



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 5 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.....	34
1.1 国家疾控局发布 2025 年 4 月全国法定传染病疫情概况.....	34
1.2 中疾控发布 4 月《全国新型冠状病毒感染疫情情况》.....	2
1.3 国家疾控局印发《2025 年全国寄生虫病防治技能竞赛实施方案》和《2025 年全国地方病防治技能竞赛实施方案》通知.....	4
1.4 首个国产九价 HPV 疫苗获批上市.....	5
1.5 世界卫生大会审议通过《大流行协定》.....	6
1.6 WHO 发布《2025 世界卫生统计报告》.....	7
1.7 WHO 发布首份呼吸道合胞病毒免疫指南.....	8
1.8 新冠疫苗 Nuvaxovid 获美国 FDA 批准上市.....	9
1.9 美国 FDA 发布 2025-2026 年 COVID-19 疫苗配方建议.....	109
1.10 EID 报道一例因接受尸源性人生长激素治疗而引发医源性克雅病的病例.....	10
1.11 《靶向二代测序在感染性疾病诊疗中的规范化应用专家共识 2025》发布.....	1244
1.12 《脓毒症相关炎症标志物急诊应用专家共识》发布.....	12
1.13 第 22 届国际人类与动物真菌学会学术会议在巴西伊瓜苏成功举办.....	1413
1.14 第三届感染病学术周暨国家传染病医学中心(上海)重大传染病关键科学问题与合作研讨会顺利召开.....	15
1.15 “感染重症实训-FCCS 基础重症支持课程”锻造感染重症救治硬核技能.....	16
1.16 “探索艾滋病功能性治愈和防控新技术”专题会议在上海顺利召开.....	17
2 文献速递.....	19
2.1 Nature 研究综述鼻用疫苗用于预防呼吸道感染的潜力、开发策略及挑战.....	19
2.2 Nature 研究提出通过蚊媒控制疟疾传播的新策略.....	22
2.3 Nature 研究通过基因组学分析揭示猴痘病毒在西非地区的传播动态.....	23
2.4 中国学者表明多次感染奥密克戎对当前新冠流行株具有保护作用.....	25
2.5 美国学者揭示新冠黏膜疫苗能引发强大免疫反应.....	28
2.6 美国学者发现新冠病毒诱导中性粒细胞脱颗粒及分化为髓源性抑制细胞	

加剧新冠重症化.....	30
2.7 美国学者开展 SARS-CoV-2 感染中固有免疫原性对类型特异性反应的作用研究.....	32
2.8 德国学者发现烟酰胺能加速新冠患者的康复.....	34
2.9 Science 研究提出流感病毒 RNA 聚合酶组装分子机制.....	36
2.10 Science 研究利用蝙蝠类器官模型揭示人畜共患病病毒传播机制.....	38
2.11 中国学者基于全基因组碱基编辑筛选发现 Paxilin δ 在流感病毒感染复制中的关键功能.....	40
2.12 中国学者阐明宿主因子 hnRNPM 调控甲型流感病毒复制的物种特异性机制.....	43
2.13 中国学者揭示调控 HIV-1 潜伏的新机制.....	44
2.14 英国学者表明 HIV-1 MA 基质层结构成熟并非病毒感染所必需.....	47
2.15 国家传染病医学中心团队揭示无症状结核病的流行特征、病程转归及治疗现状.....	49
2.16 国家传染病医学中心团队开展超短程结核预防治疗方案的有效性及其安全性评估试验.....	51
2.17 华山感染团队发现耳念珠菌环境适应新机制.....	53
2.18 美国学者表明轮状病毒、诺如病毒和隐孢子虫属是腹泻死亡的主要原因.....	55
2.19 韩国学者发现接种带状疱疹疫苗能大幅降低心血管疾病风险.....	58
2.20 美国学者综述痘病毒结构生物学在疫苗设计中的应用.....	60
2.21 美国学者利用疱疹病毒来激活 T 细胞进行免疫治疗.....	62
2.22 美国学者发现卡介苗通过造血重编程增强抗肿瘤免疫.....	64
2.23 英国学者开展索非布韦-达卡他韦与索非布韦-维帕他韦治疗丙型肝炎的疗效对比试验.....	66
2.24 德国学者探究黄热疫苗接种诱导的免疫细胞激活与早期抗体反应的联系.....	69
2.25 中国学者阐明新型布尼亚病毒感染通过铁死亡诱导肝损伤的新机制..	70
2.26 中国学者在疟疾防治领域取得新进展.....	72
2.27 国内外学者合作揭示 Hdac1 在慢性病毒感染中具有双重调节功能.....	75
2.28 中国学者阐明西方马脑炎病毒识别宿主分子机制.....	77
2.29 美国学者发现寨卡病毒通过自噬介导的细胞表面因子下调促进持续感	

1 要闻速递

1.1 国家疾控局发布 2025 年 4 月全国法定传染病疫情概况

2025 年 5 月 22 日，国家疾病预防控制局发布 4 月全国法定传染病疫情概况。2025 年 4 月 1 日至 4 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 866477 例，死亡 2139 人。

甲类传染病无发病、死亡病例报告。乙类传染病共报告发病 457090 例，死亡 2138 人。传染性非典型肺炎、脊髓灰质炎、人感染高致病性禽流感、流行性乙型脑炎、白喉和人感染 H7N9 禽流感无发病、死亡报告。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 94.4%。同期，丙类传染病共报告发病 409387 例，死亡 1 人。报告发病数居前 3 位的病种依次为其他感染性腹泻病、流行性感 冒和手足口病，占丙类传染病报告病例总数的 97.2%。

资料来源：

https://www.ndcpa.gov.cn/jbkzzx/yqxxxw/common/content/content_1925799830343815168.html

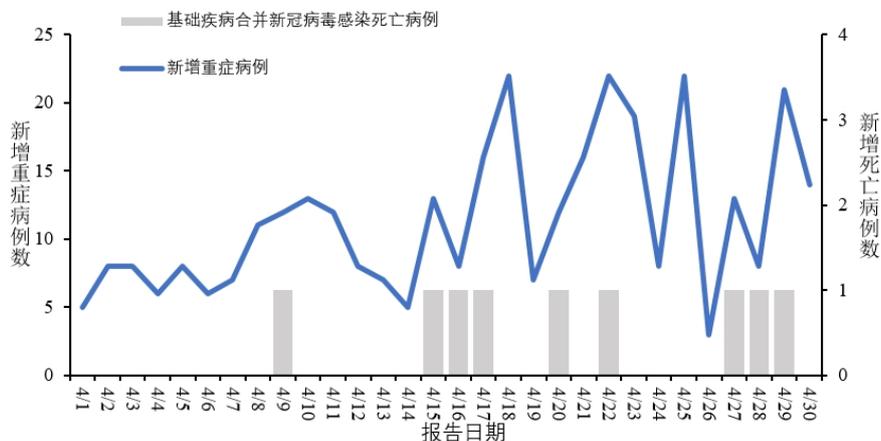


1.2 中疾控发布 4 月《全国新型冠状病毒感染疫情情况》

2025 年 5 月 23 日，中国疾病预防控制中心发布 4 月《全国新型冠状病毒感染疫情情况》。

一、全国新冠病毒感染病例报告情况

2025 年 4 月 1 日-4 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 168507 例，其中重症病例 340 例、死亡病例 9 例（为基础疾病合并新冠病毒感染死亡），疫情呈波动上升趋势。



全国新冠病毒感染新增重症和死亡病例报告情况

二、全国发热门诊（诊室）诊疗情况

2025 年 4 月 1 日-4 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

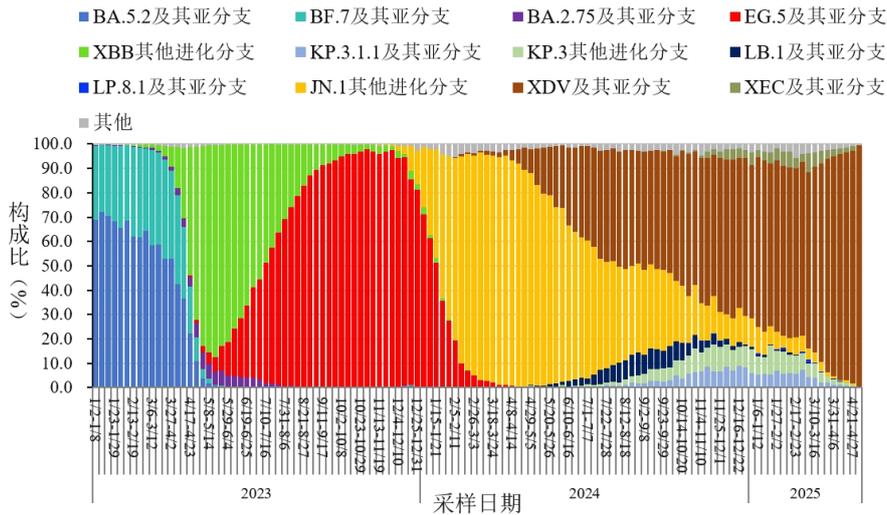
室)诊疗量在 5.1 万至 6.9 万人次之间波动。

三、哨点医院监测情况

2025 年第 14 周(3 月 31 日-4 月 6 日)至第 18 周(4 月 28 日-5 月 4 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%、3.7%、3.8%、3.6%、3.9%。2025 年第 14 周(3 月 31 日-4 月 6 日)至第 18 周(4 月 28 日-5 月 4 日),流感样病例新冠病毒阳性率小幅升高,分别为 7.0%、8.7%、10.6%、13.5%和 15.8%。

四、本土病例病毒变异监测情况

2025 年 4 月 1 日-4 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 8588 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 XDV 系列变异株,其中主要为第六代亚分支 NB.1.8.1。根据采样日期,第 14 周(3 月 31 日-4 月 6 日)至第 18 周(4 月 28 日-5 月 4 日)XDV 及其亚分支占比分别为 90.1%、92.8%、93.5%、95.5%、99.0%,其中 NB.1.8.1 占 XDV 及其亚分支的占比为 69.4%、76.3%、78.8%、84.6%、88.2%。



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/jkzt/crb/zl/szkb_11803/jszl_13141/202409/t20240911_299454.html



1.3 国家疾控局印发《2025 年全国寄生虫病防治技能竞赛实施方案》和《2025 年全国地方病防治技能竞赛实施方案》通知

2025 年 5 月 8 日,国家疾病预防控制局同时发布了《2025 年全国地方病防治技能竞赛实施方案》以及《2025 年全国寄生虫病防治技能竞赛实施方案》的通知。通过开展相应比赛,进而提高全国寄生虫病和地方病防治专业技术人员理论水平、业务技能和职业素养,持续巩固提升全国疾病防治能力,推动疾控事业高质量发展。竞赛均分为理论知识和操作技能

两个部分，并设置个人、团体两类奖项。

资料来源：

[1] https://www.ndcpa.gov.cn/jbkzzx/c100014/common/content/content_1920400384630099968.html

[2] https://www.ndcpa.gov.cn/jbkzzx/c100014/common/content/content_1920396283762610176.html



1.4 首个国产九价 HPV 疫苗获批上市

2025 年 6 月 4 日，由厦门大学/翔安创新实验室夏宁邵团队和万泰生物联合研制的九价人乳头瘤病毒疫苗（大肠埃希菌）获得国家药品监督管理局批准上市。这是我国首个国产九价 HPV 疫苗，标志着我国正式成为继美国后第二个具有独立自主供应高价次 HPV 疫苗能力的国家。

据介绍，九价 HPV 疫苗的研发始于 2007 年。最终历时 18 年，研究团队突破了使用大肠杆菌平台表达多型别 HPV 类病毒颗粒(VLP)的技术难题并完成了关键临床试验验证，成功研制出首个国产九价人乳头瘤病毒疫苗——馨可宁 9。自 2019 年起，九价疫苗已在全国开展了 5 项临床试验，累计纳入 1.1 万余名 9 至 45 岁健康志愿者，获得坚实的研究数据。在整个临床研究观察期间，九价疫苗的安全性良好。此

外，研究团队还进一步开展了九价疫苗与国外同类产品的比较研究，结果显示九价疫苗在全程免疫后表现出与已上市同类产品相当的免疫应答。

资料来源：

<https://www.nmpa.gov.cn/zwfw/sdxx/sdxxyp/yppjfb/20250604155727118.html>



1.5 世界卫生大会审议通过《大流行协定》

2025年5月20日，第78届世界卫生大会审议通过了《世界卫生组织大流行协定》。

中国代表团在大会审议通过《大流行协定》后表示，中方一直积极参与《大流行协定》谈判工作。在谈判中，中方以习近平主席提出的构建人类卫生健康共同体理念为指导，践行真正的多边主义，倡导各国加强团结与合作，支持世界卫生组织发挥中心协调作用，共同完善全球卫生健康治理体系，提升全球预防、防范和应对的能力。在大流行预防和监测等技术议题上，中方秉持科学精神，提出合理的案文修改意见，深度参与相关案文起草，为推动各方达成共识发挥重要作用。《大流行协定》提出建立一系列新的工作平台和机

制，旨在全面改革现有大流行监测、防范和应对体系，促进大流行相关卫生产品的研发与分享，调整大流行相关卫生产品的生产、分配秩序，进一步完善全球公共卫生治理体系，着力解决当前国际卫生发展的公平性挑战。

资料来源：

https://www.gov.cn/yaowen/liebiao/202505/content_7024620.htm



1.6 WHO 发布《2025 世界卫生统计报告》

2025 年 5 月 15 日，WHO 发布的《2025 年世界卫生统计报告》指出，全球健康领域进展放缓。数据显示，2019 年至 2021 年间，全球人均预期寿命下降 1.8 岁，健康预期寿命因焦虑与抑郁上升而减少 6 周。

报告评估了 WHO“三个十亿”目标的落实情况。截至 2024 年底，约 14 亿人享有更健康的生活，超过既定目标，得益于控烟、空气质量改善和基础卫生条件提升。但在基础医疗服务覆盖与健康应急保障方面进展缓慢，孕产妇与儿童死亡率下降未达目标。报告指出，非传染性疾病仍是全球主要死亡原因，慢性病带来的负担不断加重。尽管烟草使用量与人均酒精消费有所下降，但空气污染与心理健康问题仍阻

