



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

2025年9月版

NATIONAL MEDICAL
CENTER FOR
INFECTIOUS
DISEASES
INFORMATION
EXPRESS



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.....	3
1.1 国家疾控局发布 2025 年 8 月全国法定传染病疫情概况.....	3
1.2 国家疾控局等九部门印发《中国防治病毒性肝炎行动计划（2025—2030 年）》.....	2
1.3 中疾控发布 2025 年 8 月《全国新型冠状病毒感染疫情情况》.....	3
1.4 《中华人民共和国突发公共卫生事件应对法》发布.....	6
1.5 国家疾病预防控制专家委员会成立.....	7
1.6 2025 年诺贝尔生理学或医学奖揭晓.....	8
1.7 鼻病毒感染病例数达近一年峰值.....	9
1.8 江苏南通通报一例霍乱确诊病例.....	10
1.9 辽宁沈阳通报一学校自备井蓄水池受诺如病毒污染事件.....	11
1.10 国内首款全剂量全人群四价流感病毒亚单位疫苗获国家药监局批准上市.....	12
1.11 冻干带状疱疹病毒 mRNA 疫苗临床试验申请获 CDE 受理.....	13
1.12 全球首个 AI 设计病毒问世.....	14
1.13 Science 报道 Last Gift 研究项目利用快速尸检技术揭示 HIV 于人体内的真实藏匿位置.....	16
1.14 第八届南十字星澳大拉西亚旅行与热带医学大会于墨尔本圆满落幕..	17
1.15 2025 浦江创新论坛——全球健康与发展论坛在沪成功召开.....	18
2 文献速递.....	21
2.1 Cell 研究设计新型结核 mRNA 疫苗，在小鼠模型中显著超越 BCG.....	21
2.2 Nature 研究发现新型纳米抗体可有效中和 HSV-1 和 HSV-2 病毒.....	24
2.3 Nature 研究鉴定出蜚传脑炎病毒新受体 LRP8.....	27
2.4 Science 研究利用 1206 个基因组揭示埃及伊蚊全球迁徙历史.....	29
2.5 Science 研究通过全基因组测序揭示 <i>Anopheles funestus</i> 全球扩散与抗药性新线索.....	32
2.6 美国学者发现非中和抗体有望治疗多种流感病毒.....	35
2.7 中国学者揭示乙型流感病毒关键致病机制，双突变协同增强病毒复制与致病性.....	37
2.8 中国学者解析流行性乙型脑炎的时空传播特征和负担.....	40

2.9 中国学者报道新型鼻喷联合疫苗为奥密克戎提供更优免疫保护.....	42
2.10 美国学者研发首个鼻喷双价减毒疫苗,同时防护新冠和呼吸道合胞病毒.....	46
2.11 复旦大学团队从“医生-家长”双视角解析中国流脑疫苗接种现状.....	48
2.12 中国学者在丁肝病毒领域取得重要进展.....	51
2.13 国内外学者合作发现气候变化加剧登革热流行风险.....	53
2.14 STTT 研究通过十年追踪北京 7.9 万病例揭开人偏肺病毒流行规律.....	56
2.15 STTT 研究揭示流感病毒致细胞死亡新机制.....	59
2.16 中国学者预测蝙蝠 MERS 相关冠状病毒的融合中间态并打造新型双靶点抑制剂.....	62
2.17 中国学者综述微生物在蚊媒病毒病防控中的应用.....	64
2.18 中国学者提出规避抗生素耐药性的新疗法思路.....	67
2.19 中国学者阐明 FBXW7 在 DNA 病毒感染过程中的双重调控功能.....	70
2.20 美国学者阐明埃博拉病毒 VP35 蛋白>NNLNS 基序调控病毒 RNA 合成与宿主信号传导的新机制.....	73
2.21 中国学者通过操纵寨卡病毒 RNA 三级结构设计组织特异性减毒疫苗.....	75
2.22 中国学者发现 Gigaxonin 通过靶向 cGAS 和 TREX1 增强抗病毒天然免疫反应.....	78
2.23 中国学者揭示 BLOC1S1 是细菌持续存在和 TDP-43 相关病理的潜在治疗靶点.....	81
2.24 中国学者揭示膳食补充花生四烯酸可显著增强疫苗免疫效果.....	84
2.25 美国学者探究结核病密切接触者的体质量指数与结核病发病率的相关性.....	87
2.26 中国学者阐明 DdaA 在莫拉氏菌科细菌中调控 DNA 损伤应答与抗噬菌体防御网络的关键作用.....	89
2.27 中国学者在新型口蹄疫纳米颗粒疫苗研发领域取得重要突破.....	92
2.28 加拿大学者探究 H5N1 病毒在山羊中的传播风险.....	95
2.29 美国学者利用猕猴模型证实 HA 茎部疫苗诱导人类样广谱中和抗体谱系.....	97
2.30 中国学者利用深度学习预测禽流感病毒 H5N1 与人类流感病毒的潜在重组.....	100
2.31 中国学者揭示棉鼠与人类感染呼吸道合胞病毒的遗传基础.....	102

1 要闻速递

1.1 国家疾控局发布 2025 年 8 月全国法定传染病疫情概况

2025 年 9 月 5 日，国家疾病预防控制局发布 8 月全国法定传染病疫情概况。2025 年 8 月 1 日至 8 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 776879 例，死亡 1921 人。

甲类传染病共报告发病 5 例，均为霍乱病例，无死亡病例报告。乙类传染病共报告发病 434848 例，死亡 1919 人。传染性非典型肺炎、脊髓灰质炎、人感染高致病性禽流感、白喉、新生儿破伤风和人感染 H7N9 禽流感无发病、死亡病例报告。报告发病数居前 5 位的病种依次为新型冠状病毒感染、病毒性肝炎、肺结核、梅毒和淋病，占乙类传染病报告病例总数的 95.3%。同期，丙类传染病共报告发病 342026 例，死亡 2 人。报告发病数居前 3 位的病种依次为其他感染性腹泻病、手足口病和流行性感冒，占丙类传染病报告病例总数的 97.5%。

资料来源：

https://www.ndcpa.gov.cn/jbkzzx/yqxxxw/common/content/content_1963878735554187264.html



1.2 国家疾控局等九部门印发《中国防治病毒性肝炎行动计划（2025—2030年）》

为贯彻落实党中央、国务院决策部署，落实《“健康中国2030”规划纲要》要求，国家疾病预防控制局同国家发展改革委、公安部、司法部、财政部、国家卫生健康委、国家医保局、国家中医药局、国家药监局等部门，在全面梳理工作基础、深入调查研究、系统分析国内外有效经验做法和最新研究成果、广泛听取各方意见建议的基础上，研究制定《中国防治病毒性肝炎行动计划（2025—2030年）》（以下简称《行动计划》），并于2025年9月12日正式发布。

《行动计划》主要包括总体要求、防治措施、组织实施等3部分。一是总体要求。明确以习近平新时代中国特色社会主义思想为指导，坚持预防为主、科学防治，强化社会共治、落实“四方责任”，大力推动病毒性肝炎防治工作高质量发展，确定了防治总目标和6项具体工作目标。二是防治措施。从加强预防接种，夯实免疫屏障；加强综合防控，阻断源头传播；加强检测监测，及时发现传染源；加强治疗服务，

提高治疗效果；加强宣传教育，强化社会支持等 5 个方面提出 13 条具体举措，全面加强病毒性肝炎防治工作。三是组织实施。要求相关部门强化组织领导，明确任务分工；加强研究创新，开展国际合作与交流；强化防治体系建设，提升防治队伍能力。国家疾控局负责制定行动计划评估方案并组织开展评估。

资料来源：

https://www.ndcpa.gov.cn/jbkzzx/c100014/common/content/content_1966406073307271168.html



1.3 中疾控发布 2025 年 8 月《全国新型冠状病毒感染疫情情况》

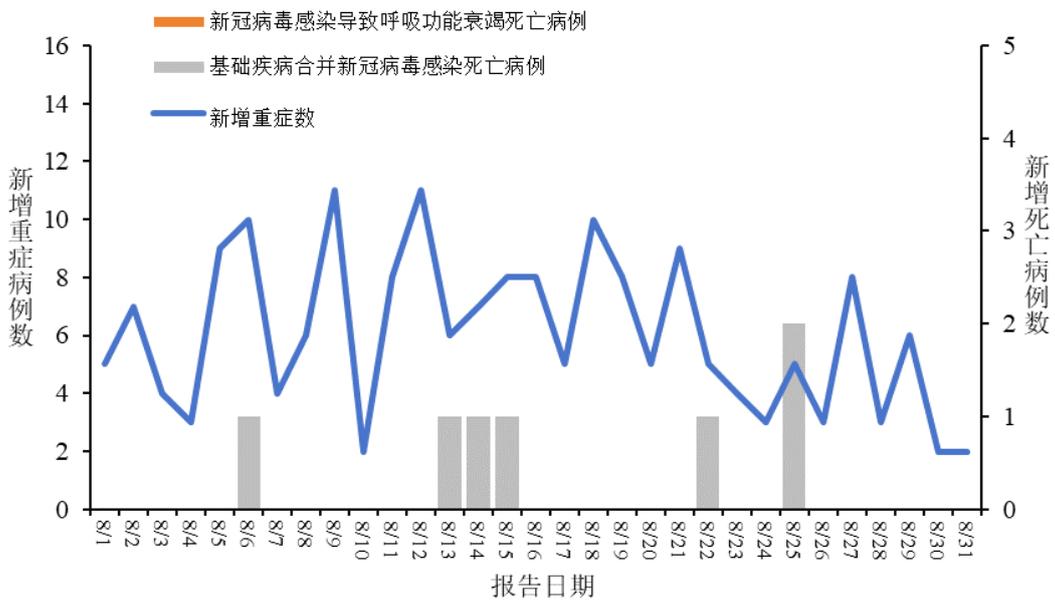
2025 年 9 月 5 日，中国疾病预防控制中心发布 8 月《全国新型冠状病毒感染疫情情况》。

一、全国发热门诊（诊室）诊疗情况

2025 年 8 月 1 日-8 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）诊疗量在 4.1 万至 5.0 万人次之间波动。

二、全国新冠病毒感染病例报告情况

2025年8月1日-8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164625例，其中重症病例187例、死亡病例7例（均为基础疾病合并新冠病毒感染死亡病例），疫情呈波动下降趋势。



全国新冠病毒感染新增重症和死亡病例报告情况

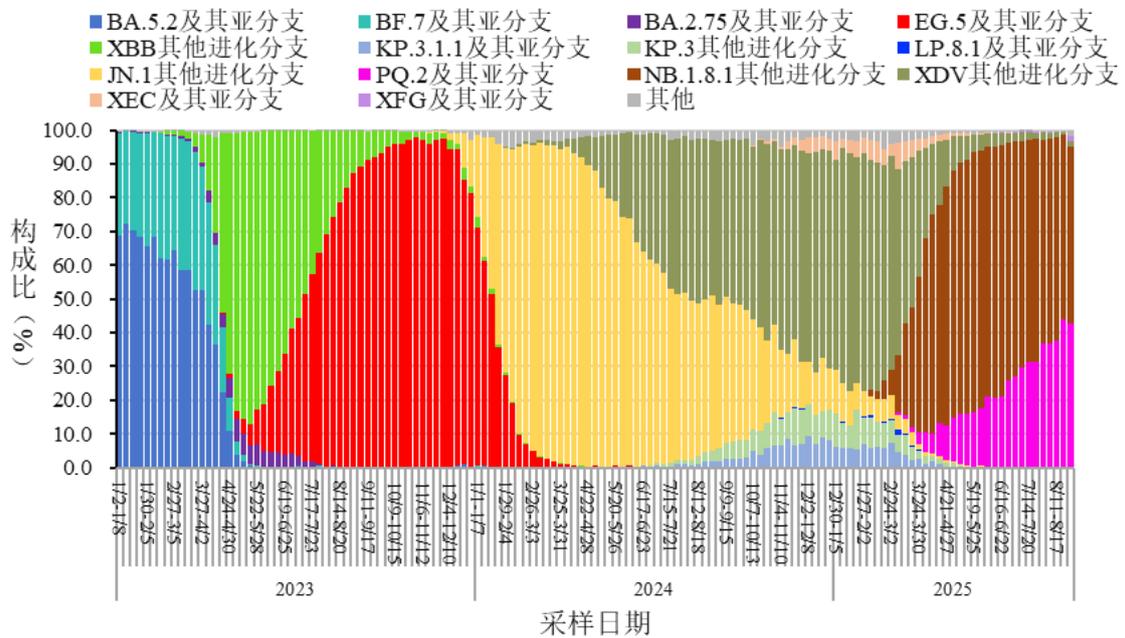
三、哨点医院监测情况

2025年第32周（8月4日-8月10日）至第35周（8月25日-8月31日），全国哨点医院流感样病例占门（急）诊就诊人数比例小幅下降，分别为3.1%、3.1%、2.9%、2.9%。

2025年第32周（8月4日-8月10日）至第35周（8月25日-8月31日），流感样病例新冠病毒阳性率持续下降，分别为11.6%、11.1%、10.2%和8.0%。

四、本土病例病毒变异监测情况

2025年8月1日-8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8699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32周（8月4日-8月10日）至第35周（8月25日-8月31日）NB.1.8.1及其亚分支占比分别为97.5%、97.8%、98.2%、95.2%。



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/202509/t20250905_310229.html



1.4 《中华人民共和国突发公共卫生事件应对法》发布

2025年9月12日，十四届全国人大常委会第十七次会议通过了《中华人民共和国突发公共卫生事件应对法》。该法自2025年11月1日起施行。

“现行《突发公共卫生事件应急条例》等为应对突发公共卫生事件、保障人民健康发挥了重要作用，但在监测预警、应急处置、制度协调衔接等方面存在短板和不足，需要有针对性地补短板、堵漏洞、强弱项，系统制定突发公共卫生事件应对制度，强化公共卫生法治保障。”全国人大常委会法工委行政法室负责人指出，突发公共卫生事件应对法坚持以人民为中心，总结疫情防控经验做法，健全突发公共卫生事件应对体制机制，完善监测预警报告和应急处置制度，强化保障措施，对于提高突发公共卫生事件应对能力、保障人民健康和公共卫生安全具有重要意义。

资料来源：

http://www.npc.gov.cn/npc/c1773/c1848/c21114/tfggwssjydf/f/f002/202509/t20250915_447875.html



1.5 国家疾病预防控制专家委员会成立

2025年9月10日，国家疾病预防控制专家委员会成立会议在北京召开。国家卫生健康委副主任、国家疾控局局长沈洪兵出席会议，为第一届专家委员会委员颁发聘书并讲话。国家疾控局副局长张勇主持会议。专家委员会全体委员、国家疾控局各司、中国疾控中心负责同志参加会议。

成立会后，专家委员会召开了第一次全体委员会议，会议推选清华大学梁万年教授担任主任委员，军事科学院军事医学研究院陈薇院士、中国疾控中心（中国预科院）王健伟研究员担任副主任委员，中国疾控中心（中国预科院）李群研究员担任秘书长。会议审议通过了《国家疾病预防控制专家委员会章程》，并就2025-2026年度专家委员会重点工作进行讨论。

根据党中央关于疾控体系建设的有关部署以及《中华人民共和国传染病防治法》有关要求，由中国疾控中心组建专家委员会，其主要职责是加强重大疫情风险研判，发挥疫情防控决策咨询作用。经部门推荐、评选和审批，第一届专家委员会由来自卫健、疾控、工信、交通、农业、应急管理、海关、林草等多部门的多学科31名专家组成。

资料来源：

https://www.chinacdc.cn/zxyw/202509/t20250912_310436.html



1.6 2025 年诺贝尔生理学或医学奖揭晓

2025 年 10 月 6 日，2025 年诺贝尔生理学或医学奖授予科学家玛丽·E·布伦科（Mary E. Brunkow）、弗雷德·拉姆斯德尔（Fred Ramsdell）和坂口志文（Shimon Sakaguchi），表彰他们在外周免疫耐受机制方面的研究贡献。

诺贝尔奖官网公报介绍，人体强大的免疫系统必须得到调节，否则可能会攻击自身器官。三名获奖者在外周免疫耐受方面取得了突破性发现，坂口志文发现了调节性 T 细胞，它可以有效阻止免疫系统攻击人体自身，布伦科和拉姆斯德尔则找到了与之相关的基因，这些成果加深了科学界对免疫系统如何运作的理解，推动了自身免疫性疾病等方面的研究。

玛丽·E·布伦科，1961 年出生，美国普林斯顿大学博士，目前就职于美国西雅图系统生物学研究所。弗雷德·拉姆斯德尔，1960 年出生，美国加州大学洛杉矶分校博士，现任美国旧金山索诺玛生物治疗公司科学顾问。坂口志文，1951 年出生，日本京都大学医学博士，就职于大阪大学免疫学前沿研究中心。

资料来源：

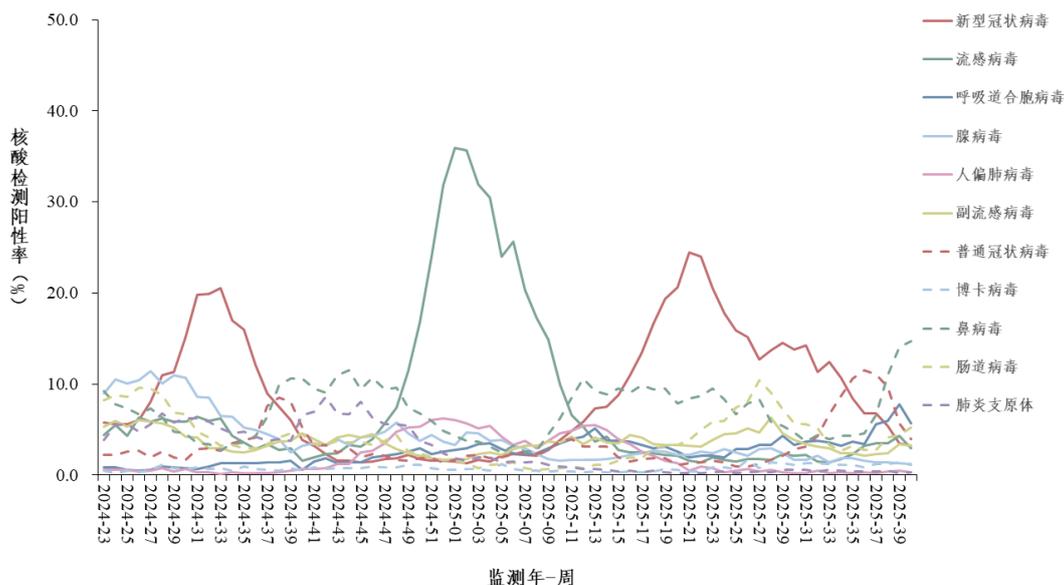
<https://www.nobelprize.org/prizes/medicine/2025/press-release/>



1.7 鼻病毒感染病例数达近一年峰值

2025年10月9日，中国疾病预防控制中心发布第40周（2025年9月29日—10月5日）《全国急性呼吸道传染病哨点监测情况》。通过对全国哨点医院（不含港澳台）采集的门急诊流感样病例和住院严重急性呼吸道感染病例的呼吸道样本，开展新型冠状病毒、流感病毒、呼吸道合胞病毒、腺病毒、人偏肺病毒、副流感病毒、普通冠状病毒、博卡病毒、鼻病毒和肠道病毒等10种病毒以及肺炎支原体在内的多种呼吸道病原体检测。

监测结果显示，全国哨点医院报告的流感样病例数占门急诊就诊总数的比例（流感样病例百分比）为4.0%；哨点医院门急诊流感样病例呼吸道样本检测阳性率前三位病原体为鼻病毒（14.7%，创下过去一年新高）、呼吸道合胞病毒（5.7%）、肠道病毒（5.2%）；住院严重急性呼吸道感染病例呼吸道样本检测阳性率前三位病原体为鼻病毒（10.1%）、呼吸道合胞病毒（8.5%）、肠道病毒和副流感病毒（均为2.6%）。



