



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 10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 9 月全国法定传染病疫情概况.....	1
1.2 中疾控发布 2025 年 9 月《全国新型冠状病毒感染疫情情况》.....	2
1.3 中疾控发布《中国流感疫苗预防接种技术指南（2025-2026）》.....	4
1.4 国家疾控局等七部门印发《关于将人乳头瘤病毒疫苗纳入国家免疫规划有关工作事宜的通知》.....	5
1.5 上海市传染病临床诊治网络体系实现多维度跃升.....	7
1.6 国内首个基孔肯雅病毒核酸检测试剂盒获批上市.....	9
1.7 WHO 生物中心系统纳入冠状病毒新分离株.....	10
1.8 WHO 发布《国家突发公共卫生事件预警和响应框架》.....	11
1.9 WHO 发布《2025 年全球抗生素耐药性监测报告》.....	11
1.10 《抗流行性感冒病毒药物合理使用专家共识（2025 年版）》发布.....	13
1.11 马尔代夫成为首个实现艾滋病毒、梅毒和乙肝母婴传播“三重消除”的国家.....	13
1.12 日本流感暴发致百校停课，病例突破六千.....	15
1.13 NEJM 报道柬埔寨 H5N1 禽流感再次暴发成因.....	16
2 文献速递.....	18
2.1 Nature 研究揭示宿主细胞通过 Z-RNA 对抗病毒感染.....	18
2.2 Nature 研究基于高分辨率抗原图谱提出 A(H5)流感疫苗设计新策略.....	21
2.3 Nature 研究阐明蛋白毒性应激反应驱动 T 细胞耗竭和免疫逃逸的关键机制.....	23
2.4 Nature 研究发现单克隆抗体有望对抗并预防泛耐药肺炎克雷伯菌感染.....	26
2.5 Nature 研究表明新冠 mRNA 疫苗重塑肿瘤免疫微环境增强免疫检查点抑制剂的抗肿瘤效果.....	28
2.6 Nature 研究解析疟原虫在按蚊体内的发育与互作机制.....	31
2.7 Nature 研究鉴定 LDLR 家族成员是黄热病病毒的入侵受体.....	34
2.8 Science 研究揭示抗生素使用前后时期抗菌药物耐药性的历史传播轨迹.....	37
2.9 Cell 研究阐明结核杆菌转录调控进化增加细菌的传播与耐药性.....	39
2.10 Cell 研究发现冠状病毒复制模板循环与 RNA 加帽的协同机制.....	42
2.11 美国学者解析 2025-2026 年 Covid-19、RSV 和流感疫苗防护力与安全性.....	45
2.12 美国学者发现新型核苷类似物 CNC 展现出对冠状病毒高效的抑制性.....	48

2.13 中国学者提出“机械锁定”策略实现新冠病毒广谱中和.....	52
2.14 中美学者合作揭示蝙蝠来源的 HKU25 类 MERS 冠状病毒使用 ACE2 作为入侵受体.....	54
2.15 中美学者合作开展针对流感 H3N2 神经氨酸酶的抗体向 H5N1 神经氨酸酶交叉反应性的进化研究.....	57
2.16 美国学者发现从人体内分离的单克隆抗体有望预防新兴 H5Nx 流感病毒.....	60
2.17 意大利学者设计新型流感预警系统 FluWarning, 提前捕捉跨物种传播风险.....	63
2.18 国家传染病医学中心团队探究大剂量利福霉素治疗结核病的疗效和安全性.....	65
2.19 美国学者揭示 AS03 佐剂嵌合 HA 疫苗于非人灵长类体内建立长效茎部特异性免疫记忆的机制.....	68
2.20 中国学者在猴痘疫苗研发中再获进展.....	70
2.21 中国学者设计一种基于已上市疫苗颗粒的“即插即用”式联合疫苗平台.....	73
2.22 美国学者基于链置换机制优化 Cas13 活性与错配识别能力.....	76
2.23 美国学者解析 IFIT2 - IFIT3 复合物识别病毒 mRNA 短 5'非翻译区介导翻译抑制的机制.....	79
2.24 美国学者利用自组装纳米颗粒提升 mRNA 疫苗效力.....	82
2.25 法国学者探究浆细胞样树突状细胞在抗病毒前线的是非功过.....	85
2.26 美国学者表明 I 型干扰素信号可优化浆细胞样树突细胞的抗病毒功能.....	88
2.27 中国学者解析两株非竞争的靶向 Langya 病毒 G 蛋白的单克隆抗体结构和功能.....	91
2.28 中国学者揭示戊肝病毒 ORF3 蛋白相分离功能.....	93
2.29 新加坡学者剖析年龄相关的皮肤变化对 CHIKV 的入侵、复制与传播的影响.....	96
2.30 美国学者发现 LRP8 蛋白是蜱媒脑炎病毒侵入宿主细胞的关键受体 ..	99
2.31 日本学者鉴定 claudin-3 为小鼠肝炎病毒的入侵因子	101
2.32 美国学者开展预防伊蚊传播疾病的室内喷洒靶向性随机试验.....	104

1 要闻速递

1.1 国家疾控局发布 2025 年 9 月全国法定传染病疫情概况

2025 年 10 月 11 日，国家疾病预防控制局发布 9 月全国法定传染病疫情概况。2025 年 9 月 1 日至 9 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 785983 例，死亡 2308 人。

甲类传染病共报告发病 1 例，为霍乱病例，无死亡病例报告。乙类传染病共报告发病 332320 例，死亡 2306 人。传染性非典型肺炎、脊髓灰质炎、白喉和新生儿破伤风无发病、死亡报告。报告发病数居前 5 位的病种依次为病毒性肝炎、新型冠状病毒感染、肺结核、梅毒和淋病，占乙类传染病报告病例总数的 94.2%。同期，丙类传染病共报告发病 453662 例，死亡 2 人。报告发病数居前 3 位的病种依次为手足口病、流行性感 冒和其他感染性腹泻病，占丙类传染病报告病例总数的 97.4%。

资料来源：

https://www.ndcpa.gov.cn/jbkzzx/yqxxxw/common/content/content_1976816761125113856.html



1.2 中疾控发布 2025 年 9 月《全国新型冠状病毒感染疫情情况》

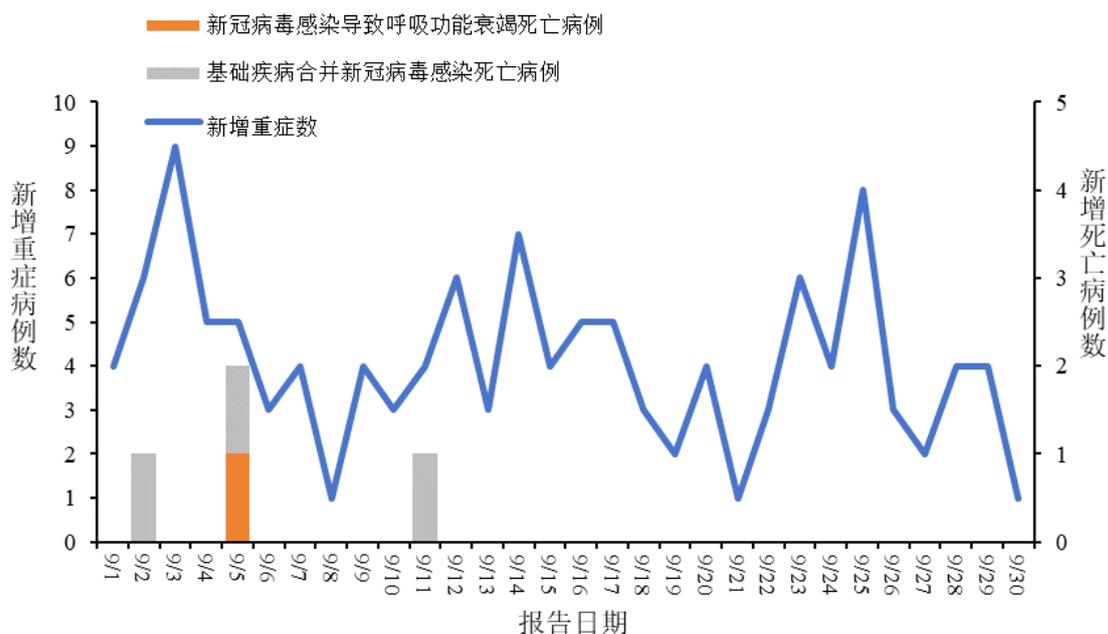
2025 年 10 月 11 日，中国疾病预防控制中心发布 9 月《全国新型冠状病毒感染疫情情况》。

一、全国发热门诊（诊室）诊疗情况

2025 年 9 月 1 日-9 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）诊疗量在 4.2 万至 5.9 万人次之间波动。

二、全国新冠病毒感染病例报告情况

2025 年 9 月 1 日-9 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 66915 例，其中重症病例 123 例、死亡病例 4 例（1 例为新冠病毒感染死亡病例，3 例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

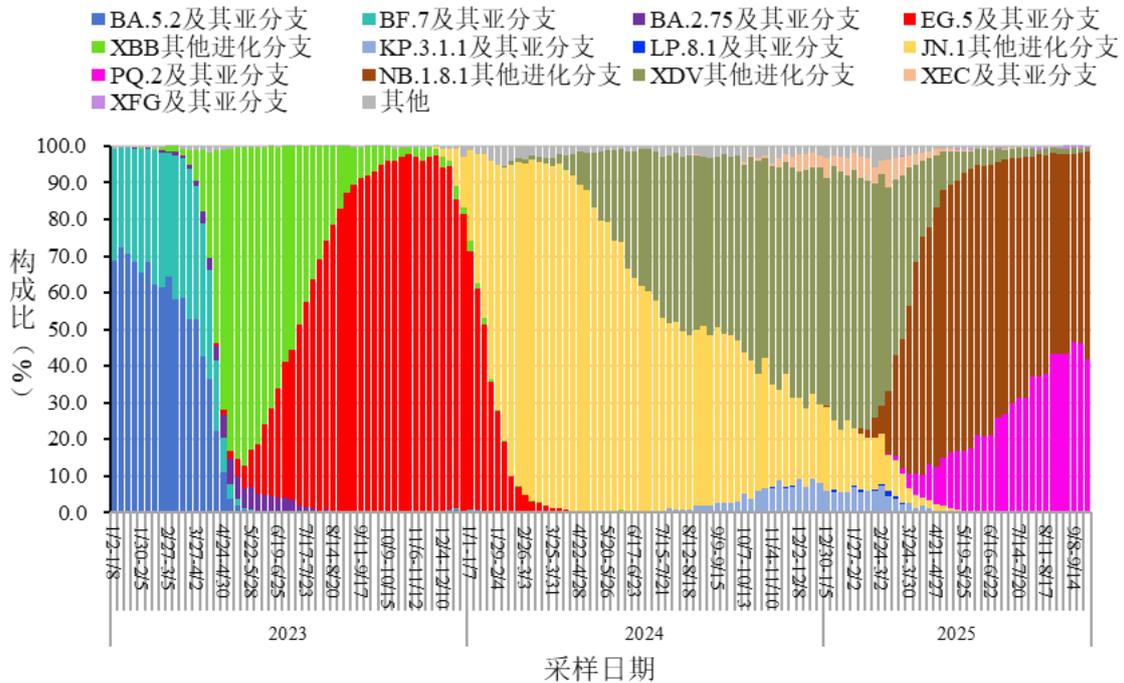
2025年第36周（9月1日-9月7日）至第39周（9月21日-9月28日），全国哨点医院流感样病例占门（急）诊就诊人数比例低水平波动，分别为3.1%、3.3%、3.5%、3.3%。

2025年第36周（9月1日-9月7日）至第39周（9月21日-9月28日），流感样病例新冠病毒阳性率持续下降，分别为11.1%、10.2%、8.0%和3.7%。

四、本土病例病毒变异监测情况

2025年9月1日-9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7237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（XDV变异株第六代亚分支）。根据采

样日期，第36周（9月1日-9月7日）至第39周（9月22日-9月28日）NB.1.8.1及其亚分支占比分别为97.9%、97.8%、98.2%、98.4%。



全国新型冠状病毒感染本土病例变异株变化趋势

资料来源:

https://www.chinacdc.cn/jksj/xgbdyq/202510/t20251011_312903.html



1.3 中疾控发布《中国流感疫苗预防接种技术指南（2025-2026）》

2025年11月3日，中国疾病预防控制中心发布《中国流感疫苗预防接种技术指南（2025-2026）》。每年接种流感

疫苗是预防流感经济有效的措施。指南建议 6 月龄及以上且无接种禁忌的人群接种流感疫苗。优先推荐医务人员、60 岁及以上的老年人、罹患一种或多种慢性病者、6 月龄以下婴儿的家庭成员和看护人员及托幼机构等重点场所人群及时接种。对于 6 月龄~8 岁儿童，若该年龄段儿童既往未接种过流感疫苗，首次接种流感病毒灭活疫苗时，应接种 2 剂次（2 剂次选择同一剂型的疫苗），间隔 ≥ 4 周；若该年龄段儿童既往接种过流感疫苗，则本年度建议接种 1 剂次。对于 9 岁及以上儿童和成人，无论既往是否接种过流感疫苗，仅需接种 1 剂次。

通常接种流感疫苗 2~4 周后，可产生具有保护水平的抗体。我国各地每年流感活动高峰出现的时间和持续时间不同，指南建议尽量在当地流感流行季前完成免疫接种。

资料来源：<https://mp.weixin.qq.com/s/m53ShkH7UmnxjiWnITxXlg>



1.4 国家疾控局等七部门印发《关于将人乳头瘤病毒疫苗纳入国家免疫规划有关工作事宜的通知》

近年来，我国宫颈癌发病率和死亡率呈现上升趋势，发

病年龄也呈现年轻化趋势。接种人乳头瘤病毒（HPV）疫苗能够有效预防高危型 HPV 感染，减少宫颈癌等疾病的发生。为贯彻落实《中华人民共和国疫苗管理法》《加速消除宫颈癌行动计划（2023—2030 年）》等有关要求，充分发挥疫苗在防控疾病中的重要作用，切实降低 HPV 感染所致宫颈癌等疾病负担，满足防病需要和群众健康需求，国家疾控局、国家卫生健康委、教育部、工业和信息化部、财政部、国家药监局、国务院妇儿工委办公室 7 个部门于 2025 年 10 月 30 日联合印发《关于将人乳头瘤病毒疫苗纳入国家免疫规划有关工作事宜的通知》，决定将 HPV 疫苗纳入国家免疫规划，组织各地为 2011 年 11 月 10 日以后出生、且已满 13 周岁女孩免费接种 2 剂次双价 HPV 疫苗（间隔 6 个月）。

该通知对加强组织领导、提早做好准备、做好组织实施等提出要求。一是做好前期准备工作。要求各地提早做好辖区适龄女孩数量及既往接种 HPV 疫苗情况摸底、合理设置接种单位、开展接种单位工作人员培训、免疫规划信息系统适应性改造等工作。二是精心组织实施。明确工业和信息化部、药监部门组织生产企业提前做好原辅料准备和生产排期。药监部门合理安排批签发资源，保质保量完成批签发工作。中国疾控中心（中国预科院）依法依规组织招标采购。要求各地规范开展疫苗接种工作，并做好疑似预防接种异常反应监

测处置等工作。三是强化风险防范。要求药监部门依法对生产、储存、运输等环节疫苗质量进行监督检查。要求地方疾控机构和接种单位做好疫苗登记管理等工作。四是加强组织保障。要求各地加强组织领导、部门协作，财政部门按规定做好经费保障。中国疾控中心（中国预科院）将制订出台技术方案，并对各地进行技术指导和培训。

资料来源：

https://www.ndcpa.gov.cn/jbkzzx/c100014/common/content/content_1983714327087452160.html



1.5 上海市传染病临床诊治网络体系实现多维度跃升

2023 年至 2025 年，上海市开展第六轮加强公共卫生体系建设三年行动计划，坚持“政府主导、多方参与；预防为主、平急结合；科技引领、前瞻布局”，对标国际、国内最高标准，着力补短板、强弱项、增能力，持续提升本市公共卫生综合服务能力和公共卫生社会治理水平。一批重大项目、重点成果、重要经验从中涌现，进一步健全超大城市公共卫生体系，强化公共卫生应急、服务、协同、保障等关键能力，不断满足城市发展和市民群众日益增长的健康需求。

为此，特别推出“第六轮公共卫生三年行动计划巡礼”专题，积极营造全社会关注、支持和参与公共卫生工作的良好氛围，助力增强市民群众获得感、满意度，有力推进疾病预防控制事业高质量发展，助力本市建设成为全球公共卫生最安全城市典范之一。

结合超大城市公共卫生战略，为提升传染病诊断和救治能力，依托第六轮上海市加强公共卫生体系建设三年行动计划“平急结合的重大传染病医疗救治体系建设”项目通过三“大”重要目标——“大布局”“大转换”“大能力”，打造以上海市传染病临床诊治网络体系（IDC）为核心的传染病防控“上海模式”，织牢“平急结合、医防融合、分层分类、定位明确”的救治网络，使救治力量覆盖上海全域，助力本市建设成为全球公共卫生最安全城市之一。

资料来源：

<https://wsjkw.sh.gov.cn/gzdt1/20251023/7ba55041d9354fbdbc8c7e3c15db6f55.html>



1.6 国内首个基孔肯雅病毒核酸检测试剂盒获批上市

2025年10月9日，中国疾病预防控制中心报道，在国家卫生健康委、国家疾控局、国家药监局的指导支持和大力推动下，中国疾病预防控制中心病毒病预防控制所牵头与广州达安基因股份有限公司合作研制的基孔肯雅病毒核酸检测试剂盒（荧光PCR法）获得国家药品监督管理局批准（注册证编号：国械注准 20253401955），成为全国首个获批上市的基孔肯雅病毒检测产品，可用于基孔肯雅热病例的体外诊断。

该试剂盒从立项研制，经注册检测、临床试验，到最后的注册申报、审评审批，实现在3个月内落地。试剂盒的快速成功获批，是我国传染病应急防控工作中部门协同发力，高位推动破难题、高效推进显担当的又一典型案例。试剂盒上市后将为基孔肯雅热疫情防控提供强有力的技术支撑。

资料来源：

https://www.chinacdc.cn/zxyw/202510/t20251009_312853.html



1.7 WHO 生物中心系统纳入冠状病毒新分离株

2025 年 10 月 23 日，WHO 官网报道，一种中东呼吸综合征冠状病毒（MERS-CoV）分离株被加入 WHO 生物中心系统。中东呼吸综合征冠状病毒是一种动物源性病毒，可在单峰骆驼与人类之间传播。该病毒是近年来出现的三种具有全球大流行潜在风险的高影响力冠状病毒之一。感染者可能出现急性呼吸道疾病，甚至死亡，截至目前已报告的病例致死率为 37%。目前尚无针对该病毒的获批疫苗或治疗药物。WHO 生物中心系统由 WHO 总干事在 2019 冠状病毒病大流行期间设立，旨在直接支持病原体特性研究、监测和风险评估，并在未来通过提供快速获取经过验证的生物材料和数据的途径，助力诊断工具、疫苗和治疗药物等医疗对策的研发、验证和产品开发。各国可以通过该系统自愿共享和获取具有流行病或大流行潜力的生物材料。

资料来源：

<https://www.who.int/news/item/23-10-2025-mers-cov-virus-isolate-added-to-the-who-biohub-system-enabling-further-research-and-pandemic-preparedness>