碍整体健康进展。报告称，卫生系统复苏迟缓，卫生人员短缺严重，传染病防控挑战依旧，疫苗接种尚未全面恢复，WHO 呼吁各国加大投资，推动卫生系统重回正轨。

资料来源：<https://www.who.int/publications/i/item/9789240110496>



1.7 WHO 发布首份呼吸道合胞病毒免疫指南

2025 年 5 月 30 日，WHO 发布首份呼吸道合胞病毒免疫指南，针对儿童感染情况提出建议。

在全球范围内，呼吸道合胞病毒每年引起超过 360 万 5 岁以下儿童住院，约 10 万儿童死亡，其中约半数死亡病例为 6 个月以下婴儿。97% 的死亡病例发生在中低收入国家，在这些国家，病人获得氧气或补液等支持性医疗护理的机会有限。WHO 提及两种免疫方式：一种是可在妊娠晚期为孕妇接种母体疫苗以保护其婴儿；另一种是可在婴儿出生时、呼吸道合胞病毒流行季开始前或流行期间接种长效单克隆抗体。WHO 建议各国根据本国卫生系统的实施条件、成本效益和预期接种覆盖率，选择引入针对孕妇的二价呼吸道合胞病毒疫苗或单克隆抗体尼塞韦单抗。

资料来源:

<https://www.who.int/news/item/30-05-2025-who-outlines-recommendations-to-protect-infants-against-rsv-respiratory-syncytial-virus>



1.8 新冠疫苗 Nuvaxovid 获美国 FDA 批准上市

2025 年 5 月 16 日,美国 FDA 宣布正式批准 Novavax 公司研发的 Nuvaxovid 新冠疫苗。该疫苗适用于 65 岁及以上老年人群,以及 12~64 岁罹患一种或多种基础性疾病的高危人群,旨在预防其出现新冠重症风险。此次获批标志着该疫苗继 2021 年 12 月 17 日获得 WHO 紧急使用清单(EUL)认证后,完成从美国紧急使用授权(EUA)到全面批准的转化。

资料来源:

<https://www.fda.gov/vaccines-blood-biologics/vaccines/nuvaxovid>



1.9 美国 FDA 发布 2025-2026 年 COVID-19 疫苗配方建议

2025 年 5 月 22 日，美国食品药品监督管理局（FDA）发布了关于 2025-2026 年 COVID-19 疫苗配方的建议。根据 FDA 疫苗和相关生物制品咨询委员会（VRBPAC）的讨论和投票结果，委员会一致推荐使用单价 JN.1 谱系疫苗作为 2025-2026 年美国使用的疫苗配方。这一决定是基于对当前流行病毒变异株的监测数据、病毒抗原性特征以及疫苗有效性研究的综合评估。

资料来源：

<https://www.fda.gov/vaccines-blood-biologics/industry-biologics/covid-19-vaccines-2025-2026-formula-use-united-states-beginning-fall-2025>



1.10 EID 报道一例因接受尸源性人生长激素治疗而引发医源性克雅病的病例

2025 年 5 月 14 日，*Emerging Infectious Diseases* 发表的一篇研究报告了一位接受尸源性人生长激素（chGH）治疗后的患者，经历了 48.3 年潜伏期，经病理学检查确诊为医源性克雅病（iCJD）。

该研究报道的病例涉及一名 58 岁的女性，她在接受 chGH 治疗后出现了 iCJD 症状。该患者在 1971 年晚期开始接受 chGH 治疗，持续了 9.3 年。2025 年，她因步态不稳和震颤就诊，随后症状迅速恶化，出现尿失禁、言语减少和步态障碍。两个月后，她的症状进一步加重，需要插管治疗。脑部磁共振成像（MRI）显示双侧岛叶和额颞叶以及深部灰质结构的对称性 T2 高信号，伴有双侧岛叶和尾状核头部的弥散受限。脑电图（EEG）显示频繁的 1~2.5 Hz 的广泛周期性放电。脑脊液检测显示总 τ 蛋白和 14-3-3 蛋白水平升高，实时震荡诱导转化试验结果呈阳性，提示存在朊蛋白。尸检确认了 CJD 的诊断，PRNP 基因分析未发现致病性突变，支持 iCJD 的诊断。该患者在 PRNP 基因的 129 位密码子处存在甲硫氨酸/缬氨酸（M/V）多态性，这种多态性与获得性人类朊蛋白病的较长潜伏期相关。

资料来源：https://wwwnc.cdc.gov/eid/article/31/6/24-1519_article



1.11 《靶向二代测序在感染性疾病诊疗中的规范化应用专家共识 2025》发布

感染性疾病的诊疗关键是早期、快速、准确发现病原微生物。靶向二代测序(tNGS)由于其技术优势和高检测性能,而越发受到临床的广泛关注和应用。然而,tNGS的临床规范化应用还尚未统一,导致应用场景、样本采集、实验室检测、临床解读、质量控制等方面参差不齐,限制了tNGS的合理应用。因此,中国医学装备协会检验医学分会组织专家制定《靶向二代测序在感染性疾病诊疗中的规范化应用专家共识 2025》,以规范tNGS临床应用,发挥tNGS技术优势,为感染性疾病诊疗提供保障。该共识主要规范了tNGS和mNGS的区别、tNGS应用场景和优势、样本采集规范、实验室检测、临床解读、质量控制,助力感染性疾病的诊疗和监测。

资料来源: <https://rs.yiigle.com/cmaid/1538791>



1.12 《脓毒症相关炎症标志物急诊应用专家共识》发布

2025年5月10日,由中国医学科学院北京协和医院朱

华栋/李妍团队、北京医院张新超团队、中国人民解放军总医院第四医学中心赵晓东团队等组成的脓毒症相关炎症标志物急诊应用共识专家组制定并发布《脓毒症相关炎症标志物急诊应用专家共识》。

近来研究表明，炎症标志物检测可为脓毒症的早期诊断提供参考，但它们在临床应用中各有侧重点，存在较大差异。目前聚焦于炎症标记物的专家共识主要关注单项炎症标记物的使用，而探索了多种炎症标记物的专家共识则存在发表时间较早，并未纳入新的临床研究等问题，亟须根据新的研究结果进行更新。本共识旨在指导急诊科（室）规范开展炎症标志物的检测及应用。检索 PubMed、Cochrane Library 等数据库，基于循证医学证据和 GRADE 方法，将研究文献的证据分为三级，并组织 30 位国内急诊医学、循证医学等多学科专家经过反复讨论，形成《脓毒症相关炎症标志物急诊应用专家共识》。该共识主要规范了血常规相关指标、临床上已广泛开展的炎症标志物、IL 系列、具有潜在应用价值的炎症标志物以及联合应用多种炎症标志物。

资料来源：

<https://link.cnki.net/doi/10.13201/j.issn.1009-5918.2025.05.001>



1.13 第 22 届国际人类与动物真菌学会学术会议在巴西伊瓜苏成功举办

2025 年 5 月 20 日至 24 日，第 22 届国际人类与动物真菌学会学术会议（The 22nd Congress of the ISHAM）在巴西伊瓜苏成功举办。国际人类与动物真菌学会（ISHAM）成立于 1954 年，是全球医学真菌学领域最具权威的学术组织，覆盖 34 个国家级医学真菌学会，汇聚临床、基础及公共卫生领域的顶尖专家。该学会致力于不断提高全球对医学真菌及真菌病的深入认识，在真菌相关各个领域开展医学研究与临床实践，并通过制定国际指南，推动真菌疾病的规范化诊治和管理。学会出版两本医学权威期刊，分别是 *Medical Mycology* 和 *Medical Mycology Case Report*，着重展示真菌学临床与基础研究的重要研究成果和最新资讯。ISHAM 每三年举办一次国际学术大会，聚焦真菌性疾病的精准诊断和治疗、真菌耐药性以及人类、动物健康与环境一体化等前沿议题。

会议开幕式上正式宣布了新一届理事会成员，主席由巴西圣保罗大学感染病学专家 Arnaldo Colombo 教授担任，候任主席为德国科隆大学的 Oliver Cornely 教授，理事会副主席分别由荷兰真菌多样性研究中心的 Ferry Hagen 教授、美国国立卫生研究院的 Amir Seyedmousavi 教授、尼日利亚拉

各斯大学的 Rita Oladele 教授以及中国复旦大学华山医院感染科/国家传染病医学中心的朱利平教授担任。朱利平教授成为继李若瑜教授（北京大学第一医院皮肤科）后，第二位当选为理事会副主席的中国学者，再次彰显了中国在国际医学真菌研究领域的重要地位和影响力。

资料来源：<https://mp.weixin.qq.com/s/S8KMRAopYqeNFEIq3OBO4g>



1.14 第三届感染病学术周暨国家传染病医学中心(上海)重大传染病关键科学问题与合作研讨会顺利召开

作为第三届感染病学术周（Oriental ID Week 2025）的系列会议，国家传染病医学中心（上海）重大传染病关键科学问题与合作研讨会于 2025 年 5 月 9 日至 11 日举办。会议主要围绕艾滋病、结核病、病毒性肝炎等重大传染病亟待解决的关键科学问题进行交流与合作探讨。

主题报告环节聚焦于重大传染病流行消除关键临床科学问题与对策。北京大学第一医院感染疾病科主任王贵强教授带来“慢性 HBV 感染临床治愈现状与展望”的主题报告；中国医学科学院北京协和医院感染内科主任李太生教授带

来“指南更新与艾滋病治疗新挑战”的主题报告；国家传染病医学中心主任/复旦大学附属华山医院感染科主任张文宏教授以“结核病流行消除面临的临床科学问题与方案”为题进行深入分享。这次会议呈现了重大传染病消除的前沿思考与实践成果，既有政策高度，又有临床深度，更饱含科学温度。资料来源：<https://mp.weixin.qq.com/s/KvUzFwCtKMGpiMg2itBq8Q>



1.15 “感染重症实训-FCCS 基础重症支持课程”锻造感染重症救治硬核技能

为持续强化传染病重症救治能力，推动全国感染科医师实战水平提升，2025年5月9日至11日，由复旦大学附属华山医院、上海市传染病临床诊治中心（IDC）联合主办的“感染重症实训-FCCS 基础重症支持课程”培训在上海举办。本次培训是第三届感染病学术周的重要模块，也是上海市《感染病重症救治能力提升实训》继续教育课程。

作为国家传染病医学中心的重点培训建设项目，“感染重症实训-FCCS 基础重症支持课程”旨在为非重症医学背景的感染科医护人员提供系统化、规范化的重症救治技能培训。

课程引入美国重症学会（SCCM）授权的 FCCS 课程内容，结合中国临床实际需求，通过理论与实践相结合的模式，为学员模拟各种常见的危急重症场景，演练实际的解决方案，帮助学员快速掌握重症患者的早期识别、机械通气、气管镜操作、休克管理、脓毒症综合情境处置等核心技能。

资料来源：https://mp.weixin.qq.com/s/w2wHR7Ey_aYWalzP_5Akjw



1.16 “探索艾滋病功能性治愈和防控新技术”专题会议在上海顺利召开

2025年5月10日，第三届感染病学术周“探索艾滋病功能性治愈和防控新技术”专题会议在上海顺利召开。本次会议齐聚众多专家学者，围绕艾滋病基础研究、临床治疗、多学科协作、免疫逃逸机制及防控策略等核心议题展开了深入探讨。此次会议上，上海市公共卫生临床中心主任沈银忠教授以“艾滋病研究中需要关注的关键临床问题”为题作报告；浙江大学医学院附属第一医院朱彪教授带来“充分利用多学科协作诊治（MDT）平台降低艾滋病病死率”报告；复旦大学严大鹏教授则带来“HIV 免疫逃逸的分子机制”报告；中国医学

科学院北京协和医院曹玮教授以“艾滋病领域的研究进展”为题，从预防、治疗、并发症及治愈方向介绍了国内外最新成果；柳州市人民医院蒋忠胜教授以“艾滋病患者长期治疗不良反应的管理及创新研究”为题进行了报告；复旦大学感染与健康研究院崔杰教授介绍了“HERV 介导的 HIV-1 潜伏库调控新机制及靶向清除策略研究”。

本次会议的成功举办，为艾滋病防治领域的专家学者搭建了宝贵的交流平台，大家各抒己见，分享最新研究成果与实践经验，共同探索艾滋病功能性治愈和防控新技术，为终结艾滋病的目标注入了新动力。

资料来源：<https://mp.weixin.qq.com/s/nSDQ5JGhGmF8E9ASC1w1Aw>



2 文献速递

2.1 Nature 研究综述鼻用疫苗用于预防呼吸道感染的潜力、开发策略及挑战

2025年5月7日,千叶大学 Hiroshi Kiyono/Peter B. Ernst 团队在 *Nature* 发表题为“Nasal vaccines for respiratory infections”的综述文章,深入探讨了鼻喷疫苗在预防呼吸道感染中的潜力、开发策略以及面临的挑战。

鼻喷疫苗的研究可以追溯到 10 世纪中国使用天花痂皮进行鼻喷免疫的实践。现代鼻喷疫苗的研究则始于 20 世纪,当时发现含有活流感病毒的鼻喷疫苗比注射疫苗更有效。然而,由于多种原因,鼻喷疫苗并未广泛应用于控制呼吸道感染。新冠疫情期间,黏膜免疫再次成为疫苗开发的热点,因为现有的 mRNA 注射疫苗虽然能有效预防重症,但在诱导黏膜 IgA 反应方面效果不佳,无法在病原体入侵的呼吸道黏膜表面提供保护。

鼻喷疫苗具有多项优势。首先,它无创且易于自我管理,适合大规模接种;其次,它能同时诱导黏膜和系统免疫反应,有效阻止病原体入侵呼吸道并减轻其他部位的疾病严重程度;此外,鼻喷疫苗还能诱导交叉反应性 IgA 抗体,提供更

广泛的保护。例如，FluMist 四价流感鼻喷疫苗已被美国食品药品监督管理局（FDA）批准，显示出比传统注射疫苗更广泛的保护效果。

鼻喷疫苗的开发需要综合考虑鼻腔的解剖结构、生理功能和免疫特性。鼻腔黏膜表面覆盖着纤毛上皮细胞和分泌黏液的杯状细胞，这些结构有助于阻止病原体进入体内，但同时也阻碍了鼻喷疫苗抗原的有效传递。此外，鼻腔黏膜还包括鼻咽相关淋巴组织（NALT），这是诱导对吸入抗原特异性免疫反应的场所。NALT 含有所有启动和调节抗原特异性免疫所需的细胞，包括抗原呈递细胞（APCs）、B 细胞和 T 细胞。因此，鼻喷疫苗需要克服这些生理和免疫学障碍，才能有效诱导免疫反应。

