



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 11 月版



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

国家传染病医学中心
复旦大学附属华山医院

上海市传染病临床诊治 (IDC) 示范中心
上海感染与免疫科技创新中心
上海市传染病与生物安全应急响应重点实验室
复旦大学大健康信息研究中心

INFORMATION
EXPRESS



目 录

1 要闻速递	1
1.1 国家疾控局发布 2025 年 10 月全国法定传染病疫情概况.....	1
1.2 中疾控发布 2025 年 10 月《全国新型冠状病毒感染疫情情况》	2
1.3 国家疾控局发布《包虫病防治技术方案（2025 年版）》	4
1.4 《HIV 传播网络监测与干预技术指南（2025 版）》发布	5
1.5 《中国成人疫苗接种健康促进策略专家共识》发布.....	6
1.6 WHO 发布《2026-2030 年艾滋病病毒、乙型和丙型肝炎及性传播感染耐药性综合行动框架》	7
1.7 国产“五联苗”获得临床试验批准.....	7
1.8 华山感染团队报道一例罕见的非结核分枝杆菌感染病例.....	9
1.9 2025 年上海市医学会感染病专科分会年会/上海市医师协会感染科医师分会年会顺利召开.....	10
1.10 第十一届北京感染病学术会议在京圆满召开.....	11
1.11 2025 年世界肺部健康大会在丹麦哥本哈根成功举办.....	13
2 文献速递	15
2.1 Nature 研究利用 AI 从头设计流感病毒等病原纳米抗体，实现原子级精度	15
2.2 Nature 研究揭示超强广谱的强效抗体中和马尔堡病毒的结构机制.....	18
2.3 Cell 研究提出基于蛋白质大语言模型的零模板抗原特异性配对抗体生成新策略.....	21
2.4 Cell 研究揭示黏膜病毒感染激发长效免疫保护的关键机制.....	24
2.5 Cell 研究发现单细胞对病毒感染的易感性受细胞状态异质性所驱动.....	27
2.6 Science 研究利用以核苷酸为中心的防御系统揭示细菌抗病毒免疫的核心机制.....	30
2.7 Science 研究阐明“门控核酸酶-蛋白酶”模块介导细菌抗病毒免疫多样性与功能耦合的机制.....	33
2.8 Science 研究发现靶向损伤修复平衡可改善致死性流感结局	36
2.9 Science 研究揭示 PB1 蛋白在禽流感病毒耐受发热温度中的关键作用 ..	38
2.10 中英学者合作解析流感病毒复制与转录切换机制.....	40
2.11 中国学者揭示人 7 型腺病毒感染引起儿童高病死率及全球分子演化特	

征.....	43
2.12 中美学者合作解析参与 HBV 病毒感染调控的宿主因子	45
2.13 英国学者基于多维度模型分析揭示 HIV 防治的优先人群新图景	47
2.14 中国学者基于抗体工程化设计研发一种针对慢性 HBV 感染的“病毒猎手疫苗”	50
2.15 美国学者基于单纯疱疹病毒糖蛋白 gB 的预融合结构揭示其免疫逃避机制.....	52
2.16 中国学者揭示单纯疱疹病毒入侵中枢神经系统的新机制.....	54
2.17 美国学者揭示小分子药物 pritelivir 和 amenamevir 抑制疱疹病毒解旋酶结构机制.....	57
2.18 中国学者揭示肠道细胞调控病毒感染与营养吸收的共有机制.....	59
2.19 中国学者阐明病毒侵染和细胞膜完整性改变介导的 cGAS-STING 免疫负反馈机制.....	61
2.20 中国学者发现 DISC1 防止寨卡病毒感染和长期神经损伤的潜在机理	64
2.21 韩国学者借助高通量筛选发现病毒元件可作为 mRNA 疫苗稳定性增强剂.....	67
2.22 中国学者开发 HBsAg 标记的肿瘤疫苗系统通过病毒特异性记忆 T 细胞消除实体瘤.....	69
2.23 中国学者揭示序贯免疫诱导的混合纳米抗体有望防治 SFTSV.....	72
2.24 中国学者在 SFTSV 核糖核蛋白复合物形成机制研究中取得新进展....	75
2.25 中国学者探究区域社会经济地位对抗菌素耐药性的影响.....	78
2.26 美国学者解析 1990-2021 年 WHO 东地中海区域细菌抗菌素耐药性负担	80
2.27 中国学者发现靶向 H7 亚型禽流感病毒血凝素头部独特保守表位的广谱中和抗体.....	83
2.28 复旦大学团队在人感染禽流感 H5 病毒的传播与进化领域取得重要进展	86
2.29 复旦大学团队发现 ID1 通过对抗 PRMT5 介导的 STING 甲基化来增强抗病毒免疫.....	88
2.30 复旦大学团队揭示住院治疗的感染性疾病与老年癫痫的风险关联.....	91

1 要闻速递

1.1 国家疾控局发布 2025 年 10 月全国法定传染病疫情概况

2025 年 11 月 6 日，国家疾病预防控制局发布 10 月全国法定传染病疫情概况。2025 年 10 月 1 日至 10 月 31 日，全国（不含香港、澳门特别行政区和台湾地区）共报告法定传染病 1191646 例，死亡 2054 人。

甲类传染病共报告发病 3 例，均为霍乱病例，无死亡病例报告。乙类传染病共报告发病 263784 例，死亡 2054 人。报告发病数居前 5 位的病种依次为病毒性肝炎、梅毒、肺结核、新型冠状病毒感染和淋病，占乙类传染病报告病例总数的 93.3%。传染性非典型肺炎、脊髓灰质炎、白喉、新生儿破伤风和血吸虫病无发病、死亡报告。同期，丙类传染病共报告发病 927859 例，无死亡病例报告。报告发病数居前 3 位的病种依次为流行性感冒、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 99.0%。

资料来源：

https://www.ndcpa.gov.cn/jbkzzx/yqxxxw/common/content/content_1986334096424865792.html



1.2 中疾控发布 2025 年 10 月《全国新型冠状病毒感染疫情情况》

2025 年 11 月 6 日，中国疾病预防控制中心发布 10 月《全国新型冠状病毒感染疫情情况》。

一、全国发热门诊（诊室）诊疗情况

2025 年 10 月 1 日-10 月 31 日，全国 31 个省（自治区、直辖市）及新疆生产建设兵团各级各类医疗机构发热门诊（诊室）诊疗量从 10 月 1 日的 5.5 万人次波动上升至 10 月 27 日的 6.7 万人次，其后在 6.0 万至 6.3 万人次之间波动。

二、全国新冠病毒感染病例报告情况

2025 年 10 月 1 日-10 月 31 日，全国 31 个省（自治区、直辖市）及新疆生产建设兵团报告新增确诊病例 18704 例，其中重症病例 66 例、死亡病例 3 例（均为基础疾病合并新冠病毒感染死亡病例），每日报告病例数呈波动下降趋势。



全国新冠病毒感染新增重症和死亡病例报告情况

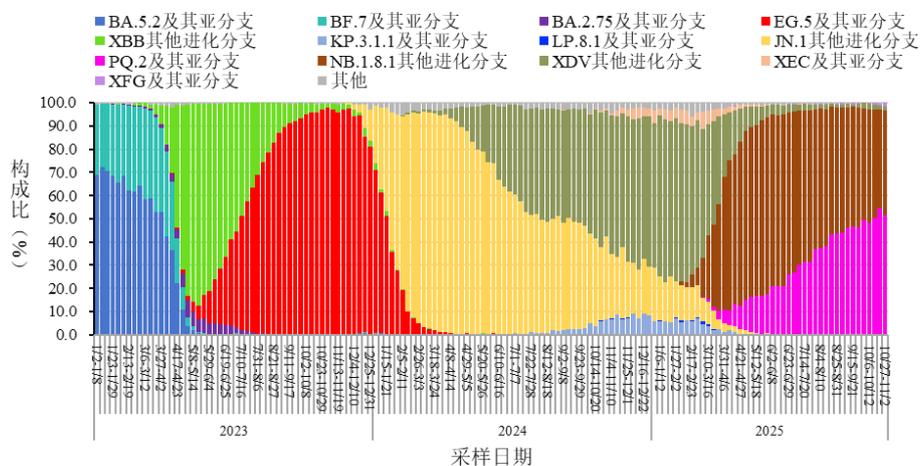
三、哨点医院监测情况

2025 年第 40 周（9 月 29 日-10 月 5 日）至第 44 周（10 月 27 日-11 月 2 日），全国哨点医院流感样病例占门（急）诊就诊人数比例波动上升，分别为 4.0%、3.5%、3.3%、3.9%、4.7%。

2025 年第 40 周（9 月 29 日-10 月 5 日）至第 44 周（10 月 27 日-11 月 2 日），流感样病例新冠病毒阳性率持续下降，分别为 10.2%、8.0%、3.7%、1.2%。

四、本土病例病毒变异监测情况

2025 年 10 月 1 日-10 月 31 日，全国 31 个省（自治区、直辖市）及新疆生产建设兵团共报送 3115 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 40 周（9 月 29 日-10 月 5 日）至第 44 周（10 月 27 日-11 月 2 日）NB.1.8.1 及其亚分支占比分别为 97.5%、96.8%、96.9%、96.7%、96.9%。



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/202511/t20251105_313287.html



1.3 国家疾控局发布《包虫病防治技术方案（2025年版）》

为适应新阶段包虫病防治工作需要，国家疾病预防控制局综合司联合水利部办公厅、农业农村部办公厅、国家卫生健康委办公厅、国家林草局办公室对《包虫病防治技术方案（2019年版）》（国卫办疾控函〔2019〕938号）进行了修订，形成了《包虫病防治技术方案（2025年版）》，现于2025年11月24日正式发布。

该方案提出，包虫病流行区采取“以传染源控制为主、中间宿主防控与病人规范查治相结合”的综合防治策略。各流行县落实各项防治策略和措施，逐步实现各阶段控制指标要求。依据儿童包虫病患病率、新增病例、新增儿童病例情况，犬棘球绦虫感染率，牲畜包虫病患病率，啮齿类动物包虫病患病率，结合包虫病防治的档案资料及连续达到相应要求年数，将包虫病流行县防治阶段分为未达疫情控制、疫情控制、传播控制、传播阻断和消除共5个阶段。

资料来源:

https://www.ndcpa.gov.cn/jbkzzx/c100014/common/content/content_1992921376245583872.html



1.4 《HIV 传播网络监测与干预技术指南（2025 版）》发布

2025 年 11 月 9 日，中国疾控中心性病艾滋病预防控制中心发布《HIV 传播网络监测与干预技术指南（2025 版）》，这是 2021 版后的一次重要修订，也是我国 HIV 防控从宏观群体防治深入至微观分子层面的精细管理的全面推进。

新版指南实现三大升级：一是优化全链条流程，细化区域性/跨地区/聚集性监测模式，新增分子网络特征指标，精准量化传播风险；二是标准化操作流程，配套场景化案例库，提升实操性；三是新增跨区域联防联控章节，推动资源共享与全域联动。目前指南已下发各省疾控中心，为终结艾滋病流行提供关键技术支撑，助力我国 HIV 防控迈入精准化、协同化新阶段。

资料来源：<https://mp.weixin.qq.com/s/Ao5AoD926637Ged5pHKwuw>



1.5 《中国成人疫苗接种健康促进策略专家共识》发布

2025年11月17日，我国首个聚焦成人疫苗政策体系，多学科跨领域的专家共识——《中国成人疫苗接种健康促进策略专家共识》发布。《共识》由清华大学健康中国研究院、北京大学公共卫生学院、南方科技大学全科医学院、公共安全科学技术学会公共卫生安全与健康专业委员会牵头，联合近50位专家学者共同制订。

《共识》聚焦成人疫苗接种的必要性与健康价值，针对我国成人免疫规划短板提出系统性解决方案，其中流感疫苗接种作为降低人群发病风险、减轻医疗负担的关键举措，被多次提及。流感等疫苗可预防的疾病给全龄人群带来了沉重的健康负担，在叠加感染的情况下，更带来严重的死亡风险。

《共识》建议，疫苗接种是预防和控制传染病最经济且有效的公共卫生措施，能够降低多种传染病和部分慢性疾病的发生以及重症和死亡风险。

资料来源：

<https://www.chinagp.net/CN/10.12114/j.issn.1007-9572.2025.0303>



1.6 WHO 发布《2026-2030 年艾滋病病毒、乙型和丙型肝炎及性传播感染耐药性综合行动框架》

2025 年 11 月 19 日，WHO 发布《2026-2030 年艾滋病病毒、乙型和丙型肝炎及性传播感染耐药性综合行动框架》，其核心是应对耐药性威胁，维护终结相关疾病公共卫生危害的既有进展。框架明确预防与应对、监测与监督、研究与创新、实验室能力建设、治理与赋能机制 5 大战略领域，强调抗菌药物管理、完善监测体系及公平获取高质量防控诊疗服务。

资料来源：<https://www.who.int/publications/i/item/9789240117204>



1.7 国产“五联苗”获得临床试验批准

2025 年 11 月，国药集团中国生物武汉生物制品研究所在儿童疫苗研发领域取得重要进展，吸附无细胞百白破灭活脊髓灰质炎和 b 型流感嗜血杆菌（结合）联合疫苗同步获得临床试验批准（受理号：CXSL2500756），标志着我国在重大传染病防控和高端多联疫苗自主研发领域迈出关键步伐。

吸附无细胞百白破灭活脊髓灰质炎和 b 型流感嗜血杆菌（结合）联合疫苗简称“五联苗”，通过精准组分抗原纯化、抗原匹配优化与佐剂体系协同设计而成。该疫苗适用于 2 月龄及以上婴幼儿接种，可同时预防白喉、破伤风、百日咳、脊髓灰质炎和 b 型流感嗜血杆菌引起的侵入性感染，将现有免疫程序需要接种 11 剂注射+2 剂口服的疫苗程序，简化为 4 剂注射即可完成，有助于优化接种体验，提升免疫效率，降低家庭往返接种点次数，减轻婴幼儿的接种痛苦。凭借“一针防五病”的集成优势，该疫苗有望大幅提高接种依从性和覆盖率。

国家药品监督管理局药品审评中心
CENTER FOR DRUG EVALUATION, NMPA

当前位置：信息公开 >> 临床试验默示许可

查询条件：CXSL2500756

序号	受理号	药品名称	申请人名称	适应症	注册分类
1	CXSL2500756	吸附无细胞百白破灭活脊髓灰质炎和b型流感嗜血杆菌（结合）联合疫苗	武汉生物制品研究所有限责任公司	接种本疫苗后，可使机体产生免疫应答。用于预防百日咳、白喉、破伤风、脊髓灰质炎以及由 b 型流感嗜血杆菌引起的侵袭性感染（包括脑膜炎、肺炎、败血症、蜂窝织炎、关节炎、会厌炎等）。	1.4

共 1 条 上一页 1 下一页 10 条/页 到第 1 页 确定

资料来源：

<https://www.cde.org.cn/main/xxgk/listpage/4b5255eb0a84820cef4ca3e8b6bbe20c>



1.8 华山感染团队报道一例罕见的非结核分枝杆菌感染病例

近日，在华山医院感染科建设的免疫缺陷诊断和免疫评估平台支持下，复旦大学附属华山医院感染科阮巧玲/邵凌云团队在 *Journal of Clinical Immunology* 发表题为“A novel compound heterozygous mutation in the *IL12RB1* gene causes susceptibility to *Mycobacterium tuberculosis* infection”的研究论文，报道了一例由 *IL12RB1* 基因新型复合杂合突变导致孟德尔遗传易感分枝杆菌病（MSMD）合并罕见提尔布尔吉分枝杆菌感染的病例。这项研究不仅成功救治了一位疑难感染患者，其诊断与治疗的全过程也体现了医生对复杂感染性疾病的诊疗思维实现了从“经验性”到“精准化”的关键跨越。研究团队报道的 MSMD 复合杂合突变丰富了 *IL12RB1* 基因的突变数据库，并且首次尝试转录组学动态评估 IFN- γ 替代治疗效果，为优化疗效评估提供了重要线索。

资料来源：<https://link.springer.com/article/10.1007/s10875-025-01930-x>



1.9 2025 年上海市医学会感染病专科分会年会/上海市医师协会感染科医师分会年会顺利召开

为促进感染病领域的临床技术进步和学术水平提升，2025 年 11 月 29 日，2025 年上海市医学会感染病专科分会年会/上海市医师协会感染科医师分会年会在上海顺利召开。本次会议由上海市医学会/上海市医学会感染病专科分会、上海市医师协会/上海市医师协会感染科医师分会联合主办，邀请国内著名专家学者就目前病毒性肝炎和肝病学以及感染病学研究的最新进展及热点问题进行学术报告，并开展专题研讨，全方位展现学科领域的最新成就和发展趋势。

