



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



国家传染病 医学中心 信息快报

NATIONAL MEDICAL
CENTER FOR
INFECTIOUS
DISEASES
INFORMATION
EXPRESS

2025年 7 月版



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

国家传染病医学中心
复旦大学附属华山医院

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

INFORMATION
EXPRESS



目录

1 要闻速递.....	3
1.1 国家疾控局发布 2025 年 6 月全国法定传染病疫情概况.....	3
1.2 中疾控发布 2025 年 6 月《全国新型冠状病毒感染疫情情况》.....	2
1.3 国家医保局发布《2024 年全国医疗保障事业发展统计公报》.....	4
1.4 国家卫健委发布《基孔肯雅热诊疗方案（2025 年版）》.....	6
1.5 广东 7 天新增 2892 例基孔肯雅热本地病例，佛山市启动突发公共卫生事件 III 级响应.....	7
1.6 基孔肯雅热牵动下的警示：伊蚊传播病毒性传染病对中国城市的持续威胁与应对.....	9
1.7 全球首个针对慢性乙肝的细胞治疗产品 SCG101V 获 CDE 临床试验申请受理.....	10
1.8 国内自主研发的 5 人份 Sabin 株脊髓灰质炎灭活疫苗获 WHO 预认证.....	11
1.9 全美麻疹病例超 1300 例，创 33 年来新高.....	12
1.10 WHO 宣布丁型肝炎具有致癌性，并敦促采取肝炎防治行动.....	13
1.11 WHO 推荐使用 lenacapavir 注射液预防艾滋病毒.....	14
1.12 东帝汶获 WHO 无疟疾认证.....	15
1.13 WHO 更新《带状疱疹疫苗立场文件》.....	16
1.14 WHO 发布《虫媒病毒疾病临床管理指南》.....	17
1.15 柳叶刀发布全球肝癌防治策略和行动计划.....	18
1.16 第二十一届上海国际医院感染控制会议（SIFIC）在沪成功召开.....	19
1.17 《临床产超广谱 β -内酰胺酶肠杆菌目细菌感染应对策略专家共识(2025)》发布.....	20
2 文献速递.....	22
2.1 Nature 研究呈现欧亚大陆古代人类病原体的时空分布特点.....	22
2.2 Nature 研究提出一种人工设计植物抗病基因的全新策略.....	24
2.3 Nature 研究利用虚拟实验室 AI 系统设计出靶向 SARS-CoV-2 变异株的新型纳米抗体.....	26
2.4 Nature 研究揭示噬菌体通过独特机制保护后代免受同类竞争的过程.....	28
2.5 Nature 研究解析新型重组猫冠状病毒 FCoV-23 的流行病学特征及传播模式.....	31

2.6 Nature 研究发现猫冠状病毒 FCoV-23 刺突蛋白结构域 D0 的缺失增强了感染膜融合活性.....	34
2.7 Nature 研究发现通过基因编辑蚊子有望终结疟疾传播.....	36
2.8 Nature 研究揭示呼吸道病毒感染可唤醒肺部转移性乳腺癌细胞.....	38
2.9 Cell 研究解析 mRNA 疫苗低免疫原性的分子机制	39
2.10 Cell 研究揭示 AAV 与新型受体 (AAVR2) 结合的分子机制.....	41
2.11 Cell 研究阐明抗病毒药物联合 MCL-1 抑制剂可成功抑制 HTLV-1 感染.....	43
2.12 Science 研究发现疫苗接种或可减轻气候变化对控疟措施的干扰	46
2.13 Science 研究揭示 RNA 自噬新机制.....	48
2.14 美国学者开展母体 HIV 病毒载量与垂直传播风险间的关联评估研究	51
2.15 中国学者揭示线粒体自噬在抑制病毒性脑炎中的保护作用.....	53
2.16 中国学者在全球首创雾化吸入式双特异性抗体 II 期临床试验取得突破性进展.....	56
2.17 中国学者发表国产创新性破伤风被动免疫制剂 III 期临床试验结果....	58
2.18 复旦大学团队阐明导致 2024 年中国百日咳大规模暴发的主要原因....	60
2.19 国家传染病医学中心团队通过宏转录组测序揭示中老年长新冠患者呼吸道微生物群失调特征.....	62
2.20 国家传染病医学中心团队开展多中心单臂研究揭示全口服短程方案显著改善广泛耐药结核疗效.....	65
2.21 中国学者发现艾滋 DNA 疫苗和痘苗载体疫苗序贯免疫安全有效，并可激发强 HIV 免疫应答	68
2.22 中国学者在新型痘病毒疫苗研发方面取得新进展.....	70
2.23 国内外学者合作鉴定中东呼吸综合征冠状病毒离子通道.....	72
2.24 中国学者发现原始 SARS-CoV-2 免疫印记的 B 细胞可进化产生泛沙贝病毒广谱中和活性.....	73
2.25 美国学者发现俄亥俄州白尾鹿中 SARS-CoV-2 Alpha 变体持续存在 ...	76
2.26 中国学者揭示冠状病毒逃逸免疫新机制.....	78
2.27 中国学者提出对抗超级细菌新方法.....	80
2.28 中国学者提出交互敏感性驱动的耐药菌防治新方案.....	81
2.29 国内外学者合作阐明基于纳米抗体的尼帕病毒治疗策略可限制病毒逃逸.....	84

2.30 中国学者发现首个 EBV 感染上皮细胞的宿主决定性受体 DSC2.....	86
2.31 中国学者揭示人 P[28]型轮状病毒糖受体结合特征及机制.....	88
2.32 美国学者揭示登革病毒包膜二聚体表位样抗体的保护作用.....	90
2.33 中国学者发现美国奶牛因“偷奶”导致 H5N1 流感大暴发.....	92
2.34 瑞典学者揭示病毒特异性及微环境信号调控 CD8 ⁺ T 细胞毒性的组织特异性.....	94

1 要闻速递

1.1 国家疾控局发布 2025 年 6 月全国法定传染病疫情概况

2025 年 7 月 5 日，国家疾病预防控制局发布 6 月全国法定传染病疫情概况。2025 年 6 月 1 日至 6 月 30 日，全国（不含香港、澳门特别行政区和台湾地区）共报告法定传染病 1015490 例，死亡 2313 人。甲类传染病共报告发病 2 例，均为霍乱病例，无死亡病例报告。乙类传染病共报告发病 605192 例，死亡 2311 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 95.1%。同期，丙类传染病共报告发病 410296 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 96.9%。

资料来源:

https://www.ndcpa.gov.cn/jbkzzx/yqxxxw/common/content/content_1941303528557809664.html



1.2 中疾控发布 2025 年 6 月《全国新型冠状病毒感染疫情情况》

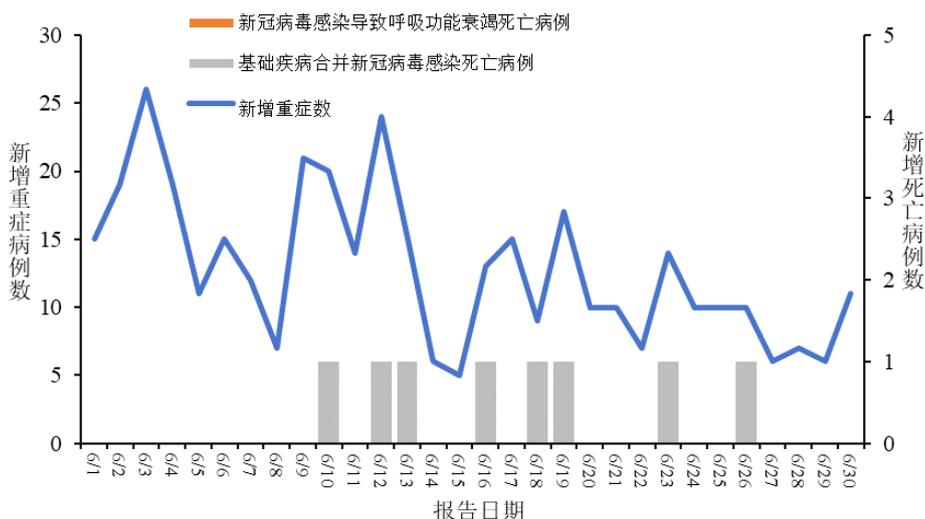
2025 年 7 月 5 日，中国疾病预防控制中心发布 6 月《全国新型冠状病毒感染疫情情况》。

一、全国发热门诊（诊室）诊疗情况

2025 年 6 月 1 日-6 月 30 日，全国 31 个省（自治区、直辖市）及新疆生产建设兵团各级各类医疗机构发热门诊（诊室）诊疗量在 5.3 万至 7.2 万人次之间波动。

二、全国新冠病毒感染病例报告情况

2025 年 6 月 1 日-6 月 30 日，全国 31 个省（自治区、直辖市）及新疆生产建设兵团报告新增确诊病例 333229 例，其中重症病例 384 例、死亡病例 8 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

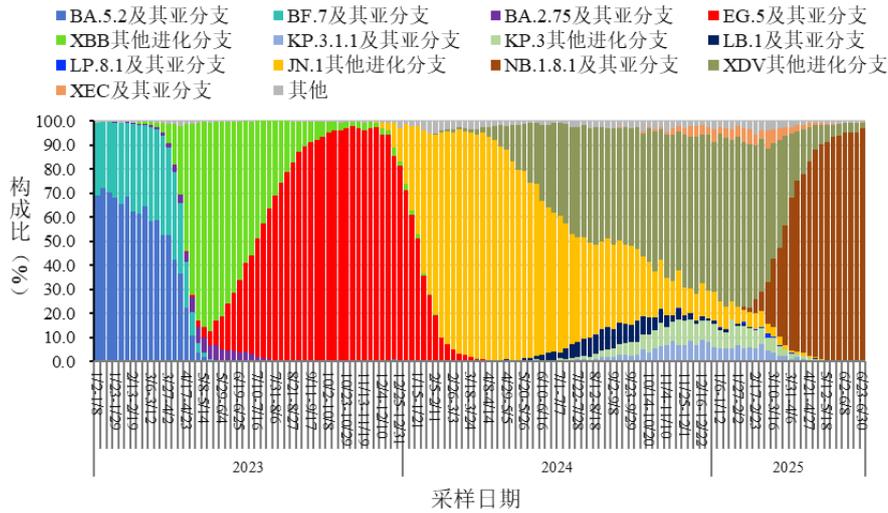
2025年第23周（6月2日-6月8日）至第26周（6月23日-6月29日），全国哨点医院流感样病例占门（急）诊就诊人数比例小幅波动，分别为3.9%、3.8%、3.7%、3.8%。

2025年第23周（6月2日-6月8日）至第26周（6月23日-6月29日），流感样病例新冠病毒阳性率持续下降，分别为20.5%、17.4%、14.8%和13.4%。

四、本土病例病毒变异监测情况

2025年6月1日-6月30日，全国31个省（自治区、直辖市）及新疆生产建设兵团共报送12834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（XDV变异株第六代亚分支）。根据采样日期，第23周（6月2日-6月8日）至第26周（6月23日-6月30

日) NB.1.8.1 占比分别为 94.7%、95.1%、94.8%、96.9%。



全国新冠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/202507/t20250703_308176.html



1.3 国家医保局发布《2024 年全国医疗保障事业发展统计公报》

2025 年 7 月 14 日，国家医疗保障局发布《2024 年全国医疗保障事业发展统计公报》。数据显示，截至 2024 年底，全国基本医疗保险（基本医保）参保 132662.08 万人。2024 年全国基本医疗保险（含生育保险）基金总收入 34913.37 亿元，基金总支出 29764.03 亿元。统筹基金当期结存 4639.17

亿元，累计结存 38628.52 亿元。其中，职工医保参保 37948.34 万人，比上年增加 853.70 万人，增长 2.3%。其中在职职工 27491.84 万人，退休职工 10457.50 万人。城乡居民基本医疗保险（居民医保）参保 94713.73 万人。

2024 年全国参加生育保险 25299.52 万人，比上年增加 396.38 万人，比上年增长 1.6%。2024 年享受各项生育保险待遇 3690.80 万人次，比上年增长 30.2%；生育保险基金支出 1402.93 亿元，比上年增长 19.2%。截至 2024 年底，31 个省份和新疆生产建设兵团已将辅助生殖纳入医保。

《国家基本医疗保险、工伤保险和生育保险药品目录(2024 年)》收载西药和中成药共 3159 种，其中西药 1765 种，中成药 1394 种。2024 年新纳入药品 91 种。自 2018 年国家医保局成立以来，连续 7 年开展医保药品目录动态调整，累计 835 种药品新增进入目录范围。2024 年协议期内谈判药品报销 2.8 亿人次。



2020-2024 年版国家医保药品目录收录的西药和中成药

资料来源：https://www.nhsa.gov.cn/art/2025/7/14/art_7_17248.html



1.4 国家卫健委发布《基孔肯雅热诊疗方案（2025年版）》

2025年7月31日，国家卫生健康委与国家中医药局联合发布全新的《基孔肯雅热诊疗方案（2025年版）》。该版方案从病原学、流行病学、发病机制、临床表现、预防等12个方面对基孔肯雅热的诊疗给出指导。

基孔肯雅热（Chikungunya fever, CHIK）是由基孔肯雅病毒（Chikungunya virus, CHIKV）感染引起，经伊蚊叮咬传播的急性传染病。基孔肯雅热在全球热带和亚热带地区广泛流行，流行范围呈持续扩大趋势。我国伊蚊分布广泛，近年来已经发生多起境外输入病例导致的本地传播疫情。

临床表现方面，病毒潜伏期1~12天，常为3~7天。儿童病例高热多见，发热持续3~5日，除关节疼痛外，皮疹较成人更多见，可见累及面部的斑片状或弥漫性斑丘疹、疱疹、褶皱样皮损等。新生儿感染多在出生后3~7日内出现临床表现，包括发热、喂养困难等，皮疹更广泛，可见肢端瘀斑

和水肿。极少数患者出现严重并发症，如脑膜脑炎、脊髓炎、心肌炎、急性肝损害、急性肾损害等，出血性并发症发生率极低。

预防方面，目前我国尚无可供使用的基孔肯雅病毒疫苗。预防主要措施包括及时清除蚊虫孳生地，降低蚊媒密度；个人应使用蚊香、驱避剂、蚊帐等方式驱蚊、灭蚊和防蚊；前往基孔肯雅热流行区的旅行者要提高防范意识，防止在境外感染基孔肯雅热。

资料来源：

<https://www.nhc.gov.cn/ylyjs/gzdt/202507/c592a4f82dd7405e9be5302e4147c0c7.shtml>



1.5 广东 7 天新增 2892 例基孔肯雅热本地病例，佛山市启动突发公共卫生事件 III 级响应

2025 年 7 月 8 日，佛山市顺德区监测发现一起境外输入引起的基孔肯雅热本地疫情。经主动病例搜索和检测，截至 7 月 15 日，全区累计报告确诊病例 478 例。央视新闻于 8 月 4 日报道，7 月 27 日 0 时至 8 月 2 日 24 时，广东全省新增报告 2892 例基孔肯雅热本地病例，未报告重症和死亡病例。病例分布在佛山 2770 例，广州 65 例，东莞、中山各 11 例，

深圳、江门、肇庆各 6 例，梅州 5 例，珠海、惠州各 4 例，潮州 2 例，阳江、云浮各 1 例。7 月 29 日，根据突发公共卫生事件有关应急预案，佛山市人民政府结合当前市内基孔肯雅热疫情防控形势，决定启动佛山市突发公共卫生事件Ⅲ级响应。

广东省疾控中心传染病预防控制所所长、传染病防控首席专家康敏指出，基孔肯雅热是经伊蚊（花斑蚊）叮咬传播的，伊蚊是生活在清水中的，翻盆倒罐和清积水是可以控制疫情的。因此预防关键是清积水、灭成蚊、防叮咬。没有积水就没有蚊虫孳生，没有蚊虫就没有疫情传播。当前广东省疫情快速上升势头已得到初步遏制，本周广东全省新增报告病例数呈现下降趋势，尤其是核心区顺德区报告病例数连续下降。但国际基孔肯雅热疫情高发，广东省对外交流频繁，境外输入风险持续存在；叠加汛期台风、降雨等天气影响，蚊媒活动频繁，疫情防控仍然面临复杂严峻挑战。

此外，澳门自今年 7 月中起共录得 6 例基孔肯雅热输入病例，其中 4 名患者于潜伏期内曾到佛山市。另外，据澳门卫生局 8 月 1 日晚通报，卫生局当天接获 1 例基孔肯雅热病例报告，这是澳门首例本地基孔肯雅热病例。香港在 8 月 2 日，初步发现首宗输入基孔肯雅热个案，是一名 12 岁男童。这名男童与母亲 7 月中到佛山探亲，经常在户外活动，多次