鼻喷疫苗不仅能诱导系统性免疫反应，还能诱导黏膜免疫反应，产生分泌型 IgA（SIgA）和血清 IgG 抗体。SIgA 抗体通过其多个抗原结合位点捕获病原体，阻止其黏附于黏膜表面，从而提供广泛的保护。此外，鼻喷疫苗还能在呼吸道组织中诱导 CD4⁺和 CD8⁺T 细胞记忆细胞，这些细胞在长期免疫保护中发挥重要作用。

为了开发有效的鼻喷疫苗，研究人员采用了多种策略。一种方法是利用复制型递送系统，如重组腺病毒、流感病毒、副流感病毒和疱疹病毒等，这些病毒能够在宿主体内复制，

持续传递疫苗抗原。另一种方法是非复制型和生物相容性递送系统，包括基于生物材料和纳米材料的疫苗载体，这些载体可以根据目标组织的独特环境进行定制。目前，已有多种鼻喷疫苗进入临床试验阶段。例如，一种基于腺病毒载体的新冠鼻喷疫苗在非人灵长类动物中显示出良好的免疫原性和保护效果。此外，一种活疫苗候选药物 sCPD9- Δ FCS 在预防 SARS-CoV-2 变体传播方面优于注射型 mRNA 疫苗。这些研究结果表明，鼻喷疫苗在预防呼吸道感染方面具有巨大潜力。

尽管鼻喷疫苗在动物模型中显示出良好的效果，但在人类中的应用仍需进一步研究。未来的研究需要解决的关键问题包括：开发安全稳定的 mRNA 和亚单位疫苗配方及递送系统；确定针对目标病原体所需的免疫类型；创建最佳的鼻喷疫苗配方和递送载体，并评估适当的佐剂；确保鼻喷疫苗的整体安全性，特别是考虑到鼻腔与中枢神经系统的接近性。

资料来源：<https://doi.org/10.1038/s41586-025-08910-6>



2.2 Nature 研究提出通过蚊媒控制疟疾传播的新策略

2025 年 5 月 21 日，哈佛大学陈曾熙公共卫生学院 Flaminia Catteruccia/Dyann F. Wirth 团队在 *Nature* 发表题为 “In vivo screen of *Plasmodium* targets for mosquito-based malaria control” 的研究论文，揭示了通过蚊媒控制疟疾传播的新策略，为疟疾防治提供了新的思路和方法。

研究团队采用体内筛选方法，针对疟原虫在蚊子体内的发育阶段进行化合物筛选。他们测试了 81 种化合物，这些化合物涵盖了 28 种不同的作用机制。筛选过程中，化合物被溶于乙酸乙酯和 2% 二甲基亚砜 (DMSO) 中，直接涂在冈比亚按蚊的背侧胸部，然后让蚊子感染疟原虫。7 天后，通过计算蚊子中肠内的卵囊数量来评估疟原虫的感染情况。

在筛选的 81 种化合物中，有 22 种对疟原虫在蚊子中肠腔内的早期阶段具有活性，能够阻止感染的建立。其中，最有效的化合物是针对疟原虫细胞色素 *bc₁* 复合体 (CytB) 的 Q_o 位点和 Q_i 位点的抑制剂。研究人员进一步通过药物化学方法改进了这些化合物的抗疟活性，生成了几种类似内酯类喹啉 (endochin-like quinolones, ELQs) 的化合物。两种主要的 ELQ 化合物在聚乙烯薄膜中显示出强大、持久且稳定的活性，即使在杀虫剂耐药性蚊子中也能保持活性。

这项研究证明了将 ELQ 化合物纳入长效驱虫蚊帐 (LLINs) 的潜力,可以有效对抗杀虫剂耐药性,减少疟疾传播。通过直接在蚊子体内杀死疟原虫,这种方法不仅避免了对蚊子的潜在选择压力,降低了蚊子耐药性发展的可能性,还减少了疟原虫在蚊子阶段的传播。此外,研究还发现,即使疟原虫对这些化合物产生耐药性,其在蚊子阶段的发育也会受到严重损害。

资料来源: <https://doi.org/10.1038/s41586-025-09039-2>



2.3 Nature 研究通过基因组学分析揭示猴痘病毒在西非地区的传播动态

2025 年 5 月 19 日,尼日利亚救世主大学 Edyth Parker/Christian T. Happi 团队在 *Nature* 发表题为“Genomics reveals zoonotic and sustained human Mpox spread in West Africa”的研究论文,通过基因组学分析揭示了猴痘病毒 (MPXV) 在西非地区的人畜共患传播和持续人类传播的动态。

为了更好地理解猴痘在西非的传播动态，研究团队从 2018 年至 2023 年期间在尼日利亚和喀麦隆收集了 118 个 MPXV 基因组样本。这些样本涵盖了两个国家的多个地区，包括尼日利亚的南部和喀麦隆的西南部和西北部地区。研究团队利用这些样本进行了详细的基因组学分析，包括系统发育树的构建、地理传播模式的推断以及病毒在动物宿主和人类中的传播动态研究。

研究团队发现，与尼日利亚不同，喀麦隆的猴痘病例主要是由多次人畜共患事件引起的，存在两个不同的人畜共患谱系在尼日利亚-喀麦隆边境地区传播。这表明喀麦隆的猴痘疫情主要是由动物宿主传播给人类，而不是由人传人引起的。研究团队还确定了尼日利亚人类流行病谱系（hMPXV-1）的最近人畜共患外群，并追溯其起源至尼日利亚南部的一个边境州。估计该外群与 hMPXV-1 的共同祖先在 2013 年底在尼日利亚南部的动物中传播。hMPXV-1 估计在 2014 年 8 月在尼日利亚南部的河流州首次出现，并在未被检测的情况下传播了三年。河流州成为人类流行病传播的主要来源。

此外，研究团队还发现，尼日利亚和喀麦隆之间的跨境森林生态系统中存在共享的动物种群，这些种群可能是猴痘病毒传播的驱动力。研究人员在尼日利亚的阿夸伊博姆州发现了与喀麦隆序列密切相关的序列，表明这种新的人畜共患

谱系可能跨越了边境传播。在尼日利亚，hMPXV-1 在人类中持续传播，形成了多个不同的亚谱系。研究团队发现，hMPXV-1 在尼日利亚南部的河流州首次出现，并在未被检测的情况下传播了三年。此后，该病毒在尼日利亚的多个州之间传播，尤其是在南部地区。

这项研究通过基因组学分析揭示了猴痘病毒在西非的人畜共患传播和持续人类传播的动态，为理解猴痘病毒的传播机制提供了新的见解。研究结果强调了在喀麦隆和尼日利亚边境地区加强监测和控制措施的重要性，以减少猴痘病毒的传播风险。此外，研究还强调了需要进一步研究猴痘病毒在动物宿主中的传播和维持机制，以便更好地制定公共卫生干预措施。

资料来源：<https://doi.org/10.1038/s41586-025-09128-2>



2.4 中国学者表明多次感染奥密克戎对当前新冠流行株具有保护作用

2025年5月20日，上海交通大学医学院叶菱秀/苏冰/瞿介明团队在 *Cell Discovery* 发表题为“Multiple infections with

Omicron variants increase breadth and potency of Omicron-specific neutralizing antibodies”的研究论文，深入探讨了在 SARS-CoV-2 奥密克戎变体多次感染后，人体中和抗体反应的动态变化及其对后续感染的保护作用。

研究团队在中国对 48 名经历了三波奥密克戎暴露的个体进行了纵向研究，这些个体在新冠限制措施放宽后的 18 个月内，分别经历了 BA.5/BF.7 波、XBB 波和 JN.1 波。研究团队在 2023 年 1 月 11 日、2 月 15 日、7 月 4 日和 2024 年 6 月 20 日（分别标记为 T1、T2、T3 和 T4）收集了血样，并对这些样本进行了针对奥密克戎变体（包括 BA.5、BF.7、XBB.1.5、JN.1、XDV.1 等）以及原始 SARS-CoV-2 株（WT）的假病毒中和抗体滴度检测。

研究结果发现，与仅感染 BA.5/BF.7 的个体相比，经历 BA.5/BF.7 和 XBB 双重感染的个体产生了更广泛和更高效力的奥密克戎特异性中和抗体，从而在第三波感染中对 JN.1/XDV.1 更具抵抗力。在第二次感染期间，基于先前感染变体的新印记得以建立，这些抗体对奥密克戎变体表现出高度的交叉反应性，而对疫苗衍生的 WT SARS-CoV-2 的反应性则较低。

研究人员观察到，在单次感染组（仅在 T1 时感染 BA.5/BF.7）中，针对所有测试变体的中和抗体水平逐渐下降。

而在双重感染组（在 T1 时感染 BA.5/BF.7，T3 时感染 XBB 变体）中，从 T1 到 T3，针对 XBB.1.5、JN.1、XDV.1、KP.3 和 KP.3.1.1 的抗体水平显著增加，而针对 BA.5、BF.7、BQ.1.1 和 XEC 的抗体水平略有增加，但针对 WT 和 SARS-CoV 的中和抗体水平并未增加。这些结果表明，奥密克戎变体的多次感染可以增加针对奥密克戎变体的抗体反应的广度和效力，这些抗体主要对奥密克戎变体具有交叉反应性，但对原始 SARS-CoV-2 的反应性较低，有助于保护免受抗原漂移的奥密克戎变体（如 JN.1）的再感染，但可能仍易受到抗原性更先进的亚变体（如 KP.3.1.1 和 XEC）的感染。

该研究不仅揭示了奥密克戎变体多次感染后人体中和抗体反应的动态变化，还强调了进一步探索奥密克戎变体免疫印记对后续感染保护作用的重要性。这些发现为未来疫苗的设计提供了科学依据，特别是在选择疫苗成分和制定免疫策略方面。此外，这项研究还强调了持续监测 SARS-CoV-2 变体和人类免疫反应的重要性，以便及时调整疫苗策略，应对不断进化的病毒。

资料来源：<https://doi.org/10.1038/s41421-025-00800-5>



2.5 美国学者揭示新冠黏膜疫苗能引发强大免疫反应

2025年5月13日,耶鲁大学 Akiko Iwasaki 团队在 *Nature Immunology* 发表题为“Mucosal unadjuvanted booster vaccines elicit local IgA responses by conversion of pre-existing immunity in mice”的研究论文,发现了在使用无佐剂的重组 SARS-CoV-2 刺突蛋白进行鼻内加强接种后,能在呼吸道黏膜引发强大的保护性免疫反应。

研究团队在小鼠中采用了初免-加强接种方法。他们首先给 C57BL/6J 小鼠肌肉注射 1 μ g 编码全长 SARS-CoV-2 刺突蛋白的 mRNA-脂质纳米颗粒 (LNP) 疫苗 (辉瑞/BioNTech BNT162b2)。这一初免步骤建立了一群驻留在淋巴结中的记忆 B 细胞。随后,在第 14 天,小鼠接受 1 μ g 无佐剂的 SARS-CoV-2 刺突蛋白鼻内加强接种。这种无佐剂的鼻内加强剂在肺部引发了快速而强烈的抗原特异性免疫反应。流式细胞术分析显示,初次接种后第 18 天,肺部的刺突特异性组织驻留 CD4⁺和 CD8⁺ T 细胞数量显著增加,在肌肉注射初免后第 21 天达到峰值。此外,在鼻内加强接种后第 7 天,肺部的组织驻留、受体结合域 (RBD) 特异性生发中心 (GC) 样和类别转换 B 细胞以及 IgA⁺抗体分泌细胞 (ASC) 数量大幅上升。同时,支气管肺泡灌洗液 (BALF) 和血清中的 SARS-CoV-2

S1 亚基特异性 IgA 也有所增加。

为了确定抗原特异性黏膜反应的来源，研究团队进行了联体共生实验。将肌肉注射初免的 CD45.2 小鼠与 CD45.1 未免疫小鼠进行手术连接。在循环系统达到平衡后，对未免疫或初免的小鼠进行鼻内加强接种。结果表明，黏膜回忆反应主要来源于肌肉接种初免期间致敏的循环记忆 T 细胞和 B 细胞。特别是淋巴结记忆 B 细胞被确定为黏膜 IgA 反应的主要来源。对接种初免-加强疫苗的小鼠在鼻内加强接种后第 2 天的血管外肺 CD45⁺ 细胞进行单细胞 RNA 测序，揭示了免疫细胞群体的早期变化。鼻内加强接种诱导了自然杀伤 (NK) 细胞、记忆 T 细胞和天然免疫细胞向肺部的募集。

基因本体分析表明，加强接种后上调的基因与炎症反应、抗原加工和呈递以及对病毒的防御反应有关。此外，效应或记忆 CD4⁺ T 细胞聚类表达 *CD40LG* 和 *TGFBI*，这对于 T 细胞依赖的 IgA 类别转换重组 (CSR) 至关重要。最后，使用无佐剂的刺突蛋白进行重复鼻内加强接种增强了上、下呼吸道黏膜的 IgA 反应。接受两次鼻内加强接种的小鼠在肺部的总 IgA⁺ ASC 和 RBD 特异性 IgA⁺ ASC 水平更高，鼻黏膜 S1 特异性 IgA 滴度也比接受单次鼻内加强接种的小鼠更高。

总之，这项研究阐明了无佐剂蛋白鼻内加强剂引发局部 IgA 反应的机制。这些发现不仅解释了为什么鼻内加强剂无

需佐剂即可诱导强大的黏膜免疫，还为设计针对呼吸道病原体的安全有效的黏膜疫苗提供了有价值的见解。

资料来源：<https://doi.org/10.1038/s41590-025-02156-0>



2.6 美国学者发现新冠病毒诱导中性粒细胞脱颗粒及分化为髓源性抑制细胞加剧新冠重症化

2025年5月21日，约翰霍普金斯大学 Andrea L. Cox 团队在 *Science Translational Medicine* 发表题为“SARS-CoV-2 induces neutrophil degranulation and differentiation into myeloid-derived suppressor cells associated with severe COVID-19”的研究论文。研究显示，新冠病毒可以直接激活中性粒细胞，诱导其分化为抑制免疫反应的多形核髓源性抑制细胞（PMN-MDSC），进而抑制 T 细胞功能，加剧病情，且这一过程不依赖于病毒的复制。