1.8 WHO 发布《国家突发公共卫生事件预警和响应框架》

2025 年 10 月 23 日，WHO 发布了一份综合指南，即《国家突发公共卫生事件预警和响应框架》，以帮助各国加强对突发公共卫生事件的准备和应对。该框架是根据全球专家和组织的意见制定的，并参考了包括 COVID-19 大流行在内的实际经验，提供了一种经过验证的应急管理方法。

该框架概述了突发公共卫生事件的不同阶段，从检测和通知到风险评估、启动应急程序、响应干预措施和运营审查。它还促进将绩效评估纳入对不同危害的应对措施，并引入完成疫情和灾害关键活动的时间表，以 7-1-7 评估框架为基础，该框架设定绩效目标为 7 天发现疫情，1 天通知公共卫生当局，7 天完成早期响应行动。

资料来源：

<https://www.who.int/news/item/23-10-2025-who-launches-new-country-guidance-for-health-emergency-coordination>



1.9 WHO 发布《2025 年全球抗生素耐药性监测报告》

2025 年 10 月 13 日，WHO 发布《2025 年全球抗生素耐药性监测报告》并警告说，全球常用抗生素耐药性问题普遍存在，基本抗生素耐药性的加剧对全球健康构成日益严重的

威胁。报告称，2023 年全球范围内导致常见感染的实验室确诊细菌感染中，有六分之一对抗生素治疗产生耐药性。2018 年至 2023 年期间，超过 40% 的被监测病原体-抗生素组合的抗生素耐药性上升，年均增幅达 5% 至 15%。

报告采集了 100 多个国家的数据，首次公布了用于治疗泌尿道和胃肠道感染、血流感染以及淋病的 22 种抗生素的耐药率估计值。报告涵盖了鲍曼不动杆菌、大肠杆菌等 8 种常见的细菌病原体，每种病原体均与上述一种或多种感染相关。报告特别指出，耐药的革兰氏阴性菌正在世界范围内变得愈加危险。其中，大肠杆菌和肺炎克雷伯菌是在血流感染中发现的主要耐药革兰氏阴性菌。这些严重的细菌感染常导致败血症、器官衰竭和死亡。然而，全球范围内超过 40% 的大肠杆菌和超过 55% 的肺炎克雷伯菌目前已对首选治疗药物——第三代头孢菌素产生耐药性。在非洲区域，这一比例甚至超过 70%。此外，抗生素耐药性风险在世界各地存在差异，其中 WHO 东南亚区域和东地中海区域最高，这两个区域报告的感染中有三分之一表现出抗生素耐药性。在非洲区域，这一比例也有五分之一。

资料来源：<https://www.who.int/publications/i/item/9789240116337>



1.10 《抗流行性感冒病毒药物合理使用专家共识（2025 年版）》发布

11月1日是世界流感日，中国医师协会感染科医师分会、国家传染病医学中心（杭州&上海）、国家感染性疾病临床医学研究中心（杭州）等机构联合发布《抗流行性感冒病毒药物合理使用专家共识（2025年版）》，系统梳理了从诊断、治疗到预防的全流程管理策略，强调“早诊早治、精准用药、分类管理”。流行性感冒病毒变异快、传播广，易引发季节性流行甚至大流行，抗病毒药物是降低重症率、病死率的重要手段之一。近年来，抗流感病毒药物进展较快，药品种类较多，临床存在用药时机把握不准、药物选择不合理、剂量疗程不规范等情况。故此，本共识组织多学科专家，整合多学科证据，制定有关抗流感病毒药物用药指征、疗程、高危及特殊人群用药原则等专家意见，为临床提供用药指导。

资料来源：<https://rs.yiigle.com/cmaid/1571702>



1.11 马尔代夫成为首个实现艾滋病毒、梅毒和乙肝母婴传播“三重消除”的国家

2025年10月13日，WHO确认马尔代夫已消除乙肝母

婴传播，这是一项具有里程碑意义的公共卫生成就，同时维持了其早先（2019 年）对消除艾滋病毒和梅毒母婴传播的验证。这使马尔代夫成为全球首个实现“三重消除”的国家。

多年来，马尔代夫建立了一个整合且全面的妇幼卫生服务体系。超过 95% 的孕妇接受产前保健，且近乎普遍接受艾滋病毒、梅毒和乙肝检测。该国还拥有强有力的免疫规划系统，超过 95% 的新生儿在出生时持续及时接种乙肝疫苗并完成全程疫苗接种，保护婴儿免受终生感染。因此，2022 年和 2023 年没有婴儿出生时携带艾滋病病毒或梅毒，而 2023 年的一项全国调查证实，小学一年级幼儿中乙肝感染率为零，超过了消除标准。这些成就得益于全民健康覆盖，确保所有居民，包括移民，获得免费的产前保健、疫苗和诊断服务，并得到强有力的政策以及超过国内生产总值 10% 的卫生投入的支持。

资料来源：

<https://www.who.int/news/item/13-10-2025-maldives-becomes-the-first-country-to-achieve-triple-elimination-of-mother-to-child-transmission-of-hiv-syphilis-and-hepatitis-b>



1.12 日本流感暴发致百校停课，病例突破六千

2025年10月14日，*Nature* 官网报道，日本卫生部门鉴于当地已有几千人感染流感病毒，已宣布全国进入流感大流行期。研究人员称，今年感染流感病毒的规模非同寻常，并可能在即将入冬的亚洲和欧洲国家引发疫情。截至10月10日，日本已报告6013例流感病毒感染病例，100多所学校已关闭。9月因流感住院的287人中，近一半是14岁及以下的儿童。日本厚生劳动省10月3日宣布日本全国进入流感大流行期。当特定区域在特定时段内的感染人数超过预期时，疫情就被认定为流行。

流感病毒通常每年呈季节性暴发，在温带国家主要集中于冬季。在日本，流感高峰期通常出现在11月下旬。专家指出，今年流感患者就诊人数的增长比往年提前了5周。此外，鉴于南半球国家正进入温暖季节，病毒传播将减弱，日本当前的流感疫情不太可能演变为全球大流行。但疫情很可能从日本扩散至周边国家，或从日本出发的旅行路线上的沿途国家。

资料来源：<https://www.nature.com/articles/d41586-025-03367-z>



1.13 NEJM 报道柬埔寨 H5N1 禽流感再次暴发成因

2025 年 10 月 22 日，*NEJM* 发表题为“Resurgence of zoonotic highly pathogenic avian influenza A(H5N1) virus in Cambodia”的通讯文章，报告了柬埔寨在 2023 年 2 月至 2024 年 8 月期间出现的高致病性禽流感 A(H5N1)病毒在人群中再发的流行病学特征、病毒进化趋势及其潜在公共卫生威胁。

研究指出，自 2023 年初起，柬埔寨在经历了十年未报告人感染 H5N1 病例之后，再次出现了 16 例人感染病例，总体病死率高达 38%。感染者主要为儿童和青少年，几乎所有病例均有接触病死禽类的历史。基因组测序结果显示，所有人感染病例均由禽源病毒引起，且病毒序列已通过全球流感数据共享倡议（GISAID）平台公开。病毒进化分析揭示，2023 年初的病例由当地长期流行的 A(H5N1)病毒 2.3.2.1e 分支引起，而后续病例则涉及一种新型重配病毒。该重配病毒由 2.3.2.1e 分支与高致病性 2.3.4.4b 分支及低致病性禽流感病毒基因重配而成，可能通过野鸟或未监测的禽类传播。该重配病毒已在大湄公河次区域广泛传播，并逐步取代原有毒株。值得注意的是，该病毒携带与增强聚合酶活性、毒力及在鸟类和哺乳动物中复制能力相关的分子标记，提示其具有更高的跨种传播风险。

自 2021 年以来，H5N1 病毒在宿主范围和地理分布上持续扩展，导致人畜共患病外溢风险显著上升。柬埔寨此次疫情再次凸显了高致病性禽流感病毒在禽-人密切接触区域的动态演化和不可预测性。为应对未来可能出现的疫情，该研究呼吁加强“同一健康”框架下的跨部门合作，推动实时监测、数据共享和基因组监测体系建设，以提升对潜在流感大流行的预警和应对能力。

资料来源：<https://www.nejm.org/doi/full/10.1056/NEJMc2504302>



2 文献速递

2.1 Nature 研究揭示宿主细胞通过 Z-RNA 对抗病毒感染

2025 年 10 月 13 日，美国 Fox Chase 癌症中心 Siddharth Balachandran 团队联合俄罗斯国立高等经济学院 Alan Herbert 团队、中国四川大学张霆团队以及德国维尔茨堡大学 Lars Dölken 团队在 *Nature* 发表题为“Host cell Z-RNAs activate ZBP1 during virus infections”的研究论文。该研究首次揭示，在单纯疱疹病毒 1 型（HSV-1）和甲型流感病毒（IAV）感染过程中，宿主细胞自身产生的 Z-RNA（左旋双链 RNA）是激活 ZBP1（Z-DNA/RNA 结合蛋白 1）依赖性细胞死亡的关键配体，而非传统认为的病毒源性核酸。

ZBP1 是一种能够识别左旋核酸构象（Z-DNA 和 Z-RNA）的先天免疫传感器，其激活可触发细胞凋亡和坏死性凋亡，从而限制病毒传播。既往研究认为，HSV-1 和 IAV 感染中 ZBP1 的激活主要依赖于病毒基因组来源的 Z-RNA（例如 IAV 的缺陷病毒基因组 RNA）。然而，本研究通过单分子成像、RNA 免疫沉淀测序（RIP-seq）和功能实验证明，宿主细胞在病毒感染后产生的内源性 Z-RNA 才是 ZBP1 的主要激活配体。这些 Z-RNA 来源于病毒蛋白（如 HSV-1 的 ICP27 和 IAV

的 NS1)介导的转录终止破坏(DoTT)现象,导致宿主 mRNA 的 3'端异常延伸并嵌入反向重复的逆转录元件(EREs),形成稳定的 Z 构象 RNA 结构。

研究团队发现, HSV-1 和 IAV 感染可诱导宿主细胞 mRNA 的 3'加工过程异常,导致转录终止失效,产生大量 3'端延伸的异常转录本(DoTT 现象)。这些转录本富含反向重复序列(如 LINE、SINE、LTR 等逆转录元件),可通过分子内折叠形成 Z-RNA。通过 Z 特异性抗体(Z22)和 FLAG-ZBP1 的 RIP-seq 分析,研究人员在感染细胞中鉴定出 1646 个(小鼠细胞)和 1818 个(人细胞)病毒诱导的宿主 Z-RNA,其中约 78%映射到宿主 mRNA 的异常 3'延伸区域,约 12%来源于基因间区的从头转录。这些 Z-RNA 普遍具有 A→I 编辑特征(68.3%),证实其双链 RNA 性质。

HSV-1 的 ICP27 和 IAV 的 NS1 蛋白分别通过结合宿主剪切和多聚腺苷酸化特异性因子(CPSF)复合体(其中 NS1 靶向 CPSF4, ICP27 干扰 CPSF 功能),抑制 mRNA 的 3'端加工,从而诱发 DoTT。实验表明,缺失 ICP27 或 NS1 的突变病毒无法诱导宿主 Z-RNA 的产生,且 ZBP1 依赖性细胞死亡显著减弱。反之,外源表达 ICP27 或 NS1,或使用 CPSF 抑制剂 JTE-607,均可诱导宿主 Z-RNA 积累并激活 ZBP1。单分子力谱和分子动力学模拟进一步证实,这些 Z-RNA 与

ZBP1 的 Z α 结构域特异性结合，并通过力依赖性构象稳定化增强其激活效能。

HSV-1 和 IAV 感染诱导的宿主 Z-RNA 库高度重叠（小鼠 49%，人 76%），表明 DoTT 机制在不同病毒和物种间保守。宿主 Z-RNA 的产生为细胞提供了一种快速应答策略：在病毒完成宿主关闭前激活 ZBP1，清除感染细胞以阻止病毒复制。此外，研究提示 Z-RNA 可能在其他核应激中通过类似机制激活 ZBP1，为肿瘤免疫治疗提供了新思路。

综上，该研究不仅首次明确了宿主而非病毒 RNA 是 ZBP1 的主要激活源，也揭示了一种基于“转录质量监控”的广谱抗病毒模式，为开发以 ZBP1 激动剂或 DoTT 诱导剂为核心的新型抗病毒与抗肿瘤免疫疗法提供了理论依据与分子靶点。

资料来源：<https://www.nature.com/articles/s41586-025-09705-5>



2.2 Nature 研究基于高分辨率抗原图谱提出 A(H5)流感疫苗设计新策略

2025 年 10 月 15 日，鹿特丹伊拉斯姆斯大学 Mathilde Richard 团队在 *Nature* 发表题为“A vaccine central in A(H5) influenza antigenic space confers broad immunity”的研究论文。该研究通过构建高分辨率的 A(H5)流感病毒抗原图谱，系统解析了 H5 亚型禽流感病毒血凝素（HA）抗原的演化轨迹，并据此设计出一种抗原性“中心型”疫苗抗原，可在动物模型中诱导广谱抗体应答，显著优于传统同源疫苗策略。

研究团队首先整合 1959 年至 2022 年间全球 14896 条 A(H5)HA 基因序列，构建最大似然系统发育树，从中精选 127 株代表性病毒，结合 33 份雪貂感染后血清，开展交叉血凝抑制（HI）实验。利用抗原图谱技术，将 HI 数据转化为三维抗原空间坐标，首次绘制出涵盖非 GsGd 谱系与 GsGd 谱系的高分辨率 A(H5)抗原地图。结果显示，A(H5)抗原演化呈非方向性，基因与抗原表型存在显著脱钩；GsGd 谱系在 25 年内的最大抗原距离达 14.71 抗原单位（AU），远高于非 GsGd 谱系 43 年间的 5.58 AU，凸显其抗原多样性之剧。

基于图谱中心位置筛选出 12 株天然“中心”抗原，发现它们兼具更高血清交叉反应性与几何平均滴度（GMT），且多

数缺失第 154 位潜在糖基化位点。研究人员据此提出“抗原中心疫苗”理念：无需追逐不断漂移的毒株，而以抗原空间中心、免疫原性强的单一抗原诱导广谱保护。为增强人类适应性，团队以 A/Anhui/1/2005 (clade 2.3.4) HA 为骨架，引入 Q222L/G224S 双突变使其具备 $\alpha 2,6$ -唾液酸受体结合能力，并去除第 154 位糖基化位点 (T156A)，构建候选疫苗抗原 CVA-Anhui。经 5~10 代鸡胚传代后，HA 出现 T134A 稳定突变，遂纳入最终设计，命名为 AC-Anhui。

在雪貂模型中，研究团队采用 Addavax 佐剂的裂解灭活疫苗进行两剂(0、28 天)肌肉免疫，并以同源疫苗(Giza_{VACC}、Sichuan_{VACC})及野生型 Anhui_{VACC} 为对照。攻毒实验选用抗原距离相距 9.19 AU 的 H5N1 clade 2.2.1.2 (A/duck/Giza/15292S/2015) 与 H5N6 clade 2.3.4.4a (A/Sichuan/26221/2014) 病毒。结果显示，AC-Anhui_{VACC} 诱导的抗体图谱中心距仅 1.70 AU，GMT 达 27~43，显著优于 Anhui_{VACC} (GMT 6~9)。攻毒后，AC-Anhui_{VACC} 组动物体重下降 $\leq 2\%$ ，体温升高 $\leq 0.7\text{ }^{\circ}\text{C}$ ，肺、气管、脑等组织病毒滴度显著低于 Mock 组，且与同源疫苗组无统计学差异；其对 H5N6 所致肝脾播散的保护率 100%，对 H5N1 颅内播散的保护亦优于野生型抗原。

该研究首次利用抗原图谱指导 A(H5)广谱疫苗设计，证

明“抗原中心”策略可突破传统株匹配模式的局限，为应对持续演化的 H5 高致病性禽流感病毒提供可复制的技术路径。未来可通过异源初免-加强、mRNA 或载体平台及神经氨酸酶抗原优化，进一步提升覆盖范围与免疫强度。

资料来源：<https://www.nature.com/articles/s41586-025-09626-3>



2.3 Nature 研究阐明蛋白毒性应激反应驱动 T 细胞耗竭和免疫逃逸的关键机制

2025 年 10 月 1 日，俄亥俄州立大学医学院李子海团队在 *Nature* 发表题为“Proteotoxic stress response drives T cell exhaustion and immune evasion”的研究论文。该研究系统揭示了慢性感染与肿瘤微环境中 CD8⁺ T 细胞耗竭 (T_{ex}) 的蛋白质稳态失衡机制，提出“T_{ex}-PSR (proteotoxic stress response)”这一全新概念，阐明了蛋白毒性应激反应如何作为关键驱动因素促使 T 细胞功能耗竭，并导致免疫逃逸。

研究团队首先利用体外反复 TCR 刺激模型、小鼠慢性淋巴细胞性脉络丛脑膜炎病毒 (LCMV) 感染模型以及 MC38

结肠癌和 MB49 膀胱癌小鼠模型，对 CD8⁺ T 细胞在不同耗竭状态下的蛋白质组进行了高分辨率质谱分析。结果显示，T_{ex} 细胞中存在显著的 RNA 与蛋白质表达不一致现象，尤其在代谢、表观遗传调控及转录后修饰相关通路中表现突出，提示转录水平无法准确反映蛋白质水平的变化，强调了直接进行蛋白组学分析的重要性。

进一步分析发现，T_{ex} 细胞激活了一种非经典的蛋白毒性应激反应（T_{ex}-PSR），其特征包括全局性蛋白质合成增强、蛋白质聚集体积累、应激颗粒形成增加、自噬依赖性蛋白降解增强，以及特定内质网分子伴侣（如 gp96 与 BiP）显著上调。值得注意的是，这种应激反应与传统应激反应不同，并未抑制翻译，反而伴随翻译活性升高，表明 T_{ex} 细胞在蛋白稳态调控方面存在根本性紊乱。

研究团队进一步探讨了 T_{ex}-PSR 的上游调控机制，发现持续激活的 AKT 信号通路是驱动该反应的核心因素。实验表明，在慢性刺激条件下，T_{ex} 细胞中 AKT 磷酸化水平显著升高；而使用 AKT 抑制剂 MK2206 可显著降低蛋白质合成速率、减少蛋白聚集并恢复细胞因子分泌功能。相反，表达持续激活型 AKT（myrAKT）足以在非耗竭条件下诱导 T 细胞呈现 T_{ex} 表型，包括 PD1⁺TIM3⁺表达升高、效应功能下降及蛋白聚集增加，进一步证实 AKT 在 T_{ex}-PSR 中的主导作

用。

在功能干预方面，研究人员通过 CRISPR-Cas9 技术敲除 T_{ex} -PSR 相关分子伴侣（如 *Hsp90b1*、*Hspa5* 与 *Ero1a*），发现这些分子的缺失可显著增强 T_{ex} 细胞的细胞因子分泌能力，降低耗竭标志物表达，并减少蛋白聚集。尤其在小鼠慢性 LCMV 感染模型中， $CD8^+$ T 细胞特异性敲除 *Hsp90b1*（编码 gp96）可显著扩增抗原特异性 T 细胞数量，促进前体耗竭 T 细胞（ T_{prog} ）与中间型 T 细胞（ T_{int} ）的维持，抑制终末耗竭 T 细胞（ T_{tex} ）的积累，提示干预 T_{ex} -PSR 可有效重塑 T 细胞命运。

