



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



国家传染病 医学中心 信息快报

2025年4月版

NATIONAL MEDICAL
CENTER FOR
INFECTIOUS
DISEASES
INFORMATION
EXPRESS



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

国家传染病医学中心
复旦大学附属华山医院

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

INFORMATION
EXPRESS



目 录

1 要闻速递.....	3
1.1 国家疾控局发布 2025 年 3 月全国法定传染病疫情概况.....	3
1.2 中疾控发布 2025 年 3 月《全国新型冠状病毒感染疫情情况》.....	2
1.3 《中华人民共和国传染病防治法》完成修订并发布.....	5
1.4 国家卫健委发布《卫生健康行政处罚程序规定》.....	6
1.5 国务院新闻办公室发布《关于新冠疫情防控与病毒溯源的中方行动和立场》白皮书.....	7
1.6 国家疾控局印发 2025 年全国消毒技能竞赛实施方案的通知.....	9
1.7 海关总署发布《关于防止脊髓灰质炎疫情传入我国的公告》.....	11
1.8 国内首款三价 HPV 疫苗上市许可申请获得受理.....	12
1.9 全球首款重组炭疽疫苗 BARYTHRAX 获 MFDS 批准.....	13
1.10 中国消除疟疾为全球提供重要经验.....	14
1.11 WHO 和非洲 CDC 更新猴痘疫情应对计划.....	15
1.12 WHO 发布人类感染甲型 H5 禽流感病毒监测报告.....	16
1.13 WHO 发布首个真菌感染检测和治疗报告.....	17
1.14 WHO 发布首份脑膜炎诊断、治疗和护理指南.....	18
1.15 WHO 发布结核病诊断综合指南第四版.....	19
1.16 四大医学顶刊同发：2025 随机试验报告指南.....	20
1.17 四大医学顶刊同发：SPIRIT 2025 随机试验方案指南.....	21
1.18 美国今年以来麻疹感染病例超 900 例.....	22
1.19 日本单周新增百日咳确诊人数首超千人.....	23
1.20 第三十五届欧洲临床微生物与感染病学会年会（ESCMID Global）在奥地利维也纳盛大召开.....	24
1.21 第三届感染病学术周(Oriental ID Week 2025)在沪成功召开.....	25
1.22 驱动中国传染病研究水平突破！国际临床试验能力培训班圆满落幕.....	27
1.23 深入“超级病例”，提升临床思维！第十一季疑难感染病临床思维训练营顺利开展.....	28
1.24 上海 IDC 体系建设再发力，提升重症救治水平!“感染重症实训-FCCS 基础重症支持课程”圆满结束.....	29

1.25 聚焦细菌耐药前沿与治疗进展，共筑抗“耐”防线！第三届感染病学术周细菌耐药专场顺利召开	31
1.26 应对呼吸道病毒流行，感染性疾病多学科基础交叉论坛-临床诊治与前沿研究专场顺利召开	32
1.27 第二届临床精准诊疗网络能力提升与路径讨论会暨第二批 ERC 临床病原微生物网络实验室核心单位联席会议顺利召开	34
2 文献速递	36
2.1 Nature 研究解析靶向 SARS-CoV-2 膜蛋白的小分子抑制剂作用机制	36
2.2 Nature 研究阐述 mRNA 疫苗关键蛋白 TENT5A 的再腺苷酸化作用	38
2.3 Nature 研究基于深度视觉空间蛋白质组学技术揭示遗传性肝病发展的时空动态	40
2.4 Nature 研究首次阐明猴痘病毒核心蛋白酶底物识别机制并设计高效抗猴痘病毒化合物	42
2.5 Nature 研究发现带状疱疹疫苗接种与老年人群痴呆发病率降低的流行病学关联证据	45
2.6 西班牙学者表明疫情期间 SARS-CoV-2 基因组的组成异质性逐渐降低	47
2.7 美国学者探究肺移植受者的新冠疫苗反应和免疫特征	50
2.8 中国学者评估 Meplazumab 对重症 COVID-19 患者的治疗效果	52
2.9 中国学者阐释广谱抗冠状病毒小分子 S416 的刺突蛋白双锁机制	54
2.10 Cell 研究揭示细菌感染宿主细胞的新模式	56
2.11 Cell 研究揭示巨噬细胞在疫苗接种中对记忆 B 细胞再激活的关键调控作用	59
2.12 美国学者提出一种使用抗体-药物偶联物对抗流感的新方法	61
2.13 美国学者发现杨森埃博拉病毒疫苗诱导特异性免疫反应但交叉反应有限	64
2.14 NEJM 研究开展 tecovirimat 治疗 I 型猴痘病毒感染临床试验	66
2.15 NEJM 研究评估 Baloxavir 治疗对预防流感传播的有效性	68
2.16 每年两次 Lenacapavir 进行暴露前预防，HIV 疫苗研发还是否必需？	70
2.17 比利时学者开展呼吸道合胞病毒疫苗 RSVPreF3 OA 在老年人群中的长期效力与安全性研究	72

2.18 中国学者在 HSV-1 免疫逃逸机制与抗病毒治疗研究中取得进展.....	75
2.19 国家传染病医学中心团队在广谱抗猴痘药物研发方面取得新进展..	77
2.20 国家传染病医学中心团队发布 2024 年全国临床呼吸道病原体三级监测与分层精准检测报告.....	79
2.21 中国学者揭示巨噬细胞代谢重编程提高抗病毒免疫能力.....	81
2.22 国外学者合作综述癌症和病毒感染中 CD8 ⁺ T 细胞功能障碍.....	83
2.23 Science 研究发现 T 细胞再激活阶段通过旁分泌 IL-2 调节 CD8 T 细胞的免疫反应.....	85
2.24 Science 研究解析 H5N1 高致病性禽流感病毒在奶牛群体中的跨种传播与适应性突变特征.....	88
2.25 克罗地亚学者发现脂肪组织通过 NK 细胞来源的 IFN γ 信号激活抗病毒免疫.....	91
2.26 美国学者探究莱姆病中伯氏疏螺旋体肽聚糖的组织持久性及其慢性炎症机制.....	94
2.27 美国学者发现哌拉西林能够特异性地治疗小鼠莱姆病.....	96
2.28 中国学者揭示抗真菌免疫关键机制.....	98
2.29 华山感染团队揭示农药戊唑醇诱导热带念珠菌交叉耐药的机制....	100
2.30 美国学者阐释百日咳中和抗体结构机制.....	102
2.31 日本学者解析 6 种本土动物的 Oz 病毒感染情况.....	104

1 要闻速递

1.1 国家疾控局发布 2025 年 3 月全国法定传染病疫情概况

2025 年 4 月 21 日，国家疾病预防控制局发布 3 月全国法定传染病疫情概况。2025 年 3 月 1 日至 3 月 31 日，全国（不含香港、澳门特别行政区和台湾地区）共报告法定传染

