



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 8 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 7 月全国法定传染病疫情概况.....	3
1.2 国家疾控局印发《传染病疫情预警管理办法（试行）》.....	2
1.3 国家疾控局发布新一届国家免疫规划专家咨询委员会委员名单和章程..	3
1.4 中疾控发布 2025 年 7 月《全国新型冠状病毒感染疫情情况》.....	4
1.5 WHO 更新《结核病诊断操作手册》.....	7
1.6 IDSA 更新 2025 年 COVID-19 治疗与管理临床实践指南.....	7
1.7 我国首个六价轮状病毒疫苗获国家药监局批准上市.....	8
1.8 RSV 口服新药齐瑞索韦肠溶胶囊获 CDE 批准上市.....	10
1.9 LP.8.1 变体改良型 COVID-19 疫苗获加拿大卫生部批准上市.....	11
1.10 FDA 全面叫停已上市的基孔肯雅热疫苗 Ixchiq.....	12
1.11 CDC 发布美国 2025-2026 流感季疫苗指南.....	13
1.12 第十六届全国感染性疾病及抗微生物化疗学术会议将于 9 月在上海召 开.....	14
2 文献速递.....	16
2.1 Nature 研究阐明 RNA 的 N-糖基化促进免疫逃逸和稳态胞葬作用.....	16
2.2 Nature 研究揭示 EBV 诱导 B 细胞中枢神经系统归巢触发多发性硬化发病 机制.....	19
2.3 Cell 研究发现高度保守的 β 冠状病毒序列能被人类 T 细胞广泛识别	21
2.4 Cell 研究利用生成式人工智能设计出全新抗生素.....	24
2.5 Cell 研究解析痘病毒融合机制的结构，为疫苗和抗病毒药物开发提供新 方向.....	25
2.6 Cell 研究鉴定出抗猴痘病毒的人源单克隆抗体.....	29
2.7 Cell 研究揭示天然免疫因子 ZNFX1 通过泛素化 RNA 发挥抗病毒和免疫 调节作用.....	30
2.8 Science 研究综述免疫系统跨系统调控哺乳动物生理稳态的机制与功能	32
2.9 Science 研究综述免疫轨迹在人类生命周期中的趋同与分化.....	35
2.10 Science 研究综述免疫性别差异.....	37
2.11 Science 研究综述宿主抗病毒防御机制与内源性逆转录元件的共演化.	39
2.12 Science 研究发现恶性疟原虫传播阻断新靶点 D13D14.....	42

2.13 The Lancet 研究表明接种流感疫苗, 可降低心衰患者死亡率.....	44
2.14 美国学者发现 SARS-CoV-2 感染泡沫细胞驱动肺纤维化与血栓形成..	46
2.15 澳大利亚学者揭示 IFN- α 鼻喷雾剂可降低癌症患者 COVID-19 发病风险.....	49
2.16 英国学者发现人类在新冠大流期间大脑衰老加快.....	51
2.17 中国学者阐述 MERS 相关冠状病毒的膜融合入侵机制并开发高效膜融合抑制剂.....	54
2.18 中国学者推出针对 MERSr-CoV 的创新型“双靶一体”抗病毒策略.....	57
2.19 国家传染病医学中心团队报道阻断免疫检查点 TIGIT 分子可增强宿主抗结核免疫.....	59
2.20 中国学者阐述冠状病毒调控 ZBP1 所介导的程序性细胞死亡过程.....	61
2.21 中国学者发现广谱神经氨酸酶抗体可提供对季节性流感病毒和禽流感病毒的保护作用.....	64
2.22 中国学者首次建立乙肝病毒感染猫肝细胞模型.....	66
2.23 中国学者发表乙肝新药 GST-HG141 的 II 期临床研究结果.....	68
2.24 中国学者开展慢性乙型肝炎中乙型肝炎表面抗原水平的大规模分析研究.....	70
2.25 中国学者揭示褪黑素对抗 Pb 诱导的肝毒性的新型解毒机制.....	73
2.26 中国学者研发多价 mRNA 疫苗, 可对猴痘病毒感染产生强效保护作用.....	75
2.27 国内外学者合作设计一种新型白蛋白招募型脂质纳米粒系统.....	77
2.28 国内外学者合作提出类器官抗体检测平台, 精准评估抗体和疫苗功效.....	79
2.29 美国学者探究接触流感后的鼻黏膜和全身免疫反应与病毒排放时间的相关性.....	82
2.30 中国学者提出一种基于免疫聚焦的呼吸道合胞病毒融合蛋白单体疫苗设计策略.....	84
2.31 中国学者构建一种基于空载 LNP 的病毒疫苗佐剂.....	87
2.32 英国学者发现启动青霉素过敏评估路径可促进窄谱青霉素的合理使用.....	89
2.33 中国学者揭示结构引导表位重建能够实现亨尼帕病毒广谱交叉免疫..	91
2.34 美国学者阐释广谱抗基孔肯雅病毒等甲病毒保护新机制.....	94

2.35 中国学者发现 MARCH2 和 MARCH3 靶向 TIM-1 限制寨卡病毒感染 96

2.36 中国学者揭示香港大肠杆菌抗生素耐药性基因组标记的生态连通性..99

1 要闻速递

1.1 国家疾控局发布 2025 年 7 月全国法定传染病疫情概况

2025 年 8 月 6 日，国家疾病预防控制局发布 7 月全国法定传染病疫情概况。2025 年 7 月 1 日至 7 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 946063 例，死亡 2060 例。

甲类传染病共报告发病 3 例，均为霍乱病例，无死亡病例报告。乙类传染病共报告发病 513765 例，死亡 2059 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 95.1%。同期内，丙类传染病共报告发病 432295 例，死亡 1 例。报告发病数居前 3 位的病种依次为手足口病、其他感染性腹泻病和流行性感冒，占丙类传染病报告病例总数的 97.6%。

资料来源：

https://www.ndcpa.gov.cn/jbkzzx/yqxxxw/common/content/content_1953

264581541793792.html



1.2 国家疾控局印发《传染病疫情预警管理办法（试行）》

《中华人民共和国传染病防治法》要求国家建立健全传染病预警制度，并进一步细化了预警的制度安排。2024年8月九部门印发的《关于建立健全智慧化多点触发传染病监测预警体系的指导意见》（国疾控监测发〔2024〕16号）提出，疾控部门要完善传染病预警制度，规范预警管理。国家疾控局在深入开展调查研究、全面梳理工作基础、广泛听取各方意见的基础上，于2025年8月11日印发了《传染病疫情预警管理办法》（以下简称《管理办法》）。《管理办法》的出台，对建立健全传染病监测预警制度，规范预警管理工作具有重要意义。

《管理办法》包括4部分，共有19条。一是目的、适用范围和定义。预警适用于我国境内传染病疫情预警的形成、传递、应答和反馈。明确了预警包括健康风险提示、警示信息通报及预警决策建议。二是工作原则和职责。明确了疾病预防控制部门、疾病预防控制机构的责任，以及疾病预防控制部门与其他部门之间的协调合作。三是主要流程环节和运

行机制。明确了预警形成、传递、应答和反馈的工作机制，对联动应急和优化改进提出要求。四是政策和保障。要求支持推动技术研发应用，建立传染病疫情预警指标阈值、疫情数据库、算法模型库；加强人员经费、设备和技术等保障；确保预警内容准确权威，保护个人信息等。

资料来源：

https://www.ndcpa.gov.cn/jbkzzx/c100014/common/content/content_1954799872509382656.html



1.3 国家疾控局发布新一届国家免疫规划专家咨询委员会委员名单和章程

为贯彻落实《中华人民共和国疫苗管理法》有关规定，根据当前传染病防控、疫苗管理等新形势新要求，结合机构改革、专家岗位变动、相关部门推荐意见等情况，国家疾控局、国家卫生健康委对专家咨询委员会委员进行了换届调整，并对章程进行了修订。新一届专家咨询委员会由来自流行病学与卫生统计学、病原微生物学、临床医学、卫生政策与卫生经济学、疫苗学、免疫学、免疫预防实践等相关领域的 30

位专家组成，任期3年。2025年8月28日，国家疾控局和国家卫生健康委联合发布新一届专家咨询委员会委员名单和章程。其中，中国食品药品检定研究院王军志院士担任主任委员。

资料来源：

https://www.ndcpa.gov.cn/jbkzxx/c100014/common/content/content_1961007702056800256.html



1.4 中疾控发布 2025 年 7 月《全国新型冠状病毒感染疫情情况》

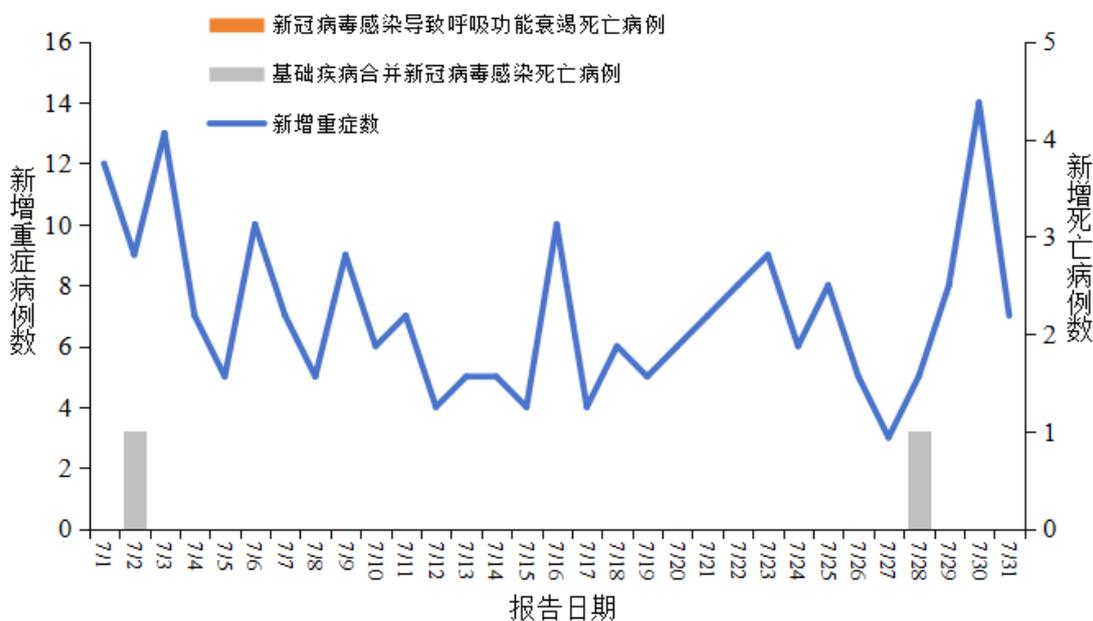
2025年8月6日，中国疾病预防控制中心发布7月《全国新型冠状病毒感染疫情情况》。

一、全国发热门诊（诊室）诊疗情况

2025年7月1日-7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）诊疗量总体呈波动下降趋势。7月1日至7月6日在5.2万至6.2万（本月最高）之间波动，随后波动下降至7月26日的4.3万（本月最低），7月31日为4.8万。

二、全国新冠病毒感染病例报告情况

2025年7月1日-7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226567例，其中重症病例219例、死亡病例2例（均为基础疾病合并新冠病毒感染死亡病例），疫情呈缓慢波动下降趋势。



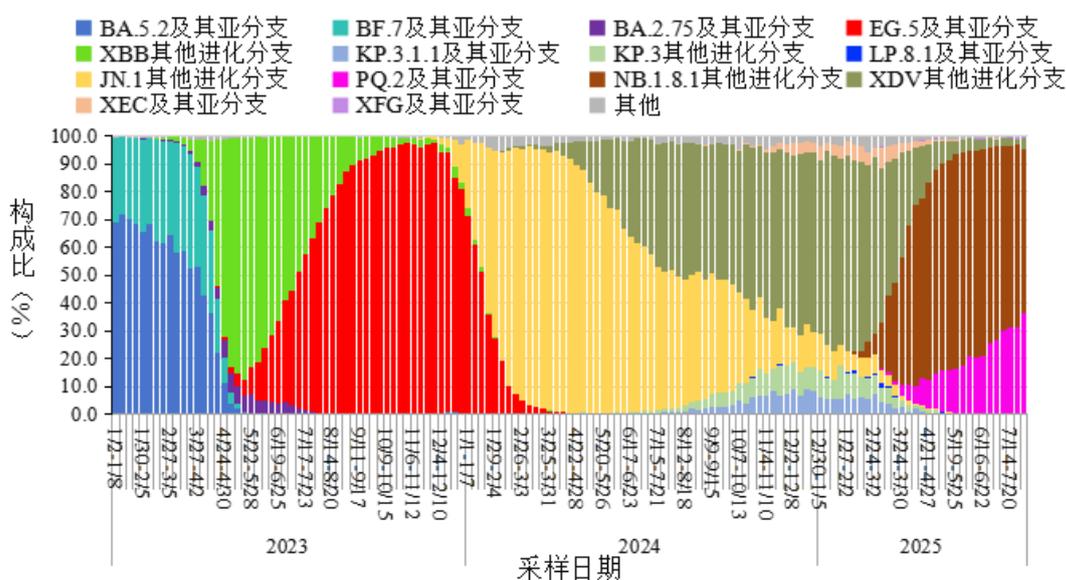
全国新冠病毒感染新增重症和死亡病例报告情况

三、哨点医院监测情况

2025年第27周（6月30日-7月6日）至第31周（7月28日-8月3日），全国哨点医院流感样病例占门（急）诊就诊人数比例小幅波动，分别为3.7%、3.4%、3.3%、3.2%、3.3%。2025年第27周（6月30日-7月6日）至第31周（7月28日-8月3日），流感样病例新冠病毒阳性率小幅波动，分别为12.9%、12.5%、13.3%、12.1%和12.7%。

四、本土病例病毒变异监测情况

2025年7月1日-7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10073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27周（6月30日-7月6日）至第31周（7月28日-8月3日）NB.1.8.1及其亚分支占比分别为96.3%、96.4%、96.7%、97.1%、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/202508/t20250806_309202.html



1.5 WHO 更新《结核病诊断操作手册》

2025 年 8 月 11 日，WHO 发布最新版《结核病诊断操作手册》，为全球实验室人员、临床医师、卫生部门及技术合作伙伴提供基于循证建议的详细操作指南。该手册首次将结核感染、结核病及耐药结核病的诊断指南汇集成一本参考手册；并发布关于新型 γ -干扰素释放试验（IGRA）在结核感染检测中的应用政策，同时更新靶向下一代测序（NGS）技术在耐药结核检测中的方案；重新评估新整合的低复杂度自动化和手动核酸扩增检测技术的综合诊断准确性。

资料来源：

<https://www.who.int/news/item/11-08-2025-who-releases-an-update-to-the-operational-handbook-on-diagnosis-of-tuberculosis>



1.6 IDSA 更新 2025 年 COVID-19 治疗与管理临床实践指南

2025 年 8 月 4 日，*Clinical Infectious Diseases* 发布美国感染病学会（IDSA）更新的 2025 年 COVID-19 治疗与管理临床实践指南。该指南首先指出，在 12 岁及以上中重度免疫功能低下人群，在当地流行株仍对药物敏感时，专家组建议

每3个月静脉注射4500 mg的长效单抗 pemivibart 作为暴露前预防（条件性推荐，证据确定性低）。而对于已接受全身糖皮质激素的住院患者，若病情为重度或危重，且无法获得 baricitinib 或 tocilizumab，专家组建议加用 CTLA-4 抑制剂 abatacept。相同情境下，亦建议加用 TNF- α 拮抗剂 infliximab（条件性推荐，证据确定性低）。两项建议均基于小样本随机试验，提示可降低死亡或进展风险，但需权衡感染、输注反应等潜在危害。

指南同时强调未来研究方向，需比较 baricitinib、tocilizumab、abatacept 与 infliximab 在重症患者中的头对头疗效，并评估联用两种以上免疫调节剂的额外获益；亦需积累疫苗接种或既往感染后免疫低下人群的预防资料。所有推荐均附风险分层表，供医患共享决策。

资料来源：<https://doi.org/10.1093/cid/ciaf424>



1.7 我国首个六价轮状病毒疫苗获国家药监局批准上市

2025年8月22日，国药集团中国生物武汉生物制品研究所研制的口服六价重配轮状病毒减毒活疫苗（Vero 细胞）

（商品名：武生儿轮宝®）正式获得国家药品监督管理局（NMPA）批准上市。该产品是全球首款、价次最高的轮状病毒疫苗，属于预防用生物制品 1 类，主要用于预防轮状病毒引起的婴幼儿急性胃肠炎。

轮状病毒是引起世界范围内 5 岁以下儿童重症腹泻的最主要病原，也是导致发展中国家婴幼儿死亡的主要原因之一。我国 2024 年发布的《儿童轮状病毒胃肠炎免疫预防专家共识》中明确指出，接种轮状病毒疫苗是预防轮状病毒的最简单有效的措施，建议适龄儿童按照共识所推荐的免疫程序尽早开始接种轮状病毒疫苗。该疫苗为口服方式接种，适用于 6 至 36 周龄婴幼儿接种，可预防 G1、G2、G3、G4、G8、G9 六种血清型导致的婴幼儿轮状病毒胃肠炎。临床研究结果表明，该疫苗具有良好的安全性和有效性。

资料来源：

<https://www.nmpa.gov.cn/zhuanti/cxylqx/cxypxx/20250822150555120.html>



1.8 RSV 口服新药齐瑞索韦肠溶胶囊获 CDE 批准上市

2025 年 8 月 20 日，国家药品监督管理局（NMPA）药品审评中心（CDE）批准爱科百发的齐瑞索韦肠溶胶囊上市申请。根据注册临床研究数据，其适用于由呼吸道合胞病毒（RSV）引起的 2 岁及以下儿童呼吸道感染的治疗。