此外，研究团队还在人类癌症数据中验证了其临床意义。通过对 17 种癌症类型、超过 19 万例 $CD8^+$ T 细胞的单细胞转录组数据整合分析，发现 T_{ex} -PSR 基因特征在终末耗竭 T 细胞中显著富集，并与患者不良预后及免疫治疗抵抗密切相关。例如，在接受 CAR-T 或 PD-1 抗体治疗的患者中，非响应者 T 细胞中 T_{ex} -PSR 评分显著高于响应者，提示该特征可作为免疫治疗疗效预测的潜在生物标志物。

综上所述，该研究首次系统揭示了 T 细胞耗竭过程中蛋白稳态失衡的核心作用，提出 T_{ex} -PSR 作为驱动 T 细胞功能衰退的关键机制，并指出 AKT 信号通路在该过程中的中心调控地位。研究不仅深化了对 T 细胞耗竭机制的理解，也为

克服免疫治疗耐受提供了新的干预策略，即通过靶向蛋白稳态调控网络有望恢复 T 细胞功能，提升免疫治疗效果。

资料来源：<https://www.nature.com/articles/s41586-025-09539-1>



2.4 Nature 研究发现单克隆抗体有望对抗并预防泛耐药肺炎克雷伯菌感染

2025 年 10 月 1 日,意大利锡耶纳生物技术园基金会 Rino Rappuoli 团队联合托斯卡纳生命科学基金会 Anna Kabanova 团队在 *Nature* 发表题为“Monoclonal antibodies protect against pandrug-resistant *Klebsiella pneumoniae*”的研究论文,系统报告了针对广泛耐药、高毒力肺炎克雷伯菌 (*Klebsiella pneumoniae*, Kp) ST147 谱系的全人源单克隆抗体 (mAbs) 的发现、功能验证及体内保护效果。该研究不仅首次明确了针对 KL64 型荚膜多糖的 mAbs 在体内具有显著保护作用,还为应对抗微生物药物耐药性 (AMR) 这一全球性公共卫生危机提供了新的免疫干预策略。

研究团队采用抗原非依赖性筛选策略,从 7 名曾感染 ST147 型 NDM-1 阳性 Kp 并康复的个体中,分离出 18390 个

记忆 B 细胞，通过单细胞分选与抗体表达技术，最终筛选出 214 个能特异性识别 Kp 表面抗原的抗体，并进一步鉴定出 25 个具有补体依赖性杀菌活性的 mAbs。这些抗体主要分为两类：一类靶向 KL64 荚膜多糖（cluster 1），另一类则识别 O 抗原（cluster 2）。尽管两类抗体在体外均表现出皮摩尔级别的杀菌活性，仅有荚膜特异性抗体在动物模型中展现出显著的保护效果。

通过高分辨率成像、免疫印迹、流式细胞术等手段，研究团队进一步确认了 08O09 等 KL64 特异性 mAbs 能高效结合 Kp 表面，并诱导巨噬细胞介导的吞噬作用及细菌链状生长抑制现象，表现出多功能性免疫效应。相比之下，O 抗原特异性 mAbs 虽能结合细菌并介导补体激活，但无法有效促进吞噬或链状生长，亦未能在体内提供保护，提示其功能局限于体外杀菌活性。

在免疫健全的小鼠败血症模型中，研究人员评估了代表性 mAbs 的预防与治疗潜力。结果显示，08O09 在 5 mg/kg 剂量下即可显著延长小鼠生存期，降低脾脏细菌负荷，且对遗传背景不同的 KL64 型耐药菌株（如 ST231_{OXA-48} 与 ST2096_{OXA-232}）亦表现出良好保护效果。此外，即使在感染后 1 小时给予 08O09，仍能显著改善小鼠生存率，提示其具备一定的治疗窗口期。联合预防与治疗策略在低剂量下亦可增

强疗效，进一步拓展了其临床应用潜力。

该研究强调，面对如 ST147 这类兼具高毒性与广泛耐药性的 Kp 克隆，传统的抗生素治疗已捉襟见肘，而 mAbs 作为高特异性、低毒性且不影响宿主菌群的治疗手段，具有极大的开发价值。尤其在 KL64 型荚膜已成为全球最常见的高毒力与耐药并存标志的背景下，开发针对其的 mAbs 或疫苗具有重要的公共卫生意义。

综上所述，该研究不仅成功分离并验证了一种具有广谱保护潜力的抗 KL64 荚膜 mAb (08O09)，也为应对耐药性 Kp 感染提供了可快速转化的免疫干预策略。随着 mAbs 在 COVID-19 疫情中的成功应用，其在抗细菌感染领域的开发前景愈发明朗，未来有望在 6~8 个月内完成从筛选到临床前评估的全过程，为抗击“沉默的耐药大流行”提供新的武器。

资料来源：<https://www.nature.com/articles/s41586-025-09391-3>



2.5 Nature 研究表明新冠 mRNA 疫苗重塑肿瘤免疫微环境 增强免疫检查点抑制剂的抗肿瘤效果

2025 年 10 月 22 日，得克萨斯大学安德森癌症中心

Steven H. Lin/Adam J. Grippin 团队联合佛罗里达大学 Elias J. Sayour 团队在 *Nature* 发表题为“SARS-CoV-2 mRNA vaccines sensitize tumors to immune checkpoint blockade”的研究论文。该研究系统评估了 COVID-19 mRNA 疫苗在非肿瘤抗原背景下，对免疫检查点抑制剂（ICIs）治疗肿瘤的增强作用，并揭示其通过激活 I 型干扰素（IFN）信号通路，重编程肿瘤免疫微环境，从而提升 ICIs 疗效的机制。

研究团队首先在临床前模型中发现，接种 SARS-CoV-2 刺突蛋白 mRNA 疫苗（RNA-LNP）可显著诱导体内 I 型干扰素的释放，激活抗原呈递细胞（APCs），进而启动 CD8⁺ T 细胞对肿瘤相关抗原的免疫应答。尽管肿瘤细胞通过上调 PD-L1 表达试图逃避免疫攻击，但在联合使用 ICIs 的情况下，RNA-LNP 疫苗诱导的免疫反应得以持续，最终实现对“免疫冷”肿瘤的有效控制。

在人类研究中，研究者对多个大型回顾性队列进行分析，发现接受 COVID-19 mRNA 疫苗接种（特别是在免疫治疗启动前后 100 天内）的非小细胞肺癌（NSCLC）和转移性黑色素瘤患者，其总生存期（OS）显著优于未接种疫苗者。该生存获益在免疫微环境较差、PD-L1 表达低的患者中尤为明显，提示 mRNA 疫苗可“热化”免疫冷肿瘤，使其对 ICIs 治疗更敏感。

机制研究进一步表明，COVID-19 mRNA 疫苗接种后，健康志愿者体内出现显著的 IFN- α 升高，伴随髓系细胞和树突状细胞的激活，T 细胞和自然杀伤细胞也表现出早期激活标志物的上调。这些变化与小鼠模型中的免疫激活特征高度一致，强调了疫苗诱导的系统性先天免疫反应在增强抗肿瘤免疫中的核心作用。此外，研究人员还发现，mRNA 疫苗接种后肿瘤组织中 PD-L1 表达水平显著上升，进一步支持其通过诱导免疫压力促使肿瘤“暴露”于 ICI 治疗机制之中。该现象在多种肿瘤类型中均得到验证，提示 mRNA 疫苗具有广泛的免疫调节潜力。

综上所述，该研究首次系统性地揭示了 COVID-19 mRNA 疫苗在非肿瘤抗原背景下，通过激活 I 型干扰素信号通路，重塑肿瘤免疫微环境，增强 ICI 治疗效果的机制。这一发现不仅为肿瘤免疫治疗提供了新的策略，也为 mRNA 疫苗在肿瘤治疗中的“再利用”提供了理论依据和临床证据。

资料来源：<https://www.nature.com/articles/s41586-025-09655-y>



2.6 Nature 研究解析疟原虫在按蚊体内的发育与互作机制

2025 年 10 月 22 日，哈佛大学陈曾熙公共卫生学院 Flaminia Catteruccia 团队在 *Nature* 发表题为“Mapping *Plasmodium* transitions and interactions in the *Anopheles* female”的研究论文。该研究利用单细胞 RNA 测序技术，系统描绘了恶性疟原虫 (*Plasmodium falciparum*) 在按蚊雌性个体中肠内的发育过程及其与宿主细胞的相互作用，揭示了疟原虫从卵动子 (ookinete) 向卵囊 (oocyst) 转化、孢子体 (sporozoite) 形成以及宿主细胞识别等关键生物学事件的分子机制，为阻断疟疾传播提供了新的靶点和策略。

研究团队通过在不同时间点（感染后 36 小时、2 天、4 天和 7 天）对感染 *P. falciparum* 的冈比亚按蚊 (*Anopheles gambiae*) 中肠进行单细胞测序，成功捕获了 3495 个疟原虫细胞和 55789 个中肠细胞，并整合前期数据构建了完整的疟原虫中肠发育图谱。图谱中识别出 11 个疟原虫发育阶段，从配子/合子、卵动子、转化卵动子 (took)、新生卵囊、成长卵囊到正在形成孢子体的卵囊，涵盖了此前难以研究的多个瓶颈阶段。通过基因表达轨迹分析，研究者识别出四个主要基因表达分支，分别对应卵动子成熟、卵动子-卵囊转化、卵囊生长与孢子体形成等关键发育过程。

在功能验证方面，研究团队重点分析了在卵囊生长阶段高表达的两个关键基因：**PfATP4**（编码 Na^+ -ATP 酶）和 **PfLRS**（编码亮氨酸-tRNA 连接酶）。通过糖水给药方式将已知抑制剂（**Cipargamin** 和 **MMV670325**）分别投喂给感染蚊虫，发现两种药物虽未影响卵囊数量，但显著抑制其生长，导致 14 天后唾液腺中孢子体完全缺失或显著减少，且该效果在不同蚊种和野外分离株中均得到验证，提示 **PfATP4** 与 **PfLRS** 是卵囊发育的关键调控因子，具备成为传播阻断干预靶点的潜力。

此外，研究团队还发现转录因子 **PfSIP2** 在卵囊晚期高表达，并在孢子体入侵人肝细胞过程中发挥关键作用。通过构建条件性敲低（**cKD**）株系并撤回诱导剂，研究者证实 **PfSIP2** 缺失会显著降低孢子体对人原代肝细胞的入侵效率（下降 67%）及外红细胞期小体（**EEF**）的形成能力（下降 96%），尽管其在蚊体内的发育未受影响，表明 **PfSIP2** 是疟原虫获得对哺乳动物宿主感染力的关键调控因子。

在宿主-寄生虫相互作用方面，研究人员通过共享条形码分析发现，在卵动子穿越中肠上皮的关键时间点（36 小时），约 10.5% 的疟原虫与蚊细胞共享条形码，显著高于 2 天时的 3.9%。其中，32.7% 的双读细胞为肠道前体细胞（**ISC/EB**），远高于其在中肠细胞中的比例（12.1%），提示疟原虫在穿越

过程中优先与这些位于基底侧的前体细胞发生接触。共聚焦显微镜进一步证实，约 10% 的卵动子与前体细胞紧密接触或位于其内部，且该现象在不同蚊种和 *P. falciparum* 野外株中均存在，表明这是一种保守的识别机制，可能帮助疟原虫识别中肠基底侧以完成穿越和卵囊定位。

在晚期卵囊阶段，研究人员未发现前体细胞聚集现象，反而观察到卵囊与内脏肌细胞紧密缠绕，肌肉纤维被拉伸或包裹卵囊，提示肌肉细胞可能在固定卵囊、减少其对上皮层的机械损伤方面发挥作用。该结构特征在多种蚊-寄生虫组合中均存在，进一步支持其在维持卵囊稳定性中的功能。

综上，该研究首次以单细胞分辨率系统解析了 *P. falciparum* 在按蚊中肠的发育动态和宿主相互作用网络，揭示了多个关键调控因子 (PfATP4、PfLRS、PfSIP2) 及其功能，发现了疟原虫偏好识别肠道前体细胞的新机制，并提出了以卵囊发育和孢子体形成阶段为靶点的传播阻断新策略。这些发现不仅填补了疟原虫蚊期发育研究的空白，也为开发新一代疟疾疫苗和药物提供了重要理论依据和候选靶点。

资料来源：<https://www.nature.com/articles/s41586-025-09653-0>



2.7 Nature 研究鉴定 LDLR 家族成员是黄热病病毒的入侵受体

2025 年 10 月 29 日，华盛顿大学医学院 Michael S. Diamond 团队在 *Nature* 发表题为“Multiple LDLR family members act as entry receptors for yellow fever virus”的研究论文。该研究通过 CRISPR - Cas9 全基因组筛选，首次发现低密度脂蛋白受体(LDLR)家族成员 LRP4 是黄热病毒(YFV)入侵的关键受体，并进一步证实 LRP1 与 VLDLR 亦可独立介导感染，从而系统阐明了 YFV 可利用多种 LDLR 家族蛋白作为“分子门户”进入宿主细胞。

研究团队首先构建靶向 1146 种人类膜蛋白的 sgRNA 文库，在缺乏硫酸乙酰肝素的 HAP1 Δ HS 细胞中对减毒疫苗株 YFV-17D 进行感染筛选。MAGeCK 分析显示，LRP4 缺失导致病毒负荷显著下降，而回补 LRP4 可恢复感染效率，证实 LRP4 为 YFV 入侵所必需。随后，研究人员在不易感的 K562 细胞中外源表达 LRP4，发现其可显著增强 YFV-17D 及来自非洲、南美的 5 株毒力株的感染，并同样提升同属 YFV 抗原复合体的 Banzi、Uganda S 与 Wesselsbron 病毒复制，但对登革、寨卡、西尼罗等其它黄病毒及甲病毒无效，提示 LRP4 的辅助受体作用具有病毒种属特异性。

为明确机制, 研究团队利用病毒-细胞结合与内化实验证实 LRP4 促进 YFV 吸附并加速内吞。其胞外配体结合域(LBD) 含 8 个 LDL-A 重复序列, 删除 LBD 完全丧失感染增强功能; 而将人 LRP4-LBD 替换为旧大陆猴、马、小鼠、仓鼠等哺乳动物同源序列后, 多数可维持对 YFV 的支持, 表明病毒-受体相互作用在进化上保守。生化层面, 重组 LRP4-LBD - Fc 可剂量依赖地结合 YFV 病毒粒子及重组 E 蛋白结构域 III (E-DIII); 生物层干涉与表面等离子共振揭示该结合呈双位点模式, 亲和力分别为 $2.7 \mu\text{M}$ 与 0.1 mM 。突变 E-DIII 表面保守的 K292、K297、K302、K325、K330 或 R379 等正电荷残基可显著削弱 LRP4-LBD 结合力, 并导致 YFV 报告病毒感染性丧失, 提示 E-DIII 为 LRP4 的主要对接位点。

鉴于 LRP4 敲除仅部分抑制感染, 他们推测存在冗余受体。系统性表达 17 种 LDLR 家族成员的 LBD 发现, LRP1 簇 I (LA1-2) 与 VLDLR 同样可显著增强 YFV-17D、毒力株 Asibi、M185D 及相关抗原复合病毒在 K562 中的复制。RNA-seq 显示 LRP1 在人肝组织中高表达, 而肝为 YFV 主要靶器官。利用受体相关蛋白 (RAP) 阻断或 CRISPR 敲除实验, 证实 LRP1 与 VLDLR 独立介导入侵: HepG2 中单独敲除任一受体均可降低感染, 三重缺失效应叠加。重组 LRP1-CL-I-Fc 与 VLDLR-LA(1-2)-Fc 融合蛋白可直接结合病毒并中和

体外感染， IC_{50} 分别为 0.01 与 0.31 $\mu\text{g/ml}$ 。

动物实验进一步验证上述发现。AG129 小鼠腹腔攻毒前给予 LRP4-LA(2,3,6,7)-Fc、LRP1-CL-I-Fc 或 VLDLR-LA(1-2)-Fc 均可降低多脏器病毒载量并提高存活率，联合使用三种诱饵蛋白可产生协同保护。人肝嵌合 FRG 小鼠感染 YFV-Dakar 后，LRP1-CL-I-Fc 显著减少肝与血清病毒 RNA，改善凝血酶原时间与转氨酶水平，并缓解肝细胞坏死及 Councilman 样小体形成。他们进一步利用 CRISPR 敲除原代人肝细胞中的 LRP1，证实其缺失可使 YFV 感染降低约 77%，从而确立 LRP1 为人体肝细胞中优势受体。

综上，该研究系统揭示 YFV 通过“多受体策略”入侵：LRP4 在皮肤、神经等外周组织发挥初始门户作用，而 LRP1 因其肝脏高表达成为肝向感染的主要介导者，VLDLR 则在特定细胞类型中提供额外入口。病毒 E-DIII 与受体多 LA 重复域间多价电荷互补构成结合基础，也为广谱抗黄病毒干预提供保守靶点。

资料来源：<https://www.nature.com/articles/s41586-025-09689-2>



2.8 Science 研究揭示抗生素使用前后时期抗菌药物耐药性的历史传播轨迹

2025年9月25日，伦敦卫生与热带医学院 Nicholas R. Thomson 团队联合欧洲分子生物学实验室欧洲生物信息研究所 Zamin Iqbal/Adrian Cazares 团队在 *Science* 发表题为“Pre- and postantibiotic epoch: The historical spread of antimicrobial resistance”的研究论文。他们通过分析 1917 年至 1954 年间分离临床相关细菌的质粒，并将其与现代质粒进行比较，捕捉到了跨越百余年的进化轨迹。

研究团队整合并分析了 1917–1954 年（抗生素时代前，PAE）与现代临床来源的质粒（共 40757 个），并将其按年代分为三类相似家族：PAE-CF（仅含 PAE 质粒）；Mixed-CF（同时含 PAE 与现代质粒）；Modern-CF（仅含现代质粒）。77%的 PAE 质粒延续至今形成 Mixed-CF，而 23%仅残存为片段或被嵌入更大的现代质粒中。这些质粒通过突变、基因获得/丢失和重组等过程经历了 100 余年的微进化。现代质粒显著更大、更复杂，并频繁携带多复制子基因，提示其来源于多次融合事件。

研究团队提出了一个“质粒诞生—死亡（birth-death）模型”，即质粒在不断的融合与碎裂中演化。通过四个证据验证

该模型：（1）融合证据，抗生素使用前已存在多复制子 PAE 质粒（17% Murray 质粒）；（2）碎裂证据，无 PAE 质粒保持原样存在，它们仅以片段或嵌入现代质粒中形式存活；（3）选择证据，部分融合产生的多复制子质粒在 70 年中积累了 AMR 基因，显示被选择保留；（4）动态证据，现代质粒族群（Modern-CF）以小群体或单质粒形式存在，说明融合碎裂过程仍在持续进行。

他们进一步比较了质粒结构特征与抗性基因（ARGs）携带的关联。现代质粒中 38% 含 ARGs，携带超过 300 种 ARGs，最多单质粒可携带 40 个。融合、多复制子、大尺寸质粒最易携带 AMR 基因；接合型（conjugative）质粒在 ARGs 传播中最关键，占抗性质粒的约 58%；这些质粒还富含转座酶与整合子，说明其具备高水平的基因装载与重组能力；在 Mixed-CF 中，携带 ARGs 的质粒平均体积是非抗性质粒的 3 倍。