病 971168 例，死亡 2137 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 355602 例，死亡 2135 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 位的病种依次为病毒性肝炎、肺结核、新型冠状病毒感染、梅毒和淋病，占乙类传染病报告病例总数的 93.7%。

同期，丙类传染病共报告发病 615566 例，死亡 2 人。报告发病数居前 3 位的病种依次为流行性感、其他感染性腹泻病和手足口病，占丙类传染病报告病例总数的 98.5%。

资料来源：

https://www.ndcpa.gov.cn/jbkzzx/yqxxxw/common/content/content_1914233476121792512.html

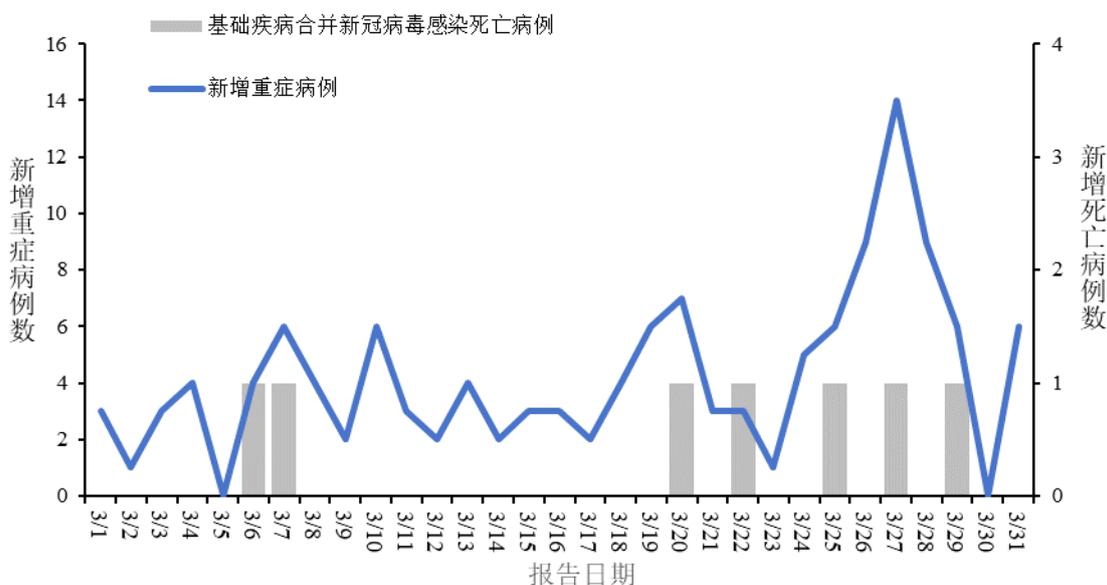


1.2 中疾控发布 2025 年 3 月《全国新型冠状病毒感染疫情情况》

2025 年 4 月 21 日，中国疾病预防控制中心发布 3 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3月1日-3月31日，全国31个省（自治区、直辖市）及新疆生产建设兵团报告新增确诊病例56286例，其中重症病例131例、死亡病例7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，但总体仍处于较低水平。



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3月1日-3月31日，全国31个省（自治区、直辖市）及新疆生产建设兵团各级各类医疗机构发热门诊（诊室）诊疗量在5.2万~7.6万人次之间波动。

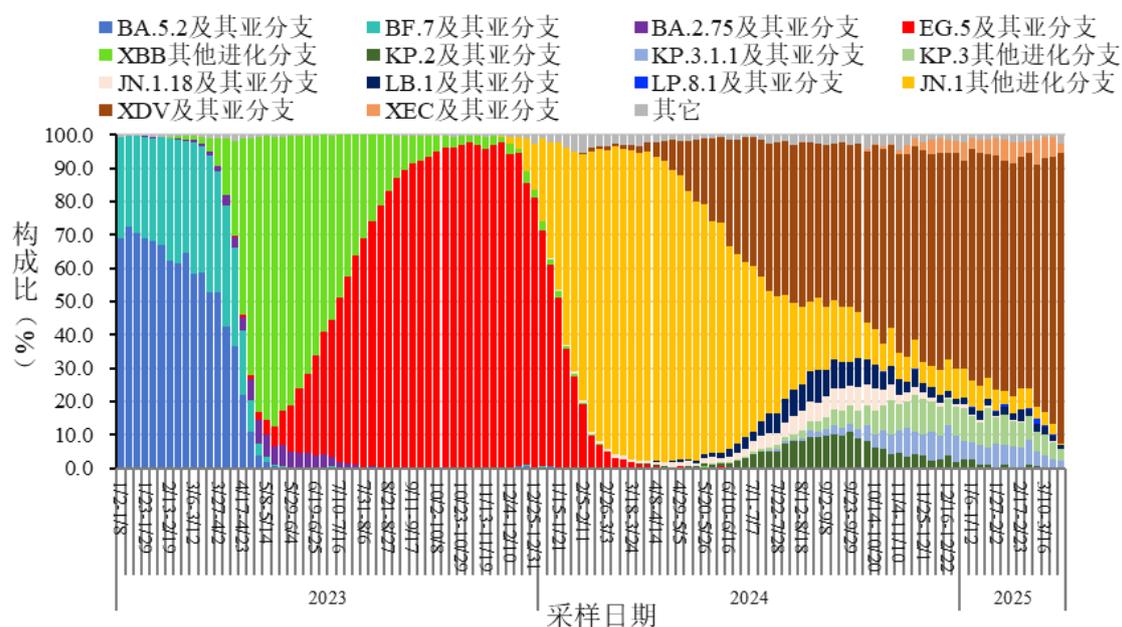
三、哨点医院监测情况

2025年第10周（3月3日-3月9日）至第13周（3月24日-3月30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%、3.8%。

2025 年第 10 周（3 月 3 日-3 月 9 日）至第 13 周（3 月 24 日-3 月 30 日），流感样病例新冠病毒阳性率小幅升高，分别为 3.5%、4.3%、5.1%和 6.3%。

四、本土病例病毒变异监测情况

2025 年 3 月 1 日-3 月 31 日，全国 31 个省（自治区、直辖市）及新疆生产建设兵团共报送 4381 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。根据采样日期，第 10 周（3 月 3 日-3 月 9 日）至第 13 周（3 月 24 日-3 月 30 日）XDV 及其亚分支占比分别为 72.4%、76.2%、79.9%、87.2%。



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 《中华人民共和国传染病防治法》完成修订并发布

2025年4月30日，十四届全国人大常委会第十五次会议表决通过了新修订的《中华人民共和国传染病防治法》，自2025年9月1日起施行。我国公共卫生法治保障进一步完善，防范和化解公共卫生风险能力进一步加强。