开幕式环节，在复旦大学附属华山医院感染科副主任张继明教授的主持下，《2025 翁心华疑难感染病和发热病例精选与临床思维》新书发布会隆重举行。本书作为该系列坚持十余年后的收官之作，由复旦大学附属华山医院终身教授、2024“最美医生”翁心华教授主审，张文宏教授与张继明教授主编，详实呈现疑难病例的诊治过程与临床思维。

学术汇报环节，多位专家就多个议题进行了报告，如深圳市第三人民医院党委副书记卢洪洲教授首先带来“加强基础研究与临床合作”的报告；李兰娟院士带来“感染重症机制和临床研究”的学术报告；张文宏教授以“感染学科发展热点、

动态与前景”为题展开分享；上海交通大学医学院附属瑞金医院感染科主任谢青教授分享了肝癌早筛的现状、挑战和新探索；复旦大学附属中山医院感染科主任胡必杰教授带来“流感相关肺曲霉病(IAPA)-重症流感中的隐匿杀手与诊治策略”报告等。

资料来源：https://mp.weixin.qq.com/s/Gkz2QAcF476VmS__onA_XQ



1.10 第十一届北京感染病学术会议在京圆满召开

2025年11月29日，第十一届北京感染病学术会议在北京正式拉开帷幕。本次会议由中华医学会北京分会秘书处、北京医学会感染病学分会主办，北京大学第一医院协办。北京医学会感染病学分会副主任委员/北京协和医院李太生教授主持开幕式。

大会报告内容涵盖病毒感染、细菌耐药、免疫功能评估、肿瘤合并感染等多个热点领域。李太生教授带来了《免疫功能评估体系搭建与临床转化应用》，从基础体系到临床落地，解析免疫评估对感染病诊疗的支撑价值；赵英仁教授解读了《2024版乙型肝炎病毒母婴传播防治指南》，为母婴阻断临

床实践提供最新规范指引；王艳教授聚焦《阶段性迈向功能性治愈》，分享慢乙肝等疾病在治愈目标上的阶段性进展；高燕教授解析《病毒性肺炎合并侵袭性真菌病的早期识别与治疗原则》，针对临床复杂合并感染的诊疗难点给出实操建议；王贵强教授分享《慢乙肝功能性治愈（临床治愈）进展及展望》，全面梳理了该领域的前沿研究与未来方向；张福杰教授探讨《中国 HIV 防治高质量发展现状与挑战》，分析当前 HIV 防控的成效与待突破的瓶颈；侯凤琴教授阐释《无病毒无损伤抗新冠病毒治疗对长新冠影响的重要性》，关注新冠感染后的长期健康管理；郑波教授解析《尿路感染耐药现状及治疗》，回应临床常见感染的耐药难题；路明教授分享《呼吸道病毒主动防控再认识：抗病毒创新药治疗流感研发转化实验》，从药物研发角度探讨流感防治的新可能。本次会议汇聚国内顶尖专家，共同围绕感染病、肝病、传染病领域前沿进展与实践难题展开深入研讨，为感染病学科发展注入新动力。

资料来源：<https://bjgrnh2025.sciconf.cn/cn/web/index/32359>



1.11 2025 年世界肺部健康大会在丹麦哥本哈根成功举办

2025 年 11 月 18 日至 21 日，全球肺部健康领域的年度盛会——世界肺部健康大会（The Union World Conference on Lung Health 2025）在丹麦哥本哈根成功举办。来自世界各地的研究者、临床专家及公共卫生工作者齐聚一堂，围绕肺部健康关键议题分享最新成果。

大会期间，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受邀在 WHO 召开的 Building Global Synergies in TB Research: Insights from China and International TB research networks 会议上做开场主题报告，分耐药结核、药物敏感结核、潜伏结核三个方向为全球的结核病学术界和工业界专家介绍了中国开展的 TB-TRUST、TB-TRUST-plus、INSPIRE-TB、CODA、BDLL、ORIENT、BEAMS、TB-YOUTH 等结核病新型短程治疗方案以及中国自主创新结核药物 WX-081、JDB0131 等临床研究进展。

会议期间，国家传染病医学中心/华山感染团队共进行了 16 项研究结果的报告，成果全面覆盖了结核病防治的关键领域，展示近年来与首都医科大学附属北京胸科医院、上海、浙江、贵州多地疾病预防控制中心多项合作研究的成果。在治疗方案研究方面，团队报告了 INSPIRE-TB、INSPIRE-

CODA、ORIENT、TB-YOUTH 等多项短程方案全国多中心临床试验的阶段性结果，内容涉及利奈唑胺的剂量探索、高剂量利福喷汀的安全性、康替唑胺改良短程方案，糖尿病血糖控制、血小板白蛋白比值等合并症与宿主因素对疗效的影响，并关注了结核后慢性肺曲霉病这一重要后遗症。在诊断创新上，报告了应用舌拭子 qPCR 等无创技术用于高发病率社区及老年人群的主动筛查，并验证了 Sanity 2.0、血液生物标志物和机器学习模型在耐药检测和进展风险预测中的卓越性能。在无症状结核方向，研究揭示了无症状和临床诊断结核病在传播中的关键作用，为密切接触者筛查策略提供了新依据。这些来自我国结核病多中心前瞻性队列的丰富数据，彰显了我国在推动结核病精准诊疗与全程管理方面的领先贡献。

资料来源：<https://mp.weixin.qq.com/s/JanmqMTijPq1mvfIWZAAJw>



2 文献速递

2.1 Nature 研究利用 AI 从头设计流感病毒等病原纳米抗体，实现原子级精度

2025 年 11 月 5 日，华盛顿大学 David Baker 团队在 *Nature* 发表题为“Atomically accurate de novo design of antibodies with RFdiffusion”的研究论文，报道了一种基于深度生成模型 RFdiffusion 的抗体从头设计平台。该平台可在仅给定靶标表位信息的条件下，即可从头生成与指定表位以原子级精度结合的抗体可变重链(VHH)、单链可变片段(scFv)和全抗体，为抗体药物发现提供了全新的计算与实验一体化范式。

研究团队对蛋白质生成网络 RFdiffusion 进行“抗体专业化”微调：训练过程中仅向网络输入框架区结构模板与靶标表位“热点”残基信息，使其在推理阶段可同时采样互补决定区(CDR)构象与抗体-抗原刚体取向，从而生成与天然序列同源性极低、但物理合理性高的全新抗体模型。

为提升实验命中率，研究者进一步微调 RoseTTAFold2，使其在已知靶标结构与表位的前提下，对设计抗体进行“自洽”结构预测，并以预测置信度(pAE)和界面评分(pBind)作

为过滤指标。经酵母表面展示或大肠杆菌表达-表面等离子共振 (SPR) 两步筛选, 针对流感病毒血凝素茎部、艰难梭菌毒素 B (TcdB) Frizzled 界面、呼吸道合胞病毒位点 III、SARS-CoV-2 受体结合域等 4 个疾病相关表位, 分别从 9000 个计算设计中鉴定出 28 个可溶性 VHH, 亲和力介于 78 nM 至 5.5 μ M; 其中抗流感 VHH 与抗 TcdB VHH 经冷冻电镜 (cryo-EM) 解析, 结合姿态与计算模型整体骨架 RMSD 仅 1.45 Å, CDR3 环区 RMSD 低至 0.8 Å, 首次在原子水平验证了“零模板”抗体设计的结构准确性。

为突破亲和力瓶颈, 研究团队利用正交高突变系统 OrthoRep 对先导 VHH 进行体外连续进化, 仅两轮即获得个位数 nM 级突变体, 且 cryo-EM 证实成熟化过程未改变原始设计取向, 证明平台兼具“可进化性”。在此基础上, 研究团队将方法拓展至同时设计 6 条 CDR 的 scFv。通过“结构相似配对”策略, 将针对同一表位、同一结合角度的重链与轻链设计进行组合建库, 从 TcdB Frizzled 表位库中筛得 6 株 scFv, 最优亲和力 72 nM。其 IgG1 转换体保持 68 nM 结合能力, 且竞争实验确认与天然受体 Frizzled-7 重叠结合, 表明设计特异性优异。高分辨率 cryo-EM 显示, scFv6 的 6 条 CDR 骨架与设计模型 RMSD 均小于 1.1 Å, 侧链旋转异构体亦高度吻合, 实现了“原子级准确”的双链抗体设计。

为进一步挑战临床转化场景，研究人员针对神经母细胞瘤新抗原 PHOX2B 肽-HLA-C*07:02 复合物设计 scFv。通过靶向肽段关键残基 R6，获得特异性结合野生型复合物、但不识别 R6A 突变体的 scFv，为扩大 PC-CAR-T 适用人群提供了新工具。尽管细胞毒实验提示仍需进一步提升亲和力，该案例证明了平台对“不稳定、低丰度”表位的设计能力。

这项研究建立了从计算设计到实验验证的完整框架，为抗体药物开发注入新活力。传统方法难以针对未免疫表位，而 RFdiffusion 允许任意指定表位和框架，生成原子精确设计。未来结合 AlphaFold3 等先进预测工具，或扩展到多价抗体，该技术有望加速针对癌症、感染和自身免疫病的疗法开发。研究强调，这不仅是技术突破，更是向“按需设计”抗体的迈进，预示着蛋白工程领域的范式转变。

资料来源：<https://www.nature.com/articles/s41586-025-09721-5>



2.2 Nature 研究揭示超强广谱的强效抗体中和马尔堡病毒的结构机制

2025年11月12日,美国华盛顿大学 David Veessler 团队在 *Nature* 发表题为“Potent neutralization of Marburg virus by a vaccine-elicited antibody”的研究论文,报告他们通过结构导向设计获得预融合稳定型马尔堡病毒(MARV)糖蛋白(GP)三聚体,并从中分离出全人源单克隆抗体 MARV16。该抗体对包括历史株与近年非洲流行株在内的全部 MARV 分离株及亲缘病毒 Ravn、Dehong 均表现出 40~100 倍于已知抗体的中和效力,在豚鼠暴露后 1~4 天给药仍可显著降低病毒血症并提高存活率,为尚无获批疫苗与药物的 MARV 提供了极具转化潜力的候选免疫原与被动治疗方案。

研究团队首先针对 MARV GP 膜融合前构象不稳定、表达量低的问题,利用 ProteinMPNN 算法筛选 GP2 七肽重复区 1-C (HR1_C) 的潜在稳定突变,经实验验证引入 T582P/F583V 双突变后,Δ Muc 型可溶性三聚体表达量提高 2.5 倍,且保持天然抗原性与颗粒均一性;在小鼠三针免疫实验中,该稳定型抗原诱导的结合抗体滴度比野生型构建体高 1.9~4.0 倍,为后续抗体筛选奠定了高效免疫原基础。

为突破现有抗体中和活性弱的瓶颈,研究团队采用表达

人免疫球蛋白重链/轻链基因座的 Alloy-ATX 转基因小鼠，以稳定型 GP 进行三针免疫，通过单细胞流式分选与 RT-PCR 克隆获得 10 株全人源单抗。其中 MARV16 对疫苗株 Musoke 假病毒的中和 IC₅₀ 为 36 ng/mL，比文献报道的 RBS 导向抗体 MR78、MR191 分别强 42 倍与 39 倍。在真实 MARV 蚀斑抑制实验中，MARV16 的 PRNT₅₀ 为 2.2 μg/mL，而 MR78/191 在最高检测浓度 100 μg/mL 仍无显著活性，从而确立其同类最优地位。

广度评估显示，MARV16 可高效中和 7 株来自不同非洲疫情、GP 氨基酸差异 6.3~8.7% 的 MARV 临床分离株，并交叉中和 Ravn 与 Dehong 病毒，但对埃博拉、苏丹等埃博拉病毒属成员无活性。冷冻电镜 2.6 Å 结构揭示其表位横跨 GP1 与 GP2，重链 CDR2/3 通过盐桥、氢键及范德华力与 GP2 核心螺旋紧密咬合，轻链亦参与 GP2 作用，同时阻碍受体 NPC1 结合区，从而“锁死”融合前构象并阻断膜融合启动。结构比较发现 GP2 wing 区在 MARV16 结合时呈无序状态，提示该部位具构象可塑性，可被抗体利用而此前未被充分开发。

在豚鼠治疗模型中，攻毒后第 1、2、4 天单次腹腔注射 10 mg MARV16 分别使存活率提高至 50%、83% 与 50%。排除因注射部位滞留导致血药浓度低于检测线的动物后，1 dpi 与 4 dpi 组存活率仍达 50% 与 60%，显著优于对照组。体外

FcγR 报告基因实验显示 MARV16 不介导 ADCP/ADCC，提示其保护效应主要依赖直接中和。与 RBS 抗体 MR78 或 MR191 的竞争结合及电镜 3D 重构表明，三者可同时结合同一 GP 三聚体，为鸡尾酒策略提供结构依据。

逃逸实验进一步证实，单用 MARV16 仅筛选出 GP2 A514T 单位点突变即可逃避中和。而 MARV16 与 MR78 或 MR191 联合使用的抗体鸡尾酒则需病毒累积 2 或 3 个分布于 GP1 核心、糖帽及 GP2 核心的突变方可逃逸，显著提高了遗传屏障。

综上，该研究通过人工智能辅助的抗原设计获得高免疫原性预融合稳定型 MARV GP，成功分离出目前中和活性最强、覆盖最广的全人源单抗 MARV16，阐明其跨株保护的结构基础，并在严格动物模型中验证暴露后治疗效能及鸡尾酒策略的抗逃逸优势，为应对频繁出现的 MARV 疫情提供了可快速推进至临床的疫苗组分和被动免疫方案。

资料来源：<https://www.nature.com/articles/s41586-025-09868-1>



2.3 Cell 研究提出基于蛋白质大语言模型的零模板抗原特异性配对抗体生成新策略

2025年11月4日,范德堡大学医学中心Ivelin S. Georgiev团队在 *Cell* 发表题为“Generation of antigen-specific paired-chain antibodies using large language models”的研究论文,介绍了一种名为 MAGE (monoclonal antibody generator) 的蛋白质语言模型。该模型基于大规模抗体-抗原序列数据微调,可在仅提供抗原氨基酸序列的条件下,从头生成具有人源特征、可特异性结合靶点的全长重链与轻链配对抗体,为抗体药物发现提供了全新的“零模板”人工智能范式。

研究团队以通用蛋白质语言模型 Progen2 为基础,整合来自公共数据库 (CoV-AbDab、SAbDab、PLAbDab) 及自产 LIBRA-seq 高通量单细胞配对数据,构建包含 18507 条人源抗体-抗原序列对的训练库,其中 67% 为冠状病毒相关,其余涵盖流感、RSV、HIV 等 535 种抗原。通过自回归微调, MAGE 学会以 “[输入抗原序列]-[SEP]-[重链序列]-[LC]-[轻链序列]” 格式输出完整可变区序列,并在推理阶段仅需输入目标抗原即可一次性生成重-轻链配对抗体。

为评估生成质量,研究人员以 SARS-CoV-2 野生型 RBD 为提示,产出 1000 条抗体序列。经人源化、完整性及长度过

滤后, 969 条序列保留。这 969 条使用了 37 种 VH 与 30 种 VL 基因, 组成 322 种不同 VH:VL 组合, CDRH3 长度为 5~28 aa, CDRL3 长度为 7~12 aa, 显示出与天然免疫库相似的多多样性。与训练集的最小编辑距离分析表明, 重链平均差异 11.7 个氨基酸, 轻链 1.4 个; CDR3 区最高差异, 且仅 7.4% 的 CDRH3 与训练集完全相同, 证明 MAGE 并非简单记忆, 而是生成具备新颖性的全长序列。

实验验证分三步进行。首先, 针对 RBD, 研究人员无偏挑选 10 条序列, 并另选 10 条与已知抗体相似度较高的序列, 共 20 条进行 ELISA 筛选, 结果 9 条 (45%) 呈阳性, 其中 8 条经生物层干涉 (BLI) 测定亲和力的 IgG 形式与阳性对照 S309 相当。其次, 这 9 条结合抗体对全长 Spike 及多株变异株均保持识别, 其中 RBD-409 对指数株、Gamma、Delta 及多株 Omicron 假病毒的 IC_{50} 低至 4~17 ng/mL, 展现广谱中和力。最后, 为测试模型在训练数据稀少场景下的泛化能力, 团队以 RSV-A prefusion F 和 2024 年新出现的 H5N1 德州株 HA 为提示, 各生成 1000~10000 条抗体。RSV-A 组 23 条经 ELISA 验证 7 条结合 (30%), 其中 3 条中和 ($IC_{50} < 0.1 \mu\text{g/mL}$); H5 组 18 条验证 5 条强结合 (28%), 且全部中和德州株 ($IC_{50} < 0.1 \mu\text{g/mL}$), 并对 H1、H5 多亚型呈现差异广度。