齐瑞索韦是全球首个成功完成 III 期临床试验并获得积极结果的靶向 RSV 的特效抗病毒药物。一项全国多中心、随机、双盲、安慰剂对照的 III 期临床试验共纳入了 311 名 1~24 月龄因 RSV 感染住院的婴幼儿患者，以 2:1 的比例随机分配到齐瑞索韦治疗组和安慰剂对照组，开展为期 5 天的治疗。主要评估指标是治疗 48 小时后，毛细支气管炎临床评分较基线的变化。关键次要终点是治疗 96 小时后 RSV 病毒载量较基线的改变。该研究显示，与安慰剂相比，齐瑞索韦治疗组在第一次给药 48 小时后的毛细支气管炎临床评分平均降低 3.4 分，而安慰剂组降低 2.7 分，两者差异达到 0.8 分，具有统计学意义。齐瑞索韦治疗组在第一次给药 96 小时后的 RSV 病毒载量较基线平均下降 2.5 log₁₀ copies/mL，安慰剂组则下降 1.9 log₁₀ copies/mL，差异为 0.6 log₁₀ copies/mL。

齐瑞索韦治疗组的药物相关不良事件发生率为 16%，安慰剂组为 13%，未发现严重的药物相关不良事件。研究结果

表明，齐瑞索韦作为一款新型口服抗病毒药物，在治疗 RSV 感染的婴幼儿中显示出了积极的临床效果。药效主要表现在能够显著降低毛细支气管炎的各项临床评分，并且降低病毒载量。

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: 齐瑞索韦肠溶胶囊 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	CXHS2500098	齐瑞索韦肠溶胶囊	化药	新药	1	上海爱科百发生物医药技术股份有限公司;上海合全医药有限公司;	2025-08-20
2	CXHS2500097	齐瑞索韦肠溶胶囊	化药	新药	1	上海爱科百发生物医药技术股份有限公司;上海合全医药有限公司;	2025-08-20

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>



1.9 LP.8.1 变体改良型 COVID-19 疫苗获加拿大卫生部批准上市

2025 年 8 月 18 日，加拿大卫生部已授权辉瑞和拜恩泰

科公司合作研发的 LP.8.1 变体适应的 COMIRNATY® COVID-19 疫苗用于 6 个月及以上的个人。更新后的 COMIRNATY®疫苗针对 Omicron LP.8.1 变体，这是最近传播的 SARS-CoV-2 谱系之一。辉瑞和拜恩泰科的 COVID-19 疫苗将于秋季在全国各地的药店发售。加拿大卫生部的批准基于辉瑞和拜恩泰科之前提交的累积证据，其中包括支持辉瑞和拜恩泰科 COVID-19 疫苗安全性和有效性的临床、非临床和真实世界数据。

资料来源：

<https://www.pfizer.ca/en/media-centre/pfizer-canada-and-biontech-receive-health-canada-approval-of-lp81-variant-adapted-covid-19-vaccine>



1.10 FDA 全面叫停已上市的基孔肯雅热疫苗 Ixchiq

2025 年 8 月 22 日，美国食品药品监督管理局（FDA）宣布，因严重安全隐患问题，暂停法国瓦尔内瓦公司基孔肯雅热疫苗 Ixchiq 的上市许可。公告称，Ixchiq 疫苗“似乎导致已接种的患者出现类似基孔肯雅热症状”。截至目前，监管机构已记录到 20 多起接种者出现与基孔肯雅热症状相符的严

重副作用报告。这些案例涉及 21 人住院，3 人死亡，其中 1 例死亡由疫苗引发的脑炎所致。

Ixchiq 是一种减毒活疫苗，于 2023 年 11 月通过 FDA 的“加速审批通道”获批上市，用于 18 岁及以上暴露风险增加的个体。今年 5 月，因出现多起包括神经系统和心脏相关在内的严重不良事件，FDA 曾暂停该疫苗在 60 岁及以上人群使用。当时该年龄段已报告 17 例严重并发症，其中 2 例导致死亡。8 月初，FDA 刚刚解除对以上人群的使用限制，将适用人群从“感染风险增加者”明确收紧为“高暴露风险人群”。但两周后，这款全球首个获批的基孔肯雅热疫苗便因严重安全隐患问题正式退出美国市场。

资料来源：

<https://www.fda.gov/vaccines-blood-biologics/safety-availability-biologics/fda-update-safety-ixchiq-chikungunya-vaccine-live>



1.11 CDC 发布美国 2025-2026 流感季疫苗指南

2025 年 8 月 28 日，美国疾病预防控制中心（CDC）发布针对 2025-2026 年流感季的疫苗应用建议。本报告更新了

美国免疫实施咨询委员会（ACIP）关于 2024-2025 流感季节性流感疫苗使用的建议。建议所有 ≥ 6 月龄、无接种禁忌的人群常规每年接种流感疫苗。预计在 2025-2026 流感季将有多种三价灭活流感疫苗（IIV3s）、三价重组流感疫苗（RIV3）和三价减毒活流感疫苗（LAIV3）可供使用。2025-2026 季的更新包括：2025-2026 美国季节性流感疫苗的抗原组分；美国食品药品监督管理局（FDA）批准 FluMist（LAIV3）可由本人或照护者接种；FDA 批准将 Flublok（RIV3）的适用年龄从 ≥ 18 岁调整为 ≥ 9 岁；ACIP 新增建议，即 ≤ 18 岁儿童、孕妇及所有成年人仅使用不含硫柳汞作为防腐剂的单剂量季节性流感疫苗。

资料来源：

https://www.cdc.gov/mmwr/volumes/74/wr/mm7432a2.htm?s_cid=OS_mm7432a2_w&sessionid=405026924



1.12 第十六届全国感染性疾病及抗微生物化疗学术会议将于 9 月在上海召开

由上海市医学会、上海市医学会感染与化疗专科分会主

办，中国医药教育协会临床微生物学专委会协办，复旦大学附属华山医院抗生素研究所承办的“第十六届全国感染性疾病及抗微生物化疗学术会议”定于 2025 年 9 月 19-21 日在上海光大会展中心以线下形式召开。

全国感染性疾病及抗微生物化疗学术会议自 1995 年首次召开以来，已成功举办十五届，已成为国内感染病领域的盛会，为提高我国感染病诊治和抗菌药物合理应用水平搭建了一个具有重要影响的多学科交流平台，也为中华医学会细菌感染与耐药防治分会的成立奠定了良好基础。中国医药教育协会临床微生物学专业委员会于 2024 年 11 月正式成立，旨在通过搭建多学科交流平台开展学术交流以促进临床抗菌药物的合理使用，加强实验室与临床的沟通。同时，今年也是“CHINET 中国细菌耐药监测网”正式运行以来的第 20 年。通过每年发布临床重要耐药菌的变迁，CHINET 监测数据已成为临床抗感染治疗、科学研究和抗菌新药研发的重要参考依据。

资料来源：<https://mp.weixin.qq.com/s/HtoIXpopSW6OHc4FbW47uw>



2 文献速递

2.1 Nature 研究阐明 RNA 的 N-糖基化促进免疫逃逸和稳态胞葬作用

2025 年 8 月 6 日，美国康涅狄格大学健康医学院 Vijay A. Rathinam 团队联合波士顿儿童医院 Ryan A. Flynn 团队在 *Nature* 发表题为“RNA N-glycosylation enables immune evasion and homeostatic efferocytosis”的研究论文。该研究揭示小 RNA 的 N-糖基化修饰阻止内体中内源性小 RNA 的感知以避免炎症反应，为自身 RNA 耐受以及凋亡细胞清除稳态提供新的机制。

研究团队分离 HeLa 细胞（富集糖基化 RNA）小 RNA，并使用 PNGase F 处理去除糖基化基团。实验发现天然小 RNA 并不能诱导 RAW 细胞产生 IFN β 。相反，PNGase F 处理的小 RNA 却可以诱导明显的 IFN β 产生，但这种表型可以被 RNA 酶处理废除。然而，PNGase F 处理的长链 RNA（无糖基化 RNA）并不能在巨噬细胞产生 IFN β 。蛋白质印迹实验发现去糖基化小 RNA 促进巨噬细胞 TBK1 和 IRF3，以及 JNK、ERK1/2、p38 和 NF- κ B 的磷酸化。此外，考虑到细胞膜表面的糖基化 RNA 持续性内吞，研究人员使用 9 倍浓度

的 PNGase F 直接处理 RAW 细胞也能引起 RNA 依赖的炎症反应。上述结果表明 RNA 的 N 糖基化抑制免疫活化。随后，研究团队检测到人和小鼠血清中也存在糖基化小 RNA，且这些血清去糖基化 RNA 也具有免疫刺激能力。

接着，研究团队检测糖基化 RNA 对于巨噬细胞胞葬作用的影响。阿霉素诱导 Hela 细胞凋亡后与巨噬细胞孵育，发现经 PNGase F 处理的凋亡细胞明显诱导炎症反应，而活细胞和正常凋亡细胞以及经 PNGase F+RNA 酶处理的凋亡细胞均不能引起类似的 IFN β 产生。与此同时，肌动蛋白聚合抑制剂松孢菌素 D 抑制胞葬作用则可以显著降低 IFN β 水平，表明胞葬作用是含有去糖基化 RNA 的凋亡细胞诱导炎症反应的前提。总之，RNA 的 N-糖基化促进凋亡细胞清除的免疫静默。

研究团队前期已鉴定 acp³U 是 RNA 糖基化位点。acp³U 是由 DTWD1 和 DTWD2 催化尿嘧啶形成。因此，研究人员猜测 DTWD2 缺失可以通过阻止 acp³U 形成抑制 RNA 的 N-糖基化，进而促进 RNA 依赖的炎症反应。意外的是，他们观察到相反的表型，从 DTWD2 缺失的细胞中分离的小 RNA 并不能诱导巨噬细胞的 IFN β 产生。类似地，DTWD2 缺失的凋亡细胞也不能诱导胞葬作用介导的 IFN β 炎症反应。一个解释是小 RNA 的 acp³U 是其免疫刺激能力所必须的，但其

N-糖基化可以封闭此位点。为此，研究团队先使用 Endo-F2/F3 处理小 RNA 去除糖链但保留单个 N-葡萄糖胺封闭 acp^3U 位点，发现其并不能引起炎症反应。随后，直接人工合成 18 个核苷酸的包含 U 以及 acp^3U 的 tRNA，发现 acp^3U 的 tRNA 相比于非修饰 tRNA 刺激巨噬细胞产生更高水平的 IL-6 和 $\text{TNF}\alpha$ 。RNA-seq 分析证实含有 acp^3U 的 tRNA 诱导 RNA 感知和固有免疫应答，如 TLR 和 IRF 通路。这些数据支持一种模型，即 acp^3U 修饰的 RNA 是一种固有免疫激活剂，但 acp^3U 的 N-糖基化可以封闭其活性基团。

最后，研究团队探索 acp^3U 的适配性受体。他们从对照、TRIF KO (TLR3 适配器)、MyD88 KO (TLR7 适配器) 小鼠分离骨髓来源巨噬细胞，并使用去糖基化小 RNA 刺激发现 TRIF 和 MyD88 敲除显著降低 $\text{IFN}\beta$ 产生。随后，作者直接从对照、TLR3 KO、TLR7 KO 小鼠分离骨髓来源巨噬细胞，同样使用去糖基化小 RNA 刺激发现 TLR3 和 TLR7 敲除也能显著降低 $\text{IFN}\beta$ 产生。类似的炎症降低表型也见于凋亡细胞胞葬作用实验。这些实验结果表明内体 TLR3 和 TLR7 感知 acp^3U 小 RNA 并诱导炎症反应。总之，这些结果进一步支持 RNA 的 N-糖基化作为化学屏障基团防止 RNA 在内体的感知以避免炎症反应。

综上所述，这项研究揭示小 RNA 中 acp^3U 位点 N-糖基

化修饰的生物意义，去糖基化小 RNA 的 acp^3U 可以在巨噬细胞内体中经 TLR3/7 识别引发 RNA 依赖的炎症反应，而 N-糖基化修饰作为封闭基团阻止 acp^3U 暴露进而避免自身 RNA 识别引发炎症反应，为自身 RNA 耐受和凋亡细胞清除稳态提供新的生物机制。

资料来源：<https://www.nature.com/articles/s41586-025-09310-6>



2.2 Nature 研究揭示 EBV 诱导 B 细胞中枢神经系统归巢触发多发性硬化发病机制

2025 年 8 月 6 日，苏黎世大学 Christian Münz 团队在 *Nature* 发表题为“EBV induces CNS homing of B cells attracting inflammatory T cells”的研究论文，通过人源化小鼠模型证实，EB 病毒（EBV）感染可扩增一类特殊的 $T-bet^+CXCR3^+$ B 细胞亚群，这些细胞具有中枢神经系统（CNS）趋向性，并能招募致病性 T 细胞驱动神经炎症。该研究利用携带 MS 主要遗传风险因子 HLA-DR2b 的人源化小鼠，揭示 EBV 感染的 B 细胞不仅浸润 CNS，还构建促炎微环境，为 MS 发病提供

关键机制解释。

在原发性 EBV 感染模型中， $T\text{-bet}^+CXCR3^+$ B 细胞呈现寡克隆扩增特征。单细胞测序显示，这类细胞富集于记忆 B 细胞区室，高表达中枢归巢分子 *ALCAM*、*LFA1* 及趋化因子 *CCL3*、*CCL5*。值得注意的是，这些 B 细胞携带 EBV 转录本（尤其是 EBNA2），其克隆扩增模式与 MS 患者脑内 B 细胞浸润特征高度相似。这种寡克隆特性结合 CNS 趋向性提示，EBV 感染可能筛选出具有血脑屏障穿透能力的自身反应性 B 细胞克隆。

研究进一步阐明 EBV 感染的 B 细胞如何促进 CNS 炎症。当 $T\text{-bet}^+CXCR3^+$ B 细胞浸润脑膜下和血管周围区域时，可招募与 MS 发病相关的效应记忆 $CD8^+$ T 细胞、 T_H1 和 T_H17 细胞。多重免疫荧光与空间转录组分析显示，这些 B 细胞与活化 $HLA\text{-DR}^+CD4^+$ T 细胞共定位，形成富含促炎细胞因子的微环境。体外实验证实，EBV 转化的淋巴母细胞系 (LCLs) 上清通过 CXCR3 配体（如 CXCL9/CXCL10）驱动 T 细胞迁移，而 EBNA3B 敲除的 LCLs 因上述趋化因子分泌减少，其招募能力显著减弱，说明 EBV 潜伏期程序对维持 CNS 炎症至关重要。

干预性实验揭示了阻断该致病轴的治疗潜力。利妥昔单抗介导的 B 细胞耗竭可显著减少 CNS 中 B、T 细胞浸润，并

与神经轴突损伤标志物 NfL 水平下降相关。同样, CXCR3 的药理抑制能减弱 B 细胞向脑部的迁移。

该研究填补了 EBV 感染促发 MS 机制的关键空白。通过鉴定 T-bet⁺CXCR3⁺ B 细胞作为 CNS 炎症的核心介质, 研究人员提出 EBV 感染产生自身反应性 B 细胞克隆, 这些克隆归巢至脑部并招募致病性 T 细胞, 从而启动神经炎症。这些发现不仅阐明 MS 的发病机制, 也为靶向 EBV 驱动 B 细胞迁移的免疫治疗提供新方向。

资料来源: <https://doi.org/10.1038/s41586-025-09378-0>



2.3 Cell 研究发现高度保守的 β 冠状病毒序列能被人类 T 细胞广泛识别

2025 年 8 月 6 日, 美国拉霍亚免疫学研究所 Alba Grifoni 团队在 *Cell* 发表题为 “Highly conserved Betacoronavirus sequences are broadly recognized by human T cells” 的研究论文。该研究利用免疫表位数据库 (IEDB) 数据查询、序列保守性分析、激活诱导标记 (AIM) 测定法和荧光斑点法等技术, 对 SARS-CoV-2 蛋白质组进行全面表位映射和保守区域识别,

实验验证了在 29 名 COVID-19 疫苗接种者和感染者中的 T 细胞反应。

研究人员首先通过 IEDB 查询 SARS-CoV-2 的 CD4⁺和 CD8⁺ T 细胞表位数据，聚焦于至少具有 10 个 CD4⁺和 CD8⁺表位的抗原，分析表位分布及人类白细胞抗原（HLA）限制多样性。他们发现刺突蛋白和核衣壳蛋白是主要的 T 细胞免疫靶点，表位数据具有广泛的 HLA 和地理多样性，无明显种族或 HLA 偏见，为后续分析奠定基础。随后，在 GenBank 和 BV-BRC 数据库获取 β 冠状病毒序列（包括 Sarbecovirus、Embecovirus 等），使用 CD-HIT 聚类和 MAFFT 比对生成代表性序列，计算表位保守性得分。利用 ImmunomeBrowser 工具评估表位响应频率（RF），定义 CD4⁺（保守性 \geq 67%）和 CD8⁺（保守性 \geq 80%）的广谱保守 T 细胞表位区（CTERs），整合 CD4⁺和 CD8⁺区域以简化实验分析。通过该分析，识别出 SARS-CoV-2 蛋白质组中 31 个 CTERs，覆盖 1326 个残基（占全蛋白质组的 13%），这些区域同时具有高免疫原性和跨 Beta 冠状病毒的保守性，适合用于疫苗设计以实现广谱免疫。因为刺突蛋白（S 蛋白）存在于所有疫苗中，研究人员分析发现在 S 蛋白中存在 4 个 CTERs，即 S-CTERs。S-CTERs 虽然免疫原性低于非 S 蛋白的 S-CTER，但是其能够引发更强的 β 冠状病毒 T 细胞反应，表明保守表位可促进广谱免疫。

除此之外，研究人员还鉴定了除 S 蛋白的其他 CTERs (RP-CTERs)，如非刺突蛋白。结果表明非刺突蛋白中也存在大量保守区域，为扩展 T 细胞反应提供了额外靶点。进一步研究不同冠状病毒亚属在单一表位的反应性，发现单一表位的反应性因病毒亚属而异。因此靶向包含多表位可克服病毒的变异带来的逃逸，从而提供识别不同病毒的能力。此外，全长 S 蛋白和 RP-CTERs 显著提高 HLA 的覆盖率，优化高覆盖区域可保持免疫原性和覆盖率，减少疫苗设计的复杂度，仅需 18%CTERs (全蛋白质组 12%) 即可实现广谱免疫。