被蚊叮，上月底返港后出现发烧、皮疹等病征，化验结果证实感染基孔肯雅热。

资料来源：

[1] <https://baijiahao.baidu.com/s?id=1839427378052436726&wfr=spider&for=pc>

[2] https://www.foshan.gov.cn/zwgk/gggs/content/post_6661978.html



1.6 基孔肯雅热牵动下的警示：伊蚊传播病毒性传染病对中国城市的持续威胁与应对

在佛山报告基孔肯雅热本土病例后，国家传染病医学中心张文宏教授联合王新宇教授即刻行动，在《中华传染病杂志》上发表题为“基孔肯雅热牵动下的警示：伊蚊传播病毒性传染病对中国城市的持续威胁与应对”的述评。

2025年7月广东省佛山市顺德区报告境外输入相关基孔肯雅热病例，并在局地检测到持续新增患者，引发华南多地对蚊媒传染病风险的再关注。登革热、基孔肯雅热、寨卡病毒病三种主要由埃及伊蚊和白纹伊蚊传播的病毒性疾病在全球气候变暖、人口流动加速与城市微环境积水化加剧背景下持续扩展流行区；其临床表现高度重叠，早期鉴别诊断、实验室检测与公共卫生响应均具挑战性。文章以佛山事件为

切入点，综述基孔肯雅热的历史、地理扩散模式及其与登革热、寨卡病毒病在全球负担上的互动关系；概述三病疫苗研发与可及性进展；重点讨论在中国情境下医疗机构“常态—应急（平急）转换”体系建设的关键要素，包括发热门诊分诊、联合实验室网络、危重症救治能力、信息互通与跨部门协同。文章强调，在疫苗尚未广泛可及之前，提升医疗系统识别—诊断—报告—救治的响应链条，是降低蚊媒病毒病城市暴发风险、增强公共卫生韧性的可行路径。

资料来源：<https://rs.yiigle.com/cmaid/1550056>



1.7 全球首个针对慢性乙肝的细胞治疗产品 SCG101V 获 CDE 临床试验申请受理

2025 年 7 月 4 日，国家药品监督管理局药物审评中心（CDE）默许批准 SCG101 细胞疗法进入 I/II 期临床试验，成为全球首个正式获批专门针对慢性乙型肝炎的细胞治疗产品。SCG101 是一款自体 TCR-T 细胞疗法，通过精准识别乙肝病毒表面抗原（HBsAg）特定表位，选择性清除被 HBV 感染的肝细胞及发生癌变的肝癌细胞，实现病毒清除和抗癌的双重效果。此次获批临床的背后，是 SCG101 令人振奋的

I 期临床数据：一次性输注后，94%的患者在 28 天内血清乙肝表面抗原显著下降，并稳定保持低于 100 IU/mL 长达一年。4 名患者（23.5%）实现 HBsAg 完全消失，初步达到功能性治愈标准。

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

当前位置：信息公开 >> 临床试验默示许可

查询条件：CXSL2500286

序号	受理号	药品名称	申请人名称	适应症	注册分类
1	CXSL2500286	SCG101-V自体T细胞注射液	星源德生物医药(上海)有限公司;星汉德(上海)生物医药有限公司	慢性乙型肝炎	治疗用生物制品:1类

共 1 条 上一页 1 下一页 10 条/页 到第 1 页 确定

资料来源：

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



1.8 国内自主研发的 5 人份 Sabin 株脊髓灰质炎灭活疫苗获 WHO 预认证

2025 年 7 月 18 日，国药集团中国生物北京生物制品研究所自主研发的 5 人份 Sabin 株脊髓灰质炎灭活疫苗（Vero

细胞）（简称“sIPV”）正式通过 WHO 预认证。脊髓灰质炎是一种由小 RNA 病毒科肠道病毒属的脊髓灰质炎病毒引起的急性传染病，传染性强，可发生于任何年龄，但主要累及 5 岁以下儿童。每 200 例感染病例中会有一例出现不可逆转的瘫痪（通常是腿部）。

脊灰没有特效药，接种脊灰疫苗是预防脊灰最有效的手段。国内自主研发的脊灰系列疫苗不断创新。其中，口服 I 型 III 型脊髓灰质炎减毒活疫苗（人二倍体细胞）于 2015 年 11 月率先在国内获批上市，于 2017 年 12 月通过 WHO 预认证后大规模进入国际市场。同年 9 月，具有自主知识产权的 1 人份 Sabin 株脊髓灰质炎灭活疫苗（sIPV）获批上市。2022 年 2 月，1 人份 sIPV 通过 WHO 预认证。2024 年 9 月，5 人份 sIPV 在国内获批上市，于 2025 年 7 月获得 WHO 预认证。

资料来源：<https://www.bjbpi.com/CompanyNews/r-1217.html>



1.9 全美麻疹病例超 1300 例，创 33 年来新高

2025 年 7 月 30 日，美国疾病控制与预防中心数据显示，截至 7 月 29 日，今年全美麻疹疫情已报告 1333 例确诊病例，

这一数字创下 33 年来的新高。目前，疫情已蔓延至少 40 个州，其中美国得克萨斯州确诊病例超过 762 例。此次麻疹疫情已造成两名儿童和一名新墨西哥州成人死亡，这是美国自 2019 年以来首次出现麻疹致死病例。2019 年，全美确诊麻疹病例超 1274 例，被视为 1992 年以来麻疹疫情最严重的一年。

资料来源：<https://www.cdc.gov/measles/data-research/>



1.10 WHO 宣布丁型肝炎具有致癌性，并敦促采取肝炎防治行动

2025 年 7 月 28 日，在世界肝炎日之际，WHO 呼吁各国政府和合作伙伴紧急加快努力，争取消除病毒性肝炎这一公共卫生威胁，减少肝癌死亡人数。甲型、乙型、丙型、丁型和戊型病毒性肝炎是急性肝脏感染的主要原因。其中乙型、丙型和丁型肝炎会导致慢性感染，进而大幅增加患肝硬化、肝功能衰竭或肝癌的风险。

最近，像乙型肝炎和丙型肝炎一样，国际癌症研究机构将丁型肝炎列为对人类致癌的疾病。丁型肝炎仅影响乙型肝炎患者。与单独感染乙型肝炎相比，丁型肝炎患者的肝癌风

险高出两到六倍。此次对丁型肝炎的重新分类是全球努力提高对丁型肝炎的认识、改进筛查和扩大获得新疗法机会的关键一步。

口服药物治疗可在 2 至 3 个月内治愈丙型肝炎，并可通过终身治疗有效抑制乙型肝炎。丁型肝炎的治疗选择方案仍在不断演变。只有通过采取紧急行动扩大肝炎防治服务（包括接种疫苗、检测、减害和治疗）并将其纳入国家卫生系统，才能充分发挥作用，减少肝硬化和癌症死亡。

资料来源：

<https://www.who.int/news/item/28-07-2025-who-urges-action-on-hepatitis-announcing-hepatitis-d-as-carcinogenic>



1.11 WHO 推荐使用 lenacapavir 注射液预防艾滋病毒

2025 年 7 月 14 日，WHO 发布关于来那卡帕韦（lenacapavir）用于 HIV 预防及长效注射暴露前预防（PrEP）检测策略的指南，建议为预防艾滋病毒，每年两次注射来那卡帕韦，作为另一项暴露前预防措施。这是一项具有里程碑意义的政策行动，可能有助于重塑全球艾滋病毒应对行动。

来那卡帕韦是每年注射两次的暴露前预防产品，它是一种高度有效的长效产品，可用于替代每日口服药品和其他短效药品。每年仅需注射两剂，就能为艾滋病毒风险人群，尤其是为那些在日常依从性、耻辱感或获得医疗保健服务方面遇到挑战的人提供保护。

资料来源：

<https://www.who.int/news/item/14-07-2025-who-recommends-injectable-lenacapavir-for-hiv-prevention>



1.12 东帝汶获 WHO 无疟疾认证

2025 年 7 月 24 日，WHO 宣布其认证东帝汶为无疟疾国家。自 2002 年独立以来，东帝汶在抗击疟疾方面取得了显著进展，病例数从 2006 年临床确诊病例超过 22.3 万例这一峰值减少到 2021 年以后的零本土病例。

东帝汶能成功消除疟疾是因为其卫生部在 2003 年迅速采取行动，建立了国家疟疾规划，专门负责全国疟疾防控工作的计划、实施与监测。该规划最初仅有两名全职人员，凭借过硬的技术领导力、管理能力和细致作风，得以在早期为

取得进展奠定了基础。

这项宣布之后，共有 47 个国家和 1 个领土获得了 WHO 无疟疾认证。东帝汶是 WHO 东南亚区域第三个获得认证的国家，此前马尔代夫和斯里兰卡分别于 2015 年和 2016 年获得了认证。

资料来源：

<https://www.who.int/news/item/24-07-2025-timor-leste-certified-malaria-free-by-who>



1.13 WHO 更新《带状疱疹疫苗立场文件》

2025 年 7 月 4 日，WHO 发布最新《带状疱疹疫苗立场文件》，基于最新科学证据，强烈推荐 50 岁以上人群接种带状疱疹疫苗。带状疱疹是由水痘-带状疱疹病毒再激活引起的疾病。最新立场文件指出，95% 的 50 岁以上成年人人体内携带该病毒，约 1/3 的人一生中会发病，而到 85 岁时，患病风险更是升至 50%。带状疱疹疫苗接种应在全生命周期的背景下予以考虑，需要考虑建立老年人疫苗接种计划，以促进健康老龄化。

资料来源：

<https://www.who.int/publications/i/item/WER10027-28-265-284>



1.14 WHO 发布《虫媒病毒疾病临床管理指南》

2025 年 7 月 4 日，WHO 公布了最新指南《虫媒病毒疾病临床管理指南：登革热、基孔肯雅热、寨卡病和黄热病》，这是首个在全球层面和背景下对登革热、基孔肯雅热、寨卡病和黄热病临床管理的 GRADE 型评估指南。虫媒病毒疾病主要由伊蚊传播，对全球健康构成越来越大的威胁，特别是在气候变化、城市化和人口流动不断增长的背景下，全球有超过 56 亿人面临虫媒病毒感染的风险，因此医疗保健专业人员必须能够获得基于证据的建议，以有效管理患者的这些感染。该指南通过证据分级透明化将为全球（尤其是高负担地区）医疗系统的各个层面提供更安全的诊疗路径，协助医务人员护理管理疑似或确诊由登革热、基孔肯雅、寨卡或黄热病病毒引起的虫媒病毒疾病患者。

资料来源：<https://www.who.int/publications/i/item/9789240111110>



1.15 柳叶刀发布全球肝癌防治策略和行动计划

2025年7月28日, *The Lancet* 正式发布了《全球肝癌防治策略和行动计划》。针对全球性重大疾病挑战, 柳叶刀首次发布由中国专家学者牵头, 携手日本、韩国、美国、西班牙、法国、意大利等国家和地区的51位著名专家共同制订的具有划时代意义的重大报告。这份凝聚了全球智慧的报告明确指出, 全球60%的肝癌病例可预防。专家委员会经过科学推算, 全球每年的年龄标化发病率至少需降低2%, 到2050年才能逆转肝癌新发病例和死亡病例上升的趋势。若能达成这一目标, 全球至少可避免880万例肝癌新发病例及770万例肝癌相关死亡。而中国肝癌的防治策略和实践也为世界提供了宝贵经验。

报告制定了三级防控体系: 在预防前线, 要求各国强制乙肝疫苗接种和治疗丙肝, 推行“糖税”、提高酒类产品价格及健康警示标签; 在筛查层面, 将肝纤维化筛查纳入糖尿病与肥胖人群常规体检, 推广无创检测手段, 降低筛查门槛和成本; 在治疗端, 则强调诊疗公平性, 缩小国家与地区间药物可及性差距, 将姑息治疗纳入肝癌管理全程, 提升病人生活质量。

资料来源: [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(25\)01042-6](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(25)01042-6)



1.16 第二十一届上海国际医院感染控制会议（SIFIC）在沪成功召开

2025年7月10日至12日，第21届上海国际医院感染控制会议（SIFIC）暨第9届东方疑难感染病（OFCID）联合会议、全球华人临床微生物暨感染学会学术年会及2025申江健康论坛于上海国家会展中心顺利召开。本届大会以“大感控：视界·技术·人才·合作”为主题，立足感染防控全局视角，聚焦技术创新驱动、专业人才培养与多方协同合作，搭建一场覆盖感染诊治与防控、公共卫生、临床微生物、抗菌药物管理等领域的国际高水平学术盛会。

大会内容涵盖感染预防与控制、疑难复杂感染诊治、抗菌药物合理应用、多重耐药菌防控、临床微生物新进展、感控新技术与人工智能应用、公共卫生等核心领域，紧扣循证医学原则，强调数据驱动与标准化路径的科学实践。从各类传染病原感染的微观战场，到全球耐药菌监测的宏观网络；从AI驱动的路原体快检技术，到“医院-社区-公共空间”三级

防护体系的构建。本次大会为线下会议，共设 1 个全体大会、56 个分会专场和近 300 场学术报告，同期举行优秀案例评选、学术论文交流，包括壁报展示、口头论文报告和优秀论文评选等，会议期间还设立了展厅，为众多优秀企业提供了展示的平台，也为参会者提供分享沟通的机会。

资料来源：<https://2025.sific.com.cn/CX/SIFIC/#/>



1.17 《临床产超广谱 β-内酰胺酶肠杆菌目细菌感染应对策略专家共识（2025）》发布

肠杆菌目细菌是医院感染的重要病原体，可导致多种严重感染性疾病。自首次报道以来，产超广谱 β-内酰胺酶肠杆菌目细菌（ESBL-E）已在全球范围内广泛流行。此类菌株常呈现多重耐药性，显著增加感染治疗失败风险及患者病死率。我国 ESBL-E 的防控面临诸多挑战，包括高流行率、区域分布差异显著、实验室检测能力不均衡、抗菌药物管理和用药能力存在差异等问题。为此，由广州医科大学卓超、中国医学科学院徐英春、浙江省人民医院俞云松教授发起，联合多学科专家共同制订了《临床产超广谱 β-内酰胺酶肠杆菌目细菌感染应对策略专家共识(2025)》，并于 2025 年 7 月 3 日在

《协和医学杂志》发表。

本共识系统梳理了 ESBL-E 的国内外流行病学特征、临床实验室检测技术、治疗原则和主要治疗药物、感染防控措施,并针对不同感染源(包括血流、颅内、呼吸系统、胸腔纵隔、腹腔、泌尿系统感染)和特殊人群(中性粒细胞缺乏伴发热、急诊及儿童患者),详细阐述了病原学感染特点及分层治疗原则,旨在提高临床实验室对 ESBL-E 的检出能力,规范医疗机构针对 ESBL-E 感染的诊疗策略,为遏制 ESBL-E 在我国的流行、降低相关发病率和病死率提供科学指导。

资料来源:

<https://xhyxzz.pumch.cn/article/doi/10.12290/xhyxzz.2025-0494>



2 文献速递

2.1 Nature 研究呈现欧亚大陆古代人类病原体的时空分布特点

2025 年 7 月 9 日，哥本哈根大学 Eske Willerslev/Astrid K. N. Iversen/Martin Sikora 团队在 *Nature* 发表题为“The spatiotemporal distribution of human pathogens in ancient Eurasia”的研究论文。该研究通过对 1313 例古代人类样本的大规模基因组分析，首次系统重建了 37000 年来欧亚大陆人类病原体的演化历史，揭示了农业革命与畜牧业发展对人类疾病负担的深远影响。

研究团队整合 1313 例欧亚大陆古代个体样本（西欧亚 1015 例，中亚与北亚 265 例，东南亚 33 例），时间跨度从旧石器时代至历史时期。使用 KrakenUniq 进行 *k-mer* 分类，比对 RefSeq 数据库中的细菌、古菌、病毒和原生生物基因组。

研究揭示了三大关键演化阶段：前农业时期，仅检测到环境源微生物（如链霉菌属）和口腔共生菌（如放线菌属），人畜共患病病原体完全缺失。农业转型期，伴随家畜驯化，人畜共患病病原体首次出现。最早的鼠疫杆菌 (*Yersinia pestis*)

证据发现于 5700~5300 BP 的西伯利亚 (DA342) 和西欧 (NEO168), 虱传回归热螺旋体 (*Borrelia recurrentis*) 最早病例见于北欧新石器时代农民 (NEO29, 5647~5471 BP)。历史时期, 鼠疫呈现间歇性暴发模式, 与历史记载的瘟疫大流行吻合; 回归热则转为地方性流行。

其中, 研究团队鉴定出 42 例鼠疫杆菌感染病例 (35 例为新发现), 最早菌株缺乏 *ymt* 基因 (跳蚤传播关键因子), 支持青铜时代 (LNBA) 菌株传播能力有限的假说。时空分析显示三次传播浪潮: 新石器晚期、青铜时代和黑死病时期。还发现 34 例虱传回归热感染新病例, 在铁器时代和维京时期达到高峰, 与人群密集居住条件显著相关。此外, 在 28 例肝炎病毒 HBV 感染中, 最早病例可追溯至西伯利亚中石器时代, 拓展了该病毒在东亚的古代分布。