此外，他们还探究了 Mixed-CF 中质粒的进化轨迹。Mixed-CF 中的抗性质粒普遍体积较大，携带更多转座子与整合子，而核心基因组较小，显示出高度的可塑性与基因装载能力。从 PAE 质粒到现代质粒的演化中，质粒尺寸总体变化不大（波动约 $\pm 30\%$ ），但经历了获得—丢失—替换的动态平衡过程，体现出长期的重组与选择压力。Mixed-CF 通过融合塑造形成大型、高迁移性耐药质粒群体。尽管它们在总体数

量上仅占少数（约 22%），但却贡献了超过一半（约 50%）的重要耐药基因传播节点，成为 ARGs 传播的关键载体。

综上，该研究基于百年跨度的质粒基因组分析，揭示了抗生素工业化如何重塑质粒进化路径，揭示了抗生素并非质粒多样性的起点，而是其演化的催化剂——PAE 时期的融合与微进化已奠定质粒骨架。融合介导的质粒诞生与死亡进化过程驱动质粒的结构创新与适应，形成现代多复制子、可自传递的高风险 AMR 载体。现代耐药质粒是历史遗传模块的拼合产物，显示出强大的基因吸纳与再利用能力，成为全球耐药性传播的主要媒介。

资料来源：<https://doi.org/10.1126/science.adr1522>



2.9 Cell 研究阐明结核杆菌转录调控进化增加细菌的传播与耐药性

2025 年 9 月 30 日，美国哈佛大学陈曾熙公共卫生学院 Sarah M. Fortune 团队在 *Cell* 发表题为“Evolution of *Mycobacterium tuberculosis* transcription regulation is associated

with increased transmission and drug resistance”的研究论文。该研究通过整合大规模 RNA 测序与全球基因组数据，系统解析了结核分枝杆菌 (*Mycobacterium tuberculosis*, Mtb) 在临床分离株中的转录调控演化，揭示了转录变异与传播能力及耐药性的关联。

研究团队开发了一种名为 PTaq (pooled Taq-depleted) RNA-seq 的高通量转录组测序技术，成功对来自越南和秘鲁的 274 株临床 Mtb 分离株进行了转录组分析。这些菌株涵盖了全球最主要的三个谱系 (lineages 1、2 和 4)，在统一培养条件下获取其基因表达数据。研究发现，尽管 Mtb 基因组序列高度保守，但其基因表达在不同菌株间存在显著差异，尤其是在与宿主互作相关的基因和已知抗原中表现出高度表达多样性。

通过构建全球 55259 株 Mtb 基因组的最大似然系统树并进行祖先重建，研究人员识别出多个在进化过程中反复出现的调控变异，尤其是在转录因子和调控基因中富集。其中，*whiB6* 基因作为一个关键调控因子，其功能性变异与 ESX-1 分泌系统中重要毒力因子 EsxA (ESAT-6) 和 EsxB (CFP-10) 的表达下降密切相关。ESX-1 系统是 Mtb 致病力的核心机制之一，其缺失是卡介苗 (BCG) 减毒的主要原因。实验验证显示，*whiB6* 变异株中 EsxB 蛋白的表达和分泌显著减少，表

明这些变异可直接调控毒力因子的表达水平。

进一步分析发现, *whiB6* 变异在全球 *Mtb* 菌株中广泛存在, 尤其在谱系 1 中, 超过 67% 的菌株携带该变异。这些变异不仅古老且具有较高的遗传稳定性, 提示其在进化过程中可能受到正向选择。研究还发现, 在谱系 2 和 4 中, *whiB6* 变异与耐药菌株的传播能力增强显著相关, 表明该变异可能通过调控毒力基因表达, 间接促进了耐药菌的传播。

此外, 研究团队还识别出一个新型转录调控因子 *SifR* (*Rv0042c*), 其变异与硫脂 SL-1 合成相关基因 (*pks2-papA1-mmpL8*) 表达上调相关。SL-1 是一种与 *Mtb* 致病性和咳嗽反射相关的细胞壁脂质, 提示 *SifR* 可能通过调控 SL-1 合成影响宿主反应和传播能力。通过 IDAP-seq 实验, 他们证实 *SifR* 可直接结合于 *pks2* 启动子区域, 进一步验证了其调控功能。

综上所述, 该研究首次系统揭示了 *Mtb* 通过转录调控演化适应宿主和药物压力的机制, 强调了表达变异在病原菌适应性进化中的重要作用。该研究不仅拓展了我们对 *Mtb* 致病机制和传播策略的理解, 也对结核疫苗和诊断试剂的开发提出了新的挑战。鉴于 *EsxA/EsxB* 等毒力因子同时是重要的免疫诊断靶点和疫苗候选抗原, 其表达在不同菌株间的显著变异可能影响现有免疫检测的准确性和疫苗的保护效果。因此, 未来在结核病防控策略中, 应充分考虑菌株间的转录多

样性和演化动态，以提升干预措施的广谱性和有效性。

资料来源：<https://doi.org/10.1016/j.cell.2025.09.005>



2.10 Cell 研究发现冠状病毒复制模板循环与 RNA 加帽的协同机制

2025 年 10 月 22 日，清华大学娄智勇/饶子和团队联合中国医学科学院北京协和医院朱兰团队在 *Cell* 发表题为“Structural basis for the concurrence of template recycling and RNA capping in SARS-CoV-2”的研究论文，系统揭示了新冠病毒复制-转录复合体（RTC）在 RNA 合成过程中模板循环与 RNA 加帽同步发生的结构基础。该研究通过冷冻电镜技术解析了 RTC 在加帽起始前（pre-capping initiation, pre-CI）与加帽起始后（post-capping initiation, post-CI）两种状态下的高分辨率结构，首次从结构层面阐明了病毒如何在 RNA 合成的同时完成模板再利用与新生 RNA 的 5'端加帽修饰，为深入理解新冠病毒的复制机制提供了关键视角。

研究团队首先构建了具有延伸双链 RNA 结构的 RTC 模

型，以模拟病毒在 RNA 延伸过程中形成的模板-产物双链结构。在该模型中，RTC 以二聚体-二聚体 (ddRTC) 的形式存在，两个 RTC 分子以头对头的方式排列，其中一个 RTC 的 nsp13 解旋酶负责解开另一个 RTC 中延伸出的 RNA 双链。结构显示，nsp13 通过 ATP 水解驱动，以 3'-5' 方向解开 RNA 双链，并将模板链引导回聚合酶活性中心，实现模板的回收再利用。该过程不仅提高了 RNA 合成效率，也为后续的 RNA 加帽提供了结构基础。

在 post-CI 状态下，研究团队进一步揭示了 RNA 加帽的起始机制。随着双链 RNA 的解开，新生 RNA 产物链的 5' 端三磷酸基团被引导至 nsp12 的 NiRAN 结构域，与 nsp9 蛋白的 N 端共同定位于 NiRAN 的催化中心，形成 RNAYlation 反应前的复合体结构。该结构清晰地展示了 nsp9 如何通过 NiRAN 的相互作用取代 nsp13，从而破坏 ddRTC 的稳定性，推动 RTC 从 pre-CI 向 post-CI 状态转化。此时，nsp9 的 N 端与 p-strand 的 5' 端三磷酸基团在空间上高度重叠，为 NiRAN 介导的 RNAYlation 反应提供了理想构象，是 RNA 加帽起始的关键步骤。

此外，研究人员还揭示了 nsp13 在 RNA 解链过程中的构象变化及其与 RNA 相互作用的分子机制。结构比较发现，nsp13 在解链过程中其“分离针” (separation pin) 和“门控元

件”(gating elements)发生显著构象变化,推动模板链在 RNA 结合沟中的单向移动。不同状态下的 nsp13 可结合 ADP 或 ADP·Pi,提示其 ATP 水解活性与 RNA 解链过程密切相关。研究人员提出, nsp13 可能通过 ATP 结合、水解及磷酸释放的循环过程,驱动模板链在 RTC 之间的转移,实现模板循环与 RNA 加帽的空间协调。

综上所述,该研究首次从结构层面揭示了 SARS-CoV-2 在 RNA 复制与转录过程中如何同步实现模板循环与 RNA 加帽,提出了 RTC 在病毒生命周期中的功能协调模型。研究表明, ddRTC 的形成不仅有助于 RNA 双链的解旋与模板再利用,也为 RNA 加帽提供了结构平台,而 nsp9 的加入则通过竞争性结合 NiRAN 结构域,推动 RTC 状态转化,启动 RNA 加帽过程。该研究深化了对冠状病毒复制机制的理解,也为开发针对 RTC 相互作用界面的抗病毒药物提供了新的结构依据。

资料来源: <https://doi.org/10.1016/j.cell.2025.09.022>



2.11 美国学者解析 2025-2026 年 Covid-19、RSV 和流感疫苗防护力与安全性

2025 年 10 月 29 日，斯坦福大学医学院 Jake Scott 团队在 *NEJM* 发表题为“Updated evidence for Covid-19, RSV, and influenza vaccines for 2025–2026”的特刊文章，系统回顾并分析了 2025 至 2026 年度美国授权使用的 Covid-19、呼吸道合胞病毒（RSV）及流感病毒疫苗的最新证据，以应对疫苗咨询程序变动带来的公共卫生指导需求，为临床医生、公共卫生决策者及保险机构提供独立、及时、循证的参考依据。

研究团队采用系统评价与荟萃分析的方法，检索了 PubMed、Embase 和 Web of Science 数据库中自 2023 - 2024 年度美国免疫实践咨询委员会（ACIP）最新证据综述以来至 2025 年 7 月 31 日间发表的相关英文文献，共纳入 511 项研究，涵盖随机对照试验、队列研究、病例对照研究等多种设计，评估疫苗的效力、效果及安全性，并按年龄、妊娠状态及免疫功能分层分析。

在 Covid-19 疫苗方面，研究显示，针对奥密克戎 XBB.1.5 变异株的 mRNA 疫苗在成人中对预防住院的总体疫苗效果（VE）为 46%（队列研究）至 50%（病例对照研究），在免疫功能低下成人人群中为 37%，而在 65 岁及以上老年人中

则维持在 56%左右；针对 KP.2 变异株的疫苗效果更高，达 68%。儿童接种 BNT162b2 疫苗后，对预防急诊或住院的风险降低 65%，并显著减少长新冠症状的发生。安全性方面，青少年男性接种后心肌炎发生率极低，约为每 10 万剂 1.3 至 3.1 例，且延长接种间隔可显著降低该风险；妊娠期接种未增加流产、死胎或先天性异常风险，反而与早产风险降低相关。

在 RSV 疫苗方面，孕妇接种 RSVpreF 疫苗对婴儿因 RSV 住院的保护效果为 68%，而婴儿出生后接种 nirsevimab 单克隆抗体的保护效果更高达 83%，对重症监护病房入住的保护效果亦达 84%。60 岁及以上成人接种 RSV 疫苗（包括 RSVpreF 与 RSVPreF3-AS01）对住院的保护效果为 79%，在免疫功能低下者中仍保持 70%以上的效果。安全性方面，孕妇接种未增加妊娠高血压、胎盘早剥或早产风险；而在老年人中，RSVpreF 疫苗与吉兰-巴雷综合征（GBS）风险轻微升高相关，估计每百万剂增加 18.2 例，但仍属极低概率事件。

在流感疫苗方面，2023 - 2024 年度疫苗对 18~64 岁成人住院的保护效果为 48%，对儿童的住院保护效果则高达 67%；在 65 岁及以上人群中，高剂量或佐剂疫苗的保护效果优于标准剂量疫苗，住院保护效果为 42%至 53%。妊娠期接种流感疫苗未增加不良妊娠结局，部分研究甚至观察到流产、早产及某些先天性异常（如腹裂）风险降低。在老年人中，流

感疫苗未显著增加 GBS 或中风风险,部分研究还提示接种后 30 天内中风风险降低。

此外,研究团队还评估了多种疫苗联合接种的情况。17 项研究表明, Covid-19 与流感疫苗同时接种在免疫原性与安全性方面与分开接种无显著差异; 5 项随机对照试验亦证实 RSV 与流感疫苗联合接种同样安全有效; 三联接种 (Covid-19、RSV 与流感) 在老年人群中亦表现出可接受的免疫反应与耐受性, 支持在单次就诊中完成多疫苗接种以提高接种覆盖率。

尽管部分疫苗在特定人群中的住院保护效果看似中等,但在人群层面仍可显著减少重症与死亡负担,且与过去 15 年流感疫苗的效果水平一致。随着病毒持续变异,及时更新疫苗株 (如针对 JN.1 或 KP.2 变异株) 仍是维持疫苗效力的关键策略。RSV 疫苗的快速发展与广泛应用标志着该领域预防手段的重大突破,而流感疫苗在儿童与老年人中的高保护效果亦再次验证其公共卫生价值。

综上,该研究基于高质量循证数据,全面确认了 2025 - 2026 年度 Covid-19、RSV 与流感疫苗在各类人群中的有效性、安全性及联合接种的可行性,强调疫苗接种仍是预防呼吸道病毒所致重症与死亡的核心手段,呼吁在疫苗咨询机制变动背景下,持续依托独立、透明、科学的证据体系,保障

公共卫生决策的稳定性与权威性。

资料来源：<https://www.nejm.org/doi/full/10.1056/NEJMsa2514268>



2.12 美国学者发现新型核苷类似物 CNC 展现出对冠状病毒高效的抑制性

2025 年 10 月 3 日，埃默里大学医学院 Raymond F. Schinazi/Franck Amblard 团队在 *Science Advances* 发表题为“1'-Cyanocytidine-5'-isobutyryl is a potent SARS-CoV-2 inhibitor in culture and infected Syrian hamsters”的研究论文，系统报道了一种新型核苷类抗新冠病毒化合物 1'-氰基胞苷（CNC）及其前药 5'-异丁酸酯（CNiBuC）的抗病毒活性、作用机制与体内药效。研究团队通过多细胞系、多变异株、三维人源呼吸道模型及叙利亚金黄地鼠感染模型，全面评估了该化合物的治疗潜力，结果显示其具备优异的药代动力学特征、良好的口服生物利用度、低毒性及显著的抗病毒效力，有望成为新一代抗 SARS-CoV-2 候选药物。

研究团队聚焦于病毒 RNA 依赖的 RNA 聚合酶(RdRp)，

设计并合成了 CNC 这下一代核苷类似物。实验表明, CNC 在非洲绿猴肾 (Vero)、人肺腺癌 (Calu-3) 及人肠上皮 (Caco-2) 细胞中对原始 Washington 株具有亚微摩尔级抑制活性, EC_{50} 介于 $0.4\sim 2.1\mu\text{M}$, 活性与瑞德西韦、莫努匹韦及已获批的 3CL 蛋白酶抑制剂奈玛特韦相当; 在更接近体内环境的人气道气液界面 (HBTEC-ALI) 三维培养中, CNC 的 EC_{50} 进一步降至 $0.3\mu\text{M}$, 与瑞德西韦持平, 显著优于对照药物。值得注意的是, CNC 对包括 Alpha、Beta、Gamma、Delta 及 Omicron 在内的关切变异株均保持低微摩尔活性, 提示其具有广谱抗变异潜力。

为阐明作用机制, 研究人员对纯化的 SARS-CoV-2 RdRp 复合体进行生化分析。结果显示, CNC 在胞内被迅速磷酸化为活性三磷酸形式 CNC-TP, 后者与天然底物 CTP 竞争结合 RdRp, 并以可逆、慢速焦磷酸释放的方式抑制 RNA 延伸, 其催化效率比 CTP 低 9.7 倍, 但因具有更高的亲和性, 在生理 CTP 浓度下仍能有效竞争。CNC-TP 掺入后并不导致链终止或致命突变, 而是显著降低聚合酶整体合成速率, 从而增加模板 RNA 从酶上解离的概率, 使其更易被细胞监视机制识别或被病毒外切酶切除。然而, 进一步实验发现, CNC-单磷酸 (CNC-MP) 对病毒 NSP10/14 外切酶复合体的切除效率比天然 CMP 慢, 1'-氰基修饰显著阻碍了产物释放步骤, 延

长了掺入类似物在 RNA 链上的滞留时间，从动力学角度强化了其抗病毒效果。

在安全性方面，CNC 在多种人源细胞及外周血单核细胞中 CC_{50} 均高于 50~100 μ M，治疗指数 (TI) >143，优于瑞德西韦与莫努匹韦；14 天线粒体毒性检测显示其仅在 50 μ M 高浓度时对 Calu-3 细胞产生轻度影响，Ames 波动试验与微核试验均为阴性，提示无显著遗传毒性。药代动力学研究采用 CD-1 小鼠单次静脉与口服给药模型，结果显示 CNC 口服生物利用度达 83%，血浆半衰期约 1.75 小时，给药 7 小时后肺组织药物浓度仍为血浆的 1.3~2.3 倍，而脑/血浓度比低于 0.5，表明其可高效抵达感染靶器官而几乎不穿越血脑屏障。为进一步提高跨物种暴露量，研究人员合成了 5'-异丁酸酯前药 CNiBuC。该前药在小鼠与地鼠血浆中 5 分钟内即完全水解为 CNC，而在人血浆中半衰期大于 2 小时，兼具制剂稳定性与体内快速释放优势。

体内药效实验选用对 SARS-CoV-2 高度敏感的叙利亚金黄地鼠，采用 Delta 变异株鼻腔攻毒模型。腹腔注射 50 与 100 mg/kg、每日两次方案下，CNiBuC 分别使肺病毒 RNA 下降 3.5 与 5 \log_{10} ，绝大多数动物感染性滴度降至检测限以下，肺组织病理学总评分由对照组的 8.0 分显著降至 1.5 分，接近未感染水平；口服给药 50 mg/kg 每日两次或 100 mg/kg 每

日一次亦可实现约 $1 \log_{10}$ 病毒载量下降并显著改善肺部病变，且未观察到明显毒副作用或体重减轻。上述数据一致表明，CNIbuc 无论经腹腔还是口服途径均能有效抑制病毒复制并保护肺组织。

综上，该研究认为 CNC 及其前药 CNIbuc 具备以下突出优势：第一，作用机制独特，通过可逆竞争与慢速焦磷酸释放抑制 RdRp，同时逃避病毒外切酶校对，兼具高效与低耐药屏障；第二，对原始株及多株关切变异均保持亚微摩尔活性，抗病毒谱广；第三，体外毒性低、无遗传毒性，小鼠体内口服生物利用度高，肺组织暴露充分；第四，在金黄地鼠模型中显著降低病毒载量并改善病理损伤，验证其临床前有效性与安全性。鉴于当前临床仍缺乏可口服、非增效、适合联合用药且无致突变隐忧的核苷类抗新冠病毒药物，CNC/CNIbuc 组合为开发新一代广谱、安全、易用的抗 COVID-19 疗法提供了极具前景的候选分子，值得进入更深入的开发与临床评价阶段。

资料来源：<https://doi.org/10.1126/sciadv.adz5913>



2.13 中国学者提出“机械锁定”策略实现新冠病毒广谱中和

2025 年 10 月 3 日，浙江大学医学院陈伟/胡炜团队在 *Small* 发表题为“Mechano-Locking strategy for broad-spectrum SARS-CoV-2 neutralization”的研究论文。该研究提出了一种创新的“机械锁定”策略，通过双特异性抗体（bsAbs）靶向 SARS-CoV-2 刺突蛋白的 S1 和 S2 亚基，抑制力学诱导的构象变化，从而阻断病毒入侵宿主细胞。这一策略为解决病毒快速突变导致的传统中和抗体失效问题提供了新思路。