总之，该研究通过免疫表位数据库分析、序列保守性计算、AIM 测定法和 FluoroSpot 实验，识别并验证了 SARS-CoV-2 中保守的 T 细胞表位区域，证明其跨 β 冠状病毒的 T 细胞跨反应性和 HLA 覆盖率。研究解决了如何设计针对 β 冠状病毒家族的广谱疫苗问题，提出结合刺突蛋白与非刺突蛋白 CTERs 的多抗原策略。该研究为开发能够应对多种冠状病毒及未来疫情威胁的通用疫苗提供了重要理论基础和实践框架，具有显著的疫情准备和公共卫生意义。

资料来源：<https://doi.org/10.1016/j.cell.2025.07.015>



2.4 Cell 研究利用生成式人工智能设计出全新抗生素

2025 年 8 月 14 日，麻省理工学院 James J. Collins 团队在 *Cell* 发表题为“A generative deep learning approach to de novo antibiotic design”的研究论文。他们利用生成式人工智能成功设计出两种新型抗生素分子，能够快速、精准杀灭淋病奈瑟菌和耐甲氧西林金黄色葡萄球菌等耐药菌，显著降低小鼠体内细菌负荷量，且对人类细胞具有安全性。

研究团队利用 AI 模型生成理论上可行但尚未存在或未被发现的分子结构，从而探索潜在药物化合物。研究人员通过两种方法设计了新型抗生素：一种是基于化学片段的方法，该方法在计算机中筛选了超过 4500 万个化学片段，以寻找对淋病奈瑟菌或金黄色葡萄球菌具有抗菌活性的片段，并对其进行了扩展；另一种是无约束的从头化合物生成方法。这两种方法都利用了生成算法（如遗传算法和变分自编码器），共产生了超过 3600 万种前所未有的化合物，并从中合成了 24 种候选化合物。

在最终的生物实验验证中，研究人员从 AI 设计的数千万个虚拟化合物中挑选并成功合成了 24 种。实验结果显示，这些新化合物表现出强大的抗菌潜力：其中，名为 NG1 的分子对耐药性淋病奈瑟菌展现出高效的杀灭活性；而名为 DN1

的分子则显示出广谱能力，不仅对金黄色葡萄球菌（包括耐甲氧西林的 MRSA）有效，还能抑制其他革兰氏阳性菌。更重要的是，初步的动物实验表明，这些化合物在小鼠模型上能有效治疗细菌感染，同时对人体细胞表现出较低的毒性。

综上，该研究展示了一种结合片段筛选与生成式深度学习的新型抗生素设计策略。与依赖已知化学库的传统方法相比，该方法能够探索更广阔的化学空间，发现具有全新骨架与作用机制的抗菌化合物。研究中获得的 NG1 与 DN1 分别代表两类新颖的结构系列，均展现出良好的体内外抗菌效果和可优化潜力。这一研究不仅证明了生成式 AI 在抗菌药物设计中的可行性，还为探索未被涉足的化学空间提供了强大工具，有望应对全球抗生素耐药危机。

资料来源：<https://doi.org/10.1016/j.cell.2025.07.033>



2.5 Cell 研究解析痘病毒融合机制的结构，为疫苗和抗病毒药物开发提供新方向

2025 年 8 月 26 日，巴黎西岱大学 Pablo Guardado-Calvo 团队在 *Cell* 发表题为“Structural basis of poxvirus fusion

regulation and anti-A16/G9 antibody-mediated neutralization and protection”的研究论文，系统解析了痘病毒融合调控机制，并揭示了针对 A16/G9 复合体的抗体中和作用及其保护潜力，为新一代猴痘病毒（MPXV）疫苗和抗病毒药物的开发提供了重要结构基础和免疫策略。

该研究聚焦于痘病毒进入宿主细胞过程中关键的融合调控复合体 A16/G9，该复合体是病毒进入融合复合体（entry-fusion complex, EFC）的一部分，负责介导病毒膜与宿主细胞膜的融合。尽管该复合体在病毒生命周期中发挥核心作用，但其结构特征与调控机制此前尚不清楚。研究团队首先利用冷冻电镜（cryo-EM）和 X 射线晶体学技术，解析了 A16/G9 与其天然抑制因子 A56/K2 之间的复合结构，发现 A56/K2 通过结合 A16 和 G9 的 N 端结构域，阻断融合过程的启动，从而防止病毒重复感染和融合过度。该机制在多种正痘病毒中高度保守，提示其作为广谱抗病毒靶点的潜力。

进一步研究表明，A16 的 N 端含有一个保守的肉豆蔻酰结合口袋，能够容纳 A16 和 G9 蛋白 N 端的肉豆蔻酰基团。通过构建肉豆蔻酰化位点突变体（G2A），研究人员发现，单个突变对病毒影响较小，但双突变显著削弱病毒融合能力和感染性，提示肉豆蔻酰化在病毒膜融合效率中起协同作用。分子动力学模拟进一步验证了肉豆蔻酰基团在结构中的稳

定性和功能意义。

在免疫原性研究方面，研究团队利用 A16/G9 复合体对羊驼进行免疫，成功分离出四种特异性单域抗体（VHH），其中 C05 和 B01 表现出强效的中和能力。通过结构解析发现，C05 主要结合 G9 的 C 端结构域，靠近 A56/K2 结合区域，从而阻断融合抑制因子的结合；而 B01 则识别 A16 与 G9 之间的构象表位，干扰复合体的构象变化。将 C05 抗体构建为 Fc 融合蛋白后，其在体外对 VACV 和 MPXV 的中和活性显著增强，且无需依赖补体系统，表现出良好的交叉中和能力。

为进一步提升中和效力，研究团队设计了一种双特异性抗体 A56/K2-C05-Fc，将融合抑制因子 A56/K2 与 C05 抗体融合，增强其结合协同效应。该抗体在体外中和试验中表现出比现有最强 EFC 靶向抗体 7D11 更高的中和效率，对 VACV 和 MPXV 均表现出强效抑制作用。尽管该抗体在动物实验中未能完全阻止病毒致死性感染，但能显著降低肺部病毒载量，提示其在控制病毒复制方面具有一定潜力。

在疫苗开发方面，研究评估了 A16/G9 作为亚单位疫苗的免疫保护效果。小鼠肌肉免疫实验显示，接种 A16/G9 蛋白的小鼠在致死性 VACV 攻击后全部存活，体重恢复迅速，肺部病毒载量显著低于对照组，优于传统抗原 B5 蛋白的保

护效果。进一步检测发现，A16/G9 可诱导高水平特异性 IgG 抗体，而接种 MVA 疫苗的小鼠几乎不产生 A16/G9 特异性抗体，提示该抗原在传统疫苗中免疫原性较弱，但在亚单位疫苗中具有重要应用价值。

此外，研究团队还检测了人类血清中 A16/G9 特异性抗体的存在情况。发现出生于 1977 年前、曾接种天花疫苗的个体中，约 10% 仍保留有 A16/G9 特异性抗体，而接种 MVA 疫苗的个体中该比例上升至 44%，表明 MVA 疫苗可增强 A16/G9 特异性免疫反应。尽管该抗原在初次免疫中免疫原性较低，但其具备广谱保护潜力，值得在疫苗策略中进一步优化和组合应用。

综上所述，该研究首次从结构层面揭示了痘病毒融合调控的关键机制，明确了 A16/G9 复合体在病毒进入过程中的核心作用，并通过抗体工程和疫苗实验验证了其作为抗病毒靶点的可行性与有效性。研究不仅深化了对痘病毒融合机制的理解，也为应对当前猴痘疫情及未来可能出现的痘病毒威胁提供了新的疫苗设计和治疗策略。

资料来源：<https://doi.org/10.1016/j.cell.2025.07.040>



2.6 Cell 研究鉴定出抗猴痘病毒的人源单克隆抗体

2025年8月26日，深圳市第三人民医院（南方科技大学第二附属医院）/深圳国家感染性疾病临床医学研究中心张政/鞠斌团队联合中国医学科学院医学实验动物研究所薛婧团队、南方科技大学医学院鄢仁鸿团队以及中国疾病预防控制中心病毒病预防控制所谭文杰团队在 *Cell* 发表题为“Structurally conserved human anti-A35 antibodies protect mice and macaques from mpox virus infection”的研究论文。该研究表明，结构保守的抗 A35 人源化单克隆抗体可保护小鼠和恒河猴免受猴痘病毒感染。

研究团队鉴定的两株人源单克隆抗体（mAb 975 和 mAb 981）可交叉识别痘苗病毒 A33 和猴痘病毒 A35 蛋白。在 CAST/EiJ 小鼠感染模型中，单独使用 mAb 975 或 mAb 981 抗体对猴痘病毒感染具有显著的保护作用，包括降低小鼠血浆和各组织中病毒载量、以及缓解小鼠脾脏病理损伤等。在恒河猴感染模型中，mAb 975 和 mAb 981 抗体同样显示出保护效果，包括降低恒河猴血浆、咽拭子、肛拭子和各组织中病毒载量，特别是能显著抑制恒河猴皮损出痘情况等。本研究通过冷冻电子显微镜（cryo-EM）技术解析了 mAb 975-A35 复合物和 mAb 981-A35 复合物的高分辨率结构，揭示了两株

抗体识别猴痘病毒的分子机制。通过与一株已报道的鼠源抗体复合物（A27D7-A33）结构比较，本研究进一步总结了不同种属来源的单克隆抗体结合猴痘 A35 二聚体或痘苗 A33 二聚体结构的保守特征：抗体可以通过重链 CDR3 区域的正电氨基酸与抗原二聚体中间部位的负电氨基酸形成稳定的静电相互作用，插入抗原二聚体中部的 groove-like 结构；抗体多个 CDR 区域的疏水氨基酸也可与抗原二聚体的疏水平台及 groove 内的疏水区域共同协助稳定抗体-抗原复合物。

该研究证实了两株抗猴痘病毒人源单克隆抗体能够在一定程度上保护小鼠和恒河猴抵抗猴痘病毒感染，为抗体药物的研发提供了候选；抗体与猴痘 A35 二聚体的结合模型阐明了分子作用机制，也为下一代疫苗的设计提供了重要的参考。

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



2.7 Cell 研究揭示天然免疫因子 ZNFX1 通过泛素化 RNA 发挥抗病毒和免疫调节作用

2025 年 8 月 27 日，维也纳生物中心 Tim Clausen/Daniel B. Grabarczyk 团队在 *Cell* 发表题为“A split-site E3 ligase

mechanism enables ZNFX1 to ubiquitinate and cluster single-stranded RNA into ubiquitin-coated nucleoprotein particles”的研究论文，阐明了 ZNFX1 如何整合核酸感知与泛素化活性，形成针对病毒及宿主 RNA 的特殊防御体系。

研究团队系统揭示了 ZNFX1 作为一种非经典的 E3 泛素连接酶，通过其独特的“分裂位点”机制，在识别长链单链核酸 (ssNA) 后发生寡聚化，进而激活其泛素化活性，将 RNA 分子泛素化并形成泛素包裹的核蛋白颗粒。ZNFX1 在静息状态下以单体形式存在，其结构由 UPF1 样解旋酶核心、12 个串联锌指结构域 (ZF1-ZF12) 以及 C 末端的 RZ 结构域组成。RZ 结构域与 Z-RING 结构域共同构成其 E3 泛素连接酶活性中心，但两者在空间上相距较远，需通过 ssNA 诱导的二聚化实现活性位点的互补与功能激活。

研究表明，ZNFX1 对 ssRNA 和 ssDNA 具有高度亲和力，尤其偏好长链 ssNA，其 E3 活性在 ssNA 存在下显著增强。其泛素化机制包括三步：Z-RING 识别并激活 E2~Ub 复合物，泛素转移至 RZ 结构域的半胱氨酸残基，最终由 RZ 结构域催化泛素转移至底物。ZNFX1 不仅能对自身进行泛素化，还能将泛素转移至 RNA 的 2'-OH 位点，形成酯键连接，这一机制在 E3 泛素连接酶中极为罕见。

在细胞功能层面，ZNFX1 在干扰素 (IFN) 应答中发挥

关键作用。ZNF1 缺失细胞在 IFN 刺激或外源 ssRNA 转染后表现出显著的细胞死亡，提示其在调控免疫应答中保护细胞免受过度炎症损伤。RNA 测序结果显示，ZNF1 缺失导致未折叠蛋白应答（UPR）相关基因显著上调，提示其在维持 mRNA 稳态和细胞应激反应中具有重要功能。患者突变体分析进一步证实，ZF 结构域中锌离子配位残基的突变显著削弱 ZNF1 的 E3 活性，表明其泛素化功能对其生理作用至关重要。

综上所述，ZNF1 通过其独特的分裂 E3 结构域机制，在识别长链 ssRNA 后介导 RNA 泛素化并形成核蛋白颗粒，参与调控宿主 RNA 代谢与免疫应答平衡。该研究不仅揭示了 ZNF1 在抗病毒免疫中的分子机制，也为理解其在自身免疫疾病中的病理作用提供了理论基础。

资料来源：<https://doi.org/10.1016/j.cell.2025.08.006>



2.8 Science 研究综述免疫系统跨系统调控哺乳动物生理稳态的机制与功能

2025 年 8 月 7 日，西奈山伊坎医学院 Filip K. Swirski 团队在 *Science* 发表题为“Immune system influence on physiology”

的综述，系统梳理了免疫系统如何超越传统防御角色，深度参与并调节神经、心血管与呼吸、胃肠与代谢、肌肉骨骼、内分泌以及造血六大系统的稳态与功能。

在神经系统部分回顾了小胶质细胞在出生后通过吞噬突触前成分修剪视网膜-丘脑投射，并以 IL-6 调节兴奋-抑制平衡从而影响记忆；皮肤损伤后，胚胎期定植的真皮巨噬细胞分泌神经营养因子，促进 CGRP⁺感觉神经再生。孕期 Th17 细胞分泌的 IL-17 α 扰乱皮质发育，与孤独症谱系障碍相关；而 T_{reg} 在脑膜生成内源性阿片肽抑制痛觉。免疫产生的乙酰胆碱、谷氨酸等神经递质亦可经迷走-脾轴下调巨噬细胞 TNF- α ，限制炎症。研究人员提出，免疫-神经双向通讯进化上可能将“减少病原体暴露”的行为与病原体清除功能耦合，成为行为-免疫共进化范例。

心血管与呼吸系统部分强调，心脏常驻巨噬细胞吞噬心肌细胞排出的线粒体外泌体，维持 ATP 需求与收缩功能；Cx3cr1⁺巨噬细胞通过缝隙连接 connexin-43 协助心肌复极，缺失导致房室传导阻滞。胚胎来源的主动脉内膜巨噬细胞以树突伸入血流，抑制湍流区纤维蛋白沉积；缺失后小鼠出现微栓塞，提示其抗血栓守护作用。肺巨噬细胞清除表面活性物质，保障气体交换效率，显示免疫-循环协同对生命维持的分钟级重要性。

胃肠与代谢系统方面, 小肠 $\gamma\delta$ T 细胞抑制 ILC3 产生 IL-22, 从而调节碳水吸收酶表达; 结肠肌层巨噬细胞分泌 BMP2, 与肠神经元 CSF-1 形成正反馈, 受菌群调控, 决定结肠蠕动节律。棕色脂肪 $Cx3cr1^+$ 巨噬细胞维持交感神经支配与产热; 白色脂肪 LYVE⁺ 巨噬细胞通过 PDGF α 促进脂质储存, 与高脂饮食诱导的代谢综合征直接相关。

肌肉骨骼系统方面, 阐述骨驻留破骨细胞溶解骨基质, 与成骨细胞协同维持骨重塑; 肌肉梭旁巨噬细胞合成谷氨酸, 实时调节牵张反射; 损伤后, Nampt 产生的巨噬细胞促进卫星细胞介导的肌肉修复。上述过程显示免疫细胞不仅“清理”微损伤, 更以递质和代谢物直接参与肌肉收缩与修复。

在内分泌系统部分, 肠道 ILC2 受交感信号驱动迁移至胰腺, 分泌 IL-5/13 刺激 α 细胞释放胰高血糖素, 实现血糖稳态; 分娩时 ILC2-嗜酸粒细胞轴调控子宫收缩; 哺乳期, 上皮内淋巴细胞促进腺泡分化, 控制乳汁分泌。下丘脑 orexin 通过骨髓前中性粒细胞 CSF-1 调控单核细胞昼夜节律, 解释睡眠剥夺引发的单核细胞增多。研究将免疫-激素-神经环路扩展至妊娠、泌乳和长程代谢调控。

最后, 造血系统部分指出, 巨噬细胞在胚胎发育阶段即通过“啃噬-吞噬”机制筛选造血干细胞, 清除氧化应激受损个体, 从而决定成年后血细胞谱系。B 细胞在骨髓生成乙酰胆

碱，经 CXCL12 和 Angpt1 轴抑制髓系扩张，缺失则加剧心肌梗后炎症；临床使用胆碱酯酶抑制剂可降低外周白细胞。

总而言之，免疫系统的循环和组织驻留双重能力使其能够整合全身生理功能，其交互作用涵盖神经传递、代谢调控和组织修复，凸显其作为生理核心的作用。靶向免疫通路的治疗必须考虑这些多效性效应，以避免跨器官系统的意外干扰。

资料来源：<https://doi.org/10.1126/science.adx4380>



2.9 Science 研究综述免疫轨迹在人类生命周期中的趋同与分化

2025 年 8 月 7 日，普林斯顿大学 C. Jessica E. Metcalf 团队在 *Science* 发表题为“Convergence and divergence of individual immune responses over the life course”的综述，系统阐释了人的一生中免疫轨迹如何在遗传多样性、淋巴细胞体细胞重组与环境波动三重作用之下，既可能趋于一致，也可能走向分化的机制与意义。