新修订的传染病防治法共9章115条。其中明确，传染病防治工作坚持中国共产党的领导，坚持人民至上、生命至上，坚持预防为主、防治结合的方针，坚持依法防控、科学防控的原则。其中完善传染病定义，加强传染病目录动态调整，明确传染病分类标准，把传染病对人体健康和社会的危害程度以及采取的预防控制措施作为分类原则，明确甲类、乙类、丙类传染病的定义，且列举了对应具体病种。新法共有法定传染病40种，其中甲类传染病2种，乙类传染病27种，丙类传染病11种。新增新冠、猴痘为乙类传染病，“人感染新亚型流感”代替“人感染高致病性禽流感”；增加手足口病为丙类传染病。

资料来源：

http://www.npc.gov.cn/npc/c2/c30834/202504/t20250430_445085.html



1.4 国家卫健委发布《卫生健康行政处罚程序规定》

2025年4月28日,根据《中华人民共和国行政处罚法》有关规定和国务院相关要求,国家卫生健康委员会组织对《卫生行政处罚程序》(卫生部令第53号)进行了修订完善,形成《卫生健康行政处罚程序规定》(国家卫生健康委员会令第13号)。《规定》共六章七十一条,包括总则、管辖和适用、行政处罚决定、送达、执行与结案和附则。主要修订内容如下:

一、修改规章名称和完善整体结构。根据《规章制定程序条例》相关规定,对规章名称予以修改调整,由《卫生行政处罚程序》修改为《卫生健康行政处罚程序规定》,并根据《行政处罚法》篇章结构对章节进行了相应调整。

二、细化卫生健康行政处罚案件级别管辖。根据《行政处罚法》相关规定和卫生健康行政执法实践工作需求,对于卫生健康行政处罚案件级别管辖相关规定进行了细化完善。

三、完善卫生健康行政处罚相关制度规范。建立健全卫

生健康行政处罚监督制度，细化卫生健康行政机关委托开展行政处罚工作有关要求，落实行政执法“三项制度”有关要求，并对卫生健康行政处罚案件办案程序予以进一步优化。

四、加强对当事人合法权利的保护。强化卫生健康行政处罚程序性要求，明确当事人依法享有陈述、申辩、要求听证和申请回避等权利，进一步加强对当事人权利保障。

资料来源：

<http://www.nhc.gov.cn/fzs/s3576/202504/470984a6774a4ac6b801b5fc7091fa69.shtml>



1.5 国务院新闻办公室发布《关于新冠疫情防控与病毒溯源的中方行动和立场》白皮书

2025年4月30日，国务院新闻办公室发布《关于新冠疫情防控与病毒溯源的中方行动和立场》白皮书。白皮书除前言、结束语外共分为三个部分，分别是为新冠病毒溯源贡献中国智慧、为全球抗疫贡献中国力量、美国在新冠疫情大流行中劣迹斑斑。

白皮书介绍，中国自新冠疫情暴发以来持续投入大量资

源支持本国科学家与国际同行开展新冠病毒溯源研究，始终以开放透明的态度和科学专业的精神履行国际责任。中国率先开展临床流行病学、分子流行病学、环境流行病学、动物宿主追踪等关键领域的溯源研究，始终以高度的责任感和透明度全力配合支持世界卫生组织关于新冠病毒的联合溯源研究。

白皮书说，《世卫组织召集的 SARS-CoV-2 全球溯源研究：中国部分——世卫组织—中国联合研究报告》等研究通过系统开展流行病学、分子溯源、动物宿主排查与冷链输入研究，排除了武汉作为新冠病毒自然起源地的可能性，认为“武汉实验室泄漏病毒”途径极不可能，并为全球科学界提供了关键的实证数据与研究范式。

白皮书说，中国始终秉持人类命运共同体理念，广泛开展国际抗疫合作，第一时间向世界卫生组织和国际社会分享疫情信息和病毒基因序列，多次邀请世界卫生组织国际专家组到中国开展新冠病毒溯源合作，毫无保留分享防控和诊疗经验，力所能及为国际社会提供大量物资援助和技术支持，竭尽所能支援全球抗疫。

白皮书指出，美方面对自身抗疫不力的现实，不仅不反思醒悟，还“甩锅”推责、转移视线，将新冠病毒溯源政治化，严重破坏了团结应对全球疫情的国际努力，给全球公共卫生

治理造成障碍。大量证据提示美国新冠疫情发生的时间早于其官方公布时间，也早于中国疫情暴发时间，应该对美国开展全面深入的新冠病毒溯源调查。美国要尽快回应国际社会合理关切，给世界人民一个负责任的交代。

白皮书表示，传染病是人类共同的敌人，任何将科学抗击传染病行动政治化，甚至编造虚假信息攻击他国以谋取自身利益的做法，最终必定会危害包括其本国人民在内的全人类的健康福祉。中国将继续与各国携手同行，继续促进全球公共卫生发展和治理，为防范未来可能出现的新发传染病作出更积极的努力和贡献。

资料来源：

http://www.scio.gov.cn/zfbps/zfbps_2279/202504/t20250430_893963.html



1.6 国家疾控局印发2025年全国消毒技能竞赛实施方案的通知

为进一步提高消毒专业技术人员的规范操作水平和精准评价能力，推动疾病预防控制事业高质量发展，国家疾病

预防控制局决定举办 2025 年全国消毒技能竞赛，并于 2025 年 4 月 24 日印发竞赛实施方案，请各组织结合实际做好组织实施。

国家疾控局为竞赛组织方和竞赛主办单位，牵头成立竞赛组织委员会以及监督仲裁委员会。组织委员会秘书处设在国家疾控局卫生免疫司，主要负责方案制定、统筹协调、组织实施等工作。中国疾控中心环境所作为技术支持单位，牵头成立 2025 年全国消毒技能竞赛专家委员会，负责竞赛大纲编写、竞赛命题、问题解答、竞赛评判以及其他赛事相关的技术咨询工作，向组织委员会负责。竞赛以“深化消毒实验能力，锻造疾病防控精兵”为目标，推动构建“理论筑基—实验质控—实战应用”三位一体的能力体系，提高消毒专业技术人员的规范操作水平和精准评价能力，推动适应疾病预防控制事业高质量发展需求的复合型人才培养。

资料来源：https://mp.weixin.qq.com/s/1-aUojfRDV1fFswVkv_9aQ



1.7 海关总署发布《关于防止脊髓灰质炎疫情传入我国的公告》

2025年4月10日，WHO发布《国际卫生条例》脊髓灰质炎突发事件委员会第四十一次会议声明，宣布脊髓灰质炎病毒的传播风险仍构成“国际关注的突发公共卫生事件”。为防止脊髓灰质炎疫情传入我国，保护人民生命安全和身体健康，根据《中华人民共和国国境卫生检疫法》及其实施细则等法律、行政法规规定，于4月15日发布公告如下：