冷冻电镜实验进一步解析了两种 RSV 抗体 Fab 与

prefusion F 的 3.4 Å 复合结构。RSV-2245 结合于抗原位点 V，界面 850 Å²，由重链三条 CDR 及轻链 CDR1-2 共同构成，关键突变 Asp30_{CDRL1} 与 Lys192_F 形成盐桥，该突变在训练集中出现频率仅 0.34%。RSV-3301 靶向膜近端位点 I，界面 715 Å²，几乎完全由 CDRH3 插入 α8-β9 裂缝主导，Arg100_{CDRH3} 与 Asn380_F/Asp344_F 形成氢键，且该残基在最接近的训练抗体中缺失，显示 MAGE 能整合稀疏特征并创造新表位识别模式。将两条抗体回复重链胚系后，RSV-3301 结合力显著下降，提示模型引入的非共识突变对功能至关重要。

可开发性评估表明，所有经验证的 MAGE 抗体在 CDR 长度、表面疏水/电荷斑块及 Fv 电荷对称性等五项指标上均未触发“红旗”阈值，仅 3 条抗体在总 CDR 长度一项落入“黄旗”区间，预示后续成药潜力良好。研究人员亦指出，当前模型仅保证结合特异性，尚不能直接优化亲和力或中和活性；然而，通过扩大 LIBRA-seq 等高通量配对数据，MAGE 可持续迭代并有望学习抗体-抗原结合的通用语法，实现真正“零样本”功能设计。

综上，该研究首次证明基于蛋白质大语言模型的 MAGE 平台可在无需任何抗体模板或结构信息的前提下，直接生成人源、可表达、可中和、可开发的配对抗体，为应对新兴传染病、靶向稀有表位及个性化治疗提供了快速、低成本、高

多样性的计算抗体发现新路径。

资料来源: <https://doi.org/10.1016/j.cell.2025.10.006>



2.4 Cell 研究揭示黏膜病毒感染激发长效免疫保护的关键机制

2025年11月17日,加拿大多伦多大学免疫学系 Jennifer L. Gommerman/Kei Haniuda 团队在 *Cell* 发表题为“Mucosal viral infection elicits long-lived IgA responses via type 1 follicular helper T cells”的研究论文,系统揭示了黏膜病毒感染后,病毒特异性 IgA 长期存在的关键免疫机制。本研究利用轮状病毒 (RV) 和甲型流感病毒 (IAV) 感染模型,系统阐释了黏膜组织中 IgA 长效浆细胞 (LLPCs) 的生成机制。研究结果确立了 1 型滤泡辅助性 T 细胞 (T_{FH1}) 在该过程中的关键地位,并首次揭示 B 细胞主要通过其 MHC II 分子参与 T_{FH1} 细胞的激活。

在肠道轮状病毒感染模型中,研究者发现病毒可诱导肠道固有层中持续存在高突变、具中和能力的 IgA 浆细胞,这

些细胞在感染后 200 天仍可检测到。与传统的 IgG 浆细胞不同，IgA 浆细胞的生成并不依赖于树突状细胞（cDC）MHC II 分子的抗原呈递，而是完全依赖于 B 细胞自身的 MHC II 分子。实验显示，B 细胞特异性缺失 MHC II 分子的小鼠无法形成有效的 IgA 浆细胞，而 cDC 缺失 MHC II 的小鼠却能正常产生 IgA 浆细胞，表明 B 细胞在黏膜 IgA 应答中可作为主要抗原呈递细胞，启动 T_{FH} 细胞的激活。

进一步研究发现，RV 特异性 T_{FH} 细胞中有一群表达 Tbet、CXCR3 和 IFN γ 的 T_{FH1} 亚群，这些细胞在肠道派尔集合淋巴结（PP）和中肠系膜淋巴结（MLN）中显著扩增，并通过分泌 IFN γ 调控 IgA 浆细胞的迁移与定位。单细胞 RNA 测序结果显示，T_{FH1} 细胞高表达 T_{FH1} 相关基因（如 Tbx21、Ifng、Cxcr3），并表现出与生发中心驻留相关的表型。在 T_{FH1} 细胞缺失的小鼠中，肠道 IgA 浆细胞的数量显著下降，而 IgG 浆细胞则不受影响，提示 T_{FH1} 细胞在 IgA 浆细胞的组织特异性定位中发挥关键作用。

机制上，T_{FH1} 细胞通过分泌 IFN γ 激活 B 细胞表面的 IFN γ 受体（IFN γ R），进而上调趋化因子受体 CXCR3 的表达，使 IgA 浆细胞具备向肠道固有层迁移的能力。在混合骨髓嵌合小鼠中，IFN γ R 缺失或 CXCR3 缺失的 B 细胞在肠道 IgA 浆细胞群体中显著减少，而在骨髓 IgG 浆细胞群体中则

无差异，进一步证实 $\text{IFN}\gamma\text{-CXCR3}$ 轴在 IgA 浆细胞组织归巢中的特异性作用。

在呼吸道甲型流感病毒感染模型中，研究人员同样观察到 T_{FH1} 细胞的参与及其对 IgA 浆细胞形成的促进作用。然而，与轮状病毒不同的是，B 细胞 MHC II 分子的表达并不足以支持流感特异性 IgA 浆细胞的形成，提示不同黏膜部位（肠道 vs 气道）在抗原呈递机制上存在差异，可能与 M 细胞分布、抗原获取方式及局部微环境有关。

综上，该研究首次系统阐明了 T_{FH1} 细胞在病毒感染诱导的黏膜 IgA 长效免疫中的关键作用，揭示了 B 细胞作为非经典抗原呈递细胞在黏膜免疫中的独特地位，并明确了 $\text{IFN}\gamma\text{-CXCR3}$ 轴在 IgA 浆细胞组织定位中的调控机制。这些发现不仅深化了我们对黏膜免疫应答机制的理解，也为开发针对肠道和呼吸道病毒的高效黏膜疫苗提供了理论基础和潜在靶点。

资料来源：<https://doi.org/10.1016/j.cell.2025.07.022>



2.5 Cell 研究发现单细胞对病毒感染的易感性受细胞状态异质性所驱动

2025 年 11 月 14 日，宾夕法尼亚大学 Arjun Raj/Sara Cherry 团队在 *Cell* 发表题为“Single-cell susceptibility to viral infection is driven by variable cell states”的研究论文。该研究通过单细胞克隆追踪技术，系统揭示了细胞内在状态如何决定其对病毒感染的易感性，提出“细胞状态异质性是病毒易感性的关键决定因素”这一新范式，为理解病毒感染机制及开发抗病毒策略提供了重要理论依据。

研究团队以人肺腺癌来源的 Calu-3 细胞系为模型，利用低剂量 SARS-CoV-2 感染实验发现，即便在遗传背景高度一致的细胞群体中，感染率仍呈现显著差异：24 小时后仅 1.5% 细胞被感染，48 小时后升至 12.5%。为排除病毒感染后宿主转录组快速重塑带来的干扰，他们采用 Rewind 单细胞克隆追踪技术，通过 DNA 条形码标记细胞，在感染前获取其转录组快照，再与感染后回收的条形码进行匹配，从而追溯高易感细胞的原始分子特征。结果显示，存在两类对 SARS-CoV-2 高度易感的细胞亚群：一类为快速增殖的周期细胞，高表达 TOP2A、MKI67 等基因；另一类则呈现维甲酸信号激活特征，以 TIG1 高表达为核心标志。进一步基因敲除实验

表明，TIG1、AXL、TSPAN8、MUC20 等基因不仅构成该易感状态的分子标签，更直接参与病毒入侵过程：敲除上述基因可显著降低 SARS-CoV-2 刺突蛋白介导的 VSV 假病毒感染，而对 VSV-G 对照病毒无影响，提示其作用于病毒进入环节。

为验证该发现是否适用于更贴近生理的模型，研究人员将研究扩展至人诱导多能干细胞来源的肺泡 II 型上皮细胞（iAT2）。在 iAT2 中，TIG1 表达同样呈现高度异质性，且 72.2% 的 TIG1-high 细胞共表达 AT2 分化标志 SFTPC。Rewind 实验进一步证实，TIG1-high/SFTPC-high iAT2 细胞的 SARS-CoV-2 感染富集度达 11.86~16.32%，显著高于 TIG1-low 群体，提示 TIG1-high 状态在癌源细胞与正常肺上皮中均标记感染易感亚群。

借助公共单细胞转录组数据库，他们系统解析了 TIG1-high 状态在人肺组织中的分布与疾病关联。分析显示，TIG1 与 MUC20 在纤毛细胞和棒状细胞中呈异质性表达，且其高表达亚群在特发性肺纤维化（IPF）患者肺组织中显著扩增；吸烟人群同样呈现 TIG1-high 纤毛/棒状细胞比例升高。这一结果将体外定义的易感状态与慢性炎症性肺病的病理特征直接关联，提示环境因素可通过重塑上皮细胞状态而间接调控病毒嗜性。

研究团队进一步比较了不同病毒对细胞状态的偏好差异。针对 SARS-CoV-2 奥密克戎 BA.1 变异株，TIG1-high 状态仍表现出更高易感性，但富集程度低于原始 WA1 株，提示病毒进化可能部分逃逸该状态的感染优势。更令人振奋的是，当他们将 Rewind 技术应用于甲型流感病毒（IAV）时，发现 IAV 的易感标记并非 TIG1-high，而是一个以 KRT8、KRT18、CD46 高表达为特征的“过渡性祖细胞”状态；敲除 KRT8 或 CD46 可显著降低 IAV 感染，而对 SARS-CoV-2 影响甚微。由此，该研究首次在同一细胞体系中证明：不同病毒利用截然不同的细胞状态作为入侵“突破口”，细胞状态异质性因而成为病毒种属嗜性的底层决定因素。

综上，该研究以单细胞克隆追踪为核心技术，结合基因编辑、类器官模型与临床数据整合，系统阐明了“细胞状态—病毒易感性”之间的因果链：细胞内在状态决定其是否表达病毒进入所需的宿主因子组合，从而赋予个体细胞在遗传背景一致前提下的差异感染命运；该状态的异质性分布不仅存在于体外细胞系，也真实存在于人肺上皮，并与慢性炎症及环境暴露密切相关；不同病毒通过识别不同细胞状态实现各自嗜性，提示抗病毒策略需针对特定病毒—状态轴进行精准干预。这项研究为解释为何相同遗传背景下仍出现感染结局差异提供了分子层面的答案，也为未来开发基于细胞状态调控

的广谱或特异性抗病毒疗法奠定了理论与技术基础。

资料来源: <https://doi.org/10.1016/j.cell.2025.10.021>



2.6 Science 研究利用以核苷酸为中心的防御系统揭示细菌抗病毒免疫的核心机制

2025年11月13日, *Science* 刊发了一篇题为“Nucleotides on the frontline: Nucleotide-centric defense systems reveal a core principle in bacterial antiviral immunity”的获奖论文, 以色列魏茨曼科学研究所 Nitzan Tal 博士凭借其博士期间的一系列突破性工作, 斩获 2025 年 Science & SciLifeLab 生物医学青年科学家奖。该研究通过生物信息学筛选“防御岛”发现, 这些区域显著富集编码核苷酸代谢结构域的基因, 由此提出“游离核苷酸是细菌免疫核心战场”的新假说, 并在大肠杆菌中逐一验证数十套候选系统的抗噬菌体活性, 最终归纳出三类机制迥异的抗病毒策略。

第一类策略以 Pycsar (pyrimidine cyclase system for antiphage resistance) 系统为代表。该研究证明, 感染触发具腺苷酸环化酶同源结构域的防御蛋白, 却并非生成经典第二

信使 cAMP/cGMP，而是催化 CTP、UTP 环化生成 cCMP 与 cUMP。这两种新型环嘧啶分子作为信号分子，迅速激活下游带跨膜域的效应子破坏膜完整性，或激活含 TIR 域的效应子降解氧化型烟酰胺腺嘌呤二核苷酸，通过宿主主动“自杀”阻断噬菌体扩散，从而保护菌群整体。晶体结构解析揭示，环化酶活性中心以空间位阻与催化残基特异性排除嘌呤，仅允许嘧啶进入，奠定了环嘧啶信使生成的分子基础，也首次将环嘧啶纳入生命领域免疫信号分子谱系。

第二类策略为“核苷酸耗竭”机制。Tal 鉴定并功能解析了两个新蛋白家族：dCTP 脱氨酶与 dGTPase。二者在常态下处于静默，一旦噬菌体编码的“宿主接管”蛋白抑制细菌转录，系统即被特异激活，迅速将 dCTP 转化为 dUTP 或将 dGTP 水解为 dGMP，从而剥夺病毒 DNA 合成所需关键前体，造成感染代谢流产。实验表明，该防御并不依赖普遍胁迫反应，而是精准监测宿主转录状态，仅在噬菌体诱导的转录关闭节点触发核苷酸池崩塌，体现出“靶向代谢自杀”的精细调控。其功能与人体 SAMHD1 通过耗竭 dNTP 阻断 HIV 的策略高度相似，提示核苷酸饥饿可能是跨越原核与哺乳动物的保守抗病毒逻辑。

第三类策略被命名为 RADAR (restriction by adenosine deaminase acting on RNA)。该系统由 ATPase RdrA 与腺苷

脱氨酶 RdrB 组成，噬菌体入侵后数分钟内，将细胞内 (d) ATP 大量转化为 (d) ITP，实现“身份篡改”而非数量耗竭。由于 ITP 不能被病毒与宿主 DNA/RNA 聚合酶高效识别，突变型核苷酸积聚形成毒性池，直接污染复制机器，导致病毒与宿主基因组合成双重受阻。体外重组实验显示，RADAR 可自组装成约 10 MDa 的超级复合体：RdrB 形成十二聚体球状核心，表面暴露 12 个脱氨酶活性位点；RdrA 七聚体环状结构对称覆盖其两极，共可结合 12 个 RdrA 环。巨大复合物赋予系统高速、高通量的转化能力，彰显细菌通过大型多酶机器重编程中心代谢物以实现免疫的新范式。

整合上述发现，Tal 提出“核苷酸中心免疫”概念：游离核苷酸在细菌抗病毒防御中不仅是被动的前体，更是被主动操控的信号、武器与脆弱点。防御系统通过“生成非经典信号分子—耗竭必需前体—篡改核苷身份”三条互补路径，精准干预噬菌体复制所需核苷酸池，实现从单细胞自杀到群体保护的免疫目标。

资料来源：<https://doi.org/10.1126/science.aec9672>



2.7 Science 研究阐明“门控核酸酶-蛋白酶”模块介导细菌抗病毒免疫多样性与功能耦合的机制

2025年11月13日，加州大学 Jennifer A. Doudna 团队在 *Science* 发表题为“Recurrent acquisition of nuclease-protease pairs in antiviral immunity”的研究论文，系统揭示了细菌通过“核酸酶-蛋白酶”模块的反复水平转移与功能耦合，实现抗病毒免疫系统多样化的进化策略。该研究综合运用生物信息学、结构预测、细胞功能验证与生化重构，首次提出“门控型核酸酶”（gated nuclease）概念，并证明其活性依赖于伴侣蛋白酶的精确剪切，从而在不同免疫体系中形成统一的“前体激活-细胞死亡”抗病毒逻辑。

研究团队首先对多个已知的抗噬菌体防御系统进行基因组共线性分析，发现这些系统独立地、反复地获得一对功能连锁的基因：一个编码金属- β -内酰胺酶折叠的预测核酸酶，另一个编码与系统核心酶融合的一类胰蛋白酶蛋白酶。系统发育与基因树比对显示，这对基因在进化上呈共迁移、共演化特征，提示其功能耦合具有普适性。为验证“核酸酶需经蛋白酶激活”的假说，研究团队以 *Pseudomonas fluorescens* 的 Hachiman 系统（PflHamMAB）为模型，在大肠杆菌中重构其抗病毒功能。结果显示，只有当核酸酶 HamM、融合蛋白

酶 HamA 与解旋酶 HamB 三者共表达时，宿主才能对噬菌体 EdH4 产生明显抵抗；任一催化残基突变均导致免疫失效。体外重构实验进一步表明，HamAB 复合物在 ATP 存在下可识别 DNA 损伤信号，发生寡聚化，继而蛋白酶特异性切割 HamM 两个位于无序插入环的异亮氨酸位点，移除对活性中心的位阻，瞬间释放 DNA 切割活性。该“门控”机制确保了核酸酶仅在感染情境下被激活，避免自体毒性。