早期免疫发育以保护与耐受的张力为特征。母源抗体与

微生物定植通过反馈环路推动婴儿免疫表型向稳态收敛。例如,婴儿肠道菌群结构与黏膜 IgA 谱系在 2 岁时与母体趋同,且不受饮食影响。但剖宫产或抗生素使用可能破坏这一过程,增加后续过敏与自身免疫疾病风险。新生儿免疫系统表现出更强的效应反应(如细胞毒性 B 细胞),反映其对快速非特异性防御的偏向。这种可塑性凸显了微生物暴露对免疫阈值校准的关键作用。

随年龄增长,病原体暴露与疫苗接种导致免疫轨迹日益分化。适应性免疫通过私有表位识别引入随机性,但由种系编码偏倚产生的公共表位仍提供趋同应答基础。二者平衡影响疫苗效力与病原体进化。例如,流感与 SARS-CoV-2 通过抗原漂移逃避免疫,但预先存在的记忆可能增强或干扰新应答(如抗原原罪现象)。CMV 等慢性感染通过克隆扩增记忆 T 细胞进一步加剧异质性。性别差异则通过激素波动与 X 染色体失活调节干扰素应答与自身免疫风险。

妊娠需在母胎耐受与系统免疫间取得平衡。胎儿通过 HLA-G 介导的子宫 NK 细胞抑制避免排斥,而系统向 TH2 应答的偏移减轻炎症损伤。这些适应可改善多发性硬化等自身免疫病,但加剧系统性红斑狼疮。母体感染还可经表观遗传重编程影响子代肠道干细胞,改变后续感染易感性。

衰老伴随以低度炎症为特征的炎症老化,由累积抗原压

力与代谢紊乱驱动。CMV 相关的 T 细胞克隆扩增占据主导，而胸腺输出衰竭。部分记忆 T 细胞仍保留增殖能力，提示功能衰退可能源于细胞损伤而非复制性衰老。巨噬细胞向糖酵解代谢转变加剧炎症。靶向免疫代谢的治疗策略（如糖尿病药物再利用）有望缓解年龄相关免疫失调。

理解免疫权衡（敏感性与特异性、局部与系统应答、记忆与灵活性）可指导干预策略优化。疫苗设计需适配年龄特异性免疫特征，单克隆抗体可补偿衰老中的应答缺陷。纵向队列研究与免疫衰老标志物将助力临床转化，为慢性病管理及终身免疫韧性提升提供新路径。

资料来源：<https://doi.org/10.1126/science.ady9543>



2.10 Science 研究综述免疫性别差异

2025 年 8 月 7 日，拉霍亚免疫学研究所 Sonia Sharma 团队在 *Science* 发表题为“Sex differences in tissue-specific immunity and immunology”的综述，系统梳理了生物学性别如何通过遗传、激素与环境三重机制，在组织层面塑造免疫差异，并据此解释男女在感染、自身免疫及肿瘤中的不同结局。

遗传层面，XX 与 XY 染色体构成奠定第一道分水岭。X 染色体携带约 800 个额外蛋白编码基因，其中 23~30% 可逃逸 X 染色体失活，例如 *TLR7*、*USP11*、*ZBED2* 等免疫关键基因在女性体内持续双拷贝表达，直接增强抗病毒及调节功能；Y 染色体缺失则使男性呈半合子状态，降低免疫冗余。此外，X 染色体与常染色体上的性别差异表达基因（DEGs）在皮肤、脂肪、肌肉等多组织中被鉴定，进一步放大了性别差异。

激素信号构成第二条主轴线。雌激素普遍提高先天与适应性免疫活性，睾酮则具抑制效应。免疫细胞与非免疫细胞均表达 ER、AR、PR，可在局部微环境中直接响应激素波动。以肺为例，雄性小鼠因睾酮下调 ILC2，导致树突状细胞募集受限，Th2 反应减弱；雌性小鼠则因雌激素增强 pDC 的 IFN- α 分泌，提高早期抗病毒屏障。类似的组织特异性差异在皮肤、肠道、脂肪及大脑中均被证实。

女性皮下脂肪中 CXCR3⁺ Treg 富集，专司炎症控制；男性内脏脂肪中 ST2⁺ Treg 增多，与瘦体代谢相关。高脂饮食下，雌激素缺失促使雌性小鼠向雄性样炎症表型转化，证明激素可逆转组织免疫格局。肿瘤微环境中，雌激素促肿瘤髓样细胞极化，睾酮则加速 CD8⁺ T 细胞走向终末耗竭，部分解释了男性对 PD-1 抑制剂反应更佳的临床现象。

发育维度同样不容忽视。16~24 周胎龄起，人肺即出现性别差异；青春期激素骤升进一步重塑气道结构，使男性哮喘更重，成年后女性风险反超。小鼠脑微胶质细胞在性别置换移植实验中保持原性别转录特征，提示遗传/表观遗传程序在发育早期即锁定免疫差异，并终身影响卒中损伤程度。

综上，性别差异并非简单的全身“免疫强度”高低，而是组织、细胞、分子多尺度交互的结果。未来研究需整合遗传背景、激素周期、微生物组及环境暴露，构建跨性别、跨年龄、跨种族的多维免疫图谱，以指导疫苗剂量、免疫检查点用药及自身免疫疾病的精准干预。

资料来源：<https://doi.org/10.1126/science.adx4381>



2.11 Science 研究综述宿主抗病毒防御机制与内源性逆转录元件的共演化

2025 年 8 月 7 日，伦敦帝国理工学院医学院 Jonathan P. Stoye/George Kassiotis 团队在 *Science* 发表题为“Evolution of antiviral host defenses against a backdrop of endogenous retroelements”的综述，系统阐述哺乳动物如何在内源性逆转

录元件 (RTEs) 与外来病毒的“共生—对抗”张力中, 演化出既精准又不过度自伤的抗病毒机制, 并揭示这些曾被视为“基因垃圾”的古老序列如何被重新编程为防御武器及基因调控元件。

哺乳动物基因组约 42% 由 RTEs 占据, 其中绝大多数已因突变与表观沉默失去复制能力, 但其残留的 RNA、蛋白乃至调控序列仍可作为“自身抗原”触发免疫。为避免自身免疫灾难, 宿主必须精细区分“无害自身”与“危险外来”。为此, 机体在病毒入侵的每一步——附着、膜融合、脱壳、逆转录、整合、出芽——均布设了多道由 RTEs 衍生的限制关卡。

第一道关卡聚焦病毒进入。HERV-T、HERV-W 等包膜糖蛋白通过竞争性占据病毒受体 (如 MCT-1、ASCT2), 阻断同源外源病毒吸附, 实现“超级感染排斥”。Syncytin-1 及 Suppressyn 等源自 ERV 的蛋白不仅抑制多种逆转录病毒, 还参与胎盘合胞体形成, 彰显功能共选的双刃剑特性。

第二道关卡针对病毒核心。TRIM5 α 、Fv1 等限制因子分别由灵长类 TRIM 家族及鼠源 ERV-L 演变而来, 可加速病毒衣壳解聚或阻断核转运, 直接抑制逆转录完成。

第三道关卡为核酸感知与信号放大。RIG-I、MDA5、TLR7/8/9 等模式识别受体需在“自身低丰度、病毒高丰度”间取得平衡。研究人员揭示, ERV 与 Alu 等重复序列通过形成

低水平 dsRNA、竞争性结合 ADAR 或 RNA 结合蛋白，降低自身免疫原性，但在感染时因病毒转录因子、炎症介质或限制因子失活而“去抑制”，从而提供额外 PAMP，放大 IFN 信号。

第四道关卡体现为 RTE 对邻近免疫基因的顺式调控。例如，小鼠 MLV-LTR 插入增强 *Apobec3* 表达以抵抗外源 MLV；人类 HERV-H 增强子驱动 *APOBEC3G* 与 *IFITM1* 共表达；MER41 重复序列赋予 *AIM2*、*IFI6*、*GBP2/5* 等抗病毒基因以 IFN 可诱导性；ACE2 与 *IFNAR2* 的 ERV 启动子产生截短或诱饵蛋白，既抑制病毒入侵又限制 IFN 过度反应。这些调控网络揭示 RTE 是基因表达创新的“移动调节器”。

综述最后提出“病毒-宿主共进化的循环模型”：外源病毒偶发进入生殖系→内源化为 ERV→突变失活→缺陷产物成为限制因子→同源外源病毒灭绝→新病毒突破→循环重启。研究人员呼吁，系统性注释个体间 RTE 多态、长读转录组及表观状态，将有助于解析当前与未来病毒威胁下的个体易感性，为疫苗、抗病毒药物乃至免疫代谢疗法提供新靶点。

资料来源：<https://doi.org/10.1126/science.adx4379>



2.12 Science 研究发现恶性疟原虫传播阻断新靶点 D13D14

2025 年 7 月 31 日，澳大利亚沃尔特和伊丽莎·霍尔医学研究所 Wai-Hong Tham 团队在 *Science* 发表题为“Cryo-EM structure of endogenous *Plasmodium falciparum* Pfs230 and Pfs48/45 fertilization complex”的研究论文，系统解析了恶性疟原虫配子受精关键蛋白复合物的高分辨率冷冻电镜结构，并评估了以 Pfs230 结构域 13/14 为靶点的疫苗及抗体阻断传播的可行性。

研究团队首先利用 CRISPR-Cas9 技术构建在 C 端带 3xFLAG-TwinStrepII 标签的 Pfs230 全长转基因虫株(230FL)，并从晚期配子体中纯化内源性 Pfs230-Pfs48/45 复合物。冷冻电镜最终获得整体 3.4 Å 的电子密度图，复合物呈 1:1 化学计量比，大小约 200 Å × 135 Å。结构显示，Pfs48/45 的三个结构域均与 Pfs230 的 D13D14 结合，埋置表面积达 2554 Å²；交叉质谱进一步验证了该互作界面。Pfs230 的 N 端 (D1 - D8) 呈延展构象，C 端 (D9 - D14) 紧折叠成 L 形，14 个结构域形成七对串联六半胱氨酸单元，相邻单元夹角 38° 至 90°，为异源复合物形成提供柔性。

为验证 D13D14 的功能，研究团队构建了缺失该区域的转基因虫株 (230 Δ 1314)。免疫印迹和免疫荧光证实，230

△ 1314 仍能表达截短蛋白，但激活后的雌雄配子表面失去 Pfs230 定位；标准膜饲实验显示，蚊子中肠卵囊数由亲本株的数十枚降至几乎为零，说明 D13D14 对 Pfs230 膜定位及受精至关重要。随后，研究人员以重组 Pfs230 D13D14 免疫羊驼，通过噬菌体展示获得 11 个独特纳米抗体，其中 W2809、W2810、W2811、W2812 可高亲和力且特异性地结合 D13D14，但不识别其它六半胱氨酸结构域或间日疟同源物。

研究团队解析了 Pfs230 D13D14 与 W2809、W2810、W2812 的晶体结构，分辨率分别为 2.5、1.9 和 3.2 Å。W2809 主要结合 D14，其表位与 Pfs48/45-D1 结合面重叠；W2810 和 W2812 则结合 D13，虽不与 Pfs48/45 直接冲突，但可能通过构象变构抑制复合物形成。结构信息为后续亲和力成熟和功能增强提供模板。流行病学数据显示，巴布亚新几内亚疟疾流行区儿童血清对 Pfs230-D1D2、D5D6、D11D12 及 D13D14 均存在显著 IgG 应答，提示自然感染可诱导针对 D13D14 的抗体，该片段具有人群免疫基础。

最后，研究人员制备了两种 mRNA-脂质纳米颗粒(LNP)疫苗：较长片段 230D13D14L 和较短片段 230D13D14S。小鼠两剂肌肉注射后，230D13D14S 诱导的终点抗体滴度高达 2.8×10^5 ，并能特异性识别虫体 Pfs230；标准膜饲实验显示，该抗血清可阻断 >97% 的传播，且补体存在与否不影响效果，

而 230D13D14L 因蛋白聚集倾向高、抗体滴度低，未显示阻断活性。结果提示，短片段、低聚集的 D13D14 是更优的 mRNA 疫苗组分。

综上，该研究首次解析了内源性 Pfs230-Pfs48/45 受精复合物的分辨率结构，明确 D13D14 为关键互动与功能域；证明针对 D13D14 的纳米抗体、mRNA 疫苗均能显著阻断疟疾传播，为下一代传播阻断疫苗和单克隆抗体提供了精确靶点和设计蓝图。

资料来源：<https://doi.org/10.1126/science.ady0241>



2.13 The Lancet 研究表明接种流感疫苗，可降低心衰患者死亡率

2025 年 8 月 30 日，首都医科大学杜昕团队联合复旦大学 Craig S Anderson 团队在 *The Lancet* 发表题为“*Influenza vaccination to improve outcomes for patients with acute heart failure (PANDA II): a multiregional, seasonal, hospital-based, cluster-randomised controlled trial in China*”的研究论文。研究

结果表明，急性心衰患者出院前接种流感疫苗，能显著提高生存率，并降低 1 年内再入院的可能性。

本研究为一项在中国多个地区开展的实用性、多中心、平行组、集群随机对照试验，在三个流感季入选患者。参与医院位于 12 个省份的县级地区，干预组医院在流感季申请在心内科病房成立流感疫苗临时接种点，在心衰患者出院前免费为其接种流感疫苗。对照组医院未提供此服务，但告知患者可在社区医疗中心自费接种。每年冬季开始前，医院按省份分层随机分配（1:1）到干预组或对照组。在研究入组阶段，所有在医院住院的 18 岁及以上、患有中重度心力衰竭（NYHA III 或 IV 级）住院患者都鼓励参与研究。由经过培训的研究人员按标准方案在患者出院后 1、3、6、12 个月对患者进行随访。主要终点为 12 个月内全因死亡或再入院的复合事件（排除出院后 30 天内以及北方地区夏季发生的事件）。

研究共评估了 252 家医院，196 家医院同意参与并随机分配，32 家医院在未纳入患者前退出。最终共 164 家医院（77 家分配至干预组，87 家分配至对照组），纳入 7771 名患者（3570 人来自干预组，4201 人来自对照组）。干预组和对照组分别有 1378 人（41.2%）和 1843 人（47.0%）发生主要终点事件，校正混杂因素后比值比为 0.83。这意味着，在干预医院，每 27 名患者接种流感疫苗，就能避免一例在未来

12 个月死亡或住院。次要终点，包括 12 个月内死亡的比值比为 0.76 等，都提示流感疫苗接种显著降低死亡和住院风险。疫苗组严重不良事件发生率显著低于对照组。无疫苗相关死亡报告。

该研究表明，在急性心力衰竭住院患者出院前接种流感疫苗，可显著降低患者 12 个月内的死亡率和再入院风险。将流感疫苗纳入住院治疗流程，对全球各个国家，特别是中国这样流感疫苗接种率低的国家，具有非常重要的意义。

资料来源：[https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(25\)01485-0](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(25)01485-0)



2.14 美国学者发现 SARS-CoV-2 感染泡沫细胞驱动肺纤维化与血栓形成

2025 年 8 月 22 日，北卡罗来纳大学 J. Victor Garcia/Angela Wahl 团队在 *Nature Microbiology* 发表题为“SARS-CoV-2 infection induces pro-fibrotic and pro-thrombotic foam cell formation”的研究论文。该研究系统揭示了新冠病毒（SARS-CoV-2）感染在肺部诱导出一种具有促纤维化与促

血栓形成特征的泡沫细胞（foam cell），并指出该细胞类型在病毒清除后仍持续存在，可能参与 COVID-19 及长新冠相关肺组织损伤的病理过程。

研究团队利用人源化小鼠（LoM 和 BLT-L）、恒河猴以及人类尸检肺组织样本，综合采用免疫染色、电子显微镜、空间转录组学和 RNA 测序等技术，首次明确了 SARS-CoV-2 特异性诱导泡沫细胞形成，并揭示其潜在的致病机制。研究发现，SARS-CoV-2 感染显著增加肺组织中巨噬细胞数量，并诱导其转化为富含脂滴的泡沫细胞。这些泡沫细胞主要分布在肺泡腔中，体积明显增大，表达 M2 型巨噬细胞标志物（如 CD206），并高表达与血小板激活、血栓形成及细胞外基质重塑相关的基因，提示其在肺纤维化与血栓并发症中可能发挥重要作用。相比之下，感染 SARS-CoV-1、MERS-CoV 或两种蝙蝠冠状病毒（SHC014-CoV 和 WIV1-CoV）的人源化小鼠模型中并未观察到泡沫细胞的形成，表明该现象为 SARS-CoV-2 特有。

在恒河猴模型中，感染 SARS-CoV-2 2019WA-1 或 B.1.617.2（Delta）变异株后，肺组织中泡沫细胞数量显著升高，分别增加约 600%和 900%，进一步验证了该现象的临床相关性。在人类尸检样本中，COVID-19 患者肺组织中泡沫细胞数量也显著高于未感染者，且伴随明显的胶原沉积与肺

纤维化表现。

值得注意的是，泡沫细胞的形成与病毒持续感染并无直接依赖关系。在 BLT-L 小鼠模型中，尽管病毒在感染后第 14 天已被清除，但泡沫细胞数量仍持续升高，提示其一旦形成，可能在组织中长期存在，参与慢性炎症与组织重塑过程。此外，研究还发现，早期使用抗病毒药物 EIDD-2801 进行预防或治疗，可有效抑制泡沫细胞的形成，减少肺组织中巨噬细胞数量，并显著降低纤维化相关标志物（如胶原蛋白 A1 和平滑肌肌动蛋白）的表达，表明泡沫细胞的形成是病毒驱动的早期事件，具有可干预性。

综上所述，该研究首次提出 SARS-CoV-2 感染特异性诱导肺部泡沫细胞的形成，并揭示其在肺纤维化与血栓形成中的潜在作用。该发现不仅深化了我们对 COVID-19 肺部病理机制的理解，也为长新冠相关肺损伤提供了新的细胞靶点和干预策略。