一、来自脊髓灰质炎疫情发生国家（地区）的人员，如接触过脊髓灰质炎病例或出现发热、咽痛、咳嗽、呕吐、腹泻、脖颈僵硬、四肢疼痛以及下肢弛缓性麻痹等症状，进境时应主动向海关申报，海关人员将按规定程序采取医学措施。

二、来自脊髓灰质炎疫情发生国家（地区）且被污染或有被污染可能的交通运输工具，集装箱等运输设备、货物、行李、邮包等物品及外包装，应按规定程序实施卫生处理。

本公告内容自发布之日起生效，有效期1年。期间对WHO公布新增的发生脊髓灰质炎疫情的国家 and 地区按本公告执行。

资料来源：

<http://www.customs.gov.cn/customs/302249/2480148/6467322/index.htm>

1



1.8 国内首款三价 HPV 疫苗上市许可申请获得受理

2025 年 4 月 23 日，康乐卫士重组三价 HPV 疫苗上市申请获国家药品监督管理局药品审评中心（CDE）受理，用于预防 HPV 16/18/58 型相关的持续感染和宫颈癌等疾病，这是国内首个申报上市的三价 HPV 疫苗。除全球主要高危型别 HPV 16 和 18 型外，康乐卫士三价 HPV 疫苗还覆盖了东亚地区诱发宫颈癌的第三大高危型别 HPV 58 型。相较于目前已上市的二价和四价 HPV 疫苗 70% 的保护范围，康乐卫士三价 HPV 疫苗将对东亚地区女性宫颈癌的保护范围提高至 78%。

资料来源：<https://mp.weixin.qq.com/s/YMisnlHyvRF5WgnF8L1pFg>



1.9 全球首款重组炭疽疫苗 BARYTHRAX 获 MFDS 批准

2025 年 4 月 9 日，GC Biopharma 宣布韩国食品药品安全部（MFDS）批准了由该公司和韩国疾病预防控制局（KDCA）联合开发的炭疽疫苗 BARYTHRAX。炭疽病由炭疽芽孢杆菌引起，炭疽芽孢杆菌能够在极端条件下存活，并很容易通过空气传播。如果不及时治疗，其病死率可高达 97%。BARYTHRAX 利用通过基因重组技术产生的保护性抗原（PA）蛋白。在炭疽感染过程中，PA 蛋白作为关键媒介，协助致死因子（LF）和水肿因子（EF）两种毒素侵入宿主细胞。通过利用 PA 蛋白，疫苗接种可以训练和刺激免疫反应以中和炭疽病。传统疫苗是通过减毒炭疽芽孢杆菌或培养非致病性炭疽杆菌制成的，炭疽芽孢杆菌可能含有残留毒素成分。BARYTHRAX 是全球首款重组蛋白炭疽疫苗，消除了这种风险并提高了疫苗的安全性。

资料来源：https://www.gcbiopharma.com/eng/news_view.do?idx=1391



1.10 中国消除疟疾为全球提供重要经验

2025年4月22日, *The BMJ* 发表了一篇题为“Learning from China’s journey to achieve malaria elimination”的社论, 表示中国在2021年成功实现无疟疾状态, 这种实践为全球抗击疟疾提供了重要的经验。该研究系统梳理了中国的国家战略, 呈现了海南、云南两省及淮河流域的一些案例研究, 详细记录了最终实现疟疾消除的动态干预措施。

专家表示, 全球和有关国家提供的防治疟疾资金大幅提高儿童存活率, 并推动全世界在消除疟疾方面取得进展, 目前已有45个国家和地区实现这一里程碑式成就。但如果2025年世界减少为全球相关防治提供的资金, 预计有关疟疾病例和死亡人数将增加。此外, 有关中国地区的档案库对各国寻求防控和消除疟疾具有重要借鉴意义。以海南省为例, 通过长期叠加使用蚊帐、室内喷洒、药物治疗和持续监测等动态调整的干预措施, 即便在高度流行区也能通过持久灵活的策略取得成功。

资料来源: <https://www.bmj.com/content/389/bmj.r758>



1.11 WHO 和非洲 CDC 更新猴痘疫情应对计划

2025 年 4 月 17 日，为应对仍在持续蔓延的猴痘疫情，WHO 宣布与非洲疾病预防控制中心修订了非洲大陆联合应对猴痘疫情计划，重点是控制疫情、扩大疫苗接种覆盖率，并向长期可持续应对措施过渡。

猴痘现在越来越多地出现人际传播趋势。2022 年 5 月以来，全球已有 100 多个国家和地区报告猴痘病例。2024 年 8 月以来，猴痘病毒新毒株“分支 Ib”从刚果（金）蔓延至布隆迪、肯尼亚、卢旺达和乌干达等此前从未报告过猴痘病例的周边国家，WHO 为此宣布猴痘疫情构成“国际关注的突发公共卫生事件”。在非洲，除上述国家之外，刚果（布）、南非、南苏丹、坦桑尼亚和赞比亚等国也发现猴痘在传播。在非洲以外，猴痘病例仍主要与旅行有关。

非洲大陆联合应对猴痘疫情计划为开展相关工作提供了指导。超过 65 万剂疫苗在 6 个国家接种，其中 90% 的疫苗在刚果（金）接种。共计有超过 100 万剂疫苗已运送到 10 个国家。刚果（金）的诊断检测能力也有显著提升，实验室从 2023 年底的两个发展到如今遍布 12 个省的 23 个。

资料来源：

<https://www.who.int/news/item/17-04-2025-africa-cdc-and-who-update-mpox-strategy-as-outbreaks-persist>



1.12 WHO 发布人类感染甲型 H5 禽流感病毒监测报告

2025 年 4 月 11 日，WHO 发布《人类感染甲型 H5 禽流感病毒监测：目标、病例定义、检测及报告》。该报告指出，甲型 H5N1 禽流感疫情已导致野生鸟类出现大量死亡，家禽中暴发疫情并被扑杀，包括人类在内的哺乳动物也出现了甲型 H5N1 感染情况。关于人类感染仍然罕见，到目前为止，其感染往往与接触受感染动物或受污染环境有关，尚未出现后续持续的人传人现象。

该报告总结了 WHO 关于人类感染甲型 H5 流感病毒监测的实施指南，并将随着形势发展或获取更多信息时进行更新。全球持续监测人类感染甲型 H5 禽流感病毒的总体目标是检测并描述任何感染人类的甲型 H5 流感病毒的特征，以便迅速启动公共卫生防控和应对行动，评估此类感染的趋势和所构成的公共卫生风险（包括大流行风险），为全球大流行防范活动提供信息。