贝叶斯变点分析结果显示, 人畜共患病检出率自约 6500 年前起显著上升, 5000 年前左右达峰, 与家畜大规模驯养及草原牧民扩张同步; 人传人病原体则在 2500 年前之后加速增长, 提示密集定居社会加剧链式传播。空间模型进一步指出, 经度 (东向草原)、牙齿样本 (保存优势) 及人群流动性是感染率的重要正预测因子。

该研究以迄今最大规模的古病原体宏基因组数据集, 提供了农业—牧业兴起直接增加人畜共患病负担的分子证据,

并揭示了欧亚大陆 5000 年前人口—病原体—环境之间的复杂互动。该研究不仅填补了史前流行病学的关键空白，也为理解当代新兴传染病的出现机制提供了历史镜鉴。当人类生活方式、生产模式与生态环境发生剧烈变化时，病原体亦会迅速响应，重塑人类健康与演化轨迹。

资料来源：<https://www.nature.com/articles/s41586-025-09192-8>



2.2 Nature 研究提出一种人工设计植物抗病基因的全新策略

2025 年 7 月 16 日，清华大学刘玉乐团队在 *Nature* 发表题为“Remodelling autoactive NLRs for broad-spectrum immunity in plants”的研究论文，开创性地建立了一种简单高效的人工设计植物抗病基因的全新策略，可使植物获得广谱、持久且完全的抗病毒。

全世界约 45% 的植物病毒编码其侵染所必需的蛋白酶，大量细菌、真菌、卵菌、线虫和刺吸式昆虫也依赖向植物细胞分泌蛋白酶致病。研究团队提出了一种人工设计植物抗病基因的全新策略：在植物中表达一种羧基（C）端携带病原蛋

白酶识别切割位点（PCS）的多肽与 aNLR 的 N 端融合的蛋白，可使植物抗病。无病原存在时，aNLR 被融合多肽抑制，保持失活状态；病原入侵时，其编码或分泌的蛋白酶特异切割融合蛋白，释放 aNLR，从而激活强烈免疫反应，诱发植物对病原的抗性。若选用保守性高的蛋白酶识别切割位点，该策略可使植物广谱持久抗病。该策略已在模式植物本生烟草和重要经济作物大豆中成功验证，可使植物对多种病毒完全免疫。由于大量的跨界病原编码或分泌蛋白酶，该策略有望成为植物抗病毒、细菌、真菌、卵菌、线虫和刺吸式昆虫等多种病虫害的通用策略。

具体而言，研究团队将带有马铃薯 Y 病毒（PVY）蛋白酶识别切割位点 YEVHHQ↓A 的 HA 标签多肽分别融合至 CNL（Tm-2²）和 RNL（*AtNRG1.1*）自激活突变体的 N 端，构建了 2 种人工抗病基因。转这 2 种基因的本生烟草表现出对 PVY、芜菁花叶病毒（TuMV）、辣椒斑驳病毒（PepMoV）、辣椒脉斑驳病毒（ChiVMV）和李痘病毒（PPV）等多种病毒的广谱抗性，并且抗性很强，甚至表现为极端抗性，病毒不能建立侵染。由于选用的病毒蛋白酶识别切割位点高度保守，预计构建的抗病基因可赋予植物“超级广谱”抗病性，抗超过 100 多种植物病毒。进一步地，研究团队还构建了针对大豆花叶病毒（SMV）的定制抗病基因，转基因大豆对 SMV 完

全免疫。

用该策略构建抗病基因具有多项优势：构建简单（仅需改造单个 aNLR 基因）、对大量病原可定制抗病基因、抗性广谱且持久稳定、不易被病原突破、抗病效果强（可实现对病毒等病原的完全免疫），方法具有高度普适性（适用于所有作物），并可与基因组编辑技术结合，高效获得新型抗病基因。

资料来源：<https://www.nature.com/articles/s41586-025-09252-z>



2.3 Nature 研究利用虚拟实验室 AI 系统设计出靶向 SARS-CoV-2 变异株的新型纳米抗体

2025 年 7 月 29 日，斯坦福大学 James Zou 团队联合陈-扎克伯格生物中心 John E. Pak 团队在 *Nature* 发表题为“*The Virtual Lab of AI agents designs new SARS-CoV-2 nanobodies*”的研究论文。他们构建了虚拟实验室框架，通过 LLM 首席研究员协调多学科 AI 代理团队，成功设计了靶向 KP.3 和 JN.1 变异株的纳米抗体，并经实验验证获得具有广谱结合活

性的候选分子。

该研究开发了一个虚拟实验室平台，在这个平台上，人类用户创建一个 AI 智能体作为“首席科学家智能体”（PI Agent），该“首席 AI 科学家”会召集并指挥一组模拟科学实验室中各种专业研究角色的“专家智能体”（Specialist Agent）。研究团队利用该虚拟实验室平台研究了一个紧迫的问题：设计抗体或纳米抗体来与新冠病毒（SARS-CoV-2）新突变株的刺突蛋白（S 蛋白）结合。

该系统整合 ESM 进化尺度建模、AlphaFold-Multimer 和 Rosetta，对四种经典纳米抗体（Ty1、H11-D4、Nb21 和 VHH-72）进行迭代优化。通过综合 ESM 对数似然比、AlphaFold 界面 pLDDT 值和 Rosetta 结合能评分，筛选出 92 个突变体进行实验验证。表达分析显示，85%设计分子可溶性良好（产量>5 mg/L），证实了 AI 预测的折叠稳定性。关键发现在于两个突变体表现出对变异株的结合增强效应：Nb21 衍生突变体（I77V-L59E-Q87A-R37Q）对 JN.1 RBD 的结合活性显著提升（EC₅₀=2.0 ng/mL），并首次获得 KP.3 RBD 结合能力；Ty1 突变体（V32F-G59D-N54S-F32S）在保持武汉株结合的同时获得 JN.1 识别能力。AlphaFold 结构预测显示这些突变位于抗体-抗原界面，从机制上解释了交叉反应性的改善。

该研究创新性地证明，AI 多代理协作系统可大幅加速治

疗性抗体开发。ESM 保障了纳米抗体的天然稳定性，而 AlphaFold 与 Rosetta 则精准优化了抗原相互作用，这种协同策略为应对快速变异的病原体提供了新范式。虚拟实验室框架将传统耗时数月的研发流程压缩至数天，展现了 LLM 在生物医学研究中的变革潜力。

资料来源：<https://doi.org/10.1038/s41586-025-09442-9>



2.4 Nature 研究揭示噬菌体通过独特机制保护后代免受同类竞争的过程

2025 年 7 月 16 日，加拿大多伦多大学 Karen L. Maxwell 团队在 *Nature* 发表题为“Prophages block cell surface receptors to preserve their viral progeny”的研究论文。该研究揭示了噬菌体通过独特机制保护后代免受同类竞争、在微生物群体中高效传播的过程，为理解病毒与宿主的复杂相互作用提供了新视角，也为开发新型抗菌策略奠定了理论基础。

噬菌体的“超级感染排除”机制早已被发现，但其进化意义和具体机制仍不明确。本研究聚焦于铜绿假单胞菌

(*Pseudomonas aeruginosa*) 的噬菌体 JBD26, 发现其编码的一种名为 **Zip** 的蛋白能通过调节宿主细胞表面受体, 既实现超级感染排除, 又保护自身后代不被“误吞”, 这种机制被命名为“抗克洛诺斯效应” (anti-Kronos effect)。

研究通过多种技术手段 (细菌双杂交、蛋白质共纯化、荧光显微镜、基因敲除等), 系统探究了 **Zip** 的作用机制。铜绿假单胞菌的 IV 型菌毛是多种噬菌体的感染受体, 同时参与细菌的运动、黏附和生物膜形成。研究发现, **Zip** 蛋白通过与菌毛组装的关键伴侣分子 **PilZ** 结合, 形成“**Zip-PilZ-PilB**”三元复合物 (**PilB** 是菌毛延伸的 ATP 酶)。这种结合不会完全阻断菌毛功能, 而是“精细调节”其动态: 在低细胞密度时缩短菌毛长度 (从野生型的 $0.6\mu\text{m}$ 缩短至 $0.4\mu\text{m}$), 在高细胞密度时减少约 60% 细胞的菌毛数量。这种调节既避免了细菌因失去菌毛导致的 **fitness** 损失 (如无法黏附或形成生物膜), 又能阻止依赖菌毛的噬菌体感染。

噬菌体 JBD26 的 **Zip** 蛋白表达受宿主群体感应系统 (QS) 调控。研究发现, **Zip** 的启动子区域存在 **LasR** (群体感应核心调控因子) 的结合位点, 当细胞密度升高时, **LasR** 激活 **Zip** 表达, 增强对菌毛的调控; 而在低细胞密度时, **Zip** 表达降低, 减少对细菌正常生理活动的干扰。这种动态调控使噬菌体既能在高密度环境中抵御同类竞争, 又能在低密度环境中

保留基因交流的可能，平衡了即时保护与长期进化潜力。

关键实验显示，当 JBD26 噬菌体的 *zip* 基因被敲除后，其自发诱导产生的后代噬菌体在 20 小时内滴度从约 10^5 PFU/ml 骤降至 500 PFU/ml，而野生型则能积累至 10^6 PFU/ml。这是因为缺失 *Zip* 时，新释放的噬菌体容易再次感染含相同原噬菌体的宿主细胞，导致“无效感染”和后代损失；而 *Zip* 通过调节菌毛，阻止了这种“自相残杀”，使游离噬菌体在群体中大量积累，更易感染未被侵染的细菌。此外，研究进一步发现，“抗克洛诺斯效应”并非 JBD26 独有，而是在多种噬菌体中广泛保守，且机制多样。

综上，该研究结果不仅揭示了噬菌体在微生物群体中传播的新机制，还为理解病毒与宿主之间的复杂相互作用提供了新的视角。研究人员表示，超级感染排除机制在噬菌体中普遍存在，而这一发现表明噬菌体或能通过调节宿主细胞表面受体的动态来保护其后代免受同类竞争，这种机制不仅有助于噬菌体在微生物群体中更有效地传播，还为开发新型抗菌策略提供了理论基础。

资料来源：<https://doi.org/10.1038/s41586-025-09260-z>



2.5 Nature 研究解析新型重组猫冠状病毒 FCoV-23 的流行病学特征及传播模式

2025 年 7 月 9 日,英国爱丁堡大学 Christine Tait-Burkard/Amanda S. Warr/Charalampos Attipa 团队在 *Nature* 发表题为“Feline infectious peritonitis epizootic caused by a recombinant coronavirus”的研究论文。该研究首次系统报告并解析了一起由新型重组冠状病毒 FCoV-23 引发的猫传染性腹膜炎(FIP)流行事件,阐明其基因组特征、传播模式、临床病理表现及公共卫生意义。

在流行病学特征方面,研究发现 2023 年 1 月至 2024 年 6 月期间,塞浦路斯的 FIP 病例出现异常激增,确诊病例从往年个位数飙升至 215 例。疫情呈现出明显的空间传播模式,最初在首都尼科西亚暴发,随后扩散至全岛各个地区。值得注意的是,这次疫情打破了 FIP 主要影响幼猫的传统认知,病例年龄分布广泛。临床数据显示,26%的病例出现神经系统症状,这一比例显著高于典型 FIP 的 14%发生率。通过基因组测序发现,90%病例的病毒刺突蛋白存在特异性结构域 0 缺失($\Delta D0$),这一特征可能与病毒的高致病性相关。

病毒学研究发现,FCoV-23 是猫冠状病毒(FCoV-1)与犬冠状病毒(pCCoVNA/09 株)的重组体。全基因组分析显

示，其基因组骨架（ORF1b-ORF3c/E/M）与 FCoV-1 相似度超过 99.35%，而刺突蛋白基因（S）96.5%同源于高致病性犬冠状病毒。重组分析确定了两个明确的断点，分别位于 18420 和 23880 位核苷酸。进一步研究发现，病毒的致病性增强可能源于三个关键特征：首先，S 蛋白受体结合域发生 L546V 等关键突变，可能改变了病毒的细胞嗜性；其次， $\Delta D0$ 缺失使病毒能够逃避宿主中和抗体，这一机制与猪呼吸道冠状病毒的致病机制相似；最后，感染细胞中的病毒颗粒密度较传统 FIPV 高出 3~5 倍，显示出更强的复制能力。

研究团队采用了多组学分析方法来揭示病毒的分子特征。结构预测方面，利用 SWISS-MODEL 模拟发现 $\Delta D0$ 缺失导致刺突蛋白构象发生紧缩性改变，这可能影响病毒与宿主细胞的相互作用。在临床验证方面，研究建立了严格的诊断标准，结合 RT-qPCR（灵敏度 98.2%）、免疫组化（特异性 99.5%）和病理学检查，确保病例确认的准确性。治疗数据显示，抗病毒药物瑞德西韦和 GS-441524 可使 85% 的病例获得临床缓解。

传播风险评估显示，FCoV-23 具有较高的传播潜力。英国已经发现 5 例输入病例，其中 4 例来自塞浦路斯，1 例来自希腊。病毒在粪便中的载量达到 10^6 copies/g，提示粪-口传播是主要传播途径。系统发育分析揭示了病毒的三重重组路

径：首先，FCoV-1 获得了 CCoV 的 S 基因；随后在猫体内发生 $\Delta D0$ 缺失，发生率高达 92.3%；最后在 RBD 区获得宿主适应性突变。结构生物学证据表明， $\Delta D0$ 缺失导致 S 蛋白无法形成“伸展构象”，可能影响其与氨基肽酶 N 受体的结合。分子动力学模拟显示，这种结构改变使 S1/S2 切割效率降低了 23%。

时空流行病学分析揭示了三个明显的传播波次：第一波（2023 年 1~4 月）以尼科西亚为中心；第二波（2023 年 6~9 月）主要在法马古斯塔地区流行；第三波（2024 年 1~6 月）表现为全岛扩散模式。这种传播动态可能与防控措施的实施和群体免疫的建立有关。

该研究首次系统报道了由 FCoV-1 与 pCCoV 重组产生的新型高传播力病毒 FCoV-23，其通过 Spike 区域重组及宿主内 $\Delta D0$ 缺失获得跨器官嗜性与高效传播能力，引发塞浦路斯史无前例的 FIP 流行，并已扩散至欧洲多国。研究不仅拓展了我们对冠状病毒跨物种重组与表型转换的认知，也为全球猫群健康监测、疫苗设计及抗病毒策略提供了关键数据与预警。

资料来源：<https://www.nature.com/articles/s41586-025-09340-0>



2.6 Nature 研究发现猫冠状病毒 FCoV-23 刺突蛋白结构域 D0 的缺失增强了感染膜融合活性

2025 年 7 月 9 日，华盛顿大学 David Veesler 团队在 *Nature* 发表题为“Loss of FCoV-23 spike domain 0 enhances fusogenicity and entry kinetics”的研究论文。该研究揭示了一种新兴高致病性猫冠状病毒 FCoV-23 的感染机制、受体识别特征以及结构基础。

FCoV-23 是一种新出现的猫冠状病毒 (FCoV-2 型重组病毒)，2023 年在塞浦路斯暴发猫传染性腹膜炎 (FIP) 大流行，具有高度致病性和神经系统侵袭性。研究团队构建并解析了 FCoV-23 S 蛋白的两种形式：S-long，包含 D0 结构域。S-short，缺失 D0 (代表临床样本中的变异)。结构显示，D0 缺失并未引起 S 蛋白整体构象的剧烈变化；S1 亚基维持 α 冠状病毒特有的“方形”折叠，S2 亚基呈现典型的弹簧式融合前构象。值得注意的是，D0 结构域在“S-long”中呈现两种不同的摆动构象 (swung-out 与 proximal)，或代表病毒入侵过程中的动态中间态。

功能实验证实，FCoV-23 利用氨基肽酶 N (APN) 作为入侵受体，可高效结合猫及犬 APN，而不结合人 APN (除非引入 N739 糖基化位点)。冷冻电镜进一步显示，FCoV-23 受

体结合域 (RBD) 与 FcAPN 二聚体形成 2.5 Å 分辨率的复合物, Y549、Q551 及 W592 等关键残基通过氢键及 CH- π 作用锁定于 APN 表面糖链与氨基酸侧链。缺失 D0 的“S-short”与“S-long”在 APN 结合效率上无显著差异, 说明 D0 并非受体结合所必需。该发现解释了 FCoV-23 为何能够跨物种感染猫与犬, 而对人 APN 亲和力极低, 除非发生适应性糖基化突变。

此外, 研究发现 FCoV-23 S 蛋白与 PRCV、TGEV、CCoV-HuPn-2018 抗原相关性强, 能够被广谱中和抗体 1AF10 识别。人源 229E 冠状病毒疫苗产生的抗体对 FCoV-23 无明显中和活性, 反映其抗原远缘性与疫苗逃逸能力。

该研究通过高分辨率结构生物学与功能病毒学相结合的策略, 首次揭示了 FCoV-23 S 蛋白 D0 结构域缺失导致融合活性与入侵效率显著增强的分子基础, 确定了 APN 为关键受体并解析其物种特异性决定因素, 为理解 FCoV-23 高致病机制、评估跨物种风险及开发广谱疫苗和治疗抗体奠定了重要基础。