资料来源：<https://www.nature.com/articles/s41564-025-02090-9>



2.15 澳大利亚学者揭示 IFN- α 鼻喷雾剂可降低癌症患者 COVID-19 发病风险

2025 年 8 月 28 日，澳大利亚彼得·麦克癌症研究中心 Michelle K Yong 团队在 *Clinical Infectious Diseases* 发表题为“Interferon- α nasal spray prophylaxis reduces COVID-19 in cancer patients: a randomized, double-blinded, placebo-controlled trial”的研究论文，开展了一项多中心、随机双盲、安慰剂对照试验，聚焦干扰素- α (IFN- α) 鼻喷雾剂在癌症患者 COVID-19 预防中的疗效与安全性。

该研究在澳大利亚 5 家三级医院招募成年癌症患者，纳入标准为确诊实体瘤或血液系统恶性肿瘤、既往无 COVID-19 病史；排除头颈部癌症患者、正在参与其他干预性试验或经主治医师评估不适合入组的患者。最终共 433 例患者按 1:1 比例随机分配至 IFN- α 组 (217 例) 和安慰剂组 (216 例)，随机化过程按“年龄是否 ≥ 65 岁”分层。干预方案方面，IFN- α 组患者每日通过鼻喷雾剂吸入 40000 IU IFN- α ，安慰剂组则使用成分匹配的 0.9% 生理盐水鼻喷雾剂。研究的共同主要终点为随机化后 90 天内 COVID-19 和/或其他呼吸道病毒感染发生率。次要终点包括至感染确诊时间、病情严重程度、非计划全因住院率、感染相关住院率、SARS-CoV-2 血清转换

率及全因死亡率。

研究于 2020 年 12 月启动招募，2023 年 4 月完成最后 1 例随访，共纳入 433 例患者。患者中位年龄 62 岁（范围 18~90 岁）。意向治疗 (ITT) 人群中，3 例患者未接受分配干预，但仍纳入分析；10% (44 例) 患者未完成全程研究，最终 389 例患者纳入符合方案 (PP) 分析。在 ITT 人群中，COVID-19 总体发生率为 11.3%，IFN- α 组发生率低于安慰剂组，相对风险 (RR) 为 0.60，即 IFN- α 组的 COVID-19 发病风险较安慰剂组降低 40%。两组的其他呼吸道病毒感染发生率无差异，均为 5.1%。

在 PP 人群中，IFN- α 组和安慰剂组的 COVID-19 发生率分别为 7.7% 和 16.0%，IFN- α 组感染风险降低 50%；其他呼吸道病毒感染率无显著差异 (4.6% vs. 5.7%)。此外，累积发病率曲线显示，IFN- α 组全程 COVID-19 累积风险均低于安慰剂组。

此外，在安全性方面，IFN- α 组与安慰剂组的不良事件发生率 (10.1% vs. 6.0%)、严重不良事件发生率 (4.1% vs. 2.8%)、 ≥ 2 级鼻出血发生率 (均为 0.5%) 及全因死亡率 (均为 0.5%) 均无显著差异。

综上，该研究表明，IFN- α 鼻喷雾剂作为预防措施，在降低成人癌症患者 COVID-19 发病率方面安全、有效。IFN-

α 可作为疫苗接种和单克隆抗体之外的补充手段，用于预防 COVID-19。

资料来源：<https://doi.org/10.1093/cid/ciaf409>



2.16 英国学者发现人类在新冠大流期间大脑衰老加快

2025 年 7 月 22 日，英国诺丁汉大学医学院 Dorothee P. Auer/Stamatios N. Sotiropoulos 团队在 *Nature Communications* 发表题为“Accelerated brain ageing during the COVID-19 pandemic”的研究论文。基于英国生物银行（UK Biobank）大规模纵向神经影像数据，他们利用多模态成像特征构建脑年龄预测模型，系统评估了新冠疫情（无论是否感染 SARS-CoV-2）对大脑衰老轨迹的影响，并探讨了年龄、性别与社会剥夺程度等调节因素的作用。研究结果显示，疫情本身即可在约 34 个月的平均随访期内使脑年龄差距（BAG）额外增加约 5.5 个月，且该效应在男性、高龄及社会经济弱势人群中更为显著；只有在新冠病毒感染者中，加速的脑老化才与认知测试下降相关。

研究团队首先从 15334 名健康中老年参与者的基线影像中提取灰质 (GM) 体积、皮层厚度、白质 (WM) 弥散指标等上千项成像衍生表型 (IDPs)，经主成分降维后分别针对男女、不同组织建立偏最小二乘回归模型，预测个体脑年龄并计算 BAG。模型在 20 折交叉验证中表现出高准确度，且 BAG 与年龄正交、无系统偏差。随后，研究团队将模型应用于 996 名拥有两次高质量 MRI 的“健康未患重大慢病”外部队列：564 人两次扫描均发生于疫情前（对照组），432 人则“一扫在前、二扫在后”疫情期（疫情组）；后者进一步分为 134 名曾感染 COVID-19 与 298 名无感染记录两个亚组。四组在年龄、性别、BMI、吸烟、血压、教育、社会剥夺指数等基线指标上经过严格匹配，平均扫描间隔约 34 个月，最短随访 ≥ 2 年。

比较两次扫描的 BAG 变化率 (RBAG) 发现，疫情组在二扫时 GM 与 WM 模型的 RBAG 均显著高于对照组，相当于大脑额外衰老 5.5 个月；这一差异在感染与未感染亚组之间无统计学区分，提示加速老化主要源于疫情大环境而非病毒本身。分层分析显示，年龄每增长 1 岁，疫情组 BAG 增速加快约 7~8 天，而对照组仅 3 天；男性在疫情条件下 RBAG 增幅比女性高 33%。社会剥夺指标进一步放大疫情效应：低就业、低教育、低收入或自评健康较差者，其 RBAG 比高社

会经济地位者再增加 1.5~6.0 个月，且 permutation 检验确认剥夺与疫情存在显著交互。

认知方面，研究聚焦 10 项与痴呆风险相关的 UK Biobank 测试，发现仅新冠病毒感染者在连线测试（TMT-A/B）完成时间上显著延长（即执行功能与处理速度下降），其下降幅度与 GM-BAG 增速呈正相关；而未感染者的认知变化与对照组无异。这表明，疫情相关的脑结构老化在大多数人群中尚未即刻转化为功能缺损，但感染可能通过炎症、血管损伤或持续应激等途径，使高龄或已脆弱的大脑更易出现认知下滑。

综上，该研究提供了令人信服的证据，表明新冠疫情作为一场全球性多重应激事件，可在宏观尺度上加速人群脑衰老轨迹，且社会决定因素在其中扮演关键放大角色。这一发现不仅拓展了人们对冠状病毒病神经系统后果的认识，也为后疫情时代制定脑健康促进与风险缓解策略提供了重要的实证依据。

资料来源：<https://www.nature.com/articles/s41467-025-61033-4>



2.17 中国学者阐述 MERS 相关冠状病毒的膜融合入侵机制并开发高效膜融合抑制剂

2025 年 8 月 6 日,上海市重大传染病毒和生物安全研究院/复旦大学基础医学院夏帅/陆路/姜世勃团队在 *Cell Reports Medicine* 发表题为“A MERS-related coronavirus circulating in pangolins exhibits strong fusogenicity in human cells and high sensitivity to fusion inhibitors”的研究论文。该研究发现 MjHKU4r-CoV-1 感染人源细胞后,诱发大量合胞体形成,并伴随显著炎症反应,进一步提示该病毒可能具有较高的致病性。鉴于冠状病毒刺突(S)蛋白在病毒膜融合入侵靶细胞过程中的关键作用,研究团队系统比对了 MjHKU4r-CoV-1-S 与 MERS-CoV-S 功能域的同源性,并构建了 MjHKU4r-CoV-1-S 的细胞-细胞融合系统,从而全面解析其膜融合过程中的动力学特征。结果显示,MjHKU4r-CoV-1-S 蛋白介导膜融合效率远高于 HKU4-S 和 SARS-CoV-2-S(KP.2)组,这与 MjHKU4r-CoV-1 活病毒感染实验中大量合胞体形成现象高度一致。

“合胞体形成”是部分高致病性冠状病毒在重症感染中常见的显著病理特征,通常与患者病情的严重程度密切相关。因此,该研究进一步探究了 MjHKU4r-CoV-1-S 介导合胞体形成后,靶细胞内转录表达谱的变化。结果显示,MjHKU4r-

CoV-1-S 蛋白介导的膜融合显著上调了多种炎症相关基因的表达。因此，阻断病毒膜融合过程不但可以阻断病毒的入侵，也可能是一种降低病毒诱发炎性损伤的有效策略。

为了进一步揭示 MjHKU4r-CoV-1-S 蛋白介导膜融合的分子机制，研究团队构建并表达了包含病毒 HR1(989-1064) 和 HR2(1253-1296)功能域的重组蛋白，并成功解析了病毒 HR1-HR2 功能域相互作用的晶体结构。结构显示三个 HR1 分子相互作用形成三聚体核心，三个 HR2 分子反向平行地作用于 HR1 三聚体表面的疏水性沟槽中，从而形成了经典的六螺旋(6-HB)结构。

结构显示，MjHKU4r-CoV-1-HR2 中上大量疏水性氨基酸残基负责与 HR1 疏水沟槽的结合。同时，HR2 上 E1272、S1286、K1291 等氨基酸残基与 HR1 间存在着重要的电荷相互作用。此外，MjHKU4r-CoV-1 6-HB 表现出与 MERS-CoV 6-HB 相似甚至可能更强的稳定性，并且在多个关键位点上优于 SARS-CoV-2 6-HB。然而，在 SARS-CoV-2-HR1 中对应的 Ala942 无法发挥类似作用。MjHKU4r-CoV-1-HR2 的 Tyr1287 既能与 HR1 中 Leu1010 形成疏水作用，又能与 Gln1014 形成氢键，从而形成更稳定的六螺旋结构，而 SARS-CoV-2-HR2 中对应的 Leu1197 却无法与 HR1 形成氢键作用。

在 MjHKU4r-CoV-1 感染过程中，该 6-HB 结构的形成可

有效拉近病毒膜和细胞膜的距离，从而介导病毒膜融合入侵靶细胞的过程。因此，MjHKU4r-CoV-1 6-HB 结构的解析，不仅在原子层面清晰揭示了病毒膜融合入侵机制，也为后续针对 6-HB 靶点的抗病毒药物设计提供了重要结构基础。基于 MjHKU4r-6-HB 的结构特征，该研究团队设计了系列 HR2 衍生肽。该类多肽可竞争性结合病毒 HR1 功能域，从而抑制病毒自身 6-HB 的形成，继而阻断了病毒的膜融合入侵过程。

综上，该研究发现了 MjHKU4r-CoV-1 在感染过程中，可诱发显著合胞体形成和炎症反应等病原学特征，进而系统揭示了其 S 蛋白通过 HR1-HR2 功能域相互作用、形成 6-HB 而介导病毒高效膜融合入侵靶细胞的具体分子机制和结合细节；并以此为靶点，成功研发出系列 HR2 衍生活性多肽，其抑制病毒活性可达低纳摩尔水平。这些 HR2 衍生肽具有较好的开发应用前景，将为应对未来可能出现的 MERs-CoV 疫情提供重要防治手段。

资料来源：<https://doi.org/10.1016/j.xcrm.2025.102277>



2.18 中国学者推出针对 MERs-CoV 的创新型“双靶一体”抗病毒策略

2025 年 8 月 26 日，上海市重大传染病毒和生物安全研究院/复旦大学基础医学院夏帅/姜世勃/陆路在 *Cell Discovery* 发表题为“Dual-targeting strategy enables extremely potent and broad inhibition of emerging MERS-related coronaviruses”的通信文章。该研究发现“双靶一体”化的新型抗病毒抑制剂（GREK1）高效抑制多种 MERs-CoVs 感染，并且其半数抑制浓度均在皮摩尔水平。

研究团队发现，尽管在这些 MERs-CoVs 受体结合域中存在较大变异，但其 S 蛋白 S2 亚基中的 HR1 区域高度保守，与 MERs-CoV-HR1 的序列同源性均超过 80%。同时，HR1 也是参与介导病毒膜融合和入侵过程的关键功能域，因而其也是一个重要的抗病毒靶点。实验结果表明，研究团队先前自主研发的广谱冠状病毒融合抑制剂 EK1 能高效结合多种 MERs-CoVs 的 HR1 衍生肽。非变性凝胶电泳和圆二色谱实验结果显示，EK1 与 MjHKU4r-HR1P 混合后形成了具有高度 α 螺旋的稳定复合物，其溶解温度高达 88.9°C。进一步的功能实验证实，在纳摩尔浓度水平下，EK1 显著抑制多种 MERs-CoVs S 蛋白介导的膜融合过程。

研究人员通过解析 MjHKU4r-HR1/EK1 复合物的晶体结构，揭示了 EK1 的作用机制：它通过竞争性取代病毒自身的 HR2 区域，与 HR1 形成稳定的异源六螺旋束(6-HB)，从而有效阻断病毒正常的膜融合过程。其中，EK1 的 Lys18 位点可分别与 Glu21、Tyr14 间形成盐桥从而进一步增强其螺旋结构的稳定性和溶解性。此外，EK1 与其他 MERs-CoVs 的 HR1 也存在类似的作用机制。

另一方面，冠状病毒的 S 蛋白 S1 亚基含有大量的糖基化修饰，这些糖基化修饰在病毒生命周期中发挥着关键作用，包括免疫逃避和受体结合等。越来越多的证据表明，这些修饰的糖链是潜在抗病毒靶点，并可被糖结合蛋白靶向。该研究团队先前发现了 GRFT 能够特异性地与 S 蛋白上的这些糖基相结合，从而阻断病毒入侵过程。基于该原理，研究团队前期成功地设计了一种“双靶一体”化融合抑制剂——GREK1，该抑制剂巧妙地融合了 GRFT（靶向病毒表面糖基化位点）和 EK1（靶向保守 HR1 区域）的靶点优势。

更重要的是，“双靶一体”GREK1 的抗病毒活性实现了极大提升：其对 MERs-CoV 的膜融合抑制 IC_{50} 为 0.04~0.27nM，比单独使用 GRFT 强 12~24 倍，比单独使用 EK1 强 141~1415 倍以上。在假病毒和具有复制能力的重组病毒实验中，GREK1 的抗病毒活性表现尤为突出，在皮摩尔水平就能完全

抑制病毒感染，其 IC_{50} 可低至 10~110pM，该抗病毒活性远高于目前已报道的其它抗 MERs-CoV 抑制剂。

SARS-CoV-2 大流行期间，已有众多抗病毒药物获批并应用于临床，然而这些临床药物对 MERs-CoVs 的抑制效果仍需要进一步研究。特别是靶向冠状病毒 RBD 的中和抗体类药物，易受耐药突变影响而缺乏广谱性。而 GREK1 作为一种“双靶一体”化抗病毒抑制剂，同时靶向两个高度保守的区域：病毒 HR1 和表面糖基，其抗病毒效果不易因病毒变异而逃逸，且抗病毒活性显著提升。因此，该研究系统地展示了“双靶一体”化抗病毒药物研发策略的巨大优势，该类抑制剂也有望被开发为应对当前及未来新发冠状病毒疫情的通用型药物。

资料来源：<https://www.nature.com/articles/s41421-025-00827-8>



2.19 国家传染病医学中心团队报道阻断免疫检查点 TIGIT 分子可增强宿主抗结核免疫

近日，国家传染病医学中心/复旦大学附属华山医院感染科阮巧玲/邵凌云团队在 *PLOS Pathogens* 发表题为“TIGIT

blockade improves anti-*Mycobacterium tuberculosis* immunity”的研究论文，阐述了 TIGIT 在活动性结核病患者中的表达特征及对 CD8⁺ T 细胞抗结核免疫功能的调控作用，并首次证实阻断 TIGIT 可促进清除结核分枝杆菌感染的实验数据，为结核病的宿主导向治疗新靶点的开发提供了研究基础。

T 细胞免疫对结核分枝杆菌感染的转归具有决定性作用。在结核感染等多种慢性感染和肿瘤性疾病中可观察到患者 T 细胞效应功能逐渐衰弱的现象。持续高表达多种免疫检查点分子，如 PD-1、TIM-3 等，是耗竭 T 细胞的重要特征。阻断免疫检查点分子可增强 T 细胞功能，进而被开发用于抗肿瘤免疫治疗。免疫检查点阻断是否有助于结核清除尚无定论。多项研究报告 TIGIT 高表达与慢性病毒和寄生虫感染中 T 细胞免疫功能受损相关，阻断 TIGIT 可以促进感染清除，但其在结核感染中的作用尚不清楚。因此，团队聚焦 TIGIT 分子在结核感染中对宿主 T 细胞的调控作用开展研究。

研究团队通过比较不同结核感染状态人群外周血和组织中 TIGIT 表达水平，发现 TIGIT 在活动性结核病患者 CD8⁺ T 细胞中表达升高，并与患者肺部病变广泛密切相关。

通过比较 TIGIT⁺CD8⁺ T 与 TIGIT⁻CD8⁺ T 细胞亚群的表型特征，研究发现 TIGIT⁺CD8⁺ T 细胞活化程度较高、分化成熟、具有较强细胞毒性和增殖能力，以及自然杀伤细胞

样效应 T 细胞的转录特征,并未呈现“耗竭”状态。通过 TIGIT 体外阻断实验,研究证实阻断 TIGIT 可增强结核特异性 CD8⁺ T 细胞的效应分子合成功能、增殖能力,促进清除吞噬细胞内感染分枝杆菌。研究团队进一步对结核感染小鼠模型进行体内干预,发现阻断 TIGIT 可以增强结核感染小鼠肺部免疫功能,显著降低肺部结核分枝杆菌荷菌量。

该研究从结核病诊疗中对免疫治疗新方法的临床需求出发,通过阐述 TIGIT 在结核病患者中的表达特点及其对结核特异性 CD8⁺ T 细胞功能的调控作用,并利用结核感染小鼠模型首次证实阻断 TIGIT 可增强 CD8⁺ T 细胞功能,促进机体清除结核分枝杆菌。研究不仅为拓展认识免疫检查点对宿主 T 细胞抗结核免疫功能调控机制提供新线索,还为结核病的宿主导向治疗新靶点的开发提供了研究基础。