资料来源：<https://www.who.int/publications/i/item/B09337>



1.13 WHO 发布首个真菌感染检测和治疗报告

2025 年 4 月 1 日，WHO 发布首个关于真菌感染检测和治疗的报告，强调当前应对侵袭性真菌感染的药物和诊断工具严重短缺，迫切需要创新研发来填补空白。WHO“重点真菌病原体清单”（FPPL）分为“极度重要”“高度重要”和“中等重要”三类，其中被列为“极度重要”类别的真菌感染致死率可高达 88%。由于诊断工具匮乏、抗真菌药物供应有限以及新疗法研发过程缓慢且复杂，应对真菌感染充满挑战。

这份报告指出，过去十年，仅有 4 种新的抗真菌药物获得美国、欧盟或中国的监管机构批准上市。目前，有 9 种抗真菌药物正处于临床研发阶段，用于对抗最具健康威胁的真菌。然而，仅有 3 种候选药物处于临床研发最后阶段，意味着未来十年内将很少有这类药物获批。此外，尽管有 22 种药物处于临床前研发阶段，但考虑到早期药物研发阶段的高失败率、风险和挑战，这一数量远不能满足临床潜在需求。目前的抗真菌治疗方案仍存在许多问题，包括严重副作用、频

繁的药物相互作用、药物的剂型有限以及需要长期住院治疗等。与此同时，针对由重点真菌病原体引发严重感染的抗真菌药物不足，儿童适用的治疗方案尤为缺乏。

资料来源：

<https://www.who.int/news/item/01-04-2025-who-issues-its-first-ever-reports-on-tests-and-treatments-for-fungal-infections>



1.14 WHO 发布首份脑膜炎诊断、治疗和护理指南

2025 年 4 月 10 日，WHO 发布了首份全球脑膜炎诊断、治疗和护理指南，旨在加快脑膜炎检测速度，确保及时治疗，并改善患者的长期护理。该指南汇集了最新的循证建议，为减少脑膜炎造成的死亡和残疾提供了重要工具。

2019 年，全球估计有约 250 万例脑膜炎病例，其中细菌性脑膜炎病例 160 万例，造成约 24 万人死亡。WHO 总干事谭德塞表示，细菌性脑膜炎夺去许多患者生命，还有许多患者面临长期的健康挑战，落实该指南将有助于挽救生命、改善脑膜炎患者的长期护理和加强医疗系统建设。由于一些资源有限地区承受着最严重的脑膜炎负担，该指南还专门提供

了适用于低收入和中等收入国家的技术指导。

资料来源：<https://www.who.int/publications/i/item/9789240108042>



1.15 WHO 发布结核病诊断综合指南第四版

2025 年 4 月 16 日，为支持各国及技术机构加强结核病检测的努力，WHO 正式发布《结核病综合指南，模块 3：诊断》。本指南为结核病诊断综合指南的第四版，共包括 21 条建议。与 2024 年发布的第三版相比，本指南首次将 WHO 关于结核感染、疾病和耐药性诊断的政策指导合并为单一参考文件；同时，它确立了两类新的结核诊断技术（用于初步检测结核病和利福平耐药性），并提出了关于成人和青少年 HIV 感染者、HIV 感染儿童以及 HIV 阴性或 HIV 状态未知儿童的呼吸道和非呼吸道样本同步检测的新建议。这标志着全球结核防控迈向更高效、更精准的新阶段。该指南不仅回应了 WHO “2030 年终结结核病”的战略目标，更通过技术整合与人群细分，构建了更高效的结核病诊断体系，为全球实现“早发现、早治疗、减少传播”提供了科学路径。

资料来源：<https://www.who.int/publications/i/item/9789240107984>



1.16 四大医学顶刊同发：2025 随机试验报告指南

2025 年 4 月，四大医学顶刊 *JAMA*、*Lancet*、*BMJ*、*Nature Medicine* 同时发布了 2025 随机试验报告指南“CONSORT 2025 statement: updated guideline for reporting randomized trials”，旨在反映近年来方法学的进步和用户反馈，进一步提高随机试验报告的透明度和完整性。

CONSORT (Consolidated Standards of Reporting Trials) 声明最早于 1996 年发布，随后在 2001 年和 2010 年进行过更新。CONSORT 2025 是该指南的最新版本，它提供了一套报告随机试验时应包含的最低要求项目，以确保试验报告的清晰度和透明度。与 CONSORT 2010 相比，CONSORT 2025 声明主要新增了 7 个清单条目，完全修订了 3 个清单条目，删除了 1 个清单条目，整合了关键 CONSORT 扩展的清单条目，调整了部分清单条目的结构和措辞。

资料来源：

[1] <https://www.nature.com/articles/s41591-025-03635-5>

[2] https://mp.weixin.qq.com/s/gNAVnr8mYVAFp42_MZ-_Ow



1.17 四大医学顶刊同发：SPIRIT 2025 随机试验方案指南

2025 年 4 月底，四大医学顶刊 *JAMA*、*Lancet*、*BMJ*、*Nature Medicine* 同时发布了 SPIRIT 2025 随机试验方案指南“SPIRIT 2025 statement: updated guideline for protocols of randomized trials”，旨在进一步提高临床试验方案的完整性和透明度，为研究人员、伦理委员会、期刊编辑、决策者等各方利益相关者提供更好的指引。

SPIRIT 声明于 2013 年首次发布。SPIRIT 声明与 CONSORT 声明相呼应，旨在制定标准项目清单来提升试验方案的完整性。与 SPIRIT 2013 相比，SPIRIT 2025 主要新增了 2 个清单条目，修订了 5 个清单条目内容条目，删除 2 个且合并 2 个清单条目，整合了来自 CONSORT Harms 2022 和 TIDieR 的清单条目，调整了部分清单条目的结构和措辞。

资料来源：

[1] <https://www.nature.com/articles/s41591-025-03668-w>

[2] <https://mp.weixin.qq.com/s/gHlhLSHF0Lbfu70r32-dCA>



1.18 美国今年以来麻疹感染病例超 900 例

2025 年 5 月 2 日，新华社报道称，美国疾病控制和预防中心 2 日公布的最新数据显示，近期全美麻疹感染病例持续上升，截至目前，美国今年以来已报告超 900 例麻疹确诊病例，远超去年全年 285 例的总数。

数据显示，美国目前已有 30 个州和地区报告麻疹确诊病例，其中得克萨斯州病例数最多，超过 680 例。截至 5 月 1 日，全美今年以来共报告 935 例麻疹确诊病例，包括 121 例住院病例，3 例死亡病例。其中 96% 的确诊患者未接种过麻疹疫苗或疫苗接种情况不明。确诊病例中，5 岁至 19 岁群体比例最高，占 38%。

