降至 6.21，MCV1 接种率从 92.0~96.8% 降至 87.5%。易感结构分析表明，2013~2018 年期间，9.5% 的儿童易感源于疫苗接种后免疫力减弱，而 2021~2024 年该比例升至 10.7%，未接种和已接种儿童的免疫力差距均扩大。疫苗接种延迟（MCV1 接种中位年龄从 8.5 个月延至 8.9 个月）进一步加剧了免疫力下滑。

研究团队通过数学模型预测，若不实施 SIA，2025 年儿童（8 个月至 14 岁）的免疫力将降至 66.6%，低于 2013~2018

年的 92.2%。选择性 SIA（针对漏种个体）对低接种率年份出生的儿童免疫力提升显著，但对高接种率人群效果有限；非选择性 SIA（覆盖所有目标年龄组）可使免疫力提升 23.5~50.0%，达到 92.7%，支持其在高接种率环境中恢复群体免疫力的关键作用。此外，对育龄妇女实施非选择性 SIA 可将其免疫力从 52.2% 提升至 82.4%，并使其后代免疫力接近 100%。

综上，新冠大流行后育龄妇女和儿童麻疹特异性免疫水平平均有所下降，但两者免疫缺陷的成因不同。除疫苗诱导的免疫力衰减外，儿童免疫水平还受新冠疫情期间 MCV 接种延迟/漏种的影响。研究结果为后续麻疹易感人群的识别和最优强化免疫人群的选择提供了科学证据。当前育龄妇女偏低的麻疹免疫力以及其对子代儿童免疫力的长期影响，提示该人群可能成为未来全人群麻疹免疫缺陷的重要来源。此外，对不同疫苗覆盖率人群开展查漏补种和强化免疫策略的有效性差异，强调了根据人群特征针对性制定免疫干预策略的必要性。

资料来源：<https://www.nature.com/articles/s41467-025-65955-x>



## 2.11 美国学者揭示长新冠患者呈现以 JAK-STAT 和 IL-6 通路持续活化为核心的慢性炎症与免疫耗竭特征

2025 年 12 月 12 日, 贝斯以色列女执事医疗中心 Dan H. Barouch 团队在 *Nature Immunology* 发表题为“Long COVID involves activation of proinflammatory and immune exhaustion pathways”的研究论文。该研究整合 2020~2021 年与 2023~2024 年两个独立队列的免疫学、病毒学、转录组与血浆蛋白组数据, 系统描绘长新冠 (LC) 患者外周免疫景观的时序变化, 首次证实 LC 的核心特征为持续逾半年的慢性低度炎症、JAK-STAT/IL-6 信号过度激活、T 细胞耗竭及代谢重编程, 并证明急性期炎症强度可预测 LC 发生, 为寻找生物标志物及靶向干预提供了循证依据。

研究团队首先回顾性分析 2020~2021 年麻省 MassCPR 生物银行 142 例样本, 包括 35 例未感染者、54 例急性期 COVID-19 患者、24 例完全康复者 (CC) 及 28 例符合 LC 定义 (症状持续 >180 天) 的患者。症状问卷显示, LC 组以呼吸困难、脑雾、疲劳、疼痛、咳嗽及嗅觉味觉异常最为常见。尽管 LC 与 CC 的抗 WA1、Delta、Omicron BA.1 假病毒中和抗体水平无差异, 且所有受试者血浆均未检出病毒基因组或亚基因组 RNA, 但 LC 组外周血单个核细胞 (PBMC) 整体

转录组在无监督聚类中形成独立于 CC 与未感染者的簇，提示免疫状态持续异常。差异表达分析揭示，感染后 90~180 天，LC 组显著上调 *CXCL2/3*、*CCL3*、*IL-6*、*IL-1 $\beta$* 、*TNF*、*NFKBIZ*、*NLRP3* 等促炎因子及补体凝血相关基因 (*C5*、*F3*、*THBS1*)，同时下调活化性与抑制性 NK 细胞受体 (*KLRC2*、*KIR3DL2*) 及 T 细胞激活标志，提示天然与获得性免疫协调失衡。

通路富集结果显示，LC 患者 *IL-6*、*IFN- $\alpha/\beta/\gamma$* 、*JAK-STAT*、补体级联、代谢重编程（脂肪酸、胆汁酸、昼夜节律）及单核-巨噬-树突细胞签名显著增强，而 T 细胞激活、分化与氧化应激相关通路被抑制；*CD8<sup>+</sup>* T 细胞耗竭标志 (*PDCD1*、*IFI44*、*PRDM1*、*NR4A3*) 与 PD-1 信号呈正相关，并与临床症状（疲劳、气促、认知障碍）显著关联。基因集富集分析（GSEA）进一步将炎症轨迹细化至感染后第 30 天起即持续逾 200 天，*IL-6-JAK-STAT3* 信号及其核心基因始终位居前列，加权共表达网络亦证实该模块与 LC 状态高度正相关，提示其可作为疾病维持的“引擎”。

在血浆蛋白组层面，研究人员利用 SomaScan 6596 蛋白平台对 22 例 LC 与 8 例 CC 样本进行定量，发现 LC 组 *JAK-STAT*、*IL-6*、*NF- $\kappa$ B*、补体凝血及瘦素-促肾上腺皮质激素信号显著升高，而 DNA 损伤修复、细胞毒性 T 细胞颗粒酶 B、端粒维持与氨基酸代谢相关蛋白明显下降；相关通路评分彼

此正相关，并与疲劳等症状呈正相关，提示慢性低度炎症伴随代谢重编程与细胞修复障碍。

为验证上述发现，他们纳入 2023—2024 年 NIH RECOVER 独立验证队列，包括 18 例 LC 与 20 例 CC，采集感染 15~700 天血样。转录组结果复现 IL-6、IL-10、IL-12、JAK-STAT、补体、T 细胞耗竭及代谢通路上调，而线粒体功能、氨基酸代谢及 NK/T/B 细胞签名下调；ELISA 与 Meso Scale 检测均显示 LC 组血浆 IL-6R 水平在 90~180 天与 >180 天两个时段均显著高于 CC 与未感染者，进一步确认慢性炎症的持续性。

在综合两个队列的 90~180 天与 180~365 天数据后，研究人员构建随机森林分类器，发现 IL-6-JAK-STAT3、JAK-STAT、IFN- $\gamma$ 、补体级联、抗原提呈与促炎反应等六大通路可稳定区分 LC 与 CC，其中 *JAK1*、*PIK3*、*CXCL8*、*STAT3*、*OSM* 等基因贡献度最高。探索性性别分层分析还观察到女性 LC 患者炎症通路富集程度高于男性，表明性别差异可能影响疾病持续机制。

综上，该研究首次从多组学层面证实 LC 是一种以“慢性低度炎症-T 细胞耗竭-代谢紊乱”为核心的系统性疾病，而非单纯病毒持续残留。鉴于 JAK-STAT/IL-6 轴在症状维持与免疫耗竭中的中心地位，团队已启动 JAK1 抑制剂阿布罗替

尼治疗 LC 的随机对照试验 (NCT06597396)，以期阻断炎症—代谢恶性循环。总体而言，该研究不仅为 LC 提供了可量化的分子标签与可干预的通路靶点，也为其他病毒感染后慢性综合征的机制研究与精准治疗树立了方法论范例。

资料来源：<https://www.nature.com/articles/s41590-025-02353-x>



## 2.12 中美学者合作发现通过 O-糖基化修饰发挥广谱抗呼吸道病毒感染的干扰素刺激基因 GALNT2

2025 年 12 月 12 日，广州医科大学附属第一医院赵金存团队联合爱荷华大学 Stanley Perlman 团队在 *Nature Microbiology* 发表题为“Interferon-stimulated gene *GALNT2* restricts respiratory virus infections”的研究论文，首次系统阐明 O-GalNAc 糖基转移酶 2 (*GALNT2*) 作为关键干扰素刺激基因 (ISG)，在 SARS-CoV-2 和 IAV 等呼吸道病毒感染中的发挥重要的抗病毒功能，为广谱抗病毒治疗提供新靶点。

研究团队首先利用 *IFNAR*<sup>-/-</sup> 小鼠证实，I 型干扰素信号缺失导致 SARS-CoV-2 肺部病毒滴度升高、*GALNT2* 表达下

降，提示该基因可能隶属于干扰素下游通路。对健康对照、轻症与重症 COVID-19 患者支气管肺泡灌洗液及外周血单核细胞的单细胞测序进一步显示，*GALNT2* 在纤毛上皮细胞中的表达水平与疾病严重程度呈负相关，且其动态变化与病毒清除同步。人类遗传学数据亦揭示，*GALNT2* 功能缺失型错义变异(如 V554M)与 SARS-CoV-2 住院风险增加显著相关，为基因的保护作用提供了群体水平证据。

在机制层面，研究团队通过体外糖基化反应、质谱鉴定及病毒反向遗传学证明，*GALNT2* 特异性识别 SARS-CoV-2 刺突蛋白 S2'切割位点上游的 S810/S813 并添加 O-GalNAc 修饰。该修饰阻碍 TMPRSS2 对刺突的二次切割，抑制 S2'片段生成，进而削弱病毒-细胞膜融合能力。类似地，*GALNT2* 亦能在流感 HA 蛋白的多碱性裂解位点附近引入 O-糖基化，减少 HA1/HA2 亚基生成，降低 pH 触发的融合活性。突变实验显示，将 S810/S813 替换为 Ala 或 Ile 可逃避 *GALNT2* 的糖基化抑制，但此类突变病毒因 TMPRSS2 利用效率下降而复制能力减弱，说明病毒在“免疫逃逸”与“复制适应性”之间面临权衡。

动物模型结果进一步验证了上述发现。*GALNT2*<sup>-/-</sup>小鼠感染 H1N1 或 SARS-CoV-2 后，肺内病毒载量升高、体重下降显著、存活率降低；而通过 AAV9 载体在小鼠呼吸道过表

达人源 *GALNT2*, 不仅使致死剂量攻毒后的存活率提高 50%, 还在 *IFNAR*<sup>-/-</sup> 或 *STAT1*<sup>-/-</sup> 免疫缺陷背景下仍能降低病毒滴度约 10 倍, 表明 *GALNT2* 可独立于经典干扰素通路发挥保护功能。

总之, 这项研究首次系统性揭示 *GALNT2* 为一个由干扰素诱导、具有广谱抗病毒活性的关键效应分子, 通过 O-糖基化修饰病毒膜蛋白发挥抑制病毒感染入侵的全新机制。该研究不仅深化了对宿主-病毒相互作用的理解, 也为开发针对新冠病毒、流感病毒等呼吸道病原的广谱抗病毒策略提供了新靶点与理论基础。