资料来源: <https://doi.org/10.1371/journal.ppat.1013228>



2.20 中国学者阐述冠状病毒调控 ZBP1 所介导的程序性细胞死亡过程

2025 年 8 月 14 日,深圳湾实验室的郑敏/刘洋团队联合香港大学陈鸿霖团队在 *Advanced Science* 发表题为“*The NSP5,*

ORF6 and NSP13 of SARS-CoV-2 cooperate to modulate inflammatory cell death activation”的研究论文。该研究系统地揭示了 SARS-CoV-2 采用的一种由三种病毒蛋白协同执行的、高度精密的策略，用以调控由 ZBP1 启动的宿主细胞死亡通路。研究证明，病毒蛋白 NSP5、ORF6 和 NSP13 分工明确，协同作战，分别靶向细胞死亡通路中的关键节点，从而实现对细胞凋亡，细胞焦亡和坏死性凋亡的差异化抑制。

研究团队首先在人支气管上皮细胞中证实，当 β 冠状病毒感染细胞后，病毒复制过程中产生的 Z-RNA 会被宿主的天然免疫感受器 ZBP1 识别。ZBP1 随即像一个指挥官，召集下游的关键蛋白 RIPK3 和 caspase-8，组装成一个庞大的“死亡复合物”。这个复合物一旦形成，便会同时启动细胞凋亡，细胞焦亡和坏死性凋亡三种不同的细胞死亡程序，即 PANoptosis。研究人员发现，在此过程中，caspase-8 的催化活性是执行细胞凋亡和细胞焦亡的中心环节，这使其成为宿主防御和病毒反击的关键交锋点。

该研究的核心发现是揭示了病毒的精妙反击策略。通过对 SARS-CoV-2 编码的 28 种蛋白进行系统性筛选，研究团队鉴定出三种蛋白协同作战，以高度特异性的方式瓦解宿主的细胞死亡攻击。他们发现，病毒蛋白 NSP5 和 ORF6 对 caspase-8 形成了“钳形攻势”。作为病毒的主要蛋白酶，NSP5

能够直接结合 caspase-8 的 p18 大亚基，抑制其功能。与此同时，病毒的辅助蛋白 ORF6 则特异性地结合 caspase-8 的 p10 小亚基，同样起到抑制作用。这种双管齐下的协同抑制，高效地关闭了由 caspase-8 介导的细胞凋亡和细胞焦亡通路，从而阻止了宿主通过这两种方式清除被感染的细胞。

在 NSP5 和 ORF6 负责解决细胞凋亡和细胞焦亡的同时，病毒还部署了第三个武器来应对坏死性凋亡。研究人员发现，病毒的解旋酶 NSP13 能够特异性地靶向坏死性凋亡通路。NSP13 通过直接与宿主蛋白 RIPK3 相互作用，“劫持”了 RIPK3，使其无法加入由 ZBP1 发起的死亡复合物。通过这种方式，NSP13 精准地拆除了启动坏死性凋亡所需的分子机器。这一由三种蛋白分工协作的策略，使得病毒能够精准地调控而非完全阻断细胞死亡。该研究进一步揭示了这种精准调控在流感病毒与冠状病毒合并感染时所带来的严重后果：冠状病毒对细胞死亡的抑制，为流感病毒的复制创造了更有利的条件，并导致了更剧烈的炎症风暴，最终在合并感染的动物模型中造成了更高的死亡率。

综上所述，这项研究精细地解析了 SARS-CoV-2 为逃避宿主免疫防御而进化出的一种复杂的分子策略。研究揭示了病毒蛋白 NSP5、ORF6 和 NSP13 如何通过协同作用，分别靶向 caspase-8 和 RIPK3，从而精准调控由 ZBP1 启动的炎性

细胞死亡通路，实现对细胞凋亡，细胞焦亡和坏死性凋亡的抑制。这项工作为我们深入理解高致病性冠状病毒的致病机理，特别是病毒与宿主细胞死亡通路之间的博弈，提供了关键的理论依据。同时，它也从分子层面解释了冠状病毒与流感病毒合并感染导致病情加重的现象，为开发针对这些病毒免疫逃逸机制的新型治疗策略开辟了新的道路。

资料来源：<https://doi.org/10.1002/advs.202503977>



2.21 中国学者发现广谱神经氨酸酶抗体可提供对季节性流感病毒和禽流感病毒的保护作用

2025年8月2日，中山大学公共卫生学院陈耀庆团队联合中国医学科学院病原生物学研究所葛纪弯/舒跃龙团队以及香港大学袁硕峰团队在 *Nature Communications* 发表题为“Broad neuraminidase antibodies confer protection against seasonal and avian influenza viruses”的研究论文。该研究发现了两种抗体都通过 HCDR3 靶向 NA 活性位点的保守区域，阻断唾液酸相互作用。此外，两种抗体在 N2 四聚体上由于结合亲和力的差异导致的不同占用，研究结果为 NA 靶向免

疫提供了分子见解，并为开发具有广泛保护性的流感疫苗和疗法奠定了基础。

研究团队利用单 B 细胞高通量抗体筛选平台，从流感感染者体内分离出两株广谱性人源单抗 CAV-F6 和 CAV-F34。研究表明，这两株抗体能高效结合数十年来流行的甲型流感和乙型流感病毒的神经氨酸酶（NA），并显著抑制多种 NA 亚型的酶活性，同时对近年流行的禽流感毒株也表现出强中和活性。在动物模型中，两株抗体对季节性流感的预防或治疗均实现 100% 保护；对 H7N9 禽流感具有显著防护效果，且 CAV-F6 对奶牛源 H5N1 的预防保护率达 100%。

研究团队通过冷冻电镜解析了抗体与四种 NA 抗原的复合物结构，阐明了其广谱中和机制。（1）催化口袋阻断：CAV-F6 和 CAV-F34 的 HCDR3 像“钥匙”插入 NA 活性中心，直接抑制酶活，并与保守残基形成氢键网络；（2）结合模式差异：两株抗体虽使用相同胚系基因（*IGHV3-48/IGKV3-20*），但结合角度不同；（3）表位高度保守：识别位点在 1968~2025 年间流行的 H1N1/H5N1/H3N2 毒株中高度保守；（4）关键残基作用：R54 与口袋外围强相互作用，其突变（R54S）使抗体解离速率增加 13 倍，结合力显著降低。该研究揭示了靶向 NA 活性中心的抗体广谱机制，为通用流感疫苗设计提供了理论依据和候选分子。

资料来源：<https://www.nature.com/articles/s41467-025-62040-1>



2.22 中国学者首次建立乙肝病毒感染猫肝细胞模型

2025年8月4日，武汉大学泰康医学院夏宇尘/程晓明团队在 *PLOS Pathogens* 发表题为“Screening of different species reveals cat hepatocytes support HBV infection”的研究论文，首次揭示猫肝细胞支持乙肝病毒（HBV）感染，为建立新型 HBV 动物模型迈出了关键一步。

为了探究不同物种来源的原代肝细胞（人、猫、兔、仓鼠、豚鼠、牛、羊、猪、食蟹猴和狗）介导病毒进入的能力，研究人员首先使用 HBV 的“卫星病毒”-丁型肝炎病毒（HDV）进行感染测试，发现人和猫的原代肝细胞可以有效地支持 HDV 感染，表明它们具有支持 HBV 进入的潜力。

由于共价闭合环状 DNA（cccDNA）的形成是 HBV 感染的关键步骤，研究人员接下来将人工合成的松弛环状 DNA（rcDNA）转染进这些细胞中，发现所有测试的细胞均具备将 rcDNA 修复为 cccDNA 的能力。有趣的是，未经改造的猫

原代肝细胞在体外可直接感染 HBV，表现出典型的病毒复制特征，包括时间依赖性分泌 HBsAg 和 HBeAg、cccDNA 形成、HBV RNA 转录活跃以及完整病毒颗粒组装与分泌。这表明，猫原代肝细胞具备天然支持 HBV 生命周期多个关键环节的能力。此外，研究人员还在感染的猫原代肝细胞中测试了三种代表性抗病毒药物：Myrcludex B（病毒入侵抑制剂）、恩替卡韦（核苷类似物）和 Poly I:C（免疫激活剂），结果均观察到显著抑制效果。这不仅验证了猫原代肝细胞对 HBV 复制的敏感性，也说明其可用于未来抗 HBV 药物的体外评价体系，具备转化潜力。

综上，该研究系统评估了多种哺乳动物对 HBV 的易感性。在模型构建、病毒复制研究及药物筛选方面，猫原代肝细胞均显示出良好的适用性。结合猫的生物学特征（如易饲养、伦理接受度高、免疫系统与人类相似度较高等），未来有望发展为可操作性强、成本可控的 HBV 感染研究新平台。

资料来源：<https://doi.org/10.1371/journal.ppat.1013390>



2.23 中国学者发表乙肝新药 GST-HG141 的 II 期临床研究结果

2025 年 8 月 2 日，吉林大学牛俊奇/高沿航团队在 *eClinicalMedicine* 发表题为“Safety and efficacy of GST-HG141, a novel HBV capsid assembly modulator, for the treatment of chronic hepatitis B patients with low-level viremia: a randomized, double-blind, placebo-controlled, multicenter phase II study”的研究论文。他们开展了一项双盲、随机、安慰剂对照的 II 期试验，旨在评估 GST-HG141 在低水平病毒血症（LLV）慢性乙肝患者中的疗效和安全性。

GST-HG141 是一种新型口服慢性乙肝病毒（HBV）核心蛋白组装调节剂，靶向作用于 HBV 生命周期的多个关键阶段。它能够加速 HBV 衣壳的组装并稳定衣壳结构，促使形成实际不含遗传物质（如 HBV DNA 和 pgRNA）的空病毒颗粒，从而阻断病毒复制。此外，GST-HG141 还能抑制 HBV 衣壳的脱壳及其进入肝细胞核，从而可能减少 cccDNA 库。

这项随机双盲安慰剂对照试验于 2023-2024 年在中国 10 个中心开展，纳入 90 例接受核苷类似物（NUC）治疗超 1 年但仍处于 LLV 状态（HBV DNA 水平 20~2000 IU/mL，且丙氨酸氨基转移酶[ALT]≤5 倍正常值上限）的慢性乙肝患者，

患者基线平均 HBV DNA 水平约 300~450 IU/mL。患者按 1:1:1 分组，在原有 NUC 治疗基础上，分别接受 GST-HG141 低剂量（50 mg，每日两次）、高剂量（100 mg，每日两次）或安慰剂治疗 24 周。低剂量组有 1 名患者在随机分组后退出研究，未接受研究药物治疗。最终实际 80 名患者完成治疗并纳入符合方案分析，包括低剂量组 25 名、高剂量组 27 名、安慰剂组 28 名。

研究主要终点为 24 周时血清 HBV DNA 低于检测下限（ <20 IU/mL）的比例，GST-HG141 低剂量组为 84.0%（21/25）、高剂量组为 81.5%（22/27），均显著优于安慰剂组 32.1%（9/28），绝对差异分别为 51.9%和 49.3%（ $p<0.05$ ）。

既往研究表明，对于 LLV 患者，当更换 NUC 方案或添加第二种 NUC 联合治疗时，在 48 周治疗后血清 HBV DNA 抑制率可达到 50%。而这项研究中，安慰剂组 LLV 患者经过 24 周的持续 NUC 治疗后，HBV DNA 抑制率在 30%左右；LLV 患者在继续接受 NUC 治疗的基础上加用 GST-HG141，24 周治疗 HBV DNA 抑制率就超过 80%，明显优于延长或替代 NUC 疗法的历史数据。同时，GST-HG141 两个剂量组患者的实现抑制（HBV DNA <20 IU/mL）的中位时间均为 15 天，治疗快速起效。在整个治疗期间，GST-HG141 治疗组对 HBV 的抑制率始终保持在 70%以上。

研究团队还分析了 pgRNA——可提示 cccDNA 情况的指标。GST-HG141 低剂量组、高剂量组和安慰剂组分别有 20 例、20 例和 21 例基线 pgRNA 阳性患者接受了相关评估。治疗结束时，各组血清 HBV pgRNA 水平低于定量下限的患者比例分别为 60.0%、55.0%和 9.5%。安全性分析在至少接受一剂研究治疗的 89 名患者中进行。数据显示各组不良事件发生率相当（79.3% vs 70% vs 70%）。

综上，该研究结果表明 GST-HG141 能够加速并维持 HBV 抑制，使其成为 LLV 患者 NUC 治疗基础上有前景的辅助疗法，值得进一步研究其长期疗效以及与其他抗病毒药物的联合用药的效果。

资料来源：<https://doi.org/10.1016/j.eclinm.2025.103400>



2.24 中国学者开展慢性乙型肝炎中乙型肝炎表面抗原水平的大规模分析研究

2025 年 8 月 5 日，香港大学袁孟峰团队在 *Gut* 发表题为“Large-scale profile study on hepatitis B surface antigen levels in

chronic hepatitis B: implications for drug development targeting functional cure”的研究论文。该研究旨在通过大规模慢性乙型肝炎（CHB）患者队列研究，详细描述定量乙型肝炎表面抗原（qHBsAg）的基线水平和动态变化特征，为新型抗病毒药物的开发提供指导，并为未来的临床试验设计和治疗策略提供依据。

研究团队纳入了 2009 年至 2020 年间进行 qHBsAg 检测的 4287 例患者（男性占 62.5%；平均年龄 48.0 岁；45.2% 接受 NUC 治疗），基线 qHBsAg 中位数为 630.8(117.1–1875.5) IU/mL。分别有 3437 例（80.2%）、2516 例（58.7%）和 997 例（23.3%）患者的基线 qHBsAg < 3000 IU/mL、< 1000 IU/mL 和 < 100 IU/mL（未接受治疗的患者中，这一比例分别为 69.2%、46.9% 和 22.9%；接受 NUC 治疗的患者中，相应比例分别为 93.4%、73.0% 和 23.6%）。在 2018 年进行近期 qHBsAg 检测的患者（n=1593）中，分别有 98.9%、71.1% 和 26.9% 的患者基线 qHBsAg < 3000 IU/mL、< 1000 IU/mL 和 < 100 IU/mL（未接受治疗的患者中，这一比例分别为 99.3%、67.1% 和 34.2%；接受 NUC 治疗的患者中，相应比例分别为 98.7%、73.1% 和 23.0%）。年龄、乙型肝炎 e 抗原阳性和乙型肝炎病毒脱氧核糖核酸（HBVDNA）分别是 qHBsAg < 100 IU/mL 或 < 1000 IU/mL 的独立决定因素（均 $p < 0.05$ ）。在进行系列

qHBsAg 检测的患者中，qHBsAg 的中位年下降量为 0.10 (0.02–0.27) logIU/mL。经过中位 6.3 (5.7~14.3) 年的随访，526 例患者 (12.3%) 实现了 HBsAg 血清学清除。基线丙氨酸转氨酶/qHBsAg 比值 ≥ 0.27 是 HBsAg 血清学清除的独立预测因素 (风险比 4.904, $p < 0.001$)。在流行地区人群中，超过 40% 的慢性乙型肝炎患者 qHBsAg > 1000 IU/mL。这些患者不太可能实现自发性 HBsAg 血清学清除，且对新型抗病毒药物的应答也欠佳。

该研究提供了 CHB 患者中 qHBsAg 水平的详细流行病学数据，揭示了 qHBsAg 水平与患者特征的关系，并提出了新的预测指标 ALT/qHBsAg 比值。这些发现对新型抗病毒药物的开发和临床应用具有重要意义，可能有助于提高 CHB 患者的治疗成功率和改善长期预后。研究结果为未来的临床试验设计和治疗策略提供了科学依据，特别是在针对高 qHBsAg 水平患者的个体化治疗方面。

资料来源: <https://doi.org/10.1136/gutjnl-2025-335219>



2.25 中国学者揭示褪黑素对抗 Pb 诱导的肝毒性的新型解毒机制

2025年8月11日,东北农业大学徐世文团队在 *Advanced Science* 发表题为“Melatonin modulates glucose metabolism reprogramming via targeting G6PD to alleviate lead-induced hepatocytes pyroptosis in common carp (*Cyprinus carpio* L.)”的研究论文,首次阐明褪黑素通过直接结合并上调葡萄糖-6-磷酸脱氢酶(G6PD),抑制铅触发的糖酵解-乳酸-H3K18 乳酸化(H3K18la)轴,进而阻断 DRP1 介导的线粒体过度分裂与 mtDNA 泄漏,最终削弱 cGAS-STING 通路驱动的肝细胞焦亡,为铅污染水体的生态毒理机制及褪黑素解毒潜能提供了系统证据。

研究团队以全球分布图揭示铅在淡水系统中的高残留风险,随后构建 0.5 mg L^{-1} $\text{Pb}(\text{NO}_3)_2$ 暴露 30 天的鲤鱼模型,并设立 0.2 mg L^{-1} 褪黑素共处理组及 L8824 肝细胞体外体系。组织学与转录组学结果显示, Pb 显著诱导肝组织空泡化、坏死及 116 条炎症基因上调;褪黑素共处理则逆转病理损伤并下调 93 条炎症相关转录本,证实其抗炎效应。

机制层面, Pb 促使肝细胞代谢重编程:糖酵解关键酶 HK2、PKM2、LDHA 上调,乳酸/丙酮酸比值升高,氧化磷

酸化受抑；褪黑素则通过分子对接与细胞热稳定性实验（CETSA）证实可与 G6PD 直接结合，增强其酶活与蛋白稳定性，从而将碳流向从糖酵解重定向至磷酸戊糖途径（PPP），提升 NADPH 与 GSH 水平以拮抗氧化应激。