哨点医院门急诊流感样病例呼吸道样本病原体核酸检测阳性率每周变化趋势

资料来源:

https://www.chinacdc.cn/jksj/jksj04_14275/202510/t20251009_312852.html



1.8 江苏南通通报一例霍乱确诊病例

2025年9月9日，江苏南通通州区疾病预防控制中心发布关于通州区二甲镇一例急性肠道传染病处置情况的通报：9月4日18时，南通市第三人民医院报告通州区发生一例霍乱确诊病例，为二甲镇新市居人。患者经有效治疗，现已基本痊愈，到目前为止未发现新增病例。通州疾控中心已按照霍乱处置规范要求，组织开展流调溯源、采样检测和跟踪管

理，并指导属地对可疑源头场所——二甲农贸市场进行相应消杀处置。

资料来源：

https://mp.weixin.qq.com/s/SQIbYgJ7KpKyG7ir2esvXQ?poc_token=HF AZ3mijSVisvhBdYDylwZbgeAU5evleXVQsszr3



1.9 辽宁沈阳通报一学校自备井蓄水池受诺如病毒污染事件

2025年9月7日，沈阳市疾病预防控制中心发布通报：8月31日，沈阳师范大学附属医院陆续接诊了一批出现呕吐、腹泻等症状的学生，辽宁省、沈阳市相关部门及学校随即开辟医疗救治绿色通道，组建医疗队进驻学校开展巡诊服务，对患者进行分类救治。

截至9月7日17时，累计报告有胃肠炎症状者2087人，已痊愈1817人，现有胃肠炎症状者270人，均为轻症。经综合研判分析，发病高峰期已过，每日新增病例已呈明显下降趋势，9月6日17时至9月7日17时新增病例25人。

按照 III 级突发公共卫生事件处置，疾控部门多轮次针对污染点进行消毒，抽调专业力量开展流调溯源，分析查找感染来源，对可疑污染物品、环境和人员进行采样检测，确定污染点。经流行病学调查并结合供水系统现场勘察和实验

室检测结果，综合判定本起事件系由学校第三生活区自备井蓄水池受诺如病毒污染引发的突发公共卫生事件。目前已对该自备井采取封闭管控措施。学校已协调水务部门全力保障学生用水，并着手组织市政供水管网接入工程。

资料来源：

https://content-static.cctvnews.cctv.com/snow-book/index.html?item_id=1672368233958080764&track_id=66C4C762-47D6-4A09-8C4D-F1EC69F38882_778945909728



1.10 国内首款全剂量全人群四价流感病毒亚单位疫苗获国家药监局批准上市

2025年9月2日，江苏中慧元通生物科技股份有限公司的新药四价流感病毒亚单位疫苗（慧尔康欣 HRK-X®）申请获得中国国家药品监督管理局（NMPA）批准，接种对象增加6~35月龄人群，率先成为中国首款获批上市的全人群全剂量四价流感病毒亚单位疫苗，为我国流感防控提供了更安全、更优质的全新选择。

资料来源：

<https://www.nmpa.gov.cn/zwfw/sdxx/sdxxyp/yppjfb/20250902152248132.html>



1.11 冻干带状疱疹病毒 mRNA 疫苗临床试验申请获 CDE 受理

2025 年 9 月 19 日，由北京沃森创新生物技术有限公司联合云南疫苗实验室有限公司、玉溪沃森生物技术有限公司、复旦大学、上海蓝鹊生物医药有限公司共同研发的冻干带状疱疹病毒 mRNA 疫苗临床试验申请已正式获得国家药品监督管理局药品审评中心（CDE）受理。这标志着我国在带状疱疹疫苗自主研发赛道上实现关键突破，为应对中老年群体高发传染病、筑牢国家公共卫生防护体系注入新动能。

由水痘-带状疱疹病毒引发的带状疱疹，正成为威胁中老年健康的“隐形杀手”，且发病年龄圈层呈现年轻化趋势。该疾病发作时往往伴随剧烈神经痛，其可能引发的带状疱疹后遗症神经痛，多表现为烧灼样疼痛或电击样痛，严重干扰患者的生理机能、心理状态及社会参与能力，极大削弱患者的生活质量。从疫苗市场现状来看，全球范围内接种率普遍偏低，主要制约因素包括已上市疫苗种类有限、产能不足导致价格居高不下。因此，加快新型高效疫苗研发、提升疫苗可及性，

已成为当前公共卫生领域亟待解决的关键课题。



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 >> 受理品种信息

受理品种目录浏览 | 在审品种目录浏览

年度: 2025 | 药品类型: 全部 | 申请类型: 全部 | 查询

受理号: 请输入受理号 | 药品名称: 冻干带状疱疹病毒 mRNA | 企业名称: 请输入企业名称

序号	受理号	药品名称	药品类型	申请类型	注册分类	企业名称	承办日期
1	CXSL2500805	冻干带状疱疹病毒 mRNA 疫苗	预防用生物制品	新药	1.2	北京沃森创新生物技术有限公司; 云南疫苗实验室有限公司; 复旦大学; 上海蓝鹊生物医药有限公司; 玉溪沃森生物技术有限公司;	2025-09-19
2	CXSL2500804	冻干带状疱疹病毒 mRNA 疫苗	预防用生物制品	新药	1.2	北京沃森创新生物技术有限公司; 云南疫苗实验室有限公司; 复旦大学; 上海蓝鹊生物医药有限公司; 玉溪沃森生物技术有限公司;	2025-09-19

共 2 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/9f9c74c73e0f8f56a8bfbc646055026d>



1.12 全球首个 AI 设计病毒问世

2025 年 9 月 19 日, *Nature* 杂志报道, 科学家创造了第一个由人工智能 (AI) 设计的病毒, 能够追踪并杀死大肠杆菌。为了设计病毒基因组, 研究人员使用了两种能够分析和生成 DNA、RNA 及蛋白质序列的 AI 模型——Evo 1 和 Evo 2。他们首先需要有一个设计模板, 即一个起始序列, 用以引导

AI 模型生成具有所需特性的基因组。科学家选择了一种简单的单链 DNA 病毒 $\Phi X174$ ，包含了 11 个基因中的 5386 个核苷酸，以及感染宿主并在其内部复制所需的所有遗传元素。

Evo 模型此前已接受了 200 多万个噬菌体基因组的训练，但研究人员采用一种名为监督学习的方法对模型进行了强化训练，使其能够生成类似 $\Phi X174$ 的病毒基因组，并具有感染大肠杆菌菌株（特别是抗生素耐药菌株）的特定功能。研究人员评估了数千个 AI 生成的序列，并将筛选范围缩小到 302 个有活性的噬菌体。大多数候选病毒与 $\Phi X174$ 有 40% 以上的核苷酸同源性，但也有一些候选病毒的编码序列完全不同。研究人员根据 AI 设计的基因组合成了 DNA，并将其插入宿主细菌以培养噬菌体。接着，他们通过实验测试了这些噬菌体能否感染并杀死大肠杆菌。在 AI 设计的 302 种噬菌体中，有 16 个表现出对大肠杆菌的宿主特异性，能够感染这种细菌。研究人员发现，AI 设计的噬菌体组合可以感染并杀死 3 种不同的大肠杆菌菌株，这是野生型 $\Phi X174$ 无法做到的。

资料来源：<https://www.nature.com/articles/d41586-025-03055-y>



1.13 Science 报道 Last Gift 研究项目利用快速尸检技术揭示 HIV 于人体内的真实藏匿位置

艾滋病治愈研究仍然是现代医学面临的巨大挑战之一，病毒储存库的神秘分布和个体差异让科学家们束手无策。2024 年，加州大学圣地亚哥分校（UCSD）的 Last Gift 研究项目通过一种前所未有的方式——快速尸检技术，为这一难题带来了突破性进展。该研究项目招募临终 HIV 感染者，在其死后 6 小时内进行快速尸检，获取全身组织样本来精确绘制病毒储存库的分布地图。

2025 年 9 月 4 日，*Science* 杂志报道，Last Gift 研究项目历经 8 年已完成 42 次快速尸检，每位捐赠者提供超过 1000 个样本。研究团队确认了肠道和淋巴结是最大的 HIV 储存库这一假设，但更重要的发现是储存库的个体差异显著——大小和位置因人而异，受生活方式、治疗史、基因背景、合并疾病等多种因素影响。

值得注意的是，研究团队在一名胰腺癌患者的胰腺组织中发现了极高的 HIV DNA 水平，推测可能是感染的 T 细胞迁移至肿瘤部位所致。通过单细胞分析技术，研究人员分析了 7 名捐赠者 41 个组织的数据，发现每个组织的免疫细胞具有不同的病毒传感器，揭示了先天免疫传感在各组织中的

差异。

资料来源：

<https://www.science.org/content/article/last-gift-how-bodies-donated-research-may-help-find-cure-hiv>



1.14 第八届南十字星澳大拉西亚旅行与热带医学大会于墨尔本圆满落幕

2025年9月12日至14日，第八届南十字星澳大拉西亚旅行与热带医学大会（SCTMC 2025）在澳大利亚墨尔本举办。SCTMC 是由 ACTM（Australasian College of Tropical Medicine，澳大拉西亚热带医学学院）主办的区域顶级学术会议，是澳大利亚和新西兰最具影响力的旅行医学与热带病盛会。它汇聚来自全球的医生、研究人员和公共卫生专家，共同探讨新发传染病、旅行者健康和跨境疾病防控的前沿议题。

在 WISEWords Talk 专场，华山医院感染科副主任王新宇教授带来了题为“Clinical pearls from China’s travel clinic: Case vignettes from returned travellers”的演讲。通过一个个真

实的旅行者病例，王教授讲述了中国旅行门诊如何面对从非洲归来的疟疾患者、在东南亚感染登革热的背包客，甚至是因寄生虫而出现罕见症状的特殊案例。此外，周晁医生在海报交流环节展示了题为“Travellers must be alert to the risks of severe fever with thrombocytopenia Syndrome Virus (SFTSV)”的研究。这是近年来中国本土高关注度的新发蜱传病毒，但在澳大利亚和新西兰的研究者中仍相对陌生。会场之外，华山团队与澳大利亚及新西兰的旅行医学专家进行了多次深入交流，尤其是与昆士兰大学团队的教授们围绕旅行者健康风险评估、疫苗应用和热带病防控展开了热烈讨论。这种面对面的思想碰撞，让彼此不仅加深了对中澳新不同疾病谱的理解，也为未来潜在的合作研究埋下了伏笔。

资料来源：<https://mp.weixin.qq.com/s/xN7LqfVof1pPAnCDdswvWA>



1.15 2025 浦江创新论坛——全球健康与发展论坛在沪成功召开

2025 浦江创新论坛——未来健康：全球健康与发展论坛于 9 月 22 日在上海举办。此次论坛由中华人民共和国科学技术部、上海市人民政府主办，上海浦江创新论坛中心、国

家传染病医学中心（复旦大学附属华山医院）、上海市生物医药科技产业促进中心承办，同时得到了上海感染与免疫科技创新中心、中国科学技术交流中心、上海全球健康创新研究院、长三角国家技术创新中心、上海长三角技术创新研究院等大力支持。

主旨演讲环节，中国科学院院士/中国科学院微生物研究所学术委员会主任高福以“信息流行病防控”为题发表演讲，指出由 AI 生成、扩散的“信息病毒”（inforus）正成为全球公共卫生与社会治理的新挑战。帕斯适宜卫生科技组织副主席、亚欧中东地区主任 Nabeel Goheer 围绕“气候载体、合作创新和卫生公平”主题，分析了气候变化、国际合作与健康公平之间的内在联系。张文宏教授在“全球协作创新，加快结核病消除”主题演讲中指出，尽管结核病防治技术持续进步，但距离实现“2035 年消除结核”的目标仍面临严峻挑战。他强调科技创新必须与可及性并重：“我们讨论新技术的同时，不能忘记世界各地发展程度的差异，技术的发展不仅要先进，更要确保可负担、可及。”当前，国家传染病医学中心团队在结核病高发地区的实践成果表明，通过优化治疗方案，结核病短程治疗费用可降低 90% 以上，并实现 80% 以上的耐多药结核病治愈率。世界卫生组织驻华代表处技术官员陈仲丹发表了题为“耐药结核防控新挑战：全球协同研发与诊疗方案的

优化路径”的演讲，从全球视角分析了耐药结核病防控面临的新挑战和应对策略。

此外，值得关注的是，德国慕尼黑工业大学乌尔里克·普罗泽教授介绍了全球首个慢性乙肝感染研究性细胞疗法的诞生与进展。普罗泽教授介绍，她的实验室团队已开展了大量工作。肝细胞感染 HBV 病毒是患有慢性乙肝的关键原因，被感染的肝细胞作为长期病毒储存库，为诱发肝硬化埋下祸根。当前抗病毒治疗无法彻底根除，通过 HBV 特异性 T 细胞对抗，清除被感染的肝细胞内 HBV cccDNA 和 HBV-DNA，能达到治愈慢性乙肝的目的。

本届论坛以“创新引领健康之路：携手消除传染病，共筑全球健康防线”为主题，汇聚了来自全球的顶尖科学家、政策制定者、公共卫生专家及国际组织代表，围绕传染病消除的创新技术、诊疗方案、国际合作等核心议题展开深度对话，通过广泛交流和经验分享，进一步凝聚了业界共识，为构建人类卫生健康共同体、推动全球健康事业迈向新高度贡献了更多智慧力量。

资料来源：<https://mp.weixin.qq.com/s/EQcHyxU1hVllLfByqepIcA>



2 文献速递

2.1 Cell 研究设计新型结核 mRNA 疫苗，在小鼠模型中显著超越 BCG

2025 年 9 月 15 日，哈佛医学院 Dan H. Barouch 团队在 *Cell* 发表题为“Mining the CD4 antigen repertoire for next-generation tuberculosis vaccines”的研究论文。该研究聚焦结核病疫苗抗原筛选难题，系统评估了潜伏结核感染者 CD4⁺ T 细胞靶向的抗原库，构建小鼠体内保护力筛选平台，鉴定出八个全新高效抗原，并开发出一种三价 mRNA-脂质纳米颗粒（mRNA-LNP）疫苗，可在多种小鼠模型中增强并超越卡介苗（BCG）的保护效果，为新一代结核病疫苗提供了具有临床转化潜力的候选方案。

研究团队假设，能被潜伏感染者 CD4⁺ T 细胞广泛识别并诱导多功能 Th1 应答的抗原更可能具备保护价值，于是利用已发表的人源 LTB CD4 应答图谱，挑选 36 个高识别率抗原，加上 6 个当时已进入临床的抗原及阴性对照，共 42 个候选，构建 DNA 疫苗库，在 MHC-II 多样性更高的 CB6F1 小鼠中进行两剂免疫，随后给予 100 CFU H37Rv 气溶胶攻击，以肺菌载量降低倍数为主要终点。

结果显示，各抗原保护效力呈连续谱，最高单抗原可降低 4.1 倍菌载量，而已进入临床的抗原仅 5/20 超过 1.5 倍保护阈值。无监督 K-means 聚类界定 ≥ 2.5 倍降低的“领先抗原”共 8 个：Rv1387、Rv1886c (Ag85B)、Rv0287、Rv3804c (Ag85A)、Rv0280、Rv3020c、Rv1788 和 Rv0256c；除 Ag85A/B 外，其余 6 个从未进入临床试验，且整体效力显著优于现行临床抗原。脾细胞胞内细胞因子染色表明，8 个领先抗原均激发强烈 CD4⁺Th1 应答 (IFN- γ ⁺TNF⁺IL-2⁺)，其中 5 个尚可激活 CD8⁺T 细胞；而 5 个低保护抗原虽同样免疫原性良好，却几乎无保护，提示免疫原性必要而非充分，须以体内保护为准绳。

为探究抗原进化与免疫交叉反应，研究人员对 8 个领先抗原进行系统发育及表位映射分析，发现它们分属 4 个簇：PPE 家族、Esx 家族、PE 家族及 Ag85 家族。同簇抗原序列保守，CD4 表位重叠。鉴于 mRNA-LNP 平台在 COVID-19 中展现的高 Th1 诱导能力与规模生产优势，他们将各簇最具保护力的代表抗原制备成核苷修饰 mRNA-LNP。5 μ g 两剂免疫即诱导显著高于 DNA 平台的 CD4⁺多功能应答，且非 IFN- γ 单阳性/IFN- γ 阳性比例升高，与既往保护相关表型一致。单抗原 mRNA-LNP 保护效力达 4.2~7.2 倍菌载降低，整体优于 DNA。将三价 (Rv1387/Rv0287/Rv1788) 或四价 (加

Rv1886c) mRNA-LNP 固定总剂量 20 μg 免疫, 仍保持对各组分的高 CD4 与 CD8 应答, 标准攻击模型中肺菌载降低 8.2~10.0 倍, 三价与四价无显著差异; 挑战前间隔延长至 12 周, 三价组仍维持 10.7 倍保护, 显示良好耐久性。

在 BCG 普遍接种背景下, 研究团队评估三价 mRNA-LNP 与 BCG 的序贯或共免疫策略。BCG 单独仅诱导针对 Rv0287、Rv1788 的微弱 CD4 应答, 无 CD8 应答; 而三价 mRNA-LNP 加强或同期接种后, 肺与脾脏均出现强烈多能 CD4 应答及 Rv1387 特异性 CD8 应答, 且不影响 BCG 优势抗原 Rv0288 的固有反应。100 CFU 攻击显示, BCG 单独降低 14~21 倍菌载, 联合三价 mRNA-LNP 后降低 63~73 倍, 显著优于 BCG 单独。在低剂量 (1~3 CFU) 模拟人类自然感染模型中, naive 小鼠感染率 60%、双侧肺播散率 56%; BCG 降至 40%与 13%; 而 BCG+三价 mRNA-LNP 进一步把感染率压至 26%、播散率降至 0%, 综合保护终点显著优于 BCG。外周血 CD4 的 IFN- γ 、TNF 水平与攻毒后菌载呈显著负相关, 提示可用作保护力替代终点。重复低剂量 (0.3 MID₅₀×4 次) 实验亦证实三价 mRNA-LNP 单独或与 BCG 联用均将综合感染率自 50%降至 23%, 免疫学指标同步提升, 表明该疫苗在不同暴露场景下均可增强并超越 BCG。

最后, 研究人员对 95 名南非青少年队列 (IGRA 阳性、

无活动结核)进行 IFN- γ ELISPOT 检测,发现 Rv1387、Rv0287、Rv1788 的应答率分别为 73%、58%、64%,至少识别其中两种抗原者占 68%,显著高于已进入 III 期试验的 M72/AS01E 疫苗;任一抗原阳性率达 84%,亦优于 M72,证实该三价组合在自然感染人群中的高免疫识别广度。

综上,该研究通过“人源 CD4 抗原库—小鼠体内保护排序—mRNA-LNP 多价构建”闭环策略,发现多个既往被忽视的高价值抗原,并证明三价 mRNA-LNP 疫苗可显著提升、甚至超越 BCG 对感染、播散及菌载的全方位保护,同时具备良好的可制造性与人群免疫基础。

资料来源: <https://doi.org/10.1016/j.cell.2025.08.027>



2.2 Nature 研究发现新型纳米抗体可有效中和 HSV-1 和 HSV-2 病毒

2025 年 9 月 3 日,德国汉堡大学 Kay Gr ü newald 团队联合马克斯普朗克研究所 Dirk Görlich 团队在 *Nature* 发表题为“A nanobody specific to prefusion glycoprotein B neutralizes HSV-1 and HSV-2”的研究论文,分离出一种预融合特异性纳米抗体 Nb1_gbHSV,对 HSV-1 和 HSV-2 均表现出强效中和