为验证该机制是否在不同免疫系统中保守，研究人员转向与 Hachiman 无同源性的 AVAST 系统。*Erwinia piriflorinigrans* 的 *EpiAvs1a* 核酸酶同样具有两个阻断活性中心的插入环，并保留保守的潜在酶切位点。定点突变实验表明，任一插入位点的破坏均导致抗病毒活性显著下降；Western blot 检测可见感染后核酸酶被剪切为预期大小的活性片段。更关键的是，将来自 *Citrobacter* 的异源 *Avs1a* 核酸酶替换至 *EpiAvs* 系统中，仍能维持抗病毒功能，证明“门控核酸酶-蛋白酶”模块具有可移植性与功能独立性。结构预测显示，插入环遮蔽活性中心、蛋白酶剪切激活、感染感知后寡聚化这一整套调控逻辑在 AVAST、Lamassu 等系统中同样成立，从而确立了跨系统的保守机制。

在更广泛的系统发育挖掘中，研究人员意外发现一类与 caspase 偶联的核酸酶基因簇，将其命名为 *canu* (caspase-

nuclease)。代表位点 *Klebsiella aerogenes* 的 *KaeCanABC* 由 caspase 样 CanA、支架蛋白 CanB 及门控核酸酶 CanC 组成。大肠杆菌异源表达实验显示，该系统对 T4 噬菌体具有强效防御，且逃逸突变体均发生在噬菌体 *dda* 解旋酶基因，提示 CanABC 通过感知病毒 DNA 复制过程激活。体外生化分析表明，CanAB 复合物可浓度依赖性剪切并激活 CanC，使其获得切割质粒 DNA 的能力；突变预测酶切位点的甘氨酸残基同样导致免疫失效。由此，他们将原核“caspase-nuclease”通路与真核细胞凋亡中 caspase 激活 DNA 裂解酶的机制进行类比，提出二者在功能逻辑上具有趋同进化特征。

综上，该研究首次系统阐明了“门控型核酸酶-蛋白酶”模块在细菌抗病毒免疫中的广泛存在与统一机制：核酸酶通过自抑制插入片段保持失活状态，感染信号诱导伴侣蛋白酶寡聚化并执行位点特异性剪切，迅速释放核酸酶活性，导致宿主 DNA 降解与病毒复制终止。该策略不仅解释了免疫基因如何在不同系统间水平转移仍保持功能一致性，也为发现新的抗病毒系统提供了可操作的共演化标记。

资料来源：<https://doi.org/10.1126/science.aca8769>



2.8 Science 研究发现靶向损伤修复平衡可改善致死性流感结局

2025 年 11 月 20 日，美国国立卫生研究院过敏和传染病研究所 Ronald N. Germain/Hiroshi Ichiset 团队在 *Science* 发表题为“Rebalancing viral and immune damage versus repair prevents death from lethal influenza infection”的研究论文，系统探讨了在致死性流感感染中，如何通过调控病毒损伤与免疫损伤之间的平衡，并增强组织修复能力，从而挽救宿主生命。该研究通过构建小鼠致死性流感模型，揭示了抗病毒治疗与免疫调节联合干预在晚期感染中的潜在救治价值，为重症病毒性肺炎的治疗提供了新的理论依据和策略方向。

尽管流感病毒本身具有细胞毒性，但过度激活的先天免疫反应同样是导致肺组织损伤和死亡的重要因素。传统治疗策略多聚焦于抑制炎症反应，然而研究团队在测试了 50 余种免疫调节方案后发现，除在感染初期清除中性粒细胞可轻微提高生存率外，其余干预措施均未能显著延长小鼠存活时间。这一现象提示，在感染早期，病毒与免疫系统的双重损伤已迅速将机体推向一个“不可逆”的生理临界点，此后单纯抑制炎症已无法逆转肺功能衰竭。

为明确损伤发生的时间节点，研究团队进一步通过延迟

给予抗病毒药物奥司他韦（Tamiflu）进行干预。结果显示，若在感染后第 2 天开始给药，小鼠可全部存活；但若延迟至第 3 天，则仅有部分小鼠存活，说明病毒介导的损伤在感染极早期即已造成不可逆影响。此外，即使在存活小鼠中，其肺部组织在感染后 50 天仍可见明显瘢痕、肺泡 II 型上皮细胞（AT2）数量减少及髓系细胞浸润，提示早期损伤对肺结构造成长期影响。

在此基础上，研究团队提出一个新的治疗思路，即在感染后期，若能同时限制病毒扩散并促进组织修复，或有望逆转病程。为此，他们设计了两种联合干预策略：一是奥司他韦联合抗 IFNAR 抗体（阻断 I 型干扰素信号通路），二是奥司他韦联合抗 CD8 抗体（清除 CD8⁺ T 细胞）。结果显示，两种组合治疗均显著提高了小鼠的生存率，优于单用奥司他韦。进一步的机制研究表明，阻断 I 型干扰素信号可促进肺泡干细胞样细胞的增殖与分化，增强肺上皮修复能力；而清除 CD8⁺ T 细胞则可减少其对感染肺泡细胞的杀伤，保留更多功能性肺泡细胞，从而改善血氧饱和度与肺功能。

综上所述，该研究首次明确指出，在致死性流感感染中，早期病毒与免疫损伤已迅速突破组织修复的代偿极限，导致肺功能不可逆下降。晚期治疗若仅依赖抗病毒药物已难以奏效，需联合干预以抑制适应性免疫对组织的进一步破坏，并

主动促进组织再生。该研究不仅揭示了病毒感染中“损伤—修复”动态平衡的关键作用，也为临床中晚期重症流感或其他病毒性肺炎患者的治疗提供了新的理论依据和潜在干预策略。

资料来源：<https://doi.org/10.1126/science.adr4635>



2.9 Science 研究揭示 PB1 蛋白在禽流感病毒耐受发热温度中的关键作用

2025 年 11 月 27 日，剑桥大学医学院 Sam J. Wilson 团队在 *Science* 发表题为“Avian-origin influenza A viruses tolerate elevated pyrexia temperatures in mammals”的研究论文，系统探讨了禽源性甲型流感病毒在高温环境下的复制适应性及其对哺乳动物感染致病性的影响。该研究通过构建具有不同温度敏感性的病毒模型，揭示了病毒聚合酶蛋白 PB1 在决定病毒对发热温度耐受性中的关键作用，为理解禽流感病毒跨物种传播的机制提供了新的分子视角。

研究团队构建了一系列具有不同 PB1 蛋白来源的重组病毒。PB1 是病毒 RNA 聚合酶复合体的核心组分，负责病

毒基因组的复制与转录。研究人员发现，将禽源 PB1 蛋白引入人类流感病毒 PR8 株后，病毒可在 40°C 下高效复制，而原始 PR8 株在该温度下复制显著受限。进一步分析发现，1918 年、1957 年和 1968 年三次大流感病毒的 PB1 均源自禽流感病毒，这一特征可能赋予其更强的温度适应性和更高的致病性。

在动物模型实验中，研究者利用小鼠模拟发热状态，通过提高环境温度使小鼠体温升高 2°C 左右。结果显示，在发热条件下，感染原始 PR8 病毒的小鼠体重下降较轻，病毒载量显著降低，表明发热具有抗病毒保护作用。然而，感染带有禽源 PB1 突变（G180E + S394P）的 PR8 病毒的小鼠，即使在发热条件下仍出现严重体重下降和高病毒载量，说明该病毒已克服发热带来的抗病毒屏障，仍能在高温环境中高效复制并引发严重疾病。

研究团队进一步探讨了宿主因子 ANP32 蛋白在病毒温度敏感性中的作用。ANP32 是病毒聚合酶复合体的重要辅助因子，不同物种来源的 ANP32 对病毒复制的支持能力存在差异。实验表明，在鸡源 ANP32 存在的条件下，原本对温度敏感的人类流感病毒可在 40°C 下实现高效复制。而在人类 ANP32 背景下，病毒的温度敏感性更为明显。这一发现提示，病毒的温度适应性不仅由其自身 PB1 蛋白决定，也受到宿主

细胞环境的显著影响。

综上所述，该研究首次系统揭示了 PB1 蛋白在禽流感病毒耐受发热温度中的关键作用，并证实发热本身可作为一种有效的抗病毒机制，但其效果可被具有禽源特征的病毒所突破。研究人员强调，禽流感病毒若具备温度耐受性，可能在感染人类后表现出更强的致病性和更严重的临床后果。这一发现不仅深化了我们对流感病毒跨物种传播机制的理解，也为未来评估新发流感病毒的公共卫生风险提供了重要参考。

资料来源：<https://doi.org/10.1126/science.adq4691>



2.10 中英学者合作解析流感病毒复制与转录切换机制

2025 年 11 月 4 日，清华大学基础医学院娄智勇/饶子和团队联合英国牛津大学威廉·邓恩爵士病理学院 Ervin Fodor 团队在 *Nature Communications* 发表题为“Coupling of polymerase-nucleoprotein-RNA in an influenza virus mini ribonucleoprotein complex”的研究论文，利用冷冻电镜在原子分辨率水平解析了流感病毒最小核糖核蛋白复合体（mini-

vRNP) 的两种构象状态——State-In 与 State-Out, 系统阐明了聚合酶复合物(FluPol)、核蛋白(NP)与病毒 RNA(vRNA) 之间的空间耦合、相互作用网络及潜在功能意义, 为理解流感病毒基因组的复制与转录机制提供了关键结构基础。

研究团队首先在 HEK293F 细胞中共表达 A/Victoria/3/75 毒株来源的 PA、PB1、PB2、NP 及一条 248 nt 的模型 vRNA, 通过 Ni-NTA 亲和层析和甘油梯度超速离心获得均一且功能验证阳性的 mini-vRNP。负染电镜显示样本存在三种形态: FluPol 填充于 NP-RNA 环中央的 State-In、FluPol 位于环外周的 State-Out, 以及空的 NP 环。冷冻电镜进一步确认两类颗粒共存, 并以 8-NP 环比例最高。最终, 他们对 26.5 万枚 State-In 及 11.2 万枚 State-Out 颗粒进行三维重构, 分别获得 2.89 Å 与 5.54 Å 的整体分辨率, 再通过局部分区优化将 FluPol : NP-0 : RNA 等核心区域分辨率提升至 2.97~3.83 Å, 搭建出原子模型。

整体结构显示, 无论 State-In 还是 State-Out, 8 个 NP 分子均沿 vRNA 走向侧向排列成环, vRNA 5' 与 3' 末端共同锚定在 FluPol 的保守启动子结合口袋中。FluPol 通过 NP-0 与 NP 环发生主要接触: NP-0 的 D72 - K90 环在结合双链 RNA 叉口时由无规卷曲转变为 α -螺旋, 将双链撑开为单链后分别导入其头部与体部之间的正电荷沟槽, 形成连续的

RNA 保护通道；其余 NP 则以 10 nt 左右的跨度线性包被 vRNA，相邻 NP 的 RNA 结合沟槽首尾相接，确保基因组免遭降解。

比较两种构象发现，FluPol:NP-0:RNA 单元在 State-In 中垂直立于 NP 环中心，而在 State-Out 中整体旋转约 90° 使 FluPol 移至环外侧。State-In 中 PAC 端结构域 (PAC) 被 NP 环包围，导致依赖 PAC 的 RNA Pol II CTD 结合位点及 PB2/PA 介导的 FluPol 二聚化界面均被遮蔽；相反，State-Out 中这些界面完全暴露。由于 FluPol 二聚与 Pol II 结合分别对应基因组复制与转录，研究人员提出 State-In 代表一种“惰性”储存形式，State-Out 则为“活化”构象，病毒可通过调控 FluPol 相对于 NP 环的位置切换复制与转录模式。该假设与细胞内惰性 vRNP 比例高于活性 vRNP 的既往观察一致。

综上，该研究首次在原子水平揭示了流感病毒 mini-vRNP 的“聚合酶-核蛋白-RNA”耦合网络，提出并实验验证了 NP-0/R208 对复合体组装的关键作用，阐明了通过 FluPol 位置切换调控复制-转录的功能构象循环。

资料来源：<https://www.nature.com/articles/s41467-025-64741-z>



2.11 中国学者揭示人7型腺病毒感染引起儿童高病死率及全球分子演化特征

2025年11月19日，暨南大学生命科学技术学院张其威/欧俊贤团队在 *Emerging Microbes & Infections* 发表题为“High case fatality rate of human adenovirus type 7 infections in children: a meta-analysis and phylogenetic study of HAdV-7 epidemics over the past seven decades”的研究论文。该研究通过系统性回顾与贝叶斯进化分析，对1954~2023年全球人腺病毒7型（HAdV-7）感染进行大尺度 meta 分析，首次同时阐明其病死率、地理分布、人群特征及分子演化规律，为疫苗更新与公共卫生干预提供关键证据。

研究团队检索 PubMed 收录的 726 篇文献，最终纳入可定量分析的 301 篇，共统计 16100 例 HAdV-7 实验室确诊病例，其中 388 例死亡，总病死率 2.41%。值得警惕的是，87.6% 的死亡发生在 18 岁以下儿童，提示该型别对未成年人群具有特殊致病力。病例覆盖除南极外的六大洲，亚洲占 67.3%（10827 例），中国大陆报告病例与死亡数均居全球之首（7861 例感染、150 例死亡），提示该区域为 HAdV-7 流行的核心疫区。临床表现以呼吸道受累为主（72.2%），其次为胃肠道（5.9%）及眼部（2.8%）；126 例并发脑炎，凸显其

侵袭中枢神经系统的潜能。住院患者病死率达 6.28%，显著高于普通呼吸道病毒感染，提示临床需高度重视重症预警与早期干预。

为解析 HAdV-7 高毒力的遗传基础，研究人员下载 GenBank 中 313 条全基因组序列，经系统发育与贝叶斯分子钟分析，将流行株划分为 4 个谱系：原型 7p、疫苗相关 7V、早期 7E1 及 2005 年后占主导的 7E2。7E2 变异株在 134 例基因型明确的死亡样本中占比 67.9%，显著高于 7E1(32.1%)，提示其具有更强毒力或传播适应性。进化动力学显示，HAdV-7 核苷酸替换率为 3.89×10^{-5} 突变/位点/年，与同属 B 组 HAdV 相近；最近共同祖先可追溯至 1821 年，而 7E2 与 7E1 的分化时间约为 1978 年，预示每 70~80 年出现一次优势变异更替，下一次抗原显著漂移或在 2048 年前后到来。对衣壳蛋白的进一步比较发现，六邻体高变区 1 与 7、纤突 knob 及五邻体 RGD 邻近位点均存在变异积累，可能影响中和抗体识别及受体结合效率，为解释 7E2 毒力增强提供了结构线索。

综上，该研究证实 HAdV-7 是过去七十年致死率最高的腺病毒型别之一，亚洲儿童为最受威胁人群，且毒力更强的 7E2 变异株已成为全球主流。研究人员以跨学科、多维度证据链阐明 HAdV-7 的公共卫生威胁，为未来精准防控奠定了坚实的流行病学与进化生物学基础。

资料来源: <https://doi.org/10.1080/22221751.2025.2582911>



2.12 中美学者合作解析参与 HBV 病毒感染调控的宿主因子

2025 年 11 月 26 日, 武汉大学程晓明团队联合美国国立卫生研究院 T.Jake Liang 团队在 *Journal of Hepatology* 发表题为“A genome-wide siRNA screen identifies previously unknown proviral and antiviral host factors in HBV infection”的研究论文, 系统报道了一项基于全基因组小干扰 RNA (siRNA) 筛选技术, 全面识别并验证乙型肝炎病毒 (HBV) 感染过程中新型宿主因子的研究成果。该研究结合体外细胞模型、原代人类肝细胞 (PHHs) 以及小鼠体内模型, 首次大规模揭示了 HBV 生命周期中多个此前未被发现的促病毒与抗病毒宿主因子, 并深入解析其作用机制, 为开发新型抗 HBV 治疗策略提供了潜在靶点。

研究团队利用高通量 AlphaLISA 检测平台, 在 HepG2-NTCP 细胞中对 21585 个人类基因进行系统性 siRNA 敲低筛选, 以 HBV 核心抗原 (HBcAg) 和 e 抗原 (HBeAg) 为读

数，结合细胞活力评估，筛选出 1016 个潜在抗病毒因子和 1007 个促病毒因子。通过信号通路富集分析发现，RNA 转运、剪接体及蛋白酶体相关通路显著促进 HBV 感染，而 Ras-MAPK 信号通路则表现出显著抑制效应。进一步的次级筛选与多模型验证聚焦于三个关键候选因子：核受体共激活因子 5(NCOA5)、染色质重塑因子 CHD4 以及神经母细胞瘤 RAS 病毒癌基因同源物 (NRAS)。