麻疹是一种由麻疹病毒引起的急性出疹性呼吸道传染病，主要经呼吸道飞沫传播和气溶胶传播。感染者在接触病毒后一到两周内会出现高烧、咳嗽、流涕、眼睛发红、流泪、皮疹等症状，病情严重时可引发肺炎等并发症甚至导致死亡。美疾控中心表示，预防麻疹的最佳方法是接种两剂麻疹疫苗，该疫苗主要以麻疹、腮腺炎、风疹三联疫苗的形式接种。

资料来源：

<https://baijiahao.baidu.com/s?id=1831064679420269589&wfr=spider&for=pc>



1.19 日本单周新增百日咳确诊人数首超千人

2025年4月22日，新华社报道称，日本百日咳疫情持续蔓延。日本广播协会22日援引疾控机构国立健康危机管理研究机构最新数据报道，在截至本月13日的一周内，日本单周新增百日咳确诊病例自2018年开始采用现行统计方法以来首次突破1000人，单周确诊人数已连续3周创下最高纪录。从地域上看，新潟县、东京都和兵库县新增确诊病例最多，分别为99人、89人和86人。

百日咳是由百日咳鲍特菌感染引起的急性呼吸道传染病，人群普遍易感，婴幼儿更易感染及出现严重并发症，由此引发的死亡风险较高。目前针对该病的主要预防措施是接种疫苗，主要采用抗生素治疗。

资料来源：

<https://baijiahao.baidu.com/s?id=1830093415568758304&wfr=spider&for=pc>



1.20 第三十五届欧洲临床微生物与感染病学会年会 (ESCMID Global) 在奥地利维也纳盛大召开

2025年4月11日-15日,第三十五届欧洲临床微生物与感染病学会年会(ESCMID Global)在奥地利维也纳盛大召开。作为感染病与临床微生物学领域全球顶尖学术盛会,ESCMID Global 2025 汇聚了 14000 余名海内外专家,聚焦耐药防控、新发传染病精准诊疗,通过前沿报告、跨学科研讨、壁报论文等形式展示了全球公共卫生领域在临床微生物检测、感染控制等方向的新进展。其中,国家传染病医学中心团队携多项创新研究重磅亮相,涵盖感染性疾病流行全球趋势、新发传染病预警、宿主病原体互作机制、脓毒症抗菌精准诊疗、AI 诊断新型技术等核心领域,以 5 场口头报告、6 项壁报展示向国际学界系统性输出“华山方案”,多项成果引发全球学者热议。

从感染病防治全球策略到病原进化机制到宿主免疫解密,再到新型技术临床转化,国家传染病医学中心、华山医院感染科团队以“临床问题驱动-多学科交叉-全链条创新”模

式，持续贡献应对感染性疾病的系统性解决方案。未来，团队将进一步推动、感染性疾病精准诊疗、病毒细菌感染机制探索、AI 诊断产品落地三大方向转化，让科研成果守护我国生命防线！

资料来源：https://mp.weixin.qq.com/s/3fagG64HTbzwJ1m_rW3qfQ



1.21 第三届感染病学术周(Oriental ID Week 2025)在沪成功召开

为促进感染相关学科的发展与交流,2025年4月19日,由国家传染病医学中心(上海)、广州国家实验室上海基地(上海感染与免疫科技创新中心)、中国肝炎防治基金会、中华传染病杂志、上海复旦大学教育发展基金会、复旦大学感染与健康研究院、上海华申微生物与感染研究所等联合主办的第三届感染病学术周(Oriental ID Week 2025)暨国家传染病医学中心(上海)学科精细化发展合作论坛、上海市第六轮加强公共卫生体系建设三年行动计划 IDC 项目总结会在上海召开。

中国工程院院士李兰娟,中国科学院院士王福生,上海市卫生健康委副主任、上海市疾控局局长张浩,复旦大学附

属华山医院党委书记郑宁，复旦大学附属华山医院终身教授翁心华等领导 & 知名专家学者出席了开幕式。



本届学术周以“打破界限，拓展前沿”为主题，设置了多个分会场，涵盖以下核心模块：**HKU（港大）-NMCID（国传）联合国际临床试验能力培训班**；全面提升细菌真菌诊治能力学习班；感染重症实训-**FCCS** 基础重症支持课程；呼吸道病毒流行应对——临床诊治与前沿研究；提升流行病学及基础研究思维——国传流行病学研究中心（**ERC**）科研能力培训班；医防融合，临床精准诊疗网络能力提升与路径研讨会；疑难肝病诊治能力提升与路径（**CCLD** 精华讨论会）；破解感染谜题，解码发热真相——疑难感染性疾病与发热待查诊治能力提升论坛（第十季疑难感染病临床思维训练

营)；慢乙肝功能性治愈全流程管理论坛；肝衰竭人工肝与肝移植感染论坛；重大传染病——科技赋能，为消除疾病流行再启程等。不仅发布最新临床数据与研究成果，更特设疑难病例讨论、国际培训课程、学科能力提升路径研讨等环节，助力临床医生与科研工作者深入探讨交流、提升诊疗水平。

资料来源：<https://mp.weixin.qq.com/s/B1jb1APpBVGCD9uXY7bl5w>



1.22 驱动中国传染病研究水平突破！国际临床试验能力培训班圆满落幕

2025年4月18日，由香港大学临床试验中心（HKU-CTC）与国家传染病医学中心联合主办的“HKU-NMCID 联合国际临床试验能力培训班”在上海圆满落幕。作为 Oriental ID Week 2025 的重要模块，本次培训聚焦 IIT 研究特点、挑战及临床试验合规等内容，吸引了来自全国 30 多家医疗机构的 100 余名临床研究者参与。

香港大学临床试验中心执行总监游广智教授、副执行总监黄嘉慧博士作为主讲专家，从核心原则与 GCP 标准、参与者保护与项目运营等方面为学员带来了系统而深入的培训，强调制度根植对提升质量与协作的关键作用。培训采用“理论

讲解-案例推演-现场测验”的三段式教学，不仅组织了多轮案例研讨，和与会者们展开深入互动，现场交流氛围热烈，还在最后的考核环节特别设置了方案合规性检查和知情同意模拟双重评估。随着培训的圆满结束，国家传染病医学中心与香港大学临床试验中心的合作将迈向更深层次。未来，双方将建立长期合作机制，将该培训体系系统性地引入国内更多临床研究基地，助力打造更多既符合国际标准又立足本土需求的临床研究人才。

资料来源：<https://mp.weixin.qq.com/s/gGTeCrM-zq0pVGCcaFtXsQ>



1.23 深入“超级病例”，提升临床思维！第十一季疑难感染病临床思维训练营顺利开展

2025年4月18日，第十一季疑难感染病临床思维训练营在上海举办。本季思维训练营为以“临床实战×科学溯源”为双主线，通过高难度感染病与发热待查的“超级病例”剖析，展开临床思维进阶特训，系统解析基于指南的诊疗路径创新实践。来自全国各地的感染病领域专家大咖齐聚一堂，共分享了7个极具挑战性的复杂病例，展现了多学科协作在疑难