研究团队设计了一种结合抗体工程、病毒学和纳米生物力学的综合方法。双特异性抗体通过柔性链接子连接靶向 S1 和 S2 亚基的单链可变片段（scFvs）或单域抗体（VHHs），形成“分子胶”以增强 S1-S2 界面的机械稳定性。验证流程包括三个步骤：首先通过流式细胞术筛选具有跨变异结合能力的 scFvs/VHHs；随后利用假病毒中和实验评估双特异性抗体的中和效果；最后通过单分子磁镊技术定量测量抗体对 S1-S2 解离所需力学阈值的提升。

研究团队从 55 个 S1 结合单元和 46 个 S2 结合单元中筛选出对野生型（WT）和奥密克戎 BA.1 变异株均具有高结合力的候选单元（如 S1 靶向的 N-612-041、S2 靶向的 R121-3F1）。通过流式细胞术热图分析结合强度后，将优选单元构

建为双特异性抗体。假病毒中和实验显示，双特异性抗体（如 N-612-041-R121-3F1）对 WT、BA.1 和 XBB 变异株均表现出显著中和效果（相对感染效率分别为 0.14、0.28、0.18），优于同型二聚体对照抗体。这表明 S1 与 S2 靶向单元的协同作用能有效阻断不同变异株的入侵。

单分子磁镊实验直接量化了双特异性抗体对刺突蛋白力学稳定性的影响。未加抗体时，WT、BA.1 和 XBB 刺突蛋白的 S1-S2 解离中位力分别为 9.4 pN、3.5 pN 和 2.7 pN；而加入 N-612-041-R121-3F1 后，解离力显著提升至 15.5 pN、14.9 pN 和 14.4 pN。通过贝尔模型分析发现，该双特异性抗体能降低力依赖性解离速率，并减少过渡态位移，表明其通过提高能垒抑制了解离过程。同型二聚体抗体则无此效果，证明机械稳定性的提升依赖于双靶点协同作用。

研究团队进一步优化了双特异性抗体的链接子设计。当使用缩短的 5 氨基酸柔性链接子或刚性链接子时，抗体无法有效稳定 S1-S2 界面；而 20 氨基酸的过长链接子则导致双步骤解离，降低锁定效率。分子动力学模拟显示，10 氨基酸柔性链接子能完美桥接 S1 与 S2 靶向单元之间的 56 Å 距离，形成稳定复合物。这表明链接子的长度与柔性是实现机械锁定的关键参数。

该研究首次将机械生物学原理应用于抗体设计，通过增

强刺突蛋白的力学稳定性而非直接竞争受体结合，为广谱抗病毒药物开发提供了新范式。双特异性抗体的“机械锁定”机制对多种变异株有效，且靶向的 S1-S2 界面在冠状病毒中较为保守，有望应对未来突变风险。然而，该研究仍存在局限性：缺乏高分辨率结构数据精确解析表位；未在体内验证抗病毒效果；且动力学分析依赖贝尔模型，未能完全涵盖低力区的多路径解离过程。未来可探索与 RBD 靶向抗体的联用策略，或将该框架扩展至其他力激活包膜病毒的研究中。

资料来源：<https://doi.org/10.1002/sml.202505582>



2.14 中美学者合作揭示蝙蝠来源的 HKU25 类 MERS 冠状病毒使用 ACE2 作为入侵受体

2025 年 10 月 30 日，武汉大学严欢团队联合华盛顿大学 David Veesler 团队在 *Nature Microbiology* 发表题为“HKU25 clade MERS-related coronaviruses use ACE2 as a functional receptor”的研究论文，系统阐明了 HKU25 分支中东呼吸综合征相关冠状病毒（MERSr-CoV）通过血管紧张素转化酶 2

(ACE2)而非传统认知的二肽基肽酶 4 (DPP4) 介导细胞入侵。该研究结合冷冻电镜结构解析、病毒入侵实验与多物种 ACE2 库筛选,首次证实 ACE2 在 HKU25 分支病毒中的功能性受体地位,并揭示其与人类 ACE2 的预适应性及潜在跨种传播风险。

研究团队首先对全球公开的 1117 条 MERSr-CoV 刺突蛋白序列进行系统发育分析,筛选出 152 条非冗余序列,发现 HKU25 分支病毒在受体结合域 (RBD) 水平与已知的 ACE2 使用者 HKU5 病毒高度同源,而与 DPP4 使用者 MERS-CoV 及 HKU4 病毒显著不同。尽管 HKU25 分支病毒在基因组层面与 DPP4 使用者 BtCoV-422 等株亲缘较近,但其 RBD 插入/缺失 (indel) 特征与 HKU5 一致,提示可能通过重组获得 ACE2 识别能力。

为验证该假设,研究团队构建了 11 株代表性 HKU25 分支病毒的 RBD-人 IgG Fc 融合蛋白,并测试其与 113 种来自 59 种蝙蝠及 54 种非蝙蝠哺乳动物的 ACE2 同源蛋白的结合能力。结果显示, HsItaly2011、VsCoV-a7、EjCoV-3 等 8 株病毒可高效结合并借助多种蝙蝠、啮齿类及偶蹄类 ACE2 同源蛋白介导 VSV 假病毒入侵,其中 EjCoV-3 甚至能低效利用人类 ACE2,提示其已具备初步的跨种传播潜力。相反, VmSL2020、VsCoV-1 及 PaGB01 等 3 株病毒未检测到 ACE2

结合，表明该分支内部存在受体使用差异。

冷冻电镜结构解析进一步揭示，HsItaly2011 与 VsCoV-a7 的 RBD 分别与大鼠及棕蝠 ACE2 结合时，整体构象与 HKU5-ACE2 复合物高度相似，但相互作用界面显著重塑。关键差异包括：N90 位糖基化在 HKU25 病毒中被 F482 或 Y514 容纳，而人类 ACE2 的 D90 导致空间冲突；Q325、E329 等残基的多态性直接影响结合亲和力。通过构建人 ACE2 嵌合体与点突变体，研究人员发现将 1 - 100 位或 301 - 400 位区段替换为棕蝠或大鼠序列，可显著恢复 HKU25 病毒 RBD 的结合能力；而单纯引入 K26T/D30E 或 Q325P/E329R/N330D 等突变，即可使人类 ACE2 支持低水平病毒入侵，表明少数氨基酸替换即可突破种属屏障。

在病毒学功能层面，HKU25 分支病毒刺突蛋白缺乏 MERS-CoV 典型的 furin 裂解位点，其介导的细胞融合需外源胰酶或组织蛋白酶激活。复制型 VSV- Δ G 假病毒系统证实，HKU25-305、EjCoV-3 等株在表达棕蝠或大鼠 ACE2 的 Caco-2 细胞中可高效扩增，而 EjCoV-3 在表达人类 ACE2 的细胞中亦可低水平复制。广谱冠状病毒抑制剂 EK1C4 脂肽、S2 茎区抗体 S2P6 及 76E1，以及人源化 ACE2 阻断抗体 h11B11 均能有效抑制 HKU25 病毒入侵，提示现有干预手段仍具应用潜力。

综上，该研究首次明确 HKU25 分支 MERs-CoV 以 ACE2 为功能性受体，揭示了其与 HKU5 病毒在受体识别上的趋同进化，强调了 ACE2 在 *Merbecovirus* 亚属中的广泛适用性。EjCoV-3 等株对人类 ACE2 的预适应性及广谱 ACE2 同源蛋白识别能力，提示该分支病毒具备跨种传播与溢出风险。研究呼吁加强对欧亚大陆蝙蝠携带 HKU25 分支病毒的主动监测，评估其人群感染潜力，并提前布局广谱疫苗与抗病毒策略，以应对可能的新发冠状病毒威胁。

资料来源：<https://www.nature.com/articles/s41564-025-02152-y>



2.15 中美学者合作开展针对流感 H3N2 神经氨酸酶的抗体向 H5N1 神经氨酸酶交叉反应性的进化研究

2025 年 10 月 17 日，中国香港中文大学 Chris K.P. Mok 团队联合伊利诺伊大学厄巴纳-香槟分校 Nicholas C. Wu 团队在 *Cell Host & Microbe* 发表题为“Evolution of antibody cross-reactivity to influenza H5N1 neuraminidase from an N2-specific germline”的研究论文。该研究首次揭示，人类通过季节性

H3N2 病毒感染诱导产生的抗体 HB420，能够通过体细胞高频突变获得对高致病性禽流感 H5N1 病毒神经氨酸酶（NA）的交叉反应性，为理解抗体广度演化机制及开发广谱流感疫苗提供了关键分子基础。

研究团队首先从 245 名健康供体的外周血单核细胞中构建噬菌体展示抗体库，并筛选出一株名为 HB420 的 IgG 型抗体。该抗体由 *IGHV1-69* 和 *IGLV2-14* 基因编码，能够识别 H3N2 和 H5N1 两种亚型的 NA 蛋白。尽管 HB420 对 H3N2 的亲和力更高，其抑制活性在体外对 H3N2 病毒表现出强效中和能力，而对 H5N1 病毒则活性较弱，但在体内实验中，HB420 对两种病毒均能提供显著保护，提示其体内保护机制可能不仅依赖于中和活性。

通过冷冻电镜技术解析 HB420 Fab 与 Mos99（H3N2）NA 的复合物结构，发现 HB420 的 CDR H3 环直接插入 NA 活性位点，其顶端的 V_H D100a 残基通过静电相互作用与 NA 的 R118、R292、R371 结合，并借骨架酰胺基与 D151 形成氢键，模拟了唾液酸与 NA 的结合模式。这一单一天冬氨酸介导的受体模拟机制，与已知的 DR/RD 二肽基序抗体类似，但 HB420 仅依赖单个酸性残基实现相似功能。比较结构分析显示，HB420 与群 2 NA 的结合角度和 CDR 构象不同于其他活性位点抗体，其重链贡献了主要结合界面，而轻链作用

较小。

种系回退实验表明，HB420 的原始种系仅能结合 H3N2 NA，无法识别 H5N1 NA。体细胞高频突变（SHM）在其重链 CDR H1（V_H F34I）和 CDR H2（V_H P57A）的引入，显著增强了对 H5N1 NA 的亲合力，其中 V_H F34I 突变通过改变蛋白核心堆积间接调节 CDR 构象，而 V_H P57A 则刚性化 CDR H2，优化结合熵变。这些非表位接触残基的突变，使 HB420 从专一性种系抗体转化为跨群反应性抗体。

动物实验显示，HB420 在 5 mg/kg 剂量下对 H3N2 病毒（PR8-Mos99 NA 重组病毒及野生型 Pan99 株）攻毒模型均提供完全保护（预防与治疗组存活率 100%），肺病毒滴度降低超过 2 个对数单位。对 H5N1 病毒（PR8-Tx24 NA 重组病毒），10 mg/kg HB420 可提供部分预防保护（存活率 40%），肺病毒滴度下降 1~2 个对数单位，且保护作用完全依赖 Fc 效应功能——LALA-PG 突变体失效，而 ADCC 报告实验证实 HB420 能有效激活 NK 细胞杀伤活性。

综上所述，该研究揭示了抗体通过靶向 NA 保守活性位点，经体细胞突变从窄谱种系演化出跨亚型反应性的分子路径，为设计诱导广谱 NA 抗体的疫苗策略提供了新思路。然而，HB420 对 H5N1 的中和活性较弱，其保护主要依赖 Fc 功能；且目前缺乏人类自然感染诱导的同类抗体数据，需进一

步验证该机制在人群中的普适性。

资料来源：<https://doi.org/10.1016/j.chom.2025.09.015>



2.16 美国学者发现从人体内分离的单克隆抗体有望预防新兴 H5Nx 流感病毒

2025 年 10 月 14 日，美国国立卫生研究院国家过敏与传染病研究所 Sarah F. Andrews 团队在 *Nature Microbiology* 发表题为“Cross-neutralizing and potent human monoclonal antibodies against historical and emerging H5Nx influenza viruses”的研究论文。该研究从 15 年前接种过 H5N1 单价疫苗的个体中分离并鉴定出多株广谱中和性单克隆抗体（mAbs），这些抗体可高效中和包括当前流行的 2.3.4.4b 分支在内的多种 H5Nx 病毒，并在动物模型中展现出优于 HA 茎部靶向抗体的保护效果，为应对 H5N1 大流行威胁提供了潜在的生物治疗手段。

研究团队基于 2010 年一项 H5N1 疫苗临床试验（VRC310）的样本，采集了接种者加强免疫后 2 周和 6 个月的外周血单个核细胞（PBMCs），通过单细胞分选技术筛

选出结合 H5 HA 头部区域（排除茎部）的记忆 B 细胞，并利用快速抗体表达系统（RATP-Ig）从 501 株抗体中筛选出 135 株具有中和活性的单克隆抗体。进一步分析发现，这些抗体主要识别 HA 头部三个保守表位区域：受体结合位点（RBS）、上侧位点和下侧位点，其中多个抗体展现出跨分支、跨亚型的广谱中和能力。

在功能验证方面，研究鉴定出五株最具广谱性和中和效力的抗体（310-12D03、310-1H02、310-7D11、326-289.74、326-366.26），它们均能有效中和包括当前流行的 2.3.4.4b 分支（如 A/Texas/37/2024）在内的多个 H5Nx 病毒株，其 IC₈₀ 值普遍低于 0.02 μg/ml，显著优于已知的 HA 茎部靶向抗体 MEDI8852。在小鼠攻毒实验中，这些抗体在低至 0.3 mg/kg 剂量下即可提供显著保护，其中 310-12D03 和 310-7D11 在 0.6 mg/kg 剂量下可实现 80% 以上的生存率，且体重下降幅度显著低于对照组。

结构生物学分析显示，这五株抗体分别靶向 HA 头部的不同保守区域：310-12D03 和 310-1H02 均结合于 RBS 区域，但结合角度和接触残基不同；310-7D11 则结合于 RBS 邻近的上侧位点，其轻链主要由 IGKV2D-28 基因编码，显示出轻链在表位识别中的关键作用；326-289.74 和 326-366.26 则识别下侧位点，尽管结合方向不同，但均能覆盖 HA 的关键保

守区域。通过深度突变扫描（DMS）和病毒逃逸实验，研究发现这些抗体识别的表位在 H5Nx 病毒中高度保守，且部分抗体即使面对病毒获得哺乳动物适应性突变（如 Q226L）后仍保持中和活性。

此外，研究还评估了抗体组合的抗病毒潜力。结果显示，310-7D11 与 310-12D03 联合使用在病毒逃逸压力下难以诱导中和抗性突变，且在动物模型中提供 90% 的保护率，显著优于单药使用。这一结果提示，联合使用靶向不同表位的抗体不仅可增强抗病毒效力，还可有效降低病毒逃逸风险。

综上所述，该研究从人类疫苗接种者中成功分离出多株高效、广谱、靶向 HA 头部的 H5Nx 中和抗体，系统解析了其识别表位、结构基础和抗病毒机制，并验证了其在动物模型中的保护效果。这些抗体不仅具有直接应用于 H5N1 疫情应对的潜力，也为未来结构导向疫苗设计提供了重要靶点。研究强调，面对 H5N1 病毒持续演化及其跨物种传播的威胁，广谱中和抗体可作为疫苗之外的重要补充手段，为高风险人群提供快速、有效的免疫保护。

资料来源：<https://www.nature.com/articles/s41564-025-02137-x>



2.17 意大利学者设计新型流感预警系统 FluWarning，提前捕捉跨物种传播风险

2025 年 10 月 24 日，米兰理工大学 Anna Bernasconi 团队在 *Science Advances* 发表题为“Lightweight multiscale early warning system for influenza A spillovers”的研究论文，介绍了一种名为 FluWarning 的轻量级、多尺度早期预警系统，用于识别甲型流感病毒 (IAV) 的跨物种传播事件。该系统基于病毒基因组中的密码子使用偏好和二核苷酸频率进行异常检测，可在病毒序列数量有限的情况下，及时发现具有流行病学意义的新型病毒变异株。

FluWarning 的核心算法为“stray”，一种适用于高维数据的异常检测方法。该方法将每条病毒序列编码为一个 75 维的特征向量，包括 59 个密码子的相对同义密码子使用频率 (RSCU) 和 16 种二核苷酸频率。通过对滑动窗口内的序列进行聚类分析，stray 能够识别出与背景序列差异显著的新型序列，并发出“警告”。当某一时间段内异常序列数量显著增加时，系统将进一步发出“超级警告”，提示可能出现新的病毒谱系或溢出事件。

为验证 FluWarning 的有效性，研究团队将其应用于两个具有代表性的数据集：2008 - 2009 年 H1N1 流感大流行期间

的北美病毒序列，以及 2019 - 2025 年间北美 H5N1 病毒序列。在 H1N1 数据中，FluWarning 成功识别出 2009 年 3 月中旬首次出现的 pdm09 毒株，并在其成为主导毒株前发出预警，准确再现了该毒株的地理传播路径。在 H5N1 数据中，系统识别出两个近期引发美国奶牛疫情的高致病性毒株基因型：B3.13 和 D1.1。其中，B3.13 自 2024 年 3 月起在德州奶牛中首次出现，随后迅速扩散至多个州，成为主导毒株；而 D1.1 则在 2025 年初于内华达州被检测到，尽管传播范围有限，但仍被 FluWarning 及时识别。

研究团队进一步分析了 H5N1 病毒八个基因组片段的异常信号，发现 HA（血凝素）片段在识别新毒株方面表现最佳，具有警告数量少、信号清晰、解释性强等优势。NA（神经氨酸酶）和 NP（核蛋白）片段也表现出一定的预警能力，但非结构蛋白片段（如 PB1、PB2、PA、NS1）和 M1 片段则因警告数量多、涉及的基因型繁杂，不适合单独用于早期预警。此外，他们利用 HaploCoV 软件对 H5N1 的 HA 序列进行聚类分析，识别出 10 个主要变异簇，其中 B3.13 相关序列集中在 HA.N1、HA.N2 和 HA.N10 三个簇中。进一步分析发现，B3.13 毒株携带两个关键氨基酸突变：S336N 和 D104G，前者与病毒在奶牛中的适应性增强有关，后者则与免疫逃逸能力增强相关。这些突变的发现为理解病毒在奶牛中的传播

机制提供了重要线索。

综上所述，FluWarning 是一种高效、轻量级、可扩展的流感病毒早期预警工具，能够在病毒序列数据有限的情况下，及时识别具有潜在流行风险的新型毒株。该系统不仅适用于全球范围的流感病毒监测，也可为区域性实验室和公共卫生机构提供实时、可视化的预警支持。未来，随着数据积累和模型优化，FluWarning 有望成为流感病毒基因组监测网络的重要组成部分，为人类应对未来可能的流感大流行提供技术支撑。