在机制层面，研究团队证实 NCOA5 通过雌激素受体 α (ER α) 与肝细胞核因子 4 α (HNF4A) 协同调控 HBV cccDNA 的转录活性，其敲低显著降低 HBV RNA 表达及病毒抗原水平，且该作用在不同基因型 (A、B、C、D) 及整合型 HBV 模板中均保持一致。CHD4 作为 NuRD 复合物成员，通过调控 cccDNA 组蛋白修饰促进病毒转录，其缺失导致病毒 RNA 表达显著下降。相反，NRAS 表现出显著的抗病毒活性，其敲低或抑制可增强 HBV 转录与抗原表达，机制上主要通过上调 HNF4A 表达并诱导细胞周期 G0/G1 期阻滞，从而为病毒复制提供有利环境。值得注意的是，NRAS 在肝癌组织中常呈高表达状态，与 HBV 转录水平呈负相关，提示其在 HBV 相关肝癌中可能通过抑制病毒复制参与病毒-宿主共进化过程。

综上所述，该研究通过全基因组功能筛选系统，首次揭

示了 NCOA5、CHD4 与 NRAS 在 HBV 生命周期中的关键调控作用，阐明其分别通过转录共激活、表观遗传修饰及细胞周期调控机制影响病毒复制的分子路径。这些发现不仅深化了对 HBV 宿主依赖性的理解，也为开发靶向宿主因子的新型抗病毒治疗策略提供了理论依据和候选靶点。

资料来源：<https://doi.org/10.1016/j.jhep.2025.11.017>



2.13 英国学者基于多维度模型分析揭示 HIV 防治的优先人群新图景

2025 年 11 月 20 日，伦敦帝国理工学院 Romain Silhol 团队在 *The Lancet HIV* 发表题为“Identifying priority populations for HIV interventions using acquisition and transmission indicators: a combined analysis of 15 mathematical models from ten African countries”的研究论文。该研究通过整合来自十个非洲国家、15 个流行病学情境下的九项数学模型结果，系统比较了四种常用 H 指标，即新感染获得指标 (I_1)、直接传播指标 (I_2)、1 年传播人群归因分数 (I_3) 及 10 年传

播人群归因分数 (I_4)，在识别“优先干预人群”时的差异，旨在为精准配置有限防控资源提供量化依据。

研究团队首先指出，联合国艾滋病规划署 (UNAIDS) 广泛推广的 I_1 仅反映某人群当年新发生感染占比，易于沟通却忽视其向他人传播的能力，可能低估关键人群对总体流行的长期驱动作用。为此，该研究请求各建模组统一提交 2020 年及 2010 年上述四类指标在七类人群（女性性工作者、嫖客、男男性行为者及非关键人群按性别与 15~24 岁、 ≥ 25 岁分层）中的估计值，并比较不同指标下“贡献最大”的人群排序是否一致。

结果一致显示：在东部与南部非洲 (ESA) 的六个完整模型中， I_1 将“ ≥ 25 岁非关键人群女性”列为 2020 年获得感染最多群体的模型占五分之四；而 I_2 则把“ ≥ 25 岁非关键人群男性”排在首位者占三分之二，因为男性向女性传播的比例被 I_1 忽略。西非与中非 (WCA) 情境中， I_1 同样倾向突出女性获得端，而三项传播指标 ($I_2 \sim I_4$) 则一致将嫖客、男男性行为者及 ≥ 25 岁男性列为更重要传播引擎。跨模型合并估计显示，15~24 岁非关键人群女性 I_1 中位数比 I_2 高 1.7 倍，提示其获得感染远多于向外传播；相反，嫖客与 ≥ 25 岁男性 I_2 普遍高于 I_1 ，中位数分别多出 60% 与 40%，强调阻断其传播链可产生额外人群保护效应。

研究人员进一步指出，10 年 tPAF (I_4) 因计入“伙伴的伙伴”等二阶传播，对关键人群放大效应尤为显著：女性性工作者 I_4 中位数为 I_2 的 2.0 倍，意味着仅看当年直接传播会严重低估针对该群体扩大治疗与病毒抑制的远期收益。时间趋势分析表明，2010~2020 年间指标差异格局基本稳定，但女性性工作者 I_1 呈上升、嫖客 I_2 增加，提示随着治疗覆盖率提升，关键人群内部传播贡献有所加重。

该研究最后呼吁各国建模团队与决策机构在“知流行、知应对”框架下，常规化并列报告获得与多时间尺度传播指标，并综合考虑人群规模、易感性差异及干预可接受性，以制定兼顾短期感染减少与长期传播阻断的精准组合策略。该跨国模型比较首次量化了指标选择对“谁应优先”可能带来的系统性偏差，为 2025 后终结艾滋病议程提供了方法论警示与操作路线图。

资料来源：[https://doi.org/10.1016/S2352-3018\(25\)00199-7](https://doi.org/10.1016/S2352-3018(25)00199-7)



2.14 中国学者基于抗体工程化设计研发一种针对慢性 HBV 感染的“病毒猎手疫苗”

2025 年 11 月 12 日, 厦门大学夏宁邵团队在 *GUT* 发表题为“Engineered virus-hunter vaccine overcomes HBV immune tolerance”的研究论文, 该团队构建了一类基于双特异性抗体的新型“病毒猎手疫苗”, 即特异性 HBV 抗原捕获疫苗 (SHARP)。通过同时捕获循环中的乙肝表面抗原 (HBsAg) 并靶向递送 TLR7/8 激动剂至树突状细胞 (DC), 在慢性 HBV 小鼠模型中持续清除病毒抗原、诱导高效体液与细胞免疫, 并建立超过 161 天的免疫记忆, 为功能性治愈慢性乙型肝炎提供了全新策略。

研究团队将此前研发的 HBsAg 单抗 73-WT 与 DEC-205 靶向 scFv 融合, 生成双特异抗体 BIS-WT 和 BIS-DA (后者引入 Fc-D265A 突变以削弱 Fc γ R 结合), 并在 C 端通过定点偶联荷载 TLR7/8 激动剂 IMDQ-PEG6, 获得两种 SHARP 候选物。体外实验显示, SHARP 使骨髓来源 DC 对可溶性 HBsAg 的吞噬增加 2~3 倍, CD80、CD86、CD40 表达上调 1.5~2 倍, OVA 模式抗原的 MHC-I/II 类呈递及 OT-I/OT-II T 细胞激活显著优于游离激动剂与双抗简单混合, 证实其“抗原捕获-DC 成熟-T 细胞致敏”一体化能力。

在 AAV-HBV1.3 持续抗原血症小鼠模型中，研究人员给予每周一次、共四次的 1 nmol 剂量治疗。结果显示：SHARP-DA 组 100%动物血清 HBsAg 在 28 天内降至检测限以下并维持至 161 天，伴随持续中高水平抗-HBs；而 Fc 活性保留的 SHARP-WT 仅 70%达标，且抗药物抗体（ADA）显著升高。与单抗、双抗或游离激动剂相比，SHARP-DA 显著降低肝内 HBV DNA、3.5 kb RNA 及 HBcAg 表达，未见 ALT/AST 升高，提示安全有效。机制层面，光谱流式与单细胞 RNA 测序揭示，SHARP-DA 迅速扩增 Tfh、GC B 细胞与浆细胞，促进 IgG1/2b/3 类别转换；同时增加 CD4⁺与 CD8⁺效应记忆 T 细胞，诱导高表达 CD107a、颗粒酶 B 及 IFN- γ 的 HBV 特异性 CTL，并显著减少耗竭 T 细胞比例。值得注意的是，CD4⁺ T 细胞耗竭完全阻断 HBsAg 清除与抗体产生，CD8⁺ T 细胞耗竭则部分削弱疗效，证实两类 T 细胞协同不可或缺。

此外，研究团队在免疫后第 170 天以同等剂量 AAV-HBV1.3 再次攻击，SHARP-DA 治愈小鼠血清 HBsAg 仍保持阴性，脾脏与肝脏内记忆 B 细胞、分泌抗-HBs 的斑点形成细胞及组织驻留 CD4⁺/CD8⁺ Trm 数量均显著高于未治疗对照，表明已形成长期免疫记忆。他们强调，SHARP 平台通过“内源抗原捕获”确保表位真实性与广谱覆盖，Fc 沉默设计避免单核-巨噬细胞非生产性消耗并降低 ADA，DC 定向共递送

激动剂实现精准免疫重编程，从而突破耐受。该研究不仅为慢性 HBV 的功能性治愈提供了一种突破性策略，其“内源抗原捕获与免疫重编程”的设计理念，也为其他免疫耐受相关疾病的治疗提供了通用范式。

资料来源：

<https://gut.bmj.com/content/early/2025/11/12/gutjnl-2025-335806>



2.15 美国学者基于单纯疱疹病毒糖蛋白 gB 的预融合结构揭示其免疫逃避机制

2025 年 10 月 31 日，哥伦比亚大学 Lawrence Shapiro 团队联合美国国家过敏症与传染病研究所 Peter D. Kwong 团队在 *Nature Microbiology* 发表题为“Prefusion structure, evasion and neutralization of HSV-1 glycoprotein B”的研究论文，系统解析了单纯疱疹病毒 1 型 (HSV-1) 糖蛋白 B (gB) 在融合前 (prefusion) 状态下的结构特征，并揭示了其如何通过结构可塑性与表面糖基化遮蔽机制逃避免疫识别，从而阻碍中和抗体的产生。

研究团队通过结构导向设计，首次成功构建了稳定表达于融合前构象的可溶性 gB 胞外域蛋白，并利用冷冻电镜（cryo-EM）解析其高分辨率结构（2.9~4.1 Å）。与融合后构象相比，融合前 gB 在结构域排列上存在显著差异，尤其是结构域 V（DV）发生大幅重排，而结构域 I 至 IV 则主要表现为刚性整体位移。研究人员进一步发现，尽管融合前后构象存在显著差异，但大多数抗体可接触表面在两种状态下高度重叠，呈现出“等表面暴露”（iso-surface exposure）特征，这一特性使得 gB 能够逃避免疫系统对融合前特异性表位的识别。

在免疫原性评估方面，研究人员用融合前 gB 免疫小鼠，发现尽管诱导了高滴度的抗体反应，但这些抗体大多无法中和活病毒。通过单 B 细胞筛选，他们获得一株融合前特异性抗体 WS.HSV-1.24，该抗体可识别位于 DI 与 DII 结构域之间的重构区域，并具备中和 HSV-1 与 HSV-2 的能力。结构分析显示，WS.HSV-1.24 识别的表位由三个关键残基（306、357、358）构成，这些残基在融合前状态下暴露且未被糖基化遮蔽，而在融合后状态下则被隐藏或构象改变，从而无法被抗体识别。该研究进一步指出，gB 的重构区域多位于结构域界面，且多数被糖基化遮蔽，极大地限制了中和抗体的产生。

此外，研究还解析了已知中和抗体 D48 的作用机制，发

现其通过诱导 gB 提前转变为融合后构象，从而阻止病毒与宿主细胞膜融合，达到中和效果。该机制与新冠病毒中和抗体 S230 类似，提示“构象预触发”可能是某些病毒融合蛋白通用的一种中和策略。

综上，该研究首次系统揭示了 HSV-1 gB 在融合前状态下的结构特征与免疫逃逸机制，指出其通过“等表面暴露”与“结构可塑性”双重策略有效规避中和抗体识别。该发现不仅解释了为何传统基于融合前构象的疫苗策略在 HSV-1 中难以奏效，也为未来针对 gB 重构区域或构象特异性表位的疫苗设计提供了新的方向。

资料来源：<https://www.nature.com/articles/s41564-025-02153-x>



2.16 中国学者揭示单纯疱疹病毒入侵中枢神经系统的新机制

2025 年 11 月 18 日，深圳大学医学部叶亮团队在 *Cell Reports* 发表题为“Herpes simplex virus type 1 disseminates from the cornea to the CNS in mice by thwarting type III

interferon immune defenses”的研究论文，系统揭示了单纯疱疹病毒 1 型(HSV-1)如何通过抑制角膜局部III型干扰素(IFN- λ)免疫应答，突破角膜上皮屏障并沿神经通路侵袭中枢神经系统(CNS)的机制，为开发针对 HSV-1 感染的新型免疫干预策略提供了理论依据。

研究团队采用小鼠角膜划痕感染模型，模拟 HSV-1 自然感染过程。研究结果显示，HSV-1 可在感染后迅速激活角膜上皮细胞内的 STING-IRF3 信号轴，诱导 IFN- λ 短暂表达，进而启动局部抗病毒免疫应答。然而，随着感染进程推进，病毒通过其即刻早期蛋白 ICP0 上调角膜组织中 SOCS1 与 SOCS3 的表达，分别抑制 IFN- λ 诱导的 STAT1 活化及 STING 蛋白稳定性，从而阻断 IFN- λ 信号通路的持续激活，削弱角膜局部免疫防御，促进病毒向三叉神经及海马组织的扩散。

机制研究进一步发现，SOCS3 可直接与 STING 结合，介导其在赖氨酸 275 位点的 K48 连接泛素化修饰，诱导 STING 经蛋白酶体途径降解，显著抑制 IFN- λ 的产生；而 SOCS1 则通过抑制 STAT1 的磷酸化，阻断 IFN- λ 下游抗病毒基因（如 Isg15、Mx1）表达。两者协同作用，使病毒得以逃逸角膜局部免疫监视，增强其在 CNS 中的复制能力。研究团队通过敲除小鼠 STING、IRF3 或 IFN- λ 受体 (Ifnlr1) 基因，进一步证实 STING-IRF3-IFN- λ 信号轴在限制 HSV-1 从

角膜向 CNS 传播中的关键作用，缺失该通路的动物表现出更高的角膜病毒载量、更强的神经组织感染及更严重的角膜上皮损伤。

在此基础上，研究团队评估了干预 STING-IFN- λ 通路的潜在治疗策略。结果显示，使用 STING 激动剂 diABZI 激活该通路可显著增强角膜组织中 IFN- λ 及 ISG 表达，降低角膜与海马中病毒滴度，有效抑制病毒向 CNS 扩散。同样，预防性或治疗性给予外源性 IFN- λ （无论全身或局部给药）均可显著降低角膜与脑组织中病毒负荷，减轻炎症反应，保护角膜上皮结构完整性，显示出良好的抗病毒效果。

综上，该研究首次系统阐明了 HSV-1 通过 ICP0 介导的 SOCS1/3 表达上调，靶向抑制 STING-IFN- λ 信号通路，从而实现免疫逃逸并促进 CNS 感染的分子机制。研究不仅深化了对 HSV-1 感染致病机制的理解，也为开发以 STING-IFN- λ 轴为核心的新型抗病毒干预手段提供了实验依据和理论支持。

资料来源：<https://doi.org/10.1016/j.celrep.2025.116581>



2.17 美国学者揭示小分子药物 pritelivir 和 amenamevir 抑制疱疹病毒解旋酶结构机制

2025 年 11 月 7 日,美国内布拉斯加大学 Tahir H. Tahirov 团队联合威斯康星大学麦迪逊分校 Ci Ji Lim 团队在 *Science Advances* 发表题为“Structural basis of herpesvirus helicase-primase inhibition by pritelivir and amenamevir”的研究论文,系统揭示了单纯疱疹病毒 1 型 (HSV-1) 解旋酶-引物酶 (helicase-primase, HP) 复合物在 DNA 复制过程中的结构基础,以及两种抗病毒药物 pritelivir 和 amenamevir 如何通过特异性结合抑制其活性的分子机制。

研究团队利用冷冻电镜技术,首次解析了 HSV-1 HP 复合物在结合分叉 DNA 模板状态下的高分辨率结构,并进一步获得了其与 pritelivir 和 amenamevir 两种抑制剂结合状态下的复合物结构。这些结构揭示了 HP 复合物由三个亚基组成: UL5 (解旋酶)、UL52 (引物酶) 和 UL8 (辅助亚基),形成一个双叶状结构,能够在 DNA 复制叉处协同完成 DNA 解旋和引物合成的功能。

在结构解析中,研究人员发现 UL5 作为 SF1 家族解旋酶,具有七个保守的解旋酶基序,负责利用 ATP/GTP 水解驱动 DNA 从 3'到 5'方向的转运,从而实现双链 DNA 的解旋。

UL52 则作为引物酶，具有古细菌-真核原酶（AEP）催化结构域，负责合成 RNA 引物。UL8 虽无催化活性，但其结构类似于 B 家族 DNA 聚合酶，起到结构支架和功能调控的作用，促进 HP 复合物的稳定性和 DNA 结合能力。

在药物作用机制方面，pritelivir 和 amenamevir 均通过非竞争性方式结合于 HP 复合物的 UL5 与 UL52 之间的界面区域，远离 ATP 结合位点。pritelivir 呈现双头延伸结构，其一端嵌入 UL5 结构域 1A 与 $\alpha 13$ 螺旋之间的凹槽，另一端则与 UL52 的 NTD 区域相互作用。amenamevir 则具有更复杂的三头结构，其结合位点与 pritelivir 部分重叠，但通过不同的侧链相互作用稳定其结合。两种药物均通过阻止 UL5 结构域 1A 与 2A 之间的相对运动，抑制其 ATP 驱动的构象变化，从而阻断 DNA 解旋过程，达到抗病毒效果。此外，研究团队还通过结构比对和功能分析，解释了临床中观察到的耐药突变机制。