感染病诊疗中的重要作用，为临床医生提供了思维淬炼的平台，为提升全国感染病诊疗水平注入动力，造福更多患者。

病例讨论结束之后，《免疫抑制剂与结核潜伏感染激活的临床专家共识（2025 版）》重磅发布。发布仪式由复旦大学附属华山医院感染科阮巧玲教授主持，开场 2 分钟的短片介绍了共识由国家传染病医学中心、复旦大学附属华山医院张文宏教授和中国医学科学院北京协和医院李太生教授牵头，联合国内 42 名顶级专家共同倾力编撰而成；共识涵盖了当前临床常用的 11 大类免疫抑制剂，结合国内外最新的循证医学证据，以及国内实际的临床应用经验，回答使用这些免疫抑制剂前是否需要进行结核潜伏感染筛查以及预防性抗结核治疗等问题。

资料来源：<https://mp.weixin.qq.com/s/B74-W6QUbW5EGjpgWVm5GQ>



1.24 上海 IDC 体系建设再发力，提升重症救治水平！“感染重症实训-FCCS 基础重症支持课程”圆满结束

为加快上海市传染病临床诊治中心（IDC）体系的建设，强化传染病重症救治能力，2025 年 4 月 19 日，由复旦大学附属华山医院、IDC 联合举办的“感染重症实训-FCCS 基础

重症支持课程”在上海举办。本次培训是 Oriental ID Week 2025 的重要模块，重点引入美国重症学会（SCCM）授权的 FCCS 课程，旨在为非重症医学背景的感染科、急诊或其他相关科室专业医护人员提供培训。

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首先为到场学员介绍了课程内容，作为上海市第六轮加强公共卫生体系建设三年行动计划 IDC 项目的重要内容，“感染重症实训-FCCS 基础重症支持课程”坚持理论与实践相结合，不仅邀请到复旦大学附属华山医院感染科徐斌教授、浙江大学医学院附属第一医院何国军教授、东南大学附属中大医院重症医学科刘松桥教授等多位专家开讲，还开展了技能站培训，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。希望通过 FCCS 基础重症支持课程的培训模式，形成重症救治能力建设标准和救治路径，培养出更多能应对重症救治的感染科医生，并将此模式推向全国，提升整个感染科领域的实战能力，让感染科在重症救治中发挥更大的作用。

资料来源：<https://mp.weixin.qq.com/s/TXrzRf8WkAGL2UVCAXbSwQ>



1.25 聚焦细菌耐药前沿与治疗进展，共筑抗“耐”防线！第三届感染病学术周细菌耐药专场顺利召开

第三届感染病学术周“细菌耐药前沿热点与治疗进展”专场于 2025 年 4 月 19 日在上海成功举办。本次会议邀请了感染学科领域著名专家学者，聚焦细菌耐药领域的前沿热点与治疗进展，探讨多重耐药菌形成与传播机制，分享新型抗菌药物使用经验，促进临床学科创新发展，共筑耐药菌感染治疗新防线。

本场专题围绕临床治疗最棘手的耐药菌设置了五场主题讲座：一是复旦大学附属华山医院抗生素研究所王明贵所长带来的“高毒高耐肺炎克雷伯菌的形成及传播机制”报告；二是广州医科大学附属一院卓超教授带来的“高毒高耐大肠埃希菌克隆进化机制”讲座；三是浙江省人民医院副院长俞云松教授带来的“难治性铜绿假单胞菌的流行和治疗进展”报告；四是中山大学附属第三医院感染科吴元凯教授带来的“破晓之光：中国 CRAB 感染严峻形势下的治疗希望”主题报告；五是复旦大学附属华山医院感染科王璇博士分享的“中枢神经系统 CRAB 感染治疗之华山经验”。

本次专场深入探讨了多重耐药菌的诊断与治疗经验、最新进展和研究成果，同时，对诊治过程中面临的挑战和未来

的发展方向进行了详尽的分析。这些内容不仅为推动多重耐药菌诊治技术的进一步发展提供了重要的参考和借鉴，而且对于提升多重耐药菌的临床防治工作水平，以及为改善多重耐药菌的诊治效果做出了显著的贡献。

资料来源：<https://mp.weixin.qq.com/s/cWCxDEQoyFc351H79bcu9A>



1.26 应对呼吸道病毒流行，感染性疾病多学科基础交叉论坛-临床诊治与前沿研究专场顺利召开

2025年4月19日下午，“感染性疾病多学科基础交叉论坛”作为 Oriental ID Week 2025 核心模块召开，八位专家围绕病毒防控全链条展开前沿研讨。

复旦大学附属华山医院感染科艾静文教授以“临床病原网络实验室如何赋能临床-流行病学-基础研究？”为题，分享了网络实验室构建的“三位一体”研究平台。中国科学院许琛琦教授聚焦免疫受体信号传导的分子机制，提出通过靶向 BRS 序列优化 CAR-T 细胞治疗方案的新思路。复旦大学附属中山医院感染科胡必杰教授系统梳理了抗流感病毒、抗新冠病毒等药物的作用靶点及临床疗效，重点指出当前耐药性

问题及广谱抗病毒药物研发瓶颈。武汉大学林丽开教授以上海市传染病临床诊治中心（IDC）为例，介绍了“临床诊疗-科研转化-公共卫生”三位一体的学科建设模式，宣布启动“上海市呼吸道病毒感染多中心临床研究项目”。中国医学科学院钱朝晖教授结合新冠病毒、流感病毒的最新研究，揭示了病毒表面糖蛋白与宿主细胞受体的结合动力学特征，提出“基于受体结构的病毒入侵抑制剂设计”策略。北京大学陆剑教授通过分析流感病毒、冠状病毒的基因组进化数据，发现病毒重组事件与宿主跨物种传播能力的关联性，提出“病毒进化热点区域监测”概念。复旦大学类脑研究院的赵兴明教授分享了机器学习在疫情传播模型构建中的实践经验，展示了“基于电子病历与地理信息系统的感染病传播预测平台”。上海交通大学胡增运团队的张迁迁教授介绍了融合临床数据、气象参数、人口流动等多源信息的大模型架构，强调模型在疫情传播模拟、防控措施效果评估中的应用价值。

资料来源：<https://mp.weixin.qq.com/s/Sv3NVCbm3DiwvC7Ccy-aUg>



1.27 第二届临床精准诊疗网络能力提升与路径讨论会暨第二批 ERC 临床病原微生物网络实验室核心单位联席会议顺利召开

2025 年 4 月 19 日，第二届临床精准诊疗网络能力提升与路径讨论会暨第二批国传 ERC 临床病原微生物网络实验室核心单位联席会议圆满召开。本次会议是 Oriental ID Week 2025 的重要模块，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、哈尔滨医科大学附属第二医院贾海波院长、中国疾病预防控制中心李振军处长共同担任本次大会主席。