活性。通过突变稳定化策略，解析 HSV-1 gB 的全长预融合结构，揭示了新的结构特征及中和机制。

研究团队采用创新策略，以保留天然预融合构象的 gB 囊泡免疫羊驼，通过噬菌体展示筛选获得多个纳米抗体，其中 Nb1_gbHSV 对 HSV-1 的中和活性尤为突出（IC₅₀ 为 1.2 nM）。与传统抗体不同，纳米抗体是单域片段，可在细菌系统中高效生产，具有治疗开发优势。Nb1_gbHSV 对 HSV-2 gB 具有交叉反应性，与预融合态结合亲和力极高（KD 约 14 pM），而与后融合态无结合。这一特异性通过微量热泳动和光栅干涉技术证实，凸显其治疗潜力。

为克服预融合 gB 的不稳定性，研究团队通过引入二硫键和疏水核心强化等突变将其锁定在预融合态。2.74 Å 分辨率的冷冻电镜(cryo-EM)结构揭示了 HSV-1 gB 的全长架构，包括此前未解析的膜近端区(MPR)和跨膜结构域(TMD)。预融合结构呈现紧凑的三聚体排列，其中结构域 I (DI) 与结构域 IV (DIV) 紧密相邻，形成后融合态中不存在的原体间裂隙。值得注意的是，介导膜插入的关键融合环在预融合 gB 中呈现独特的“卷曲”构象，与后融合态的伸展形式截然不同，提示其可能通过变构调控防止膜融合过早激活。

Nb1_gbHSV 与 gB 结合的冷冻电镜结构阐明了其中和机制：该纳米抗体同时结合相邻原体的 DIV、DI 和结构域 III

(DIII)，形成覆盖 1260 \AA^2 表面的复合表位，包含 23 个氢键和 8 个盐桥。该表位仅在预融合态可及，因融合过程中的结构域重排会与纳米抗体产生空间冲突。通过将 gB 锁定在预融合构象，Nb1_gbHSV 阻断了膜融合必需的构象变化，从而抑制病毒入侵。

研究团队进一步证明 Nb1_gbHSV 可稳定野生型 HSV-2 gB 的预融合态，并解析其 2.85 \AA 分辨率天然结构。表位在 HSV-1 和 HSV-2 间的高度保守性解释了交叉中和活性，而对其他疱疹病毒（如 VZV、HCMV、EBV）gB 无结合则体现其特异性。与靶向 gB 顶端的非中和性纳米抗体不同，Nb1_gbHSV 的跨结构域结合模式为设计新一代抗病毒药物提供了模板。

该研究标志着疱疹病毒领域的重大进展，首次解析全长预融合 gB 的高分辨结构，并鉴定出强效中和纳米抗体。这些发现凸显了靶向预融合特异性表位的治疗潜力，为基于结构的抗病毒研发开辟了新路径。

资料来源：<https://www.nature.com/articles/s41586-025-09438-5>



2.3 Nature 研究鉴定出蜱传脑炎病毒新受体 LRP8

2025 年 9 月 24 日，卡罗林斯卡学院 Sara Gredmark-Russ 团队联合阿尔伯特·爱因斯坦医学院 Kartik Chandran 团队以及美国陆军传染病医学研究所 Andrew S. Herbert 团队在 *Nature* 发表题为“LRP8 is a receptor for tick-borne encephalitis virus”的研究论文，首次系统鉴定并功能验证了低密度脂蛋白受体相关蛋白 8（LRP8，又称 ApoER2）为蜱传脑炎病毒（TBEV）的宿主细胞受体，阐明了其在病毒入侵、神经嗜性及致病机制中的关键作用，并展示了基于 LRP8 的可溶性诱饵蛋白在干预 TBEV 感染中的治疗潜力。

研究团队利用全基因组 CRISPR-Cas9 敲除文库在 A549 人肺癌细胞中进行高通量筛选，发现 LRP8 是唯一显著富集且未被既往黄病毒属研究报道的候选受体基因。与已知广谱参与黄病毒复制的宿主因子不同，LRP8 在 25 个已发表黄病毒筛选数据集中排名独特性最高，提示其可能是 TBEV 特异的入侵因子。构建 LRP8 敲除细胞系后，研究人员观察到多种基因亚型 TBEV 假病毒颗粒（RVP）和活病毒的感染效率均显著下降；相反，在 LRP8 低表达细胞中外源过表达该受体可使病毒入侵提升 2~10 倍，证实 LRP8 为 TBEV 感染所必需且足以增强易感性。

为排除其他低密度脂蛋白受体家族成员可能存在的功能冗余，研究团队系统敲低或敲除 LRP1、VLDLR 等 13 个同源基因，发现仅 LRP8 缺失显著削弱 TBEV 入侵，表明病毒对该受体具有高度选择性。结构-功能分析显示，LRP8 的配体结合域（LBD）前两个 LDL-A 重复序列（LA1-2）是介导病毒结合的最小单元。生物化学实验进一步证实，LA1-2 片段可与完整病毒颗粒或五聚体形式的 E 蛋白结构域 III（DIII-COMP）直接结合，解离常数达纳摩尔级别；针对 DIII 的单抗可阻断该相互作用，说明 E 蛋白 DIII 是 LRP8 的主要结合平台。在细胞水平，LRP8 介导 TBEV 的初始吸附及随后的内吞过程。利用人诱导多能干细胞分化的神经元-胶质混合培养物，研究人员发现 LRP8 在成熟神经元中高表达，其可溶性 LA1-2-Fc 诱饵蛋白可显著阻断 TBEV 感染，证明 LRP8 在神经系统靶细胞中同样发挥关键门户作用。

动物实验进一步验证 LRP8 的病理学意义。由于小鼠 LRP8 与人源序列相似度达 87%，他们采用 C57BL/6 雌鼠进行攻毒保护试验。攻毒前将高毒力 TBEV Hypr 株与 LA1-2-Fc 预孵育，可完全阻止小鼠出现临床症状，20 只动物中 19 只存活至 28 天终点，脑组织病毒滴度低于检测限，原位杂交未检出病毒 RNA；而在病毒攻击后 6 小时给予 LA1-2-Fc 仍可提供同等水平保护，表明该诱饵蛋白兼具预防与治疗窗口。

对照组小鼠于 7~8 天出现竖毛、嗜睡、瘫痪等症状并快速死亡，脑内病毒载量高且广泛分布。

综上，该研究通过跨学科整合遗传筛选、结构生物学、细胞生物学及动物模型，首次确立 LRP8 为 TBEV 感染的决定性受体，阐明其 LA1-2 模块与病毒 E-DIII 域的高亲和作用机制，揭示了病毒入侵神经系统的分子基础。更重要的是，团队开发的 LRP8(LA1-2)-Fc 可溶性诱饵在细胞与动物层面均表现出高效、特异且广谱抗病毒活性，为缺乏特异性疗法的 TBEV 感染提供了可立即进入药物开发管线的新型生物制剂。

资料来源：<https://www.nature.com/articles/s41586-025-09500-2>



2.4 Science 研究利用 1206 个基因组揭示埃及伊蚊全球迁徙历史

2025 年 9 月 18 日，美国 Verily Life Sciences 的 Jacob E. Crawford 团队在 *Science* 发表题为“1206 genomes reveal origin and movement of *Aedes aegypti* driving increased dengue risk”

的研究论文，系统阐明了全球登革热主要媒介蚊——埃及伊蚊 (*Aedes aegypti*) 的遗传演化历程、地理扩散路径及其对现代登革热传播风险的影响。该研究基于“1200 个基因组计划” (Aaeg1200)，对来自全球 73 个地点的 1206 只伊蚊进行全基因组测序，首次以高分辨率揭示了该蚊种从非洲森林型祖先亚种 (*Aaf*) 演化为人偏好型入侵亚种 (*Aaa*) 的全过程，并强调了其全球扩张如何推动登革热风险上升。

研究结果表明，埃及伊蚊的演化可划分为四个历史阶段。第一阶段始于约 5000 年前撒哈拉沙漠扩张时期，非洲森林型 *Aaf* 为适应干旱环境，逐渐依赖人类储水容器繁殖，进而在西非出现人偏好型的“原 *Aaa*” (proto-*Aaa*) 群体。第二阶段为 16 至 19 世纪大西洋奴隶贸易时期，原 *Aaa* 随船只被引入美洲，在加勒比与南美地区经历强烈瓶颈效应后，快速演化为现代入侵型 *Aaa*，表现出对人类居所、气味及血液的显著偏好，并具备更强的病毒传播能力。第三阶段为 20 世纪中叶，美洲多国通过大规模灭蚊行动一度将 *Aaa* 压制至极低水平，但 1960 年代控制措施放松后，该蚊迅速重新扩张。第四阶段即当前，*Aaa* 持续向非洲回迁，并与非洲本地 *Aaf* 发生广泛基因交流，导致抗药性突变及人偏好性状重新进入非洲城市，显著提升了当地登革热暴发风险。

基因组数据进一步显示，入侵型 *Aaa* 的全球扩张并非单

一事件，而是伴随多次跨洲际迁移。阿根廷北部种群被证实为奴隶贸易时期遗留的“活化石”，其与西非塞内加尔原 *Aaa* 群体在约 320 年前分离，而与北美 *Aaa* 群体分离则晚约 100 年，支持“一步迁出”模型，即原 *Aaa* 一次性进入美洲后，在本地演化为入侵型 *Aaa*，而非多次独立迁出。研究还发现，北美 *Aaa* 群体在免疫相关基因（如 Toll 样受体 *AAEL025736*）及摄食调控基因（如 *RYamide* 受体 *AAEL017005*）上表现出显著选择信号，提示其在面对新大陆病原体压力与人为环境时，通过快速遗传适应巩固了入侵优势。

当代基因交流方面，研究利用 Patterson's F_3 与 F_4 统计量检测出非洲西海岸（塞内加尔、安哥拉、肯尼亚）及内陆布基纳法索城市存在 *Aaa* 与 *Aaf* 的近期杂交信号，其中多数地区同时报告频繁登革热暴发，表明人偏好型性状与病毒传播风险正随回迁流重新渗透非洲。此外，对击倒抗性（KDR）相关钠通道基因的分析揭示，F1534C、V1016I/G 等抗药性突变在美洲、亚洲独立起源后，通过 *Aaa* 回迁及地区间迁移被迅速带入非洲，部分沿海城市突变频率已接近美洲水平，显著削弱当地拟除虫菊酯类杀虫剂控制效果，对公共卫生构成直接威胁。

研究人员强调，*Aaeg1200* 数据集不仅为解析伊蚊演化提供前所未有的精度，也为全球病媒监测与抗性管理奠定遗传

基础。未来可基于该资源开发快速诊断芯片，实时追踪非洲城市 *Aaa* 血统比例与抗性突变频率，从而预警登革热暴发风险并优化控蚊策略。研究最终指出，城市化、全球贸易与气候变暖持续降低物种扩散屏障，人类活动正以前所未有的速度重塑病媒生态；深入理解其演化轨迹，是降低全球登革热、寨卡与基孔肯雅热负担的关键一步。

资料来源：<https://doi.org/10.1126/science.ads3732>



2.5 Science 研究通过全基因组测序揭示 *Anopheles funestus* 全球扩散与抗药性新线索

2025 年 9 月 18 日，英国威康桑格研究所 Mara K. N. Lawniczak 团队在 *Science* 发表题为“Genomic diversity of the African malaria vector *Anopheles funestus*”的研究论文，通过全基因组测序揭示了 *Anopheles funestus* 的遗传结构、杀虫剂抗性演化机制及其对疟疾防控的深远影响。

Anopheles funestus 是撒哈拉以南非洲地区疟疾传播的主要媒介之一，其分布范围广、寿命长且对杀虫剂抗性演化迅

速。尽管冈比亚按蚊复合体（*Gambiae Complex*）的三种主要疟蚊已通过基因组研究推动了防控策略，但 *Anopheles funestus* 的基因组多样性长期缺乏系统性研究。研究团队对 2014-2018 年采集的 656 只现代样本和 1927-1967 年间的 45 只历史样本进行全基因组测序，首次构建了该物种跨非洲大陆的基因组多样性图谱，旨在解析其种群结构、抗性基因传播模式及对基因驱动技术的潜在影响。

研究团队发现，样本来自 17 个地理区域，聚类为 6 个遗传群集。其中，“赤道群”跨越 4000 公里，覆盖 7 个国家，表现出高度的基因流动性；而邻近的加纳北部和贝宁南部群体却与赤道群遗传分化显著，可能代表新的生态型。这些群体的分化模式不仅体现在全基因组层面，还表现在特定的染色体倒位频率差异上。

杀虫剂抗性的演化是该研究的另一核心发现。研究团队在多个基因组区域检测到强烈的选择信号，这些区域往往包含已知的抗性基因（如 *Gste2*、*Gaba*）。例如，*Gste2* 基因的 L119F 突变在贝宁南部群体中几乎固定，但在历史样本中未检出，表明该抗性为现代选择压力所致。此外，*Gaba* 基因的 A296S 突变在 1950 年代已出现，但现代群体中存在两种独立起源的单倍型背景，提示抗性可能通过基因流或重复突变扩散。这些发现表明，*Anopheles funestus* 的抗性演化具有复

杂的多起源特征，而非单一传播模式。

历史样本的分析进一步揭示了抗性基因的动态变化。45只历史样本（1927-1967年）的基因组数据显示，1950年代大规模使用 DDT 后，抗性等位基因（如 *Gste2-L119F*）尚未出现，但狄氏剂抗性突变（*Gaba-A296S*）已存在，可能与当时狄氏剂的广泛使用相关。这一发现表明，抗性等位基因的现代分布模式可能通过基因流或局部重复演化实现，而非抗性种群完全取代敏感种群。

综上所述，该研究填补了 *Anopheles funestus* 基因组资源的空白，揭示了其适应性与抗性演化的遗传基础。研究人员强调，即使冈比亚按蚊被完全控制，若忽视 *Anopheles funestus* 的针对性干预，疟疾仍将在非洲肆虐。未来需结合基因组监测与精准防控，推动疟疾消除进程。该研究提出的种群结构模型、抗性基因传播机制及基因驱动靶点分析，为制定更高效的疟疾防控策略提供了科学依据。

资料来源：<https://doi.org/10.1126/science.adu3596>



2.6 美国学者发现非中和抗体有望治疗多种流感病毒

2025年9月10日，美国莱斯大学 Silke Paust 团队联合佐治亚大学 S. Mark Tompkins 团队在 *Science Advances* 发表题为“Non-neutralizing antibodies to influenza A matrix-protein-2-ectodomain are broadly effective therapeutics and resistant to viral escape mutations”的研究论文。该研究采用了一种不同于传统的流感抗体治疗策略，首次系统证实靶向流感病毒 M2 蛋白外域（M2e）的非中和单克隆抗体（mAbs）具备广谱抗病毒活性，并在动物模型中表现出优异的预防和治疗效果，且不易诱导病毒逃逸突变，为开发通用型流感抗体药物提供了新范式。

研究团队聚焦于流感病毒 M2e，该序列在甲型流感病毒中高度保守，且功能关键，参与病毒复制与出芽过程。尽管 M2e 免疫原性较弱，自然感染后仅约 18% 人群产生抗体，但其保守性使其成为理想的广谱靶点。研究团队前期已构建三株针对 M2e 氨基末端保守表位的非中和单抗（克隆 472、522 和 602），本研究进一步验证其组合使用的协同效应与机制。

通过表位作图与竞争性结合实验，研究团队发现这三株抗体虽结合区域相近，但存在亲和力差异，其中 522 克隆在多种病毒株中表现出最强的竞争结合能力。为增强保护效力，

研究者将三株抗体以低剂量组合成“三重 M2e-mAb 鸡尾酒”，在致死剂量 PR8、CA07、VN1203 和 Anhui1 等病毒株攻击的小鼠模型中，预防性给药后生存率高达 88%，显著优于双抗体组合或单抗体处理。进一步实验表明，该鸡尾酒疗法在感染后第 3 天仍能显著降低肺组织病毒载量，提示其具备治疗潜力。

机制研究表明，该抗体组合的抗病毒作用并非依赖传统的中和活性，而是通过 Fc 段介导的免疫效应功能实现。研究团队比较了 IgG1 与 IgG2a 两种亚型的疗效，发现后者在激活 Fc γ RI、Fc γ RIII 和 Fc γ RIV 等受体方面更具优势，能更有效诱导抗体依赖的细胞吞噬 (ADCP) 与抗体依赖的细胞毒性 (ADCC)。通过构建 Fc 段突变体与受体阻断实验，研究者证实 Fc γ RI、Fc γ RIII 和 Fc γ RIV 的协同激活是抗体发挥保护作用的关键，而补体激活并非必需。

更为重要的是，该抗体组合在连续传代实验中未诱导出病毒逃逸突变。研究者将 PR8 病毒在三重 M2e-mAb 治疗压力下连续传代 7 次 (24 天)，并通过 Sanger 测序检测 M 基因区域，未发现任何突变。此外，将从治疗组小鼠体内分离的病毒再次感染新一批小鼠，并给予相同抗体治疗，其保护效力未减弱，进一步证实该策略具备逃逸突变抗性。即使在免疫缺陷 (*Rag2*-KO) 小鼠中，三重抗体疗法仍能显著延长

生存期，且未观察到病毒突变，显示其在免疫低下人群中亦具应用潜力。

综上所述，该研究首次系统证实，靶向 M2e 保守区域的非中和抗体通过 Fc 段介导的免疫机制，可有效预防和治疗多种甲型流感病毒感染，且不易诱导病毒逃逸。该三重抗体鸡尾酒具备广谱、低剂量、治疗窗口长、逃逸抗性高等优势，代表了一种全新的流感治疗策略。未来可通过人源化改造与 Fc 工程优化，进一步提升其在临床中的安全性与效力。

资料来源：<https://doi.org/10.1126/sciadv.adx3505>



2.7 中国学者揭示乙型流感病毒关键致病机制，双突变协同增强病毒复制与致病性

2025 年 9 月 8 日，广州呼吸健康研究院杨子峰/潘蔚绮团队在 *PLOS Pathogens* 发表题为“N460S in PB2 and I163T in nucleoprotein synergistically enhance the viral replication and pathogenicity of influenza B virus”的研究论文，系统揭示了流感病毒 B 型（IBV）中两个氨基酸位点突变——PB2 蛋白第

460 位天冬酰胺突变为丝氨酸 (N460S) 以及核蛋白 NP 第 163 位异亮氨酸突变为苏氨酸 (I163T) ——在协同作用下显著增强病毒复制能力与致病性, 为深入理解 IBV 的分子致病机制提供了重要线索。

研究团队从 2012 年广州一名急性上呼吸道感染患者的咽拭子样本中分离出 IBV 毒株 B/Guangzhou/0215/2012, 并通过噬斑纯化获得两个克隆株: GZ0215-01 与 GZ0215-06。二者在细胞中表现出明显不同的噬斑形态与小鼠致病性, GZ0215-06 的噬斑更大、致死剂量更低, 而 GZ0215-01 即使在最高剂量下也不引起小鼠死亡。全基因组测序发现, 两者仅在 PB2 与 NP 蛋白上存在两个非同义突变: PB2-N460S 与 NP-I163T。

为验证这两个突变的生物学功能, 研究团队利用反向遗传学技术构建了四种重组病毒: 野生型 (460N/163I)、PB2 单突变 (460S/163I)、NP 单突变 (460N/163T) 与双突变 (460S/163T)。在 MDCK 细胞中的复制实验显示, 仅双突变病毒表现出显著增强的噬斑大小与病毒滴度, 单突变病毒与野生型无显著差异, 提示两突变具有协同效应。小鼠感染实验进一步证实, 双突变病毒在呼吸道 (鼻腔与肺部) 中的病毒载量显著升高, 诱导更强的炎症反应, 组织病理学显示肺泡结构破坏与免疫细胞浸润更严重, 且其 LD₅₀ 显著低于其