综上所述，该研究不仅首次提供了 HSV-1 HP 复合物在功能性状态下的高分辨率结构，还深入揭示了 pritelivir 和 amenamevir 的作用机制，为理解其抗病毒活性、优化药物结构以及开发新一代广谱抗疱疹病毒药物提供了重要的结构基础和理论依据。这些发现对于推动抗疱疹病毒治疗策略的发展具有重要的科学意义和潜在的临床应用价值。

资料来源：<https://doi.org/10.1126/sciadv.adz1989>



2.18 中国学者揭示肠道细胞调控病毒感染与营养吸收的共有机制

2025年11月22日，吉林大学第一医院魏伟团队在 *Cell Reports* 发表题为“TREX1 enables viral entry in intestinal epithelia via immunity-independent control of endocytosis”的研究论文。该研究揭示了宿主 DNA 外切酶 TREX1 在肠道上皮细胞中调控病毒入侵的非经典功能，发现其通过调节内吞作用促进肠道病毒 EV-A71 的感染，而无需依赖其传统的免疫抑制作用。这一发现不仅拓展了对 TREX1 生物学功能的理解，也为抗病毒治疗提供了新的宿主靶点。

长期以来，TREX1 被认为主要通过降解胞质 DNA 防止其激活 cGAS-STING 通路，从而抑制 I 型干扰素的异常产生，维持免疫稳态。然而，该研究发现，在肠道上皮细胞中敲低 TREX1 并不会激活先天免疫反应，反而显著抑制了 EV-A71 的复制。进一步实验表明，TREX1 缺失不影响病毒与细胞表

面的结合，但显著阻碍了病毒的内吞过程，提示其在病毒入侵的早期阶段发挥关键作用。

机制研究显示，TREX1 通过调控网格蛋白介导的内吞（CME）相关基因的表达，尤其是 WASF1，促进病毒的内化过程。TREX1 缺失导致 WASF1 等多个 CME 关键组分表达下调，从而抑制病毒进入细胞。回补 WASF1 可在一定程度上恢复 TREX1 缺失细胞的病毒感染能力，进一步证实该通路的特异性。此外，TREX1 在肠道细胞中亦参与调控营养物质的吸收，其缺失显著抑制了荧光标记的葡聚糖、转铁蛋白和表皮生长因子等分子的摄取，提示其在维持肠道细胞正常生理功能方面具有重要作用。

值得关注的是，TREX1 的自身免疫病相关突变体（如 D18N、A247P、G306A）在该研究中表现出对内吞功能的显著缺陷，无法有效支持病毒感染和营养摄取。这一发现提示，TREX1 突变可能通过影响肠道细胞的内吞机制参与疾病的发生发展，拓展了其在免疫调控之外的病理意义。

研究团队进一步利用 TREX1 的特异性小分子抑制剂 TREX1-IN-1 验证其功能。该抑制剂在不激活免疫反应的前提下，显著抑制 EV-A71 的复制，降低病毒 RNA 水平和病毒滴度，并阻断病毒的内吞过程。该药物在多种肠道细胞系及原代肠道上皮细胞中均表现出良好的抗病毒活性，且无明显

细胞毒性，显示出潜在的临床应用前景。

综上所述，该研究首次揭示了 TREX1 在肠道上皮细胞中通过调控内吞作用促进病毒感染的非经典机制，拓展了其在免疫调控之外的功能边界。该机制不仅适用于 EV-A71 感染，也可能适用于其他依赖内吞途径的肠道病毒。TREX1 作为宿主因子，其调控的内吞通路为开发广谱抗病毒药物提供了新的靶点。同时，TREX1 在营养吸收中的作用也提示其在代谢调控和肠道稳态中的潜在功能，值得进一步深入研究。

资料来源：<https://doi.org/10.1016/j.celrep.2025.116611>



2.19 中国学者阐明病毒侵染和细胞膜完整性改变介导的 cGAS-STING 免疫负反馈机制

2025 年 10 月 31 日，清华大学药学院张从刚团队在 *Immunity* 发表题为“Membrane integrity changes upon viral infection activate sphingomyelinase SMPDL3B to restrict cGAS-STING signaling via cGAMP degradation”的研究论文。该研究发现 SMPDL3B 是一种由病毒侵染诱导的 cGAMP 降解酶，

病毒侵染诱导 SMPDL3B 的稳定和表达，进而抑制 cGAS-STING 天然免疫反应，有助于病毒的扩增。此外，他们还发现 SMPDL3B 作为一种 GPI 锚定的细胞外膜定位蛋白，能够响应各种细胞膜完整性改变的信号，是一种潜在的细胞膜完整性感应器并介导免疫负调控。

研究团队首先发现，各种常见的病毒（包括 HSV-1、PRV、VACV、VSV、SeV 等 DNA 病毒和 RNA 病毒）都能够诱导鞘磷脂磷酸二酯酶酸性样蛋白 3B（SMPDL3B）在各种不同细胞和小鼠中的稳定和表达，各种常见的靶向细胞膜的转染试剂（如 PEI 和 Lipofectamine）和脂质体（如 LNG）同样能够诱导 SMPDL3B 的表达和积累。SMPDL3B 是一种 GPI 锚定的膜定位蛋白，它能够通过内吞途径被降解，从而维持非常低的蛋白表达。在此基础上，研究团队通过系统的实验结果，提示 SMPDL3B 作为一种此前研究较少的 GPI 锚定蛋白，可感知病毒入侵时和膜扰动时的细胞膜完整性变化，进而被稳定表达发挥作用。

研究团队进一步证明，在功能层面，DNA 病毒诱导的 SMPDL3B 可促进病毒感染；而在体外实验和小鼠模型中，SMPDL3B 缺失均会抑制病毒增殖。此外，SMPDL3B 能抑制 DNA 病毒诱导的 cGAS-STING 信号通路及下游天然免疫应答。机制上，研究团队证实 SMPDL3B 具备 cGAMP 水解酶

活性，病毒通过诱导 SMPDL3B 表达减弱 cGAS-STING 信号，进而增强自身感染。结构与功能分析进一步表明，cGAMP 诱导的 SMPDL3B 二聚化是其水解酶活性的关键。与此一致，破坏二聚化的突变体可显著降低 SMPDL3B 水解 cGAMP 的能力。后续功能实验证实，SMPDL3B 在体外和体内均可高效降解 cGAMP。单纯疱疹病毒（HSV-1）感染后，SMPDL3B 缺失会导致 cGAMP 积累增加，并放大 cGAS-STING 信号，进而降低病毒的增殖。

总之，该研究揭示了一条此前未被发现的调控通路：宿主酶 SMPDL3B 通过降解 cGAMP，将普遍存在的膜应激与 cGAS-STING 天然免疫信号调控关联起来，阐明了通过 SMPDL3B 介导的 cGAMP 水解来调控 cGAS-STING 信号的负向调节机制。该发现不仅拓展了我们对感染过程中天然免疫调控机制的认知，也为感染、炎症及自身免疫性疾病等相关领域的研究提供了新的视角。

资料来源：<https://doi.org/10.1016/j.immuni.2025.10.007>



2.20 中国学者发现 DISC1 防止寨卡病毒感染和长期神经损伤的潜在机理

2025 年 11 月 7 日，中山大学罗欢乐团队在 *Nature Communications* 发表题为“DISC1 protects against Zika virus infection and long-term neurological damage through AMPK-mTOR-mediated autophagy”的研究论文。该研究综合利用人胎盘滋养层细胞、胶质瘤细胞、小鼠巨噬细胞及原代皮层神经元等多模型，系统阐明精神分裂症易感基因 DISC1 (Disrupted in Schizophrenia 1) 通过激活 AMPK - mTOR 信号轴增强自噬，从而抑制寨卡病毒 (ZIKV) 复制、限制病毒向子宫、睾丸及脑等关键器官扩散，并显著减轻胎儿宫内生长受限、流产及远期神经行为缺陷。

研究团队对 ZIKV 感染的人妊娠早期外绒毛滋养层细胞 (HTR8) 进行转录组与蛋白组整合分析，发现 DISC1 在 mRNA 与蛋白水平均显著上调，且在胶质瘤细胞 (U251) 中得到验证。过表达 DISC1 可使病毒 RNA、E 蛋白表达及滴度下降，而 siRNA 敲低则呈反向变化，且不影响细胞活力，提示 DISC1 在胎盘与神经胶质细胞内具有直接抗病毒作用。研究人员进而利用 CRISPR-Cas9 剔除 *Disc1* 第 2 外显子构建敲低小鼠 (*Disc1* KD, 蛋白下降约 50%)，并在 I 型干扰素

受体阻断条件下给予亚洲谱系 ZIKV GZ01 株攻击。结果显示, *Disc1* KD 小鼠外周血、脾、脑、睾丸及子宫病毒载量均显著升高, 胎鼠死亡率及胎盘病毒 mRNA 亦同步增加, 表明 DISC1 缺失削弱母体与胎儿双方的病毒控制。

在远期影响方面, 他们采用新生第 2 天颅内注射 200 PFU ZIKV 的模型, 追踪至 6 周龄。 *Disc1* KD 幼鼠脑内病毒复制峰值更高, 脑重与脑体积下降幅度更大; Y-迷宫显示工作记忆受损, 平衡木通过时间延长, 高架十字迷宫开放臂进入百分比降低 (焦虑-抑郁样行为减少), 三箱社交实验显示对陌生鼠探索时间缩短。值得注意的是, 单纯 *Disc1* KD 即可造成部分行为异常, 而 ZIKV 感染进一步放大认知与社交缺陷, 提示基因-病毒交互共同塑造神经行为结局。

机制研究部分, RNA-seq 与免疫沉淀-质谱联合揭示 DISC1 过表达显著富集溶酶体与 AMPK 信号通路。蛋白质印迹证实 DISC1 提升 AMPK α 磷酸化、抑制 mTOR 磷酸化, 降低自噬底物 P62 并增加 LC3-II 转化; mTOR 激动剂 MHY1485 或晚期自噬抑制剂氯喹可逆转 DISC1 的抗病毒效应, 而早期抑制剂 3-MA 无效, 表明 DISC1 通过促进自噬通量后期步骤清除病毒。研究人员进一步构建 LIR 基序 FSFI \rightarrow AAAA 突变的 DISC1 质粒, 证实其与 LC3 的相互作用对于完全发挥抗病毒活性必不可少, 但仅部分贡献, 提示尚有其他通路并

行。

在体验证显示, *Disc1* KD 原代皮层神经元在 ZIKV 感染后 AMPK α 磷酸化升高受阻、mTOR 磷酸化下调不足, P62 堆积且 LC3-II 生成减少, 病毒复制显著增强; 同法检测胎脑与胎盘亦见自噬激活受限。脑组织病理学表明, *Disc1* KD 成年与新生小鼠在海马 DG、CA3、CA1、皮质及下丘脑均出现核固缩、胞体缩小等神经元损伤, LC3 荧光斑点强度弱于野生型, 病毒 E 蛋白信号则更强, 进一步支持自噬介导的神经保护。

综上, DISC1 并非仅与精神疾病相关, 更在宿主抵御神经嗜性病毒中扮演“守门人”角色: 其通过 AMPK - mTOR 轴增强自噬, 降低 ZIKV 在胎盘-胎儿界面及中枢神经系统的复制与残留, 从而减轻即刻流产、宫内生长受限及远期记忆、社交障碍。该研究首次将精神分裂症风险基因与先天性病毒感染联系起来, 为解释 CZS 的个体差异性提供了潜在遗传标记, 也为开发以自噬调控为核心的干预策略奠定了理论基础。

资料来源: <https://www.nature.com/articles/s41467-025-64809-w>



2.21 韩国学者借助高通量筛选发现病毒元件可作为 mRNA 疫苗稳定性增强剂

2025 年 11 月 7 日，韩国首尔大学 V. Narry Kim 团队在 *Nature Biotechnology* 发表题为“RNA stability enhancers for durable base-modified mRNA therapeutics”的研究论文。该研究通过系统筛查 196277 条病毒序列，发现 11 个可显著增强 N^1 -甲基假尿苷 ($m^1\Psi$) 修饰 mRNA 稳定性与翻译效率的病毒来源 3'UTR 元件，并阐明其依赖 TENT4 介导的“混合尾”延长机制，使线性 mRNA 在细胞内维持与环状 RNA (circRNA) 相当的半衰期，同时获得更高的蛋白产量。

研究团队首先评估了现有非翻译区 (UTR) 元件与 $m^1\Psi$ 修饰 mRNA 的兼容性，发现商用疫苗常用的 UTR 元件及此前鉴定的病毒元件多数在 $m^1\Psi$ 修饰背景下丧失活性，仅少数保留部分功能，证实亟需筛选新型兼容元件。为此，他们构建了覆盖 337 种脊椎动物病毒基因组的 tiling 文库，包含 196277 条 197nt 序列。通过两轮筛选鉴定稳定化元件：首轮在 HEK293TR 细胞中富集增强 EGFP 表达的序列，第二轮通过 LNP 递送 $m^1\Psi$ 修饰的 luciferase mRNA，结合 RNA 测序评估 36 小时与 0 小时的 RNA 丰度比，最终鉴定出 11 个稳定化元件 (A1-A11)。

为验证这些元件的功能和机制，研究团队进行了系列实验：一是构建长短两种载体验证元件活性，发现 5 个元件(A1、A2、A4、A6、A7) 在 m1Ψ 修饰 mRNA 中保留超过 60% 的活性，且短片段核心序列活性更优；二是通过深度突变分析明确元件的关键结构特征，其中 10 个元件含 CNGG 基序，A7 虽无此基序，但通过独特的茎环结构发挥作用；三是机制探究证实，所有元件均依赖 TENT4 介导的 poly(A) 尾延长和混合尾形成，含 CNGG 基序的元件通过 ZCCHC14 招募 TENT4，A7 则通过未知辅因子结合 TENT4。结果显示，这些元件可显著延长 mRNA 半衰期，抑制脱腺苷化，且与 m1Ψ、m5C 等修饰兼容，解决了传统元件与修饰碱基不相容的问题。

研究人员进一步评估了最优元件 A7 的应用潜力，发现其具有广泛的适用性。在肝细胞、肺上皮细胞、T 细胞等多种细胞类型中均能高效发挥作用，兼容不同 5'UTR、编码序列、密码子优化策略及递送方式。将 A7 插入线性 mRNA 的 3'UTR，其稳定性与环形 RNA 相当(半衰期约 15~19 小时)，且翻译效率显著更高。在体内实验中，A7 修饰的线性 mRNA 在小鼠肝脏中实现持续 14 天的蛋白质表达，亮度分别是对照线性 mRNA 和环形 RNA 的 380 倍和 688 倍。最终明确，A7 元件通过 TENT4 依赖的 poly(A) 尾延长机制，使线性 mRNA 兼具高稳定性、高翻译效率、低免疫原性和简单制备

的优势，突破了现有 mRNA 疗法的耐久性瓶颈。

总的来说，该研究通过系统性筛选病毒基因组，鉴定出 11 个 RNA 稳定性增强元件，阐明其通过招募 TENT4 形成混合 poly(A) 尾抵抗脱腺苷化的分子机制。其中 A7 元件表现最优，可使 m1Ψ 修饰的线性 mRNA 稳定性媲美环形 RNA，翻译效率更高，在体内实现长期蛋白质表达，且兼容多种修饰、编码序列和递送方式，具备广泛应用前景。该研究首次报道了与修饰碱基兼容的强效 RNA 稳定元件，揭示了病毒利用 TENT4 通路稳定 RNA 的保守机制，为 mRNA 的结构优化提供了全新策略。

资料来源：<https://www.nature.com/articles/s41587-025-02891-7>



2.22 中国学者开发 HBsAg 标记的肿瘤疫苗系统通过病毒特异性记忆 T 细胞消除实体瘤

2025 年 11 月 17 日，中国药科大学杨勇团队联合柳州市柳铁中心医院左曙光团队以及南京大学胡一桥团队在 *Nature Biomedical Engineering* 发表题为“HBsAg-tagged tumour

vaccine system eliminates solid tumours through virus-specific memory T cells”的研究论文。该研究提出并验证了一种名为“H-T_{VAC}”的乙肝表面抗原（HBsAg）标记肿瘤疫苗系统：首先利用脂质纳米颗粒包裹的 HBsAg mRNA 疫苗(mRNA-H) 诱导机体产生持久的 HBsAg 特异性记忆 T 细胞，随后通过胸苷激酶（TK）缺陷型重组痘苗病毒（VV-H）将 HBsAg“标签”特异性地插入肿瘤细胞；当记忆 T 细胞识别 HBsAg 后，即可在免疫抑制性微环境（TME）内快速杀伤被标记的肿瘤细胞，并通过表位扩展激活内源性肿瘤新抗原特异性免疫，从而清除多种小鼠实体瘤并显著抑制复发与转移。