资料来源: <https://www.nature.com/articles/s41564-025-02200-7>



### 2.13 国家传染病医学中心团队综述基孔肯雅热暴发的驱动因素及新兴防控策略

2025 年 12 月 15 日, 国家传染病医学中心/复旦大学附属华山医院感染科张文宏/艾静文团队在 *Emerging Microbes & Infections* 发表题为“Global Resurgence of Chikungunya

Virus: Outbreak Drivers and Emerging Solutions”的综述文章，系统梳理了基孔肯雅病毒（CHIKV）全球再燃的流行病学特征、暴发驱动因素及防控新策略。

自被发现以来，基孔肯雅病毒（CHIKV）的流行病学特征呈现动态扩展的趋势。亚洲早期疫情，包括 1958 年泰国首次报告病例及随后在 1962 至 1964 年间超过 4400 例感染的流行，以及 1963 年由亚洲基因型病毒在印度引发的暴发，均反映了当时病毒传播的地理局限性。2004 年东非肯尼亚出现 ECSA-IOL 进化支，随后扩散至多个印度洋岛屿、印度及东南亚。其后，独特的 ECSA 分子特征首次在 2009~2010 年印度疫情中被报道。过去十年间，气候变化与全球贸易及人员往来加剧的共同作用，促使 CHIKV 在全球范围加速传播。2015 年以来，多洲多次报告重大疫情，包括携带 E1:K211E 和 E2:V264A 突变的新型 ECSA 亚支在南亚和东南亚的区域性传播和大规模流行。2020 至 2025 年间，乍得、印度、巴西等地区再现广泛传播；而近期巴基斯坦和留尼汪岛的疫情进一步凸显了 CHIKV 暴发的频次和规模正持续升级。

暴发驱动因素可归纳为三类宏观机制。其一，环境与社会因素：气温上升和降水增多（如佛山 2025 年 6~7 月降雨量创纪录）直接提升蚊媒密度和病毒外潜伏期效率；全球化旅行网络促进病毒输入，如 2019 年云南瑞丽疫情源于缅甸

输入病例。其二，病毒遗传进化：E1 和 E2 蛋白突变（如 E1:V156A）增强蚊媒适应性和哺乳动物感染性，非结构蛋白 nsP1 G230R 等突变加速病毒复制；ECSA 谱系在印度、巴基斯坦的持续变异导致免疫逃逸潜力上升。其三，公共卫生系统缺陷：也门、苏丹等冲突地区监测体系崩溃，临床诊断与登革热等虫媒病症状重叠，造成早期识别延迟，2025 年留尼汪岛首例无旅行史病例提示隐性社区传播已存在多时。

针对上述驱动因素，现有防控策略聚焦于四层干预措施。在向量控制层面，集成管理结合生物（如沃尔巴克氏体感染蚊释放）、化学（空间消杀）和环境治理（清除孳生地）手段，佛山疫情中布雷图指数从 45 降至 12，证明综合措施可快速压低蚊媒密度。早期检测技术革新包括三联实时 RT-PCR（可同步检测寨卡、登革和基孔肯雅病毒），提升诊断敏感性 6.4%；废水监测系统通过病毒载量预测社区流行趋势，葡萄牙研究显示其可识别未报告病例。基因组监测网络实现毒株溯源和突变实时追踪，例如广州 2024 年输入病例测序确认源于东帝汶亚洲谱系。

疫苗研发取得突破性进展，两种已上市疫苗（VLA1553 和 Vimkunya）及多种候选疫苗（如 mRNA-1388、MV-CHIK）进入临床 III 期。VLA1553 单剂接种 28 天后中和抗体血清保护率达 98.9%，且抗体持久性维持 2 年；Vimkunya 在 65 岁

以上人群仍诱导 97.8%血清应答，显示广谱保护潜力。未来疫苗设计需侧重热稳定性、单剂长效和跨基因型免疫，但病毒突变可能影响疫苗效果，需持续评估抗原性漂移风险。

总结而言，基孔肯雅病毒全球复苏是生态、病毒进化与社会系统互动的结果，未来防控需强化气候适应性卫生系统、基因监测网络和疫苗公平分配。尽管挑战严峻，但集成向量管理、精准诊断和免疫策略可望将疫情控制在局部水平，为全球虫媒病消除提供范式。

资料来源：<https://doi.org/10.1080/22221751.2025.2603714>



## 2.14 国家传染病医学中心团队综述基孔肯雅热疫苗研发的进展与挑战

近日，国家传染病医学中心/复旦大学附属华山医院感染科张文宏/吴晶团队联合复旦大学感染与健康研究院赵晓宇团队在 *The Innovation Medicine* 发表题为“Current landscape with an analytical outlook: Chikungunya virus vaccine development”的综述文章。该研究系统分析了基孔肯雅病毒（CHIKV）的全球传播趋势、疫苗研发进展及未来挑战。

CHIKV 隶属于披膜病毒科甲病毒属，为具包膜的单股正

链 RNA 病毒，其 E1-E2 糖蛋白复合体是病毒识别宿主和介导膜融合的关键结构。其中，E2 负责与宿主受体结合，E1 则介导在低 pH 环境下的膜融合，二者共同决定了病毒的感染力与免疫特性。现有研究显示，中和抗体主要集中于 E2 的 A、B 结构域及 E1 融合环区域，可通过阻断受体结合或稳定融合前构象实现中和。自然感染后，机体可产生以 IgG3 为主的中和抗体，并建立持久的 B 细胞和 CD4<sup>+</sup> T 细胞记忆，但抗体滴度与保护持续性受年龄及暴露频率影响显著。在病毒进化层面，频繁的抗原漂移和谱系多样性对疫苗研发构成挑战，也凸显持续监测与跨谱系免疫策略的重要性。

在 CHIKV 感染可诱导跨谱系的持久免疫的基础上，疫苗研发取得了显著进展。目前已有两款疫苗获批上市：IXCHIQ 和 VIMKUNYA。IXCHIQ 为减毒活疫苗（LAV），单剂即可诱导强中和抗体，但存在毒力回复风险。而 VIMKUNYA 作为病毒样颗粒疫苗（VLP），安全性高、适用范围广，尤其适合免疫受损人群，但抗体水平随时间下降，可能需要追加免疫。除已上市疫苗外，多条技术路线也在持续推进。灭活疫苗（如 BBV87、HydroVax-005）通过保存病毒抗原整体性诱导免疫，现代工艺结合优化灭活方法与佐剂显著提升免疫原性和安全性；重组蛋白亚单位疫苗则以高纯度 E1/E2 蛋白为靶标，安全性佳，可用于加强免疫或免疫功

能受限人群；核酸疫苗（如 mRNA-1388）能够快速设计、调整谱系靶标，但冷链及长期安全性仍需验证。腺病毒或麻疹病毒载体疫苗及其他嵌合/载体疫苗（如 MV-CHIK）可在单剂量下同时激活体液与细胞免疫，并适合库存储备应对疫情，但受生产工艺与先前免疫暴露影响。

当前疫苗仍面临免疫持久性、安全性与可及性三重挑战。IXCHIQ 虽在成人中表现良好，但 2025 年 8 月因老年人严重不良事件报告遭美国 FDA 暂停使用，警示了减毒平台在脆弱人群中的风险。灭活疫苗与亚单位疫苗安全性较高，但常需佐剂增强免疫原性，且多剂次方案依从性差。在资源有限地区，冷链依赖与生产成本成为推广壁垒，例如 mRNA 疫苗的 $-70^{\circ}\text{C}$  存储要求难以在热带地区普及。应对策略包括开发耐热配方、优化佐剂系统及建立区域化生产线。此外，病毒抗原漂变可能削弱疫苗效果，如 E1-K211E 等突变可导致免疫逃逸，需通过实时基因组监测指导疫苗株更新。

下一代疫苗策略聚焦广谱保护与创新技术应用。广谱疫苗设计通过共识序列工程或多价抗原展示覆盖多种 CHIKV 谱系及近缘甲病毒。计算生物学与人工智能加速了免疫原设计，例如 AlphaFold3 辅助预测抗原构象，理性化表位聚焦。递送系统升级如脂质纳米颗粒（LNP）包封 mRNA 提高体内表达效率，腺病毒载体（如 ChAdOx1）激发强细胞免疫。同

时，佐剂开发从传统铝盐转向模式识别受体激动剂，增强先天免疫激活与生发中心反应。这些创新旨在实现单剂长效保护、室温稳定及规模化生产，但需通过国际多中心临床试验验证实效性。

总结而言，基孔肯雅病毒疫苗领域已从基础研究迈入应用阶段，首批产品为防控带来曙光。然而，病毒进化、免疫衰减及覆盖不均等挑战仍存，下一代疫苗需兼具广谱性、安全性与可及性。通过多平台技术融合、国际监管协同与公平分配机制，人类有望终结 CHIKV 的流行威胁，为应对新发传染病提供范本。

资料来源：<https://doi.org/10.59717/j.xinn-med.2025.100173>



## 2.15 美国学者基于多效性突变效应揭示 HA 蛋白的抗原变异边界

2025 年 12 月 1 日，美国福瑞德·哈金森癌症研究中心 Jesse D. Bloom 团队在 *Nature Ecology & Evolution* 发表题为“Pleiotropic mutational effects on function and stability constrain the antigenic evolution of influenza haemagglutinin”的研究论文。

他们利用高通量假病毒深度突变扫描技术，系统量化了近季 H3N2 流感血凝素 (HA) 所有氨基酸突变对细胞入侵功能、酸稳定性及人血清中和逃逸的三重影响，并结合自然序列追溯，揭示表型多效性与上位性如何共同塑造 HA 的抗原进化格局。

该团队以 2024~2025 季疫苗株 A/Massachusetts/18/2022 (MA22)HA 为骨架，构建覆盖 HA 胞外域(H3 编号 1~504) 全部 9576 种单氨基酸突变的条形码假病毒库。通过“基因型—表型连锁”策略，研究人员在同一突变体上同步测定三项指标：入侵 MDCK-SIAT1 细胞的效率、经 pH 5.3~6.1 酸处理后的感染残留率，以及被四份儿童血清中和的逃逸幅度。实验采用仅具单轮感染能力的假病毒，生物安全等级为 BSL-2，且所有突变效应均经缺失 PB1 的条件复制型流感病毒验证，确保结果与真实病毒一致。