进一步研究发现，Pb 诱导的乳酸堆积通过组蛋白乳酸化修饰（H3K18la）增强 DRP1 转录，导致线粒体过度分裂、mtROS 暴发及 mtATP 下降；褪黑素通过抑制 H3K18la 与 DRP1 表达，恢复线粒体膜电位与形态完整性。透射电镜及 Picogreen-MitoTracker 共定位显示，褪黑素显著减少 mtDNA 由线粒体向胞质的泄漏，进而阻断 cGAS-STING 通路激活及其下游 NLRP3 炎症小体-焦亡级联。功能验证中，siG6PD 或 siDRP1 均削弱褪黑素对 H3K18la 水平、线粒体稳态及炎症因子（IL-6、TNF- α 、IL-1 β 等）的抑制效果；而 STING 敲低同样减轻 Pb 诱导的焦亡与炎症，进一步确立 cGAS-STING 为关键下游通路。

综上，该研究证明铅可引发葡萄糖代谢重编程，从而导致乳酸积累。具体而言，乳酸通过 H3K18la 将糖酵解与线粒体稳态联系起来，从而调节 DRP1 的活性。此外，DRP1 积极介导线粒体分裂，从而促进来自 cGAS-STING 通路的炎症信号。此外，该研究结果首次表明，褪黑素通过 G6PD 将葡萄糖碳利用从糖酵解重新定向至 PPP。总之，该研究发现褪

黑素通过靶向 G6PD 抑制糖酵解驱动的 H3K18la 和 DRP1 转录,从而维持线粒体稳态,减轻铅暴露下依赖于 cGAS-STING 通路的肝细胞焦亡。

资料来源: <https://doi.org/10.1002/advs.202501041>



2.26 中国学者研发多价 mRNA 疫苗, 可对猴痘病毒感染产生强效保护作用

2025 年 8 月 9 日, 深圳大学第一附属医院陈实团队联合深圳市第三人民医院张政团队以及深圳市儿童医院王连荣团队在 *Nature Communications* 发表题为“A multivalent mRNA vaccine elicits robust immune responses and confers protection in a murine model of monkeypox virus infection”的研究论文。该研究开发了两种多价 mRNA 候选疫苗——AAL 和 AALI, 这两种疫苗均通过甘露糖修饰的脂质纳米颗粒递送至树突状细胞, 并展示了这些疫苗可针对多种猴痘病毒亚型及痘苗病毒诱发强效抗体反应, 激活显著的体液与细胞免疫应答, 并促进树突状细胞成熟。

研究团队基于猴痘病毒 (MPXV) 的两种形态特征——

细胞外包膜病毒 (EEV) 和细胞内成熟病毒 (IMV)，分别选取了 A35R、A29L 和 L1R 这三种关键抗原蛋白作为靶点，构建了 MPXV mRNA 疫苗（命名为 AAL）。为进一步增强疫苗的免疫原性，研究团队创新性地将 AAL 疫苗与具有佐剂功能的干扰素- α (IFN- α) 蛋白进行偶联，成功开发出改良型 MPXV mRNA 疫苗（命名为 AALI）。这些疫苗封装于甘露糖修饰的脂质纳米颗粒 (LNP) 中，以实现将目的 mRNA 靶向递送至抗原呈递细胞 (APC)，尤其是高表达甘露糖受体的巨噬细胞和树突状细胞。雌性 BALB/c 小鼠免疫实验显示，两种疫苗均表现出良好的安全性和有效性，且能够有效诱导机体产生特异性免疫应答。

为进一步评估疫苗的保护效力，研究团队采用临床患者分离的 MPXV Clade IIb 和 VACV 毒株建立小鼠感染模型。结果表明，两种 mRNA 疫苗均具备强效的抗体中和作用和 CTL 介导的清除感染细胞、抑制病毒扩散的能力，能够显著降低肺部病毒载量与炎症损伤，实现对 MPXV Clade IIb 和 VACV 的交叉保护。进一步，研究团队采用 scRNA-seq 技术绘制了 MPXV mRNA 疫苗诱导的免疫反应转录组图谱，并在单细胞水平解析其免疫特性。同时结合 scRNA-seq 与 V(D)J 测序，系统分析了疫苗接种后 B 细胞与 T 细胞的免疫反应，包括 B 细胞受体 (BCR) 和 T 细胞受体 (TCR) 的多

样性、基因重排模式及预测的互补决定区 3 (CDR3) 基序。这些发现为深入解析猴痘病毒 mRNA 疫苗诱导的免疫反应特征提供了全面视角，并为优化疫苗设计及应对猴痘疫情提供了重要依据。

资料来源：<https://www.nature.com/articles/s41467-025-61699-w>



2.27 国内外学者合作设计一种新型白蛋白招募型脂质纳米粒系统

2025 年 8 月 1 日，清华大学喻国灿/程功团队联合新加坡国立大学陈小元团队在 *Nature Materials* 发表题为“Albumin-recruiting lipid nanoparticle potentiates the safety and efficacy of mRNA vaccines by avoiding liver accumulation”的研究论文。他们提出并验证了一种新型白蛋白招募型脂质纳米颗粒 (EB-LNP) 递送系统，旨在提升 mRNA 疫苗的安全性与免疫效果。

首先，研究团队合成了一系列白蛋白结合脂质 (AB-lipid)，并利用微流控技术将其制备成脂质纳米粒 (AB-LNP)。通过动态光散射技术，研究发现 AB19-lipid 具有较小的粒径

且稳定性良好。所有 AB-LNP 的 mRNA 包载效率均高于 80%，表明 AB-lipid 替代 PEG-lipid 并未影响 mRNA 的包载效率。进一步的体内表达实验显示，AB19-LNP 在小鼠体内具有最佳的表达能力。透射电子显微镜（TEM）成像和 Zeta 电位测定进一步确认了 EB-LNP 的粒径、形态和表面电荷特征，表明其具有良好的物理化学性质和稳定性。通过荧光标记和成像技术，研究发现 EB-LNP 在肌肉注射后主要在淋巴结富集，而 PEG-LNP 则在肝脏积累。在小鼠、兔子和迷你猪模型中，EB-LNP 均显示出对淋巴结的偏好性，且在淋巴结中的信号强度显著高于 PEG-LNP，表明其具有更好的淋巴引流效率。

实验表明，EB-LNP 的高淋巴引流效率源于其与白蛋白的强相互作用。在富含白蛋白的环境中，EB-LNP 的细胞摄取显著增加，而 PEG-LNP 则不受影响。此外，EB-LNP 主要通过白蛋白受体（如 gp60）介导的内吞作用被树突状细胞摄取，而 PEG-LNP 则通过低密度脂蛋白受体被肝细胞摄取。实时成像显示，EB-LNP 主要在淋巴管中运输，而 PEG-LNP 则直接进入肌肉血管。

在安全性评估中，多次注射 EB-LNP 的小鼠未出现明显的肝脏功能异常，而 PEG-LNP 则导致肝功能指标显著升高，显示出潜在的肝脏毒性。此外，EB-LNP 未诱导产生针对 PEG 的特异性抗体，表现出低免疫原性和良好的生物安全性。

在 B16-OVA 黑色素瘤和人乳头瘤病毒 (HPV) 相关肿瘤模型中, EB-LNP 基 mRNA 疫苗显著抑制了肿瘤生长, 延长了小鼠的生存期, 并激活了细胞免疫反应。在流感病毒和新冠病毒奥密克戎变异株的感染模型中, EB-LNP 疫苗诱导产生了高滴度的中和抗体, 有效降低了病毒载量, 显示出强大的抗病毒能力。

该研究开发的白蛋白招募脂质纳米粒 (EB-LNP) 系统为 mRNA 疫苗的递送提供了一种高效、安全的新策略。EB-LNP 通过优化生物分布、增强淋巴引流和减少肝脏积累, 显著提高了 mRNA 疫苗的效力和安全性。这一成果不仅在抗肿瘤和抗病毒领域展现出巨大潜力, 还为未来个性化癌症疫苗和传染病疫苗的研发提供了重要的技术平台。

资料来源: <https://www.nature.com/articles/s41563-025-02284-w>



2.28 国内外学者合作提出类器官抗体检测平台, 精准评估抗体和疫苗功效

2025 年 8 月 28 日, 中国香港大学周婕团队联合乌德勒

支大学 Hans Clevers 团队在 *Proceedings of the National Academy of Science* 发表题为“Organoid-based neutralization assays reveal a distinctive profile of SARS-CoV-2 antibodies and recapitulate the real-world efficacy”的研究论文，建立了鼻类器官中和试验平台，证明其能准确反映 mAb 的体内保护能力，特别是针对非 ACE2 竞争表位和保守 S2 亚基的抗体。

该研究针对传统细胞系中和实验在评估新冠病毒单克隆抗体（mAb）效力方面存在的局限性，提出并验证了一种基于鼻类器官的新型中和实验平台。传统细胞系，如 Vero E6、293T-ACE2，由于 ACE2 受体表达水平远高于人体真实呼吸道上皮细胞，导致部分非 ACE2 竞争性抗体（如 VIR-7831）在体外实验中被严重低估其真实中和能力，从而被错误地撤出临床应用。

研究团队利用从健康志愿者鼻黏膜中无创采集的细胞，成功构建出可长期扩增并分化为成熟呼吸道上皮结构的鼻类器官模型。该模型包含纤毛细胞、杯状细胞、棒状细胞和基底细胞，形成完整的上皮屏障结构，其 ACE2 表达水平与人体自然呼吸道上皮相似，且 TMPRSS2 表达水平较高，能真实模拟病毒入侵机制。

通过与多种细胞系对比，研究发现鼻类器官在评估 VIR-7831 等 III 类抗体（不直接阻断 RBD-ACE2 结合）时，表现

出更高的敏感性和准确性。VIR-7831 在类器官中对野生型及奥密克戎亚型（BA.4/5、EG.5.1）仍保持强效中和活性，其 IC50 值远低于在 293T-ACE2 等细胞系中所测得的数值。这一结果与其在真实世界临床队列中所展现的保护效应高度一致，提示类器官模型能更准确地预测抗体在人体内的保护效果。

此外，研究还指出，S2 区域靶向的广谱中和抗体（如 CC40.8、S2P6）在传统细胞系中因 TMPRSS2 表达不足而难以展现其中和活性，而在鼻类器官中则表现出强效且广谱的病毒中和能力。这一发现进一步验证了类器官模型在评估依赖 TMPRSS2 介导入胞机制的抗体时的独特优势。

综上所述，该研究证实鼻类器官模型在评估新冠病毒中和抗体效力方面具有更高的生物学相关性和预测准确性，能够更真实地反映抗体在人体内对病毒的中和能力和保护效果。该平台的建立不仅有助于纠正因传统实验模型误判而导致的临床决策失误，也为未来呼吸道病毒抗体药物的研发与评估提供了更为可靠的实验工具。

资料来源：<https://doi.org/10.1073/pnas.2509616122>



2.29 美国学者探究接触流感后的鼻黏膜和全身免疫反应与病毒排放时间的相关性

2025年8月6日，美国国立卫生研究院 John C. Kash 团队在 *Science Translational Medicine* 发表题为“Nasal and systemic immune responses correlate with viral shedding after influenza challenge in people with complex preexisting immunity”的研究论文。该研究以 74 名具有复杂既往免疫背景的成人作为对象，通过实验性甲型 H1N1 流感病毒感染挑战，系统描绘了鼻腔黏膜与全身免疫在多组学维度上的动态变化，并首次在真实世界免疫复杂度下阐明了这些变化与病毒脱落及保护力之间的量化关系。

研究团队招募了 74 名 18~45 岁健康志愿者，其中一半志愿者在挑战前 64 天肌注当季四价灭活疫苗，另一半未接种；随后用 10^7 TCID₅₀ 的 2009 大流行 H1N1 毒株滴鼻攻击，连续九天采集鼻咽洗液判定病毒脱落。依据检测结果，21 人始终阴性（非脱落，NS），19 人仅单日阳性（单日脱落，1DS），34 人持续两日以上阳性（多日脱落，MDS）。研究团队同步采集鼻黏膜刷取物、外周血 PBMC 及血清，开展转录组、蛋白组和 B/T 细胞 VDJ 深度测序，并辅以体外病毒再刺激实验，首次在真实世界复杂免疫背景下系统绘制了“黏膜

—系统—病毒”多维图谱。

Poisson 回归显示，基线鼻分泌型 IgA 与血清 HAI 滴度每升高一个单位，脱落天数分别减少 0.20 与 0.005 天；女性出现 1DS 的概率为男性 3.1 倍。NS 个体在挑战前即高表达 T 细胞信号、代谢及 NK 激活相关基因与蛋白，提示“预激活”状态可阻挡病毒。

挑战后一周，所有受试者的 T 与 B 细胞受体组库先扩增多样性再聚焦克隆。NS 个体保持低克隆性、高丰富度，依赖寡克隆记忆快速应答；而 84%脱落者出现广谱中和 B 细胞基序扩增。疫苗诱导的 T 细胞克隆若在 D7 再次扩增，可将接种者 1DS 概率提高 18 倍，证明记忆 T 细胞可缩短排毒。

急性期转录与蛋白结果显示，MDS 个体 D1、D3 病毒载量显著高于 NS；D3 时脱落者上调 IFN、趋化因子及细胞毒性通路，而 NS 基线即高表达 STAT3、GZMB 等效应记忆标识。鼻黏膜 IL-6、IFN- γ 、CXCL10/11 等蛋白首先在局部达峰，48 小时后血清才同步升高，表明鼻腔是急性炎症主战场。

疫苗接种带来的最大差异体现在黏膜与系统的“再编程”。主成分分析清晰区分接种与未接种脱落者。接种者鼻黏膜额外富集 NK 细胞信号、CTL 介导凋亡及 STAT3 通路，蛋白层面 CD8A、IFN- γ 、PD-L1 更高；未接种者则以 IFN 风暴和中性粒细胞浸润为主。体外 PBMC 再刺激亦证实，NS 个体 24

小时即可分泌高量 IL-2、CD8A, 而接种者虽需 24 小时触发, 但显著优于未接种者。

综上, 研究团队提出“黏膜—系统协同保护模型”: 高滴度 SIgA 与 HAI、黏膜常驻记忆 T/B 细胞及先天免疫预激活构成完全保护; 疫苗诱导 T 细胞记忆在病毒暴露后迅速扩增, 实现部分保护; 缺乏上述两层屏障者则因应答滞后导致持续排毒。研究强调, 下一代疫苗应通过鼻喷等途径诱导持久黏膜 T 细胞与交叉抗体, 以克服 HA/NA 抗原漂移带来的保护失效。

资料来源: <https://doi.org/10.1126/scitranslmed.adt1452>



2.30 中国学者提出一种基于免疫聚焦的呼吸道合胞病毒融合蛋白单体疫苗设计策略

2025 年 7 月 28 日, 中国医学科学院医学生物学研究所王佑春/李倩倩团队在 *Molecular Therapy* 发表题为“Immunofocusing design of a fusion glycoprotein monomer vaccine for respiratory syncytial virus”的研究论文。该研究探索了一种基于免疫聚焦策略的呼吸道合胞病毒 (RSV) 融合前蛋白 (PreF) 单体的抗原设计, 称为 Q74 截短单体 (Q74

truncated monomer)。通过对该蛋白的抗原性、稳定性、免疫原性和保护效力的评估，验证其作为候选免疫原的可能性，为 RSV 疫苗提供新的设计策略。

RSV PreF 结构可分为 3 个区域，其中“头部”区域，包括抗原表位 Ø；“颈部”区域，包括表位 II 和表位 V；“茎部”区域，包括表位 IV 和表位 I。该团队设计了一种 RSV F 蛋白——Q74 截短单体，不引入外源三聚体基序，仅保留 F 蛋白的“头部”区域和“颈部”区域，由 F2 蛋白的残基 26–105 和 F1 蛋白的残基 147–336 通过 GGSGGSGGS 连接，并引入该团队先前发现的 T72C-V76C 二硫键突变和 K87L 空腔填充突变以稳定 PreF 构象。

在抗原性测定方面，研究团队使用 ELISA 方法检测 Q74 截短单体和表位特异性单抗的结合能力，结果显示 Q74 截短单体与 PreF 构象特异性表位 Ø 单抗 D25 和 AM22 存在浓度依赖性结合，与非构象型表位 II 单抗 palivizumab 和 motavizumab 存在浓度依赖性结合，不与 PostF 构象特异性表位 I 单抗 4D7 结合，不与“颈部”区域表位 IV 单抗 101F 结合，表明 Q74 截短单体维持在 PreF 构象上，且实现了免疫聚焦。

在稳定性测试方面，他们使用 ELISA 方法检测 Q74 截短单体在高温条件、极端 pH 条件和反复冻融条件下的构象

改变，结果显示 Q74 截短单体具有更好的物理稳定性。在高温条件、极端 pH 条件下，其与对照免疫原 DS-Cav1 的稳定性无显著差异；而在 3 次和 5 次冻融循环后，Q74 截短单体稳定性更优，其处理后构象几乎无变化，而 DS-Cav1 的构象几乎丧失。进一步，使用 nanoDSF 测定蛋白的 T_m 值，其中 Q74 截短单体的起始温度为 62.0°C，T_m 为 66.3°C，而 DS-Cav1 的起始温度为 27.1°C，T_{m1} 为 63.5°C，T_{m2} 为 77.9°C。因此，与 DS-Cav1 相比，Q74 截短单体的起始温度和 T_m 值更高，表明在正常储存条件下具有更高的稳定性。

在免疫原性评估方面，研究团队分别检测 Q74 截短单体免疫小鼠后，诱导的中和抗体、结合抗体和细胞免疫强度。结果表明，Q74 截短单体诱导的针对 PreF 蛋白的结合抗体和 DS-Cav1 相当，而其诱导的针对 PostF 蛋白的结合抗体要远远弱于 DS-Cav1，表明 Q74 截短单体诱导的免疫反应实现了免疫聚焦。进一步利用生物层干涉法 (BLI) 的竞争结合试验，发现 Q74 截短单体免疫血清可阻断表位 Ø 单抗 D25、AM22 以及表位 II 单抗 palivizumab、motavizumab 与抗原的结合，而不阻断表位 IV 单抗 101F 与抗原的结合，表明 Q74 截短单体的免疫反应聚焦于抗原表位 Ø 和 II。此外，Q74 截短单体可诱导出针对 RSV A2 毒株和 18537 毒株的广谱中和活性，以及较强的细胞免疫反应。