在这项研究中，研究团队分析了约翰霍普金斯医疗系统中 39 名新冠重症患者的血液样本中的中性粒细胞，以及 9 名健康对照的血液样本，分析了中性粒细胞标志物表达与疾病

严重程度的关系。此外，研究团队还通过体外实验，将健康人的中性粒细胞与新冠病毒共同培养，观察病毒是否能直接诱导中性粒细胞分化为 PMN-MDSC。还分析了中性粒细胞表面标志物（LOX-1，一种 PMN-MDSC 的标志物）的表达及对 T 细胞功能的影响。结果发现，与健康对照者相比，新冠重症患者中性粒细胞出现脱颗粒现象（将其颗粒状内容物释放到周围环境中），以及 PMN-MDSC 的数量增加，并且其表面标志物 LOX-1 和 PD-L1 表达显著升高，与严重疾病的发展相关。

通过体外实验分析，研究团队发现新冠病毒能在 1 小时内快速诱导健康人中性粒细胞表达 LOX-1，且这一过程不依赖病毒复制。进一步分析发现，LOX-1 的诱导依赖于脱颗粒现象，并促进了活性氧（ROS）、CD63 和 PD-L1 的上调，使得表达 LOX-1 的中性粒细胞能够抑制 T 细胞的增殖。机制分析显示，新冠病毒通过脱颗粒作用，促使中性粒细胞释放 LOX-1 和 PD-L1，形成具有免疫抑制功能的 PMN-MDSC，而 PD-L1 的表达通过抑制 T 细胞活化和增殖，进一步削弱抗病毒免疫反应，这可能是导致新冠重症的一个机制。重要的是，研究人员还发现，抑制 PD-L1 可部分恢复 T 细胞功能，这表明，PD-L1 阻断可能是治疗重症新冠的潜在策略。

综上，该研究结果表明新冠病毒能直接诱导中性粒细胞

分化为 PMN-MDSC, 进而削弱抗病毒免疫反应, 导致重症新冠, 而通过抑制 PD-L1 可部分恢复 T 细胞功能, 表明 PD-L1 可能成为治疗重症新冠的靶点, 为开发新的治疗策略提供了理论基础。

资料来源: <https://doi.org/10.1126/scitranslmed.adn7527>



2.7 美国学者开展 SARS-CoV-2 感染中固有免疫原性对类型特异性反应的作用研究

2025 年 5 月 27 日, 亚利桑那大学 Deepta Bhattacharya 团队在 *Nature Immunology* 发表题为“*Intrinsic immunogenicity is a major determinant of type-specific responses in SARS-CoV-2 infections*”的通信文章, 系统比较了未接种疫苗和已接种疫苗个体在 Delta 或 Omicron BA.1 感染后的 B 细胞应答, 揭示变异株特异性表位的免疫原性 (而非免疫史) 主导了抗体应答的强度和特异性。

研究团队从亚利桑那大学的“Test All, Test Smart”(TATS) 项目中招募了未接种疫苗和接种疫苗的个体, 这些个体在

2021年7月至12月期间 SARS-CoV-2 检测呈阳性，但在此日期之前未检测呈阳性。研究团队比较了未接种疫苗个体和接种疫苗个体在感染 Delta 和 Omicron BA.1 变种后的类型特异性 B 细胞反应。他们收集了参与者的血液样本，用于检测中和抗体滴度、抗体结合滴度以及记忆 B 细胞 (BMEM) 的频率。实验组包括未接种疫苗的个体、接种疫苗后感染 Delta 变种的个体以及接种疫苗后感染 BA.1 变种的个体。对照组包括仅接种疫苗的个体。

研究结果表明，接种疫苗后感染 Delta 变种的个体，其针对 WA1 和 Delta 变种的中和抗体滴度显著高于仅接种疫苗的个体和未接种疫苗的个体。这表明疫苗接种后的感染能够激发强烈的回忆反应。在接种疫苗后感染 Delta 变种的个体中，针对 WuHu1 和 Delta RBD 的抗体结合滴度高于未接种疫苗的个体。此外，针对 Delta 变种特异性表位（如 L452R）的抗体反应在主要感染中并不显著，表明这些突变并未产生免疫优势表位。此外，在接种疫苗后感染 Delta 变种的个体中，Delta S1 特异性 BMEM 细胞的数量低于未接种疫苗的个体。然而，与 WuHu1 交叉反应的 BMEM 细胞在接种疫苗后的感染中显著增加，表明疫苗接种促进了交叉反应性记忆 B 细胞的产生。对于 BA.1 变种感染，无论是接种疫苗后的感染还是未接种疫苗的感染，针对 BA.1 的类型特异性抗体和

记忆 B 细胞大多无法检测到。这表明 BA.1 变种的固有免疫原性较低，即使在没有先前免疫的情况下，也难以激发类型特异性反应。

该研究表明，在 SARS-CoV-2 感染中，固有免疫原性是决定类型特异性反应的主要因素。尽管疫苗接种后的感染能够激发强烈的回忆反应，但某些变种（如 BA.1）的免疫原性较低，导致类型特异性反应较弱。这表明，提高疫苗抗原的免疫原性可能是促进类型特异性反应的关键。此外，研究还发现，即使在没有先前免疫的情况下，某些变种也难以激发强烈的类型特异性反应，这可能是由于这些变种在进化过程中选择了避免免疫识别的策略。

资料来源：<https://www.nature.com/articles/s41590-025-02162-2>



2.8 德国学者发现烟酰胺能加速新冠患者的康复

2025 年 5 月 12 日，德国基尔大学 Stefan Schreiber 团队在 *Nature Metabolism* 发表题为“Nicotinamide modulates gut microbial metabolic potential and accelerates recovery in mild-

to-moderate COVID-19”的研究论文。研究显示，常见的水溶性维生素 B3 的一种主要形式——烟酰胺，不仅能够加快轻中度新冠患者的康复速度，还能改善患者的肠道菌群代谢功能。

在这项双盲、随机、安慰剂对照试验中，研究人员分析了 900 名患有新冠的参与者，进行了为期 4 周的干预，患者被随机分配到烟酰胺或安慰剂组，烟酰胺组每天口服 1 克烟酰胺，分析了烟酰胺对轻中度新冠患者的恢复影响。结果发现，在第 2 周，接受烟酰胺治疗的患者有 57.6% 恢复了体能，而安慰剂组为 42.6%。此外，接受烟酰胺治疗的患者，恢复正常活动能力的速度也较快，在缓解严重咳嗽方面，烟酰胺组也显示出一定的优势。

对肠道菌群分析发现，烟酰胺对肠道菌群的组成和功能代谢能力有影响。在 β 多样性上，烟酰胺组与安慰剂组之间存在显著差异。在肠道菌群代谢物合成途径上，两组也存在显著差异。在 6 个月的随访中，与安慰剂相比，对烟酰胺有反应的患者，表现出更少新冠后遗症症状。对于安全性而言，两组之间没有显著差异，没有发现与烟酰胺相关的严重不良事件。

综上，这项研究提供了烟酰胺作为新冠干预措施的临床证据，表明其可以加速轻中度新冠患者的康复，可能通过调

节肠道菌群的代谢功能来发挥作用。

资料来源：<https://www.nature.com/articles/s42255-025-01290-1>



2.9 Science 研究提出流感病毒 RNA 聚合酶组装分子机制

2025 年 5 月 15 日，宾夕法尼亚大学 Chang Yi-Wei 团队在 *Science* 发表题为“Molecular basis of influenza ribonucleoprotein complex assembly and processive RNA synthesis”的研究论文，报道了完整的流感核糖核蛋白（RNP）复合体组装和 RNA 合成机制。

研究人员首先通过复制子系统重组了流感病毒最短的 RNP 复合体（NS 片段），以减小其柔性，并通过冷冻电镜单颗粒分析、螺旋重构和局部柔性重构方法获得了 RNP 中段双螺旋 5.1 Å 分辨率的三维模型。这一结构确定了流感 RNP 是一个反向平行的右手双螺旋，并显示出连续的 RNA 密度被包装在双螺旋的小沟内，解决了领域内一个持续十多年的争议性问题。

随后，研究人员通过冷冻电子断层扫描和子断层平均方

法对从病毒粒子中提取的天然 RNP 结构进行研究，在亚纳米分辨率水平揭示了其中 NP 亚基组装和 RNA 包装的分子细节，再次确证了其反向平行的右手双螺旋构造，并且观察到多种构象状态，暗示着两条链之间可以发生反向滑动。

此外，他们在复制子来源的 RNP 样品中捕捉到聚合酶处于末端或中间的纳米分辨率结构，分别对应静息状态（resting state）和延伸状态（elongation state），发现聚合酶通过 RNA 连接到 NP-RNA 双螺旋外围，与 NP 之间形成动态或瞬时的相互作用。当处于延伸状态时，聚合酶锚定在双螺旋其中一条链上，保持与 5'和 3'-RNA 末端的相互作用；而另一条链则从聚合酶另一侧滑过，瞬时释放 RNA 模板给聚合酶进行 RNA 合成，从而维持 RNP 整体双螺旋结构不被破坏。这一机制能够降低 RNA 延伸异常终止的概率，并避免激活宿主的天然免疫反应，使病毒能够高效复制。最后，研究人员发现 RNP 中相邻 NP 亚基间存在一个高度保守的界面，并基于结构设计了小分子抑制剂，能够在细胞水平有效抑制流感病毒感染。

综上所述，该研究首次在纳米至亚纳米分辨率水平揭示了流感病毒复制机器 RNP 复合体的组装细节和工作机制，为理解流感病毒基因组包装和复制转录机制提供了新的见解，并为开发新型广谱抗流感药物奠定了基础。

资料来源：<https://doi.org/10.1126/science.adq7597>



2.10 Science 研究利用蝙蝠类器官模型揭示人畜共患病病毒传播机制

2025年5月15日，韩国基础科学研究所 Bon-Kyoung Koo 团队在 *Science* 发表题为“Diverse bat organoids provide pathophysiological models for zoonotic viruses”的研究论文。他们介绍了一种多物种、多器官的蝙蝠类器官模型，为研究人畜共患病病毒提供了全新的平台。

研究人员从东亚的五种蝙蝠中建立了多物种、多器官的上皮类器官，包括四种蝙蝠科和一种菊头蝠科的蝙蝠。这些类器官模型涵盖了气管、肺、肾脏和小肠，为实验研究蝙蝠上皮组织的生理特征提供了途径，同时也为病毒组监测、病原体分离和药物测试提供了一个平台。研究人员通过多重免疫组化和单细胞 RNA 测序对蝙蝠类器官的细胞多样性和上皮组织组成进行了表征。结果显示，蝙蝠类器官能够准确地模拟原生蝙蝠上皮组织的复杂细胞组成。例如，在呼吸道类

器官中，研究人员观察到了纤毛细胞、杯状细胞和基底干细胞的存在，并且这些细胞的比例在不同蝙蝠物种的类器官中有所不同，但总体上皮组成得到了良好的保留。

研究人员将蝙蝠呼吸道类器官暴露于 SARS-CoV-2 和 MERS-CoV 中，以研究这些病毒在不同蝙蝠物种中的物种特异性。结果显示，没有一种呼吸道类器官支持 SARS-CoV-2 的活跃复制，尽管 ACE2 RNA 表达和 SARS-CoV-2 Spike 受体结合域（RBD）的计算预测结合亲和力较高。然而，当在 *E. serotinus* 和 *R. ferrumequinum* 的支气管肺泡类器官中异位表达人类 TMPRSS2 时，SARS-CoV-2 能够感染这些类器官。此外，*R. ferrumequinum* 的小肠类器官支持 SARS-CoV-2 的活跃复制，而其他物种的小肠类器官则不支持。

研究人员还发现，蝙蝠呼吸道类器官对禽流感 A 病毒（IAV）具有广泛的敏感性，包括通常在野生鸟类中复制但在家禽中不复制的 H8N4 型病毒。此外，蝙蝠类器官对人类 H1N1、禽 H5N1 和蝙蝠 H9N2 IAVs 的感染表现出相似的敏感性，但对流感 B 病毒株则不敏感。研究人员利用蝙蝠类器官平台测试了已知抗病毒药物对蝙蝠病毒分离株的疗效。他们将 3D 蝙蝠类器官适应为 2D 格式，以便在 96 孔板上进行高通量药物测试。结果显示，蝙蝠类器官在评估抗病毒药物的效果方面优于传统的 Vero E6 细胞系。他们还利用蝙蝠类

器官平台从蝙蝠粪便样本中分离和鉴定了一种蝙蝠源性哺乳动物正呼肠孤病毒（MRV）和一种副粘病毒。这些病毒的分离和鉴定展示了类器官平台在病毒组监测和病原体分离方面的实用性。

该研究成功开发并测试了一个多物种、多器官的蝙蝠类器官平台，用于研究对人类健康构成严重威胁的人畜共患病病毒。这些类器官支持多种人畜共患病病毒的生长，并且研究人员成功地从蝙蝠粪便样本中分离和鉴定了蝙蝠源性正呼肠孤病毒和副粘病毒，突出了类器官在跨多个器官系统研究病毒-宿主相互作用方面的应用价值。此外，类器官平台还允许同时进行病毒监测和快速药物疗效测试，为一系列蝙蝠源性病毒提供了可能的解决方案。

资料来源：<https://doi.org/10.1126/science.adt1438>



2.11 中国学者基于全基因组碱基编辑筛选发现 Paxilin δ 在流感病毒感染复制中的关键功能

2025年5月26日，中国科学院微生物研究所邓涛团队

联合中国医学科学院病原生物学研究所王健伟团队以及中国医学科学院系统医学研究院周卓团队在 *Cell Reports* 发表题为“A genome-wide base-editing screen uncovers a pivotal role of paxillin δ ubiquitination in influenza virus infection”的研究论文。该研究通过基于 CRISPR 腺嘌呤碱基编辑 (ABE) 技术的全基因组 CRISPR 编辑筛选, 系统绘制了甲型流感病毒 (IAV) 复制所需宿主因子的功能性赖氨酸位点图谱, 并阐明宿主因子 Paxillin δ 的 K68 位点对其 K6 型泛素链修饰和结合多种 IAV 亚型血凝素蛋白至关重要。