功能扫描结果显示，受体结合口袋基部高度保守，150-环与 190-螺旋对抗原突变相对宽容，其突变耐受度与自然序列多样性显著相关；融合肽区几乎任何替换均严重削弱入侵，提示结构-功能耦合极紧。酸稳定性方面，多数突变表现为失稳，关键区域集中于三聚体界面（165、167、205、220-环）及 HA1/HA2 盐桥网络（R109-E89-R269-E396），这些区域在天然序列中亦呈高度保守，提示稳定性约束跨遗传背景恒

定存在。

将突变效应置于 H3N2 1968~2023 进化轨迹中，研究团队发现“表型特异的遗传固化”现象：对于细胞入侵，受体结合区多个已固定突变（如 F195Y、G186D）因后续伴随位点变迁，导致回退至祖先氨基酸在新背景下几乎不可耐受，呈现典型的上位性固化；相反，酸稳定性方面，除 A163V 外，几乎所有潜在回退突变在 MA22 背景中仍被良好容忍，表明稳定性约束缺乏可演化缓冲空间。

进一步，他们利用深度扫描获得的逃逸谱，结合 2023 年儿童血清中和数据，鉴定出 K140I、S145N、K189R 等逃逸突变。其中 K140I 在 2009 年背景下降解病毒滴度近 40 倍，而在 MA22 背景中几乎无害，解释其直至 2022 年才在全球扩散；相反，N165H、S205Y、R220T 与 R229I 虽可强效逃逸血清，但均显著削弱酸稳定性，且在自然序列中数十年未见变异，显示“稳定性-逃逸”多效冲突无法通过上位效应缓解，成为进化不可逾越的屏障。

综上，该研究提出“功能-稳定性双轨约束”模型：上位性网络足以打开部分受体结合-免疫逃逸权衡，使病毒可在不同年代逐步累积抗原替换；然而酸稳定性作为更接近生物物理底层属性的全局性状，其突变效应呈近似加和，缺乏足够的遗传缓冲，因而对逃逸突变构成硬约束。该研究首次将深度

突变扫描拓展至 HA 多维表型，并量化展示多效性与上位性在抗原进化中的不对称作用，为预测未来 H3N2 变异热点、评估逃逸路径可行性以及设计靶向保守稳定性界面的广谱抗体提供了关键数据与理论依据。

资料来源：<https://www.nature.com/articles/s41559-025-02895-1>



## 2.16 美国学者综述新兴病毒通过免疫失调与激素交互作用驱动自身免疫性风湿病复发

2025 年 12 月 8 日，克利夫兰诊所 Weiqiang Chen 团队在 *Nature Reviews Rheumatology* 发表题为“Emerging and underrecognized viral triggers of autoimmune inflammatory rheumatic disease flares”的综述文章。该研究系统综述了多种新兴病毒与自身免疫性风湿病（AIRD）复发之间的关联，重点聚焦于登革病毒（DENV）、SARS-CoV-2 等近期流行病学中频繁出现的病原体。这些病毒不仅可直接诱发 AIRD 临床症状恶化，还可能将亚临床自身免疫状态推向显性疾病表现。尤其在 COVID-19 大流行期间，大量临床观察提示 AIRD 患者不仅更易发展为重症感染，且在感染后表现出显著更高的疾病复发率，凸显病毒暴露与 AIRD 活动性之间的双向关系。

从机制上讲，病毒诱发 AIRD 复发的核心路径包括天然免疫失调、慢性炎症持续激活、分子模拟、病毒持续存在以及抗原呈递异常等多个层面。病毒感染可打破免疫稳态，导致干扰素信号通路过度激活，进而促进自身反应性 T 细胞和 B 细胞扩增。例如，SARS-CoV-2 感染可诱导浆细胞样树突状细胞大量分泌 I 型干扰素，这一过程在系统性红斑狼疮患者中尤为突出，可能加剧已存在的干扰素特征，从而驱动疾病活动。此外，病毒蛋白与宿主自身抗原之间的结构相似性（即分子模拟）可诱导交叉反应性免疫应答，使免疫系统错误攻击自身组织。登革病毒 NS1 蛋白与内皮细胞抗原的相似性已被证实可触发血管炎样表现，这在狼疮肾炎患者中可能加速肾脏损伤。

病毒持续存在亦被认为是 AIRD 慢性化和复发的关键机制之一。部分病毒如 EBV 虽属经典病原体，但其潜伏感染状态可通过表观遗传重编程或持续低水平抗原刺激维持自身免疫反应活性。而新兴病毒如 SARS-CoV-2 亦被发现可在某些个体中形成长期病毒库，尤其在免疫调节异常的 AIRD 患者体内，这种持续抗原暴露可能不断激活自身反应性淋巴细胞，导致炎症循环难以终止。

值得注意的是，该研究特别探讨了激素状态对病毒诱发 AIRD 复发的潜在调控作用。由于 AIRD 在育龄期女性中高

发，雌激素、孕激素等性激素对天然与适应性免疫系统的调节作用不可忽视。雌激素可增强 B 细胞活化与抗体产生，同时上调 TLR7 表达，后者是识别病毒 RNA 的关键受体。因此，在高雌激素状态下，病毒感染可能更易触发过度的自身免疫反应。此外，应激激素如皮质醇的波动亦可能通过调节 Th17/Treg 平衡影响病毒清除效率与自身免疫耐受，从而间接调控 AIRD 复发风险。尽管具体通路尚未完全阐明，但激素-病毒-免疫三者间的交互作用构成理解 AIRD 异质性复发模式的重要维度。

在治疗策略方面，该研究提出针对病毒诱发 AIRD 复发的多靶点干预思路。除传统免疫抑制剂外，研究团队强调早期抗病毒治疗、干扰素通路调控及病毒特异性免疫重建的重要性。例如，在 SARS-CoV-2 感染后 AIRD 复发高风险人群中，适时使用 JAK 抑制剂可有效阻断下游炎症信号；而靶向 cGAS-STING 通路或 TLR7/8 的小分子抑制剂亦展现出控制病毒相关自身免疫激活的潜力。此外，疫苗接种策略需个体化评估，以避免在免疫紊乱状态下诱发非预期的免疫激活。研究人员呼吁建立基于病毒暴露史、激素状态及免疫表型的精准分层管理模型，以优化 AIRD 患者的长期预后。

总体而言，该研究整合了临床观察、流行病学数据与基础免疫机制，系统阐明了新兴病毒在 AIRD 复发中的关键作

用,并揭示了病毒-免疫-激素网络的复杂交互。这不仅填补了当前对病毒诱发 AIRD 机制认知的空白,也为临床实践中识别高危患者、制定预防性干预及开发新型靶向疗法提供了理论依据与实践指导。

资料来源: <https://www.nature.com/articles/s41584-025-01333-7>



## 2.17 中国学者阐明不同正痘病毒免疫背景人群应答特征与体内保护关联

2025年12月8日,广州医科大学附属第一医院赵金存团队联合广州市疾病预防控制中心秦鹏哲团队在 *Cell Reports Medicine* 发表题为“Comparative humoral profiles in mpox cases, survivors, and vaccinated individuals reveal correlates of protection against MPXV”的研究论文。该研究通过系统比较 mpox 患者、康复者及历史接种天花疫苗者的体液免疫特征,首次明确了针对猴痘病毒(MPXV)具有保护力的抗体靶标与人群相关因素,为优化疫苗策略和界定免疫保护指标提供了关键依据。

研究团队采集了 32 份急性期 mpox 患者、23 份感染后 6~9 个月康复者,以及 115 份曾接种痘苗病毒(VACV)的健

康人和 31 份未接种对照的血浆样本。利用自行建立的 12 种正痘病毒主要表面蛋白 ELISA 与中和试验平台，他们发现 A35、M1、B6 及 H3 蛋白在 mpox 感染者中的血清阳转率可达 82%~100%，显著高于 E8 蛋白的 34%~39%，提示前四者为早期抗体应答的显性靶点。历史疫苗接种者对 VACV 同源蛋白 A33 和 B5 的识别率不足 60%，说明随时间推移抗体谱出现明显衰减。

年龄分析显示，在接种过 VACV 的人群中，结合与中和抗体水平与年龄呈中度正相关，而性别差异无统计学意义；未观察到既存抗体对新发 mpox 感染后抗体诱导的抑制作用，表明间隔 40 年以上的疫苗记忆对再次暴露并无明显干扰。值得注意的是，无论感染还是接种，样本中抗体阳性率虽高，但 FRNT<sub>50</sub> 几何平均滴度普遍低于 61，提示现行疫苗或自然感染诱导的中和抗体强度仍显不足。

为厘清不同抗原对中和功能的贡献，研究人员采用抗原特异性抗体耗竭试验。结果显示，对于胞内成熟病毒体(IMV)，A29、M1 和 E8 是中和活性的主要贡献者，耗竭 A29 抗体可使中和滴度下降近 40%；对于胞外包膜病毒体 (EEV)，A35 与 B6 同样关键，二者同时去除后 EEV 中和能力下降>80%。主成分分析进一步将急性感染/康复组与接种组区分开，A35 和 M1 抗体载荷对群体分离贡献最大，表明靶向 IMV-EEV 多

抗原组合能够更全面反映保护性免疫。

在功能验证环节，研究者将人源免疫血浆被动转移至 BALB/c 小鼠，4 小时后以  $1 \times 10^6$  FFU MPXV (clade IIb) 滴鼻攻毒。结果表明，患者或康复者血浆可显著降低 4 日龄肺组织病毒载量，且供体 FRNT50 与受体肺内病毒 RNA 呈显著负相关。病理观察显示，康复血浆可明显减轻肺部炎性浸润与出血病变，而未接种者血浆与 PBS 对照无保护作用，直接证实 mpox 诱导的中和抗体在动物模型中具有抑制病毒复制和改善预后的能力。

综上，该研究首次大规模阐明 MPXV 感染与历史天花疫苗接种诱导的体液免疫图谱，确定 A29、M1、E8、A35 和 B6 为保护性抗体的核心靶标；揭示酸稳定性约束在抗原进化中的硬限制作用，并指出低滴度中和抗体可能是现行疫苗保护力不足的关键短板。