研究团队首先系统表征了 mRNA-H 的理化性质与免疫原性。动态光散射显示其粒径约 121 nm、包封率 64%，体外转染可剂量依赖性表达 HBsAg。两针肌肉免疫后，小鼠血清抗-HBs 抗体滴度与商品化乙肝疫苗（HepB-CHO）相当，但 ELISPOT 和流式细胞术表明只有 mRNA-H 能显著扩增 IFN- γ ⁺CD8⁺ T 细胞，且 HBsAg 特异性记忆 T 细胞比例在免疫后 390 天仍维持高水平，证实 mRNA-H 可诱导长期、强健的细胞免疫记忆。

为把“外源 HBsAg”精准写入肿瘤，研究团队构建了 TK 缺失的 VV-H，使其仅在肿瘤细胞内复制并表达 HBsAg。体内成像和 qPCR 显示，单次瘤内注射 VV-H 后 72 h，约 30%

肿瘤细胞被感染并高表达 HBsAg, 而邻近正常组织几乎检测不到 HBsAg, 验证了病毒的选择性与标记效率。将 mRNA-H 免疫小鼠的脾细胞与 VV-H 感染的 B16F10、MC38、CT26 等多种肿瘤细胞共培养, LDH 释放实验呈现显著剂量依赖性裂解, 表明 HBsAg 记忆 T 细胞具有广谱交叉杀伤能力。

在系列治疗模型中, H-T_{VAC} 均表现出显著优于传统新抗原疫苗的疗效。B16-OVA 黑色素瘤模型显示, H-T_{VAC} 组肿瘤生长被完全抑制, 小鼠存活率 100%, 而对照组 20 天内全部死亡。RNA-seq 表明治疗组上调抗原呈递、DC 激活及 T 细胞功能相关通路。流式与质谱细胞术进一步证明, H-T_{VAC} 显著增加瘤内 GZMB⁺CD8⁺ T 细胞、IFN- γ ⁺CD8⁺ T 细胞和 CD80⁺CD86⁺成熟 DC, 并减少 PD-1⁺TIM-3⁺等耗竭亚群。重要的是, H-T_{VAC} 诱导的免疫反应不仅针对 HBsAg, 还通过表位扩展显著增强对 B16 内源性新抗原 Mut. 27 和 Mut. 30 的 IFN- γ 分泌, 其强度与 HBsAg 自身相当, 提示系统可克服肿瘤异质性。

在免疫原性较低的 MC38 结直肠癌、4T1 乳腺癌和 CT26 结肠癌模型中, H-T_{VAC} 同样取得突出效果: MC38 模型中 33% 小鼠肿瘤完全消退; 4T1 模型肺转移灶数量下降 80%, 80% 小鼠生存超过 80 天; CT26 模型术后三次再攻击均未见肿瘤生长, 表明建立了长期记忆。双侧瘤模型显示, 仅一侧瘤内

注射 VV-H 即可通过“远隔效应”抑制对侧瘤，联合 PD-1 抗体可进一步增强疗效；术后早期接种和原位 H22 肝癌模型也分别显著延缓复发并提高生存率至 80%，验证了临床相关场景下的可行性。

相较于传统基于测序筛选的个体化新抗原疫苗（仍存在免疫原性低、制备周期长、成本高等问题），H-T_{VAC} 体系具有异源蛋白免疫原性强、抗原表位明确、可依托病毒特异性记忆 T 细胞突破 TIME 等显著优势。更加重要的是，该策略无需复杂的抗原预测和筛选过程，可显著降低研发与治疗成本，为通用型肿瘤疫苗的开发提供了新范式。

资料来源：<https://www.nature.com/articles/s41551-025-01555-w>



2.23 中国学者揭示序贯免疫诱导的混合纳米抗体有望防治 SFTSV

2025 年 11 月 19 日，南京大学医学院吴喜林团队联合大理大学吴稚伟团队、首都医科大学吴燕团队、清华大学娄志勇团队以及中科院昆明动物研究所李明华团队在 *Science*

Translational Medicine 发表题为“A rationally designed cocktail of nanobodies elicited by heterologous vaccination confers protection against SFTSV in preclinical models”的研究论文。该研究通过序贯异源免疫策略，从羊驼体内分离并筛选出针对发热伴血小板减少综合征病毒（SFTSV）的高效广谱中和纳米抗体（Nbs），构建出具有协同作用的双抗鸡尾酒疗法，在多种动物模型中实现了对致死性 SFTSV 感染的保护，为应对该高致病性病毒提供了新型、可转化的治疗策略。

研究团队内采用“蛋白初免-病毒加强”的序贯异源免疫方案，对一只羊驼连续免疫三次 B 型 Gn 蛋白后，再以 E 型灭活病毒加强两次，成功诱导出可中和全部五型 SFTSV 的高滴度血清。随后构建噬菌体展示 VHH 文库，从中筛选出 5 条结合能力强、序列独特的 Nbs，其中 Nb71、Nb261、Nb317 和 Nb318 在体外对五型病毒均表现出亚微克级别的中和活性，较对照单抗效力提高约 100 倍。

在体内验证中，Nb71 率先被用于人源化 NDG-HuPBL 小鼠模型，结果显示腹腔+皮下联合给药可在 3/5 动物中完全清除病毒 RNA，逆转血小板减少，且血清 Nb 浓度与病毒载量呈显著负相关。为进一步模拟重症感染，研究人员在 IFN α / β / γ 受体三缺 AG6 小鼠和 IFNAR 单缺 A129 小鼠中开展致命挑战实验。Nb71 单药在感染后 1 小时内给药可实现 3/5 动

物存活，而延迟至 2 天则失去保护。剂量爬坡显示，400 μg Nb71 即可提供 100% 保护，确立了完全保护所需的中和阈值。

为避免病毒逃逸并提升疗效，研究团队基于非竞争表位组合设计 Nb 鸡尾酒。BLI 与 Chou-Talalay 法分析显示，Nb261 与 Nb318 分别结合 Gn 蛋白亚结构域 I/II 与 I/III，界面无重叠，具备协同潜力。晶体与 3.62 Å cryo-EM 结构进一步揭示，两 Nb 识别表位在 1399 条 M 段序列中保守性 >99%，为广谱中和奠定结构基础。该组合在体外实现 100% 病毒抑制，CI 值 <0.4，显著优于单药。

在 A129 小鼠中，Nb261+Nb318 (400 μg) 治疗组实现 100% 存活，病毒血症完全清除，血小板及白细胞计数保持正常；即使剂量降至 100 μg 仍可全数存活，5 μg 亦能提供部分保护。预防性给药（感染前 12 h）同样实现 100% 保护，显示出良好剂量-效应关系。为验证临床转化潜力，研究进一步采用 >4 岁老年雪貂模型，该模型可重现人类重症 SFTS 的显著血小板减少及死亡。结果对照组 4/4 动物于 9 天内死亡，而 Nb261+Nb318 鸡尾酒组 5/5 动物存活至 16 天终点，体重稳定，血小板维持正常范围，外周病毒 RNA 于 6 天后降至检测限以下，脾、肺组织病毒抗原完全阴性，未观察到不良反应。

综上，本研究通过异源免疫策略成功诱导出针对 SFTSV

Gn 蛋白的广谱中和纳米抗体，解析了协同 Nb 组合的高分辨率结构，系统验证了其在人源化小鼠、免疫缺陷小鼠及老年雪貂模型中的保护效力与安全性，为应对基因多样、致死率高的 SFTSV 感染提供了具备临床转化前景的纳米抗体鸡尾酒疗法，也为其他易变异新兴病毒的抗体干预提供了通用范式。

资料来源：<https://doi.org/10.1126/scitranslmed.ady9025>



2.24 中国学者在 SFTSV 核糖核蛋白复合物形成机制研究中取得新进展

2025 年 10 月 31 日，中国科学院武汉病毒研究所邓增钦团队/宁云佳团队在 *mBio* 发表题为“Structural insight into RNA encapsidation by the severe fever with thrombocytopenia syndrome virus nucleocapsid protein”的研究论文。他们利用冷冻电镜（cryo-EM）解析了发热伴血小板减少综合征病毒（SFTSV）核衣壳蛋白（NP）与单链 RNA 复合物的近原子分辨率结构，首次揭示该病毒通过“五聚体环状寡聚”方式将

RNA 碱面向内侧、序列无关地紧密包裹于疏水裂缝中，从而既保护基因组又暂时屏蔽其模板活性。

研究团队首先在大肠杆菌中表达全长 SFTSV NP，发现其可在溶液中自发形成五/六/七聚体等多种寡聚状态，并与宿主 RNA 共同纯化。为克服颗粒取向偏好，他们采用甲基-PEG4-NHS 化学修饰使样品取向多样化，最终在 3.98 Å 分辨率下解析了五聚体 NP-RNA 复合物结构。整体呈“短圆筒”状，外径约 99 Å，内腔连续疏水槽以“6-nt 与 7-nt 交替”的模式容纳 28-nt 模型 RNA：每一亚基核心裂缝结合 4 个核苷酸碱基，另 2-3 个碱基位于亚基界面；所有碱基朝蛋白、糖-磷酸骨架朝内腔，使 RNA 整体呈“碱基埋藏”状态。结构叠加显示，RNA 结合诱导 NP 由“闭合”转为“开放”构象，N 端臂(N-arm)的显著柔性为相邻亚基互锁提供可塑性。

通过精细互作分析，研究人员鉴定出两簇关键残基：一是疏水堆叠层——L33、M147、F177、I181、F197、P200 等构成碱基容纳口袋；二是极性锚定位——Y30、R95、R106、Q109、K67、K70、K74 等与磷酸基团或 2'-OH 形成氢键。小鼠基因组报告系统表明，将上述位点突变为丙氨酸后，病毒 RNP 复制-转录活性显著下降甚至完全消失，特别是识别 2'-OH 的 N182A/R186A 双突完全阻断荧光信号，证实这些接触对功能不可或缺。

与同属 *Phenuiviridae* 的裂谷热病毒 (RVFV) 和托斯卡纳病毒 (TOSV) NP-RNA 结构比较显示, 三者亚基骨架 RMSD 仅约 1.3 Å, RNA 结合槽在 154 条同源序列中保守性最高, 提示“碱基向内”封装模式为家族共有特征; 而正布尼亚病毒属及沙粒病毒科则采用“碱基部分暴露”等不同策略, 体现了科/属水平上的结构分化。研究人员据此提出 SFTSV RNP 可能通过“RNA panhandle-NP 五聚体”环化模型在病毒体内组装, 并指出先前报道的抑制剂苏拉明恰恰嵌入该保守疏水槽, 对多种 *Phenuiviridae* NP 具微摩尔级结合力, 验证其成靶可行性。

综上, 该研究首次在原子水平阐明 SFTSV 核衣壳蛋白序列无关地识别并紧密包裹 RNA 的机制, 揭示 *Phenuiviridae* 病毒保守的“碱面向内”封装策略, 为开发针对 SFTSV、RVFV 等高危病原的广谱小分子或肽类抗病毒剂提供了明确的结构与功能框架。

资料来源: <https://doi.org/10.1128/mbio.02381-25>



2.25 中国学者探究区域社会经济地位对抗菌素耐药性的影响

2025 年 11 月 13 日，浙江大学医学院董宁/杨仕贵团队在 *The Lancet Regional Health – Western Pacific* 发表题为“Area-level socioeconomic status inequalities shape patterns of antimicrobial resistance in China, 2014–2023: a Bayesian spatiotemporal modelling analysis”的研究论文，系统评估了中国区域社会经济地位 (SES) 不平等与抗菌素耐药性 (AMR) 之间的关联。该研究基于全国细菌耐药监测网 (CARSS) 近十年超过 3444 万条细菌耐药数据，结合多维度社会经济、环境与医疗资源指标，首次定量揭示了中国区域 SES 差异对 AMR 空间分布格局的深远影响。

研究团队采用两种经过验证的地区 SES 衡量指标——县级区域剥夺指数 (CADI) 与汤森剥夺指数 (TDI)，对中国 31 个省份进行 SES 分层，发现西部地区普遍处于低 SES 水平，中部为中等，东部为高。与 SES 梯度相对应，耐药菌的分布呈现出显著的空间异质性。热点分析与时空扫描结果显示，包括碳青霉烯耐药肺炎克雷伯菌 (CR-Kpn)、第三代头孢耐药大肠埃希菌 (CtxCroR-Eco) 和耐甲氧西林金黄色葡萄球菌 (MRSA) 在内的 13 类主要耐药菌，其高聚集区多集

中于低或中等 SES 省份，如西藏、甘肃、青海、宁夏和新疆等，提示资源匮乏地区在耐药传播中承担了更高的风险。

在影响因素识别方面，研究团队利用 GeoDetector 方法从社会经济、抗菌药物使用强度、气象、空气质量、医疗资源和污水排放六大维度中筛选关键变量，发现低 SES、抗菌药物使用强度高、污水排放量大、PM_{2.5} 浓度高以及每万人卫生技术人员数偏少，是推高 AMR 风险的主要因素。具体而言，低 SES 与 13 类耐药菌风险升高显著相关，OR 值范围为 1.054~1.254；而抗菌药物使用强度每增加一个单位，耐药风险提高 2.2~17.4%。这些发现强调了结构性社会经济因素在耐药形成中的决定性作用。

为预测未来 AMR 风险，他们构建了 6 种贝叶斯时空模型，最终选取拟合优度最佳的“贝叶斯时空交互层级模型 (BSTIHM)”进行全国风险评估。模型预测结果显示，低、中等 SES 省份在未来数年仍将面临更高的耐药负担，其中 CtxCroR-Eco、QnR-Eco 和 CR-Aba 等革兰阴性菌在中西部地区的风险等级持续处于中高水平，而革兰阳性菌如 MRSA、MRCNS 与 ERSP 亦呈现类似梯度。敏感性分析排除 2023 年数据后，VR-Efm 的风险分布仍与其他菌种保持一致，进一步验证了模型的稳健性。

综上，这项大规模时空建模研究证实：区域社会经济不

平等是中国抗菌药物耐药格局的重要塑造力量，忽视 SES 差异的“一刀切”政策难以奏效，唯有将抗菌药物治理、环境改善与区域均衡发展协同推进，才能有效缓解耐药危机，保障公共健康公平与可持续。

资料来源：<https://doi.org/10.1016/j.lanwpc.2025.101745>



2.26 美国学者解析 1990-2021 年 WHO 东地中海区域细菌抗菌素耐药性负担

2025 年 11 月，华盛顿大学 Mohsen Naghavi 团队在 *Lancet Public Health* 发表题为“The burden of bacterial antimicrobial resistance in the WHO Eastern Mediterranean Region 1990–2021: a cross-country systematic analysis with forecasts to 2050”的研究论文，系统评估了世界卫生组织东地中海区域 (EMR) 1990 年至 2021 年间细菌抗菌素耐药性 (AMR) 所致疾病负担，并对未来至 2050 年的趋势进行了预测。该研究是迄今为止对该地区 AMR 负担最全面、最深入的定量分析，涵盖了 22 个国家、11 种感染综合征、22 种细菌病原体及 84 种病原-药

物组合，旨在为区域卫生政策制定提供科学依据。

研究团队指出，2021年EMR地区因细菌耐药性相关的死亡人数约为38万，其中约9.28万死亡可直接归因于AMR。过去31年间，AMR相关死亡趋势在不同国家和年龄组间差异显著。五岁以下儿童的AMR相关死亡人数下降了50.0%，而70岁及以上老年人群的死亡人数则上升了85.7%。研究人员识别出六种主要致病菌为区域AMR负担的主要驱动因素，包括肺炎链球菌、肺炎克雷伯菌、大肠杆菌、金黄色葡萄球菌、鲍曼不动杆菌和铜绿假单胞菌。其中，耐甲氧西林金黄色葡萄球菌（MRSA）在2021年成为该地区多数国家AMR死亡和伤残调整生命年（DALYs）损失的首要病原-药物组合。该研究进一步显示，索马里在1990年和2021年均为AMR年龄标准化死亡率最高的国家，而卡塔尔的负担最轻。到2050年，预计EMR地区AMR归因死亡人数将上升至18.7万，相关死亡人数将达75.2万。

该研究采用全球疾病负担研究（GBD）框架下的多阶段建模方法，结合死因登记、医院记录、文献综述、微生物监测数据等多种来源，构建了两种反事实情境以估算AMR的疾病负担：一是将耐药感染替换为敏感感染，估算可归因于AMR的死亡和DALYs；二是将感染完全移除，估算与AMR相关的总负担。研究人员还应用了预测统计模型，对未来