研究团队利用基于 CRISPR ABE 技术构建的 hTERT 永生生化人视网膜色素上皮细胞全基因组赖氨酸突变库进行了流感病毒相关宿主因子筛选。基于此新方法及 RNAi 复筛确认, 研究团队筛选到了包括 *GSTM4*、*FLNC*、*HMGB1*、*ZNF236*、*GRIP1* 和 *PXN* 在内的多个宿主基因, 并首次发现由 *PXN* 基因编码的桩蛋白 (Paxillin) 正调控甲型流感病毒复制。

研究团队接下来系统探究了 Paxillin 调控甲型流感病毒感染的表型特征及其分子机制。首先, 团队证实了 IAV 感染可时空特异性调控 Paxillin 表达水平。通过 RNA 干扰、CRISPR 基因敲除及 PPMO 技术多种实验手段, 在细胞和小鼠模型中均证实了 Paxillin 对多种 IAV 毒株的感染复制具有促进作用。为了阐明 Paxillin 的作用环节, 研究团队系统分

析了 Paxillin 敲低对 IAV 单轮感染周期中病毒蛋白表达及 RNA 合成的影响，发现 Paxillin 主要作用于病毒复制的早期阶段。研究团队还采用 CRISPR 腺嘌呤碱基编辑技术构建了 Paxillin 突变细胞系，证实了 sgRNA 靶向的特定赖氨酸残基参与调控 IAV 进入早期内吞体的过程。机制研究表明，Paxillin δ 存在显著泛素化修饰，且 K68 位点对其 K6 型泛素链修饰和结合多种 IAV 亚型血凝素蛋白至关重要，这可能是 IAV 利用 Paxillin δ 促进复制的保守分子机制。

该研究采用全基因组 CRISPR 腺嘌呤碱基编辑筛选技术，首次系统鉴定了甲型流感病毒复制所必需的宿主因子及其关键功能性赖氨酸残基，发现并证实了 Paxillin δ 是一种新型的促进甲型流感病毒感染的宿主调控因子。该研究成果不仅为深入理解甲型流感病毒利用宿主因子完成复制的分子机制提供了全新视角，同时也为开发靶向宿主因子的抗流感药物研发提供了潜在靶点。

资料来源：<https://doi.org/10.1016/j.celrep.2025.115748>



2.12 中国学者阐明宿主因子 hnRNPM 调控甲型流感病毒复制的物种特异性机制

2025 年 5 月 28 日，中国科学院微生物研究所邓涛团队联合中国医学科学院病原生物学研究所王健伟团队在 *Journal of Virology* 发表题为“hnRNPM regulates influenza A virus replication through distinct mechanisms in human and avian cells: implications for cross-species transmission”的研究论文。该研究揭示了物种特异性宿主因子 hnRNPM 通过不同机制正向调控甲型流感病毒 (IAV) 在人源与禽源细胞中的复制策略，凸显了其跨物种传播过程的复杂性。

甲型流感病毒的 8 片段 RNA 基因组在感染细胞的细胞核中被转录并剪接成 10 种主要的病毒 mRNA。这一转录和剪接过程依赖于病毒核糖核蛋白 (vRNP) 复合物与多种宿主因子之间的相互作用。流感病毒 mRNA 转录和剪切调控决定了病毒蛋白的表达时序和丰度，对病毒复制效率至关重要。

研究团队通过蛋白质互作组学技术，筛选与 vRNP 相互作用的宿主因子，并结合 RNA 干扰技术，鉴定出异质性核糖核蛋白 M (hnRNPM) 为 IAV 复制的关键调控因子。研究发现，hnRNPM 在调控 IAV 在人源和禽源细胞中复制时展现出物种特异性调控机制：在人源细胞中，IAV 依赖病毒 RNA

编码区的核苷酸序列招募人源 hnRNPM, 特异调控 HA、NA、M 和 NS 基因片段的转录, 实现病毒基因组的差异性表达, 进而促进病毒在人源细胞中的高效复制; 而在禽源细胞中, IAV 利用禽源 hnRNPM 特异性限制 M 片段中 M2 mRNA 的过度剪切, 维持低水平的 M2 蛋白表达, 以适应禽源宿主环境。

该研究揭示了 M2 蛋白水平在 IAV 复制中的宿主特异性作用, 阐明了 IAV 如何通过依赖病毒基因组序列和宿主物种特异性劫持宿主因子的机制, 突显了 IAV 在跨物种传播过程中的高度灵活性和适应性, 为深入理解流感病毒跨宿主适应机制提供了新视角。

资料来源: <https://doi.org/10.1128/jvi.00067-25>



2.13 中国学者揭示调控 HIV-1 潜伏的新机制

2025 年 5 月 22 日, 香港大学朱轩/陈志伟团队在 *PNAS* 发表题为“BRD9 functions as an HIV-1 latency regulatory factor”的研究论文。该研究不仅揭示了 BRD9 通过调控 HIV-1 基因

转录影响病毒潜伏的机制，还深化了领域内对宿主感染细胞中 HIV-1 潜伏机制的理解，为开发新型潜伏逆转剂（LRA）以优化“Shock & Kill”治疗方案提供了宝贵的方向。

HIV-1 治愈的主要障碍在于病毒潜伏细胞难以清除。“Shock & Kill”策略通过联合使用潜伏逆转剂（LRA）和抗逆转录病毒治疗（ART）激活潜伏在细胞里的 HIV-1 病毒，进而清除感染细胞。然而，现有 LRA 无法完全激活 HIV-1 潜伏细胞。临床试验中接受 LRA 及 ART 联合治疗的感染者体内仍可检测到具有复制能力的病毒，表明尚有关键潜伏调控因子未被揭示。因此，探索调控 HIV-1 潜伏的宿主靶点并阐明其下游通路，对开发新一代 LRA 以实现更彻底的潜伏激活至关重要。

为寻找调控 HIV-1 潜伏与激活的新靶点，研究团队通过表观遗传化合物库筛选了 280 种候选化合物，最终选定 BRD9 特异性抑制剂 I-BRD9。BRD9 作为转录因子，通过招募 GLTSCR1、BRG1 和 SS18 等蛋白形成非经典 BAF 复合物（ncBAF），结合基因以调控表达。研究团队发现，抑制 BRD9 能显著激活 ACH2 和 J-Lat T 细胞系中的 HIV-1 潜伏状态。

为验证靶点特异性，团队采用 siRNA 基因敲低和 CRISPR/Cas9 基因敲除技术降低 BRD9 蛋白水平。结果显示，选择性抑制 BRD9 基因可显著激活 HIV-1 潜伏状态。除基因

编辑外，团队还利用化学降解剂 VZ185 诱导 BRD9 蛋白降解，证实 VZ185 促进 HIV-1 病毒生成和基因表达。这些结果共同验证了 BRD9 在潜伏逆转中的特异性作用。此外，团队发现 BRD9 与 BRD4 的联合抑制对 HIV-1 潜伏激活具有协同效应。此结果表明 BRD9 抑制剂可与其他 LRA 联用以提升疗效。他们还在人类原代 T 细胞模型中验证了 BRD9 抑制的效果。结果表明，BRD9 抑制能激活各种人类原代 T 细胞模型中的潜伏 HIV-1 病毒，且与其他 LRA 联用可产生协同效应。

通过 ChIP-qPCR 和 CUT&RUN DNA 测序技术，研究团队证实 BRD9 蛋白可直接结合 HIV-1 基因组的长末端重复序列（LTR）启动子区，抑制病毒基因转录。BRD9 干扰 HIV-1 Tat 蛋白与 HIV-1 基因组的结合，而抑制 BRD9 可减弱这一作用。他们结合 CUT&RUN DNA 测序技术与 mRNA 转录组测序数据，通过 BETA 分析程序鉴定出 BRD9 的下游靶基因（如 ATAD2 和 MTHFD2），发现这些 BRD9 下游转录调控因子具有抑制 HIV-1 基因表达的功能。

综上，研究团队首次揭示 BRD9 蛋白作为新型 HIV-1 潜伏调控因子的关键作用。抑制 BRD9 不仅能在多种实验条件下诱导 HIV-1 重新激活，更能与其他潜伏逆转剂产生协同效应。这一发现不仅深化了对 HIV-1 潜伏机制的科学认知，更

为开发根治 HIV-1 感染的新型疗法提供了关键基础。

资料来源：<https://doi.org/10.1073/pnas.2418467122>



2.14 英国学者表明 HIV-1 MA 基质层结构成熟并非病毒感染所必需

2025 年 5 月 9 日，英国牛津大学章佩君团队联合美国国家癌症研究所 Eric O. Freed 团队及美国特拉华大学 Juan R. Perilla 团队在 *Science Advances* 发表题为“Structural maturation of the matrix lattice is not required for HIV-1 particle infectivity”的研究文章，揭示了 HIV-1 病毒成熟过程中基质（MA）晶格结构变化对病毒颗粒感染性的影响，为理解 HIV-1 的成熟机制提供了新的视角。

研究团队采用了一系列实验方法，包括生化分析、病毒学研究、冷冻电镜断层扫描和分子动力学模拟等。首先，通过生化实验分析了野生型（WT）和突变体病毒颗粒中的 Gag 蛋白加工、Env 蛋白表达和包膜情况。接着，利用冷冻电镜断层扫描技术对 WT 和 L20K/E73K/A82T 突变体的未成熟和

成熟病毒样颗粒 (VLPs) 进行了结构分析, 通过子断层平均法获得了 MA 三聚体和 CA 六聚体的高分辨率结构图。此外, 研究团队还利用全原子分子动力学模拟来研究 MA 与脂质的相互作用, 以及 MA 晶格在成熟过程中的稳定性。

实验结果显示, 尽管 L20K/E73K/A82T 突变体在某些细胞系中的复制行为与 WT 相似, 但在生化行为上表现出明显的差异, 提示 MA-MA 相互作用发生了改变。冷冻电镜断层扫描结果显示, 未成熟的 L20K/E73K/A82T 病毒颗粒中的 MA 晶格与 WT 非常相似, 但在成熟的 L20K/E73K/A82T 病毒颗粒中, MA 晶格却无法被检测到。分子动力学模拟表明, 这种缺失可能是由于成熟 L20K/E73K/A82T 突变体病毒颗粒中 MA 三聚体间相互作用的不稳定导致的。这些发现表明, 有序的、膜相关的成熟 MA 晶格并非 HIV-1 感染性所必需的, 为理解 HIV-1 颗粒成熟和感染性颗粒生成的结构要求提供了新的见解。

资料来源: <https://doi.org/10.1126/sciadv.adv4356>



2.15 国家传染病医学中心团队揭示无症状结核病的流行特征、病程转归及治疗现状

2025年5月12日，国家传染病医学中心/上海感染与免疫科技创新中心张文宏团队联合浙江省疾病预防控制中心结核病防制所陈彬团队以及复旦大学附属华山医院感染科李杨团队在 *Open Forum Infectious Diseases* 发表题为“Prevalence, progression, and treatment of asymptomatic tuberculosis: a prospective cohort study in Lanxi County, Zhejiang Province, China”的研究论文，首次揭示了中国社区人群中无症状结核病的流行特征、病程转归及治疗现状，为优化结核病防控策略提供了关键科学依据。

研究团队于2021-2022年在兰溪市对109345名重点人群（60岁以上老年人、糖尿病患者、既往接受抗结核病治疗人群）进行肺结核筛查，最终发现并纳入193例肺结核患者，其中无症状患者达92例（47.7%）。采用不同的“无症状”定义，无症状结核病在现患肺结核人群中的占比为32.5%~62.7%。这表明仅依赖传统症状筛查可能漏诊近半数病例。在目前中国结核病防控形势下，采用胸片筛查或更多新的主动筛查策略主动发现无症状患者至关重要。

该研究首次采用大规模的现场追踪数据分析无症状结

核病的进展情况。研究发现，无症状患者从筛查到出现症状的中位时间为 102 天。此外，本研究还发现从所有患者可追溯的起病日期到确诊之间，无症状阶段占总时长的 37.6%。这意味着无症状患者在社区中存在持续的“隐性传播”可能。

研究团队通过长期随访（中位随访时间 1128 天），综合评估了无症状结核病患者治疗现状。该研究两组治疗覆盖率、治疗成功率、复发率无显著差异。但研究发现，无症状患者的治疗疗程显著短于有症状患者，且不良反应发生率相似。这提示无症状结核病可能具备接受“短程治疗”的潜力，有望持续研究评估并优化现有指南。

该研究首次综合描述了无症状结核病的流行、转归现状，同时阐明了其治疗现状与短程治疗的潜力，为我国结核病防控中无症状结核病的发现与管理策略的制定提供了重要支撑，也为全球无症状结核管理提供了科学依据。未来结核病防治需在重点人群中进一步推广结核病主动筛查，及时发现无症状患者并进行个性化管理。此外，未来需要开展多中心的临床研究探索无症状结核病患者适用的短程方案。

资料来源：<https://doi.org/10.1093/ofid/ofaf275>



2.16 国家传染病医学中心团队开展超短程结核预防治疗方案的有效性及其安全性评估试验

2025年5月16日，国家传染病医学中心/上海感染与免疫科技创新中心张文宏团队在 *Emerging Microbes & Infections* 发表题为“Efficacy and safety of a novel short course rifapentine and isoniazid regimen for the preventive treatment of tuberculosis in Chinese silicosis patients: a pilot study (SCRIPT-TB)”的研究论文。首次公布了中国原创的一种全新的超短程结核预防治疗方案（1H₃P₃方案）的有效性及其安全性数据，为结核病预防治疗领域带来了突破性的变革。

研究团队基于丰富的临床经验和深入的药代动力学研究及前期动物研究结果，大胆创新，设计了一个月超短程的1H₃P₃方案。该方案采用每周三次的利福喷丁（450mg）联合异烟肼（400mg）治疗，疗程仅为4周。1H₃P₃方案通过降低单次药物剂量、增加给药频率，有效避免了间歇给药引起的系统性药物反应，同时显著缩短了治疗疗程，极大地提高了患者的治疗依从性。

研究共纳入了238名受试者接受了1H₃P₃方案预防性抗结核治疗，并进行为期3年的结核病发病结局随访。结果显示，接受1H₃P₃方案治疗的受试者中，仅有6人（2.5%）被