资料来源：<https://doi.org/10.1016/j.xcrm.2025.102483>



## 2.18 中国学者揭示猴痘康复者抗体衰减与 T 细胞持久存在的免疫规律

2025 年 12 月 4 日，广州医科大学附属第一医院赵金存团队联合广州市疾病预防控制中心秦鹏哲团队、广州海关技术中心张璐团队以及深圳市第三人民医院杨扬团队在 *Nature Communications* 发表题为“Immune profiling of mpox survivors reveals divergent durability of antibody and T cell responses”的研究论文。该研究通过前瞻性队列设计，系统追踪 40 例中国广东地区 PCR 确诊的猴痘病毒（MPXV）clade IIb 男性感染者至感染后 18 个月，综合血浆学、病毒学及单细胞免疫学技术，首次全景式描绘了自然感染诱导的体液与细胞免疫记忆的时序演变，并评估其对不同正痘病毒谱系的交叉保护潜力，为研判再感染风险与优化疫苗策略提供了关键实证。

研究队列由 17 例急性期（发病 10 与 20 天）及 23 例随访期（6、9、12、15、18 月）男性组成，中位年龄 30 岁，37.5%合并 HIV，均无近十年天花疫苗接种史；另设 30 名健康对照及 30 名历史天花疫苗接种者作平行比较。他们以 ELISA 监测 6 种 MPXV 膜蛋白（A35、A29、B6、E8、H3、M1）特异性 IgG 滴度，发现急性期末血清阳转率即达 100%，随后呈抗原差异型递减：A35、E8、B6 在 18 月时阳性率仍

维持 50~70%，而 A29、M1 仅 6~24%；几何平均滴度自峰值下滑 3~8 倍，提示结合抗体遵循典型急性病毒动力学，但抗原优势层级明确且衰减异质。

为评估功能抗体，研究团队建立焦点减少中和试验，同步检测 MPXV clade IIb、clade Ib 及痘苗病毒 WR 株。急性期血浆对同源 clade IIb 中和效价几何均值 132，对 clade Ib 几乎等量（130），但对 VACV 仅 68；至 18 月，clade IIb 效价降至 180，对 clade Ib 与 VACV 分别再降 1.6 倍与 3 倍，显示交叉反应广泛却存在谱系特异性折减。HIV 感染状态未显著改变中和水平。外膜病毒粒子（EEV）专项 PRNT 亦证实功能性抗体可持续检出，表明中和试验比结合抗体更敏感地反映长期保护性免疫。

在细胞免疫维度，研究人员以热灭活 MPXV 刺激外周血单个核细胞，通过 18 色流式细胞术追踪 IFN- $\gamma$ 、TNF、IL-2 及 CD40L 表达。结果显示，CD4<sup>+</sup> T 细胞应答在 18 月时仍 100%可检出，且多功细胞比例显著高于历史疫苗组；cTfh（循环滤泡辅助 T 细胞）持续激活，提示体液免疫的维持机制仍在运行。CD8<sup>+</sup> T 细胞阳性率为 80%，虽多功能性略低，但效应记忆亚群比例显著升高，证实自然感染塑造了兼具即刻应答与长期监视的 T 细胞记忆库。值得注意的是，cTfh 频率与中和滴度无显著相关，提示抗体衰减主要由长寿命浆细胞耗

竭而非辅助 T 细胞缺失驱动。

综上，该研究首次阐明 MPXV 自然感染后 18 个月内抗体与 T 细胞免疫的分离耐久性：中和抗体遵循“急升缓降”轨迹，虽持续存在但效价折半；而 CD4<sup>+</sup>T、cTfh 及 CD8<sup>+</sup>T 细胞应答保持高度稳健与多功能，构成对抗再感染的细胞免疫骨架。谱系交叉中和的梯度减弱提示，clade IIb 既往感染或 VACV 基础疫苗对新兴 clade Ib 及远缘正痘病毒仅提供部分保护，强调了持续基因组监测及含 T 细胞免疫原的新型多价疫苗之必要性。

资料来源：<https://www.nature.com/articles/s41467-025-67266-7>



## 2.19 中国学者提出基于 AIEgen 的猴痘防控智能预警与精准治疗策略

2025 年 12 月 5 日，昆明医科大学廖玉辉团队联合南方医科大学沈晨光团队、香港中文大学赵征团队在 *Advanced Science* 发表题为“AIEgen-Based Proactive Early Warning System and Precise Treatment Strategy for Monkeypox Prevention and Control”的研究论文。该文首次报道一种基于聚集诱导发光材料(AIEgen)的“喷雾-手机-云”一体化智能系

统，可在 5 分钟内完成猴痘皮损成像、云端判读与低剂量光动力（PDT）精准治疗，实现感染早期预警、病毒根除与传播阻断三重目标，为资源受限地区的猴痘暴发提供低成本、可扩展的技术范式。

研究团队以商用液体敷料（LD）为基质，掺入具有 pH 敏感与 AIE 特性的苯并噻二唑衍生物 TBSMPPy，构建可喷涂薄膜 AIE@LD。猴痘病毒通过糖胺聚糖入侵并在酸性内体脱壳，感染部位因炎症与坏死呈微酸。TBSMPPy 在低 pH 下发生质子化，荧光猝灭并伴随活性氧（ROS）产率升高；中性环境则保持明亮橙光发射。该“酸开关”特性使薄膜兼具可视化标记与靶向 PDT 双重功能。

体外实验显示，AIE@LD 在  $5 \text{ mW cm}^{-2}$  白光照射 1 分钟即可生成大量 ROS，对牛痘病毒（VACV）的  $\text{TCID}_{50}$  降低 3.5 log，病毒蛋白表达几近消失；同时显著抑制感染细胞 IL-6、IL-1 $\beta$  与 TNF- $\alpha$  的释放，提示兼具抗病毒与抗炎作用。薄膜可拉伸至原长 2 倍而不破裂，经 500 次关节弯折、流水、75% 酒精与肥皂液浸泡 1 小时后仍完整贴附，荧光强度无衰减，满足日常活动与消毒需求。

在小鼠尾部划痕-感染模型中，AIE@LD 于 5 分钟内形成均匀涂层。紫外光下，未感染伤口呈亮橙光（灰度值 0.72），感染伤口因酸化荧光猝灭（灰度值 0.36），差异具统计学意

义。研究人员开发智能手机小程序，一键拍摄并上传云端，算法自动比对荧光强度并返回“绿码健康”或“红码感染”报告；若为阳性，系统即时推送疾控平台并触发 1 分钟白光 PDT。治疗后再成像，荧光恢复即判定病毒清除并解除警报，实现“自采样-自判读-自干预”闭环。

体内疗效评估显示，感染第 6 天给予 AIE@LD+PDT 的小鼠，第 9 日痂皮脱落，第 12 日创面愈合率达 90%，显著优于 PBS、空敷料或未光照组；病毒载量降低 4 log，IL-1 $\beta$  与 IL-6 水平下降 70%，组织切片显示病毒抗原几乎消失，炎症浸润与胶原过度增生显著缓解。为验证阻断传播能力，他们将不同处理组的病灶匀浆上清重新接种健康小鼠，仅 AIE@LD+PDT 组未能引起新发感染，证实其可切断“皮损-接触”传播链。

综上，该研究将 AIE 分子酸响应特性与光动力杀菌优势相结合，通过“喷雾成膜-手机读图-云端决策-按需照光”四步流程，把复杂实验室检测转化为居家可执行的 5 分钟操作，为猴痘及其他表皮感染性疾病提供了可复制、可远程监管的智能化防控范式。

资料来源：<https://doi.org/10.1002/advs.202515865>



## 2.20 中国学者构建复制缺陷型猴痘病毒平台应用于基础研究和药物发现

2025 年 12 月 15 日，复旦大学基础医学院张荣/谢幼华团队联合中山大学张萍团队、法国巴斯德所 Pablo Guardado-Calvo 团队以及中国农科院长春兽医研究所鲁会军团队在 *Nature Communications* 发表题为 “Development of a replication-defective mpox virus platform for fundamental and therapeutic research” 的研究论文。该研究成功开发了一种复制缺陷型猴痘病毒（MPXV）平台，通过基因工程手段删除病毒组装关键基因，实现了在低生物安全等级条件下安全研究 MPXV 生命周期和筛选抗病毒药物的目标，并鉴定出一种新型小分子化合物 G243-1720，其通过诱导病毒包膜蛋白二聚化发挥广谱抗痘病毒活性，为应对 mpox 疫情提供了新的工具和候选疗法。

研究团队首先聚焦于 *OPG96*（MPXV M2R 基因），该基因编码的蛋白是病毒膜组装必需元件。他们将 MPXV 基因组分割为 23 个片段，通过逐步重组在细菌人工染色体中构建了缺失 *OPG96* 的基因组（pBAC-MPXV<sup>Δ96</sup>）。病毒生长动力学和电镜分析证实，rdMPXV<sup>Δ96</sup> 在互补细胞中可形成完整病毒颗粒，而在非互补细胞中仅见缺陷组装结构，证明其复

制缺陷特性。为进一步增强安全性，他们通过细菌内 CRISPR 编辑删除了另一个必需基因 *OPG158* (MPXV A32.5L)，获得双缺失病毒  $\text{rdMPXV}^{\Delta 96158}$ 。在表达双基因的 CV-1-96158 细胞中，病毒可正常复制；而在野生型或单基因互补细胞中复制受阻。动物实验显示， $\text{rdMPXV}^{\Delta 96158}$  接种的睡鼠未出现体重下降或肺部病毒复制，显著优于野生型病毒攻击组，验证了平台生物安全性。

基于此平台，研究者进行了高通量化合物筛选。在 3185 种小分子库中，通过感染抑制率和细胞活性评估，初步筛选出 G243-1720 等候选化合物。机制研究显示，G243-1720 在病毒进入后阶段发挥作用，不影响病毒 DNA 复制或晚期基因表达，但显著抑制细胞外包膜病毒 (EEV) 产生和病毒斑形成。透射电镜证实，该化合物不干扰细胞内成熟病毒 (IMV) 组装，但阻断病毒包膜过程和细胞间传播，表型与 tecovirimat 类似。

G243-1720 展示出广谱抗病毒活性。在多种细胞系中，其对疫苗病毒 (VACV)、其他正痘病毒均具抑制效应，但对禽痘病毒 FPV 或 RNA 病毒无效。小鼠药代动力学显示，G243-1720 腹腔或灌胃给药后快速吸收入血，半衰期适中，血药浓度可维持有效抗病毒水平数小时。在 SCID 小鼠 MPXV 感染模型中，G243-1720 治疗显著降低肺病毒滴度，