AMR 负担进行情景预测，并通过交叉验证评估模型的预测准确性。

此外，该研究揭示了 EMR 区域在应对 AMR 方面面临的结构性挑战。许多国家因战争、冲突、资源匮乏等原因，公共卫生体系薄弱，监测能力不足，导致 AMR 数据缺失或质量不高。研究人员还发现，社会人口指数（SDI）与 AMR 死亡率呈显著负相关，表明低收入和低教育水平国家的 AMR 负担更重。尽管多数 EMR 国家已制定国家抗菌素耐药性行动计划（NAP），但其实施程度和政府支持力度存在显著差异，直接影响 AMR 防控成效。

综上所述，该研究首次系统揭示了 EMR 区域 AMR 的历史演变趋势与未来挑战，明确指出耐药菌感染已成为该区域长期被忽视但极具威胁的公共卫生问题。研究结果为各国政府制定循证政策、优化资源配置、加强区域合作提供了关键数据支持和科学参考，同时也呼吁国际社会加大对 EMR 地区 AMR 防控的投入与技术支持，以应对这一持续演变的“沉默疫情”。

资料来源：[https://doi.org/10.1016/S2468-2667\(25\)00201-4](https://doi.org/10.1016/S2468-2667(25)00201-4)



2.27 中国学者发现靶向 H7 亚型禽流感病毒血凝素头部独特保守表位的广谱中和抗体

2025 年 11 月 6 日,中国科学院深圳先进技术研究院万晓春团队联合广州国家实验室施一团队、中国科学院微生物研究所高福团队、深圳市第三人民医院杨扬团队在 *PNAS* 发表题为“Structural basis for a potent human neutralizing antibody targeting a conserved epitope on the H7 hemagglutinin head”的研究论文。该研究从一名 H7N9 禽流感康复者体内分离出一株由 *VH3-30* 基因编码的人源单克隆抗体,命名为 6Y13,系统评估了其对 H7 亚型禽流感病毒的广谱中和活性、体内保护效果及结构基础,揭示了一种全新的抗体中和机制,为 H7 亚型病毒的通用疫苗和抗体药物研发提供了重要依据。

研究团队首先对 6Y13 抗体进行了体外功能鉴定。结果显示,6Y13 能够高效识别并中和多种代表性 H7N9 病毒株,包括 2013 年低致病性 A/Shanghai/02/2013 和 A/Anhui/1/2013 病毒,以及 2017 年高致病性 A/Guangdong/TH005/2017 病毒,其半数有效浓度分别为 0.49、0.93 和 6.61 nM,表现出强效的中和能力。酶联免疫吸附实验(ELISA)进一步表明,6Y13 可与 2003 年至 2025 年间分离自欧亚和北美谱系的 8 种 H7 亚型病毒血凝素(HA)蛋白结合,涵盖 H7N1、H7N2、H7N3、

H7N4、H7N7 和 H7N9 等亚型,显示出良好的广谱结合能力。表面等离子共振 (SPR) 和生物层干涉 (BLI) 实验测得其与 A/Anhui/1/2013 HA 蛋白的结合亲和力 (KD) 分别为 1.96×10^{-10} M 和 1.10×10^{-10} M, 表明其结合力强且稳定。

在体内保护实验中,6Y13 抗体在小鼠模型中展现出卓越的保护效果。预防性实验中,小鼠在感染前 24 小时接受 10 mg/kg 剂量的 6Y13 处理后,可完全抵御致死剂量的 SH2013 H7N9 病毒攻击,存活率达 100%,体重无明显下降,肺组织中病毒载量降至检测限以下。即使在 1 mg/kg 低剂量下,6Y13 仍可实现 100%保护,并显著降低肺部病毒滴度。治疗性实验中,在病毒感染后 24 小时给予 6Y13 抗体,20 mg/kg 剂量可实现 100%保护,10 mg/kg 剂量保护率为 66.7%,且肺组织病理损伤明显减轻,炎症反应显著降低。然而,若在感染后 48 小时延迟给药,即使 15 mg/kg 剂量也仅能降低病毒载量,未能显著改善生存率,提示早期干预对于治疗效果至关重要。

为揭示 6Y13 的作用机制,研究团队利用冷冻电镜(cryo-EM) 技术解析了其与 H7 HA 蛋白的复合物结构,分辨率达 3.2 Å。结构显示,6Y13 结合于 HA 头部的一个全新保守表位,远离受体结合位点 (RBS) 和侧向区域 (lateral patch),与以往报道的 H7 抗体结合位点显著不同。该表位由 HA1 亚基上的 23 个氨基酸残基构成,涉及 6Y13 抗体重链和轻链的

多个互补决定区 (CDR)，其中重链贡献 86 个原子接触，轻链贡献 55 个。关键相互作用包括重链 Y32、R100 和 Y103 与 HA 的 D255、K120、R256 等残基形成氢键，轻链 S33、I34、N35 等与 HA 的 Q78、E81、S83 等残基相互作用。该表位在 1297 条人源 H7 病毒 HA 序列中高度保守，其中 12 个接触残基 100% 保守，其余残基保守性亦达 97~99%，仅 R57 位点保守性略低，提示该表位在进化中受到的选择压力较小，具有良好的广谱靶点潜力。

尽管 6Y13 不直接作用于 RBS，但其仍能有效阻断病毒与宿主细胞受体的结合。竞争实验显示，6Y13-scFv、Fab 和 F(ab')₂ 片段均能以与完整 IgG 相似的效率抑制病毒与受体类似物 (3'-SLN) 的结合，且不影响重组 HA 蛋白与受体的结合，表明其中和机制不依赖于 Fc 介导的空间位阻。负染电镜观察发现，6Y13-IgG 可诱导 HA 三聚体形成异源性聚集体，提示其可能通过交联相邻 HA 分子，阻碍其构象变化或空间上干扰病毒与受体的接触，从而实现中和。该机制不同于以往报道的五种 HA 头部抗体作用方式，代表了一种全新的中和策略。

综上所述，6Y13 抗体不仅具备广谱、强效的体外中和活性和优异的体内保护效果，其识别表位的结构保守性和独特的中和机制也使其成为开发广谱 H7 疫苗和抗体药物的理想

候选。该研究深化了我们对 H7 病毒抗原结构和抗体识别机制的理解,强调了在疫苗设计中引入非 RBS 保守表位的重要性,并为应对未来 H7 亚型禽流感疫情提供了有力的科学支撑。

资料来源: <https://doi.org/10.1073/pnas.2503008122>



2.28 复旦大学团队在人感染禽流感 H5 病毒的传播与进化领域取得重要进展

2025 年 11 月 10 日,复旦大学公共卫生学院余宏杰团队在 *National Science Review* 发表题为“Human infections with avian influenza a(H5) viruses with potential pandemic risk: 1997-2025”的研究论文,系统回顾并分析了 1997 年至 2025 年间全球范围内人类感染高致病性禽流感病毒 A(H5)的流行病学特征、进化动态、疾病严重程度及传播潜力。该研究通过整合病毒基因序列数据与个案流行病学信息,揭示了不同病毒亚型与分支在人类中的传播模式及其潜在的公共卫生威胁。

研究团队通过对 7445 条病毒血凝素基因序列的系统发

育分析,发现 H5 病毒在全球范围内经历了频繁的谱系更替,尤其在亚洲、非洲和美洲地区表现出明显的区域性优势。人类感染病例的病毒序列均晚于动物宿主中的首次检出,平均时间差为 66 个月,表明病毒在动物群体中扩散后才出现人类感染,提示动物疫情监测对于预警人类感染风险具有重要意义。

在流行病学特征方面,研究人员共识别出 1104 例人类感染 H5 病毒的报告病例,其中包括 1009 例 H5N1、88 例 H5N6 和 7 例 H5N8。大多数病例集中于北半球国家,发病高峰出现在冬春季。病例年龄分布显示,H5N1 感染者年龄较轻(中位年龄 18 岁),而 H5N6 感染者年龄偏大(中位年龄 50 岁)。性别比例方面,不同亚型间无显著差异。暴露史分析显示,H5N1 感染者的主要暴露源为家禽或奶牛,而 H5N6 和 H5N8 感染者则主要与活禽市场或家庭饲养的禽类有关,提示不同病毒亚型在传播路径上的差异。

在疾病严重程度方面,研究团队发现不同病毒分支之间存在显著差异。通过校正漏报因素后,他们估计牛源性 H5N1 分支 2.3.4.4b 的病死风险为 0.7%,显著低于其他禽源性分支。此外,H5N6 分支 2.3.4x 和 2.3.4.4b 的病死风险也相对较低。

在传播潜力方面,研究通过构建 SIR 模型评估了病毒的人际传播能力。结果显示,截至目前,H5 病毒的人际传播能

力仍然非常有限，基本再生数在 0.10 至 0.23 之间，远低于可持续传播阈值 1。然而，动物源性传播风险在近年来有所上升，尤其是牛源性 H5N1 分支 2.3.4.4b 的年均发病率高达每百万人 7.85 例，显著高于其他禽源性分支。研究还指出，尽管病毒尚未具备持续的人际传播能力，但其动物源性传播频率的增加可能为病毒适应人类宿主提供更多机会，从而提高未来引发大流行的风险。

综上所述，该研究通过对近三十年全球 H5 型禽流感病毒人类感染病例的系统分析，揭示了病毒在动物与人类之间的传播规律、进化路径及其疾病负担，为未来流感大流行的风险评估与防控策略制定提供了重要的科学依据。

资料来源：<https://doi.org/10.1093/nsr/nwaf471>



2.29 复旦大学团队发现 ID1 通过对抗 PRMT5 介导的 STING 甲基化来增强抗病毒免疫

2025 年 11 月 7 日，复旦大学严大鹏/洪晓武团队在 *Cell Reports* 发表题为“ID1 boosts antiviral immunity by countering

PRMT5-mediated STING methylation”的研究论文。该研究揭示了 DNA 结合抑制因子 1 (ID1) 通过阻断蛋白质精氨酸甲基转移酶 5 (PRMT5) 介导的 STING 第 281 位精氨酸 (Arg281) 对称二甲基化修饰, 显著增强 STING 介导的抗病毒免疫反应。研究团队发现, 病毒感染可上调 ID1 表达, 后者与 STING 相互作用, 抑制 PRMT5 与 STING 结合, 从而解除 PRMT5 对 STING 激活的抑制作用。此外, PRMT5 抑制剂 EPZ015666 在体内外实验中均显著增强 STING 介导的抗病毒免疫反应, 提示其作为抗病毒治疗候选药物的潜力。

研究人员首先通过体外实验证实, ID1 在病毒感染 (如 HSV-1、HIV-1 和 VSV) 后表达上调。ID1 缺失显著抑制巨噬细胞中干扰素 β (*Ifnb*)、干扰素刺激基因 15 (*Isg15*)、趋化因子 *Cxcl10*、白细胞介素 6 (*Il6*) 和肿瘤坏死因子 (*Tnf*) 等抗病毒基因的表达, 并增加病毒载量。相反, ID1 过表达则显著增强上述基因表达, 降低病毒 mRNA 水平, 并促进 STING、TANK 结合激酶 1 (TBK1)、干扰素调节因子 3 (IRF3) 和 p65 的磷酸化, 表明 ID1 通过增强干扰素和核因子 κ B (NF- κ B) 信号通路正向调控抗病毒免疫反应。

在体内实验中, 研究人员利用 ID1 基因敲除 (*Id1*^{-/-}) 小鼠模型, 发现 ID1 缺失显著降低 HSV-1 感染后脾脏、肝脏和肺组织中 *Ifnb*、*Isg15* 和 *Cxcl10* 的表达, 增加病毒载量, 加

重组织炎症损伤，并降低小鼠生存率。这些结果进一步证实 ID1 在抗病毒免疫中的关键作用。

机制研究方面，研究人员通过免疫共沉淀（coIP）和谷胱甘肽 S-转移酶（GST）pull-down 实验发现，ID1 与 STING 直接相互作用，并定位于细胞质和高尔基体。ID1 促进 STING 多聚化、高尔基体转运及其与 TBK1 和 IRF3 的结合，从而增强 IRF3 二聚化和核转位，激活下游抗病毒基因表达。进一步质谱分析显示，PRMT5 与 STING 和 ID1 均存在相互作用，PRMT5 催化 STING Arg281 对称二甲基化修饰，抑制 STING 激活。ID1 过表达可抑制该修饰，而 ID1 缺失则增强 PRMT5 与 STING 结合及 STING Arg281 甲基化水平。突变实验表明，STING Arg281 位点突变（R281A 或 R281K）显著增强其激活能力，促进抗病毒基因表达及信号通路激活，且 ID1 对 Arg281 突变体无进一步激活作用，证实 ID1 通过拮抗 PRMT5 对 STING Arg281 的甲基化修饰发挥功能。

此外，研究团队还发现病毒感染诱导 ID1 第 75 位精氨酸（Arg75）甲基化修饰，增强其蛋白稳定性及与 STING 结合能力。ID1 Arg75 突变（R75K）降低其蛋白水平，削弱其与 STING 结合，抑制抗病毒基因表达及信号通路激活，表明 ID1 Arg75 甲基化对其功能至关重要。

最后，他们评估了 PRMT5 抑制剂 EPZ015666 的抗病毒

效果。结果显示，EPZ015666 显著增强 HSV-1 和 HIV-1 诱导的抗病毒基因表达，降低病毒载量，减轻组织炎症损伤，并提高血清干扰素 β 水平，且该效应在 STING 缺失小鼠中消失，证实 EPZ015666 通过靶向 PRMT5-STING 轴发挥抗病毒作用。

综上所述，该研究揭示了 ID1 通过抑制 PRMT5 介导的 STING Arg281 对称二甲基化修饰，增强 STING 介导的抗病毒免疫反应的新机制，并提出 PRMT5 抑制剂 EPZ015666 作为抗病毒治疗候选策略，为病毒感染性疾病的治疗提供了新的理论依据和潜在药物靶点。

资料来源：<https://doi.org/10.1016/j.celrep.2025.116547>



2.30 复旦大学团队揭示住院治疗的感染性疾病与老年癫痫的风险关联

2025 年 11 月 4 日，复旦大学华山医院毛颖/邹翔团队在 *Nature Aging* 发表题为“Hospital-treated infectious diseases and the risk of epilepsy in older age”的通讯文章，系统探讨了住院

治疗的感染性疾病与晚年癫痫风险之间的长期关联。该研究基于英国生物银行（UK Biobank）和瑞典国家登记系统两大人群队列，采用嵌套病例对照设计，并结合同胞配对分析，以评估感染对 50 岁以上人群新发癫痫的影响，尤其关注感染类型、部位及其与心血管风险因素的交互作用。

研究共纳入英国生物银行中 2486 例癫痫患者及其 12430 名匹配对照，以及瑞典登记系统中 56266 例癫痫患者与 281330 名对照，此外还在瑞典人群中开展了包含 29044 例患者及其 63447 名健康同胞的家族对照分析。结果显示，无论是在英国还是瑞典人群中，曾经因感染住院治疗者，其癫痫风险在感染后超过 10 年仍然显著升高。这一关联在同胞分析中依然稳健，提示其结果不太可能是由家族遗传或共同环境因素所驱动。

进一步分析发现，感染部位与类型对癫痫风险的影响存在差异。中枢神经系统（CNS）感染与癫痫的关联最强，英国人群中 OR 高达 13.40，瑞典人群中 OR 为 2.27。在非 CNS 感染中，肺炎与癫痫的关联最为显著，英国和瑞典人群中 OR 分别为 3.29 和 2.38。此外，细菌、病毒及其他类型感染均与癫痫风险升高相关，提示感染本身而非特定病原体可能是关键驱动因素。

尽管 CNS 感染通过直接损伤脑组织引发癫痫的机制已

被广泛接受，但非 CNS 感染亦可能通过“肺-脑”、“肠-脑”等跨器官炎症通路，激活全身免疫反应，破坏血脑屏障，进而诱发神经炎症和癫痫。此外，老年人群本身血脑屏障功能退化，可能更易受到系统性感染的影响。研究还发现，感染与癫痫的关联在无脑肿瘤病史的人群中更为显著，提示感染可能在“无明显病因”的癫痫中发挥更重要的作用。

综上，该研究首次在大规模人群中系统证实了住院治疗的感染性疾病与晚年癫痫风险之间存在长期且持续的关联，尤其当感染与遗传或心血管风险因素共存时，癫痫风险显著升高。这一发现不仅拓展了感染与神经系统疾病之间关系的认识，也为老年癫痫的早期预防提供了新的思路，即通过控制感染和心血管风险因素，有望降低晚年癫痫的发病率。

资料来源：<https://www.nature.com/articles/s43587-025-01005-x>



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