他病毒，表明其致病性显著增强。

机制研究方面，作者发现 PB2-N460S 与 NP-I163T 突变可分别提升 PB2 与 NP 的 mRNA 与蛋白表达水平，并增强二者之间的相互作用。通过共免疫沉淀实验与 mini-genome 报告系统验证，双突变组合的 RNP 复合物聚合酶活性显著高于野生型与单突变组，说明其在病毒 RNA 合成层面具有功能优势。结构建模分析显示，PB2-460 位点位于 PB2 与 NP 的潜在结合界面，而 NP-163 位点则远离该界面，提示二者可能通过间接机制协同调控 RNP 复合物的稳定性与功能。

转录组分析进一步揭示，双突变病毒感染的小鼠肺组织中，干扰素通路、炎症因子及趋化因子显著上调，表现出更强的天然免疫激活状态。单样本基因集富集分析 (ssGSEA) 显示，免疫反应强度与病毒载量及体重下降呈显著正相关，提示过度的免疫激活可能加剧了组织损伤与疾病严重程度。

此外，研究团队还在另一株近期流行的 IBV 毒株 B/Guangzhou/50/2022 中引入反向突变 (PB2-S460N 与 NP-T163I)，结果显示，恢复为野生型氨基酸后病毒复制能力与致病性均显著下降，进一步验证了 PB2-N460S 与 NP-I163T 协同增强病毒适应性与毒力的普适性。

综上所述，该研究首次系统阐明了 PB2-N460S 与 NP-I163T 两个突变在 IBV 中通过增强蛋白表达、加强 PB2-NP

相互作用、提升聚合酶活性，从而协同促进病毒复制与致病性的分子机制。该发现不仅深化了对 IBV 致病机制的理解，也为未来流感 B 病毒的监测、预警与干预策略提供了潜在的分子靶点。

资料来源：<https://doi.org/10.1371/journal.ppat.1013463>



2.8 中国学者解析流行性乙型脑炎的时空传播特征和负担

2025 年 9 月 2 日，汕头大学医学院郭魏团队联合中国疾病预防控制中心传染病预防控制所刘小波团队以及北京大学公共卫生学院郝元涛团队在 *Journal of Infection* 发表题为“Epidemiological characteristics and transmission dynamics of epidemic Japanese encephalitis in China: A modeling study”的研究论文。该研究全面量化了 2013 年至 2019 年中国流行性乙型脑炎随时间演变的传播动态特征，并采用元种群复杂网络动力学模型和贝叶斯推理方法拓展了对乙型脑炎时空传播和动力学机理的理解，为识别高风险人群和实施防控策略提供了实证依据。

研究团队开发了一个涵盖了流行性乙型脑炎病毒在蚊媒和宿主之间的传播动态的动力学仓室模型，从三个方面解

析我国流行性乙型脑炎的动态特征，即乙型脑炎传播季节模式量化、基于数据同化方法的多尺度动力学模型解析以及人口流动驱动的影响评估。从空间分布来看，乙型脑炎病例主要集中在中部地区，部分在南部地区，少量在沿海地区，西南和东北地区仅有零星病例。在季节性流行特征方面，乙型脑炎病例主要集中在每年 6 月至 10 月，这与蚊媒活动的季节性密切相关。

研究团队通过将贝叶斯推断方法与疾病传播动力学模型相结合，成功模拟了全国和主要城市群层面的乙脑时空传播动态。该研究开发的模型能够对 2013-2019 年期间 337 个城市乙脑传播的趋势和分布进行准确地追踪和预测，研究结果显示该模型能够准确地预测乙脑季节性流行的时间起点和疫情规模。

基于元种群复杂网络的疾病传播参数推断结果，他们发现不同城市和区域的乙脑传播动态存在明显的空间异质性。这些差异性表明在防控策略制定上应更具针对性，对高风险地区加强防控措施，优化低风险地区的资源分配。与此同时，不同城市群中乙脑季节性传播和流行的有效再生数变化趋势具有明显一致性，这进一步反映了乙脑传播受季节性驱动的普遍规律，也为制定分阶段防控策略提供了依据。现代社会经济的快速发展和人口流动的便利性，使得人口流动成为

蚊媒传染病传播和大流行的另一个潜在触发因素。该研究通过构建的元种群复杂网络模型刻画了人口流动对乙脑传播趋势和规模的影响，研究结果表明在人口流动量大的枢纽城市及其周边地区，人口流动显著地加剧了乙脑疫情的传播。

该研究有助于识别高风险人群与重点流行区域，对于采取针对性措施预防和控制乙脑具有重要的流行病学意义。此外，该研究构建的方法有助于提高对蚊媒传染病传播的态势感知能力，同时也为理解乙脑的传播机制以及建立基于媒介、宿主、环境和人口流动等多因素驱动的监测预警方法奠定基础。

资料来源：<https://doi.org/10.1016/j.jinf.2025.106609>



2.9 中国学者报道新型鼻喷联合疫苗为奥密克戎提供更优免疫保护

2025年9月22日，四川大学魏霞蔚团队联合中国医学科学院北京协和医学院王佑春团队在 *Nature Biomedical Engineering* 发表题为“*Intranasal vaccine combining adenovirus and trimeric subunit protein provides superior immunity against SARS-CoV-2 Omicron variant*”的研究论文，系统报道了一种

新型鼻喷式新冠疫苗的开发与评估结果。该研究聚焦于当前奥密克戎（Omicron）变异株持续演化背景下，如何通过优化疫苗递送方式与抗原设计，诱导强效且广谱的黏膜与系统免疫应答，从而有效阻断病毒传播与感染。

研究团队构建了一种由两种组分组成的鼻喷疫苗，分别为表达 XBB.1.5 变异株刺突蛋白的腺病毒载体（Ad5_{XBB.1.5}）与自组装的三聚体重组蛋白抗原（RBD_{XBB.1.5}-HR），后者来源于病毒受体结合域（RBD）并融合刺突蛋白的七肽重复区（HR）。该疫苗在小鼠模型中表现出显著优于单一组分的免疫原性，能够诱导更高水平的血清与呼吸道黏膜中的特异性 IgG 与 IgA 抗体，并增强对包括 XBB.1.5、XBB.1.16 在内的多种奥密克戎亚型假病毒和真病毒的中和活性。此外，该疫苗还显著提升了肺组织中的组织驻留记忆 T 细胞（TRM）数量，增强了局部细胞免疫应答，提示其在阻断病毒感染早期阶段具有潜在优势。

机制研究进一步揭示，腺病毒载体在疫苗中不仅作为抗原递送工具，更通过激活宿主 STING 信号通路，特别是在黏膜树突状细胞中，发挥佐剂效应，增强蛋白抗原的免疫原性。单细胞转录组分析显示，STING 通路相关基因在疫苗接种后的树突状细胞中显著上调，提示其在抗原加工与提呈过程中的关键作用。该发现为理解腺病毒载体在黏膜免疫中的双重

功能提供了新的分子依据。

为拓展疫苗的广谱保护能力，研究者还构建了一种三组分疫苗，额外引入 BA.5 变异株的 RBD 三聚体蛋白(RBD_{BA.5-HR})，形成 Ad5_{XBB.1.5} + RBD_{XBB.1.5-HR} + RBD_{BA.5-HR} 的组合。该疫苗在不削弱对 XBB 系列变异株中和能力的基础上，显著提升了对 BA.5、BF.7、BQ.1 等奥密克戎亚型的交叉中和活性。研究还发现，该三组分疫苗可作为异源加强针，在已完成三针 mRNA 疫苗免疫的小鼠中，进一步增强血清与呼吸道黏膜中的中和抗体水平，并诱导更高频率的 TRM 细胞和记忆 T 细胞应答，显示出良好的免疫增强潜力。

在动物挑战实验中，接种两组分疫苗的小鼠在感染 XBB.1.16 活病毒后，呼吸道各组织中的病毒载量显著降低，部分样本中病毒复制几乎完全被抑制。在仓鼠“接触/空气传播”模型中，该疫苗亦表现出优异的阻断病毒传播能力，接受疫苗免疫的接触者呼吸道组织中病毒复制指标（亚基因组 RNA）全部检测为阴性，提示其在控制病毒人际传播方面具有显著优势。

在此基础上，研究团队开展了一项临床试验（IIT），共招募 70 名已完成 2 至 3 剂新冠疫苗接种的成年志愿者，评估该鼻喷两组分疫苗在人体中的安全性与免疫原性。结果显示，疫苗在所有受试者中均表现出良好的耐受性，最常见的

不良反应为轻度鼻塞、咽痛、流涕和头痛，发生率低于 7.5%，未出现严重不良事件。免疫学分析表明，疫苗接种后，受试者鼻腔冲洗液中 IgA 抗体水平显著提升，最高可达接种前的 203 倍；血清中针对 XBB.1.5、XBB.1.16 等变异株的中和抗体水平亦显著增强，部分个体中和滴度提升超过 40 倍。此外，疫苗还诱导了高水平的血清 IgG 与 IgA 抗体，对包括 XBB.1.5、XBB.1.16、XBB.1.9.1 等多个奥密克戎亚型均表现出强效中和能力，验证了其广谱免疫保护潜力。

综上所述，该研究开发了一种基于腺病毒载体与三聚体重组蛋白联合策略的鼻喷新冠疫苗，兼具良好的安全性、强效的系统与黏膜免疫应答能力，以及对多种奥密克戎变异株的广谱中和活性。该疫苗不仅可作为独立免疫方案使用，也具备作为 mRNA 疫苗异源加强针的应用前景。其独特的 STING 通路激活机制与多价抗原组合策略为未来应对新冠病毒持续变异提供了新的技术路径，具有重要的科学价值与临床转化潜力。

资料来源：<https://doi.org/10.1038/s41551-025-01517-2>



2.10 美国学者研发首个鼻喷双价减毒疫苗，同时防护新冠和呼吸道合胞病毒

2025年9月26日，美国俄亥俄州立大学李建荣团队在 *Science Advances* 发表题为“Development of SARS-CoV-2 as a viral vector: A novel intranasal bivalent vaccine for SARS-CoV-2 and RSV”的研究论文。该研究首次系统性地评估了以新冠病毒为载体开发减毒活疫苗的可行性，并成功构建了一种可同时预防 SARS-CoV-2 和呼吸道合胞病毒（RSV）的双价鼻喷疫苗候选株。

研究团队基于奥密克戎 JN.1 毒株，构建了一系列携带不同减毒突变的 SARS-CoV-2 重组病毒，包括 nsp16 蛋白 D130A 突变、刺突蛋白 furin 切割位点缺失 (dFCS)、辅助蛋白 ORF6-8 缺失，以及转录调控序列 (TRS) 修饰 (mTRS) 等组合。这些突变策略旨在降低病毒毒力、限制病毒传播能力，并防止与野生型病毒发生重组。

在构建疫苗载体的过程中，研究人员开发了一种基于酵母同源重组的高效反向遗传学系统，可在两周内完成 SARS-CoV-2 全长 cDNA 克隆的构建与病毒拯救。该系统操作简便、稳定性高，为快速构建和改造病毒提供了技术保障。随后，研究者将 RSV 的可溶性、稳定性融合前 F 蛋白 (preF) 基因

插入至不同 JN.1 突变株中，构建了三种表达 RSV F 蛋白的重组病毒：rJN.1-RSVF、rJN.1-D130A-dFCS-RSVF 和 rJN.1-mTRS-D130A-dFCS-RSVF。

在体外的细胞模型中，研究发现，插入 RSVF 蛋白对病毒的复制能力有轻微影响，尤其是 rJN.1-D130A-dFCS-RSVF 在人支气管上皮细胞（HBE）中表现出显著的减毒特性，病毒滴度相比野生型 JN.1 下降了约 100 倍。动物实验中，研究者以金黄地鼠为模型，评估了这些重组病毒的致病性和免疫原性。结果显示，rJN.1-D130A-dFCS-RSVF 在鼻腔和肺部复制能力显著减弱，未引起明显病理变化，表现出良好的安全性。

在免疫效果方面，rJN.1-D130A-dFCS-RSVF 通过一次鼻内免疫即可诱导高水平的新加坡冠状病毒和 RSV 特异性血清 IgG、IgA 抗体，并产生强效的中和抗体反应。免疫 4 周后，地鼠分别接受新加坡冠状病毒 JN.1 和 RSV A2 毒株的攻击。结果显示，免疫组动物在鼻腔和肺部几乎检测不到病毒，肺组织病理变化轻微，表明该疫苗可提供完全的保护效果。相比之下，rJN.1-mTRS-D130A-dFCS-RSVF 虽然更为减毒，但其免疫原性显著下降，仅能提供部分保护，提示疫苗载体的减毒程度需与免疫原性保持平衡。

综上所述，该研究不仅成功构建了一种安全、有效、可

鼻内接种的新冠与 RSV 双价疫苗候选株，也为未来开发针对多种呼吸道病毒的多价疫苗提供了新的平台技术。随着新冠病毒持续变异以及其他呼吸道病毒威胁的持续存在，此类基于病毒载体的广谱疫苗平台具有重要的公共卫生应用前景。

资料来源：<https://doi.org/10.1126/sciadv.adx7487>



2.11 复旦大学团队从“医生-家长”双视角解析中国流脑疫苗接种现状

2025 年 8 月 30 日，复旦大学公卫学院陆一涵团队在 *Vaccine* 发表的题为“Knowledge, perception, and practice regarding meningococcal vaccination in infants 3–7 months of age: A nationwide cross-sectional study in China”的研究论文。该研究首次从接种点医务人员与婴幼儿家长双重视角，系统评估了我国婴儿早期脑膜炎球菌疫苗接种的认知、偏好与操作现状，为优化免疫策略提供循证依据。

研究团队于 2023 年 1 月至 2024 年 12 月，采用便利抽样覆盖 29 省 5192 个接种点，最终纳入 5069 名医务人员

(HCPs) 及 148269 名 3~7 月龄婴儿家长, 通过实名验证与面对面问卷收集数据, 并用混合效应模型、最邻近匹配等方法进行分析。

在认知层面上, 91.9%的 HCPs 认为脑膜炎球菌病(IMD) 负担“极重”或“重”, 86.8%知晓其“起病急、病死率高”, 但 99.4% 对防控仍存困惑, 85.3%归因于“公众认知不足”。85.1%支持对<6 月龄婴儿提前接种, 却普遍反映“排针难”(72.7%)、 “需额外解释”(60.8%)、“家长不信任”(60.0%)是主要障碍。女性 HCPs 对疾病严重性与母体抗体衰减窗口的识别显著优于男性。

对自费脑膜炎球菌疫苗, 73.1%的 HCPs 首选“保护效力”, 70.5%重视“血清群覆盖”。家长选择呈明显分层: 选 MPSV-A 者 52.6%图“性价比高”, 42.2%重“安全”; 选 MPCV-AC 者 50.6%重“安全”, 42.7%图“性价比”; 而选 MPCV-ACYW 者 78.2%为“覆盖广”, 68.9%为“早保护”。经 1:1 匹配后, MPCV-ACYW 组婴儿接种后烦躁、哭闹评分显著低于 MPCV-AC 组, 安全耐受评分显著更高, 提示结合疫苗四价剂型在主观体验上更具优势。

此外, 35.4%的婴儿首剂 MenV 与其他疫苗同次接种, 共出现 24 种组合, 最常见为同时接种五价轮状病毒疫苗 (40.9%)。联合接种率省间差异大, 新疆、吉林达 60%以

上，但与地区人均 GDP 无相关性。MPCV-ACYW 接种者在 3、5、7 月龄进行联合接种的概率分别较 MPCV-AC 高 68%、38%、313%，显示高价自费疫苗更倾向于与同期非 EPI 疫苗整合排程。

尽管公众与专业人员均认可 MPCV-ACYW 的广谱与早期保护优势，但“程序复杂”与“信息不足”仍阻碍其纳入常规。全球已有五价 MenABCWY 疫苗获 FDA 批准并进入非洲流行区，我国若继续依赖单一 A 群或 AC 群多糖疫苗，将难以应对 Y、W135 及 B 群潜在暴发。研究建议：一是加强公众教育，提高疾病感知与疫苗信心；二是制定国家层面婴儿 MenV 技术指南，简化程序；三是推广联合接种，缓解 3 岁内 38 剂次拥挤排程；四是逐步引入并评估多价结合疫苗的成本效果，为将其纳入 EPI 提供数据。

综上，该研究基于迄今最大样本揭示了中国婴儿脑膜炎球菌疫苗“认知—偏好—实践”链条的关键痛点，呼吁政策、临床与公众三方协同，推动多价结合疫苗应用与免疫程序优化，以实质提升婴幼儿对侵袭性脑膜炎球菌疾病的防护水平。

资料来源：<https://doi.org/10.1016/j.vaccine.2025.127542>



2.12 中国学者在丁肝病毒领域取得重要进展

2025年9月18日，徐州医科大学基础医学院王文世/郭虹波团队在 *Journal of Virology* 发表题为“Multimodal characterization of the responsiveness of eight hepatitis D virus genotype isolates to interferon-alpha treatment”的研究论文，系统评估了12种干扰素- α (IFN- α) 亚型对8种不同基因型丁型肝炎病毒 (HDV) 在三种不同感染状态下的抗病毒活性，并深入探讨了病毒基因型、宿主细胞状态及 ADAR1 蛋白表达水平对 IFN 疗效的影响。

研究团队首先利用体外感染模型，比较了 IFN- α 2a 对 HDV 1-8 型在“初次感染 (*de novo* infection)”、“细胞分裂传播 (*dividing-cell spread*)”以及“静息状态持续感染 (*resting-cell persistence*)”三种状态下的抑制效果。结果显示，在初次感染和细胞分裂阶段，IFN- α 2a 对 HDV 具有强效但基因型依赖的抗病毒活性，其中 HDV-2 与 HDV-8 最为敏感，而 HDV-1 与 HDV-6 最为耐受；然而，在静息细胞状态下，所有 HDV 基因型均对 IFN- α 2a 表现出高度耐药性，即便使用由 TLR7/8 激动剂 R848 刺激外周血单个核细胞 (PBMC) 产生的含多种干扰素的细胞因子混合物，亦未能有效抑制病毒复制。

机制方面，研究团队发现 ADAR1 的 p150 亚型在 IFN- α

介导的抗病毒过程中发挥关键作用。ADAR1 通过编辑 HDV RNA 的琥珀终止密码子,调控 L-HDAg 与 S-HDAg 的比例,从而抑制病毒复制。IFN- α 治疗可显著诱导 p150 表达,增强其抗病毒功能;而 p110 亚型则未表现出类似效应。尽管 ADAR1 p150 在初次感染和细胞分裂阶段可部分增强 IFN 的抗病毒效果,但在静息状态下,即使过表达 p150 亦无法恢复 IFN 的抑制活性,提示静息细胞中的 HDV 耐受机制独立于 ADAR1 通路。

此外,研究人员首次系统比较了 14 种 I 型干扰素亚型(包括 12 种 IFN- α 、IFN- β 与 IFN- ω)对 HDV 的抑制能力。结果显示,IFN- α 10、IFN- α 2a 与 IFN- α 14 在初次感染与细胞分裂阶段表现出最强的抗病毒活性,其半数抑制浓度较 IFN- α 1、IFN- α 7 与 IFN- α 16 低约 100 倍;而在静息状态下,所有亚型均无法有效抑制病毒复制。进一步实验表明,强效亚型(如 IFN- α 10)可更强地激活 JAK-STAT 通路,诱导更高水平的干扰素刺激基因(ISGs)表达,从而增强抗病毒状态。

最后,研究人员评估了 IFN- α 亚型与 HDV 进入抑制剂 bulevirtide(BLV)联合使用的协同效应。结果显示,IFN- α 2a、IFN- α 10 与 IFN- α 14 均能与 BLV 在特定剂量范围内产生显著协同作用,进一步降低 HDV 复制水平,提示这些亚型在联合治疗策略中具有潜在应用价值。

综上所述，该研究通过多模型、多基因型、多亚型的系统评估，揭示了 IFN- α 抗 HDV 疗效的高度异质性，强调了病毒基因型、宿主细胞状态、ADAR1 p150 表达水平及 IFN 亚型特性在治疗效果中的综合作用，指出静息状态下 HDV 的耐受性是当前治疗策略的主要挑战之一。研究结果为优化 IFN-based 单药或联合治疗方案提供了理论依据，并为开发针对 HDV 持续感染的新型干预策略指明了方向。