效果略逊于 tecovirimat，但安全性良好。

综上，该研究构建的复制缺陷 MPXV 平台兼具安全性与功能性，克服了野生病毒的操作限制，适用于病毒生命周期研究、宿主互作解析及高通量药物筛选。G243-1720 作为第三种作用于 OPG57 的抑制剂，其独特结构为应对耐药突变提供了备选方案。未来工作需进一步评估其临床转化潜力，包括药效优化、毒性测试及联合用药策略。

资料来源：<https://www.nature.com/articles/s41467-025-67487-w>



## 2.21 澳大利亚学者通过痘病毒模型揭示病毒 CD8<sup>+</sup> T 细胞表位抗原呈递与免疫原性的普遍相关性

2025 年 12 月 19 日，澳大利亚国立大学 David C. Tschärke 团队在 *Science Advances* 发表题为“A poxvirus model reveals general correlates of antigen presentation and immunogenicity for viral CD8<sup>+</sup> T cell epitopes”的研究论文。该研究以牛痘病毒（VACV）为模型，整合质谱定量、体内外感染体系与 T 细胞应答测定，系统探讨病毒抗原提呈与免疫原性之间的普遍

规律，为抗病毒 CD8<sup>+</sup> T 细胞免疫研究提供了迄今最全面的定量证据。

研究团队利用多反应监测质谱结合同位素内标，在骨髓来源树突状细胞（BMDC）、原代小鼠成纤维细胞（PMF）及两类永生化细胞系中，对 45 条 VACV 表位的呈递动态进行绝对定量，并同步用无标记定量（LFQ）MS 测定病毒与宿主蛋白表达谱，首次实现病毒表位、源蛋白及宿主蛋白质组的三维并行分析。

结果显示，感染后 2.5 小时内近 90% 表位即可被检测到，且其丰度在细胞间差异可达千倍；然而，表位水平与源蛋白丰度无显著相关，提示蛋白表达量并非决定抗原呈递的关键。进一步比较发现，BMDC 呈递总量最高，PMF 最低，差异源于非专业抗原提呈细胞中免疫蛋白酶体及肽装载复合物表达低下，而非病毒感染效率或病毒蛋白表达差异所致。作者据此强调，细胞类型决定抗原加工能力，而非病毒蛋白合成水平。

为厘清表位呈递与 T 细胞应答的关系，研究团队将体外定量结果与既往腹腔感染所得 45 条表位特异性 CD8<sup>+</sup> T 细胞反应进行关联，发现二者缺乏显著相关性，反驳了“表位丰度越高则免疫原性越强”的传统假设。为排除感染途径差异，作者建立静脉感染模型，首次在感染后 24 h 的小鼠脾脏中直接

定量 22 条 VACV 表位，并与同批小鼠 7 天后产生的 T 细胞反应匹配分析。此时，表位丰度与免疫应答呈中度但显著正相关，提示当体内外条件严格匹配时，抗原呈递水平可部分解释免疫原性差异，但贡献有限且易被其他变量掩盖。

综上，该研究以迄今最大规模的病毒表位定量数据证实：病毒蛋白丰度不能预测抗原肽呈递水平；多数病毒表位在源蛋白翻译伊始即被加工，专业抗原提呈细胞此效应更显著；表位呈递水平与 CD8<sup>+</sup> T 细胞反应仅呈中度相关，其显著性高度依赖体内测量与模型匹配；细胞类型通过抗原加工机器表达差异主导表位呈递效率。这些发现为设计以 T 细胞为核心的抗病毒疫苗与免疫治疗提供了量化依据，并强调未来需在更接近生理感染的条件下评估抗原呈递与免疫保护的关系。

资料来源：<https://doi.org/10.1126/sciadv.aea8105>



## 2.22 德国学者公布晚期艾滋病治疗的大型临床试验结果

2025 年 12 月 1 日，德国汉诺威医学院 Georg MN Behrens

团队在 *The Lancet Infectious Diseases* 发表题为“Integrase versus protease inhibitor therapy in advanced HIV disease (LAPTOP): a multicountry, randomised, open-label, non-inferiority trial”的研究论文。该研究首次在晚期 HIV 疾病患者中，通过多中心随机对照试验直接比较了基于比克替拉韦（bictegravir）的整合酶抑制剂方案与基于达芦那韦（darunavir）的增强蛋白酶抑制剂方案的疗效和安全性，为这类高危人群的抗逆转录病毒治疗策略提供循证依据。

研究团队采用开放标签、随机、非劣效性设计，纳入 447 名未接受过抗病毒治疗的晚期 HIV 感染者，按 1:1 比例分配至比克替拉韦/恩曲他滨/替诺福韦艾拉酚胺（整合酶抑制剂组）或达芦那韦/考比司他/恩曲他滨/替诺福韦艾拉酚胺（增强蛋白酶抑制剂组）治疗 48 周。主要复合终点包括病毒学失败或临床相关不良事件。

改良意向治疗分析显示，整合酶抑制剂组主要终点发生率为 22%（49/220），显著低于增强蛋白酶抑制剂组的 32%（70/222），非劣效性成立。病毒学失败率在整合酶抑制剂组为 11%，显著低于对照组的 21%。尽管临床事件发生率两组无显著差异（11% vs 12%），但整合酶抑制剂组在早期病毒抑制方面表现优异：治疗第 4 周时，16% 患者病毒载量 < 50 拷贝/mL，显著高于对照组的 1%。

安全性分析显示，整合酶抑制剂组 $\geq 2$ 级不良事件发生率降低 18% (220.7/100 人年 vs 264.7/100 人年)，药物相关不良事件减少 39% (7% vs 14%)。两组严重不良事件与死亡发生率无统计学差异，但整合酶抑制剂组死亡病例数较高 (9 例 vs 3 例)，死因多与晚期 HIV 基础疾病相关。免疫重建方面，两组 CD4 计数恢复幅度相似 (分别增加 216 细胞/ $\mu\text{L}$  和 194 细胞/ $\mu\text{L}$ )，体重增长无组间差异 (平均增加 10.9kg)。

LAPTOP 试验证实，在晚期 HIV 疾病患者中，基于比克替拉韦的整合酶抑制剂方案在主要复合终点上非劣效于基于达芦那韦的增强蛋白酶抑制剂方案，且具有更优的病毒学应答和安全性特征。这支持将高耐药屏障的整合酶抑制剂方案作为晚期 HIV 疾病的首选一线治疗，与全球抗逆转录病毒治疗趋势一致。

资料来源：[https://doi.org/10.1016/S1473-3099\(25\)00681-4](https://doi.org/10.1016/S1473-3099(25)00681-4)



### 2.23 中国学者发现一种新型高效广谱疱疹病毒抗体

2025 年 12 月 16 日，厦门大学陈毅歆/夏宁邵团队在 *Nature Communications* 发表题为 “A broadly neutralizing

antibody confers cross-genus protection against alphaherpesviruses by inhibiting gB-mediated membrane fusion”的研究论文。该研究首次报道了一种广谱中和抗体 16F9，能够通过靶向  $\alpha$  疱疹病毒糖蛋白 B (gB) 抑制病毒膜融合，从而对多种病毒提供交叉保护。

研究团队采用 DNA 和蛋白序贯免疫小鼠，通过杂交瘤技术获得 16F9 抗体。结合 ELISA、表面等离子共振 (SPR) 和免疫荧光等技术，证实 16F9 能高效结合 *Simplexvirus* 属 (如 HSV-1、HSV-2) 和 *Varicellovirus* 属 (如 PRV、VZV) 的 gB 蛋白，亲和力达纳摩尔级别。中和实验显示，16F9 对 HSV-1、HSV-2 和 PRV 的半数抑制浓度分别为 8.02、23.45 和 19.77  $\mu\text{g/mL}$ ，但对 VZV 的中和活性较弱，可能与结合亲和力较低相关。

在动物模型中，16F9 展现出显著的治疗和预防效果。颅内感染 HSV-1 的小鼠经 16F9 治疗后存活率达 100%，而对照组全部死亡；眼部感染模型中，16F9 完全抑制了 HSV-1 引起的角膜炎和脑炎；皮肤感染实验中，16F9 有效预防带状疱疹样病变。尤为重要的是，母鼠被动免疫 16F9 后，新生鼠经鼻感染 HSV-1 或 HSV-2 的存活率提升至 100% (对照组仅 18.2%)，证明 16F9 可经胎盘传递提供保护。此外，PRV 感染模型中，16F9 治疗组小鼠全部存活，且体重稳定，而对照

组 6 天内全部死亡。

为阐明 16F9 的广谱中和机制，研究人员通过冷冻电镜解析了 16F9 Fab 与 HSV-2、BV、PRV 和 VZV gB 的复合物结构，分辨率达 2.18-3.12 Å。结构显示，16F9 结合于 gB 蛋白 Domain I 的保守表位，该表位在病毒膜融合前后构象变化小。关键结合残基包括 Y298、R299、E300/D300、H303/Y303 和 Q316，其在 *Simplexvirus* 和 *Varicellovirus* 属间高度保守。16F9 与 gB 形成 9-12 个氢键，但 VZV gB 的 Y314 突变导致空间位阻，削弱了结合力，解释了其中和活性差异。

进一步机制研究表明，16F9 通过阻断 gB 与 gH/gL 复合物的相互作用抑制膜融合。在细胞融合实验中，16F9 显著降低荧光素酶活性，并抑制 gH 与 gB 在细胞膜上的共定位。免疫共沉淀证实，16F9 结合 gB Domain I 后，空间阻碍 gH/gL 的结合，从而阻止 gB 从预融合状态向融合后状态转变。这一机制不同于既往报道的 Domain IV 靶向抗体，后者多依赖补体效应，而 16F9 直接干预病毒入侵的关键步骤。

总而言之，该研究首次发现一种能识别多种  $\alpha$  疱疹病毒的广谱中和抗体 16F9，可广谱治疗多种疱疹病毒引起的感染性疾病，分子机制研究阐明 16F9 广谱作用于疱疹病毒 gB 蛋白的结构基础及抗病毒作用机制，为研制高效的人用或兽用疱疹病毒治疗性药物及广谱疱疹病毒疫苗研发设计提供科

学依据。

资料来源：<https://www.nature.com/articles/s41467-025-66099-8>



## 2.24 美国学者评估大语言模型在系统疫苗学中的认知能力

2025 年 12 月 5 日，斯坦福大学 Bali Pulendran 团队在 *Science Immunology* 发表题为“Assessing AI’s cognitive abilities for scientific discovery in the field of systems vaccinology”的研究论文。该研究系统评估了大型语言模型（LLM）在系统疫苗学领域中用于科学发现时的认知能力，旨在探讨人工智能是否具备类似人类研究者的假设生成、实验设计和概念抽象能力，并提出了名为“The Creation Game”的四层评估框架。