资料来源: <https://www.nature.com/articles/s41586-025-09155-z>



2.7 Nature 研究发现通过基因编辑蚊子有望终结疟疾传播

2025年7月23日,加州大学圣地亚哥分校 Zhiqian Li 团队联合约翰·霍普金斯大学 Yuemei Dong 团队在 *Nature* 发表题为“Driving a protective allele of the mosquito *FREPI* gene to combat malaria”的研究论文。该研究使用 CRISPR-Cas9 基因编辑技术对亚洲主要的疟疾传播媒介——斯氏按蚊进行了基因编辑,将其从 *FREPI*^{L224} 编辑为 *FREPI*^{Q224},能够有效阻断疟原虫的传播过程;再利用新型连锁等位基因驱动系统,将 *FREPI*^{Q224} 等位基因有效地驱动到 *FREPI*^{L224} 蚊子种群中,从而使蚊子种群抵抗疟疾感染。

研究团队聚焦于一个名为的 *FREPI* 的基因,其编码的 *FREPI* 蛋白有助于蚊子在叮咬时的发育和吸血。在冈比亚按蚊中,天然存在一种 *FREPI* 等位基因突变——第 224 位的亮氨酸 (L224) 突变为谷氨酰胺 (Q224),该突变被鉴定为赋予蚊子抵抗恶性疟原虫传播的候选关键多态性位点,疟原虫利用 *FREPI*^{L224} 游向蚊子的唾液腺,从而在蚊子叮咬时感染人类。

研究团队利用基于 CRISPR-Cas9 的同源定向修复,对亚洲主要的疟疾传播媒介——斯氏按蚊进行了基因编辑,将其从 *FREPI*^{L224} 编辑为 *FREPI*^{Q224},结果显示,这一小小的改动,

能够有效阻止两种不同类型的疟原虫（恶性疟原虫、伯氏疟原虫）进入蚊子的唾液腺，从而防止疟原虫的感染和传播，且不影响蚊子的正常生长和繁殖。与传统的基因敲除不同，*FREPI^{Q224}* 只修改了一个氨基酸，且该突变类型天然存在，修改后的蚊子与天然蚊子基本无异，避免了可能引发的生态灾难。

研究团队进一步开发了一种连锁等位基因驱动系统，利用 CRISPR 技术锁定 *FREPI^{L224}*，驱动系统携带的 *FREPI^{Q224}* 强制替换蚊群中的 *FREPI^{L224}*，蚊群中的 *FREPI^{Q224}* 的频率在 10 代内就能从最初的 25% 提高到 93%，*FREPI^{Q224}* 在蚊群中的迅速传播，从而抑制了疟原虫导致的疟疾传播。

该研究利用了一种天然存在的蚊子等位基因，通过精准基因编辑，将其变成一个强大的屏障以阻断多种疟原虫的传播，该方法还可能适用于不同的蚊子物种和蚊子种群，为抑制疟疾传播开辟了一种适应性强、切实可行的新道路。

资料来源：<https://www.nature.com/articles/s41586-025-09283-6>



2.8 Nature 研究揭示呼吸道感染可唤醒肺部转移性乳腺癌细胞

2025年7月30日，美国科罗拉多大学 James DeGregori 团队在 *Nature* 发表题为“Respiratory viral infections awaken metastatic breast cancer cells in lungs”的研究论文。该研究采用小鼠模型和大规模人群数据，首次揭示了流感病毒及 SARS-CoV-2 感染可在短时间内促使乳腺癌播散性癌细胞（DCCs）由静息状态转变为增殖状态。研究进一步结合英国生物样本库和 Flatiron Health 数据库分析，证实新冠病毒感染显著提高癌症幸存者的肿瘤相关死亡风险及肺部转移发生率。

首先，研究团队通过利用基因工程技术，培育出能自发形成乳腺癌，并可将癌细胞扩散至肺部且在肺部进入休眠状态的小鼠动物模型。随后，研究人员将小鼠分为不同实验组，分别让其感染新冠病毒（SARS-CoV-2）或流感病毒，以此观察感染后小鼠肺部休眠癌细胞的变化情况，尤其是休眠癌细胞在分子层面的改变，以及相关免疫细胞的活动变化。他们发现感染引发的炎症因子白细胞介素-6（IL-6）是关键驱动因素，缺失 IL-6 的小鼠中，癌细胞唤醒被显著抑制。同时，CD4⁺ T 细胞会抑制 CD8⁺ T 细胞的抗肿瘤活性，帮助唤醒的癌细

胞逃避免疫攻击。人类数据验证显示，新冠病毒阳性的癌症幸存者癌症死亡率升高近两倍，乳腺癌患者感染后肺转移风险增加。

该研究成果首次证实常见呼吸道病毒可激活休眠癌细胞，并揭示了 IL-6 和免疫细胞在其中的作用，为理解癌症复发机制提供新视角，并提示癌症幸存者需加强呼吸道感染预防，如接种疫苗。此外，该研究为开发靶向 IL-6 的抗癌复发疗法提供理论依据，证实通过抑制炎症因子可降低癌症转移风险，对癌症防治策略优化具有重要指导意义。

资料来源：<https://www.nature.com/articles/s41586-025-09332-0>



2.9 Cell 研究解析 mRNA 疫苗低免疫原性的分子机制

2025 年 6 月 27 日，慕尼黑大学 Veit Hornung/Thomas Carell 团队在 *Cell* 发表题为“Pseudouridine RNA avoids immune detection through impaired endolysosomal processing and TLR engagement”的研究论文。该研究揭示了伪尿苷和 N1-甲基伪尿苷通过阻断内容体核酸酶加工及规避 TLR7/8 受体识别，实现 RNA 免疫逃逸的分子机制，为 mRNA 疫苗

和 RNA 疗法的低免疫原性提供了关键理论依据。

研究团队采用体外转录的 Ψ -RNA、 $m^1\Psi$ -RNA (N1-甲基假尿苷) 及未修饰 RNA 作为模型, 并结合人源单核细胞、树突状细胞及 TLR8/7 基因敲除细胞系, 系统评估免疫激活差异。研究中所用的关键试剂包括 RNase T2、PLD3/4 外切酶及 TLR 特异性抑制剂 (如 CU-CPT9a)。

研究发现, RNase T2 对 Ψ -RNA 的切割效率较未修饰 RNA 下降超 90%, 且 PLD 外切酶同样难以降解 Ψ -RNA。在细胞模型中, Ψ -RNA 几乎无法激活 TLR7/8 依赖的炎症因子 (如 IL-6、IFN- α), 而 $m^1\Psi$ -RNA 虽能微弱激活 TLR8, 但仍显著弱于未修饰 RNA。进一步通过核磁共振 (NMR) 研究发现, Ψ -RNA 倾向于形成 A 型螺旋构象, 从而就会导致 RNase T2 的 B2 结合口袋无法适配, 同时 Ψ 的 N1 位甲基化回进一步阻碍 PLD 外切酶的结合。 Ψ -RNA 的免疫沉默并非单一机制, 而是双保险。一方面, RNase T2 和 PLD 外切酶无法有效切割 Ψ -RNA, 从而导致 TLR7/8 配体生成受阻; 另一方面, TLR8 的第一结合口袋忽视 Ψ , TLR7 的第二结合口袋则拒绝 Ψ -RNA 片段。

这项研究中, 研究人员首次系统揭示了 Ψ -RNA 免疫逃逸的分子细节, 其意义远超 mRNA 疫苗领域。 Ψ 修饰可能是真核生物进化出的自我标记, 其能通过干扰核酸酶和 TLR 的

识别从而避免自身免疫攻击。这一发现不仅巩固了 mRNA 疗法的基石，更为 RNA 药物设计提供了“精准调控免疫原性”的新思路。

资料来源：<https://doi.org/10.1016/j.cell.2025.05.032>



2.10 Cell 研究揭示 AAV 与新型受体 (AAVR2) 结合的分子机制

2025 年 7 月 14 日，北京大学苏晓东团队联合澳洲悉尼大学 John E.J. Rasko/Charles G. Bailey 团队在 *Cell* 发表题为“An alternate receptor for adeno-associated viruses”的研究论文，鉴定出羧肽酶 D (CPD，命名为 AAVR2) 作为腺相关病毒 (AAV) 转导的新型受体，为已知的多血清型 AAV 受体 (AAVR) 提供了关键替代途径。

研究团队首先设计了一个全基因组 CRISPR/SAM 转录激活文库，在 AAVR 敲除的细胞系中导入文库，随后用 AAV8-EGFP 进行转导，通过流式细胞术富集感染率高的细胞，随后进行 NGS 测序分析，成功筛选出 CPD 基因。后续的验证细胞实验进一步表明，AAVR2 能够介导 Clade E 血清型 AAV

(包括 AAV8、AAVrh10、AAVhu37) 及自然来源的 AAV11 与 AAV12 的转导, 且该过程不依赖传统的 AAVR 受体。

为了理解 AAVR2 的结构与功能, 研究团队在 HEK293 细胞中过表达并纯化了 AAVR2 蛋白的胞外域全长以及各种结构域片段, 通过酶联免疫吸附实验 (ELISA) 和表面等离子共振 (SPR) 证实, AAVR2 可以与 AAV8 衣壳直接相互作用, 并证明相互作用主要是由 AAVR2 的第一个结构域 CP1 介导。实验进一步表明 AAV8 与 AAVR2 之间的亲和力很强, 能达到 $K_D=73.8$ nM。

接着, 研究团队利用冷冻电镜解析了 AAV8 和 CP1 结构域的高分辨率复合物结构。结果显示, CP1 结合于 AAV8 衣壳的二次对称轴区域, 周围由多个可变环结构 (VR-loops) 环绕。在这些 VR-loops 中, VR-VIII loop 发挥关键作用, 结构显示这一段与 CP1 直接相互作用, 并且将 AAV8 的 VR-VIII loop 嫁接到 AAV2 的衣壳蛋白, 可使原本不能通过 AAVR2 感染的 AAV2 获得 AAVR2 依赖的转导能力, 直接证明了该段区域在受体特异性中的功能决定作用。

总体而言, 该研究鉴定了一条新的 AAV 转导途径, 该通路可以不依赖 AAVR, 具体取决于 AAV 血清型。这些发现强调了深入理解 AAV 细胞进入机制分子决定因素的重要性, 并展示了通过受体调控来优化 AAV 基因转导策略的潜力。

资料来源: <https://doi.org/10.1016/j.cell.2025.06.026>



2.11 Cell 研究阐明抗病毒药物联合 MCL-1 抑制剂可成功抑制 HTLV-1 感染

2025 年 7 月 10 日, 澳大利亚墨尔本大学 Marc Pellegrini 团队在 *Cell* 发表题为“Combination antiretroviral therapy and MCL-1 inhibition mitigate HTLV-1 infection *in vivo*”的研究论文, 开发了一种人源化小鼠模型评估人类 T 细胞白血病病毒 1 型 (HTLV-1) 的治疗策略, 发现 HTLV-1c 亚型比 HTLV-1a 更具侵袭性, 并证实联合抗逆转录病毒治疗 (替诺福韦+多替拉韦) 与 MCL-1 抑制剂联用可有效抑制病毒传播、清除感染细胞并延缓疾病进展, 为 HTLV-1c 治疗提供了新策略。

研究团队首先使用重度免疫缺陷 NSG 小鼠, 通过腹腔注射 HTLV-1c 感染者的外周血单核细胞 (PBMCs) 模拟人类感染, 构建人源化模型, 系统评估了 HTLV-1c 感染的致病特征及潜在治疗策略。研究发现, HTLV-1c 感染后, 小鼠外周血中的病毒载量 (PVL) 在 4 周内迅速上升, 并持续维持高水平。CD4⁺T 细胞在感染 12 周后扩增超过 1000 倍, 并伴随

显著的脾肿大和肝脏淋巴细胞浸润。单细胞 ddPCR 分析显示，66.8%的记忆 CD4⁺ T 细胞携带 1 个 HTLV-1c *gag* 拷贝，28.9%携带 2 个拷贝，证实病毒在 T 细胞中的广泛分布。此外，HTLV-1c 感染的 CD4⁺ T 细胞高表达 CD25 (IL-2R α)，这一特征与人类 ATL 患者高度相似。

与 HTLV-1a 相比，HTLV-1c 表现出更强的致病性。尽管两种亚型均能诱导 CD4⁺ T 细胞扩增，但 HTLV-1c 感染小鼠的 PVL 上升更快，且更早达到疾病终点 (HTLV-1c 组 30%存活 vs. HTLV-1a 组 70%存活)。蛋白质组学分析发现，HTLV-1c 感染的 CD4⁺ T 细胞中，组蛋白 H1E (HIST1H1E) 和中心体蛋白 CEP192 等 17 种蛋白表达显著上调，而仅有肝素酶 (HPSE) 下调。血清细胞因子检测显示，HTLV-1c 感染小鼠的 IL-8、IP-10 和 MIP-1 α 水平高于 HTLV-1a 组，提示更强的炎症反应。组织病理学分析进一步证实，HTLV-1c 感染导致更严重的肺部 T 细胞浸润，与澳大利亚原住民中 HTLV-1c 相关肺病的临床观察一致。

其次，单细胞转录组分析揭示了 HTLV-1c 感染对 T 细胞凋亡通路的显著影响。感染细胞中，促凋亡基因 (如 BAX、BAD) 表达下调，而抗凋亡蛋白 MCL-1 上调。体外实验证实，MCL-1 抑制剂 S63845 可高效诱导 HTLV-1c 感染的 CD4⁺ T 细胞凋亡，而 BCL-2 抑制剂 Venetoclax 效果有限 (11.4%)。

在体内，S63845 治疗 3 周后，感染小鼠的 CD4⁺ T 细胞数量减少 3.5 倍，81% 的小鼠 PVL 降至检测限以下。停药后，病毒反弹时间较对照组延迟 2.33 周，表明 MCL-1 抑制可有效延缓疾病进展。

最后，在抗病毒治疗方面，替诺福韦/富马酸替诺福韦酯（TAF/TDF）和多替拉韦（DTG）作为暴露前预防（PrEP）或早期治疗，可显著降低 HTLV-1c 传播风险，而拉米夫定（3TC）无效。对于已感染小鼠，TAF 单药仅轻微抑制 PVL，但 TAF+DTG 联合治疗使 PVL 降低 5.99 倍。值得注意的是，TAF+DTG 联合 MCL-1 抑制剂 S63845 可进一步清除病毒储备，且不引起淋巴细胞显著减少，为临床转化提供了重要依据。

综上所述，该研究首次证明 HTLV-1c 具有比 HTLV-1a 更强的致病性，其感染细胞依赖 MCL-1 逃逸凋亡。联合抗逆转录病毒治疗（TAF+DTG）与 MCL-1 抑制剂（S63845）可显著降低病毒载量并延缓疾病进展，为 HTLV-1c 的根治性治疗提供了新策略。

资料来源：<https://doi.org/10.1016/j.cell.2025.06.023>



2.12 Science 研究发现疫苗接种或可减轻气候变化对控疟措施的干扰

2025年7月17日，美国普林斯顿大学 Benjamin L. Rice 团队在 *Science* 发表题为“Vaccination to mitigate climate-driven disruptions to malaria control in Madagascar”的研究论文。该研究基于马达加斯加东南部 2022 至 2023 年两次强热带气旋前后 20718 例随访数据，结合数学模型，系统评估了极端气候事件对疟疾防控连续性的冲击，并首次量化了在气候敏感地区以疫苗接种弥补干预空窗期的潜在效益。

研究团队采用整群随机抽样，于 2021 年 7 月至 2023 年 4 月随访 500 户 2954 名居民，覆盖 10 个距县城 >5 km 的农村社区。每两月用快速诊断试验（RDT）筛检全员疟疾，阳性者立即给予青蒿素联合疗法（ACT），并记录症状、蚊帐使用、就医距离等协变量，共获得 20718 份观察记录，中位随访 9 次。研究期间，两次强气旋分别于 2022 年 2 月 5 日及 2023 年 2 月 21 日登陆，恰好形成“灾前—灾后”自然对照。

在常规防控（仅蚊帐+被动治疗）条件下，10 个社区中有 4 个高传播点（如 MNJ.10）在气旋后 2 个月内，5 岁以下儿童感染率达 13.5~35.6%，学龄儿童更高达 20.0~49.1%。感染力（FOI）峰值出现在学龄段，与既往认识一致；季节上则

与气旋季（1~4月）高度重叠，该时段承载了 81.8% 的历史风暴记录。

模型显示，若采用短效化学预防（如 SMC，保护期 13~15 天），一旦分发计划因灾延迟 2 个月，学龄儿童感染率可在 8~92 天内突破 WHO 低传播阈值（10%）。即使换用长效药物（保护期 21~42 天），反弹时间也仅推迟至 60~80 天；只有当基础感染力被永久削减 90% 以上，才能把反弹推迟至 100 天之外，这在高传播地区几乎不可实现。因此，单纯依赖药物难以在灾后维持低感染水平。