诊断为活动性结核病，其中 5 例为细菌学确诊的结核病例。采用倾向性评分的匹配方式，对比研究团队既往 3HP 方案的 RCT 研究中的结核发病情况，1H₃P₃ 方案对比观察组显著降低了 3 年累计活动性结核病发病率，风险比（HR）为 0.26，P 值为 0.02，即显著降低结核病的发生风险 74%；即便与 3 个月的治疗方案相比，疗效也更优，虽然并未有统计学差异（与 3HP 组相比，HR 为 0.74，P 值为 0.69）。该方案预防治疗的有效性得到了验证。

在安全性方面，1H₃P₃ 方案同样表现优异。在 241 名接受至少一剂药物治疗的受试者中，仅有 27.4% 的人出现了不良事件，其中大多数为轻度（1 级）不良事件，如疲劳、头晕等。仅有 1 例（0.4%）患者出现了 3 级不良事件（肝毒性），且未出现不可逆的后遗症。与 3HP 方案相比，1H₃P₃ 方案显著减少了不良事件的发生，尤其是系统性药物反应（如流感样综合征）的发生率从 10.8% 降至 0.4%，肝毒性事件的发生率也从 2.1% 降至 1.2%。此外，1H₃P₃ 方案的治疗完成率高达 92.0%，远高于 3HP 方案的 54.7%。

1H₃P₃ 方案的提出，不仅为结核病高危人群提供了一种更安全、更有效、更便捷的预防治疗选择，也为全球结核病防治工作提供了新的思路和策略。该方案的超短疗程和高依从性特点，有望大幅提高结核病预防治疗的覆盖率，减少结

核病的传播和发病率，为实现 WHO 提出的“终止结核病”目标贡献中国智慧和力量。目前，该研究团队正在中国结核病高发地区开展更大规模的 III 期临床随机试验，以进一步验证 1H₃P₃ 方案在其他高危人群中的疗效和安全性，共同期待未来的验证结果！

资料来源：<https://doi.org/10.1080/22221751.2025.2502010>



2.17 华山感染团队发现耳念珠菌环境适应新机制

2025 年 5 月 22 日，复旦大学附属华山医院感染科/生命科学学院黄广华团队联合同济大学附属上海市肺科医院褚海青团队在 *Communications Biology* 上发表题为“*Candida auris* cells form giant lipid droplets to survive in harsh environments”的研究论文。该研究发现耳念珠菌可以通过形成巨型脂滴和重构细胞壁获得超强的环境适应和抗逆能力。研究成果揭示了耳念珠菌通过细胞“重生”快速适应外界环境的一种新机制，为其环境消杀和感染防控提供了新思路。

研究人员通过在营养匮乏的 Kleyon 培养基上培养 *C.*

auris，观察到细胞内形成巨型脂滴。通过显微镜技术，包括差分干涉对比显微镜、扫描电子显微镜和透射电子显微镜，研究团队详细观察了 *C. auris* 细胞的形态变化。此外，他们还利用脂质组学分析和转录组学分析来探究 gLDs 的成分和相关基因表达变化。

研究结果表明，耳念珠菌可以通过形成巨型脂滴和重构细胞壁，提升抗逆性和环境适应能力。体外和体内实验发现，耳念珠菌细胞在贫瘠培养基、医疗耗材表面或小鼠耳道中均能形成巨型脂滴，并伴随细胞壁重构和增厚现象的发生。更有意思的是，耳念珠菌细胞形成巨型脂滴的同时重构细胞壁，形成双层细胞壁结构，外层细胞壁随后逐渐皱缩并脱落；新生的内层细胞壁结构特殊，几丁质含量较高，具有更强的抗逆性。转录组测序结果显示，含有巨型脂滴的耳念珠菌细胞中，细胞壁合成及重塑、细胞骨架、葡萄糖转运代谢和压力应答相关基因的表达水平均有显著提升。进一步研究发现，具有巨型脂滴的耳念珠菌细胞环境生存和抗逆能力更强，能长时间定植于医用耗材表面，并更能耐受高温、抗真菌药物和抗菌肽的压力。这说明巨型脂滴的形成和细胞壁重构有利于耳念珠菌提升环境适应能力和对抗环境压力。

接着研究发现，乙酰 CoA 合成酶、二酰甘油酰基转移酶和酰基 CoA 甾醇酰基转移酶等均参与调控细胞脂滴的形成，

敲除耳念珠菌中相应的编码基因能明显减弱细胞脂滴的形成。此外，线粒体蛋白 Mcu1 及三羧酸循环关键酶如柠檬酸合酶 Cit1 在巨型脂滴的形成过程中也起关键的调控作用。

该研究提升了对耳念珠菌超强环境适应能力和抗逆性生物学基础的认识，揭示了该菌通过形成巨型脂滴和重构细胞壁适应外界环境的新机制，为疾病感染防控提供了新的思路。

资料来源：<https://doi.org/10.1038/s42003-025-08204-7>



2.18 美国学者表明轮状病毒、诺如病毒和隐孢子虫属是腹泻死亡的主要原因

2025 年 5 月，华盛顿大学医学院 Hmwe Hmwe Kyu 团队在 *The Lancet Infectious Diseases* 发表题为“Global, regional, and national age-sex-specific burden of diarrhoeal diseases, their risk factors, and aetiologies, 1990–2021, for 204 countries and territories: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2021”的研究论文。该研究利用 2021 年全球疾病、伤害

和危险因素负担研究的结果，评估了 1990-2021 年间 204 个国家和地区儿童和成人腹泻病的总体和 13 种特定病原体引起的腹泻病负担与趋势，以及相关风险因素的影响。

研究团队采用死因集合模型（Cause of Death Ensemble modelling）策略，分析了生命登记数据、死因推断数据、死亡监测数据和微创组织采样数据。使用贝叶斯荟萃回归工具 DisMod-MR 分析了由系统综述、人口调查以及理赔和住院患者数据确定的发病率和患病率数据。研究将腹泻病相关的伤残调整寿命年（DALYs）计算为每个地点、年份和年龄性别组的寿命损失年数（YLLs）和伤残损失寿命年（YLDs）之和。在病因估计方面，研究采用了反事实法来量化人群归因分数（PAFs）。此外，该研究还利用比较风险评估框架估算了可归因于风险因素独立影响的腹泻病负担。

研究结果发现，2021 年腹泻病导致全球约 117 万人死亡，相较于 1990 年减少了 60.3%（50.6~69.0）。其中 5 岁以下儿童腹泻死亡的死亡人数下降最为显著，下降约 79.2%。全球 YLLs 同样大幅下降，从 1990 年的 1.86 亿降至 2021 年的 5140 万。据估计，2021 年全球因腹泻病造成的 DALYs 为 5900 万，其中影响 5 岁以下儿童的 DALYs 为 3090 万。腹泻病导致的 DALYs 的主要风险因素包括新生儿低出生体重和小于胎龄儿、1~5 个月和 2~4 岁儿童生长发育迟缓，以及年

长儿童和成人的不安全饮用水和卫生条件差。研究估计，如果消除所有已评估的腹泻风险因素，全球所有年龄组的 DALYs 将从 5900 万减少至 499 万。2021 年，在全球范围内，轮状病毒是各年龄段腹泻死亡的主要原因，其 PAF 为 15.2%；其次是诺如病毒，为 10.6%；以及隐孢子虫属，为 10.2%。在 5 岁以下儿童中，轮状病毒的致死 PAF 为 35.2%，其次是志贺氏菌属 24.0%和腺病毒 23.8%。此外，5 岁以下儿童致死 PAF 超过 10%的其他病原体包括隐孢子虫属、典型的肠致病性大肠埃希杆菌和产生热稳定毒素的肠产毒素性大肠杆菌。

自 1990 年以来，全球腹泻病负担显著下降，尤其是在 5 岁以下儿童中，这支持了口服补液疗法以及加强水、环境卫生和个人卫生基础设施并引入和推广轮状病毒疫苗接种等卫生干预措施的有效性。聚焦主要风险因素和病原体采取有针对性的干预和预防措施，可以进一步减轻腹泻病负担。继续投资开发和推广针对主要病原体的疫苗仍然至关重要。

资料来源：[https://doi.org/10.1016/S1473-3099\(24\)00691-1](https://doi.org/10.1016/S1473-3099(24)00691-1)



2.19 韩国学者发现接种带状疱疹疫苗能大幅降低心血管疾病风险

2025 年 5 月 5 日，庆熙大学医学院 Dong Keon Yon/Hayeon Lee 团队在 *European Heart Journal* 发表题为“Live zoster vaccination and cardiovascular outcomes : a nationwide, South Korean study”的研究论文。该研究旨在通过一项大规模、基于人群的队列研究，探讨带状疱疹疫苗接种与心血管事件风险之间的关系。

该研究聚焦于韩国 50 岁及以上人群，纳入超 220 万个个体数据，时间跨度从 2012 年 1 月 1 日至 2021 年 12 月 31 日。研究数据整合了韩国健康保险审查评估服务的国家保险信息（包括门诊和住院数据、药品信息和死亡记录）、韩国国民健康保险服务的国家健康检查结果以及韩国疾病控制与预防机构的带状疱疹疫苗接种数据。研究的主要结局是基于国际疾病分类第十版（ICD-10）诊断代码的心血管疾病风险。研究采用倾向得分重叠加权队列，通过 Cox 比例风险模型估计总心血管事件和特定心血管事件的风险比（HR），并计算每种结局的限制平均生存时间（RMST）。观察期从 2012 年 1 月 1 日至 2024 年 1 月 31 日。

经过严谨的数据处理，最终纳入重叠加权队列的 127 万

余人，平均年龄 61.3 岁，男性占比 43.2%，中位随访时长 6 年。研究发现，接种带状疱疹疫苗的人群总体心血管事件风险降低 23%，其中主要不良心血管事件（包括中风、心肌梗死或因心脏病死亡）风险降低 26%，心力衰竭风险降低 26%，冠心病风险降低 22%，脑血管疾病风险降低 24%，缺血性心脏病风险降低 22%，血栓性疾病风险降低 22%，心律失常风险降低 21%。进一步分析显示，接种疫苗后 2 至 3 年内保护作用最为显著，且这种保护效应可持续达 8 年之久！此外，男性、年龄小于 60 岁者、生活方式不健康人群以及低收入家庭和农村居民从中获益更为明显。

该研究是首次全面探讨带状疱疹疫苗接种与随后心血管事件风险之间关系的研究。研究结果表明，带状疱疹疫苗接种与总体心血管事件风险降低相关，特别是在接种后 2~3 年，这种关联在男性和年轻个体中更为显著。此外，即使生活方式不健康、低收入家庭和农村居民也能从疫苗接种中受益。因此，研究结果表明，实施带状疱疹疫苗接种策略可能与不同人群中心血管疾病的有利结果相关。

资料来源：<https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehaf230>



2.20 美国学者综述痘病毒结构生物学在疫苗设计中的应用

2025年5月7日,美国国立卫生研究院过敏和传染病研究所 Bernard Moss 团队在 *Trends in Immunology* 发表题为“Poxvirus structural biology for application to vaccine design”的研究综述。该研究旨在通过分析痘病毒的结构生物学,为疫苗设计提供指导,特别是针对猴痘病毒的疫苗开发。

猴痘病毒(MPXV)所属的正痘病毒属有两种感染形式:成熟病毒粒子(MV)和包膜病毒粒子(EV)。动物研究表明,针对MV和EV表面蛋白的疫苗能够提供有效保护。这些病毒粒子的表面蛋白在细胞进入和细胞间传播中发挥着关键作用。例如,MV附着蛋白A26、A27、D8和H3通过与糖胺聚糖(GAGs)或层粘连蛋白相互作用,促进MV与宿主细胞的结合。其中,A27与宿主细胞上的GAGs结合,以三聚体和六聚体形式存在于MV表面;A26与层粘连蛋白结合,并作为酸敏感的融合抑制因子;D8与硫酸软骨素结合;H3与硫酸乙酰肝素结合,且H3对病毒粒子的形态发生至关重要,并能诱导强烈的中和抗体反应。

MV的进入融合复合物(EFC)是一个显著特征。与许多依赖一两种蛋白质进行膜融合的病毒不同,痘苗病毒利用11种必需蛋白质形成该复合物。目前已确定了11种EFC蛋白

中 10 种的结构以及一些异二聚体的结构。EFC 中的 L1 和 F9 等蛋白质是中和抗体的靶标。在 EV 方面，针对某些蛋白质的抗体对保护也至关重要。痘苗病毒（VACV）的 A33 和 B5 就是这类蛋白质。A33 是一种糖基化和磷酸化的蛋白质，对高效的细胞间病毒传播至关重要。B5 是一种 I 型膜蛋白，其细胞外结构域含有短共有重复序列，其抗体可中和 EV，并在小鼠模型中保护机体免受 VACV 感染。

在疫苗平台方面，已有研究探索了多种选择。过去，灭活的 VACV 疫苗在高剂量下仅显示出部分保护作用。减毒活 VACV 疫苗，如改良型痘苗病毒安卡拉株（MVA）和 LC16m8，已被批准用于预防天花和猴痘。MVA 在鸡胚成纤维细胞中经过多次传代后发生了广泛的缺失，在哺乳动物细胞中基本无法复制，但它可以保护非人灵长类动物免受致死性 MPXV 的侵害。LC16m8 在非人灵长类动物中也显示出保护作用。

使用 VACV 的 L1、A33 和 B5（或其 MPXV 同源物）的重组正痘病毒蛋白疫苗，在保护小鼠和非人灵长类动物免受 VACV 和 MPXV 感染方面显示出前景。表达这些蛋白质的 DNA 疫苗在动物模型中也具有保护作用。编码 MPXV 相关蛋白质的 mRNA 脂质纳米颗粒（LNP）疫苗，在小鼠和非人灵长类动物中进行一到两次接种后，表现出对 VACV 和 MPXV 的保护效果。目前，第一代猴痘 mRNA 疫苗的临床试

验正在进行中。

然而，仍有许多问题有待解答。例如，减毒活 VACV 疫苗的主要抗体靶标尚不清楚。病毒膜上的预融合进入复合物的结构，以及哪些进入蛋白直接参与膜融合，都需要进一步研究。确定进入蛋白的主要中和表位，了解针对 EV 蛋白的抗体如何阻止病毒传播，以及补体如何增强这些抗体的作用，也是未来研究的重要方向。此外，确定重组疫苗靶向的最佳病毒蛋白数量，对于改进疫苗设计至关重要。