该研究选取了三个经过实验验证的免疫调控通路作为测试场景，即 GCN2 介导的整合应激反应与抗原提呈、SREBP 调控的脂质代谢与 B 细胞应答、TLR5 介导的肠道菌群信号与疫苗免疫，对 ChatGPT-4o、ChatGPT-4.5、Microsoft Copilot、LLaMA-70B 与 SciSpace 五款模型进行平行考察。他们将模型输出与历史实验数据对照，从文献召回准确性、生物学假

设提出、实验方案设计及概念意义拓展四个维度进行定性评分，以衡量其在系统疫苗学中的推理深度与创造潜力。

在 GCN2 案例中，研究团队首先回顾了黄热病减毒活疫苗（YF-17D）可激活树突状细胞（DC）内的 GCN2 激酶，促使 eIF2 $\alpha$  磷酸化并启动选择性自噬，从而增强抗原交叉提呈与 CD8<sup>+</sup> T 细胞应答。该机制已被多组学队列反复验证，并作为“代谢应激-抗原提呈-适应性免疫”的经典范例。研究人员向五款 LLM 提供相同提示，要求其检索关键文献、解释 GCN2 与疫苗免疫的因果关联、提出可验证假设并设计实验。结果显示，ChatGPT-4o、Microsoft Copilot 与 SciSpace 在文献召回上达到 100% 准确率，能精准定位 Ravindran 等 2014、2016 年的原始研究；ChatGPT-4.5 进一步整合出 GCN2 通过细胞外囊泡（EV）传递代谢应激信号、表观遗传印记先天免疫等六条机制迥异的假设，并给出“PBMC 培养-EV 分离-多组学 cargo 分析-体内验证”的完整技术路线；LLaMA-70B 虽提出“GCN2 控制蛋白翻译”等大方向，但缺乏具体分子细节与实验可行性。据此指出，先进 LLM 已能在“知识脚手架”层面实现多维度联想，但其创意仍局限于既有文献的重组，并未跳出人类已验证的框架。

在 SREBP 案例中，研究团队聚焦于胆固醇合成主调控因子 SREBP 对体液免疫的必需性。先前临床试验发现，带状

疱疹疫苗 Zostavax 接种后第 7 天，外周血 SREBP 靶基因表达量与后续抗体滴度显著正相关；小鼠模型进一步证明，B 细胞特异性敲除 SCAP（SREBP 激活蛋白）可阻断脂质筏形成，导致生发中心、记忆 B 细胞与骨髓浆细胞大幅减少。他们利用这一“代谢-体液免疫”通路考察 LLM 的跨域推理能力。五款模型均能迅速检索到 Li 等（2017）与 Luo 等（2023）的关键数据，其中 ChatGPT-4o 提出“升高 SREBP 活性可增强疫苗应答”的中心假设，并建议采用 B 细胞条件敲除模型进行验证；Microsoft Copilot 将焦点放在“膜脂成分改变-抗体持久性”层面；SciSpace 则提出纵向 PBMC 给予 SREBP 小分子激动剂/抑制剂的队列设计。ChatGPT-4.5 进一步衍生出“脂质代谢时钟”概念，推测不同个体 B 细胞内的固醇合成速率或可预测抗体衰减曲线，并建议结合稳定同位素标记与单细胞脂质组进行验证。研究人员认为，模型已能就“代谢重编程-免疫记忆”这一跨学科议题提出逻辑自洽的实验策略，但其假设仍属对已知机制的线性延伸，尚未出现可立即投入验证的全新靶点。

在 TLR5 案例中，研究团队评估了 LLM 整合“环境-微生物-宿主”多层信息的能力。临床试验表明，广谱抗生素削弱肠道菌群、降低血清次级胆汁酸，进而解除对 NLRP3 炎症小体的抑制，导致流感疫苗 IgG1/IgA 应答下降；TLR5 缺失小

鼠亦证实，识别细菌鞭毛蛋白的 TLR5 信号对疫苗抗体生成至关重要。他们向模型抛出“抗生素扰动菌群-TLR5 信号受损-疫苗免疫低下”的因果链，要求其提出延伸假设。ChatGPT-4o 与 Microsoft Copilot 均指出 TLR5 可作为“先天-适应性桥梁”，并建议比较抗生素处理组与对照组人群接种后的抗体水平；SciSpace 提出利用 RNA-seq 与流式细胞术追踪 TLR5 表达动态；ChatGPT-4.5 则进一步构建“空间转录组-微生物组-代谢组”三位一体的整合实验，设想在肠道不同区段实时捕捉 TLR5 依赖的免疫-菌群互作，并推测地域性疫苗效力差异或与当地菌群鞭毛蛋白丰度相关。研究人员指出，模型已能模拟系统疫苗学“多组学整合”思维，但其创意仍停留在“关联”层面，缺乏对未知菌株或代谢物功能的真正预测。

综合三轮评估，当前 LLM 在系统疫苗学中表现出卓越的文献整合、结构化假设与实验设计能力，ChatGPT-4.5 因扩展上下文与改进推理算法而最具“概念综合”优势，SciSpace 擅长精准文献定位，LLaMA-70B 因参数规模与领域微调不足而相对逊色。然而，所有模型的输出均是对已有知识的重组与线性推演，尚未诞生可立即进入实验验证的“颠覆性”假设；其“创造力”更多体现为高效、多维的“知识脚手架”而非人类式的直觉跳跃。该研究进一步指出，LLM 与训练语料高度重叠导致的“回音壁效应”可能强化主流范式、掩盖边缘机

制，因此需引入链式推理、符号算法与多模态数据融合，才能突破“高维记忆”的局限。

资料来源：<https://doi.org/10.1126/sciimmunol.adx1794>



## 2.25 西班牙学者揭示幽门螺杆菌治疗抗生素耐药性的基因组决定因素

2025年12月23日，西班牙国家研究委员会 Iñaki Comas 学者在 *The Lancet Microbe* 发表题为“Genomic determinants of antibiotic resistance for *Helicobacter pylori* treatment: a retrospective phenotypic and genotypic observational study”的研究论文。该研究通过整合幽门螺杆菌 (*H. pylori*) 全基因组序列和表型药敏数据，系统评估了基因组突变对克拉霉素和左氧氟沙星耐药的预测价值，揭示了耐药相关突变的地理分布特征，为基于基因型的耐药监测和个体化治疗提供了关键证据。

研究团队采用回顾性观察设计，纳入 *H. pylori* 基因组计划 (HpGP) 库中来自 50 个国家的 1011 株 *H. pylori* 菌株的全基因组序列，并从中选择 419 株进行克拉霉素和左氧氟沙星的 Etest 表型药敏试验。通过比对 *23SrRNA*、*gyrA* 和 *gyrB*

基因序列，识别已知耐药相关突变，并利用 Bonferroni 校正的 Fisher 精确检验分析突变与表型耐药的关联。通过计算敏感性、特异性、阳性预测值（PPV）和阴性预测值（NPV）评估基因型预测表型的准确性。此外，结合公共数据库（NCBI SRA）的 768 株菌株数据，扩大样本量至 1779 株，以估计全球不同地区的耐药率，并分析突变与最小抑菌浓度（MIC）的关联及耐药随时间的变化趋势。

研究结果显示，在 419 株表型测试菌株中，克拉霉素耐药率为 26.9%，左氧氟沙星耐药率为 31.9%。基因型分析表明，23S *rRNA* 的 A2142G 和 A2143G 突变与克拉霉素耐药显著相关，其中 A2143G 突变在 86.7% 的耐药菌株中出现；*gyrA* 的 N87K、N87I、D91N、D91G 和 D91Y 突变与左氧氟沙星耐药相关。基于这些突变的基因型预测表型耐药的敏感性和特异性均为 100%。全球耐药率分析显示，克拉霉素耐药率在东南亚最高（51.2%），而左氧氟沙星耐药率在南亚最高（51.85%）；非洲地区耐药率呈现异质性，北非左氧氟沙星耐药率低（0%），而南部非洲高达 30% 以上。1995 年至 2021 年间，两种药物的耐药率均呈缓慢上升趋势。

综上所述，该研究构建了 *H. pylori* 克拉霉素和左氧氟沙星耐药的基因型-表型关联图谱，为基因组学指导的耐药监测和个体化治疗奠定了坚实基础。研究成果支持在临床实践中

整合基因型检测以优化 *H. pylori* 根除策略，尤其在耐药高发区域。进一步研究应聚焦于其他抗菌药物耐药机制的解析及全球耐药演化监测。

资料来源：<https://doi.org/10.1016/j.lanmic.2025.101217>



## 2.26 中国学者发现鞘脂转运蛋白 1 是 EV-A71 感染所必需的因子

2025 年 12 月 12 日，中国科学院武汉病毒学研究所王延轶团队在 *PNAS* 发表题为“SPNS1 is an essential cellular factor for EV-A71 by acting as a transporter of viral pocket factor”的研究论文。该研究通过 CRISPR/Cas9 筛选技术，首次鉴定出鞘脂转运蛋白 1 (SPNS1) 作为人类肠道病毒 A71 (EV-A71) 感染的关键宿主因子，并阐明其通过转运病毒口袋因子促进病毒解包和基因组释放的分子机制。

研究团队首先利用 CRISPR/Cas9 技术在 HeLa 细胞中构建全基因组敲除库，并通过两轮 EV-A71 感染筛选存活细胞，测序鉴定出 SPNS1 等候选基因。验证实验显示，SPNS1 敲除显著降低 EV-A71 衣壳蛋白 VP1 表达、病毒基因组复制和子

代病毒滴度，且这一现象在多种人源细胞及小鼠 L929 细胞中均一致。回补实验证实，仅全长 SPNS1（定位于溶酶体）能恢复病毒复制，而截短异构体无效，表明 SPNS1 的溶酶体定位对其功能至关重要。进一步广谱病毒测试发现，SPNS1 缺失可抑制 9 种肠道病毒的复制，但对柯萨奇病毒 B3/B5 无影响，提示 SPNS1 作用具有病毒特异性。

机制研究表明，SPNS1 不影响病毒吸附或内化，但显著抑制感染早期的病毒 RNA 复制。当 EV-A71 基因组 RNA 直接转染至细胞质时，SPNS1 缺失不影响其复制，提示 SPNS1 作用于病毒进入后的解包环节。溶酶体酸化抑制剂 NH<sub>4</sub>Cl 处理可模拟 SPNS1 缺失的表型，且两者无叠加效应，表明 SPNS1 功能依赖溶酶体酸性环境。亚细胞分离实验显示，SPNS1 缺陷导致病毒 RNA 在溶酶体中滞留，证实其参与基因组释放。