研究团队以新近获批的 R21 疫苗（III 期试验临床效力 61~74%，保护期 >10 个月）为例，模拟在气旋季前完成 70% 儿童全程接种的情景。结果显示，灾后 2 个月内临床病例可减少 42.7~51.8%；在最高风险社区，每千名儿童可减少 45~102 例有症状感染。即使覆盖率降至 50%，仍可削峰约 30%。敏感性分析表明，该结论对疫苗效力或覆盖率的中等波动稳健。

综上，该研究首次以大规模纵向证据表明，热带气旋可在高传播环境中迅速侵蚀疟疾防控成果；疫苗凭借超长保护期，为灾后干预空窗提供了迄今最具可行性的“缓冲垫”。研究呼吁：第一，将“气候韧性”纳入国家疟疾战略，常规化评估极端事件对防控连续性的潜在冲击；第二，在高气旋风险

地区，每年 12 月前完成儿童疫苗加强免疫，并建立移动诊所补种机制；第三，灾后响应包应综合疫苗、蚊帐、长效药物与基础设施加固，以多元组合抵御气候冲击。但疫苗并非万能，在气候变化的现实威胁下，其战略价值应被重新评估并纳入全球疟疾消除路线图。

资料来源：<https://doi.org/10.1126/science.adp5365>



2.13 Science 研究揭示 RNA 自噬新机制

2025 年 7 月 17 日，哈佛医学院附属麻省总医院李国平/Saumya Das 团队在 *Science* 发表题为“A hypoxia-responsive tRNA-derived small RNA confers renal protection via RNA autophagy”的研究论文。该研究首次揭示了一种由低氧诱导产生的 tRNA 片段——tRNA-Asp-GTC-3'tDR，能够通过激活 RNA 自噬通路保护肾脏免受损伤，为肾脏疾病的治疗提供了新的潜在靶点。

研究团队早在之前研究上报道了利用转运 RNA 衍生小 RNA (tDRs) 特异性测序构建常见细胞应激诱导产生 tDRs 的

图谱。本次研究重点关注天冬氨酸转运 RNA 的 3'端衍生物 (tRNA-Asp-GTC-3'tDR)，该分子在人胚肾细胞(HEK293)低氧环境下表达显著升高。研究团队通过构建荧光自淬灭报告系统，首次提供直接证据证实低氧条件能特异性诱导 tRNA-Asp-GTC 的剪切。利用 CRISPR/Cas9 技术构建的 Angiogenin 敲除细胞系进一步证实，Angiogenin 参与了 tRNA-Asp-GTC 的剪切过程，从而产生功能性的 tRNA-Asp-GTC-3'tDR。

研究团队系统评估了 tDR 在细胞应激反应的具体调控功能。通过在 HEK293 细胞内转染了该 tDR 分子，研究人员发现它能够特异性调节自噬通路 (autophagy)，而不显著影响其他应激信号通路。通过双荧光 LC3B 报告系统 (RFP-GFP-LC3B) 和 Bafilomycin A1 阻断剂，团队证实该 tDR 既可促进自噬小体形成，还增强了其与溶酶体的融合，从而激活完整的自噬流。为进一步验证其功能，该团队利用机器学习设计并筛选了一条高特异性的反义寡核苷酸 (ASO) 来特异性抑制内源性 tRNA-Asp-GTC-3'tDR。结果显示，在 HEK293 和多种人原代肾细胞中抑制了该 tDR 表达后，自噬流被显著抑制，最终导致细胞凋亡增加。这表明该 tDR 是调节细胞自噬并维持肾细胞稳态不可或缺的因子。

研究团队发现，tRNA-Asp-GTC-3'tDR 在小鼠肾脏组织

中具有较高的基础表达水平，并在多种急性肾损伤模型中迅速上调。在小鼠的两种经典肾损伤模型，即单侧输尿管结扎（UUO）和肾缺血再灌注损伤（IRI）中，系统性注射针对该 tDR 的反义寡核苷酸（ASO）去抑制其表达和功能后，肾脏自噬通路被抑制，小鼠表现出更为严重的肾小管细胞坏死、间质炎症反应和组织纤维化。更重要的是，研究团队还利用阳离子聚合物纳米颗粒实现了靶向肾脏的 RNA 分子递送。在小鼠肾缺血再灌注损伤模型中补充该 tDR 后，肾脏自噬通路被激活，小鼠肾脏病理损伤、炎症反应和组织纤维化均显著改善，证实了其治疗潜力。在临床相关性方面，研究团队在慢性肾病患者的肾组织和子痫前期患者（通常伴有肾损伤）尿液中发现，tRNA-Asp-GTC-3'tDR 水平均显著升高。在病人肾脏组织中，该 tDR 水平与组蛋白 mRNA 表达呈显著负相关，进一步验证了该 tDR 在人肾脏疾病中对 RNA 自噬通路的调节。

这项研究不仅揭示了 tRNA-Asp-GTC-3'tDR 作为低氧应激应答产物在肾细胞中激活 RNA 自噬、维持细胞稳态的完整分子机制，还在动物模型和临床样本中验证了其保护作用的生理相关性。作为一种高度富集且功能明确的 tRNA 片段，该 tDR 有望成为未来肾脏疾病治疗的新型分子靶点。该研究深化了我们对 RNA 自噬机制及非编码 RNA 调控网络的认

识，揭示了 tDRs 在疾病干预中的巨大功能潜力，标志着非编码 RNA 的转化应用正在逐步从基础研究走向临床实践。

资料来源：<https://doi.org/10.1126/science.adp5384>



2.14 美国学者开展母体 HIV 病毒载量与垂直传播风险间的关联评估研究

2025 年 7 月 10 日，美国麻省总医院 Caitlin M Dugdale 团队在 *The Lancet* 发表题为“Estimating the effect of maternal viral load on perinatal and postnatal HIV transmission: a systematic review and meta-analysis”的综述文章。这项系统综述和 Meta 分析旨在量化母体 HIV 病毒载量（maternal HIV viral load, mHVL）与垂直传播风险之间的关系。

这项系统综述和 Meta 分析检索了 PubMed、Embase、Web of Science、Cochrane Library、护理及相关健康文献累积索引（CINAHL）、WHO 全球健康图书馆，以及国际艾滋病大会和逆转录病毒与机会性感染会议（2016~2024）摘要，查找了 1989 年 1 月 1 日至 2024 年 12 月 31 日期间发表的报告

临近分娩时（用于估计 6 周内围产期传播风险）或哺乳期间（以 mHVL 估计 6 个月内的月度产后传播风险）的 mHVL 与垂直传播之间关系的研究。根据预先设定的 mHVL 类别汇总了围产期和产后传播风险。使用泊松 Meta 回归进行比较分析并确定调整后的相对风险（aRR）。

该研究分析共纳入 147 项研究；使用 138 项研究进行围产期分析，使用 13 项研究进行产后分析。所有分析共纳入了 82723 对母婴的数据。围产期传播风险的汇总结果为：当 mHVL < 50 拷贝/毫升时，汇总的围产期传播风险为 0.2%，当 mHVL 为 50~999 拷贝/毫升时为 1.3%（1.0~1.7），当 mHVL ≥ 1000 拷贝/毫升时为 5.1%（2.6~7.9）。与 mHVL < 50 拷贝/毫升时相比，在 mHVL 为 50~999 拷贝/毫升时，围产期传播的 aRR 为 6.3（3.9~10.3），在 mHVL ≥ 1000 拷贝/毫升时为 22.5（13.9~36.5）。在亚组分析中，五项研究报告了 4675 名在孕前接受抗逆转录病毒治疗（ART）且临近分娩时 mHVL < 50 拷贝/毫升的女性，未观察到围产期传播。产后每月传播风险为：近期 mHVL < 50 拷贝/毫升时，产后每月传播风险为 0.1%（0.0~0.4）；mHVL ≥ 50 拷贝/毫升时，产后每月传播风险为 0.5%（0.1~1.8）。

总的来说，当 mHVL < 50 拷贝/毫升时，围产期传播风险 ≤ 0.2%。对于孕前接受抗逆转录病毒治疗且临近分娩时

mHVL < 50 拷贝/毫升的女性来说, 未观察到任何围产期传播, 这支持了 U=U 同样适用于孕期和分娩期间的假设。对于近期 mHVL < 50 拷贝/毫升的女性来说, 产后传播率非常低, 但并非为零。目前的数据主要来自缺乏频繁 mHVL 监测或现代一线抗逆转录病毒治疗的研究, 尚不足以评估 U=U 在母乳喂养期间的适用性。

资料来源: [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(25\)00765-2](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(25)00765-2)



2.15 中国学者揭示线粒体自噬在抑制病毒性脑炎中的保护作用

2025 年 7 月 24 日, 深圳大学郑楷团队在 *Autophagy* 发表题为“Taurine ameliorates viral encephalitis by restoring PRKN-mediated mitophagy”的研究论文。该研究发现, 1 型单纯疱疹病毒 (HSV-1) 感染可通过缺陷性线粒体自噬导致受损线粒体在体外培养系统和小鼠脑组织中积累。

尽管巨自噬与 HSV-1 的相互作用已被广泛研究, 但线粒体自噬的作用机制尚待阐明。研究团队首先在疱疹病毒性脑

炎（HSE）小鼠脑组织中观察到受损线粒体的积聚，证实了 HSV-1 感染与神经退行性变的因果关系。研究发现 HSV-1 感染会破坏线粒体动态网络，加速线粒体分裂并抑制线粒体融合，最终导致线粒体损伤。鉴于受损线粒体可能释放线粒体源性危险信号分子（DAMPs）激活抗病毒天然免疫应答，包括肝炎病毒、流感病毒和 SARS-CoV-2 在内的大多数病毒已进化出多种机制诱导线粒体自噬，从而限制干扰素反应并促进其致病过程。与之相反，研究人员发现 HSV-1 在感染早期通过转录调控 PRKN 表达激活线粒体自噬，而在后期则抑制该过程，导致受损线粒体堆积。

对线粒体自噬调控机制的深入研究表明，病毒蛋白 ICP34.5 和 US11 通过干扰真核翻译起始因子 2 α 亚基（EIF2S1）-激活转录因子 4（ATF4）轴，抑制 PRKN 表达转录从而阻碍线粒体自噬。EIF2S1 和 ATF4 均呈现双相调控特征——早期激活后期抑制，这与 HSV-1 对巨自噬和线粒体自噬的调控模式一致。

随后他们探究了线粒体自噬调控对病毒感染的影响。研究发现 HSV-1 通过破坏线粒体自噬，既避免病毒蛋白 ICP34.5 被部分降解，又激活核因子 κ B（NF κ B/NF- κ B）信号通路，导致神经炎症持续存在并最终发展为病毒性脑炎。因此，使用线粒体解偶联剂（CCCP）和鱼藤酮等激动剂激活线粒体自

噬，可显著降低病毒感染率和 NFKB 依赖性神经炎症，减少小胶质细胞介导的神经元细胞毒性，从而保护神经元。这些证据共同表明线粒体自噬是 HSV-1 嗜神经感染的负向调控因子。

认识到线粒体自噬作为替代性防御机制的重要性，研究团队进一步探索其作为抗病毒策略的潜力。通过在 HSE 小鼠脑内过表达 PRKN，发现 PRKN 过表达小鼠对嗜神经性 HSV-1 感染具有更强抵抗力，且 HSE 病理进程显著改善。更重要的是，他们发现肠道微生物代谢物牛磺酸——一种已被确认为神经保护代谢物和衰老标志物的物质，能在体内外转录上调 PRKN 表达并激活线粒体自噬以抑制 HSV-1 感染。

综上，该研究提出线粒体自噬是大脑抵抗嗜神经病毒感染和脑炎的关键限制因素。病毒蛋白 ICP34.5 和 US11 通过抑制 EIF2S1-ATF4-PRKN 依赖性线粒体自噬导致线粒体损伤，这为 HSV-1 感染与神经退行性变的密切关联提供了合理解释。该研究还表明，牛磺酸有望成为缓解神经炎症和病毒诱导神经退行性疾病的治疗候选药物。

资料来源：<https://doi.org/10.1080/15548627.2025.2538767>



2.16 中国学者在全球首创雾化吸入式双特异性抗体 II 期临床试验取得突破性进展

2025 年 7 月 17 日，复旦大学基础医学院应天雷/吴艳玲团队联合长沙市第三医院李昕团队以及深圳市第三人民医院卢洪洲团队在 *Cell Discovery* 发表题为“Inhaled bispecific single-domain antibody BM219 for mild-to-moderate COVID-19: a double-blind, randomized, placebo-controlled phase 2 trial”的研究论文。该研究公布了一项针对轻中度 COVID-19 治疗的 II 期临床试验结果，全球首创的雾化吸入式全人源双特异性单域抗体药物 BM219 展现出优异的有效性和安全性，为应对当前免疫逃逸能力极强的 JN.1 等新冠变异株提供了全新的治疗策略。

研究团队前期利用首创的全人源单域抗体快速筛选平台技术，研发了可雾化吸入、靶向病毒隐蔽保守表位的双特异性抗体，并在临床前研究中证实其对所有病毒变异株均保持强效中和活性。与传统静脉注射抗体相比，吸入给药使药物直达肺部感染部位，不仅显著提高疗效，还避免了传统抗体治疗可能引发的全身性副作用。该创新设计同时解决了变异株逃逸和药物递送效率两大难题。

为进一步评估该雾化吸入式双抗的安全性和有效性，研

究团队在长沙市第三医院、海南省人民医院、河北医科大学第三医院、深圳市第三人民医院等单位开展了多中心、随机、双盲、安慰剂对照的 II 期临床试验。在 59.5% 受试者感染 JN.1 变异株的临床试验中，雾化抗体治疗可显著降低患者病毒载量，其中 60 mg 每日两次给药治疗组展现出最优的临床疗效，中位症状持续缓解时间较安慰剂组缩短超过 5 天（172 小时 vs 294.5 小时），疗效优于目前已获批的多种治疗方案。在整个治疗过程中，所有剂量组不良事件发生率均低于安慰剂组，且均未观察到 3 级及以上严重不良事件，安全性表现极其优异。

该研究在国际上首次证实了雾化吸入式双特异性抗体的临床可行性，并报道了首个对 JN.1 变异株具有临床疗效的抗体药物。随着 JN.1 等免疫逃逸株成为全球主导毒株，这种具有广谱抗病毒特性的吸入式抗体有望成为应对未来病毒传播挑战的重要储备药物。该技术平台还有望拓展应用于流感等其它呼吸道病毒感染的特效治疗。

资料来源：<https://www.nature.com/articles/s41421-025-00813-0>



2.17 中国学者发表国产创新性破伤风被动免疫制剂 III 期临床试验结果

2025 年 7 月 8 日，北京大学人民医院王传林团队在 *Nature Medicine* 发表题为“Recombinant monoclonal antibody siltartoxatug versus plasma-derived human tetanus immunoglobulin for tetanus: a randomized, double-blind, active-controlled, phase 3 trial”的研究论文。这项随机、双盲、活性对照的 III 期临床试验结果显示，全球首创的重组全人源抗破伤风毒素单克隆抗体新药 Siltartoxatug，相比当前唯一推荐的抗破伤风被动免疫疗法人破伤风免疫球蛋白（HTIG），可提供更好的短期和长期防护效果。

在这项 III 期试验中，研究团队从中国 14 个省份的 28 家医院的急诊科招募了临床试验参与者，他们按照 2:1 被随机分配接受 Siltartoxatug 治疗（440 人，剂量为 10 毫克）或 HTIG 治疗（221 人，剂量为 250 IU）。主要终点为给药后 12 小时血清抗破伤风中和抗体滴度较基线升高（ ΔTiter ） ≥ 0.01 IU/ml 的受试者比例；次要终点为 28 天内破伤风保护率；探索性终点包括 3、7、28 及 90 天的 ΔTiter 。

该临床试验达到了主要终点，结果显示，与 HTIG 治疗相比，Siltartoxatug 在注射 12 小时后使抗破伤风中和抗体滴

度从基线水平增加 (Δ Titer) ≥ 0.01 IU/ml 的参与者比例方面表现出显著优越性 (95.4% vs 53.2%)，在 90 天时的对比为 91.5% vs 10.1%。这些结果表明，Siltartoxatug 在受伤后的短期和长期都比 HTIG 提供了更好的保护，这在临床上具有重要意义。尽管大多数破伤风病例在受伤后 3~21 天内发病，但约 10% 的病例在 2 天内发病，3% 的病例在 30 天后发病。

两组在安全性方面相当，Siltartoxatug 治疗组的不良事件发生率为 38.2% (168/440)，HTIG 治疗组的不良事件发生率为 33.9% (75/221)。在过敏反应方向，Siltartoxatug 治疗组的过敏反应率为 0.2% (1/440)，HTIG 治疗组的过敏反应率为 0.9% (2/221)。

这些研究结果表明，Siltartoxatug 是一种有效且安全的破伤风被动免疫选择，可能代表了一种比现有疗法更易获取且更标准化的替代方案，在临床实践中具有取代血浆来源的人破伤风免疫球蛋白和马破伤风抗毒素的巨大潜力。