资料来源：<https://doi.org/10.1128/jvi.01280-25>



2.13 国内外学者合作发现气候变化加剧登革热流行风险

2025 年 9 月 29 日，北京师范大学田怀玉团队联合伦敦卫生与热带医学院 Oliver J. Brady 在 *Nature Communications* 发表题为“Rising dengue risk with increasing El Niño–Southern Oscillation amplitude and teleconnections”的研究论文，系统评估了厄尔尼诺-南方涛动（ENSO）通过气候遥相关机制对全球登革热疫情的影响，并预测未来气候变化背景下 ENSO 增强可能带来的登革热风险上升趋势。

研究团队整合了 1980 年至 2024 年间来自 57 个美洲和亚洲国家的登革热病例数据与全球气候资料，构建了一个国家尺度的分布滞后回归模型，以量化 ENSO 通过温度和降水对登革热疫情的间接影响。结果显示，ENSO 可解释 63% 的年际登革热病例波动，尤其在登革热高度流行的地区，其影响更为显著。研究人员指出，ENSO 主要通过升高局地温度而增加登革热风险，而其通过降水路径的影响则更为复杂，方向不一。具体而言，当 ENSO 指数（NINO3.4）升高 1°C 时，通过温度路径可导致年度登革热病例平均增加 48.0%，而通过降水路径的影响则因地区而异，可能增加或减少病例数。

进一步的区域分析表明，ENSO 对登革热的影响存在显著空间异质性。在东南亚和南美西部地区，ENSO 通常表现为温度升高与降水减少的“抵消型”影响（trade-off），而在巴西、新加坡等地则表现为温度与降水同步上升的“协同型”影响（synergy）。此外，研究团队还发现 ENSO 的影响具有持续性，其效应可在事件发生后的两年内持续存在，提示疫情动量、蚊媒生态适应等因素可能在其中发挥作用。

在对历史强厄尔尼诺事件的回顾中，研究团队估算 1982 - 1983、1997 - 1998、2015 - 2016 和 2023 - 2024 年四次事件分别额外导致了约 0.2、1.4、4.1 和 9.6 百万例登革热

病例，远超季节性波动范围。尤其是 2023 - 2024 年事件，其影响仍在持续，预计将在 2025 - 2026 年继续推高病例数。研究团队强调，随着全球变暖加剧，ENSO 事件的振幅及其与局地气候的遥相关强度可能进一步增强，从而在未来几十年内显著放大登革热的全球负担。

基于 CMIP6 多模型集合模拟，研究团队预测在 SSP1-2.6 至 SSP5-8.5 四种排放情景下，ENSO 振幅和遥相关强度均可能上升，进而导致全球登革热病例在 2020-2099 年间增加 39.0%至 81.7%。尽管未来局地温度可能逐渐逼近或超过蚊媒的最适生存温度，但在大多数登革热流行国家，温度尚未达到该上限，因此 ENSO 通过升温路径持续推高疫情的风险依然显著。

综上所述，该研究首次在全球尺度上系统揭示了 ENSO 通过气候遥相关机制对登革热疫情的深远影响，强调了全球气候变异性在塑造登革热流行格局中的关键作用，并为未来构建气候驱动的传染病预警系统和制定适应性公共卫生策略提供了重要科学依据。

资料来源：<https://doi.org/10.1038/s41467-025-63655-0>



2.14 STTT 研究通过十年追踪北京 7.9 万病例揭开人偏肺病毒流行规律

2025 年 9 月 9 日，中国科学院微生物研究所高福团队联合北京市疾病预防控制中心王全意团队在 *Signal Transduction and Targeted Therapy* 发表题为“Epidemiological and phylogenetic characteristics of human metapneumovirus in Beijing, China, 2014–2024”的研究论文，系统分析了人偏肺病毒(hMPV)在北京地区过去十年间的流行病学与遗传变异特征，揭示了该病毒的季节性流行规律、年龄分布特征、基因型更替模式及其在 2024 年冬季异常升高的原因，为公共卫生监测与防控策略提供了重要依据。

研究团队基于北京市 35 家哨点医院构建的呼吸道病原体监测系统 (RPSS)，纳入 2014 年 9 月至 2024 年 12 月期间共 79793 例急性呼吸道感染 (ARTI) 患者，采集其呼吸道样本并进行多病原体核酸检测、基因测序与系统发育分析。结果显示，hMPV 总体阳性率为 1.6%，显著低于全国水平 (4.1%)，但具有明显的季节性流行特征，通常在每年 12 月开始上升，次年 1 至 3 月达峰，4 月后逐渐下降。疫情前期 (2014 - 2019 年) 平均阳性率为 1.7%，新冠疫情期间 (2020 - 2022 年) 因非药物干预措施 (NPIs) 下降至 0.7%，而疫情后

期（2023 - 2024 年）恢复至 1.8%，并在 2024 年 11 月出现前所未有的异常升高，12 月阳性率高达 9.5%，为近十年峰值。

在年龄分布方面，研究团队通过限制性立方样条(RCS)分析发现 hMPV 感染风险与年龄呈非线性关系。0~4 岁儿童感染率最高（3.4%），其中 3~4 岁为峰值（4.6%）；5~17 岁下降至 1.9%，18~59 岁成人最低（0.8%），而 60 岁以上老年人再次升高至 1.2%，提示老年人亦为高风险人群，应纳入重点监测与防控对象。

在基因型与系统发育特征方面，研究团队成功获得 807 例 F 基因与 497 例 G 基因序列，发现 hMPV-A 与 hMPV-B 两大型共循环，分别占 48.0%与 52.0%。亚型方面，A2c 为 A 型主导（90.8%），B2 为 B 型主导（54.8%）。值得关注的是，自 2016 年起，A2c 亚型中出现了两种 G 基因插入变异株：A2c_{180nt-dup} 与 A2c_{111nt-dup}，其中后者自 2018 年起成为主导株，占 2024 年前所有测序样本的 40.8%。然而，2024 年 4 月起，B2 亚型重新崛起，并于 7 月取代 A2c_{111nt-dup} 成为主导亚型，形成第二次重大基因型转换。

2024 年冬季疫情的异常升高主要由 B2 亚型驱动，该亚型在 11-12 月检测比例高达 98.3%，且主要感染 18 岁以下人群（65.7%），而 A2c_{111nt-dup} 则多见于 60 岁以上老年人（66.7%）。

临床特征分析显示，B2（2024）株感染者的住院率（7.9%）与社区获得性肺炎（CAP）发生率（19.4%）显著低于其他亚型（ $P < 0.05$ ），且未出现重症肺炎（sCAP）病例，提示该波疫情虽然感染人数激增，但疾病严重程度较轻。全基因组测序未发现新型亚型，所有2024年分离株均属于已知A2c或B2亚型。氨基酸序列比对显示，2024年B2株G蛋白胞外区出现14个高频突变（如P70Q、K75R、L85S等），该区域富含受体结合位点与抗原表位，可能增强病毒免疫逃逸能力并影响致病性。

研究人员进一步指出，hMPV疫情与RSV呈现同步或略滞后的流行节律，提示两者在传播机制与易感人群方面具有相似性。2024年疫情高峰提前至11月，可能与COVID-19期间NPIs导致人群免疫力下降、易感人群积累有关。此外，hMPV基因型存在“每两年交替主导”的“AABB”模式，2024年正值A型向B型转换周期，叠加免疫缺口，推动疫情异常升高。

综上所述，该研究基于十年连续监测数据，全面描绘了hMPV在北京的流行特征与遗传演化轨迹，明确指出2024年冬季疫情异常升高并非由新型变异株引起，而是由B2亚型周期性回归与人群免疫水平下降共同驱动，且临床表现相对温和。研究人员强调应持续加强对hMPV的常规监测，特别

是对儿童与老年人群的早期预警与干预，同时建议将 hMPV 纳入更广泛的国家呼吸道病原体监测网络，以提升对新发疫情的响应能力与全球卫生安全水平。

资料来源：<https://www.nature.com/articles/s41392-025-02377-7>



2.15 STTT 研究揭示流感病毒致细胞死亡新机制

2025 年 9 月 23 日，中日友好医院曹彬团队在 *Signal Transduction and Targeted Therapy* 发表题为“Ninjurin-1 mediates cell lysis and detrimental inflammation of PANoptosis during influenza A virus infection”的研究论文，系统阐明膜蛋白 Ninjurin-1 (NINJ1) 在甲型流感病毒 (IAV) 触发的新型程序性细胞死亡 (PANoptosis) 中的关键作用，并首次揭示其在流感及 COVID-19 重症肺炎中的潜在治疗与预后价值。

研究团队首先通过小鼠致死与非致死剂量 IAV 感染模型发现，NINJ1 表达在感染后显著上调，且升高幅度与病毒剂量及疾病严重程度呈正相关；单细胞转录组进一步定位该变化主要发生在髓系细胞，尤以巨噬细胞与中性粒细胞最为显著。体外实验显示，IAV 感染骨髓来源巨噬细胞 12 小时后，NINJ1 发生寡聚化并与 PANoptosis 三大通路（焦亡、凋亡、

坏死性凋亡)的激活高度同步,导致膜破裂、乳酸脱氢酶(LDH)及高迁移率族蛋白B1(HMGB1)等损伤相关分子模式(DAMP)大量外泄;然而,NINJ1缺失仅阻断细胞裂解与DAMP释放,并不改变细胞死亡本身,提示其位于PANoptosis终末执行环节。值得注意的是,NINJ1缺失还显著减少成熟IL-1 β 的释放,而经典焦亡孔道蛋白GSDMD缺失对此无影响,表明在IAV-PANoptosis中IL-1 β 分泌依赖NINJ1而非GSDMD,颠覆了“GSDMD孔道主导IL-1 β 外排”的传统认知。

为厘清何种信号足以触发NINJ1寡聚,研究人员利用多基因敲除体系逐一关闭焦亡、坏死性凋亡及凋亡通路。结果显示,只要三大通路中任意一条保持激活即可引发NINJ1寡聚与细胞裂解;仅当三条通路同时被阻断时,NINJ1寡聚与膜破裂才被完全抑制。该发现首次证明传统认为“免疫静默”的凋亡通路在IAV感染背景下可通过NINJ1介导高度炎症性的细胞裂解,从而修正了“单纯凋亡不诱发炎症”的经典定义。

体内研究进一步验证NINJ1的病理意义:*Ninj1*^{-/-}小鼠在致死剂量IAV攻击后生存率显著提高,肺部病理损伤、蛋白渗出及IL-1 β 、IL-6、TNF- α 等炎症因子水平均明显降低,而病毒载量与早期干扰素应答未受影响;单细胞测序显示保护

效应与肺泡灌洗液中 Ly6C⁺单核细胞浸润减少密切相关。作者还观察到, *Ninj1*^{-/-}*Il1b*^{-/-}双敲除小鼠失去生存优势, 提示 NINJ1 通过“适度”而非“完全”抑制 IL-1 β 释放, 兼顾控制炎症与维持抗病毒免疫。

最后, 研究团队将发现延伸至临床。对 10 例重型 COVID-19 患者及 5 例对照的支气管肺泡灌洗液单细胞数据进行分析, 发现 NINJ1 在单核/巨噬细胞中的表达水平随病情恶化逐步升高, 死亡组显著高于存活组, 且与全身炎症指标呈正相关; 独立公共数据 (GSE171524) 亦证实死亡患者肺组织内巨噬细胞 NINJ1 异常高表达。上述结果提示, NINJ1 不仅可作为病毒性肺炎严重程度的生物标志物, 也为精准干预病毒脓毒症提供了新的干预节点。

综上, 该研究首次阐明 NINJ1 在 IAV 诱导的 PANoptosis 中作为终末裂解执行者的中心地位, 揭示其通过感知任一死亡通路激活而寡聚、介导膜破裂与炎症因子释放, 从而驱动流感与 COVID-19 的免疫病理损伤; 靶向 NINJ1 可在不削弱病毒清除的前提下限制过度炎症, 为抗病毒治疗提供“减炎不减防”的全新策略。

资料来源: <https://www.nature.com/articles/s41392-025-02391-9>



2.16 中国学者预测蝙蝠 MERS 相关冠状病毒的融合中间态并打造新型双靶点抑制剂

2025 年 9 月 8 日,上海市重大传染病和生物安全研究院的王欣玲/姜世勃/孙蕾团队在 *Clinical and Translational Medicine* 发表题为“Predicted early fusion intermediates in the spike of ACE2-utilising bat coronavirus unveil broad-spectrum antiviral mechanisms”的特邀稿。该研究通过结构预测揭示了两种可利用人 ACE2 受体的蝙蝠 MERS 相关冠状病毒 (MERSr-CoV) 的早期融合中间态结构,并阐明了新型双靶点抑制剂 AL5E 对其差异化效果的分子机制。

研究团队聚焦于两种高风险蝙蝠冠状病毒: BtHKU5-CoV-2 和 NeoCoV (T510F)。通过结构模拟与功能分析,研究人员发现一个称为“中间环 (Intermediate Loop, IL)”的关键区域,该区域在早期融合中间态构象 (E-FIC) 中起到稳定结构的作用,并作为蛋白酶切割激活病毒融合的分子“开关”。与 SARS-CoV-2 相比,这两种病毒的 IL 更长,且氨基酸序列存在关键差异,导致其构象更灵活、稳定性更低。具体而言, BtHKU5-CoV-2 的 IL 含 71 个氨基酸, NeoCoV 含 66 个,均长于 SARS-CoV-2 的 62 个。尽管 S2'蛋白酶切割位点附近的序列较为保守,介导与 HR1 结构域相互作用的关键残基却存

在变异。

这种结构灵活性具有双重效应：一方面，它有利于病毒融合。灵活的 IL 减少了对 HR1 的构束，不仅暴露 HR1，更促进其与 HR2 在融合后期快速组装成六螺旋束（6-HB），这是推动最终膜融合与融合孔形成的关键步骤，可能显著提升病毒的感染效率；另一方面，它也成为病毒潜在弱点。不稳定的 IL 使 HR1 在融合中间态更早充分暴露，为靶向 HR1 的融合抑制剂（如 AL5E 中的 EK1 组分）提供更易作用的窗口，从而“冻结”融合过程，中断感染。

研究团队进一步评估了新型双靶点融合抑制剂 AL5E 的抑制效果。它像“双头导弹”一样，同时靶向刺突蛋白的受体结合域和 HR1 区域，通过双重作用机制牢牢锁住病毒刺突蛋白的构象，阻断其变构与融合进程。实验表明，AL5E 对 BtHKU5-CoV-2 假病毒具有纳摩尔级别的超高抑制活性，效果显著优于单一靶点抑制剂（hACE2 和 EK1）。然而，该化合物对 NeoCoV（T510F）却未表现出显著的抑制增强。

为何同一个抑制剂对相似病毒效果迥异？机制研究表明：对于 BtHKU5-CoV-2，其灵活的 IL 促使 HR1 区域明显暴露，使 AL5E 能够同步高效结合双靶点，实现协同抑制；而在 NeoCoV（T510F）中，T510F 突变在增强受体结合能力的同时，可能引起蛋白整体的远距离构象调整，导致 HR1 微

移位，超出 AL5E 双靶点的最优作用范围，从而削弱抑制效能。

总之，该研究通过结构预测揭示了两种高风险蝙蝠 MERSr-CoVs 在融合机制上的异同，深入探讨了双靶点抑制剂 AL5E 的差异化效果与机制。研究表明，针对不同冠状病毒乃至不同变异株，需依据其融合蛋白的构象特征“量体裁衣”，设计和优化抑制策略，为开发广谱、高效的冠状病毒融合抑制剂提供了新思路与理论依据。

资料来源：<https://doi.org/10.1002/ctm2.70459>



2.17 中国学者综述微生物在蚊媒病毒病防控中的应用

2025 年 9 月 3 日，清华大学基础医学院程功团队联合深圳湾实验室刘洋团队在 *Trends in Microbiology* 发表题为“Microorganisms in mosquitoes for controlling mosquito-borne viral diseases: from lab to field”的综述。文章系统总结了基于微生物的蚊媒控制策略的最新进展，探讨了作用机制、转化潜力及田间应用前景，并指出发展生态友好型微生物媒介疾病防控的未来战略方向。

蚊媒病毒的传播风险与蚊虫种群密度密切相关。因此，降低蚊虫种群密度依然是控制疾病传播的核心策略。蚊虫的生命周期包括卵、幼虫、蛹和成虫四个阶段，每一阶段都为种群抑制提供潜在干预靶点。细胞内共生菌 *Wolbachia* 以其诱发的细胞质不相容效应（cytoplasmic incompatibility, CI）而著称，使感染雄蚊与未感染雌蚊的后代无法孵化，从而显著降低蚊虫种群密度。其它微生物也能影响蚊虫繁殖与发育。例如，昆虫病原真菌 *Metarhizium humberi* 可附着于卵壳并导致胚胎死亡，*Aspergillus tamaris* 会削弱蚊虫的繁殖力。此外，部分微生物还能缩短成蚊寿命，如真菌制剂 *Beauveria bassiana* 与 *M. anisopliae* 对白纹伊蚊成虫具有持续致死作用。

除控制蚊虫数量外，利用微生物削弱蚊虫感染传播病毒的能力同样关键。*Wolbachia* 是目前研究最深入的共生菌。其多个株系（如 wMel）在伊蚊中展现出广谱抗病毒作用，可通过激活 Toll、IMD 和 JAK-STAT 等免疫通路，诱导活性氧（ROS）产生，增强 RNA 干扰，以及干扰脂质代谢与囊泡运输过程，从而有效抑制病毒的复制与传播。新兴候选中，*Rosenbergiella*_YN46 尤其为引人注目。它能分泌葡萄糖脱氢酶，通过降低蚊虫中肠 pH 来破坏病毒包膜结构，从而抑制登革热和寨卡病毒感染。与多数细菌不同，YN46 具有跨龄传播（从幼虫到成蚊）能力。在最新的半田间试验中，YN46

已实现稳定定植，展现出较高的应用潜力。

多种基于微生物的蚊媒病毒病防控策略正逐步从实验室走向半田间试验、田间评估，甚至在部分地区实现商业化应用，主要包括蚊虫种群抑制与种群替代两类途径。种群抑制目前仍是应用最广泛的方式，多种微生物杀幼虫剂和杀成虫剂已商业化使用数十年，并在实践中被证明行之有效。

其中，*Bti* 依靠特异性毒素高效杀幼虫，*L. sphaericus* 具有持久的残留活性，*Spinosad* 对已产生抗药性的幼虫仍有效，真菌制剂如 *B. bassiana* 在诱捕装置中则兼具杀灭与诱集双重功能。此外，基于 *Wolbachia* 的不相容昆虫技术通过释放感染雄蚊诱导 CI，可有效降低蚊虫数量，并常与不育昆虫技术联合使用以增强其抑制效能。近年来，*Csp_P* 和 *Streptomyces indiaensis* 等新兴微生物在半田间试验中展现出杀幼虫潜力，真菌与蚊虫共生病毒也表现出一定的应用前景。

在种群替代策略中，释放感染 *Wolbachia* 的蚊虫以取代野生种群，可显著降低疾病传播率，全球多地的野外试验均已报道蚊媒病毒发病率明显下降。然而，*Wolbachia* 对温度等环境因素较为敏感，需开发耐高温菌株并持续监测带菌蚊虫的进化动态。近期，新发现的 *Rosenbergiella_YN46* 已在半田间试验中实现稳定定植并降低宿主易感性，展现出高应用潜力。

与直接降低蚊虫数量的策略不同，以病毒抑制为目标的微生物干预策略不破坏生态环境和食物链，具有阻断病毒传播甚至根除蚊媒疾病的潜力。然而，该类方法大多仍处于早期探索阶段，除 *Wolbachia* 已逐步推广外，大多数候选微生物仍停留在实验室或半田间试验环节。当前主要难点包括生态适应性不足、田间定植稳定性与传播能力有限，以及缺乏大规模验证数据。