SPNS1 作为转运蛋白的功能通过互作实验和结构分析进一步验证。免疫共沉淀显示，SPNS1 与病毒 VP1 及受体 SCARB2 在内体/溶酶体中形成复合物，但体外实验未检测到 SPNS1 与 VP1 直接结合，表明互作需生理环境。分子对接模拟发现，SPNS1 的 R76 和 H427 残基与鞘脂口袋因子形成关键相互作用，点突变实验证实这些残基对病毒复制必不可少。为直观追踪口袋因子动态，研究构建了叠氮标记口袋因子的

EV-A71 病毒 (EV-A71<sup>N3-SP</sup>)。共聚焦显微镜显示,野生型细胞中感染 3 小时后口袋因子从溶酶体释放至胞质,而 SPNS1 缺陷细胞中口袋因子滞留于溶酶体,且 R76A 或 H427A 突变体无法逆转此表型。

动物实验验证了 SPNS1 的病理学意义。研究利用骨骼肌特异性 *Spns1* 条件敲除小鼠 (*Spns1<sup>fl/fl</sup> Myf5-Cre*), 感染 EV-A71 后发现,与对照鼠相比,敲除鼠骨骼肌和脊髓中病毒 RNA 载量降低 100~1000 倍,病毒滴度下降达万倍。组织病理学分析显示,敲除鼠肌肉炎症和脾脏坏死显著减轻,VP1 阳性细胞减少,且后肢麻痹症状改善,生存率提升。这些结果明确 SPNS1 在体内促进 EV-A71 感染和致病性。

总结而言,该研究系统阐明了 SPNS1 在 EV-A71 感染中的核心作用,揭示了病毒利用宿主转运蛋白完成解包的新机制,为抗病毒治疗提供了新策略。通过整合功能筛选、机制解析和体内验证,该研究不仅深化了对病毒-宿主互作的理解,也凸显了靶向宿主因子在应对病毒进化中的优势。

资料来源: <https://doi.org/10.1073/pnas.2510020122>



## 2.27 中国学者开展多中心研究揭示 ICU 碳青霉烯耐药肠杆菌的表型基因型特征与精准防控启示

2025 年 12 月 15 日,安徽医科大学第二附属医院吴贻乐团队在 *Journal of Infection* 发表题为“Phenotypic and genotypic characterization of colonization and infection with carbapenem-resistant Enterobacteriaceae: A prospective cohort study in China”的研究。该研究通过前瞻性多中心队列设计,系统揭示了碳青霉烯类耐药肠杆菌科细菌(CRE)在重症监护病房(ICU)患者中的定植和感染特征,整合表型药敏和全基因组测序数据,阐明了 CRE 的耐药机制、毒力因子分布及克隆传播规律,为 CRE 的精准防控提供了关键分子依据。

研究团队历时一年(2023 年 7 月至 2024 年 6 月),纳入安徽省 8 个城市 9 家医疗机构的 10 个 ICU 单元,共收集 418 株 CRE 菌株(包括 310 株定植菌和 108 株感染菌),采用微生物培养、药敏试验及全基因组测序(WGS)技术,全面解析了 CRE 的菌种分布、耐药表型、耐药基因、毒力因子及序列型(ST)特征,并通过系统进化分析揭示了菌株间的传播动态。

研究人群涵盖 401 例 ICU 患者,平均年龄 66.39 岁,男性占比 63.6%。感染组患者的 APACHE II 评分显著高于定植

组，且感染组在 ICU 期间接受头孢菌素、碳青霉烯类等抗生素的比例更高。菌种分布显示，肺炎克雷伯菌(74.4%)是 CRE 的优势菌种，其次为大肠埃希菌(18.4%)和阴沟肠杆菌(2.9%)。感染部位以呼吸道感染(54.4%)和血流感染(23.1%)为主，其中肺炎克雷伯菌在呼吸道感染中占比高达 90%以上，凸显其在高危人群中的侵袭性。

药敏试验显示，CRE 菌株对替加环素(2.6%)和黏菌素(4.2%)的耐药率较低，而对碳青霉烯类、头孢菌素及  $\beta$ -内酰胺酶抑制剂复合制剂耐药率均高于 97.9%。不同菌种间耐药谱差异显著：大肠埃希菌对磺胺甲噁唑耐药率(89.6%)远高于肺炎克雷伯菌(44.8%)，而肺炎克雷伯菌对氟喹诺酮类耐药率超过 95%。全基因组测序进一步揭示，86.6%的菌株携带碳青霉烯酶基因，以 *bla*<sub>KPC-2</sub> 为主(64.4%)，1.9%的菌株同时产 KPC 型和金属  $\beta$ -内酰胺酶(MBL)。值得注意的是，ST11 型肺炎克雷伯菌是优势克隆，但 ST15-KL19(34.4%)成为定植和感染中最常见的 ST-荚膜血清型组合。感染菌株中 ST48-KL62 克隆的比例显著高于定植菌株，提示该克隆可能具有更强的致病潜力。

研究人员通过 WGS 构建了菌株的系统进化树，发现同一医院内甚至跨医院间存在高度同源的克隆群，证实了 CRE 的区域性传播和院内交叉感染。肺炎克雷伯菌感染菌株中毒

力因子携带率显著高于定植菌株，包括气杆菌素合成基因和耶尔森菌素基因。高毒力标志物 *rmpA2* 基因在感染菌株中检测率达 17.0%，且 ST48-KL62 克隆普遍携带 *iucABCD* 和 *rmpA2* 基因，可能与其高侵袭性相关。此外，该研究首次报道了携带 *bla*<sub>NDM-5</sub> 的高风险大肠埃希菌 ST167 克隆，以及一株产 IMP-4 酶的耐碳青霉烯肺炎克雷伯菌，凸显了新型耐药机制的出现。

综上，该研究揭示了 CRE 在 ICU 环境中的传播复杂性：定植菌株作为隐匿性储库，可通过医疗操作或患者转移引发暴发。ST15-KL19 和 ST11-KL64 克隆的区域优势分布提示传播路径与地域性医疗实践相关。而 ST48-KL62 克隆在感染组的富集，为识别高危感染者提供了分子标志。该研究强调，基于 WGS 的 CRE 监测可精准识别高风险克隆及传播链，指导 ICU 中主动筛查和感染控制。未来需扩大监测范围，并探索毒力因子与宿主互作机制，以开发针对性防控策略。

资料来源：<https://doi.org/10.1016/j.jinf.2025.106666>



## 2.28 中国学者阐明 CD97 通过下调 STING 抑制抗病毒免疫反应的新机制

2025 年 12 月 18 日, 山东师范大学何洪彬/王洪梅团队在 *Communications Biology* 发表题为“*Inhibition of STING-mediated antiviral innate immunity activation by CD97 via modulation of ER-phagy*”的研究论文。该研究首次揭示 G 蛋白偶联受体 CD97 通过内质网自噬 (ER-phagy) 通路降解天然免疫适配蛋白 STING, 进而抑制 I 型干扰素 (IFN-I) 应答, 促进 DNA 病毒复制的新机制。

研究团队首先在体外模型中验证 CD97 对病毒复制的促进作用。在 HSV-1 感染的 HeLa 细胞中, 过表达 CD97 显著提升病毒蛋白 ICP0 表达、基因组拷贝数和病毒滴度, 而敲除 CD97 则抑制病毒复制。该现象在原代巨噬细胞中得到印证: CD97 缺陷小鼠来源的腹膜巨噬细胞显示更低病毒载量。机制上, CD97 显著抑制 HSV-1 或 poly(dA:dT) 刺激引发的 IFN- $\beta$ 、IFN- $\alpha$ 4 及干扰素刺激基因 (ISG) 转录, 并降低 TBK1 和 IRF3 磷酸化水平。类似结果在腺病毒 HAdV-4 和胞质 DNA 模拟物 HT-DNA 刺激中一致, 表明 CD97 广谱抑制 DNA 病毒触发的 IFN-I 信号。

为解析分子机制, 研究者通过荧光素酶报告基因实验发

现 CD97 特异性抑制 cGAS-STING 通路激活。免疫共沉淀证实 CD97 与 STING 直接结合，而非 cGAS。CD97 过表达导致 STING 蛋白降解，且该过程可被自噬抑制剂氯喹逆转，而蛋白酶体制抑制剂 MG132 无效，提示 CD97 通过自噬-溶酶体途径降解 STING。进一步实验显示 CD97 增强自噬标志蛋白 LC3B-II 表达及 LC3B 点状聚集，并促进 STING 与 LC3B 互作。值得注意的是，CD97 介导的 STING 降解不依赖于 STING 泛素化及经典自噬受体 p62/NDP52，而是通过 ER-phagy 实现。

ER-phagy 是选择性清除内质网成分的自噬形式。研究者利用 KDEL(RFP<sup>+</sup>GFP<sup>-</sup>)和 SEC61B-GFP 报告系统证实 CD97 过表达显著增强 HSV-1 诱导的 ER-phagy。内质网组分分离实验显示 CD97 富集于内质网，并下调内质网蛋白 RTN4 和 calnexin 表达。通过筛选已知 ER-phagy 受体，发现 STING 仅与 FAM134B 和 TEX264 结合，且 CD97 仅增强 STING-FAM134B 互作。在 FAM134B 敲除细胞中，CD97 丧失降解 STING 能力，而 TEX264 敲除无影响。共聚焦显微镜显示 CD97、STING 和 FAM134B 在 HSV-1 感染后形成三元复合物，结构域分析表明 STING 的 CBD 结构域和 FAM134B 的 1-83 氨基酸区域为互作关键。这些结果揭示 CD97 通过招募 FAM134B 介导 STING 的 ER-phagic 降解。

体内实验强化了上述发现。CD97 缺陷小鼠在腹腔或颅内接种 HSV-1 后，脾、肺、肝组织 IFN-I 应答增强，病毒复制受限，肺泡壁增厚减轻，生存率提升。组织分析显示 CD97 缺陷小鼠 STING 和 ER-phagy 标志物 Rtn4 表达升高，且 CD97 mRNA 在病毒感染后上调，尤以巨噬细胞为著。研究者进一步探讨靶向治疗潜力：小分子抑制剂 sanguinarine 可抑制 CD97 表达，从而增强 STING 稳定性、降低 HSV-1 复制，该效应在 CD97 敲除细胞中消失。sanguinarine 处理的小鼠肺损伤减轻，生存改善，且对 CD97 缺陷鼠无效，证实其作用依赖 CD97 抑制。