资料来源：<https://www.nature.com/articles/s41591-025-03791-8>



2.18 复旦大学团队阐明导致 2024 年中国百日咳大规模暴发的主要原因

2025 年 7 月，复旦大学附属儿科医院曾玫团队联合复旦大学附属闵行医院陈明亮团队以及复旦大学附属华山医院/国家传染病医学中心张文宏团队在 *The Lancet Regional Health - Western Pacific* 发表题为“Waning immunity, prevailing non-vaccine type *ptxP3* and macrolide-resistant strains in the 2024 pertussis outbreak in China: a multicentre cross-sectional descriptive study”的研究论文。该研究证明免疫疫苗保护的减弱以及以多抗性 MT28 克隆为代表的非疫苗型 *ptxP3* 菌株的盛行，是导致 2024 年中国百日咳大规模暴发的主要原因。研究强调当前迫切需要修订国家百日咳疫苗接种策略，以及调整传统的一线抗生素治疗方案。对于 4~6 岁儿童进行加强免疫接种，已成为控制此次百日咳疫情的紧迫措施。

本研究在 2024 年 1 月 1 日至 9 月 30 日期间，联合上海、安徽、海南、福建、内蒙古五家哨点医院，对 1921 份鼻咽拭子（患儿 1013 份、家庭密切接触者 908 份）展开横断面分析。共获得 394 株百日咳鲍特菌（*B. pertussis*）分离株，覆盖 2024 年疫情高峰，并回溯 2018~2024 年 516 株基因组以

追踪进化轨迹。

该研究纳入来自中国五地哨点医院共 14874 例 PCR 确诊的百日咳病例，发病高峰集中在 4~7 月，4~10 岁儿童占多数（74.3%）。近半数病例有疫苗接种史，其中 90.7% 为完全接种，突破性感染多见于 7 月龄以上儿童。828 例住院病例中 71.7% 伴并发症，重症率和死亡率分别为 5.7% 和 0.24%。家庭聚集性感染明显，64% 的家庭成员 PCR 阳性。

在 1921 份鼻咽拭子中共分离出 394 株百日咳鲍特菌，其中 309 株来自 PCR 阳性患儿，85 株来自其家庭成员。安徽（186 株）和上海（166 株）为主要来源，除 1 株外，其余 393 株对阿奇霉素表现出高水平耐药，耐药机制均为 23S rRNA 基因 A2047G 突变。所有菌株对左氧氟沙星、多西环素、头孢他啶和头孢哌酮/舒巴坦敏感。未检测到其他抗药基因，也未发现 FhaB 缺失菌株。所有菌株均属于 MLST 分型的 ST-2 型，其中 99.7% 携带 *bscI* (BP2249) 等位基因 2。三种 MLVA 型中，99.5% (392/394) 为携带 *ptxP3* 的 MT28 型。

在 630 个有 PCR 确诊百日咳患儿的家庭中，共收集了 908 份家庭接触者的鼻咽拭子样本，患者及至少一名家庭成员均检测出百日咳杆菌阳性。家庭传播阳性率在各地差异明显，安徽和福建分别达 78.2% 与 77.8%。在 50 对来自同一家族的菌株中，有 86% (43 对) 属于相同分支，SNP 差异在 0~7

之间，其中 32 对完全相同；其余 14% (7 对) 来自不同分支，SNP 差异为 5~11 个，提示大部分家庭传播源为同一菌株。

该研究表明，2024 年中国百日咳大暴发是“免疫衰减—菌株演化—耐药扩散”三重因素叠加的结果。MT28-Shanghai 克隆凭借非疫苗型 *ptxP3*、大环内酯耐药及 PRN 缺失等优势，已呈全国性扩张态势。短期防控需在 2025 年起正式落地的“6 岁加强针”基础上，完善成人 Tdap、孕母接种及耐药监测体系；中长期则需推动含 *ptxP3* 及多重抗原的新一代 aPV 上市，从根本上提升对进化菌株的交叉保护力。持续全基因组监测与真实世界疫苗效力评估，将成为未来十年中国乃至全球百日咳再控制的核心抓手。

资料来源：<https://doi.org/10.1016/j.lanwpc.2025.101628>



2.19 国家传染病医学中心团队通过宏转录组测序揭示中老年新冠患者呼吸道微生物群失调特征

近期，国家传染病医学中心/上海感染与免疫科技创新中心/复旦大学感染与健康研究院张文宏/崔杰/艾静文团队在 *Research* 发表题为“Meta-transcriptomics reveals dysbiosis of

the respiratory microbiome in older adults with long COVID”的研究论文，采用宏转录组测序技术，系统分析 201 例中老年长新冠患者的上下呼吸道样本，发现其病毒、细菌和真菌群落发生显著紊乱，提示其对继发感染更为敏感。

为系统评估中老年人群中长新冠相关的呼吸道微生态变化，研究团队共纳入 101 位曾感染新冠的个体，收集其上下呼吸道的 201 份配对样本（包括咽拭子与痰液），同时记录详细的人口学资料与临床特征。分析结果显示，43.6%的参与者在感染后持续出现多种症状，主要包括睡眠障碍、记忆力减退、咳嗽及呼吸困难。长新冠组患者的平均年龄为 65.2 岁，显著高于无症状组（60.8 岁）。此外，约 41%的受试者曾经历多次感染，87%的个体已完成疫苗接种。本样本库为探讨老龄化背景下的呼吸道微生物组改变及其在长新冠中的潜在作用奠定了基础。

通过无偏宏转录组测序，研究者对长新冠（LC）与非长新冠（NLC）两组受试者的上下呼吸道微生物群落进行了系统分析。结果显示，痰液与咽拭子样本在细菌组成上具有较高的一致性，但在病毒组成上差异显著。属水平分析发现，*Streptococcus* 广泛存在于各组样本中，但在 LC 组中，其相对丰度下降，同时 *Prevotella* 减少，*Neisseria* 则显著增多，提示微生态稳态受损。在种水平上，*Rothia mucilaginosa* 在长

新冠患者中呈高丰度。 α 多样性分析显示 LC 组痰液样本多样性显著下降，群落结构也存在显著分化。

为探讨长新冠是否伴随潜在致病微生物的异常变化，研究团队将宏转录组检测结果与国际病原数据库进行比对分析。在下呼吸道样本中，*Bacteroides* 和 *Stenotrophomonas* 的检出频率在 LC 组中明显下降；*Prevotella bivia* 及 *Segatella copri* 的丰度亦降低。上呼吸道样本中，*Hoylella*、*Staphylococcus* 与 *Gemella* 等菌属在两组间丰度存在差异，真菌属 *Malassezia* 与 *Yarrowia* 在 LC 组中检出率也显著降低。多数典型致病菌在 LC 患者中呈低丰度表达。此外，部分非致病菌在两组间亦存在统计学差异。

为进一步解析病毒组成在长新冠中的作用，研究团队聚焦于物种层级的病毒群落分析。结果显示，*Litunavirus* 属的 6 种噬菌体在 LC 组中检出率显著升高；此外，HSV-1 在 LC 组中也有检出。痰液样本中还观察到冠状病毒 229E 和 *Rothia* 噬菌体 *Spartoi* 的丰度升高；相对而言，*Cepunavirus* 属仅在 NLC 组中检测到。进一步的微生物网络分析揭示，这些噬菌体与多种细菌和真菌属存在显著相关性。

研究进一步对比了长新冠（LC）与非长新冠（NLC）患者呼吸道微生物在功能表达层面的差异。基于 MetaCyc 数据库的代谢通路注释分析显示，LC 组与 NLC 组在代谢潜能上

存在显著差异。在痰液样本中共识别出 26 条表达差异显著的代谢通路，而咽拭子样本中则发现 4 条差异通路。

本研究全面揭示了中老年长新冠患者呼吸道微生物群落的动态学特征，暗示微生态紊乱可能在疾病长期化过程中发挥潜在的生物学作用。未来研究可结合宏基因组与代谢组分析，构建病毒、细菌与真菌之间的多维互作图谱，厘清其在免疫调控失衡与持续性炎症反应中的具体功能。此外，开展覆盖感染初期、恢复期乃至长期随访的动态研究，将有助于明确微生物群变化与临床表现演进之间的因果联系。若能结合临床参数与多组学特征，筛选出具备预测与干预潜力的关键微生物因子，有望为长新冠治疗提供新的切入点和策略支持。

资料来源：<https://doi.org/10.34133/research.0720>



2.20 国家传染病医学中心团队开展多中心单臂研究揭示全口服短程方案显著改善耐泛耐药结核疗效

2025 年 7 月 8 日，国家传染病医学中心/上海感染与免疫科技创新中心/复旦大学感染与健康研究院张文宏团队在 *Clinical Infectious Diseases* 发表题为“A short, all-oral regimen

for pre-extensively drug-resistant tuberculosis: a multicenter open-label single-arm study”的研究论文。该研究公布了一种含贝达喹啉的口服短程治疗方案在中国难治性耐药结核（pre-XDR-TB）患者中的疗效及安全性数据，为喹诺酮耐药结核病的治疗带来了新的证据。

该研究是一项开放标签、多中心、单臂非随机临床试验，主要评价以贝达喹啉为核心的口服短程方案治疗 18~70 岁喹诺酮耐药的利福平耐药肺结核的有效性与安全性。所有入组患者初始均接受包含贝达喹啉、利奈唑胺、环丝氨酸、吡嗪酰胺和氯法齐明的五药联合治疗方案，随后通过全基因组测序方法（WGS）检测吡嗪酰胺药敏，并基于药敏结果指导治疗方案的个体化调整。对于吡嗪酰胺敏感的患者，停用氯法齐明并将总疗程缩短至 6 个月，吡嗪酰胺耐药患者则停用吡嗪酰胺并将疗程延长至 9 个月，未能获取吡嗪酰胺药敏结果的患者维持五药联合治疗并采用 9 个月的总疗程。本研究的主要疗效终点为校正的意向治疗分析（mITT）人群中获得良性结局的患者比例，随访期持续至治疗启动后 84 周（停药后至少 9 个月）。

该研究在我国超过 20 家结核病定点机构开展，自 2021 年 3 月 1 日至 2022 年 1 月 7 日期间，共入选 89 名 pre-XDR-TB 患者，最终有 80 例患者被纳入校正意向性治疗分析。研

究结果表明，在启动治疗后 84 周，校正意向治疗分析人群中 77.5% 的患者获得良性结局，其中吡嗪酰胺敏感、耐药和未获得药敏的亚组治疗成功率分别为 77.3%、76.9% 和 78.9%。在 18 例不良结局中，细菌学治疗失败占 4 例（5.0%）。在校正意向治疗分析人群中未观察到停药后复发病例。

该研究的安全性分析结果显示，有 59.1% 的患者至少经历过一次严重程度达 3 级或以上的不良事件，19.3% 的患者报告了至少一次严重不良事件（SAE）。QTc 间期延长是最常见的 3~5 级不良事件，研究期间共有 29 例患者出现至少一次的 QTc 间期延长，这可能与贝达喹啉、氟法齐明相关；其次分别为高尿酸血症（发生率为 22.7%）和肝功能损害（11.4%）。在随访期间，共有 4 例患者死亡，其中 1 例发生在治疗期，3 例发生在停药后随访期。

长久以来，因药物可及可支付问题，我国耐药结核病的治疗难以通过单一的短程方案解决问题，截至目前，氟喹诺酮耐药的 MDR-TB/RR-TB 可选用的短程方案只有 BPL 和 BDLC 两种 6 个月方案，条件是必须同时保障贝达喹啉联合普托马尼或德拉马尼两种新药中的一种，在我国医疗资源匮乏地区现阶段难以广泛应用这两种方案，多数患者只能选择 18 个月以上的长程方案。该研究为 pre-XDR-TB 的治疗提供了一种新的短程方案选择参考，尤其是在普瑞马尼和德拉马

尼等新型抗结核药物获取仍受限制的地区。对于临床实践，即便在吡嗪酰胺耐药检测不可及的情况下，贝达喹啉、利奈唑胺、环丝氨酸、氯法齐明、吡嗪酰胺为初始方案治疗 9 个月的方案如取得理想疗效（实现早期痰培养阴转和停药时空洞闭合）时尝试停药不失为一种有研究数据支持的决策。该研究为资源有限地区提供了切实可行的短程方案治疗选择，可进一步推动全口服短程方案在耐药结核治疗中的实际应用，通过改善 pre-XDR-TB 患者的治疗结局，为全球结核病防控策略的制定提供了新的科学依据。

资料来源：<https://doi.org/10.1093/cid/ciaf351>



2.21 中国学者发现艾滋 DNA 疫苗和痘苗载体疫苗序贯免疫安全有效，并可激发强 HIV 免疫应答

2025 年 7 月 2 日，中国疾病预防控制中心邵一鸣团队联合中国科学院大学徐静团队以及北京协和医院李太生团队在 *Signal Transduction and Targeted Therapy* 发表题为“Safety and immunogenicity of an HIV vaccine trial with DNA prime and

replicating vaccinia boost”的研究论文。该研究通过一项在中国开展、纳入 48 名健康成人的随机、双盲、安慰剂对照 I 期临床试验，系统评估了以 DNA 初免—复制型天坛痘苗病毒 (rTV) 加强的异源序贯免疫策略在 HIV 疫苗中的应用潜力，并从安全性、免疫原性及既往痘苗免疫史的影响等多维度提供了首个人体证据。

在 Ia 阶段，12 名健康成人分别接种高剂量 (n = 6) 和低剂量 (n = 6) 重组痘苗病毒天坛疫苗，以测试其安全剂量。在 Ib 期，36 名健康成人被分为 DNA 组 (n = 6)、DNA-L/rTV 组 (n = 12)、DNA-H/rTV 组 (n = 12) 和安慰剂组 (n = 6)。DNA 疫苗在第 0、4 和 8 周时肌肉注射，第 12 周时用分叉针头注射 rTV。研究结果表明，检测的所有疫苗均安全且耐受性良好；不良事件 (AE) 多为轻中度。最常见的不良反应为 rTV 接种部位的红疹和丘疹，以及 rTV 接种组腋窝肿大淋巴结。接种过天花疫苗的受试者皮损更小，愈合时间更短。DNA 启动-rTV 加强方案能够诱导抗 gp120 IgG 和多功能 CD4⁺ T 细胞。高剂量组和低剂量组的抗-hiv IgG 和 T 细胞应答无显著差异。此外，接种天花疫苗的受试者产生了更高的 T 细胞应答和抗 gp120 抗体。

这项首次人体试验证实，DNA 初免—复制型天坛痘苗加强策略安全可耐受，能诱导持久的 HIV 特异性抗体与多功能

CD4⁺T 细胞应答；既往痘苗免疫虽降低应答幅度，但仍可产生显著免疫激活。该结果为复制型痘苗载体在 HIV 疫苗研发中的应用提供了坚实依据，并支持其进入更大规模的临床评估阶段。

资料来源：<https://www.nature.com/articles/s41392-025-02259-y>



2.22 中国学者在新型痘病毒疫苗研发方面取得新进展

2025 年 7 月 1 日，中国医学科学院病原生物学研究所郭斐团队联合中国医学科学院医学实验动物研究所薛婧团队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 *NPJ Vaccines* 发表题为“A new attenuated and highly immunogenic orthopoxvirus vaccine protects against mpox in mice and macaques”的研究论文。该研究以中国曾用于天花根除的复制型痘苗病毒天坛株（VTT）为骨架，通过三重基因缺失策略构建了命名为 dBTF 的新型减毒痘苗病毒疫苗；在细胞、小鼠及食蟹猴模型中系统评估其安全性、免疫原性与保护效力，证明单剂 dBTF 即可对包括 MPXV IIb、Ia 与 Ib 进化支在内的各型猴痘病毒提供完全保护，为当前全球猴痘

疫苗短缺问题提供了潜在解决方案。

研究团队在我国天花疫苗株痘苗病毒天坛株的基础上对病毒复制相关核苷酸代谢限速酶及免疫调节基因进行改造,构建了新型减毒增效痘病毒疫苗 dBTF。该疫苗在原始疫苗株基础上进行了减毒,在正常小鼠、免疫缺陷鼠及食蟹猴等动物模型中均表现出较好的安全性;同时,该疫苗具备哺乳动物细胞复制能力,通过对疫苗株免疫调节基因的改造,使其在减毒的同时维持较高的免疫原性。动物模型中痘病毒的攻毒保护实验表明,单剂次低剂量(10^5 PFU)即可保护小鼠免于痘苗病毒及猴痘病毒 Clade II 毒株的感染发病,在食蟹猴模型中单剂次 2.5×10^5 PFU 低剂量即可保护猴痘病毒 Clade II 毒株的感染,且免疫后血清对猴痘病毒 Clade I 毒株具有较好的中和作用,表明疫苗株对痘苗病毒、猴痘病毒均具有较好的保护效果。

综上, dBTF 疫苗通过精准三重基因缺失,在保留 VTT 高免疫原性的同时实现了显著减毒,单剂即可在两种哺乳动物模型中提供针对多型猴痘病毒的完全保护,为应对当前及未来猴痘疫情提供了安全、高效、可快速扩产的新选择。