资料来源：<https://doi.org/10.1016/j.tim.2025.08.005>



2.18 中国学者提出规避抗生素耐药性的新疗法思路

2025年9月11日，上海交通大学李雷团队在 *Advanced Science* 发表题为“Identification of a pair of linear or cyclic naturally inspired bifunctional lipopeptide antibiotics that overcome antimicrobial resistance”的研究论文。该研究通过合成生物信息学天然产物（synBNP）策略，从海洋稀有细菌属 *Aquimarina* 中系统挖掘非核糖体肽（NRP）生物合成基因簇（BGCs），成功设计并合成了一对结构相似但抗菌谱截然相

反的脂肽类抗生素——线性的 **aquicidine L** 和环状的 **aquicidine C4**，展示出双靶点作用机制和极低的耐药性诱导风险，为应对全球抗微生物药物耐药性（AMR）危机提供了全新且可规模化的候选药物。

研究团队首先从 76 株 *Aquimarina* 基因组中鉴定出 113 个 NRP 基因簇家族，并从中筛选出 7 个结构预测置信度高、编码肽段长度适中且未被表征的 BGCs，进一步通过固相肽合成技术构建了 17 种天然启发的脂肽类似物（synAQUs）。其中，**aquicidine L**（线性）与 **aquicidine C4**（环状）分别由 AQU5 基因簇预测结构合成，二者在氨基酸组成和电荷分布上高度相似，却因结构构象差异展现出互补的抗菌谱：前者对革兰阴性菌具有强效杀菌活性，后者则对革兰阳性菌表现出显著抑制效果，且二者在体外最小抑菌浓度（MIC）测试中均未诱导出可检测的耐药突变。

机制研究表明，**aquicidine L** 通过高亲和力结合革兰阴性菌外膜主要成分脂多糖（LPS）和磷脂酰乙醇胺（PE），破坏膜结构并诱导细胞裂解；而 **aquicidine C4** 则特异性靶向革兰阳性菌膜中的心磷脂（CL）和磷脂酰甘油（PG），引发膜去极化与内容物泄漏。等温滴定量热（ITC）实验进一步证实，**aquicidine L** 与 LPS/PE 的结合能力显著高于 **aquicidine C4**，而 **aquicidine C4** 则对 CL/PG 表现出更强的亲和力，这种双

靶点协同作用机制极大降低了单一靶点突变导致的耐药风险。在连续 21 天的亚抑菌浓度诱导实验中，对照药物如 telomycin、daptomycin 和 colistin 均迅速诱导出高耐药突变株（MIC 升高 6.7 至 21.3 倍），而 aquicidine L 与 C4 的 MIC 变化均未超过两倍，且对已知耐药突变株仍保持活性。

在动物模型中，aquicidine L 在耐美罗培南的鲍曼不动杆菌和肺炎克雷伯菌感染的小鼠腹膜炎-败血症模型中表现出剂量依赖性的保护效应，50 mg/kg 剂量即可实现 100% 存活，并在中性粒细胞减少的大腿感染模型中实现 3 log₁₀ 的菌落计数下降；而 aquicidine C4 在耐万古霉素的屎肠球菌和耐甲氧西林的金黄色葡萄球菌感染模型中同样展现出显著疗效，100 mg/kg 剂量可实现完全保护，且在体内杀菌效果与 vancomycin 相当。急性毒性与溶血实验显示，二者在 250 mg/kg 剂量下未引起小鼠死亡、红细胞破裂或 HeLa 细胞毒性，提示良好的安全性窗口。

该研究不仅首次揭示了线性/环状肽结构转换可引发抗菌谱的根本性逆转，也为天然产物药物发现提供了高效、可规模化的“无生物”策略范式。通过 synBNP 方法，研究者无需依赖菌株培养或发酵优化，即可快速获取天然产物候选分子，极大拓展了稀有微生物资源的药物开发潜力。aquicidine L 与 C4 凭借其双靶点机制、低耐药诱导率及优异的体内外

活性，成为应对多重耐药病原体的理想先导化合物，未来有望通过结构优化与临床前评价，发展为新一代抗菌治疗药物，填补抗耐药感染治疗领域的空白。

资料来源：<https://doi.org/10.1002/advs.202509796>



2.19 中国学者阐明 FBXW7 在 DNA 病毒感染过程中的双重调控功能

2025 年 9 月 8 日，武汉大学胡明明/舒红兵团队在 *Cellular & Molecular Immunology* 发表题为“FBXW7 is a multifaceted regulator of the innate immune response to DNA viruses”的研究论文，系统阐明了 E3 泛素连接酶 FBXW7 在 DNA 病毒感染过程中通过双向调控 cGAS-MITA 通路和 IFN-I 下游信号，精细调节抗病毒天然免疫反应的分子机制。该研究不仅揭示了 FBXW7 在维持免疫稳态中的关键作用，也为理解抗病毒免疫的时空动态调控提供了新的理论基础。

DNA 病毒感染可激活胞内 DNA 感受器 cGAS，产生第二信使 cGAMP，进而激活 MITA（又称 STING）介导的 I 型

干扰素 (IFN-I) 和炎症因子表达通路。然而, 在未感染状态下, 该通路需保持适度抑制, 以避免自身免疫反应的发生。FBXW7 作为 SCF 泛素连接酶复合物的底物识别亚基, 通常通过识别 GSK3 α/β 磷酸化的底物蛋白, 介导其泛素化和降解。该研究发现, FBXW7 在未感染状态下通过两条独立机制维持免疫稳态: 一方面在细胞质中促进 MITA 通路抑制因子 SLC35B2/3 的降解, 限制其介导的硫酸化糖胺聚糖 (sGAG) 合成, 从而抑制 MITA 的激活; 另一方面在细胞核中降解转录抑制因子 MYC, 维持 STAT1/2 等干扰素刺激基因 (ISGs) 的基础表达, 为病毒感染后的快速应答做好准备。

机制研究表明, SLC35B2/3 是 FBXW7 的直接底物。FBXW7 通过识别其 GSK3 α/β 介导的磷酸化位点 (SLC35B2 的 Ser264 和 SLC35B3 的 Ser56), 促进其 K48 链型泛素化并介导其溶酶体降解, 从而抑制高尔基体中 sGAG 的合成。由于 sGAG 是 MITA 聚合与激活的关键辅助因子, FBXW7 通过此机制有效抑制 MITA 介导的下游信号通路。而 MYC 作为 FBXW7 的经典底物, 在未感染状态下被其降解, 解除其对 ISG 启动子的抑制, 从而保证 STAT1/2 等关键抗病毒分子的基础表达水平。

在病毒感染后, 病毒激活 PI3K-AKT 信号通路, 磷酸化并抑制 GSK3 α/β 的活性, 阻断其对 FBXW7 底物的磷酸化,

进而抑制 FBXW7 介导的泛素化过程。这一变化导致 SLC35B2/3 蛋白稳定性增强，sGAG 合成增加，MITA 得以激活，从而迅速启动抗病毒免疫反应。与此同时，FBXW7 在细胞核中继续降解 MYC，维持 ISG 表达，确保下游信号通路高效运转。因此，FBXW7 通过在不同亚细胞结构中分别调控 MITA 上游抑制因子和 IFN-I 下游抑制因子，实现了对抗病毒免疫反应的时空双向精细调控。

在体内实验中，研究者构建了髓系细胞特异性 Fbxw7 敲除小鼠模型，并感染单纯疱疹病毒 1 型 (HSV-1) 进行验证。结果显示，Fbxw7 缺失的小鼠在感染早期表现出更强的 Ifn- β 分泌，但在后期 IFN-I 和 ISG 表达显著下降，炎症因子如 Cxcl1 持续升高，提示 FBXW7 在调控免疫反应强度和持续时间方面发挥关键作用。尽管两组小鼠的总体生存率无显著差异，但 Fbxw7 缺失小鼠的死亡时间提前且出现双峰死亡动态，进一步说明 FBXW7 在调控免疫稳态和病毒致病过程中的重要性。

综上所述，该研究首次系统揭示了 FBXW7 在 DNA 病毒感染过程中作为“免疫闸门”的双重调控功能：在未感染状态下通过降解 SLC35B2/3 和 MYC 分别抑制上游通路和维持下游准备状态；在感染后通过 PI3K-AKT 信号解除对 SLC35B2/3 的抑制，迅速激活 MITA 通路，同时维持 ISG 表

达，确保抗病毒反应高效启动。该研究不仅拓展了对 cGAS-MITA 通路调控机制的理解，也为自身免疫病和病毒感染相关疾病的干预提供了潜在的新靶点。

资料来源：<https://www.nature.com/articles/s41423-025-01336-0>



2.20 美国学者阐明埃博拉病毒 VP35 蛋白 NNLNS 基序调控病毒 RNA 合成与宿主信号传导的新机制

2025 年 9 月 22 日，华盛顿大学医学院 Daisy W. Leung/Gaya K. Amarasinghe 团队在 *PNAS* 发表题为“Ebola virus VP35 NNLNS motif modulates viral RNA synthesis and MIB2-mediated signaling”的研究论文，系统阐明了埃博拉病毒（EBOV）多功能蛋白 VP35 通过其 Linker 区 201 - 205 位氨基酸残基（NNLNS 基序）与宿主 E3 泛素连接酶 MIB2 直接相互作用，进而同时调控病毒 RNA 合成与宿主干扰素（IFN）信号通路的分子机制。

研究团队首先利用亲和纯化-质谱联用技术确认了 VP35 与 MIB2 的特异性结合，并通过免疫共沉淀实验排除了病毒

RNA 在其中的桥接作用。随后，他们构建一系列 VP35 截短体与 MIB2 突变体，结合体外拉下、荧光偏振及等温滴定量热实验，精确锁定 VP35 第 201 - 205 位残基（Asn-Asn-Leu-Asn-Ser）为 MIB2 结合所必需；将该段五个残基全部突变为丙氨酸（5A 突变）后，VP35 与 MIB2 的结合能力几乎完全丧失，且不影响蛋白整体构象稳定性。

功能层面，研究团队发现 VP35 通过 NNLNS 基序与 MIB2 结合后，可阻断 MIB2 对去泛素化酶 CYLD 的 K63 泛素化修饰，从而抑制 CYLD 的降解，维持其对 RIG-I 及 TBK1 的负调控作用，最终削弱 I 型干扰素的产生。双突变（5A/KRA）实验进一步揭示，VP35 同时利用 IID 区屏蔽双链 RNA（dsRNA）以及利用 NNLNS 区抑制 MIB2 两种独立但协同的策略，全面拮抗宿主抗病毒应答；当两种机制同时失效时，VP35 完全丧失 IFN 抑制能力。在病毒复制环节，迷你基因组报告系统显示，5A 突变使 VP35 辅助 RNA 依赖的 RNA 聚合酶活性下降约 30 - 50%，且随着突变蛋白比例升高，病毒转录复合物活性呈梯度递减。

此外，MIB2 本身以 E3 连接酶依赖及非依赖两种方式抑制病毒聚合酶活性：野生型 MIB2 高剂量共表达可显著降低迷你基因组信号，而其 RING 结构域催化失活突变体（RINGm）的抑制效应减弱；当 VP35 无法结合 MIB2（5A 背景）时，

两种 MIB2 形式的抑制差异消失，说明 MIB2-介导的泛素化修饰与直接占位竞争共同作用于 VP35 辅因子功能。跨物种比较实验显示，除 EBOV 外，马尔堡病毒（MARV）及蝙蝠源 *M. myotis* VP35 亦能与 MIB2 发生免疫共沉淀，但 MARV VP35 缺乏对应 NNLNS 序列，在体外直接结合实验中未显现相互作用，提示该基序在丝状病毒科中并非绝对保守，其功能重要性可能主要体现于埃博拉病毒属。

综上，该研究首次明确了 VP35 Linker 区 NNLNS 基序作为“分子开关”，同步连接病毒转录机器与宿主泛素-干扰素网络；通过基因突变、重组病毒拯救及多层次生化分析，系统阐明了“病毒蛋白-宿主 E3 酶”互作在免疫逃逸与复制调控中的双重意义，为针对 VP35-MIB2 界面开发新型抗埃博拉干预策略提供了理论与实验依据。

资料来源：<https://doi.org/10.1073/pnas.2411961122>



2.21 中国学者通过操纵寨卡病毒 RNA 三级结构设计组织特异性减毒疫苗

2025 年 9 月 9 日，北京军事医学科学院秦成峰团队在

EMBO Molecular Medicine 发表题为“Manipulating Zika virus RNA tertiary structure for developing tissue-specific attenuated vaccines”的研究论文。他们提出并验证了一种全新的疫苗开发策略，即通过靶向破坏寨卡病毒（Zika virus, ZIKV）基因组中特定的 RNA 三级结构，尤其是与宿主蛋白 Musashi-1 (MSI1) 结合的 RNA 元件，成功构建出一种具有组织特异性减毒特性的活疫苗候选株。

研究团队首先系统分析了 MSI1 在人体和小鼠组织中的表达分布，发现其在视网膜、大脑皮层和睾丸等寨卡病毒易感组织中高度富集。基于此，他们推测破坏病毒 RNA 与 MSI1 的相互作用可能实现病毒在这些特定组织中的复制受限，从而达到减毒的目的。为此，研究者利用反向遗传学技术构建了两株 MSI1 结合缺陷型 (MSI1-binding-deficient, MBD) 寨卡病毒突变体：MBD1 通过改变 RNA 一级序列破坏 MSI1 结合位点，MBD2 则通过改变 RNA 三级结构实现相同目的。实验结果显示，这两种突变体在 MSI1 高表达的细胞中复制能力显著下降，而在 MSI1 缺失的 Vero 细胞中则保持与野生型病毒相当的复制效率，表明其减毒效应具有组织特异性。

在动物模型中，MBD 病毒表现出显著的神经减毒特性。在新生小鼠脑内接种模型中，野生型寨卡病毒导致 58.3% 的死亡率，并引发明显的小头畸形表型，而 MBD1 和 MBD2 感

染组小鼠全部存活，且未出现神经系统异常。此外，病毒载量检测显示，MBD 病毒在脑、眼和睾丸等组织中的复制显著受限，而在血清及其他非靶向器官中则维持较高水平，进一步验证了其组织特异性减毒特性。在人类脑类器官模型中，MBD2 病毒同样表现出显著减毒，感染后器官结构保持完整，病毒复制水平显著低于野生型病毒，提示其在人类神经系统中的安全性。

在垂直传播模型中，研究者发现 MSI1 在胎盘组织中的表达主要集中在滋养层巨细胞，并随妊娠期进展逐渐下降。利用小鼠妊娠模型评估 MBD2 病毒的垂直传播能力，结果显示，尽管母鼠血清和脾脏中病毒载量无显著差异，但 MBD2 感染组的胎盘和胎脑中的病毒 RNA 水平显著低于野生型病毒，且约 40% 的胎脑未检测到病毒 RNA，表明 MBD 病毒在垂直传播中具有高度限制性。

在免疫原性评估方面，单次接种 MBD 病毒即可在小鼠体内诱导高水平的 ZIKV 特异性 IgG 和中和抗体，并能有效激活 T 细胞免疫反应。在攻毒实验中，免疫组小鼠在面临高剂量寨卡病毒挑战时全部存活，未出现病毒血症和体重下降，而未免疫对照组则表现出明显的病毒复制、体重下降及死亡。进一步的非人灵长类实验也证实，MBD2 病毒在猕猴中具有好的免疫原性和保护效力，接种后可诱导高水平中和抗体，

并在攻毒后完全阻断病毒血症和尿液排毒，显示出强大的保护能力。

综上所述，该研究首次系统性地证明了通过破坏病毒 RNA 与宿主蛋白的相互作用，可实现对病毒组织嗜性的精准调控，从而构建出安全性更高、免疫原性更强的组织特异性减毒活疫苗。这一策略不仅拓宽了传统疫苗开发的思路，也为应对其他 RNA 病毒提供了新的技术平台。

资料来源：<https://doi.org/10.1038/s44321-025-00304-5>



2.22 中国学者发现 Gigaxonin 通过靶向 cGAS 和 TREX1 增强抗病毒天然免疫反应

2025 年 9 月 11 日，武汉大学生命科学学院刘昱团队在 *Advanced Science* 发表题为“Gigaxonin Potentiates Antiviral Innate Immune Responses by Targeting cGAS and TREX1”的研究论文。他们发现 gigaxonin 通过介导 TREX1 的泛素化和蛋白酶体降解来控制稳定状态下 TREX1 的周转，它还能增强 cGAS 的泛素化，并增强其在感染 1 型单纯疱疹病毒（HSV-

1) 时酶的活性。此外, 研究发现 cGAS 与 gigaxonin 的结合是由 HSV-1 感染诱导的, 并且这种相互作用抑制了 TREX1 与 gigaxonin 的相互作用。该研究结果强调了 gigaxonin 通过靶向 TREX1 和 cGAS 来增强抗病毒先天免疫反应的动态作用, 提示靶向 gigaxonin 可能成为一种对抗传染病的新疗法。

研究人员利用蛋白亲和纯化联用质谱筛选 DNA 病毒感染后与 cGAS 相互作用增强的候选分子, 并通过免疫共沉淀实验确定了 gigaxonin 在病毒感染后与 cGAS 相互作用。为了探究 gigaxonin 与 cGAS 相互作用的功能, 研究人员构建 gigaxonin 敲低细胞系, 发现敲低 gigaxonin 抑制 HSV-1 或外源 DNA 诱导的转录因子 IRF3 和 NF- κ B 的磷酸化, 进而削弱干扰素和炎症因子的转录并增加细胞中病毒复制。研究人员采用 gigaxonin 敲除小鼠肺成纤维细胞 MLFs 和骨髓源性树突状细胞 BMDCs, 检测细胞应对多种 DNA 病毒的免疫反应, 结果显示鼠源 gigaxonin 具有相似的抗病毒免疫功能。病毒感染致死实验结果表明, gigaxonin 敲除显著降低了 HSV-1 感染后小鼠死亡率。而血清学检测发现, gigaxonin 敲除鼠的肝脏和肺脏中干扰素及炎症因子转录水平显著弱于野生型小鼠。病毒感染 3 天后的肺脏取材病理学检查结果也表明, gigaxonin 敲除鼠的肺部炎症显著弱于野生型小鼠, 且敲除鼠肺组织中病毒复制水平高于对照野生小鼠。以上结果表明

gigaxonin 在机体抗病毒免疫反应过程中发挥重要作用。

为探究 **gigaxonin** 的作用机制，研究人员围绕 **cGAS** 的功能和活性展开实验，发现敲低 **gigaxonin** 显著削弱病毒感染诱导的 **cGAMP** 产生，提示 **gigaxonin** 通过增强 **cGAS** 的酶活性。系列实验表明 **gigaxonin** 通过其底物识别结构域识别 **cGAS**，并介导了 **CRL3** 泛素连接酶复合物催化 **cGAS** 发生泛素化，从而增强细胞抗病毒免疫反应。研究人员发现过表达 **gigaxonin** 不仅与 **cGAS**，也与 **TREX1** 存在共定位。敲除 **gigaxonin** 的细胞中，转染的外源性 **Cy3-ISD100** 的荧光量显著低于对照组，提示具备降解 DNA 能力的 **TREX1** 也可能是 **gigaxonin** 的靶点。敲低 **gigaxonin** 不影响 **TREX1** 的 mRNA 水平，却显著增加 **TREX1** 的蛋白表达。过表达 **gigaxonin** 造成 **TREX1** 的蛋白表达下降，而蛋白酶体抑制剂能逆转该过程，提示 **gigaxonin** 介导了 **TREX1** 泛素-蛋白酶体降解。通过构建 **TREX1** 的单赖氨酸突变体，研究人员进一步证明了 **gigaxonin** 介导 **CRL3** 催化 **TREX1** 第 242、271 和 277 位赖氨酸发生泛素化。