总之，在理解痘苗病毒免疫学和疫苗开发方面已取得了显著进展。然而，为了填补剩余的知识空白，并开发出针对猴痘及其他正痘病毒相关疾病的更有效疫苗，仍需继续开展研究。

资料来源：<https://doi.org/10.1016/j.it.2025.04.002>



2.21 美国学者利用疱疹病毒来激活 T 细胞进行免疫治疗

2025 年 5 月 23 日，密歇根大学 Adam H. Courtney 团队在 *Science Immunology* 发表题为“An engineered viral protein

rewires signaling pathways to activate STAT5 and prevent T cell suppression”的研究论文，首次提出利用疱疹病毒来源蛋白对 T 细胞信号通路进行重编程，以增强 T 细胞在免疫抑制性肿瘤微环境（TME）中的生存与功能。

研究团队利用疱疹病毒 saimiri (HVS) 的酪氨酸激酶相互作用蛋白 (TIP) 作为平台，将 LCK 激酶活性招募到非典型蛋白底物上，以直接激活靶向的 STAT 蛋白。通过设计包含 TIP 的最小 LCK 结合区域和来自内源性细胞因子受体的 STAT 结合位点的嵌合蛋白，他们成功实现了在细胞因子独立的方式下激活靶向的 STAT 蛋白。实验结果显示，研究团队成功鉴定出一种能够激活 STAT5 的嵌合蛋白，该蛋白能够在体外维持 CD8⁺ T 细胞的存活和细胞毒性功能，即使在缺乏白细胞介素-2 (IL-2) 的情况下。在体内实验中，由于 T 细胞持久性和功能性的增强，肿瘤生长得到了显著抑制。单细胞转录组学分析揭示了 STAT5 激活剂能够防止与 T 细胞耗竭相关的基因表达。

该研究不仅展示了通过工程化手段激活 T 细胞内源性信号通路的可能性，还为开发新的 T 细胞疗法提供了理论基础。通过直接激活 STAT 蛋白，研究团队能够增强 T 细胞在实体肿瘤中的功能，这对于癌症治疗具有重要意义。此外，该研究还揭示了 HVS TIP 如何利用 LCK 激酶活性来激活 T 细胞

信号通路，为未来的免疫治疗研究提供了新的方向。

资料来源：<https://doi.org/10.1126/sciimmunol.adn9633>



2.22 美国学者发现卡介苗通过造血重编程增强抗肿瘤免疫

2025年5月29日，美国威尔康奈尔医学院 Michael S. Glickman/Steven Z. Josefowicz 团队在 *Cancer Cell* 发表题为“Microbial cancer immunotherapy reprograms hematopoiesis to enhance myeloid-driven antitumor immunity”的研究论文，揭示了膀胱灌注的卡介苗（BCG）能够通过重编程骨髓造血干祖细胞（HSPCs）来增强髓系细胞生成，进而重塑肿瘤微环境、激活 T 细胞免疫应答，并与免疫检查点阻断疗法产生协同抗肿瘤作用。

研究团队通过多维度实验揭示膀胱灌注 BCG 诱导的系统性抗肿瘤免疫机制，其核心在于 BCG 对骨髓造血干祖细胞（HSPCs）的重编程作用。首先，研究团队收集了来自两个独立医疗中心的非肌层浸润性膀胱癌（NMIBC）患者外周血样本，通过单细胞核 RNA 测序和染色质可及性测序分析

BCG 治疗前后 HSPCs 及成熟髓系细胞的转录组和表观遗传变化。结果发现，BCG 治疗后外周血 CD34⁺ HSPCs 及其分化的髓系细胞表现出显著的转录组和表观遗传重塑。具体而言，抗原呈递相关基因（*HLA-DRB5*、*CD74*、*B2M*）和干扰素响应通路（如 *BST2*）被广泛激活，染色质可及性分析进一步证实 IRF、STAT 等转录因子结合位点的开放。

在 MB49 膀胱癌小鼠模型中，研究团队首次证实膀胱灌注的 BCG 能够突破局部作用限制，通过血液循环定植于骨髓。通过骨髓嵌合体模型证实，仅移植 BCG 暴露的 LSK 细胞就足以使受体鼠获得抗肿瘤能力。机制解析发现，BCG 重编程的髓系细胞在肿瘤微环境中展现出三大功能转变：首先，中性粒细胞经历表型转换，从促血管生成的 T3 亚型转变为具有细胞毒性的 T2 亚型，这种转变使其中抗肿瘤亚群比例提升；其次，单核-巨噬细胞系细胞表现出“超敏”状态，在 LPS 刺激下 TNF 和 CXCL10 分泌量增加；最后，所有髓系细胞的抗原呈递能力显著增强，流式检测显示 MHC-II 分子表达水平提高。此外，BCG 诱导的先天免疫记忆能与 PD-1 阻断产生协同效应。单细胞转录组分析揭示这种协同源于 BCG 重编程的髓系细胞更高效地呈递肿瘤抗原，同时 PD-1 阻断解除了由此激活的 T 细胞耗竭状态。

总而言之，该研究证实 BCG 对骨髓造血干祖细胞的重

编程作用，凸显了 HSPCs 重编程在增强 T 细胞依赖性肿瘤免疫方面的潜力。此外，也阐明了 BCG 治疗膀胱癌的完整作用链条，更为克服当前免疫治疗耐药性提供了新的组合策略。

资料来源：<https://doi.org/10.1016/j.ccell.2025.05.002>



2.23 英国学者开展索非布韦-达卡他韦与索非布韦-维帕他韦治疗丙型肝炎的疗效对比试验

2025 年 5 月 17 日，英国伦敦帝国学院 Graham S Cooke 团队在 *The Lancet* 发表题为“Treatment options to support the elimination of hepatitis C: an open-label, factorial, randomised controlled non-inferiority trial”的研究论文，旨在比较索非布韦-达卡他韦（sofosbuvir - daclatasvir）与索非布韦-维帕他韦（sofosbuvir - velpatasvir）治疗丙型肝炎的疗效，并评估潜在的新治疗策略。

研究团队在越南的两家公立医院开展了一项多中心、开放标签、随机对照的非劣效性试验。研究对象为年龄 ≥ 18 岁的慢性丙型肝炎患者，且肝纤维化程度为轻至中度。研究按

中心和病毒基因型（1-5 型与 6 型）分层，以 1:1 的比例随机分配至索非布韦-达卡他韦组或索非布韦-维帕他韦组。同时，参与者还被随机分配至四种治疗策略之一：标准治疗（SOC）12 周；4 周治疗加每周一次的聚乙二醇干扰素 α -2a 皮下注射；诱导和维持治疗，即 2 周标准治疗后每周 5 天治疗 10 周；以及根据第 7 天病毒载量决定治疗周期（4、8 或 12 周）的反应指导治疗（RGT）。主要结局为治疗完成 12 周后的持续病毒学应答（SVR），分析对象为所有可评估的参与者，无论其实际接受的治疗如何。研究选择 5% 的非劣效性边界用于药物比较，10% 的非劣效性边界用于治疗策略比较。安全性在所有随机分配的参与者中进行评估。

2020 年 6 月 19 日至 2023 年 5 月 10 日期间，共有 624 名参与者被随机分配（470 名为男性，154 名为女性）。296 名（47%）参与者感染了基因型 6，328 名（53%）感染了基因型 1-5。主要结局在 609 名（98%）参与者中可评估。索非布韦-达卡他韦组的 302 名参与者中有 294 名（97%）实现了 SVR，索非布韦-维帕他韦组的 307 名参与者中有 292 名（95%）实现了 SVR（索非布韦-达卡他韦优于索非布韦-维帕他韦的概率为 93%）。在 SOC 组 150 名中有 148 名（99%）实现 SVR，4 周抗病毒加干扰素组 152 名中有 143 名（94%）实现 SVR，诱导-维持组 152 名中有 151 名（99%）实现 SVR，

RGT 组 155 名中有 144 名 (93%) 实现 SVR; 所有风险差异均在 10% 的非劣效性边界内。严重不良事件较为罕见 (索非布韦-维帕他韦组 313 名参与者中有 11 名, 索非布韦-达卡他韦组 311 名参与者中有 6 名; 风险差异-1.6%), 各方案或策略间未发现差异, 但在 4 周抗病毒加干扰素组中, 与 SOC 组相比, 不良反应更为常见。

总之, 该研究结果表明, 索非布韦-达卡他韦的疗效不劣于索非布韦-维帕他韦, 且这两种用药方案下接受标准治疗策略均可获得高治愈率。在不同的治疗策略中, 诱导-维持治疗组的治愈率达到了 99%, 与标准治疗组治愈率非常相似 (99%), 但诱导-维持治疗组的用药剂量更少 (64 剂 vs. 84 剂), 这或许可以帮助临床医生理解不同用药方案下, 患者治疗依从性存在差异的可能原因。

资料来源: [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(25\)00097-2](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(25)00097-2)



2.24 德国学者探究黄热疫苗接种诱导的免疫细胞激活与早期抗体反应的联系

2025年5月7日,慕尼黑大学 Anne B. Krug 团队在 *PNAS* 发表题为“Interferon-induced activation of dendritic cells and monocytes by yellow fever vaccination correlates with early antibody responses”的研究论文,旨在通过分析黄热疫苗接种后人类血液中树突状细胞(DC)和单核细胞亚群的转录组变化,揭示早期先天免疫事件如何促进快速的保护性免疫反应。

研究团队对4名健康志愿者在接种 YF17D 疫苗前后的血液样本进行了转录组分析,分别在接种前以及接种后第3天、第7天、第14天和第28天采集样本。研究对象包括 DC、单核细胞的亚群、B 细胞和外周血单个核细胞(PBMC)。通过单细胞 RNA 测序和流式细胞术分析,他们详细研究了这些细胞亚群在疫苗接种后的反应。

转录组分析发现,在接种后第3天和第7天,所有 DC 和单核细胞亚群均出现了干扰素刺激基因(ISG)的暂时性上调,表明这些细胞处于一种被激活的抗病毒状态。此外,研究还发现了细胞类型特异性的反应和反应动力学。单细胞 RNA 测序揭示了在接种后第3天和第7天,激活的 DC 和单核细胞簇迅速出现,这些簇主要由 ISG、炎症趋化因子以及

参与抗原处理和呈递的基因主导。流式细胞术分析在大量疫苗接种者中证实了这一发现。此外，研究团队发现，SIGLEC1/CD169 的上调是 YF17D 疫苗接种后 DC 和单核细胞短暂 IFN 诱导激活状态的一个敏感指标，并且与早期保护性 IgM 抗体反应相关。

该研究是首次全面分析黄热疫苗接种后不同时间点的转录组变化，揭示了早期先天免疫反应如何促进快速的保护性免疫反应。研究结果表明，SIGLEC1/CD169 的上调与早期保护性抗体反应相关，这对于开发能够快速诱导保护性免疫的疫苗具有重要意义。

资料来源：<https://doi.org/10.1073/pnas.2422236122>



2.25 中国学者阐明新型布尼亚病毒感染通过铁死亡诱导肝损伤的新机制

2025 年 5 月 14 日，南京大学吴稚伟团队联合华东医学研究所朱进团队在 *Autophagy* 发表题为“SFTSV induces liver ferroptosis through m6A-related ferritinophagy”的研究论文。该

研究发现严重发热伴血小板减少综合征病毒（SFTSV）感染能够引起肝脏发生铁死亡并导致肝脏损伤,并探究了 m6A 修饰 *ATG5* mRNA 对铁自噬的促进作用。

严重发热伴血小板减少综合征（SFTS）是由 SFTSV 引起的一种广泛流行的传染病，其病死率高，已成为公共卫生问题。SFTSV 感染可诱导多种经典的细胞死亡途径，其中铁死亡作为一种新型的铁依赖性调节性细胞死亡形式，参与多种生物学过程，并被认为是新的治疗靶点。研究团队通过在体内外模型中观察 SFTSV 感染对肝脏损伤的影响，以及铁死亡抑制剂对 SFTSV 感染的影响，来评估铁死亡在 SFTSV 诱导的肝脏损伤中的作用。此外，他们还通过基因敲除、突变体构建和功能恢复实验，探讨了 SFTSV 感染如何通过 m6A 修饰影响 *ATG5* 基因的表达，进而影响铁蛋白降解和铁死亡。

研究发现，SFTSV 感染的小鼠表现出严重的炎症反应，血清中白细胞介素（IL-6、TNF- α 、IL-1 β ）和肝功能指标（GOT1/AST、GPT/ALT）显著升高。铁死亡抑制剂 Ferrostatin-1（Fer-1）预处理可显著减轻 SFTSV 诱导的这些炎症因子和酶的升高，表明铁死亡在 SFTSV 诱导的病理表现中起重要作用。体外实验表明，SFTSV 感染可导致细胞内铁离子水平升高，线粒体收缩，活性氧（ROS）和丙二醛（MDA）水平增加，谷胱甘肽（GSH）水平下降，这些变化均与铁死

亡的典型特征相符。

研究还发现，SFTSV 的 NSs、NP 和 Gn 蛋白均能诱导铁死亡，其中 NSs 蛋白在铁死亡过程中起主要作用，其通过增加 *ATG5* 的 m6A 修饰水平，促进 *ATG5* 的翻译，进而触发铁蛋白降解和铁死亡。SFTSV 感染可显著上调宿主细胞 m6A 修饰水平，特别是 *ATG5* mRNA 的 3'-UTR 区域的 m6A 修饰。m6A 修饰的增加促进了 *ATG5* 的翻译，而 *ATG5* 的突变体则无法有效促进铁蛋白降解和铁死亡。

本研究揭示了 SFTSV 感染诱导肝脏损伤的新机制，结果表明 SFTSV 感染通过 m6A 修饰的 *ATG5* 促进铁蛋白降解，进而诱导铁死亡。这些发现为 SFTS 的治疗提供了新的科学依据。通过深入了解 SFTSV 感染如何通过 m6A 修饰影响铁死亡，可以为抗病毒治疗提供新的思路。

资料来源：<https://doi.org/10.1080/15548627.2025.2503564>



2.26 中国学者在疟疾防治领域取得新进展

2025 年 5 月 23 日，沈阳农业大学陈启军团队在 *Nature*

Metabolism 发表题为“ β -hydroxybutyrate inhibits *Plasmodium falciparum* development and confers protection against malaria in mice”的通信文章。该研究表明，生酮饮食（KD）可阻止疟原虫生长，生酮饮食和酮体 β -羟基丁酸（ β OHB）能使小鼠对疟疾产生抵抗力，其机制在于 β OHB 使疟原虫发育停滞，这凸显了饮食和代谢策略在对抗疟疾感染方面的潜力。