资料来源: <https://www.nature.com/articles/s41541-025-01193-y>



2.23 国内外学者合作鉴定中东呼吸综合征冠状病毒离子通道

2025年7月9日，中国科学院上海药物研究所高召兵团队联合美国麻省理工学院 Mei Hong 团队在 *Science Advances* 发表题为“*Ion channel structure and function of the MERS coronavirus E protein*”的研究论文。该研究揭示了 MERS-E 蛋白作为离子通道的结构基础和功能属性，为靶向病毒离子通道的抗冠状病毒药物研发提供了一定的理论指导。

研究团队结合核磁共振（NMR）、单通道电生理及单点突变等技术，解析了 MERS-E 蛋白的通道结构，揭示了相关功能属性。首先，研究人员纯化了全长的 MERS-E 蛋白，并通过单通道电生理检测技术证实了其阳离子通透性。通道属性分析揭示了 MERS-E 通道电导与 SARS1/2-E 存在显著区别。进一步的 NMR 结构解析显示，MERS-E 的五聚体结构展示了一个由疏水与极性残基共同稳定、具有两个孔道收缩部位的阳离子通道，其构象和功能调控机制与 SARS1/2-E 存在明显差异。MERS-E 跨膜区的高分辨结构表明，其 N 端的极性-芳香网络（N15A、F13V）以及 C 端的芳香网络（F33V）可能对通道调控起关键作用。针对这两部分调控网络的单点突变会显著降低 MERS-E 的通道活性，进一步验证了这些位

点的重要作用。

该研究揭示了 MERS-E 跨膜区芳香网络协同介导阳离子通透的作用机制。该机制提示，靶向这些芳香烃残基及保守的极性氨基酸残基开发小分子药物，可能有效抑制该致病通道的功能。MERS-E 与 SARS1/2-E 在结构和功能上的比较表明，虽然两者在整体折叠上相似，但在孔道特性与导通机制方面已演化出不同策略，反映出病毒通过不同方式破坏宿主离子稳态以增强毒力的能力。综上所述，该研究解析了 MERS-E 蛋白的通道属性及结构基础，为靶向 MERS-E 通道的抗病毒药物研发提供理论指导。

资料来源：<https://doi.org/10.1126/sciadv.adx1788>



2.24 中国学者发现原始 SARS-CoV-2 免疫印记的 B 细胞可进化产生泛沙贝病毒广谱中和活性

2025 年 7 月 4 日，中国科学院合肥物质科学研究院左腾/江力玮团队联合浙江大学医学院王海波团队在 *Cell Reports* 发表题为“A rare B cell clonotype imprinted by ancestral SARS-CoV-2 develops cross-sarbecovirus neutralization in immune recalls”的研究论文。该研究表明，原始株 SARS-CoV-2 免疫

印记的 B 细胞在 Omicron 系列变异株引起的免疫应答中，可进化产生针对当前所有 SARS-CoV-2 变异株甚至针对多种沙贝病毒的广谱中和活性。

研究团队对这两名疫苗接种者体内由 mRNA 疫苗诱导产生的记忆 B 细胞进行了持续追踪。该团队连续采集了两名疫苗接种者感染 BA.5 或 BF.7 后 3 个月（T2 时间点），6 个月（T3 时间点）和 9 个月（T4 时间点）的外周血样本。其中 1 号疫苗接种者（Donor 1）在 T4 时间点前 10 天经历第二次感染，当时的流行毒株为 EG.5.1；而 2 号疫苗接种者（Donor 1）在此期间没有出现新的感染情况。

该团队利用原始株刺突蛋白（WT spike）作为抗原“钓饵”对这些外周血样本进行了单个 B 细胞分选。发现 Donor 1 的抗原特异性 B 细胞的比例从 T1 到 T3 逐渐下降，然后在 T4 出现回升。意外的是，Donor 2 的变化趋势与 Donor 1 相同，也是先降后升。因此，该团队推测 Donor 2 在 T3 到 T4 之间可能经历了一次无症状感染。随后，该团队对这些抗原特异性 B 细胞进行了分选，然后将其重链和轻链可变区克隆到抗体表达载体。该团队最终共克隆得到 632 株单克隆抗体（包括此前发表的来自 T1 时间点的抗体）。通过对这些抗体进行功能和序列分析，该团队发现，与一次感染后（T1 至 T3 时间点）分离的抗体相比，二次感染后（T4 时间点）分离的

抗体明显具有更优异的广谱性与中和强度，并且累积了更多的体细胞高频突变。这些结果表明，原始 SARS-CoV-2 诱导产生的记忆 B 细胞能在后续 Omicron 引起的免疫应答中进入生发中心，进行新一轮的亲和力成熟，从而获得更高的广谱性与中和强度。

值得一提的是，T4 时间点的抗体中有 11 株抗体表现出对所有新冠变异株（从 WT 到 KP.3）的强效中和活性，其中 5 株抗体属于常见的 IGHV3-53/3-66 公共抗体家族，而其余 6 株抗体则都属于一个罕见的 IGHV3-74 基因编码的克隆型。另外，部分 IGHV3-74 抗体能够交叉中和其他沙贝病毒，而其中广谱性最好的抗体为 KXD355，能够中和 SARS-CoV-1、Pangolin-GD、Pangolin-GX、RaTG13-T372A、WIV16 和 Khosta-2。为揭示 KXD355 发挥广谱中和活性的分子机制，该团队利用冷冻电镜解析了 KXD355 与 SARS-CoV-2 WT spike 三聚体复合物的结构，发现 KXD355 识别一个由 F342、N343、T345、R346、L368、S371、F374、W436、N439、N440、L441、K444、V445、G446、P499 和 T500 等氨基酸残基组成的全新表位。该表位与先前报道的 RBD-3 和 RBD-5 表位存在部分重叠。通过结合这个表位，IGHV3-74 抗体可以阻断刺突蛋白的受体结合结构域（RBD）与 SARS-CoV-2 受体血管紧张素转化酶 2（ACE2）的结合。结构分析表明，KXD355

主要通过一个较长的 CDRH3（19 个氨基酸）与其表位相互作用，而其中的相互作用类型主要是疏水相互作用与范德华力，因此 KXD355 对其表位的变异具有高度耐受性。

综上，该研究提出可以利用原始 SARS-CoV-2 的免疫印记开发针对所有 SARS-CoV-2 变异株甚至针对其他沙贝病毒的广谱疫苗。此外，该团队还指出识别新型表位的超广谱中和抗体 KXD355 是应对 SARS-CoV-2 新型变异株和其他沙贝病毒的潜在药物。

资料来源：<https://doi.org/10.1016/j.celrep.2025.115964>



2.25 美国学者发现俄亥俄州白尾鹿中 SARS-CoV-2 Alpha 变体持续存在

2025 年 7 月，美国俄亥俄州立大学 Andrew S. Bowman 团队在 *Emerging Infectious Diseases* 发表题为“Persistence of SARS-CoV-2 Alpha variant in white-tailed deer, Ohio, USA”的研究论文，发现 Alpha 变体在俄亥俄州白尾鹿中的持续存在，并强调有必要持续监测白尾鹿是否会成为已在人类中消失的

SARS-CoV-2 变体的宿主。

2023 年 1 月至 3 月，研究团队在美国俄亥俄州东北部对野鹿进行采样，通过 Pangolin 谱系工具从 36 个序列中识别出 6 种 SARS-CoV-2 谱系，包括 B.1.1.7 谱系（Alpha 变体）以及 BQ.1.1、BQ.1.1.63、BQ.1.1.67、BQ.1.23 和 XBB.1.5.35 谱系（Omicron 变体）。

该研究发现，Alpha 变体通过单次人传鹿传播事件引入，于 2023 年 1 月在 5 只白尾鹿中被发现，而俄亥俄州人类中最后一次发现 Alpha 变体是在 2021 年 8 月，两者间隔超过 1 年。2022 年底在宾夕法尼亚州也发现了其他的 B.1.1.7 鹿传播集群，以及宾夕法尼亚州邻近县的白尾鹿中有一种基因相似的 B.1.1.7 谱系病毒，与研究人员发现的俄亥俄州鹿传播集群聚类，表明存在鹿间传播，这凸显了跨州协调监测的重要性。

这些数据共同证明，白尾鹿有能力在该病毒在人类中消失后维持 Alpha 变体的传播，时间甚至比先前在纽约州白尾鹿和研究人员先前的研究中报告的更长。SARS-CoV-2 谱系在人类中不再流行，但在鹿中持续存在，且其进化速度加快并积累逃避免疫力的突变，这表明有必要进一步监测 SARS-CoV-2 在鹿中的持续存在和进化，SARS-CoV-2 的进化也为研究病原体在野生动物宿主中的出现和早期适应提供了难

得的机会。

资料来源:

https://wwwnc.cdc.gov/eid/article/31/7/24-1922_article?sessionid=2021903982



2.26 中国学者揭示冠状病毒逃逸免疫新机制

2025年7月6日,中国香港城市大学何明亮/潘明玉团队与香港浸会大学蔡宗伟团队在 *Advanced Science* 发表题为“PIM1 attenuates innate immunity to foster coronavirus replication through ubiquitin ligase β -TrCP-mediated IFNAR1 degradation”的研究论文。该研究揭示了原癌蛋白 PIM1 激酶在人类 β 冠状病毒(如 HCoV-OC43)感染中通过调控干扰素受体 IFNAR1 的降解,进而抑制宿主先天免疫反应的新机制。

研究团队发现, β 冠状病毒(HCoV-OC43 和 SARS-CoV-2)感染可显著上调宿主细胞中 PIM1 激酶的表达。病毒双链 RNA 复制中间体(如 poly I:C)及特定病毒蛋白(如 SARS-CoV-2 的非结构蛋白 nsp1、nsp5 等)是 PIM1 表达的主要诱导因素。值得注意的是, PIM1 的激活具有特异性,其表达增

幅显著高于同家族成员 PIM2 和 PIM3。

通过基因敲低和过表达实验，研究证实 PIM1 以激酶依赖性方式促进 HCoV-OC43 的复制。PIM1 激酶活性缺失突变体(K67M)无法增强病毒复制，而泛 PIM 抑制剂(CX-6528、SGI-1776、AZD-1208)和特异性 PIM1 抑制剂(PIM1 inhibitor 2) 均能有效抑制病毒复制。此外，PIM1 过表达同样促进了另一种 β 冠状病毒 HCoV-229E 的复制，表明该机制具有广谱性。此外，PIM1 特异性降低 IFNAR1 蛋白水平（不影响 IFNAR2），进而抑制 ISRE 和 IFN- β 启动子活性，减少 STAT1/2 磷酸化，显著削弱宿主先天免疫。

该研究系统阐明了 PIM1- β -TrCP1-IFNAR1 轴在冠状病毒免疫逃逸中的核心作用，不仅为理解病毒与宿主互作提供了新视角，也为开发靶向宿主因子的广谱抗病毒策略奠定了理论基础。

资料来源：<https://doi.org/10.1002/advs.202503487>



2.27 中国学者提出对抗超级细菌新方法

2025年7月15日，浙江大学医学院附属第二医院王本/徐峰团队在 *Nature Biotechnology* 发表题为“Inducing bacterial calcification for systematic treatment and immunomodulation against methicillin-resistant *Staphylococcus aureus*”的研究论文。该研究提出了一种开创性的替代疗法，用于治疗耐甲氧西林金黄色葡萄球菌（MRSA）引起的慢性感染。该方法不同于抗生素，而是依赖于高选择性的抗体-多聚唾液酸偶联物（APC），其能够将 MRSA 包裹在一层钙壳中，从而破坏其活性，同时增强宿主的免疫反应。

研究团队提出了一种杀死耐药菌的新思路——将钙离子吸引到细菌细胞壁上，从而通过钙矿物质沉积来清除金黄色葡萄球菌，以治疗 MRSA 慢性感染。研究团队将靶向金黄色葡萄球菌细胞壁磷壁酸的单克隆抗体的抗原结合片段与多聚唾液酸偶联，从而形成抗体-多聚唾液酸偶联物（APC），其能够有效靶向 MRSA，并诱导钙离子在其表面聚集，诱导 MRSA 的钙化。这一过程阻碍了 MRSA 的能量代谢以及多种重要的代谢途径，从而导致其死亡。

研究团队还发现，细菌钙化会导致体内巨噬细胞和单核细胞中钙防卫蛋白、钙结合蛋白 S100A8/S100A9 的表达增加，

并能刺激巨噬细胞向炎症状态激活，从而作为一种免疫调节剂促进细菌的清除。接下来，研究团队验证了 APC 的体内治疗效果，结果显示，APC 的系统性给药，对 MRSA 引起的小鼠慢性肺部感染和慢性骨髓炎的治疗中，显示出高效性和安全性。

总的来说，该研究提出了一种通过诱导细菌钙化来治疗 MRSA 感染的新方法，这种方法不仅能够直接杀死细菌，还能激活宿主的免疫系统，增强抗感染能力。该研究揭示了 APC 的抗菌机制和免疫调节作用，并验证了其在治疗慢性肺炎和慢性骨髓炎中的有效性。

资料来源：<https://www.nature.com/articles/s41587-025-02736-3>



2.28 中国学者提出交互敏感性驱动的耐药菌防治新方案

2025 年 7 月 22 日，扬州大学刘源团队在 *Cell Reports* 发表题为“Lon dysfunction-mediated collateral sensitivity drives effective antibiotic combination therapies against tetracycline-resistant pathogens”的研究论文，揭示了在替加环素耐药菌株

中伴随出现的 Lon 蛋白酶功能缺陷可通过破坏膜稳态，使耐药菌对现有抗菌药物如呋喃妥因高度敏感并快速死亡，并提出了一种基于交互敏感性的替加环素耐药菌防治新策略。

该研究发现通过实验室传代进化获得的替加环素耐药大肠杆菌和沙门菌对氨基糖苷类抗生素和呋喃妥因（一种呋喃类抗菌药物）表现出很强的交互敏感性。通过全基因组测序及 SNP 分析，他们发现实验室进化的对替加环素耐药并对呋喃妥因产生交互敏感性的大肠杆菌和沙门菌均含有 lon 基因突变。通过构建 lon 基因缺失和回补株并测定其对呋喃妥因的最小抑菌浓度（MIC）变化，发现 lon 基因缺失的大肠杆菌和沙门菌对呋喃妥因的敏感性分别上升了 4 倍和 32 倍，而缺失菌在 lon 基因回补后对呋喃妥因的敏感性恢复到原来水平，这表明 Lon 功能缺陷是介导替加环素耐药菌对呋喃妥因交互敏感性的关键诱因。

Lon 是一种 ATP 依赖的蛋白酶，参与错误折叠蛋白的降解，已知靶标包括多药耐药外排泵调控因子 RamA、MarA 及细胞分裂抑制蛋白 SulA 等。通过进一步构建 sulA 基因缺失株，发现其对呋喃妥因敏感性显著下调，表明 Lon 缺陷导致的 SulA 的上调在耐药菌交互敏感性表型中发挥了重要作用。进一步研究揭示了 sulA 基因对下游脂多糖（LPS）合成及转运相关基因表达量的调控作用。基于此，研究表明在替加环

素耐药菌中,ATP 依赖的 Lon 蛋白酶的功能缺陷导致 SOS 反应中细胞分裂抑制剂 SulA 的过表达以及细菌 LPS 的合成和转运的增加,进而导致替加环素耐药菌在呋喃妥因作用下膜稳态的破坏以及细菌的死亡。

为了进一步评价研究发现的临床相关性,研究团队从 NCBI 数据库中下载了 206062 个临床大肠杆菌和 7509 个临床沙门菌的基因组。通过聚类分析发现,临床大肠杆菌和沙门菌的 lon 基因突变频率分别为 54.22%和 43.57%,表明 lon 基因突变在各种临床致病性大肠杆菌和沙门菌中高度存在。这也进一步暗示, Lon 蛋白酶功能缺陷介导的替加环素耐药菌对呋喃妥因的交互敏感性具有重要的临床价值。通过构建多种耐药菌动物感染模型,发现基于交互敏感性的替加环素和呋喃妥因的联合疗法不仅可以有效治疗动物模型中由替加环素耐药菌引起的感染,而且可以显著延缓替加环素耐药性的进化。更为重要的是,研究人员发现携带 *tet(X4)* 的替加环素耐药菌对呋喃妥因也表现出较强的交互敏感性。在动物皮肤伤口感染模型中,替加环素和呋喃妥因的联合治疗能够有效清除感染部位的 *tet(X4)* 阳性耐药菌。

综上,该研究提出并验证了一种基于交互敏感性的替加环素-呋喃妥因联合方案,为日益严峻的替加环素耐药菌感染提供了可直接转化的治疗新策略;同时,阐明了 Lon 功能缺

陷通过破坏膜稳态触发交互敏感的核心机制。该组合疗法不仅能高效清除多重耐药病原体，还可显著延缓耐药演化。这些发现提示，系统解析耐药菌的交互敏感网络，将深化我们对耐药菌形成机制的认识，并为靶向耐药菌的新型抗菌药物研发提供科学依据。