总结而言，该研究揭示 CD97 是 STING 信号的关键负调控因子，通过 ER-phagy 通路抑制抗病毒免疫应答。这一发现不仅深化对天然免疫平衡机制的理解，也为病毒性疾病治疗提供了新的分子靶点和干预策略。

资料来源：<https://www.nature.com/articles/s42003-025-09380-2>



## 2.29 中国学者揭示严重病毒感染后肺修复再生障碍的机制

2025 年 12 月 23 日，上海科技大学席莹团队联合上海交

通大学任涛团队以及广州医科大学赵金存团队在 *Cell Stem Cell* 发表题为“Dysplastic epithelial repair promotes the tissue residence of lymphocytes to inhibit alveolar regeneration post viral infection”的研究论文。该研究通过整合单细胞 RNA 测序、类器官共培养和谱系追踪技术，揭示了病毒感染后肺组织中异常增生的 KRT5<sup>+</sup>基底样细胞通过 CXCR3 和整合素  $\alpha 4\beta 7$  依赖的机制招募并滞留 CD4<sup>+</sup> T 细胞和 CD8<sup>+</sup> T 细胞，进而通过分泌干扰素  $\gamma$  (IFN $\gamma$ ) 抑制 Club 细胞介导的肺泡再生。

研究团队利用 H1N1 流感病毒小鼠感染模型，首先通过单细胞 RNA 测序分析感染后 11 天肺组织驻留免疫细胞组成。结果显示，感染肺中浸润的 CD4<sup>+</sup> T 和 CD8<sup>+</sup> T 细胞显著富集，且免疫荧光染色证实其与肺泡区出现的 KRT5<sup>+</sup>细胞簇空间毗邻。进一步分区分析发现，T 细胞主要聚集于上皮屏障破损的损伤区，提示其浸润与上皮完整性丧失相关。静脉注射 CD45 抗体区分循环与组织驻留细胞证实，感染后 14 天肺内滞留的 CD4<sup>+</sup> T 和 CD8<sup>+</sup> T 细胞达到峰值，与 KRT5<sup>+</sup>细胞扩增时段重叠。在 COVID-19 和特发性肺纤维化患者肺组织中也观察到 KRT5<sup>+</sup>细胞周边大量 T 细胞浸润，表明该现象跨物种存在。

为解析 KRT5<sup>+</sup>细胞与 T 细胞互作机制，研究团队建立了

远端气道上皮祖细胞的 3D 无间充质类器官培养体系。这些祖细胞可分化为  $KRT5^+$ 气道类器官或  $RAGE^+ SFTPC^+$ 肺泡类器官。将流感感染小鼠来源的 T 细胞与类器官共培养时， $CD4^+$ T 细胞和  $CD8^+$ T 细胞特异性黏附于  $KRT5^+$ 气道类器官，而非肺泡类器官；而未感染小鼠的 T 细胞无此倾向。通过细胞亚群分选实验证实，黏附行为主要由效应性 T 细胞（Th1 和 Tfh 样细胞）驱动，调节性 T 细胞（Treg）无此特性。转录组分析发现， $KRT5^+$ 细胞高表达趋化因子 *CXCL10/CXCL11*，其受体 CXCR3 在感染后 T 细胞上调；阻断 CXCR3 或整合素  $\alpha4\beta7$  可显著抑制 T 细胞黏附，表明招募依赖 CXCR3-趋化因子轴及整合素介导的黏附。

进一步功能实验显示，在流感感染后 7 天开始耗竭  $CD4^+$ T 或  $CD8^+$ T 细胞，可显著改善小鼠体重恢复、动脉血氧饱和度及肺纤维化指标，并促进 Club 细胞向 AT2 细胞分化。类器官共培养中，T 细胞直接抑制 Club 细胞形成肺泡类器官的能力，且此效应可被  $IFN\gamma$  中和抗体逆转。机制上， $IFN\gamma$  通过作用于 Club 细胞的  $IFN\gamma$  受体 (IFNGR1)，抑制其增殖和分化潜能。在 Club 细胞特异性 *Ifngr1* 基因敲除小鼠中，流感感染后 Club 细胞来源的 AT2 细胞再生显著增强。

研究人员还发现  $KRT5^+$ 细胞可通过分泌  $TGF\beta2$  自限增殖，而 *Krt5* 细胞特异性  $Tgf\beta2$  敲除则导致  $KRT5^+$ 细胞过度增

生，并伴随更多 T 细胞滞留。在体阻断  $IFN\gamma$  不仅提升肺泡再生标志物表达，还降低肺内 T 细胞数量和纤维化程度。此外， $KRT5^+$ 细胞在  $IFN\gamma$  刺激下产生  $CXCL10/CXCL11$ ，形成正反馈循环，持续招募 T 细胞至损伤部位。

总之，该研究深化了对免疫-上皮互作在组织再生中作用的理解，为治疗病毒感染后肺后遗症提供了新视角。通过调控异常上皮修复导致的免疫微环境失衡，或可突破当前肺再生治疗的瓶颈。

资料来源：<https://doi.org/10.1016/j.stem.2025.12.005>



### 2.30 中国学者提出新生儿致命肝病新机制

2025 年 12 月 8 日，广州医科大学附属妇女儿童医疗中心张玉霞/陈章华/温哲/周文浩团队在 *Immunity* 发表题为“*A dysregulated hepcidin-iron axis impairs antiviral immunity and induces lethal liver pathology in neonates*”的研究论文。该研究整合单细胞转录组、空间转录组、脂质组及小鼠遗传学模型，系统阐明新生儿轮状病毒（RV）感染通过持续 I 型干扰素

(IFN-I)信号激活肝脏和 TREM2<sup>+</sup>巨噬细胞中 hepcidin 表达，阻断铁外排蛋白 SLC40A1，造成铁沉积、脂质过氧化与铁死亡，最终诱发胆道闭锁 (BA) 样致死性肝病的完整机制链，并首次证实叶酸可通过抑制 IFN-I-hepcidin-铁轴改善疾病预后。

研究团队首先回顾性收集 76 例 BA、32 例胆总管囊肿及 25 例健康新生儿，发现 BA 患儿血清 RV 特异性 IgM、IgG、IgA 显著升高，肝活检中 81.5% 检出 RV 衣壳蛋白 VP6，且 VP6<sup>+</sup>组 IFN- $\beta$  及干扰素刺激基因 MX1 表达显著上调，提示病毒持续存在并伴随 IFN-I 高活化。对 10 例配对空肠-肝样本进行单细胞测序，发现 BA 患儿肠上皮细胞铁转运格局紊乱：SLC11A2 (铁吸收) 异常顶膜定位，SLC40A1 (铁外排) 基底侧表达减少，导致血清铁蛋白、肝-肠铁含量升高而粪便铁下降，呈现“系统铁过载-肠腔铁缺乏”的悖论状态；同时谷胱甘肽过氧化物酶 4 (GPX4) 下调，氧化磷脂累积，胆管上皮细胞凋亡与铁死亡显著增加，提示铁介导的脂质过氧化是组织损伤的核心。

在新生 BALB/c 小鼠腹腔接种恒河猴 RV (RRV) 模型中，他们重现了人类 BA 表型：第 3 天起肝脏铁沉积、4-羟基壬烯醛 (4HNE) 升高，第 6~12 天出现黄疸、胆管闭塞和生长停滞。利用 IFNAR 中和抗体或 JAK 抑制剂托法替尼在

感染后 18 h 阻断 IFN-I 信号，可显著降低 hepcidin、恢复 SLC40A1 表达、增加粪便铁排泄、减少病毒载量并提高生存率；反之，铁剂补充加重铁过载与病毒持续。骨髓细胞特异性敲除 *Slc40a1* 使 C57BL/6 新生鼠对 RRV 敏感性由 30% 升至 80%，库普弗细胞 (TIM4<sup>+</sup>KC) 成为主要病毒储库，铁沉积促进病毒复制并持续诱导 IFN- $\beta$ ，同时增强 Th1 细胞及 IgG1<sup>+</sup> 浆细胞浸润，表明巨噬细胞铁滞留削弱抗病毒免疫并放大适应性炎症。

机制层面，高分辨率空间转录组显示 BA 患儿肝内 TREM2<sup>+</sup> 巨噬细胞 (BD-LAM) 聚集于纤维化胆管周围，与胆管上皮细胞共表达 hepcidin；体外 IFN- $\alpha/\beta$  刺激骨髓来源巨噬细胞可上调 *Hamp* 与 *Trem2*，而 JAK 抑制剂可阻断该效应。中和 hepcidin 抗体同样恢复 SLC40A1、降低组织铁与病毒滴度，并显著改善小鼠黄疸与生长曲线，证实 hepcidin-铁轴是连接 IFN-I 与组织损伤的关键环节。

鉴于 BA 患儿肠-肝叶酸转运基因 SLC46A1/FOLR2 表达下调，研究人员进一步评估叶酸干预潜力。亚叶酸钙 (CF) 处理 RRV 感染小鼠可抑制 IFN- $\beta$  与 hepcidin 表达，恢复 SLC40A1，降低肝铁与 4HNE，减少胆管炎与纤维化，并提高 TIM4<sup>+</sup>KC 比例，提示叶酸重塑巨噬细胞分化并重建铁稳态。基于上述结果，研究团队开展开放标签临床试验，将 19

例 BA 新生儿在 Kasai 术后给予 0.4 mg/日叶酸 6 个月，与 38 例匹配对照相比，治疗组 3 个月起总胆红素与直接胆红素显著下降，6 个月胆管炎发生率由 74% 降至 21%，2 年自体肝生存率提高 73%，肝活检示 IFN- $\alpha/\beta$ 、hepcidin、铁含量及胶原沉积均显著减少，粪便铁排泄增加，验证了叶酸靶向 IFN-I-hepcidin-铁轴的临床可行性与有效性。

综上，新生儿期 IFN-I 信号若持续而非短暂激活，可通过 hepcidin-铁轴诱发铁过载、病毒滞留、铁死亡与免疫失衡，最终促成 BA 等致死性肝病；叶酸可多重调控该病理轴，为尚无特效药物的 BA 提供了循证医学支持。该研究同时提示，在新生儿 RV 感染早期监测铁代谢与 IFN-I 活性，或可为干预时机与靶向治疗提供新的生物标志物与策略。

资料来源：<https://doi.org/10.1016/j.immuni.2025.11.001>



# 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