由于 **TREX1** 和 **cGAS** 均是 **gigaxonin** 的作用靶点，为探究 **gigaxonin** 在细胞抗病毒反应中的动态调控作用，研究人员开展了内源性免疫共沉淀实验。结果表明在病毒感染前 **gigaxonin** 与 **TREX1** 持续相互作用，而 **HSV-1** 感染诱导

gigaxonin 与 cGAS 相互作用, 而 gigaxonin 与 TREX1 的互作逐渐减弱。

该研究通过揭示病毒入侵前后 gigaxonin 对 TREX1 和 cGAS 的双靶向动态调控作用, 揭示了该分子在外周系统中的重要功能, 也为与抗病毒感染和干扰素相关的自身免疫病的治疗提供了重要治疗靶点。

资料来源: <https://doi.org/10.1002/advs.202507146>



2.23 中国学者揭示 BLOC1S1 是细菌持续存在和 TDP-43 相关病理的潜在治疗靶点

2025 年 9 月 11 日, 西北农林科技大学华进联团队联合新疆农业大学李娜团队以及广州医科大学附属广州市第八人民医院于海生团队在 *Advanced Science* 发表题为“BLOC1S1 attenuates *B. Melitensis* 16M LPS-triggered autophagy by spatial confinement of TDP-43”的研究论文。该研究系统揭示了宿主蛋白 BLOC1S1 在布鲁氏菌感染过程中调控自噬反应的新机制, 特别是在布鲁氏菌脂多糖 (LPS) 诱

导下，BLOC1S1 通过与 RNA 结合蛋白 TDP-43 相互作用，限制其核转位，从而抑制自噬关键基因 ATG7 的表达，最终减弱细胞自噬水平。

布鲁氏菌病是一种由布鲁氏菌属引起的重要人畜共患病，具有慢性、复发性和免疫逃逸等特征。布鲁氏菌通过其独特的脂多糖结构和 IV 型分泌系统，在宿主细胞内建立复制性囊泡 (rBCV)，并通过调控溶酶体和自噬通路实现胞内存活。该研究聚焦于布鲁氏菌 16M 株 LPS 对山羊精原干细胞 (mGSCs-I-SB) 自噬反应的诱导作用，发现该 LPS 可激活 AMPK 信号通路，提升 LC3B-II/LC3B-I 比值，并增强溶酶体相关基因的表达，从而诱导自噬反应。而与之相对的大肠杆菌 LPS 则不具备类似效应，提示布鲁氏菌 LPS 具有独特的免疫调控特性。

研究进一步发现，BLOC1S1 作为溶酶体相关细胞器复合体 1 的一个亚单位，在布鲁氏菌感染过程中表达显著下调。通过 RNA 测序和蛋白质组学分析，研究人员发现 BLOC1S1 过表达可显著改变细胞的转录谱，激活溶酶体相关通路，抑制 mTOR 信号，并增强线粒体氧化磷酸化功能。在功能层面，BLOC1S1 过表达显著减少了 16M LPS 诱导的自噬体形成，降低了 LC3B-II 的积累，提示其在布鲁氏菌诱导的自噬过程中发挥负调控作用。

机制研究表明，BLOC1S1 通过与 TDP-43 蛋白直接相互作用，限制其在细胞核内的富集，从而抑制其对 ATG7 mRNA 的稳定作用，进而降低 ATG7 蛋白表达水平。TDP-43 是一种 RNA 结合蛋白，其核定位对于维持自噬相关基因的表达至关重要。布鲁氏菌 LPS 诱导下，TDP-43 倾向于核转位，增强 ATG7 表达，促进自噬；而 BLOC1S1 则通过空间限制 TDP-43 的核转位，打破这一正反馈机制，从而抑制过度自噬反应。该机制独立于传统的 PI3K/AKT/mTOR 和 AMPK/ULK1 信号轴，代表了一种新型的自噬调控方式。

此外，研究团队还发现 BLOC1S1 过表达可显著增强线粒体代谢功能，提高 ATP 生成效率，可能通过能量感应机制间接抑制 AMPK 活性，从而进一步抑制自噬启动。这一代谢调控机制为 BLOC1S1 在抗感染免疫中的作用提供了新的解释，也提示其在调控细胞能量稳态和免疫应答中的多重功能。

综上所述，该研究首次揭示了 BLOC1S1 通过空间限制 TDP-43 核转位，调控布鲁氏菌 LPS 诱导的自噬反应这一全新机制。该发现不仅拓展了 BLOC1S1 在细胞器运输和蛋白质乙酰化之外的功能认知，也为理解布鲁氏菌如何逃逸宿主免疫提供了新的视角。更重要的是，该研究为开发以 BLOC1S1-TDP-43-ATG7 轴为核心的抗布鲁氏菌治疗策略提供了理论依据，同时也为 TDP-43 相关神经退行性疾病的研

究提供了新的交叉思路。

资料来源：<https://doi.org/10.1002/advs.202505635>



2.24 中国学者揭示膳食补充花生四烯酸可显著增强疫苗免疫效果

2025年9月12日，清华大学程功/赵艾团队联合华中农业大学赵凌团队在 *EMBO Molecular Medicine* 发表题为“Dietary supplementation of arachidonic acid promotes humoral immunity”的研究论文。该研究系统探讨了膳食补充 ω -6多不饱和脂肪酸花生四烯酸（arachidonic acid, ARA）在增强疫苗诱导的体液免疫反应中的作用及其机制，揭示了ARA作为营养干预手段在提升疫苗效力方面的潜力。

疫苗接种是预防传染病最有效的手段之一，其主要通过诱导机体产生中和抗体来发挥保护作用。然而，许多疫苗需要多次接种才能达到理想的免疫效果，这在应对突发疫情时可能造成“免疫空窗期”，增加感染风险。因此，寻找一种安全、有效且可快速增强疫苗免疫应答的方法具有重要意义。

该研究团队发现，膳食补充 ARA 能够显著提高小鼠对狂犬病疫苗的免疫应答，增强中和抗体的产生，并在病毒感染实验中提供完全保护。

在小鼠模型中，研究人员通过口服或皮下植入渗透泵的方式给予 ARA，并接种卵清蛋白（OVA）或灭活狂犬病病毒疫苗。结果显示，ARA 处理组小鼠血清中抗原特异性 IgG 抗体滴度显著升高，淋巴结和脾脏中抗体分泌细胞（ASCs）和浆细胞（PCs）数量明显增加。进一步分析发现，ARA 促进了生发中心（GC）B 细胞和滤泡辅助 T 细胞（Tfh）的扩增，表明其增强了 GC 反应，从而加速了高亲和力抗体的产生。

机制研究揭示，ARA 在体内可被代谢为多种类二十烷酸，其中 PGI₂ 是关键免疫调节因子。PGI₂ 通过激活 B 细胞表面的 PGI₂ 受体（PTGIR），激活 cAMP-PKA 信号通路，进而上调共刺激分子 CD86 的表达，并增强激活诱导的胞苷脱氨酶（AID）活性。CD86 的上调增强了 B 细胞与 Tfh 细胞之间的相互作用，而 AID 的激活则促进了抗体类别转换和亲和力成熟。这些变化共同推动了 GC 反应和体液免疫应答的增强。

在动物实验基础上，研究人员进一步开展了人类临床试验。该试验为随机、三盲、安慰剂对照设计，共纳入 45 名健康志愿者，分为安慰剂组、ARA 补充组和疫苗接种前 ARA 预处理组。结果显示，ARA 补充组志愿者在首次接种疫苗后

第 7 天即可检测到具有保护水平的中和抗体（VNA ≥ 0.5 IU/mL），显著早于安慰剂组。此外，ARA 组志愿者外周血中抗体分泌细胞和记忆 B 细胞数量也显著增加，进一步验证了 ARA 在人体中增强疫苗免疫应答的效果。

研究团队还评估了 ARA 补充的安全性，结果显示在整个干预期间，志愿者未出现与 ARA 补充相关的不良反应，血液生化指标、炎症指标和凝血功能均未见异常，表明 ARA 作为膳食补充剂具有良好的耐受性和安全性。

综上所述，该研究首次系统阐明了 ARA 通过代谢为 PGI₂，激活 cAMP-PKA 信号通路，增强 B 细胞功能，从而促进疫苗诱导的体液免疫应答。该机制不仅在小鼠模型中得到验证，也在人类临床试验中展现出良好的应用前景。膳食补充 ARA 作为一种安全、便捷的营养干预策略，有望缩短疫苗接种后的免疫空窗期，提升疫苗的保护效力，尤其适用于狂犬病、流感等需要快速建立免疫保护的疫苗接种场景。该研究为疫苗佐剂的开发提供了新的思路，也为营养免疫学领域带来了重要进展。

资料来源：<https://doi.org/10.1038/s44321-025-00310-7>



2.25 美国学者探究结核病密切接触者的体质量指数与结核病发病率的相关性

2025 年 9 月 3 日, 美国范德堡大学医学院 Mar í a B Arriaga/Timothy R Sterling 团队在 *Clinical Infectious Diseases* 发表题为“Body Mass Index and Incident Tuberculosis in Close Tuberculosis Contacts”的研究论文, 开展了一项前瞻性多中心队列研究, 该研究纳入肺结核患者的密切接触者并随访 24 个月, 分析不同亚群结核病发病的影响因素, 为通过体重指数 (BMI) 识别高风险人群、推动结核病预防治疗 (TPT) 精准实施提供了关键依据。

研究团队在 2015-2019 年前瞻性多中心队列研究 (RePORT-Brazil) 中纳入肺结核患者的密切接触者, 随访 24 个月。采用经验性审查和 LASSO 回归进行维度缩减筛选预测因子, 并分别针对以下人群建立预测模型: (1) 所有接触者; (2) 基线 γ -干扰素释放试验 (IGRA) 阳性接触者; (3) 未接受 TPT 或异烟肼治疗 <30 天的 IGRA 阳性接触者。

研究团队共纳入 619 例肺结核患者的 1846 例密切接触者, 其中 86% 完成 ≥ 1.5 年随访。在所有密切接触者中, 基线 IGRA 阳性 678 例、阴性 1132 例、结果不确定 31 例; 5 例未进行 IGRA 检测。IGRA 阳性接触者中, 18 例进展为结核病;

IGRA 阴性接触者中，6 例进展为结核病；未进行 IGRA 检测的接触者中，1 例进展为结核病。25 例（1.4%）进展为结核病的接触者中，13 例经微生物学确诊，2 例有提示性组织病理学证据，10 例为临床诊断；19 例（75%）为肺结核，6 例（24%）为肺外结核。

在所有接触者中，未接受 TPT 是进展为结核病的风险因素。对所有接触者进行的内部验证显示产生的 ROC 曲线下面积为 0.80。在未接受 TPT 的 IGRA 阳性接触者中，BMI 与进展为活动性结核病的风险增加呈显著负相关。BMI <25 kg/m² 的 IGRA 阳性接触者进展为结核病的风险是 BMI ≥25 kg/m² 的 IGRA 阳性接触者的 4.14 倍，发病率分别为 8.4% 和 2.1%。

综上，该研究表明 BMI <25 kg/m² 这一易于获取的生物标志物，可用于识别进展为结核病的高风险的 IGRA 阳性结核病密切接触者，优先考虑对这一高危人群提供预防性抗结核治疗可以改善结核病预防工作的效果。

资料来源：<https://doi.org/10.1093/cid/ciaf475>



2.26 中国学者阐明 DdaA 在莫拉氏菌科细菌中调控 DNA 损伤应答与抗噬菌体防御网络的关键作用

2025 年 8 月 28 日, 浙江大学华跃进团队联合南方科技大学范陆团队和浙江大学陆慧智团队在 *Nucleic Acids Research* 发表题为“An activator regulates the DNA damage response and anti-phage defense networks in *Moraxellaceae*”的研究论文。该研究系统揭示了一种新型 WYL 家族转录激活因子 DdaA 在莫拉氏菌科 (*Moraxellaceae*) 细菌中调控 DNA 损伤应答 (DDR) 与抗噬菌体防御网络的关键作用。

研究团队通过比较基因组学和转录组学分析, 首次在莫拉氏菌科中发现一种保守的 DNA 序列基序 (CGWCA-N5-TGWCG), 广泛存在于多个 DNA 修复和抗噬菌体相关基因的启动子区域, 提示其可能受到共同调控因子的调节。为鉴定该调控因子, 研究人员采用 DNA 拉下实验结合质谱分析, 从抗辐射不动杆菌中成功分离出一种约 38.7 kDa 的蛋白, 命名为 DdaA。电泳迁移率变动实验进一步证实, DdaA 能够特异性结合上述保守基序, 且其结合活性对基序中关键碱基突变高度敏感。通过染色质亲和沉淀测序, 研究者在 *A. baumannii* 全基因组范围内鉴定出 104 个 DdaA 结合位点, 显著富集于 DNA 修复、抗噬菌体防御和细胞应激相关基因

的启动子区域，表明 DdaA 是一个全局性转录调控因子。

系统发育分析显示，DdaA 属于 WYL 家族转录调控因子，与已知的 DDR 调控因子（如 PafB、PafC 和 DriD）具有共同的进化起源。该家族蛋白普遍含有 N 端的 wHTH DNA 结合结构域和 C 端的 WYL/WCX 功能域，可能参与核酸识别与信号传导。值得注意的是，DdaA 在莫拉氏菌科的进化过程中逐步取代了传统的 SOS 系统，成为该科细菌主要的 DDR 调控因子。在早期分支的莫拉氏菌科物种中，DdaA 与 LexA 共存并共同调控部分 DDR 基因，而在包括鲍曼不动杆菌、*Psychrobacter* 等在内的现代类群中，DdaA 已完全取代 LexA，成为主导性调控因子，调控多达 20 个 DDR 与抗噬菌体相关基因。

功能验证实验表明，*ddaA* 基因敲除显著削弱了 *A. baumannii* 对 DNA 损伤剂的耐受能力，导致细胞存活率下降 10 至 10000 倍不等，转录组分析亦显示其 DDR 相关基因表达大幅下调。此外，DdaA 的缺失还显著削弱了细菌对噬菌体 PhAb24 的抗性，表现为噬斑形成增多、细菌生长受抑。通过构建带有 DdaA 结合基序或突变基序的报告系统，研究进一步证实 DdaA 对其靶基因具有直接激活作用，且该激活作用依赖于其 DNA 结合能力。DdaA 与 RNA 聚合酶亚基 RpoA、RpoB 和 RpoC 的相互作用也提示其可能通过招募

RNA 聚合酶启动下游基因转录。

在抗噬菌体防御方面, DdaA 被证实可显著增强 CRISPR-Cas 和 RM 系统的表达与功能。在含有 CRISPR-Cas 系统的 *A. baumannii* ZWAb067 菌株中, *ddaA* 缺失导致 CRISPR-Cas 系统清除外源 DNA 的能力显著下降, 表现为靶向质粒转化效率升高、Cas 基因表达下调。类似地, 在引入 RM 系统的实验菌株中, DdaA 的存在可显著提升其对噬菌体的抗性, 而该效应在基序突变或 *ddaA* 缺失条件下消失, 进一步验证了 DdaA 在抗噬菌体防御中的关键作用。

综上所述, 该研究首次系统揭示了莫拉氏菌科细菌通过 DdaA 调控因子整合 DNA 损伤应答与抗噬菌体防御网络的机制。DdaA 不仅取代了传统的 SOS 系统, 成为该科细菌应对 DNA 损伤的核心调控因子, 还通过激活 CRISPR-Cas 和 RM 等免疫系统, 增强细菌在 DNA 损伤诱导的噬菌体暴发环境中的生存能力。该研究不仅深化了对莫拉氏菌科细菌耐药性和环境适应机制的理解, 也为开发针对该菌群的精准抗菌策略提供了新的靶点和理论依据。

资料来源: <https://doi.org/10.1093/nar/gkaf828>



2.27 中国学者在新型口蹄疫纳米颗粒疫苗研发领域取得重要突破

2025年9月9日，华中农业大学钱平/李祥敏教授团队联合中国科学院曹晟团队在 *ACS Nano* 发表题为“Self-assembled nanoparticle vaccines elicit robust protective immune responses against type O foot-and-mouth disease virus infection”的研究论文，系统报道了一种基于原核表达系统的新型自组装纳米颗粒疫苗 T_{3D}-LS-LOOP，该疫苗通过展示口蹄疫病毒（FMDV）O型的关键 B 细胞和 T 细胞表位，在小鼠与猪模型中诱导出高水平的中和抗体和细胞免疫反应，实现了对多种病毒谱系的完全保护，展现出良好的安全性与广谱应用前景。

研究团队将 FMDV 的免疫优势 B 细胞表位 VP1-G-H loop 与 T 细胞表位 T_{3D} 融合至来源于嗜热菌的 *lumazine synthase* (LS) 蛋白支架上，构建出 T_{3D}-LS-LOOP 纳米颗粒。该蛋白在大肠杆菌 BL21 中高效表达，并可在体外自组装成直径约 25 nm 的二十面体结构。冷冻电镜分析显示，该颗粒结构稳定，表位成功暴露于表面，具备良好的抗原呈递能力。与基于铁蛋白（Ferritin）和 β -annulus 肽的同类疫苗相比，T_{3D}-LS-LOOP 在热稳定性、颗粒均一性和免疫原性方面表现

更优。

在小鼠免疫实验中，T_{3D}-LS-LOOP 疫苗诱导了显著高于对照组的 FMDV 特异性 IgG 抗体水平，IgG₁/IgG_{2a} 比值提示其偏向 Th2 型免疫反应。中和抗体滴度达到 1:2^{8.5}，显著优于 LS-LOOP 组和灭活疫苗组。细胞免疫方面，该疫苗显著增强了脾淋巴细胞的增殖能力，并诱导 IL-2 和 IFN- γ 等 Th1 型细胞因子的分泌，流式细胞术分析显示 CD4⁺和 CD8⁺ T 细胞比例显著升高。攻毒实验表明，T_{3D}-LS-LOOP 疫苗可实现 100% 保护，病毒载量在各组织中显著降低，组织病理学检查未见明显病变，免疫组化结果呈阴性，证实其优异的免疫保护效果。

进一步比较不同支架构建的疫苗发现，T_{3D}-LS-LOOP 在诱导中和抗体和细胞免疫方面均优于 T_{3D}-Ft-LOOP 和 T_{3D}- β -LOOP，且只有前者实现了 100% 的攻毒保护。作者指出，LS 支架形成的 60 聚体结构提供了更高的表位密度，25 nm 的颗粒尺寸也有利于淋巴结靶向和树突状细胞的摄取，从而增强了免疫反应的质量与持久性。

在猪模型中，T_{3D}-LS-LOOP 疫苗同样表现出良好的免疫原性和安全性。免疫后猪只体内 FMDV 特异性 IgG 抗体迅速升高，中和抗体滴度在 40 天时达到 1:2^{7.7}，并对 Mya98、Cathay 和 PanAsia 三种 O 型病毒谱系均表现出较高的交叉保

护效价。疫苗接种后仅出现一过性体温升高，无局部或全身不良反应，注射部位组织完全吸收，未出现坏死或炎症。细胞免疫方面，疫苗显著增强了 PBMC 的增殖能力，诱导了以 IL-4 和 IL-10 为主的 Th2 型细胞因子分泌，流式细胞术检测显示 CD3⁺、CD4⁺、CD8⁺ 及 IFN- γ ⁺ T 细胞比例显著升高。

攻毒实验结果显示，T_{3D}-LS-LOOP 疫苗在猪模型中同样实现了 100% 保护，未出现典型口蹄疫临床症状，病毒载量、排毒量及组织病变均显著低于对照组，心肌与蹄部组织免疫组化检测呈阴性，表明疫苗有效阻断了病毒的复制与传播。