研究团队通过小鼠实验和体外实验，探讨了生酮饮食和 β OHB 对疟原虫感染的影响。实验中，小鼠被分为多组，分别喂食不同比例的生酮饮食，并在感染疟原虫后观察其生存率和寄生虫血症水平。此外，研究人员还通过植入渗透泵的方式，向小鼠体内持续输送 β OHB，以评估其对疟原虫感染的保护作用。在体外实验中，研究人员将 β OHB 添加到疟原虫培养液中，观察其对疟原虫生长和发育的影响。

实验结果显示，喂食生酮饮食的小鼠在感染疟原虫后表现出显著的生存优势。具体而言，喂食 20%至 90%生酮饮食的小鼠完全抵抗了疟原虫感染，且在感染后 30 天内未检测到感染红细胞（iRBCs）。相比之下，喂食常规饮食（RD）的小鼠在感染后 10 天内全部死亡。此外，研究人员发现，生酮饮食喂养的小鼠血液中 β OHB 浓度显著升高，而这种升高与疟原虫感染的抑制密切相关。

进一步的体外实验表明， β OHB 能够显著抑制疟原虫的

增殖，其对疟原虫的半抑制浓度（IC₅₀）为 7.3 mM。研究人员还发现， β OHB 通过降低疟原虫细胞内的烟酰胺腺嘌呤二核苷酸（NAD）水平，抑制了与疟原虫发育、红细胞入侵和致病性相关的基因表达。此外， β OHB 还能够阻断疟原虫的发育进程，使其主要停留在早期滋养体阶段，从而减少侵入性裂殖体的数量。

该研究揭示了生酮饮食和 β OHB 在抗疟疾感染中的潜在机制。生酮饮食通过提高血液中 β OHB 的浓度，抑制疟原虫的增殖和发育，从而赋予小鼠对疟原虫感染的完全保护作用。这一发现不仅为抗疟疾治疗提供了新的策略，还强调了宿主代谢在疟疾感染中的重要性。未来的研究可以进一步探索 β OHB 在疟疾治疗中的应用潜力，以及其与其他抗疟药物联合使用的可能性。

资料来源：<https://doi.org/10.1038/s42255-025-01302-0>



2.27 国内外学者合作揭示 Hdac1 在慢性病毒感染中具有双重调节功能

2025年5月7日,中国医科大学赵旭东团队联合哈肯萨克大学 Hai-Hui Xue 团队在 *PNAS* 发表题为“Hdac1 as an early determinant of intermediate-exhausted CD8⁺ T cell fate in chronic viral infection”的研究论文。通过慢性病毒感染实验,该研究发现组蛋白去乙酰化酶 1 (Hdac1) 在应答的效应阶段对于形成抗原特异性 Tcf1⁻Cx3cr1⁺中间细胞 (T_{EX-int}) 是必需的。

该研究构建了 *Gzmb-Cre⁺Rosa26^{GFP}Hdac1^{fl/fl}* (*Hdac1^{-/-}*) 小鼠,并以 *Gzmb-Cre⁺Rosa26^{GFP}Hdac1^{+/+}* 同窝小鼠作为野生型 (WT) 对照。用淋巴细胞性脉络丛脑膜炎病毒 (LCMV) 克隆 13 株感染这些小鼠,以建立慢性病毒感染模型,之后在效应期(感染后 8 天)对细胞进行分析。在 *Hdac1^{-/-}* 小鼠中,CD11a^{hi}CD8^{lo} 抗原特异性 GFP⁺CD8⁺ T 细胞的数量比 WT 小鼠减少了约 50%。同样,LCMV GP33 表位特异性 CD8⁺ T 细胞数量也有所下降,尽管两组之间的频率相似。功能检测表明,在这个早期阶段,通过颗粒酶 B 表达和 GP33 肽刺激后的 IFN- γ 产生来衡量, Hdac1 缺陷并未明显损害 CD8⁺ T 细胞功能。

为了探究 *Hdac1* 对早期 T_{EX} 细胞转录组的更广泛影响，研究团队对分选的 GP33-tetramer⁺ WT 和 *Hdac1*^{-/-} T_{EX} 细胞进行了 CITE-seq 分析，结果显示大多数 *Hdac1*^{-/-} 细胞聚集在 WT 细胞附近，并有部分重叠。单细胞转录组分析在早期 T_{EX} 细胞中确定了 4 个不同的聚类。*Hdac1*^{-/-} 细胞在与 T_{EX} -int 等效的聚类中缺失，伪时间分析显示，没有 *Hdac1* 时，向 T_{EX} -int 细胞的分化轨迹显著减弱。对 WT 和 *Hdac1*^{-/-} 单细胞转录组的比较确定了许多在 *Hdac1*^{-/-} 细胞中下调或上调的基因。如 *Cx3cr1*、*Cxcr6* 和 *Bcl2a1d* 等基因下调，而 *Gzma*、*Eomes* 和 *Bax* 等基因上调。这表明 *Hdac1* 对编程 T_{EX} -int 细胞命运至关重要，并且对早期 T_{EX} 细胞的存活、效应和耗竭程序具有广泛影响。

鉴于 *Hdac1* 的组蛋白去乙酰化酶活性，研究团队使用批量 ATAC-seq 研究了其对早期 T_{EX} 细胞表观遗传景观的影响。主成分分析表明，*Hdac1*^{-/-} T_{EX} 细胞与 WT T_{EX} 细胞存在差异。*Hdac1* 的缺失导致大多数 T_{EX} 亚群的染色质开放状态普遍增加，尤其是在与耗竭相关的基因上。基序分析确定了 ETS、RUNX、AP1 和 NF- κ B 为各聚类中的主要基序。值得注意的是，*Hdac1* 的缺失使驱动耗竭程序的转录因子获得更多结合位点，并增加了调控区域的染色质可及性。多个与耗竭相关的基因，如 *Pdcd1*、*Lag3* 和 *Tox*，在 *Hdac1*^{-/-} T_{EX} 细胞中表

达增加,进一步证明了 Hdac1 在抑制早期 T 细胞耗竭中的作用。

总之,这项研究表明, Hdac1 在慢性病毒感染中具有双重调节功能。它促进了对维持抗病毒免疫很重要的 T_{EX-int} 细胞的形成,并防止耗竭程序的过度激活。这些发现对于理解 T 细胞反应的表观遗传调控具有重要意义,可能为开发增强抗病毒和抗肿瘤免疫的新策略提供指导。

资料来源: <https://doi.org/10.1073/pnas.2502256122>



2.28 中国学者阐明西方马脑炎病毒识别宿主分子机制

2025年5月20日,中国科学院生物物理研究所章新政/曹端方团队联合清华大学基础医学院向焯团队在 *Cell Reports* 发表题为“Structural basis for the recognition of two different types of receptors by Western equine encephalitis virus”的研究论文。该研究系统性的解析了西方马脑炎病毒(WEEV)不同毒株分别与受体原钙黏蛋白10(PCDH10)和极低密度脂蛋白受体(VLDLR)的高分辨率冷冻电镜结构,发现这两

种受体在 WEEV 病毒表面形成了完全不同的结合界面和识别模式，阐明了病毒发生受体转换的结构基础和分子机制，并为甲病毒防控提供了重要的理论依据。

该研究发现，PCDH10 的 EC1 结构域深入结合在糖蛋白三聚体中相邻 E2-E1 异源二聚体形成的狭缝内，并与 E2、E1 以及相邻的 E2 糖蛋白之间均形成多界面相互作用。然而，少数毒株不具备对人源 PCDH10 的结合能力，而仅能识别鸟源 PCDH10。通过进一步的分析与验证，发现 Imperial 181 毒株 E2 糖蛋白存在 L149Q 突变，导致受体结合界面中的一个关键疏水相互作用区域被破坏，从而抑制了该毒株与人源 PCDH10 之间的结合；而相较于人源 PCDH10，鸟源 PCDH10 存在 Q107R 突变，该突变可通过增强与病毒之间的氢键相互作用，弥补病毒 E2 糖蛋白 L149Q 突变造成的影响，从而维持病毒与鸟类受体之间的稳定互作。因此，WEEV 不同毒株对不同物种 PCDH10 受体的选择性识别，是由病毒糖蛋白及受体中关键氨基酸序列的变化共同决定的。

新型受体 VLDLR 是包括 WEEV 在内的多种脑炎甲病毒跨物种传播的通用受体。该研究发现 VLDLR 可通过两个连续的 LAs 重复序列与 WEEV McMillan 毒株结合，其中 LA1-2 至 LA5-6 均具备病毒结合能力。通过结构解析发现，位于 N 端的 LA 结构域结合在相邻 E2-E1 异源二聚体形成的狭缝

处（位点 1），而位于 C 端的 LA 结构域结合在同一组 E2-E1 异源二聚体中 E2 糖蛋白的 B 结构域上（位点 2）。WEEV 主要通过病毒表面凸起的碱性赖氨酸残基侧链与 LA 结构域中保守性的酸性钙离子结合位点相互作用。然而，位点 2 中的关键赖氨酸残基 K181 仅在 McMillan 和 California 毒株中保守存在，这可能是其他毒株丧失识别 VLDLR 能力的原因。而对于 Fleming 毒株而言，虽然它不具备 K181 结合位点，但发现它的 E2 糖蛋白存在 V265F 突变，能够通过增加新的疏水相互作用界面来使 Fleming 毒株获得与 VLDLR 的结合能力。

综上所述，这项研究通过解析 WEEV 不同毒株与两种不同类型受体的高分辨率结构，阐明了 WEEV 在不同受体间转换识别的结构基础和特异性决定因素，对理解甲病毒的宿主适应性、跨物种传播机制及相关抗病毒手段的开发具有重要的指导意义。

资料来源：<https://doi.org/10.1016/j.celrep.2025.115724>



2.29 美国学者发现寨卡病毒通过自噬介导的细胞表面因子下调促进持续感染

2025年5月23日,俄亥俄州立大学刘善虑团队在 *PNAS* 发表题为“Autophagy-mediated downregulation of AXL and TIM-1 promotes sustained Zika virus infection”的研究论文,揭示了寨卡病毒(ZIKV)感染过程中,自噬介导的 AXL 和 TIM-1 降解如何促进病毒的持续感染。

研究团队使用 CRISPR/Cas9 技术在 A549 细胞中敲除 AXL 和 TIM-1 基因,建立了稳定敲除细胞系。通过免疫印迹、流式细胞术和免疫荧光成像等方法检测 AXL 和 TIM-1 的表达水平。此外,他们还利用 ZIKV 感染的 A549 细胞、胶质母细胞瘤 U87 细胞和胚胎干细胞衍生的滋养层细胞,研究 ZIKV 感染对 AXL 和 TIM-1 表达的影响。此外,研究人员还使用自噬抑制剂 3-甲基腺嘌呤(3-MA)和溶酶体抑制剂 NH₄Cl 来研究自噬在 AXL 和 TIM-1 降解中的作用。

研究团队发现,与对照组相比,AXL 和 TIM-1 敲除细胞系的 ZIKV 感染率显著降低,表明 AXL 和 TIM-1 在 ZIKV 感染中起重要作用。TIM-1 敲除细胞的 ZIKV 感染率最低,表明 TIM-1 在 A549 细胞中对 ZIKV 进入更为关键。ZIKV 感染能够降低多种细胞类型(包括 A549 细胞、胶质母细胞瘤

U87 细胞和滋养层细胞) 中 AXL 的表达, 对 TIM-1 的降解作用较弱。ZIKV 的 E 蛋白、NS2A、NS3 和 NS4B 蛋白在 AXL 降解中起重要作用。自噬抑制剂 3-MA 和溶酶体抑制剂 NH₄Cl 能够部分恢复 AXL 水平, 表明自噬在 ZIKV 感染诱导的 AXL 降解中起作用。

研究团队通过 LC3-GFP 报告细胞系证实 ZIKV 感染能够诱导自噬, 且自噬抑制剂 3-MA 能够减少 ZIKV 感染细胞中 LC3 puncta 的数量, 进一步证实自噬在 ZIKV 感染中的作用。AXL 和 TIM-1 的敲除能够减轻 ZIKV 感染诱导的细胞死亡, 表明 AXL 和 TIM-1 在 ZIKV 感染诱导的细胞死亡中起重要作用。此外, ZIKV 感染能够诱导 LC3-II/LC3-I 比值增加, 表明 ZIKV 感染能够触发自噬。TIM-1 敲除细胞中 ZIKV RNA 输入减少, 可能是 TIM-1 敲除对 ZIKV 感染影响的原因。

研究团队还发现, ZIKV 感染后, AXL 和 TIM-1 的表达降低, 减少了再感染的可能性, 从而有利于病毒的持续复制。长期感染实验表明, AXL 和 TIM-1 敲除细胞中 ZIKV 复制的峰值出现时间比对照组提前, 表明 AXL 和 TIM-1 的敲除促进了 ZIKV 的持续复制。AXL 的缺失能够减弱 I 型干扰素和炎症信号, 从而促进 ZIKV 感染。与 TIM-1 敲除细胞相比, AXL 敲除细胞中 IFN β 和 ISG15 的表达显著降低, 表明 AXL

在调节 I 型干扰素反应中起重要作用。此外，AXL 敲除细胞中 CXCL10 的表达也显著降低，表明 AXL 的缺失能够减弱炎症反应。研究团队还发现，AXL 敲除细胞培养上清液中的抗病毒效应因子减少，从而促进了 ZIKV 的感染和传播。

该研究结果表明，ZIKV 感染能够降低 AXL 和 TIM-1 的表达，减少再感染的可能性，从而有利于病毒的持续复制。此外，AXL 的缺失能够减弱 I 型干扰素和炎症信号，从而促进 ZIKV 感染。这些发现为理解 ZIKV 与宿主细胞的相互作用提供了新的见解，并为开发针对 ZIKV 感染的治疗策略提供了潜在的靶点。

资料来源：<https://doi.org/10.1073/pnas.2427241122>



信息 快报

INFORMATION
EXPRESS



 <https://nmcid.huashan.org.cn/>
 021-52888262
 上海市静安区乌鲁木齐中路12号



复旦大学
大健康信息研究中心

 <http://bighealth.fudan.edu.cn/>
 021-54237485
 上海市徐汇区东安路130号