在保护效力方面，他们分别使用 RSV A2 毒株和 18537 毒株感染免疫小鼠，评价病毒感染后肺组织的病毒载量和组织病理。结果表明，Q74 截短单体蛋白免疫后，小鼠的肺组织病毒载量降低，肺部病理变化较轻，能够提供一定的保护效果。

综上所述，该研究开发了一种 RSV F 蛋白截短单体设计，实现了免疫聚焦功能，可诱导较好的免疫原性和免疫保护，且易于生产、纯化和储存，为 RSV 疫苗设计提供了新策略。

资料来源：<https://doi.org/10.1016/j.ymthe.2025.07.040>



2.31 中国学者构建一种基于空载 LNP 的病毒疫苗佐剂

2025 年 8 月 7 日，福建师范大学欧阳松应团队联合福建医科大学附属泉州第一医院郑理玲团队在 *Advanced Science* 发表题为“Novel swelling-lytic cell death triggered by cargo-free ionizable lipid nanoparticles”的研究文章。他们深入探究空载 LNPs（即 ipLNP）的免疫刺激特性及相关机制，发现 ipLNP 可通过诱导溶酶体相关细胞裂解死亡的方式，引发炎症反应，并可作为佐剂高效诱导新冠病毒抗原特异性 Th1/Th17 以及

抗体反应。

ipLNP 由 IP9（可电离脂），双十八烷基二甲基溴化铵（DDAB，辅助脂），胆固醇和 1,2-二肉豆蔻酰基-raC-甘油-3-甲氧基 PEG（DMG-PEG）组成（摩尔比 60:30:40:0.4）。该研究首先发现空载 ipLNP 可在多种细胞类型中诱导广泛的气泡状（肿胀）形态变化和裂解性细胞死亡。基于此，研究团队推测 ipLNP 可作为研究 LNPs 生物学效应的独特切入点。进一步研究发现，ipLNP 诱导的裂解性细胞死亡依赖于 IP9，且可被渗透保护剂 PEG8000 所阻断，这表明其机制涉及膜孔形成，且孔径大小在 3.6~5.4 nm。然而，膜孔的形成并非源于 ipLNP 对细胞膜的胞外直接裂解作用。ipLNP 诱导的细胞死亡过程伴随活性氧（ROS）水平升高、脂质过氧化以及 GSDME 蛋白的切割，但仅能被维生素 E（VE）所抑制。通过探究 VE 的抑制机制，研究人员发现 ipLNP 通过破坏溶酶体膜稳定性，触发了一种与溶酶体相关的裂解性细胞死亡。此外，ipLNP 在低浓度范围内，以浓度依赖的方式显著上调巨噬细胞 RAW-264.7 表面活化 marker CD40、CD86 水平，同时在体内也可以引发干扰素- γ 等多个免疫通路的激活。以新冠病毒 HR121 蛋白作为模型抗原，ipLNP 在诱导 Th1/Th17 免疫应答方面表现出突出的佐剂活性，其效果优于传统佐剂聚肌胞苷酸。

综上所述，ipLNP 中的可电离脂质 IP9 通过破坏溶酶体膜稳定性，驱动了一种与溶酶体相关的裂解性细胞死亡途径，其在诱导炎症和作为新型 Th1/Th17 导向型疫苗佐剂等方面展现出潜力，同时也为干预 LNPs 相关副作用提供了方向。此外，该研究初步表明溶酶体膜损伤的程度是细胞稳态、炎症和细胞死亡的一个关键调控点。

资料来源：<https://doi.org/10.1002/advs.202509208>



2.32 英国学者发现启动青霉素过敏评估路径可促进窄谱青霉素的合理使用

2025 年 7 月 24 日，英国利兹大学医学院 Jonathan A T Sandoe 团队在 *The Lancet Primary Care* 发表题为“Penicillin allergy assessment pathway versus usual clinical care for primary care patients with a penicillin allergy record in the UK (ALABAMA): an open-label, multicentre, randomised controlled trial”的研究论文，开展了一项多中心随机对照试验（ALABAMA 研究），评估了初级保健中青霉素过敏评估路

径的应用效果。研究发现，接受过敏评估路径的患者获得青霉素处方的比例显著高于常规照护组，且安全性良好。

ALABAMA 试验共纳入来自 51 家全科诊所、在 4 家 NHS 医院接受测试的 823 名 18 岁以上、近两年有抗生素处方记录的青霉素过敏门诊患者。受试者按 1:1 随机分配至干预组 (n=411) 或对照组 (n=412)。干预组接受包含过敏史复核、风险分层、皮试或直接口服激发试验、行为改变材料及电子病历更新等步骤的综合评估路径；对照组则继续常规诊疗，可按 NICE 指南转诊至免疫专科，但试验期间未发生此类转诊。主要结局指标为随机后 12 个月内因指南推荐一线青霉素治疗的感染而获得至少一次青霉素处方的参与者比例；次要结局涵盖总抗生素使用量、治疗失败、症状持续时间、住院、严重不良事件 (SAE)、MRSA 或艰难梭菌感染、去标签率及成本效果等。

研究结果显示，811 名进入主要分析的人群基线特征均衡：平均年龄 55 岁，72% 为女性，97% 为白人。干预组 72 例 (18%) 在随访期内获得适宜青霉素处方，对照组仅 14 例 (3%)，调整后相对风险 5.27，风险差异 14.21%，证实干预显著提高一线青霉素使用。干预组总抗生素处方次数及限定日剂量 (DDD) 均显著低于对照组，其中非青霉素类抗生素处方比例下降 35%，而两组出现至少一次抗生素处方的参与

者比例无差异，提示干预并未增加感染发生率。治疗失败、症状持续时间、住院及死亡率等关键安全终点两组相似；干预组 365 名接受测试者中，27 人（7%）出现 SAE，对照组 446 人中 34 人（8%）出现 SAE，差异无统计学意义。过敏测试相关不良事件 83 例，多为轻中度，仅 1 例重度胃食管反流可能与干预相关。去标签率方面，干预组 12 个月内 88% 参与者成功移除过敏记录，对照组仅 <1%，进一步验证了路径的有效性。

该研究首次在初级保健层面证实，针对低危青霉素过敏人群实施标准化评估路径，可在不增加伤害信号的前提下，显著提高符合指南的一线青霉素处方比例，减少广谱抗生素消耗，并具有良好的成本效果，为抗菌药物管理提供了新工具。

资料来源：<https://doi.org/10.1016/j.lanprc.2025.100006>



2.33 中国学者揭示结构引导表位重建能够实现亨尼帕病毒广谱交叉免疫

2025 年 8 月 29 日，北京生物工程研究所陈薇团队在

Signal Transduction and Targeted Therapy 发表题为“Single amino acid substitution in Hendra virus attachment glycoprotein induces cross-neutralizing antibodies against Nipah virus”的研究论文。该研究在尼帕病毒 (NiV) 附着糖蛋白 (G) 上鉴定出一个独特的易损表位, 该表位可被强效中和抗体 14F8 识别, 该抗体靶向受体结合位点并有效中和 NiV。

该研究聚焦于亨尼帕病毒属 (Henipavirus) 中的两种高致病性病毒——亨德拉病毒 (HeV) 与尼帕病毒, 二者均可引发人类严重的呼吸道与神经系统疾病, 致死率高达 75%, 目前尚无获批人用疫苗或特效治疗手段。研究团队通过结构生物学与免疫学手段, 发现一株强效中和抗体 14F8 特异性识别 NiV 表面 G 蛋白上的一个保守且关键的中和表位, 该表位位于病毒受体结合区域, 能有效阻断病毒与宿主细胞的结合。

研究团队解析了 14F8 抗体与 NiV-G 蛋白复合物的 2.8 Å 高分辨率晶体结构, 明确其识别位点位于 G 蛋白 β -螺旋桨结构域的顶部区域, 部分与 Ephrin B2 受体结合位点重叠。基于此结构, 研究人员设计了一个 HeV-G 突变体 (HeV-G_{S586N}), 通过将第 586 位氨基酸由丝氨酸突变为天冬酰胺, 成功在 HeV-G 上重建了 14F8 识别的 NiV 表位。该突变未直接参与抗体结合, 但通过诱导 β -螺旋桨第 6 叶片区域发生约 9 Å 的

构象重排，重塑了局部蛋白骨架与溶剂可及表面，从而模拟出 NiV 的天然表位结构。

在小鼠与食蟹猴模型中，HeV-G_{S586N} 抗原诱导出强烈的交叉中和抗体反应，其诱导的 NiV 中和抗体滴度显著高于野生型 HeV-G，且对 HeV 的中和活性未受影响。晶体结构分析进一步揭示，S586N 突变虽为单点替换，却通过间接方式重塑了抗原表面，使 14F8 抗体得以识别并结合。该突变未破坏 HeV-G 的整体结构与表达效率，且保留了其原有的免疫原性。

该研究不仅首次通过结构引导的表位重建策略，实现了对两种高致病性病毒的交叉免疫诱导，也为开发广谱亨尼帕病毒疫苗提供了理论依据与技术路径。研究人员指出，该策略具有良好的通用性，未来可拓展应用于其他具有抗原差异但结构保守的病毒系统（如 HIV、流感），为应对新兴病毒威胁提供新的疫苗设计范式。

资料来源：<https://www.nature.com/articles/s41392-025-02370-0>



2.34 美国学者阐释广谱抗基孔肯雅病毒等甲病毒保护新机制

2025年8月20日，美国国家卫生研究院国家过敏与传染病研究所 Julie M. Fox 团队在 *Science Translational Medicine* 发表题为“High binding potency overcomes the requirement of Fc effector functions for broadly reactive anti-alphavirus antibodies”的研究论文。该研究系统探讨了两种广谱抗甲病毒单克隆抗体（mAbs）SKT05 与 SKT20 在体内保护机制中的差异，尤其聚焦于抗体结合力、病毒中和能力及 Fc 效应功能在抗病毒保护中的相对重要性。

研究团队发现，SKT05 在预防性和治疗性给药中均能提供强效保护，且其早期抗病毒活性不依赖于 Fc 效应功能。SKT05 通过抑制病毒出芽（egress）在早期控制病毒扩散，尤其在大脑嗅球区域的病毒载量显著降低。尽管 SKT05 在体外对病毒的中和能力较弱，但其对感染细胞的结合力较强，并能有效诱导抗体依赖的细胞毒性（ADCC）和补体依赖的细胞毒性（ADCD）。然而，在感染后期，SKT05 对病毒扩散的控制则部分依赖于 Fc 效应功能，提示其在不同阶段通过不同机制发挥作用。

相比之下，SKT20 在标准剂量（200 μg）下虽能提供完

全保护，但其抗病毒作用高度依赖于 Fc 效应功能。SKT20 在感染早期对病毒控制作用较弱，主要在感染后期通过 Fc γ 受体介导的免疫清除机制降低病毒载量。尽管 SKT20 在体外对感染细胞的结合力和病毒中和能力均弱于 SKT05，但其高亲和力较强。研究进一步表明，Fc 效应功能的需求与抗体的结合力和病毒中和能力密切相关，而非其表位特异性。通过剂量调整实验，研究人员发现提高 SKT20 或另一抗体 SKT14 的剂量可在一定程度上弥补其结合力不足，从而在不依赖 Fc 效应功能的情况下实现保护，进一步验证了“结合力决定保护机制”的核心观点。

此外，SKT05 在多种甲病毒感染模型中展现出广谱保护能力。在委内瑞拉马脑炎病毒（VEEV）不同亚型（如 IC 和 ID 型）及基孔肯雅病毒（CHIKV）感染模型中，SKT05 在预防性给药后显著降低病毒载量、减轻临床症状，且其早期抗病毒作用不依赖 Fc 效应功能。然而，在感染后期或病毒扩散阶段，Fc 效应功能的缺失会导致病毒载量回升，提示其在控制病毒系统性扩散中仍发挥作用。在治疗性给药实验中，SKT05 在感染后 1 至 3 天内给药仍能提供高比例保护，但其在感染后第 3 天给药时对 Fc 效应功能的依赖性显著增强，表明治疗窗口期与抗体剂量及病毒扩散程度密切相关。

综上所述，该研究揭示了抗甲病毒单克隆抗体在体内保

护机制中的复杂性，强调了抗体结合力和病毒中和能力在预测其保护效果及 Fc 效应功能依赖性方面的重要性。SKT05 作为一种具有广谱保护潜力的候选抗体，其在预防和治疗甲病毒感染中的应用前景广阔。研究结果为未来抗体药物的优化设计提供了理论依据，并提示在抗体筛选过程中应重视其对感染细胞的结合能力及病毒出芽抑制活性，而非仅依赖于传统的中和实验结果。

资料来源：<https://doi.org/10.1126/scitranslmed.adt9853>



2.35 中国学者发现 MARCH2 和 MARCH3 靶向 TIM-1 限制寨卡病毒感染

2025 年 8 月 15 日，武汉大学中南医院李姝/舒红兵团队在 *Cellular & Molecular Immunology* 发表题为“The membrane-associated ubiquitin ligases MARCH2 and MARCH3 target TIM-1 to limit Zika virus infection”的研究论文，揭示了 T 细胞免疫球蛋白粘蛋白家族成员 1 (TIM-1) 的翻译后调控机制及其对寨卡病毒 (ZIKV) 感染的影响。研究发现 MARCH2 和 MARCH3 作为关键的 E3 泛素连接酶，通过 K48 连接的多聚

泛素化和蛋白酶体降解负调控 TIM-1，从而限制 ZIKV 的感染性。

该研究最重要的发现集中在 TIM-1 调控的分子机制及其对病毒致病性的影响。通过全面的生化方法，研究团队证明 MARCH2 和 MARCH3 均能与 TIM-1 物理结合，并在不同的赖氨酸位点介导其多聚泛素化——人 TIM-1 的 K338 (MARCH2) 和 K346 (MARCH3)，小鼠 Tim-1 中则对应为 K265 和 K267。这种修饰通过蛋白酶体途径导致 TIM-1 降解，MG132 处理可挽救 TIM-1 水平证实了这一点。该调控的特异性体现在其他病毒进入辅助因子如 AXL 和 TYRO3 不受 MARCH2/3 敲除影响。

基因敲除实验揭示了这些连接酶在控制 TIM-1 稳态中的冗余但关键的作用。Huh7 细胞中单独敲除 MARCH2 或 MARCH3 导致 TIM-1 蛋白水平适度增加，而双敲除则产生协同效应。这一模式在体内实验中得到重现，与野生型或单敲除动物相比，MARCH2/3 双敲除小鼠组织中 Tim-1 表达显著升高。这种调控的生理相关性在病毒感染模型中变得明显，其中敲除细胞中 TIM-1 水平增加与 ZIKV 结合、内化和后续复制增强相关。

研究提供了令人信服的证据，表明 MARCH2/3 介导的 TIM-1 调控直接影响 ZIKV 感染性。在 TIM-1 缺陷细胞中

reconstitution 泛素化抗性 TIM-1 突变体 (TIM-1^{K338R/K346R}) 比野生型 TIM-1 补体导致更强的病毒感染, 确立了 TIM-1 稳定性与病毒进入之间的因果关系。重要的是, 当 TIM-1 同时被敲除时, MARCH2/3 缺陷细胞中增强的感染表型完全消失, 证实了这一途径的特异性。研究人员将这些发现扩展到更具生理相关性的细胞类型, 证明 MARCH2/3 敲低以 TIM-1 依赖性方式增加胎盘和神经元细胞系中的 ZIKV 感染。

使用 MARCH2/3 敲除小鼠的体内研究证实了这些发现的病理生理学意义。ZIKV 攻击后, MARCH2 或 MARCH3 缺陷小鼠比野生型对照表现出更严重的疾病表现, 双敲除动物显示最显著的表型。这包括加速的体重减轻、多个器官中更高的病毒载量以及更严重的肺部病理变化。不同基因型间的梯度反应反映了细胞实验数据, 支持这些连接酶通过 TIM-1 调控限制 ZIKV 致病性的冗余功能模型。

从治疗角度来看, 该研究表明调节 MARCH2/3-TIM-1 轴可能代表控制 ZIKV 感染的新策略。TIM-1 上特定泛素化位点的鉴定提供了潜在的干预靶点, 无论是通过小分子抑制剂稳定 TIM-1 用于疫苗应用, 还是通过增强 MARCH2/3 活性来限制病毒进入。这种调控机制在人和小鼠系统间的保守性增加了这些发现的转化潜力。

总之, 该研究阐明了一种先前未被认识的抗 ZIKV 感染

的宿主防御机制，其中 MARCH2 和 MARCH3 通过靶向病毒受体 TIM-1 进行降解而作为冗余的限制因子发挥作用。

资料来源：<https://www.nature.com/articles/s41423-025-01334-2>



2.36 中国学者揭示香港大肠杆菌抗生素耐药性基因组标记的生态连通性

2025 年 8 月 8 日，香港大学张彤团队在 *Nature Communications* 发表题为“Ecological connectivity of genomic markers of antimicrobial resistance in *Escherichia coli* in Hong Kong”的研究论文。该研究显示，来自香港城市水生生态系统的代表人类、动物和环境来源的大肠杆菌种群表现出密切的遗传相关性。

通过纳米孔长读测序技术，研究团队在一年内收集了 1016 株大肠杆菌分离株，获得了近完整的基因组数据。这些菌株涵盖了所有主要系统发育群、223 种序列型 (ST)、141 种耐药基因亚型以及 2647 个环状质粒。研究检测到 142 株在人类相关样本与环境水样之间存在克隆共享事件，另有 195 个质粒在三大来源区间共享。接合转移实验证实，若干

质粒具有跨生态边界的功能性传播能力。为量化这些模式，研究人员建立了一个整合序列类型相似性、遗传相关性和克隆共享的基因组框架，用于评估生态连通性。研究表明，生态连通性可能促进抗菌药物耐药性的传播，凸显了在“同一健康”框架下，采取综合战略监测和管理跨部门耐药性风险的重要性。

资料来源：<https://www.nature.com/articles/s41467-025-62455-w>



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