综上所述，该研究成功开发了一种基于 LS 支架、展示 FMDV 关键表位的自组装纳米颗粒疫苗 T_{3D}-LS-LOOP，具备以下优势：一是采用原核表达系统，生产成本低、安全性高；二是颗粒结构稳定，热耐受性强，有利于疫苗储存与运输；三是表位保守、可替换，具备良好的广谱适应性和快速响应能力。该疫苗在小鼠与猪模型中均诱导了高水平的体液与细胞免疫反应，实现了对多种 FMDV O 型毒株的完全保护，展现出广阔的应用前景。

资料来源：<https://pubs.acs.org/doi/10.1021/acsnano.5c04881>



2.28 加拿大大学者探究 H5N1 病毒在山羊中的传播风险

2025 年 9 月 24 日,加拿大食品检验局 Yohannes Berhane 团队在 *Cell Reports* 发表题为“Dairy cow- and avian-origin clade 2.3.4.4b H5N1 induce severe mastitis in lactating goats and transmission to suckling goats”的研究论文。该研究系统评估了来自奶牛和禽类的 H5N1 高致病性禽流感病毒 (HPAI) 对奶山羊的感染能力、病理影响及垂直传播风险,首次实验性证实山羊对 H5N1 病毒高度易感,病毒可通过乳汁传播给哺乳羔羊,提示反刍动物在 H5N1 病毒跨种传播链中可能扮演被低估的角色,亟需加强监测与防控。

研究团队选取两种代表性病毒株——来自奶牛的 B3.13 基因型(Cow-H5N1)和来自禽类的 B1.2 基因型(TuVu-H5N1),通过乳腺内接种和气溶胶吸入联合方式感染泌乳期奶山羊,并引入哺乳羔羊以模拟自然哺乳环境,系统评估病毒在山羊群体中的感染动态、排毒特征及传播能力。实验结果显示,两组山羊均在感染后 24 小时内出现高热、食欲减退、脱水等临床症状,乳腺迅速出现肿胀、质地变硬,乳汁颜色异常、呈凝乳状或乳清样,CMT 强阳性,提示发生急性坏死性乳腺炎。病毒在乳汁中迅速复制,峰值滴度可达 10^{10} TCID₅₀/mL,并持续排毒至感染后 14 天。乳汁中高滴度病毒不仅导致羔

羊通过吮吸摄入病毒，还可在羔羊口腔拭子中分离出活病毒，证实乳汁是有效的传播媒介。部分羔羊出现发热、腹泻、呼吸道症状，并在血清和支气管肺泡灌洗液中检出病毒中和抗体，表明其已建立系统性感染和免疫应答。

组织病理学分析进一步揭示，病毒主要靶向乳腺组织，诱导严重的坏死性乳腺炎，表现为腺泡结构破坏、上皮细胞广泛坏死、炎性细胞浸润及腺泡腔内坏死物质积聚。免疫组化和原位杂交显示，病毒抗原和 RNA 大量分布于乳腺上皮细胞中，且在肺、脑、子宫等多种组织中也检测到病毒 RNA，提示病毒具备一定的系统性播散能力。尽管肺部病变相对轻微，但仍可见局灶性间质性肺炎和血管周围炎，表明呼吸道亦为病毒潜在靶组织之一。

为探究病毒在山羊体内的复制适应性，研究团队建立了山羊原代呼吸道和乳腺上皮细胞模型，发现两种 H5N1 病毒均能在鼻、支气管及小气道上皮细胞中高效复制，其中 TuVu-H5N1 因携带 PB2-D701N 哺乳动物适应性突变，复制能力显著优于 Cow-H5N1。乳腺上皮细胞中，病毒同样表现出强大复制活性，并诱导明显细胞病变效应，进一步支持其乳腺嗜性。

综上所述，该研究首次实验性证实山羊对 H5N1 病毒高度易感，病毒可通过乳汁高效传播给下一代，且具备多组织

播散能力，提示山羊等小型反刍动物可能成为 H5N1 病毒在畜牧业中的“沉默宿主”或“放大器”。鉴于山羊奶在部分地区为重要食品来源，且存在生乳消费行为，病毒通过乳制品传播给人类的风险不容忽视。研究人员建议，应将奶山羊、绵羊等反刍动物纳入 H5N1 主动监测体系，建立乳汁病毒筛查机制，强化养殖场生物安全管理，并开展基于山羊模型的疫苗免疫研究，以防范病毒在畜牧业中的进一步扩散与跨种演化。

资料来源：<https://doi.org/10.1016/j.celrep.2025.116346>



2.29 美国学者利用猕猴模型证实 HA 茎部疫苗诱导人类样广谱中和抗体谱系

2025 年 9 月 10 日，美国国立卫生研究院 Masaru Kanekiyo 团队在 *Science Translational Medicine* 发表题为“Functional, immunogenetic, and structural convergence in influenza immunity between humans and macaques”的研究论文，系统比较了人类与食蟹猕猴在接种 H1ssF（一种仅含流感病毒血凝

素 HA 茎部结构的纳米颗粒疫苗) 后所诱导的抗体应答, 发现两者在 B 细胞免疫反应的免疫遗传特征、结构识别模式及中和功能方面高度一致, 为利用猕猴模型推进通用流感疫苗研发提供了坚实的免疫学依据。

研究团队首先利用 H1ssF 疫苗免疫食蟹猕猴, 并在免疫后第 12 周收集血清和外周血单个核细胞 (PBMCs)。结果显示, 猕猴体内可诱导出针对 HA 茎部两个高度保守表位(中央茎与锚定位点) 的多克隆抗体应答。中央茎抗体主要识别 HA 三聚体中靠近顶端的疏水沟槽, 而锚定抗体则结合靠近病毒包膜的 HA 茎基部区域。

进一步的单细胞 B 细胞受体 (BCR) 测序与单克隆抗体制备分析显示, 猕猴的中央茎抗体高度偏好使用 VH1-138 基因, 该基因是人类 VH1-69 基因的同源物, 而 VH1-69 正是人类中最常用于产生中央茎广谱中和抗体 (bnAbs) 的免疫球蛋白重链可变区基因。这些猕猴来源的 VH1-138 抗体不仅保留了与人类抗体相似的 CDRH2 疏水性结构特征, 还通过晶体结构解析证实其结合 HA 的方式与人类 VH1-69 类抗体高度一致, 均以重链为主、CDRH2 为核心识别区域, 形成对 HA 中央茎疏水沟槽的稳定嵌入。同样地, 在锚定表位方面, 猕猴也产生了与人类高度同源的 $V_H3/V_{\kappa}3 + NWP$ 型抗体。

功能性评估方面, 研究团队选取多个猕猴来源的中央茎

与锚定单克隆抗体进行小鼠预防性攻毒实验。结果显示，中央茎抗体不仅可完全保护小鼠免受 H1N1 病毒致死剂量攻击，还能对异亚型 H5N1 病毒提供交叉保护；而锚定抗体则主要对 H1N1 病毒有效，交叉保护能力有限，与其在人类中的表现一致。此外，这些抗体均未表现出明显的多反应性，提示其安全性良好。

为探究此类公共抗体应答是否具备更广泛的进化基础，研究团队系统比对了包括人类、类人猿及新旧大陆猴在内的多个灵长类物种的 VH1-69 同源基因序列，发现其 CDRH2 区域普遍保留疏水性残基，具备潜在的 HA 结合能力。通过将不同灵长类物种的 CDRH2 序列互换至猕猴抗体框架中，实验进一步证实只要保留关键疏水残基，即可维持对 HA 的结合活性，提示该种系编码的“结构钥匙”在灵长类中高度保守，可能为共同祖先留下的免疫遗产。

最后，通过电子显微镜多克隆表位图谱技术，他们直接比较了人类与猕猴在接种 H1ssF 后的血清抗体组成，发现两者均诱导出针对中央茎、低茎部及锚定表位的三大抗体群体，且表位偏好和空间结合模式高度相似。尽管猕猴个体间存在一定程度的表位多样性差异，但其整体抗体构成与人类疫苗接种者高度一致，进一步验证了猕猴模型在模拟人类流感免疫应答中的代表性。

资料来源: <https://doi.org/10.1126/scitranslmed.ady3570>



2.30 中国学者利用深度学习预测禽流感病毒 H5N1 与人类流感病毒的潜在重组

2025 年 9 月 17 日, 军事医学科学院李靖团队联合北京化工大学童贻刚团队、军事医学科学院姜涛团队和中国医学科学院吴爱平团队在 *National Science Review* 发表题为“Deep learning predicts potential reassortments of avian H5N1 with human influenza viruses”的研究论文, 提出了一种基于深度学习的预测框架 HAIRANGE, 用于评估禽源 H5N1 流感病毒与人类流感病毒之间发生适应性重配潜力。该研究结合基因组嵌入技术与生物学实验验证, 揭示了当前 H5N1 病毒在与人类 H3N2 病毒发生基因重配后可能具备的高适应性风险, 提示其潜在的公共卫生威胁。

研究团队开发了 HAIRANGE 框架, 整合自研的 Codon2Vec 基因组嵌入工具与深度神经网络模型, 用于预测病毒 RNA 聚合酶相关基因在人类宿主中的适应性。

Codon2Vec 是一种非预训练的基因组上下文嵌入方法，能够在核苷酸与氨基酸双重层面捕捉病毒基因的上下文信息。与 ESM2、DNABERT2 等预训练模型相比，Codon2Vec 在聚类分析中表现出更强的宿主区分能力，尤其在区分禽源与人类源病毒基因方面具有显著优势。该嵌入方法结合 ResNet 架构，构建了单基因与重配基因组合的适应性预测模型，在多个验证数据集中均表现出高于 0.95 的 F1 评分，显示出良好的预测准确性与稳定性。

在模拟重配实验中，研究者以人类 H3N2 病毒为背景，将 H5N1 病毒的聚合酶基因逐一替换，预测其重配后的人类适应性。结果显示，H5N1 病毒的 PB1 与 PA 基因在与 H3N2 病毒重配后表现出高度的人类适应性，尤其在北美地区分离的病毒株中更为显著。进一步的体外双荧光素酶报告实验验证了这一预测：H5N1 的 PB1 或 PA 基因替换至 H3N2 病毒背景后，其聚合酶活性显著增强，提示其具备在人类细胞中高效复制的潜力。尽管 NP 基因在模型中被预测为高适应性，但实验未观察到其显著提升聚合酶活性，提示其功能可能依赖于与其他基因的协同作用，或需更复杂的生物学验证手段。

此外，研究团队还对全球范围内的 H5N1 病毒进行了系统发育分析，发现 2021 年至 2024 年间主导的 2.3.4.4b 分支在四个聚合酶基因中均表现出较高的人类适应性比例，尤其

在 PB1 与 PA 基因中超过 85% 的毒株被预测为适应型。这一分支在北美与南美的鸟类中广泛流行，进一步加剧了其对公共卫生的潜在威胁。他们据此构建了基于病毒数量与适应性预测结果的风险指数，发现近年来 H5N1 病毒的重配适应性风险持续上升，尤其在北美地区表现出显著的增长趋势。

综上所述,HAIRANGE 框架为评估流感病毒重配的适应性提供了一种高效、可解释且生物安全友好的新工具。该研究不仅揭示了当前 H5N1 病毒在与人类 H3N2 病毒发生重配后可能具备的高适应性风险，也强调了持续监测与预警机制的重要性。未来，该框架有望扩展应用于其他病毒种类的适应性评估，为防控潜在疫情提供科学依据与技术支撑。

资料来源：<https://doi.org/10.1093/nsr/nwaf396>



2.31 中国学者揭示棉鼠与人类感染呼吸道合胞病毒的遗传基础

2025 年 9 月 17 日，中国科学院微生物研究所高福/赵欣团队联合深圳市儿童医院麻晓鹏团队以及中国疾病预防控制中心

制中心卢选成团队在 *Science Translational Medicine* 发表题为 “A complete *Sigmodon hispidus* genome and dynamic single-cell transcriptomics reveal evolutionarily conserved responses to RSV infection” 的研究论文，系统解析了棉鼠 (*Sigmodon hispidus*) 在呼吸道合胞病毒 (RSV) 感染过程中的基因组特征与单细胞动态响应，深入探讨了其作为人类 RSV 感染动物模型的生物学基础与转化医学价值。

研究团队首先构建了棉鼠染色体级别的高质量参考基因组，结合 HiFi、Hi-C 和二代测序技术获得了 2.67 Gb 的基因组序列，注释出 21620 个高置信度蛋白编码基因，并发现其在染色体结构、基因密度与 GC 含量等方面与人类具有高度保守性。系统发育分析显示，棉鼠与小鼠、大鼠等常用实验动物处于不同的进化分支，其最近缘物种为草原鹿鼠和仓鼠，约在 4182 万年前与褐家鼠分化，进一步支持其作为独立模型物种的合理性。

在组织表达谱层面，研究团队比较了棉鼠与人类在 21 种组织中的基因表达模式，发现除肌肉和心脏外，其余组织在聚类分析中可按组织类型聚集，显示出显著的跨物种保守性。尤其在肺部组织中，两个高度保守的基因模块分别富集于肺组织发育与免疫应答相关通路，提示棉鼠在呼吸系统结构和免疫功能方面与人类具有相似的遗传基础。

通过单细胞转录组测序，研究团队系统描绘了棉鼠在 RSV 感染后 2、5、8 天的呼吸道细胞图谱，共鉴定出肺部 22 种、鼻腔 33 种主要细胞类型，涵盖上皮、基质、免疫等多个细胞谱系。研究发现，RSV 主要感染鼻腔中的纤毛细胞、分泌细胞、杯状细胞和基底细胞，以及肺部的纤毛细胞、棒状细胞、间皮细胞和 I 型肺泡细胞（AT1），并首次在体内的星形胶质细胞中检测到病毒转录本，提示神经系统可能参与 RSV 感染过程。

进一步分析显示，RSV 感染显著改变了呼吸道细胞组成与免疫分子表达。感染初期，肺泡细胞比例上升，内皮细胞减少，免疫细胞如 CD4⁺T 细胞、NK 细胞等在恢复期显著增加；鼻腔中基底细胞减少，棒状与纤毛细胞先增后减，神经相关细胞在感染中后期显著减少。抗病毒、干扰素（IFN）及抗原呈递相关基因在大多数细胞类型中显著上调，提示广泛的细胞免疫激活。

研究人员还筛选出一系列与 RSV 病毒载量显著相关的宿主因子，如促进病毒感染的 *Anxa8*、*Bsg*、*Eif3f*、*Pmel* 和 *Ptma*，以及抑制病毒复制的 *Isg20*、*S100a14*、*C19orf33*、*Capsl*、*Vim*、*Tpt1* 和 *Esf1* 等。其中，*Isg20* 表现出最强的抗病毒活性，而 *Pmel* 则显著增强病毒感染。功能验证实验进一步确认，棉鼠同源基因 *Cx3cr1* 与 *Tlr4* 可显著促进 RSV 感染，而

Icam1 则表现出抑制作用，提示其作为潜在受体的功能存在种属差异。

此外，研究团队还发现多个与疾病进程相关的细胞因子与转录因子在感染过程中显著变化，如 *Cxcl9*、*Cxcl10*、*Il1b*、*Tnfsf10* 等趋化因子和细胞因子广泛上调，*Stat1*、*Irf1*、*Nfkb1* 等免疫相关转录因子亦显著激活，这些分子在人类 RSV 感染中亦有报道，提示其作为潜在的临床生物标志物具有转化前景。

综上所述，该研究首次构建了棉鼠染色体级别的参考基因组，系统揭示了其在与人类 RSV 感染相关性方面的遗传与细胞基础，提供了高质量的单细胞动态图谱和候选宿主因子数据库，为深入理解 RSV 感染机制、筛选疫苗与药物靶点提供了坚实的理论支持与数据支持，进一步巩固了棉鼠作为 RSV 研究首选动物模型的科学地位。

资料来源：<https://doi.org/10.1126/scitranslmed.adw7535>



2.32 中国学者发现 HIV 融合抑制脂肽可预防恒河猴 HIV 感染及病毒播散

2025 年 9 月 8 日，中国医学科学院北京协和医学院何玉先/薛婧团队在 *Cell Reports* 发表题为“An HIV fusion-inhibitory lipopeptide provides robust post-exposure prophylaxis and prevents viral reservoir seeding in macaques”的研究论文。该研究系统评估了一种新型 HIV 融合抑制脂肽 LP-98 在猕猴模型中的药代动力学特征、抗病毒活性及其作为暴露后预防 (PEP) 策略的潜力。研究结果显示，LP-98 不仅具有长效的抗病毒作用，还能在病毒感染早期有效阻止病毒储库的建立，为 HIV 防治提供了新的干预手段和研究方向。

LP-98 是一种经胆固醇修饰的脂肽类 HIV 融合抑制剂，靶向病毒包膜 gp41 蛋白的 N 端七肽重复序列，阻断病毒与宿主细胞膜的融合过程。研究人员首先在 18 只食蟹猴中评估了 LP-98 的药代动力学特性，发现其在不同剂量下（4、20、40 mg/kg）均表现出良好的生物利用度和较长的半衰期（约 31 小时），即使在最低剂量下，药物浓度在注射后 14 天仍显著高于其对 HIV-1 的半数抑制浓度 (IC₅₀)，显示出良好的长效潜力。

在慢性 SHIV_{SF162P3} 感染的猕猴模型中，LP-98 单药治疗

表现出强效的病毒抑制作用。研究采用每周或每两周皮下注射 LP-98 的治疗方案，结果显示所有受试动物的病毒载量在治疗期间均被有效抑制，部分动物还出现了 CD4⁺ T 细胞数量及 CD4/CD8 比值的改善。尽管在治疗停止后病毒出现反弹，但在治疗期间未观察到病毒耐药突变的发生，提示 LP-98 具有良好的抗病毒稳定性和持续效力。

在暴露后预防研究中，研究人员分别通过直肠黏膜和静脉注射两种方式对猕猴进行 SHIV 攻击，随后在感染后 24、48 或 72 小时启动 LP-98 治疗。结果显示，在直肠攻击模型中，感染后 24 小时内启动治疗的动物实现了 100% 的病毒控制，48 小时和 72 小时启动治疗的保护率分别为 66.7% 和 50%。在静脉攻击模型中，24 小时和 72 小时启动治疗的保护率分别为 66.7% 和 40%。更为重要的是，在所有实现病毒学控制的动物中，未在其外周血、淋巴组织及其他重要器官中检测到病毒 DNA 或复制型病毒，提示 LP-98 在早期干预中可有效阻止病毒储库的建立。

为进一步验证病毒储库的清除情况，研究人员对部分动物进行了 CD8⁺ T 细胞清除实验。结果显示，即使在免疫系统关键组分被抑制的情况下，曾经实现病毒控制的动物仍未出现病毒反弹，进一步支持 LP-98 在阻断病毒储库形成方面的潜力。此外，转录组学分析显示，LP-98 治疗可显著下调

病毒感染诱导的 I 型干扰素应答及相关炎症通路，同时上调与脂肽识别相关的 Toll 样受体（TLR）信号通路，提示其可能通过调节宿主免疫反应增强抗病毒效果。

单细胞 RNA 测序结果进一步揭示，LP-98 治疗后树突状细胞（DC）数量在外周血中减少，但其 TLR 信号通路活性增强，可能与 DC 向次级淋巴器官迁移有关。同时，CD8⁺T 细胞中细胞毒性相关基因表达上调，提示 LP-98 可能通过增强抗原呈递和 T 细胞应答协同实现病毒控制。

综上所述，LP-98 作为一种新型 HIV 融合抑制脂肽，实验数据显示其具有较强的抗病毒活性、良好的药代动力学特性及显著的免疫调节功能。其在非人灵长类动物模型中实现了高效的暴露后预防效果，并能有效阻止病毒储库的建立，显示出潜在的临床转化价值。研究者指出，LP-98 已启动 II 期临床试验，未来有望成为一种新型、长效、低频率给药的 HIV 防治药物，尤其适用于高风险暴露后的紧急干预及功能性治愈策略的开发。

资料来源：<https://doi.org/10.1016/j.celrep.2025.116228>



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