资料来源：<https://doi.org/10.1126/sciadv.adz7312>



2.18 国家传染病医学中心团队探究大剂量利福霉素治疗结核病的疗效和安全性

2025 年 10 月 5 日，国家传染病医学中心/复旦大学附属华山医院感染科李杨团队在 *BMJ Open* 发表题为“Comparative efficacy and safety of high-dose rifamycin regimens for tuberculosis treatment: a Bayesian network meta-

analysis”的研究论文，系统评估了大剂量利福霉素类药物在肺结核治疗中的疗效与安全性。

研究团队系统检索 PubMed、Web of Science、Cochrane Library 和 Embase 4 个数据库。采用贝叶斯网状 Meta 分析比较高剂量利福霉素方案（包括利福平 15~30 毫克/千克，利福喷丁 7.5~20 毫克/千克）和标准治疗方案在治疗敏感肺结核病的有效性和安全性。纳入标准：（1）提供干预性研究的原始数据；（2）研究对象为药物敏感性肺结核患者，比较标准剂量利福平与高剂量利福霉素方案的疗效或安全性；（3）报告以下至少一项结果，即痰培养转阴、治疗成功（即治愈、完成治疗）、复发、严重不良事件发生率、3 级或以上不良事件，或 3 级及以上药物不良反应；（4）以完整论文形式发表。

通过对不同数据库的全面系统检索，在标题和摘要筛选阶段共识别出 15766 项研究。经过初步筛选，最终有 534 篇文章被纳入全文评估，其中 15 篇符合纳入标准，被纳入本研究，所有研究均为随机对照试验，其中 14 项（93.3%）为低偏倚风险。在所有纳入的试验中，总计 6456 名患者，加权平均年龄和 BMI 分别为 32 岁和 18.8 kg/m²。

利福喷丁 20mg/kg 方案在 8 周固体培养转阴率方面显著优于标准剂量利福平，在 8 周液体培养结果中也观察到了类

似的趋势。任何两个高剂量方案在 8 周固体培养转阴率和复发风险方面均无显著差异。SUCRA 评分也提示利福喷丁 20mg/kg 最有可能是 8 周固体培养杀菌活性最强的方案。

所有方案严重不良事件的发生率之间没有显著差异。利福喷丁 15mg/kg 方案在严重不良事件发生率方面表现出最佳安全性特征，SUCRA 评分排序位居首位。所有高剂量利福霉素方案在严重不良事件、 ≥ 3 级不良事件、 ≥ 3 级药物不良反应等主要安全性指标方面，与标准剂量利福平相比均无统计学显著差异。

综上所述，该研究通过高质量的网络荟萃分析表明，利福喷丁 20 mg/kg 方案在提高药物敏感性肺结核患者早期痰培养转阴率方面具有最佳疗效，且整体安全性良好，未显著增加严重不良事件发生风险。该结果为临床医生在选择高剂量利福霉素治疗方案时提供了重要的循证支持，同时也提示未来需进一步开展多中心、长期随访的研究，以验证高剂量方案在真实世界中的疗效与安全性，并评估其在不同人群中的适应性和公共卫生实施的可行性。

资料来源：<https://bmjopen.bmj.com/content/15/10/e097912>



2.19 美国学者揭示 AS03 佐剂嵌合 HA 疫苗于非人灵长类体内建立长效茎部特异性免疫记忆的机制

2025 年 10 月 15 日，埃默里大学医学院 Rama R. Amara 团队在 *Nature Immunology* 发表题为“*Influenza vaccine based on AS03-adjuvanted chimeric HA induces long-lived stalk-specific plasma cells in bone marrow and lymph nodes of nonhuman primates*”的研究论文。该研究旨在探讨基于 AS03 佐剂的嵌合血凝素（chimeric hemagglutinin, cHA）流感疫苗在非人灵长类动物（NHPs）中诱导的体液免疫的持久性，并评估其在提供长期保护方面的潜力。

研究团队将 NHPs 分为两组，首先给予两剂季节性四价流感疫苗（QIV），随后分别接种 cH8/1N1 和 cH5/1N1 两种嵌合 HA 疫苗，其中一组在接种 cHA 疫苗时加入 AS03 佐剂。研究团队持续监测血清抗体水平和骨髓及淋巴结中长期存活的浆细胞（LLPCs）长达近两年。结果显示，cHA 疫苗能够诱导针对 HA 茎部的特异性抗体反应，而加入 AS03 佐剂则显著增强了体液免疫的强度和持久性，通过建立骨髓和淋巴结中的 LLPCs 实现长期免疫保护。此外，被动转移接种 NHPs 的血清能够有效保护小鼠免受异源甲型流感病毒株的攻击，进一步验证了该疫苗策略在提供广泛保护方面的潜力。

当前流感疫苗面临的主要挑战包括病毒抗原变异导致的免疫逃逸以及人体免疫反应的衰减。为应对这些问题，研究人员采用了基于保守 HA 茎部的嵌合 HA 疫苗策略，旨在诱导更广泛和持久的免疫反应。HA 是流感病毒表面最主要的糖蛋白，其头部结构域高度可变，而茎部结构域相对保守。因此，针对 HA 茎部的抗体被认为具有更广谱的保护作用，是开发通用流感疫苗的重要靶点。

研究团队发现，尽管季节性 QIV 能够诱导一定的抗体反应，但其未能有效诱导 HA 茎部特异性抗体反应，也未能在骨髓中检测到 LLPCs。相比之下，AS03 佐剂的加入显著增强了 cHA 疫苗诱导的抗体反应，不仅在血清中维持了高水平的茎部特异性抗体，还在骨髓和淋巴结中建立了持久的 LLPCs。这些 LLPCs 与血清抗体水平呈显著正相关，表明其在维持长期免疫中的关键作用。

此外，研究人员还对 AS03 佐剂诱导的免疫机制进行了深入探讨。结果显示，AS03 佐剂能够显著增强淋巴结中的生发中心 B 细胞反应，并诱导多种先天免疫细胞亚群的变化，包括单核细胞和树突状细胞。转录组分析发现，AS03 佐剂接种后早期显著上调了与干扰素 (IFN) 反应、炎症反应以及 IL-6-JAK2-STAT3 信号通路相关的基因表达，提示其在促进 B 细胞分化和浆细胞存活中的重要作用。

综上所述，该研究强调了 AS03 佐剂在增强流感疫苗诱导的长期免疫反应中的关键作用，揭示了其通过诱导骨髓和淋巴结中长期存活的浆细胞，维持高水平抗体反应的免疫机制。这一发现为未来开发通用流感疫苗提供了重要的理论依据和实验支持。

资料来源：<https://www.nature.com/articles/s41590-025-02309-1>



2.20 中国学者在猴痘疫苗研发中再获进展

2025 年 10 月 12 日，山西农业大学刘志达团队联合中国科学院微生物研究所高福团队在 *Cell Reports* 发表题为“CircRNA vaccine encoding a chimeric immunogen of B6 and M1 demonstrates robust immune responses against MPXV”的研究论文。该研究针对当前全球关注的猴痘病毒（MPXV）疫情，开发了一种基于环状 RNA (circRNA) 的新型疫苗策略。该疫苗通过编码由 MPXV 两个关键抗原 B6 和 M1 串联形成的嵌合免疫原 (B6M1)，旨在诱导强效的体液和细胞免疫反应，从而实现对猴痘病毒感染的有效预防。

研究团队首先筛选了 MPXV 中四种主要抗原 (B6、M1、

A35、A29)，并分别制备了编码这些抗原的单体 circRNA 疫苗。动物实验结果显示，CircRNA^{B6} 和 CircRNA^{M1} 能够诱导高水平的特异性抗体，并在小鼠模型中对致死剂量的牛痘病毒(VACV)攻击提供显著保护，保护率分别为 87.5%和 50%。相比之下，A35 和 A29 的免疫原性较弱，未能提供有效保护。基于此，研究确定 B6 和 M1 为最具潜力的疫苗候选抗原。

为进一步提升疫苗的免疫效果，研究人员设计并合成了两种嵌合抗原形式：B6M1 和 M1B6，并通过结构预测和表面等离子共振 (SPR) 实验验证了其抗原表位的保留情况。结果显示，尽管融合后的抗原与特异性单抗的结合亲和力略有下降，但仍保持在纳摩尔级别，表明其关键中和表位未受明显影响。进一步的表达分析发现，CircRNA^{B6M1} 的蛋白表达水平显著高于 CircRNA^{M1B6}，因此被选为后续疫苗开发的主要候选。

在免疫评价实验中，CircRNA^{B6M1} 疫苗在小鼠中诱导了强烈的 B6 和 M1 特异性抗体反应，其水平与单价疫苗联合使用相当，且显著高于传统 VACV 活疫苗。此外，该疫苗还诱导了高水平的中和抗体，尤其在 MPXV 中和实验中表现出优于 VACV 疫苗的活性。在细胞免疫方面，CircRNA^{B6M1} 疫苗亦能有效激活 B6 和 M1 特异性的 T 细胞反应，分泌 IFN- γ 、IL-2 和 IL-4 等关键细胞因子，显示出良好的细胞免疫诱

导能力。

在保护效力实验中，**CircRNA^{B6M1}** 疫苗在小鼠模型中对 **VACV** 致死攻击表现出完全的保护效果。无论是低剂量（ 2×10^5 PFU）还是高剂量（ 1×10^6 PFU）攻击，接种 **CircRNA^{B6M1}** 的小鼠均未出现明显体重下降，生存率达 100%。相比之下，传统 **VACV** 疫苗仅提供部分保护，且在高剂量攻击下生存率仅为 50%。此外，安全性评估结果显示，**CircRNA^{B6M1}** 疫苗未引起小鼠体重异常变化，主要脏器功能指标正常，组织病理学检查未发现明显毒性反应，表明其具有良好的安全性。

综上所述，该研究成功开发了一种基于 **circRNA** 平台、编码 **B6M1** 嵌合抗原的新型猴痘疫苗候选物。该疫苗不仅在免疫原性、保护效力和安全性方面表现出色，还具备制备工艺简单、稳定性高、成本低等优势，为猴痘及其他正痘病毒疫苗的研发提供了新的思路和技术路径。未来，该疫苗有望进一步在非人灵长类动物模型中验证其免疫效果，并推进至临床前和临床研究阶段。

资料来源：<https://doi.org/10.1016/j.celrep.2025.116432>



2.21 中国学者设计一种基于已上市疫苗颗粒的“即插即用”式联合疫苗平台

2025年10月24日,厦门大学夏宁邵/李少伟/顾颖团队在 *Nature Biomedical Engineering* 发表题为“Nanobody-based combination vaccine using licensed protein nanoparticles protects animals against respiratory and viral infections”的研究论文。该研究提出了一种基于单域抗体(nanobody)的非共价“即插即用”疫苗平台,通过将多种病毒抗原融合至已上市戊型肝炎疫苗(Hecolin)的病毒样颗粒(VLP)表面,成功构建出可同时针对 SARS-CoV-2、流感病毒、呼吸道合胞病毒(RSV)及戊型肝炎病毒(HEV)的组合疫苗候选物,并在小鼠、仓鼠及非人灵长类动物中验证了其优异的免疫原性与保护效力,为下一代多联疫苗的开发提供了高效、可扩展的新策略。

为突破传统多联疫苗在抗原兼容性、免疫平衡与制备复杂性方面的瓶颈,研究团队首先对免疫羊驼进行噬菌体展示筛选,获得一株特异性结合 Hecolin 表面 p239 颗粒的非免疫显性位点的纳米抗体 P1-5B。该抗体在晶体结构中显示其结合位点位于 p239 二聚体之间的凹陷区域,远离已知的免疫优势表位,从而在不破坏原有免疫原性的前提下,实现对外源抗原的稳定展示。研究团队将 P1-5B 与多种病毒抗原(包

括 SARS-CoV-2 的多个变异株 RBD、流感 HA 头部区域及 RSV preF 蛋白)融合,构建出三种组合疫苗候选物:p239:NB-5R (5 种 RBD)、p239:NB-6R (6 种 RBD)及 p239:NB-RHF (6 种 RBD+4 种流感 HA+1 种 RSV preF),并通过尺寸排阻色谱、负染电镜及多角度光散射等技术证实其形成粒径均一、结构稳定、抗原展示密度高达 60 拷贝的病毒样颗粒。

在免疫机制层面,研究团队通过体外树突状细胞与巨噬细胞摄取实验发现,p239:NB 颗粒疫苗相较于可溶性抗原单体,在抗原提呈效率、淋巴结靶向性及生发中心反应强度方面均显著增强,且可诱导更高比例的 RBD 特异性 B 细胞与记忆 B 细胞,提示其通过多价展示与颗粒效应协同激活体液免疫应答。进一步的小鼠免疫实验显示,p239:NB-5R 疫苗在低至 0.1 μg 剂量下仍能诱导出比可溶性抗原高 3 个数量级的结合与中和抗体滴度,并对包括 Alpha、Beta、Delta、BA.2 等在内的多种 SARS-CoV-2 变异株表现出广谱中和能力,其交叉保护效果优于同源的 p239:NB-D614G 颗粒及 SpyTag/SpyCatcher 共价系统构建的铁蛋白颗粒疫苗。此外,p239:NB-5R 在保持对 HEV 原有免疫原性的同时,未受预存抗 p239 抗体影响,显示出良好的免疫兼容性。

在仓鼠攻毒模型中,p239:NB-6R 疫苗在应对 Omicron BA.5 变异株挑战时展现出 100%保护率,显著降低鼻甲、气

管及肺组织的病毒载量，并有效缓解肺部病理损伤，其保护效果明显优于同源 D614G 展示颗粒及可溶性抗原组。与此同时，四联疫苗候选物 p239:NB-RHF 在小鼠中诱导出针对 SARS-CoV-2、流感及 RSV 的高水平中和抗体，并在 T 细胞层面激发显著的 IFN- γ 与 IL-2 应答；在非人灵长类动物中，该疫苗对 HEV 基因型 1 与 3 的感染分别实现 67% 与 100% 的保护率，肝酶 ALT 升高与病毒排出均显著减少，且未观察到明显毒副反应，显示出良好的安全性与免疫耐受性。

综上所述，该研究构建了一种基于已上市疫苗颗粒与纳米抗体非共价结合的模块化疫苗平台，具备制备简便、结构稳定、免疫增强效果显著、抗原展示灵活等优势，不仅可实现对多种呼吸道病毒及肝炎病毒的联合防护，还可通过替换纳米抗体融合抗原快速响应新发变异株或地区流行毒株，具有极高的转化潜力与公共卫生应用价值。

资料来源：<https://www.nature.com/articles/s41551-025-01529-y>



2.22 美国学者基于链置换机制优化 Cas13 活性与错配识别能力

2025 年 10 月 23 日，普林斯顿大学 Cameron Myhrvold 团队在 *Nature Biotechnology* 发表题为“RNA structure modulates Cas13 activity and enables mismatch detection”的研究论文，系统探讨了 RNA 二级结构如何影响 CRISPR-Cas13 系统的活性，并提出通过链置换机制增强 Cas13 对错配识别能力的新策略。该研究不仅揭示了 Cas13 识别结构化 RNA 靶标的分子机制，还开发出一种名为“遮蔽型 Cas13”（occluded Cas13）的改良系统，可显著提升单核苷酸变异检测的灵敏度与特异性，为 RNA 病毒变异监测和肿瘤突变筛查提供了强有力的技术支撑。

研究团队首先指出，尽管 Cas13 在体外实验中无法有效识别双链 RNA，但在细胞内环境中却能靶向高度结构化的 RNA，这一现象背后的机制尚不明确。为系统评估 RNA 结构对 Cas13 活性的影响，研究团队设计了一系列具有不同结构复杂度的单链 RNA 靶标，并通过引入 RNA 或 DNA 寡核苷酸“遮蔽链”（occluders）模拟靶标区域的二级结构。实验结果显示，随着靶标区域结构复杂度的增加，Cas13 的切割活性显著下降，且该效应在多个 Cas13 亚型（如 LwaCas13a、

LbuCas13a、RfxCas13d) 中均普遍存在, 表明 RNA 结构对 Cas13 活性的抑制具有广泛性和保守性。

进一步分析发现, RNA 结构对 Cas13 活性的影响可通过链置换模型进行定量解释。该模型认为, Cas13 的 crRNA 需首先通过“立足点”(toehold) 区域与靶标 RNA 部分结合, 随后通过一维随机游走过程逐步置换遮蔽链, 才能完成全长杂交并激活 Cas13。若在此过程中 Cas13 提前解离, 则无法完成激活。因此, 靶标区域的结构越复杂, 链置换所需时间越长, Cas13 激活的概率越低。该模型成功预测了不同长度和位置的遮蔽链对 Cas13 活性的影响, 尤其揭示了遮蔽链位于 protospacer 3'端时的非对称抑制效应, 提示该区域可能通过变构机制影响 Cas13 构象, 从而抑制其活性。

基于上述机制, 研究团队提出通过引入与 crRNA 部分互补的 DNA 遮蔽链 (crRNA occluders) 构建“遮蔽型 Cas13”系统, 以增强其对靶标序列的识别特异性。实验结果显示, 该系统可将 Cas13 对单核苷酸错配的识别能力提高约 50 倍, 在低至 0.4% 的等位基因频率下仍能准确检测靶标序列, 显著优于传统未遮蔽系统。此外, 遮蔽型 Cas13 在不同靶标序列、不同突变类型和不同突变位置下均表现出高度一致的特异性, 表明其具有良好的通用性和鲁棒性。

在应用层面, 研究人员将遮蔽型 Cas13 系统整合至

SHERLOCK 平台，成功实现了对 SARS-CoV-2 Delta 与 Omicron 变异株、禽流感病毒 PB2-E627K 哺乳动物适应性突变、流感病毒奥司他韦耐药突变 NA-H275Y，以及 KRAS 基因第 12 密码子多种肿瘤相关突变的精准检测。在临床样本测试中，该系统在 COVID-19、季节性流感、H5N1 禽流感等病毒变异检测中展现出 100% 的特异性与 95% 以上的灵敏度，且无需复杂设备即可实现可视化读数，具备在资源有限地区广泛部署的潜力。

综上所述，该研究不仅从机制上阐明了 RNA 结构如何通过链置换过程调控 Cas13 活性，还开发出简便、低成本、高特异性的遮蔽型 Cas13 检测系统，极大拓展了 CRISPR 在 RNA 诊断领域的应用边界。该策略可与现有 crRNA 设计工具兼容，适用于多种 Cas13 亚型，未来有望广泛应用于病毒变异监测、肿瘤早筛、个体化治疗选择等多个精准医学场景。

资料来源：<https://www.nature.com/articles/s41587-025-02868-6>



2.23 美国学者解析 IFIT2-IFIT3 复合物识别病毒 mRNA 短 5'非翻译区介导翻译抑制的机制

2025 年 10 月 15 日，加利福尼亚大学 Matthew D. Daugherty 团队在 *Nature Microbiology* 发表题为“The IFIT2-IFIT3 antiviral complex targets short 5' untranslated regions on viral mRNAs for translation inhibition”的研究论文，系统揭示了干扰素诱导蛋白 IFIT2 与 IFIT3 形成的复合物如何通过识别病毒 mRNA 的短 5'非翻译区（5' UTR）来介导翻译抑制，从而发挥广谱抗病毒作用的分子机制。该研究结合冷冻电镜结构解析、病毒学实验和高通量 RNA 结合分析，首次明确了 IFIT2-IFIT3 复合物的结构基础及其在天然免疫中的关键功能，为理解宿主如何通过识别病毒 RNA 特征来限制病毒感染提供了新的视角。