资料来源：<https://doi.org/10.1016/j.celrep.2025.115987>



2.29 国内外学者合作阐明基于纳米抗体的尼帕病毒治疗策略可限制病毒逃逸

2025年7月8日，澳大利亚昆士兰大学 Daniel Watterson 团队联合智利南方大学 Alejandro Rojas-Fernandez 团队以及中国科学技术大学 Sandra Chiu 团队在 *Nature Structural & Molecular Biology* 发表了题为“A nanobody-based therapeutic targeting Nipah virus limits viral escape”的研究论文。研究人员成功开发出针对尼帕病毒的 D590 纳米抗体及其衍生双特异性抗体 D590-m102.4，通过靶向病毒融合蛋白（F 蛋白）的独特表位，显著提高了抗病毒效果，并有效抑制了病毒逃逸，

为应对尼帕病毒感染提供了新的希望。

研究团队从免疫羊驼中筛选出纳米抗体 DS90，能高亲和力和力结合尼帕病毒和亨德拉病毒的融合蛋白 F，并展示出极强的中和活性（IC₅₀低至皮摩尔级）。冷冻电镜解析显示 DS90 结合于 F 蛋白三聚体的一个独特、保守且无糖基化的四聚体表位，跨越两个亚基，并干扰病毒融合机制。研究人员将 DS90 与临床候选抗 RBP 抗体 m102.4 融合，构建出具双重靶向能力的单分子双特异性抗体 DS90-m102.4。该抗体可同时结合 F 与 RBP，展现出比任一单抗更强的中和效果，尤其在对病毒变异株如 NiV-B04 的中和效力显著增强，并具备较强的体内稳定性与功能完整性。

在体外病毒传代实验中，单独使用 DS90 或 m102.4 均可诱导病毒产生逃逸突变。但双特异性抗体 DS90-m102.4 则成功限制了逃逸突变的出现，能够持续中和具关键突变的病毒株。在尼帕病毒仓鼠感染模型中，DS90-m102.4 作为预防性抗体提供 100% 生存保护，治疗性使用亦可延长存活并提供 50% 保护率，优于目前单抗 m102.4 和 5B3。

这项研究不仅展示了纳米抗体在抗病毒治疗中的潜力，也为应对其他高变异性病毒（如 SARS-CoV-2）提供了新的思路。DS90 及其双特异性抗体的成功开发，标志着尼帕病毒治疗研究的重要突破，其跨中和能力和抗逃逸特性为应对全

球性病毒威胁提供了强有力的工具。然而，研究团队也指出，D590 的临床应用仍需进一步验证，包括大规模动物实验和人体临床试验。此外，研究中提到的低温电子显微镜和 ADCC 实验技术，为未来抗病毒药物的结构设计和功能评估提供了宝贵经验。

资料来源：<https://www.nature.com/articles/s41594-025-01598-2>



2.30 中国学者发现首个 EBV 感染上皮细胞的宿主决定性受体 DSC2

2025 年 7 月 25 日，中山大学肿瘤防治中心曾木圣/孙聪团队联合中山大学医学院张华团队在 *Nature Microbiology* 发表题为“Desmocollin 2 is a dominant entry receptor for Epstein–Barr virus infection of epithelial cells”的研究论文。该研究首次发现桥粒芯胶黏蛋白 2 (desmocollin 2, DSC2) 可以介导 EBV 感染非人源细胞系，为后续构建感染 EBV 动物模型提供了重要理论基础和关键靶点。

研究团队首先在仓鼠上皮细胞 CHO-K1 中共表达既往发现的人 NMHC-IIA、NRP1 和 EphA2 等上皮细胞 EBV 受体，

然而,无论是单一转染还是协同转染均无法介导 EBV 感染,表明已知受体并不决定 EBV 的上皮细胞感染宿主,介导宿主限制性的 EBV 上皮细胞受体仍有待挖掘。

为筛选介导 EBV 入侵上皮细胞的关键宿主因子,研究团队运用人类全基因组 CRISPR 敲除文库和 siRNA 文库在 EBV 易感上皮细胞系 HEK293 中筛选促病毒感染的宿主因子,发现 DSC2 是 EBV 感染上皮细胞的潜在宿主因子。在鼻咽和胃上皮细胞系中敲除 DSC2 后,EBV 感染率显著降低;而回补 DSC2 表达后,感染能力得以恢复。更为重要的是,在不同仓鼠细胞系中表达人 DSC2,均可使其获得对 EBV 的易感性。通过免疫共沉淀 (Co-IP) 和表面等离子共振技术 (SPR) 实验发现 DSC2 通过其胞外域 (尤其是 preEC-EC2 区域) 直接结合 EBV 糖蛋白 gH/gL。

研究团队进一步利用 AlphaFold3 模型预测了 DSC2-EBV gH/gL 互作位点,突变上述互作位点氨基酸显著抑制二者互作和 EBV 感染。值得注意的是,他们还发现在 EPHA2 敲除的上皮细胞中,DSC2 可显著恢复 EBV 感染与融合能力。

综上,这项研究首次发现了 EB 病毒感染上皮细胞的宿主决定性受体 DSC2,揭示了 DSC2 作为重要上游受体协同 EphA2 完成 EB 病毒上皮细胞感染的机制,同时建立了仓鼠 EB 病毒易感细胞系 CHO-DSC2 等一系列鼠源易感细胞株,

为后续高效 EB 病毒上皮细胞感染动物模型及相应的感染后上皮细胞恶性肿瘤模型的建立奠定了重要基础。

资料来源：<https://www.nature.com/articles/s41564-025-02067-8>



2.31 中国学者揭示人 P[28]型轮状病毒糖受体结合特征及机制

2025 年 7 月 21 日，中国科学院大连化学物理研究所闫竞宇/梁鑫淼团队联合中国疾病预防控制中心病毒病预防控制所李丹地团队在 *PLoS Pathogens* 发表题为“Specific binding of human P[28] rotavirus VP8* protein to blood group ABH antigens on type 1 chains”的研究论文。该研究利用自主构建的糖芯片体系，系统揭示了感染人类的 P[28]型轮状病毒结合糖受体的结构特征及其相互作用机制，为理解这类特殊轮状病毒的感染机制提供了新的科学依据。

A 组轮状病毒（Rotavirus, RV）是引起婴幼儿急性胃肠炎的主要病原体。轮状病毒可通过病毒表面的结构蛋白 VP8* 识别宿主细胞表面的组织血型抗原（HBGAs）等糖分子作为受体，进而感染宿主细胞。近期有研究报道发现，一株 P[28]

型毒株与蝙蝠轮状病毒具有相关性，被认为可能是蝙蝠与人轮状病毒重配的产物。

研究团队在前期所构建的寡糖样品库及糖芯片体系的研究基础上，构建了涵盖 50 余种已报道的轮状病毒糖受体类型的荧光定量糖芯片，通过该芯片体系筛选发现了人 P[28] 型轮状病毒 VP8* 结合 1 型主链结构的 A、B 和 H(O) 组织血型抗原。研究团队利用生物膜干涉、分子动力学模拟、X-射线晶体衍射等研究方法，揭示了 P[28]-VP8* 与糖受体的结合方式，即除了 1 型主链还原端的葡萄糖 (Glc(1)) 外，其他单糖残基半乳糖 (Gal(2))、N-乙酰葡萄糖胺 (GlcNAc(3))、半乳糖 (Gal(4)) 和岩藻糖 (Fuc(5)) 均参与了相互作用，其在 P[28]-VP8* 上的结合位点和结合模式与广泛流行的 P[6]/P[4] 型轮状病毒相似。

在此基础上，研究团队深入比较了 P[28] 型毒株和其他流行株表面结构蛋白 VP8* 序列和结合位点的差异性，为深入理解轮状病毒结合的糖受体结构特征及轮状病毒的防控策略提供了重要理论依据。

资料来源：<https://doi.org/10.1371/journal.ppat.1013298>



2.32 美国学者揭示登革病毒包膜二聚体表位样抗体的保护作用

2025年7月23日，美国国立卫生研究院过敏和传染病研究所 Leah C. Katzelnick 团队在 *Science Translational Medicine* 发表题为“Protective envelope dimer epitope-like antibodies are elicited against dengue virus in children after infection and vaccination”的研究论文。该研究基于菲律宾地区的一项针对 9~14 岁儿童的长期随访队列，系统评估了靶向登革病毒 (DENV) 包膜二聚体表位 (EDE) 的抗体在感染与疫苗接种后的诱导特征及其与疾病保护的关系，为理解交叉保护机制及下一代疫苗/治疗策略提供了关键证据。

研究团队于 2017 年宿务 Balamban 与 Bogo 两市共招募 2996 名 9~14 岁儿童，1782 人接受单剂 Dengvaxia，1214 人未接种；17~28 个月后采集随访血样。研究人员共纳入 252 名符合二次暴露免疫基线的儿童（88 名未接种，164 名已接种），其中 43 例在随访期间出现症状性登革。通过阻断结合实验，研究人员发现 EDE 样抗体在二次免疫个体中普遍存在（82~90%），而在初次感染者中罕见（4~12%）。这些抗体与对成熟 DENV1~4 病毒颗粒的广泛中和能力相关，后者比实验室适应的部分未成熟病毒更能代表流行毒株。值得注

意的是，EDE 样抗体滴度随中和广度的增加而升高，提示其参与交叉血清型免疫。

自然感染和疫苗接种均可提升 EDE 样抗体、中和抗体及结合抗体水平。在检测到疫苗复制（通过黄热病 NS1 抗体确认）的接种儿童中，EDE 样抗体滴度更高，但基线中和抗体可能轻微削弱疫苗免疫原性。这表明既存免疫可能限制疫苗效果，同时也凸显了靶向 EDE 的疫苗克服这一障碍的潜力。临床上，高 EDE 样抗体滴度与症状性登革热、警示症状登革热及住院风险降低相关。中介分析显示，EDE 样抗体在统计学上解释了中和抗体与结合抗体 42~75% 的保护效应。例如，DENV2 特异性中和直接针对 DENV2 疾病提供保护，而 EDE 样抗体介导了对 DENV3 的防护，证实其交叉反应能力。

这些发现重新定义了我们对登革免疫的理解，将 EDE 样抗体定位为保护性免疫的核心介质，其与疾病严重程度负相关且能解释广泛中和活性的特性，支持其作为疫苗研发中的保护相关性标志。

资料来源：<https://doi.org/10.1126/scitranslmed.adq0571>



2.33 中国学者发现美国奶牛因“偷奶”导致 H5N1 流感大暴发

2025 年 7 月 1 日，中国农业科学院哈尔滨兽医研究所陈化兰团队在 *National Science Review* 发表题为“H5N1 virus invades the mammary glands of dairy cattle through ‘mouth-to-teat’ transmission”的研究论文。该研究通过系统的动物实验与病毒学分析，首次阐明了高致病性 H5N1 禽流感病毒如何突破呼吸道屏障、经“口—乳头”途径感染奶牛乳腺，并验证了针对性疫苗在牛群中的完全保护效力，为阻断该病毒在乳业的持续暴发提供了关键科学依据。

研究首先选用两株中国近期分离的 2.3.4.4b 分支 H5N1 病毒——TS/23（源于苔原天鹅）与 DK/24（源于家鸭），并以美国首例奶牛分离株 DC/24 为参照，在 ABSL-3 条件下开展奶牛攻毒实验。通过高剂量（ 10^6 EID₅₀）经鼻滴鼻后，两株欧亚禽源病毒均能在鼻腔、软腭、扁桃体、气管及肺部高效复制，但连续 14 天在乳汁及乳腺组织中均未检出病毒，提示经呼吸道-血行播散至乳腺的可能性极低。将低至 10^2 EID₅₀ 的病毒经乳头管注入乳腺后，病毒可在接种腺叶内迅速增殖，峰值滴度达 $10^{7.5}$ EID₅₀/g，并持续向乳汁排毒 9 天；然而，邻近腺叶始终呈阴性，表明病毒缺乏相邻乳腺间的横向迁移能力。

通过凝集素染色发现，奶牛软腭、舌根、扁桃体、舌下腺、下颌腺、肺泡、乳头及乳腺上皮同时表达禽型 ($\alpha 2,3\text{-SA}$) 和人型 ($\alpha 2,6\text{-SA}$) 唾液酸受体；而鼻甲、喉、气管、腮腺则主要表达禽型受体。该受体谱解释了为何经口摄入病毒后可高效附着口腔黏膜，却难以通过呼吸道扩散至乳腺；亦提示乳腺一旦暴露于病毒，即刻具备高感染易感性。

此外，研究团队利用犊牛自吮、互吮行为，模拟牧场“偷奶”场景。经口感染犊牛在口腔持续排毒，最高滴度 10^4 EID₅₀/mL；犊牛频繁吮吸实验泌乳牛乳头，4 天后乳汁即呈病毒阳性；乳腺组织病毒滴度达 10^5 EID₅₀/g，且局限于被吮乳区。该模型首次证实，H5N1 病毒可经“口—乳头”途径完成跨牛传播，为田间疫情溯源提供了直接证据。

研究团队以 2.3.4.4b 分支 HA 基因为靶标，开发了两款候选疫苗，即传统油乳剂灭活疫苗和 HA-DNA 质粒疫苗。两剂免疫（间隔 3 周）后，灭活疫苗组血清与乳汁中的中和抗体迅速升高，滴度与活病毒高剂量攻毒对照相当；DNA 疫苗组抗体水平略低，但二次免疫后显著增强；交叉中和实验表明，疫苗诱导抗体对 TS/23、DC/24 及疫苗株均具有广谱中和活性。攻毒实验采用“鼻+乳腺”双途径高剂量挑战，未免疫对照牛出现发热、乳汁变黄、组织病毒载量高；两组疫苗牛在所有采样点（鼻拭子、口腔拭子、乳汁、乳腺及呼吸道组

织)均未检出病毒,乳腺组织无病理损伤,实现完全保护。

该研究以严谨的实验设计、全面的病毒学证据和可转化的疫苗数据,首次阐明 H5N1 病毒侵入奶牛乳腺的“口—乳头”传播机制,并验证了针对性疫苗的完全保护效力,为全球乳业应对 H5N1 疫情提供了关键科学支撑与可操作的防控策略。

资料来源: <https://doi.org/10.1093/nsr/nwaf262>



2.34 瑞典学者揭示病毒特异性及微环境信号调控 CD8⁺ T 细胞毒性的组织特异性

2025 年 7 月 18 日,瑞典卡罗林斯卡学院 Marcus Buggert 团队在 *Science Immunology* 发表题为“Tissue origin and virus specificity shape human CD8⁺ T cell cytotoxicity”的研究论文,通过人类器官捐献者队列,系统解析了记忆性 CD8⁺ T 细胞在不同组织中的毒性特征。

研究团队依托瑞典卡罗林斯卡学院建立的 IHOPE(25 例器官捐献者)及 TONCIM(21 例扁桃体切除患者)两大队列,

系统采集血液、脾脏、肝脏、肺、肠道、淋巴结、扁桃体、皮肤等十余种配对组织，通过机械-酶消化法分离记忆性 CD8⁺ T 细胞 (mCD8⁺ T)。研究人员综合运用流式细胞术、单细胞转录组、HLA-I 四聚体染色、功能杀伤实验及 CRISPR-Cas9 基因敲除技术，定量 7 种细胞毒性分子 (GzmA/B/H/K/M、穿孔素、颗粒溶素) 并追踪 CMV、EBV、流感、SARS-CoV-2 病毒特异性 T 细胞；进一步利用体外扁桃体模型，比较 IL-15 与 TGF- β 单独或联合处理对细胞毒性及组织驻留标记 CD103 的影响，并以 P815 细胞系进行 4 小时重定向杀伤实验验证功能贡献。

研究发现，外周血 T_{EMRA} 亚群表达最高水平的 GzmB 和穿孔素，而真正组织驻留记忆细胞 (CD69⁺CD103⁺ T_{RM}) 在大多数器官呈“低杀伤-高警戒”表型；扁桃体 T_{RM} 例外，高表达 GzmA、GzmK、GzmM。病毒特异性分析显示，CMV/EBV 持续感染特异性 T 细胞无论在血液或组织均维持高细胞毒性，而流感/SARS-CoV-2 急性感染特异性细胞毒性较低。功能实验表明，IL-15 显著提升 GzmB 和穿孔素表达并增强杀伤，TGF- β 则抑制杀伤分子但促进 CD103；二者共处理时 IL-15 部分抵消 TGF- β 抑制效应。CRISPR-Cas9 敲除实验证实，穿孔素或 GzmB 单一缺失即可大幅降低细胞毒性，其余颗粒酶缺失无显著影响，提示“穿孔素+GzmB”为人类 mCD8⁺ T 细

胞核心杀伤轴。

该研究阐明了人类记忆性 CD8⁺ T 细胞的毒性功能受到组织定位、抗原暴露史和细胞因子网络的精密调控，为优化疫苗设计及靶向组织驻留免疫的治疗策略提供了理论依据。

资料来源：<https://doi.org/10.1126/sciimmunol.adq4881>



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