研究团队首先通过体外病毒感染实验发现，IFIT2 与 IFIT3 必须协同作用才能有效抑制水泡性口炎病毒（VSV）等 RNA 病毒的复制。单独表达 IFIT2 或 IFIT3 对病毒复制无明显影响，而两者同时表达则可显著降低病毒滴度，并抑制病毒蛋白的表达。这一结果表明，IFIT2 与 IFIT3 在抗病毒过程中具有协同作用，且其作用靶点可能位于病毒感染的早期阶段。进一步实验表明，IFIT2 与 IFIT3 形成的复合物在病毒感

染早期即可发挥作用，阻止病毒蛋白的积累，从而阻断病毒生命周期的推进。

为了揭示 IFIT2-IFIT3 复合物的结构基础，研究人员利用冷冻电镜技术解析了小鼠 IFIT2 与 IFIT3 形成的异源二聚体复合物结构，分辨率达到 3.2 Å。结构显示，IFIT2 与 IFIT3 通过其 α 螺旋 7 至 9 之间的结构域交换形成稳定的异源二聚体，构建出一个连续的超螺旋结构。这种结构特征不仅增强了复合物的稳定性，也形成了一个新的 RNA 结合界面，区别于 IFIT1 等单体蛋白的 RNA 识别方式。进化分析进一步表明，该结构域在啮齿类和灵长类动物中高度保守，且在 SD II 和 SD III 区域存在强烈的正选择信号，提示其在病毒-宿主共进化过程中可能受到病毒拮抗压力的影响。

在明确复合物结构的基础上，研究团队通过增强型紫外线交联免疫沉淀（eCLIP）实验发现，IFIT2-IFIT3 复合物特异性地结合在 VSV 病毒 mRNA 的 5' 端，尤其是靠近起始密码子的区域。该结合依赖于病毒 mRNA 的 5' UTR 长度。VSV 等病毒 mRNA 的 5' UTR 通常较短（10~41 个核苷酸），而宿主 mRNA 的 5' UTR 平均长度超过 200 个核苷酸。研究人员推测，IFIT2-IFIT3 可能通过识别短 5' UTR 这一病毒 mRNA 特征来区分“非己”RNA。为验证该假设，他们构建了不同长度的 5' UTR 报告基因系统，发现只有当 5' UTR 长度小于 50

个核苷酸时，IFIT2-IFIT3 才能显著抑制其翻译。进一步实验表明，VSV、狂犬病毒 (RABV)、人副流感病毒 3 型 (PIV3) 和仙台病毒 (SeV) 等具有短 5' UTR 的病毒，其 mRNA 均能被 IFIT2-IFIT3 识别并抑制翻译，而具有长 5' UTR 的柯萨奇病毒 B3 型 (CVB3) 则不受其抑制，甚至表现出一定的促进作用。

综上所述，该研究首次揭示了 IFIT2-IFIT3 复合物通过识别病毒 mRNA 短 5' UTR 这一分子特征来介导翻译抑制的机制，拓展了我们对天然免疫系统如何通过 RNA 结构特征识别病毒的理解。该机制不仅适用于多种 RNA 病毒，也提示病毒在进化过程中可能通过延长 5' UTR 长度或改变 RNA 结构来逃避 IFIT2-IFIT3 的识别。此外，研究还发现 IFIT2-IFIT3 亦可识别部分宿主短 5' UTR 的 mRNA，提示其在调控宿主基因表达方面可能亦具功能。该研究为开发新型抗病毒策略提供了理论基础，也为深入理解病毒-宿主之间的分子博弈提供了重要线索。

资料来源：<https://www.nature.com/articles/s41564-025-02138-w>



2.24 美国学者利用自组装纳米颗粒提升 mRNA 疫苗效力

2025 年 10 月 15 日，华盛顿大学 Neil P. King 团队在 *Science Translational Medicine* 发表题为“Computationally designed mRNA-launched protein nanoparticle immunogens elicit protective antibody and T cell responses in mice”的研究论文，系统阐述了一种新型疫苗策略：将计算设计的自组装蛋白纳米颗粒免疫原通过 mRNA 平台递送，以实现更高效、广谱且具保护性的免疫应答。该研究以 SARS-CoV-2 为模型，首次验证了 mRNA 疫苗编码的蛋白纳米颗粒可在体内成功分泌并自组装，诱导出显著优于传统 mRNA 疫苗的中和抗体和 CD8⁺ T 细胞反应，并在小鼠模型中提供对原始株与奥密克戎 BA.5 株的完全保护，为下一代疫苗设计提供了理论与技术基础。

mRNA 疫苗与蛋白纳米颗粒疫苗在 COVID-19 大流行中均已被临床验证安全有效，但二者免疫学优势互补：前者擅长诱导 CD8⁺ T 细胞应答并具备脂质纳米颗粒 (LNP) 佐剂效应，后者则通过多价抗原展示高效激活 B 细胞。然而，迄今尚未系统研究如何将计算设计的纳米颗粒免疫原“mRNA 化”，即通过遗传指令在宿主细胞内完成表达、分泌与组装。为此，研究团队以先前开发的 I3-01NS 六十聚体纳米颗粒骨架为支

架，将其与经深度突变扫描优化的 RBD 稳定突变体 Rpk9 融合，构建出可分泌的 Rpk9-I3-01NS 融合蛋白。体外实验显示，该构建体在人源 Expi293F 细胞中以约 30 mg/L 高效分泌，尺寸排阻色谱、动态光散射及负染电镜均证实其形成均一、抗原表位完整的二十面体纳米颗粒，且可与 hACE2 及多种 RBD 中和抗体结合，表明结构及功能完好。

在免疫原性评价中，研究人员将 mRNA-纳米颗粒疫苗与两种最佳同类疫苗对照（编码膜锚定 S-2P 的 mRNA 疫苗及分泌型 Rpk9 三聚体 mRNA 疫苗）进行头对头比较。BALB/c 小鼠两剂免疫后，mRNA-纳米颗粒组在 0.2、1、5 μg 剂量下诱导的结合抗体滴度分别高出膜锚定 S-2P 组 5~28 倍，中和抗体滴度亦显著领先；在 1 μg 剂量下，其对奥密克戎 BA.2 假病毒的中和滴度比三聚体组高 5~11 倍，显示多价展示对免疫增效的决定性作用。此外，C57BL/6 小鼠实验表明，mRNA-纳米颗粒疫苗可激发与膜锚定 S-2P mRNA 疫苗相当的肺与脾脏 CD8⁺ T 细胞应答，而佐剂蛋白纳米颗粒几乎无法诱导 CD8⁺ T 细胞，再次印证 mRNA 平台在细胞免疫上的独特优势。

保护性实验中，单次 1 μg mRNA-纳米颗粒免疫即可使小鼠在攻毒后第 2 天肺部病毒载量降至检测限以下，显著优于膜锚定 S-2P 及三聚体组；在奥密克戎 BA.5 适应株攻毒模

型中，两剂免疫同样实现完全保护，肺部炎症显著减轻，鼻甲病毒载量亦显著降低。研究人员进一步验证平台通用性，发现 Rpk9 突变可推广至 SARS-CoV-1、BtKY72、RmYN02 等不同进化支系沙贝病毒 RBD，均可与 I3-01NS 骨架融合后高效分泌并形成结构完整、抗原性良好的纳米颗粒，提示该策略具备快速应对新发病原体的潜力。

综上，该研究首次将计算设计、自组装纳米颗粒与 mRNA 疫苗技术深度融合，证明“mRNA-启动”的蛋白纳米颗粒可在体内完成分泌与组装，兼顾体液与细胞免疫优势，提供广谱保护。未来需进一步解析体内组装动力学、生物分布及长期免疫记忆，并借助最新人工智能蛋白设计工具，针对抗原几何排布、支架对称性及分泌效率进行迭代优化，以构建模块化、序列无关、生产快速的通用疫苗平台，为应对大流行及病毒变异提供变革性解决方案。

资料来源：<https://doi.org/10.1126/scitranslmed.adu2085>



2.25 法国学者探究浆细胞样树突状细胞在抗病毒前线的是非功过

2025年9月29日,艾克斯-马赛大学 Elena Tomasello/Ana Zarubica/Marc Dalod 团队在 *Nature Immunology* 发表题为“Plasmacytoid dendritic cells are dispensable or detrimental in murine systemic or respiratory viral infections”的研究论文。该研究系统探讨了浆细胞样树突状细胞 (pDCs) 在小鼠系统性或呼吸道病毒感染中的作用,并挑战了传统认为 pDCs 在抗病毒免疫中不可或缺的既有观点。传统观念认为, pDCs 是 I 型与 III 型干扰素 (IFN-I/III) 的主要生产者,而干扰素在抗病毒防御中至关重要,因此 pDCs 被认为在抗病毒免疫中发挥关键作用。然而,支持这一观点的实验证据一直较为薄弱,且现有研究手段常因影响其他免疫细胞而难以明确 pDCs 的独立功能。

为克服这一问题,研究团队构建了一种新型小鼠模型——pDC-less 小鼠,该模型通过 *Siglech* 与 *Pacsin1* 两个仅在 pDCs 中特异性共表达的基因调控白喉毒素的表达,从而实现了对 pDCs 的特异性与持续性清除。研究表明, pDC-less 小鼠在正常饲养条件下发育正常,免疫系统其他组分未见显著异常,表明 pDCs 在维持免疫稳态中并非必需。

在系统性感染模型中，研究人员使用小鼠巨细胞病毒（MCMV）对 pDC-less 小鼠进行感染。结果显示，尽管 pDCs 是感染早期 IFN-I 的主要来源，缺失 pDCs 的小鼠仍能产生有效的抗病毒免疫反应，表现出良好的病毒控制能力及较高的生存率，表明 pDCs 在系统性病毒感染中并非必需。

在呼吸道病毒感染模型中，研究人员使用 H3N2 亚型流感病毒（IAV）和 SARS-CoV-2 对 pDC-less 小鼠进行感染。结果显示，pDC 缺失的小鼠在感染后表现出更高的生存率，肺部免疫病理损伤更轻，提示 pDCs 在呼吸道病毒感染中可能具有有害作用。进一步分析发现，pDCs 在感染肺组织中显著增加，并在炎症区域局部产生大量 IFN- α ，其产生的 IFN-I 与肺部炎症反应密切相关。通过构建骨髓嵌合体模型（SBMC），他们进一步验证了 pDCs 中 TLR7/MyD88/IRF7 信号通路在介导其有害作用中的关键地位，尤其是 IRF7 依赖的 IFN-I 产生在促进肺组织损伤中的重要作用。

在 SARS-CoV-2 感染模型中，研究人员使用表达人 ACE2 的转基因 K18:hACE 小鼠进行研究。结果显示，pDC 缺失对雌性小鼠的生存无显著影响，但可显著提高雄性小鼠的生存率，提示 pDCs 在 SARS-CoV-2 感染中的作用具有性别依赖性。此外，尽管 TLR7 缺失显著降低了小鼠的生存率，表明 TLR7 在抗病毒免疫中具有保护作用，但 pDCs 的缺失并不

削弱 TLR7 的保护效应，进一步支持 pDCs 在病毒感染中并非 TLR7 依赖性保护作用的主要执行者。

综上所述，该研究通过构建新型 pDC 缺失小鼠模型，系统评估了 pDCs 在不同病毒感染模型中的作用，发现 pDCs 在系统性病毒感染中并非必需，在呼吸道病毒感染中甚至可能通过产生 IFN-I 而加重免疫病理损伤。该研究挑战了 pDCs 在抗病毒免疫中普遍具有保护作用的既有观点，强调了其在特定感染背景下可能具有的有害作用。研究人员指出，pDCs 产生的 IFN-I 在某些病毒感染中可能促进过度的炎症反应，进而加重组织损伤，提示未来在抗病毒治疗中应谨慎使用增强 pDC 功能的策略，避免潜在的免疫病理副作用。该研究为重新评估 pDCs 在抗病毒免疫中的功能提供了重要实验依据，并为未来开发更具针对性的抗病毒免疫干预策略提供了理论基础。

资料来源：<https://www.nature.com/articles/s41590-025-02288-3>



2.26 美国学者表明 I 型干扰素信号可优化浆细胞样树突细胞的抗病毒功能

2025 年 10 月 14 日，纽约大学格罗斯曼医学院 Boris Reizis/Joseph N. Pucella 团队联合加利福尼亚大学圣迭戈分校 Juliana Idoyag 团队在 *Nature Immunology* 发表题为“Tonic type I interferon signaling optimizes the antiviral function of plasmacytoid dendritic cells”的研究论文。该研究通过单细胞多组学技术系统解析了静息状态下小鼠浆细胞样树突状细胞（pDC）的异质性，发现其由 I 型干扰素（IFN-I）信号驱动，形成三个功能不同的亚群，并揭示这种异质性在抗病毒免疫中的调控意义。

研究团队首先利用单核 RNA 测序和染色质可及性测序对野生型小鼠脾脏 pDC 进行多组学分析，发现其存在三种转录状态不同的亚群（pDC-A、B、C），其中 pDC-C 高表达干扰素刺激基因（ISGs），而 pDC-A 则几乎不表达。通过 CITE-seq 技术结合表面蛋白标记，确认这三种亚群可通过 Sca1 和 CD69 的表达水平进行区分：pDC-A 为 Sca1⁻CD69⁻，pDC-B 为 Sca1⁺CD69⁻，pDC-C 为 Sca1⁺CD69⁺。在人类淋巴结组织中也观察到类似 MX1（ISG 标志物）表达异质性，提示该现象在物种间保守。

通过命运追踪和过继转移实验, 研究团队证实 pDC-A 为未成熟前体, 可分化为 pDC-B 和 pDC-C, 构成一个由 IFN-I 信号驱动的发育连续体。若阻断 IFN-I 受体 (IFNAR) 信号, pDC-B 和 pDC-C 几乎消失, pDC-A 显著扩增; 而持续给予外源性 IFN- α 则完全清除 pDC-A, 提示 IFN-I 不仅是分化驱动因子, 也参与维持亚群平衡。机制上, 静息状态下的 IFN-I 主要来源于 cGAS/STING 和 TLR9 通路对微生物 DNA 或自身 DNA 的感知, 共生菌群缺失 (无菌小鼠) 或 STING 缺失均可减少 pDC-B/C 的生成, 表明“基础 IFN-I 信号”在维持 pDC 功能谱系中发挥关键作用。

功能分析显示, pDC-A 在 TLR9 或 TLR7 激动剂刺激下分泌 IFN- α 、IFN- β 、TNF- α 、IL-6、CCL5 和 CXCL10 的能力显著高于 pDC-B 和 pDC-C, 而 pDC-C 几乎丧失细胞因子产生能力。病毒感染实验进一步证实, pDC-A 在 VSV 或 M-CoV 感染中产生最多 IFN-I, 但也最易被病毒感染; 相反, pDC-B/C 虽产生较少 IFN-I, 却表现出更强的病毒抵抗能力。单细胞水平分析发现, 表达 *Ifnb1* 的 pDC 几乎均为病毒阴性, 提示 IFN-I 产生与病毒感染互斥。体内过继转移实验亦表明, 在 pDC 缺失的 Tcf4 条件敲除小鼠中, 仅 pDC-A 能显著恢复 M-CoV 诱导的 IFN- α 水平, 凸显其在启动抗病毒应答中的核心地位。

此外，研究人员发现 pDC-A 高表达抗凋亡蛋白 BCL2，存活能力显著优于 pDC-B/C；抑制 BCL2 可特异性降低 pDC-A 存活，而泛 caspase 抑制剂则能挽救 pDC-B/C 的死亡，提示 IFN-I 信号通过下调 BCL2 削弱 pDC-B/C 的生存能力，从而限制其细胞因子产出，但换来更强的病毒抵抗。

综上，该研究提出“IFN-I 经验”模型：静息 pDC 在微环境 IFN-I 梯度中逐步分化，pDC-A 作为“IFN-naïve”亚群具备最强抗病毒潜能，是机体快速产生 IFN-I 的“储备军”；而 pDC-B/C 在获得“IFN 经验”后，虽牺牲部分分泌功能，却进入抗病毒状态并抵抗感染，形成对病毒扩散的“缓冲带”。这一发现不仅解释了为何仅有少数 pDC 能在病毒感染时产生大量 IFN-I，也为理解慢性感染、自身免疫病及肿瘤中 pDC 功能耗竭提供了新视角，提示通过调控 IFN-I 信号以恢复或抑制特定 pDC 亚群，或将成为干预相关疾病的新策略。

资料来源：<https://www.nature.com/articles/s41590-025-02279-4>



2.27 中国学者解析两株非竞争的靶向 Langya 病毒 G 蛋白的单克隆抗体结构和功能

2025 年 10 月 9 日，深圳市第三人民医院张政/鞠斌团队联合南方科技大学鄢仁鸿团队在 *Cell Reports* 发表题为“Structure and function of a pair of non-competing monoclonal antibodies against Langya henipavirus attachment glycoprotein”的研究论文，系统解析了两株针对 Langya 病毒 (LayV) G 蛋白的高活性、非竞争性单克隆抗体 LayG-1069 与 LayG-1133 的结构与功能特征，并通过冷冻电镜 (cryo-EM) 揭示其分别识别头部结构域内两个独立表位的分子机制，为开发针对这一新兴人兽共患病毒的抗体疗法与疫苗设计提供了关键依据。

研究团队以重组 LayV-G 胞外域 (ECD) 四聚体免疫 BALB/c 小鼠，经四针强化后获得高滴度血清，其抗体反应高度集中于头部结构域，且与 MojV-G 呈强效交叉结合，但对 NiV/HeV-G 几乎无识别，进一步证实 LayV-G 独特的抗原面貌。利用单 B 细胞 PCR 技术，他们从免疫小鼠脾脏中分离到 22 株人-鼠嵌合 IgG1 抗体，其中 LayG-1069 与 LayG-1133 对 LayV-G ECD 的半最大结合浓度 (EC_{50}) 分别低至 1.9 ng/mL 与 1.3 ng/mL，且彼此无竞争，提示识别不同优势表位。

竞争 ELISA 显示, 两株抗体可分别阻断其余所有测试抗体与抗原的结合, 从而将 LayV-G 头部划分为两大非重叠抗原区。表面等离子共振 (SPR) 测定表明, LayG-1069 IgG 与 Fab 对 LayV-G ECD 的解离常数上限为 0.006 nM 与 0.114 nM, 而 LayG-1133 分别为 2.17 nM 与 151 nM, 提示前者以高亲和、慢解离模式结合, 后者则依赖四价效应实现稳定结合。两株抗体均能与细胞表面全长 LayV-G 及 MojV-G 结合, 但在还原变性条件下仅 LayG-1069 保留微弱识别, 说明其表位包含线性组分, 而 LayG-1133 依赖构象表位。

功能实验显示, LayG-1069 与 LayG-1133 均可激活 FcγRIIIa 与 FcγRIIIa 报告系统, 介导强效抗体依赖细胞毒 (ADCC) 与细胞吞噬 (ADCP), 活性随抗体浓度与效应-靶细胞比例升高而增强。引入 Fc 沉默突变 (LALA-PG) 后, ADCC/ADCP 几乎完全被取消; 而替换为增强突变 (GASDALIE) 则显著提升效应功能, 且不影响抗原结合, 表明可通过工程化手段按需调节其体内活性。

为阐明识别机制, 研究团队解析了 LayV-G 头部与两株 Fab 共复合物的 cryo-EM 结构, 整体分辨率达 2.92 Å。结构显示 LayV-G 头域呈六叶片 β-螺旋桨折叠, LayG-1069 同时占据叶片 1 与叶片 6, 埋设面积 858 Å², 通过氢键与疏水网络稳定结合; LayG-1133 则专一结合叶片 4, 埋设面积 926

Å², 关键残基 Phe403 插入抗体重链 Tyr51/Tyr54/Tyr99 形成的口袋, 产生 π - π 堆积。与此前报道的“四头朝下”四聚体模型对接发现, LayG-1069 与朝下头部存在显著空间冲突, 提示抗体结合可诱导头部向上抬升的构象变化, 可能模拟受体结合后的过渡状态, 为理解 LayV-G 的融合触发机制提供了新视角。

综上, 该研究首次系统描绘 LayV-G 头部两大功能相关表位, 证实其可诱导高效 Fc 效应功能, 并提供高分辨率结构模板, 为后续设计广谱或特异性抗体鸡尾酒、评估体内保护效力及开发结构指导的疫苗奠定坚实基础。

资料来源: <https://doi.org/10.1016/j.celrep.2025.116407>



2.28 中国学者揭示戊肝病毒 ORF3 蛋白相分离功能

2025 年 10 月 8 日, 浙江大学徐平龙团队联合华南农业大学黄耀伟团队在 *Cell Reports* 发表题为“pORF3-driven biogenesis of lipid droplets facilitates HEV infectivity”的研究论文, 系统揭示了戊型肝炎病毒 (Hepatitis E virus, HEV) 通

过其编码的小分子蛋白 pORF3 诱导宿主肝细胞内脂滴(LDs)生成,从而促进病毒感染的分子机制。该研究结合动物模型、细胞实验及脂质组学分析,首次阐明 pORF3 蛋白通过液-液相分离(LLPS)机制介导脂滴生物合成,并上调胆固醇合成通路,为理解 HEV 与宿主脂质代谢之间的相互作用提供了新视角,也为开发抗病毒策略提供了潜在靶点。

研究团队首先在高脂饮食和降脂药物干预的沙鼠模型中发现,HEV 感染显著促进肝脏脂滴的生成,而高脂饮食进一步增强了病毒复制能力,降脂药物阿托伐他汀(Atorvastatin, AC)则显著抑制病毒载量。脂质组学分析显示,HEV 感染导致肝脏三酰甘油(TAG)和胆固醇酯(CE)水平显著变化,提示脂滴代谢与病毒复制密切相关。进一步实验表明,HEV 感染在细胞水平上也显著增加脂滴数量和大小,而这种增强效应依赖于病毒编码的 pORF3 蛋白。缺失 ORF3 的突变病毒(HEV-null-ORF3)在沙鼠体内的复制能力显著下降,肝脏脂滴水平也明显降低,表明 pORF3 在调控脂滴生成和维持病毒感染力方面发挥关键作用。

在机制层面,研究团队发现 pORF3 蛋白可定位于脂滴表面,并通过液-液相分离形成凝聚体,促进脂滴的生成与扩展。该蛋白在不同基因型(G1、G3、G4)中均表现出 LLPS 特性,其第 56 至 76 位氨基酸区域被证实为介导相分离及脂滴结合

的关键结构域。缺失该区域的突变体 ($\Delta 56 - 76$) 不仅丧失相分离能力,也无法有效促进脂滴生成,进一步验证了 LLPS 在 pORF3 功能中的核心地位。此外,体外实验表明,pORF3 在脂质环境(如油酸存在)下更易形成相分离液滴,提示其相分离行为受脂质信号调控。

转录组与脂质组联合分析显示,pORF3 的表达显著上调胆固醇合成相关基因的表达,包括 MVD、ACSL1、HMGCS1、FADS1 和 LSS 等,促进胆固醇和三酰甘油的合成,从而推动脂滴的生物合成。该过程可能通过激活 SREBP 等脂质代谢调控通路实现。研究还发现,使用阿托伐他汀抑制胆固醇合成可显著降低细胞内脂滴水平,并抑制 HEV 的复制,进一步证实脂滴生成在病毒生命周期中的功能重要性。

综上所述,该研究首次系统揭示了 HEV 通过 pORF3 蛋白诱导脂滴生成的机制,强调了 LLPS 在病毒调控宿主脂质代谢中的新功能,并提出通过干预脂滴生物合成可作为抗 HEV 感染的潜在治疗策略。

资料来源: <https://doi.org/10.1016/j.celrep.2025.116406>



2.29 新加坡学者剖析年龄相关的皮肤变化对 CHIKV 的入侵、复制与传播的影响

2025 年 10 月 28 日，新加坡国立大学 Lisa F.P. Ng 团队在 *Trends in Microbiology* 发表题为“From structure to immunity: how skin shapes age-related vulnerability to Chikungunya virus infections”的研究综述，系统探讨了皮肤在年龄相关差异背景下如何影响个体对基孔肯雅病毒（CHIKV）感染的易感性。该研究从皮肤结构、免疫细胞组成、脂质代谢及微生物群落等多维度，深入剖析了年龄相关的皮肤变化如何影响 CHIKV 的入侵、复制与传播。

在皮肤结构方面，婴幼儿和老年人皮肤均表现出表皮和真皮层变薄、脂质含量减少、屏障功能下降等特征，使其更易受到蚊虫叮咬造成的微创伤，从而为病毒入侵提供可乘之机。真皮成纤维细胞合成的细胞外基质（ECM）在一生中不断重塑，婴幼儿 ECM 结构松散，可能促进病毒扩散；而老年人则因成纤维细胞衰老，ECM 降解增强，皮肤屏障功能进一步削弱。此外，ECM 中的硫酸乙酰肝素蛋白聚糖（HSPG）是 CHIKV 的重要附着因子，年龄相关的 HSPG 表达变化可能影响病毒在皮肤中的滞留与传播。

皮肤血管系统也在年龄变化中扮演关键角色。新生儿血

管生成活跃，但淋巴系统尚未完全发育，可能影响抗原呈递细胞的迁移与免疫激活；老年人则出现血管密度下降、血流减少，导致免疫细胞招募延迟，局部病毒清除能力下降。这些血管结构的年龄差异可能决定病毒是局限在皮肤局部，还是扩散至全身。

脂质是维持皮肤屏障功能的重要成分，同时也参与病毒入侵与免疫调控。**CHIKV** 依赖富含胆固醇和鞘磷脂的脂筏结构完成进入宿主细胞的过程。研究人员发现，婴幼儿和老年人皮肤脂质含量均显著低于成年人，且脂质组成存在差异，老年人某些脂质如鞘磷脂升高，可能为病毒提供更多结合位点。此外，脂质代谢产物如鞘氨醇-1-磷酸 (**S1P**) 具有免疫调节功能，婴幼儿血清中 **S1P** 水平升高，可能通过延缓细胞凋亡、促进炎症反应而有利于病毒复制。

在免疫层面，皮肤驻留免疫细胞如巨噬细胞、肥大细胞、树突状细胞 (**DC**) 和 **T** 细胞在不同年龄阶段表现出显著功能差异。婴幼儿巨噬细胞功能未成熟，表现为对于干扰素- γ 反应弱、吞噬能力下降，可能导致病毒清除延迟；老年人巨噬细胞数量虽增加，但多呈促炎表型，可能加剧组织损伤。肥大细胞在婴幼儿和老年人皮肤中密度更高，易被蚊虫唾液成分激活，释放炎症介质，促进病毒扩散。树突状细胞在婴幼儿数量少、功能弱，老年人则迁移能力下降，均可能影响抗原

呈递和 T 细胞激活，削弱抗病毒免疫。

T 细胞方面，婴幼儿皮肤中效应记忆 T 细胞 (TEM) 和组织驻留记忆 T 细胞 (TRM) 数量少，免疫应答偏向 Th2 型，抗病毒能力弱；老年人虽保留部分 TRM 功能，但循环 T 细胞多呈衰老表型，功能下降，可能导致病毒清除不全，增加慢性病变风险。B 细胞在皮肤中较少，但其产生的中和抗体对病毒清除至关重要。婴幼儿和老年人 B 细胞均表现出抗体亲和力成熟障碍，IgG 生成能力下降，可能削弱对 CHIKV 的免疫防御。

皮肤微生物群在维持免疫稳态和抗病毒防御中也发挥重要作用。婴幼儿和老年人皮肤微生物多样性较低，稳定性差，可能导致抗菌肽 (AMP) 产生减少，屏障功能下降，从而增加病毒感染风险。尽管目前尚无直接证据表明微生物群与 CHIKV 易感性之间存在因果关系，但已有研究提示微生物群可能通过调节免疫反应影响病毒感染结局。

综上所述，该研究系统梳理了皮肤在年龄相关差异背景下对 CHIKV 感染易感性的影响机制，强调应从皮肤局部免疫环境出发，重新审视婴幼儿与老年人对虫媒病毒感染的脆弱性。未来可探索针对皮肤屏障修复、微生物群落调节、局部免疫增强等干预策略，以实现高风险人群的年龄特异性保护。这不仅有助于深化对 CHIKV 发病机制的理解，也为

开发新型预防与治疗手段提供了理论依据和研究方向。

资料来源：<https://doi.org/10.1016/j.tim.2025.10.001>



2.30 美国学者发现 LRP8 蛋白是蜱媒脑炎病毒侵入宿主细胞的关键受体

2025 年 10 月 30 日，华盛顿大学 Michael S. Diamond 团队在 *PNAS* 发表题为“LRP8 is an entry receptor for tick-borne encephalitis viruses”的研究论文。该研究系统揭示了低密度脂蛋白受体相关蛋白 8（LRP8，又称 ApoER2）是蜱传脑炎病毒（TBEV）入侵宿主细胞的关键受体，为理解该病毒的神经嗜性机制及干预策略提供了重要理论基础。

研究团队基于近年来低密度脂蛋白受体（LDLR）家族成员被证实为多种虫媒病毒（如甲病毒属）入侵受体的研究进展，推测该家族可能也参与 TBEV 的感染过程。作者构建了一个表达 13 种 LDLR 家族成员配体结合结构域的细胞文库，并在对 TBEV 易感性较低的 K562 细胞中进行筛选，发现 LRP8 可显著增强 TBEV 报告病毒颗粒（RVPs）感染效率，

而其他 LDLR 成员则无此功能。进一步验证表明, LRP8 不仅能支持不同亚型 TBEV 毒株的感染, 还可促进与其亲缘关系较近的几种蜚传病毒的感染, 但对蚊媒黄病毒无显著影响。

为验证 LRP8 是否为 TBEV 感染所必需, 研究团队利用 CRISPR-Cas9 技术构建了 LRP8 敲除细胞系, 包括人类神经母细胞瘤 SH-SY5Y 细胞和小鼠神经母细胞瘤 N2a 细胞。结果显示, LRP8 缺失显著降低了 TBEV RVPs 及真实病毒(Hypr 和 Sofjin 毒株) 的感染效率, 而回补 LRP8 表达后感染能力得以恢复。此外, 使用可溶性 LRP8-Fc 融合蛋白作为诱饵受体预处理细胞, 可有效中和 TBEV 感染, 提示 LRP8 在病毒入侵过程中发挥关键作用。

机制研究表明, LRP8 通过其胞外区的 LDL 受体 A 类重复序列(LA 结构域) 与 TBEV 的包膜蛋白(E 蛋白) 直接结合, 促进病毒颗粒的附着与内化。通过构建 LRP8 的不同截短体, 研究人员发现 LA1-2 结构域是介导 TBEV 结合与感染的最小功能单元。进一步的 ELISA 和生物膜干涉(BLI) 实验证实, LRP8-LA1-7-Fc 融合蛋白可与 TBEV 病毒颗粒及重组 E 蛋白直接结合, 而对照蛋白 LDLRAD3-LA1-Fc 则无此能力。

在原代神经元模型中, 他们发现 LRP8 在神经元中高表达, 且 LRP8 缺失显著降低 TBEV 对原代神经元的感染效率。

使用可溶性 LRP8-Fc 诱饵蛋白预处理神经元同样可抑制病毒感染，进一步支持 LRP8 在 TBEV 神经嗜性中的重要作用。

综上所述，该研究首次系统证实 LRP8 是 TBEV 及其相关蜚传病毒入侵宿主细胞的关键受体，其通过 LA1-2 结构域与病毒 E 蛋白直接结合，介导病毒附着与内化。该发现不仅深化了对 TBEV 感染机制的理解，也为开发基于受体干预的新型抗病毒策略提供了理论依据。未来研究可进一步探索 LRP8 在其他哺乳动物中的作用，解析其与 TBEV 结合的三维结构，并评估其在体内感染模型中的功能贡献。

资料来源：<https://doi.org/10.1073/pnas.2525771122>



2.31 日本学者鉴定 claudin-3 为大鼠肝炎病毒的入侵因子

2025 年 10 月 2 日，山梨大学医学部 Kohji Moriishi 团队在 *PNAS* 发表题为“Identification of claudin-3 as an entry factor for rat hepacivirus”的研究论文，系统揭示了挪威大鼠肝炎病毒（Norway rat hepacivirus 1, NRHV1）利用宿主细胞紧密连接蛋白 claudin-3 (CLDN3) 作为关键入侵因子的机制。这项研究不仅阐明了 NRHV1 的细胞入侵路径，也为开发小型动

物模型以研究丙型肝炎病毒（HCV）提供了重要基础。

研究团队通过比较不同细胞系对 NRHV1 的易感性，筛选出支持病毒完整生命周期的细胞模型，并进一步鉴定其入侵所需的关键宿主因子。他们发现，来源于大鼠肝癌细胞系 McA-RH7777 的 McA1.8 克隆细胞对 NRHV1 高度易感，并能在体外持续产生感染性病毒颗粒(NRHV1cc)。相比之下，小鼠 AML12 细胞由于缺乏肝脏特异性微小 RNA(miR-122) 和 CLDN3, 无法支持病毒复制和入侵。通过补充 miR-122 后, AML12 细胞可支持病毒复制, 但仍无法被感染, 提示其缺乏病毒入侵所需的细胞因子。

进一步研究显示, NRHV1 的入侵依赖于多个宿主因子, 包括大鼠或小鼠来源的清道夫受体 BI (SR-BI)、CD81、occludin (OCLN) 以及 CLDN3, 而非 HCV 常用的 CLDN1。通过小干扰 RNA (siRNA) 介导的基因敲低和 CRISPR-Cas9 介导的基因敲除实验, 研究人员证实 CLDN3 在 NRHV1 入侵中发挥不可或缺的作用。CLDN3 缺失的细胞完全丧失对 NRHV1 的易感性, 而重新表达 CLDN3 可恢复病毒感染能力。

为探究 CLDN3 的物种特异性功能, 他们比较了人源、鼠源和大鼠源 CLDN3 在支持 NRHV1 入侵中的差异。结果发现, 只有鼠源和大鼠源 CLDN3 能有效介导病毒入侵, 而

人源 CLDN3 无法支持感染。通过构建人-大鼠 CLDN3 嵌合蛋白和点突变体, 研究团队进一步鉴定出其第一胞外环(EL1) 中的两个关键氨基酸残基 (Ile⁴⁴ 和 Trp⁴⁶) 在决定病毒入侵能力中起决定性作用。其中, Ile⁴⁴ 是物种特异性决定位点, 而 Trp⁴⁶ 则参与病毒包膜蛋白 E2 与 CLDN3 的相互作用。

通过免疫共沉淀和邻近连接实验, 研究人员证实 NRHV1 的 E2 蛋白与 CLDN3 在细胞表面存在直接相互作用, 且该相互作用依赖于 EL1 区域和 Trp⁴⁶ 残基。这一发现不仅揭示了 CLDN3 在病毒入侵过程中的分子机制, 也为理解病毒如何识别宿主细胞并跨越物种屏障提供了结构基础。

综上所述, 该研究首次系统阐明了 NRHV1 利用 CLDN3 作为关键入侵因子的机制, 并揭示了其物种特异性的分子基础。该研究不仅填补了非人源肝炎病毒入侵机制的空白, 也为构建更稳定、可控的 HCV 替代模型提供了理论依据和技术支持。未来, 基于 CLDN3 的病毒入侵机制研究有望推动新型抗病毒策略的开发, 并深化对肝炎病毒跨种传播与进化规律的理解。

资料来源: <https://doi.org/10.1073/pnas.2508736122>



2.32 美国学者开展预防伊蚊传播疾病的室内喷洒靶向性随机试验

2025年10月8日，埃默里大学 Natalie E. Dean/Gonzalo M. Vazquez-Prokopec 团队在 *NEJM* 发表题为“Randomized trial of targeted indoor spraying to prevent aedes-borne diseases”的研究论文，报告了一项在墨西哥梅里达市开展的集群随机对照试验，评估靶向室内残留喷洒（targeted indoor residual spraying, TIRS）对预防由埃及伊蚊传播的虫媒病毒病（如登革热、基孔肯雅热和寨卡病毒病）的有效性。

该研究在 50 个城市街区集群中开展，每个集群包含 5×5 个城市街区，共纳入 4461 名 2 至 15 岁儿童，随访时间覆盖 2021 至 2023 年三个虫媒病毒传播季。干预组在每年疾病季开始前（7 月）对住宅内常见蚊虫栖息表面（如墙面下部、家具下方）进行一次性靶向喷洒，使用杀虫剂为吡丙醚，对照组仅接受墨西哥卫生部常规病媒控制措施。研究主要终点为实验室确诊的有症状虫媒病毒感染病例，次要终点包括蚊媒密度变化和社区层面疾病发病率。

研究结果显示，干预组住宅内成蚊密度较对照组平均降低 59%，尤其在 7~10 月高峰期下降最为显著，表明 TIRS 在降低蚊媒密度方面具有持续且显著的昆虫学效果。然而，在

主要流行病学终点上，干预并未显著降低儿童群体的疾病发病率。在按方案分析中，干预组 1038 名儿童中有 91 例确诊病例，对照组 1037 名儿童中有 89 例，干预效果为-12.8%，提示无显著保护效果。在意向性治疗分析中，干预组 2239 名儿童中有 198 例病例，对照组 2222 名儿童中有 199 例，干预效果为 3.9%，同样未达统计学显著水平。

尽管个体层面保护效果不显著，研究人员通过整合国家级监测数据发现，干预在社区层面可能产生了一定保护效应。在干预集群中，国家监测系统记录的登革热病例为 150 例，而对照集群为 202 例，估算社区干预效果为 24.0%，提示高覆盖率的 TIRS 可能对周边人群亦有一定间接保护作用。

研究团队进一步分析了不同年份的疫情背景对干预效果的影响：2021 年因新冠疫情限制措施，病毒传播水平极低；2022 年传播水平恢复至常态；2023 年则出现 DENV3 型登革热大规模暴发，导致病例数激增。干预在前两个传播季表现出一定保护趋势，但在 2023 年疫情暴发期间效果减弱，可能与人群活动增加、病毒暴露强度升高以及政府大规模应急病媒控制措施干扰有关。

综上所述，该研究为首个大规模评估 TIRS 预防埃及伊蚊传播疾病效果的随机对照试验，提供了高质量的流行病学证据。尽管干预在个体层面未显著降低疾病发生率，但其在

昆虫学控制及社区层面显示出一定潜力，提示该方法可作为综合防控策略的一部分，但仍需与其他干预手段协同应用，方能在高传播压力环境下实现更显著的人群保护效果。

资料来源：<https://www.nejm.org/doi/10.1056/NEJMoa2501069>



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



復旦大學
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