此次会议首先围绕国家重点研发计划项目支持的“新冠疫情临床监测预警体系构建与应用研究”项目进行了中期总结及讨论。此外，复旦大学附属华山医院艾静文教授介绍了国传 ERC 中心临床病原微生物网络实验室核心单位建设规划。基于过去两年的工作，遴选出了 2025 年-2027 年网络实验室核心单位，未来将基于核心单位进一步深化合作。在研讨环节，多位专家就重点研发计划研究的执行情况、数据收集、疫情现行状况及科学研究完成情况进行讨论与分享，为项目未来的执行与发展提出了宝贵建议。

资料来源：<https://mp.weixin.qq.com/s/0-uPvN5PSA2ydyfND9G1Og>



2 文献速递

2.1 Nature 研究解析靶向 SARS-CoV-2 膜蛋白的小分子抑制剂作用机制

2025 年 3 月 26 日, *Nature* 发表题为“A small-molecule SARS-CoV-2 inhibitor targeting the membrane protein”的研究论文。JNJ-9676 是一种新型的小分子抑制剂, 能够特异性地靶向冠状病毒的 M 蛋白。该研究详细描述了 JNJ-9676 的发现过程、作用机制以及在体外和体内模型中的抗病毒活性。

研究人员通过高通量筛选技术, 从 Janssen 公司专有的化合物库中筛选出了一系列具有抗 SARS-CoV-2 活性的小分子化合物, 其中 JNJ-9676 表现出了优异的体外抗病毒活性。在多种细胞系中, JNJ-9676 对 SARS-CoV-2 的 50%有效浓度 (EC₅₀) 仅为 14~22 nM, 对 SARS-CoV-2 奥密克戎变异株 (B.1.1.529) 和德尔塔变异株 (B.1.617.1) 的 EC₅₀ 值分别为 26 nM 和 14 nM。此外, JNJ-9676 还对 SARS-CoV 以及来自蝙蝠和穿山甲的 SARS 样冠状病毒表现出良好的抑制活性。值得注意的是, JNJ-9676 对其他 β 冠状病毒 (如 MERS-CoV、HCoV-OC43 和小鼠肝炎病毒) 也具有一定的抑制作用, 尽管其活性较 SARS-CoV 和 SARS-CoV-2 低约 10 倍。

为了探究 JNJ-9676 的作用机制，研究人员进行了时间依赖性实验 (ToA) 和药物抗性选择实验。结果显示，JNJ-9676 能够在病毒复制周期的早期和晚期阶段抑制病毒的复制，表明其可能干扰病毒组装过程。通过药物抗性选择实验，研究人员发现 JNJ-9676 处理的病毒中 M 蛋白区域出现了多个突变，这些突变位点主要集中在 M 蛋白二聚体的界面附近，提示 M 蛋白可能是 JNJ-9676 的作用靶点。进一步的结构分析表明，JNJ-9676 能够结合到 M 蛋白二聚体的跨膜结构域形成的口袋中，并诱导 M 蛋白二聚体进入一种新的构象状态，这种状态介于其长形式和短形式之间，从而阻止了感染性病毒的释放。

研究人员在叙利亚金黄仓鼠模型中评估了 JNJ-9676 的体内抗病毒效果。在预防性感染模型中，JNJ-9676 以 25 毫克/千克的剂量每天两次给药，能够显著降低肺部的病毒载量和感染性病毒水平。此外，该剂量下肺组织的组织病理学评分也降至基线水平，与未感染的仓鼠相似。在暴露后治疗模型中，即使在感染后 48 小时（此时病毒载量达到峰值）才开始给药，JNJ-9676 仍能显著降低肺部的病毒 RNA 载量和感染性病毒水平。这些结果表明，JNJ-9676 不仅在预防感染方面表现出色，还具有潜在的治疗价值。

JNJ-9676 的发现为抗击冠状病毒提供了新的思路和潜

在的治疗方案。M 蛋白作为一个保守的抗病毒靶点，为开发广谱抗冠状病毒药物提供了可能。研究人员指出，JNJ-9676 的强效抗病毒活性和独特的靶点使其成为一个极具潜力的临床候选药物，未来有望用于治疗当前及未来可能出现的冠状病毒大流行。

资料来源：<https://doi.org/10.1038/s41586-025-08651-6>



2.2 Nature 研究阐述 mRNA 疫苗关键蛋白 TENT5A 的再腺苷酸化作用

2025 年 4 月 16 日，波兰国际分子与细胞生物学研究所 Seweryn Mroczek/Andrzej Dziembowski 团队在 *Nature* 发表题为“Re-adenylation by TENT5A enhances efficacy of SARS-CoV-2 mRNA vaccines”的研究论文，揭示了关键蛋白 TENT5A 如何通过“再腺苷酸化”过程显著增强 mRNA 疫苗的稳定性和免疫效力。

研究人员以 Moderna 的 mRNA-1273 疫苗和 BioNTech-Pfizer 的 BNT162b2 疫苗为对象，利用纳米孔测序技术对单

个 mRNA 分子进行分析,重点关注其 poly(A)尾的动态变化。实验涉及多种细胞系,包括 HEK293T、A549 和小鼠骨髓来源的巨噬细胞 (mBMDMs) 及人类单核细胞来源的巨噬细胞 (hMDMs)。通过在这些细胞中转染疫苗 mRNA 并在不同时间点收集样本进行测序分析,研究人员详细描绘了 mRNA 疫苗在细胞内的代谢过程。

研究发现, mRNA-1273 在细胞内的 poly(A)尾会发生快速降解,但同时也会被 TENT5A 蛋白重新腺苷酸化,从而延长其长度并增强稳定性。这种再腺苷酸化现象在巨噬细胞中尤为显著,且与疫苗的免疫效力密切相关。相比之下, BNT162b2 的再腺苷酸化效率较低,这可能与其较低的膜相关性有关。

研究人员还发现, TENT5A 的表达在疫苗注射部位的巨噬细胞中显著上调,这表明 TENT5A 在疫苗诱导的免疫反应中发挥着关键作用。为了进一步验证 TENT5A 的作用,研究人员在体外实验中敲除了 TENT5A 和 TENT5C 基因,结果发现 mRNA-1273 的稳定性和 poly(A)尾长度显著下降。此外,通过小鼠模型实验,研究人员观察到 TENT5A 基因敲除小鼠在接种 mRNA 疫苗后产生的抗刺突蛋白 IgG 水平显著低于野生型小鼠,这进一步证实了 TENT5A 在增强疫苗免疫效力中的关键作用。

本研究首次揭示了 mRNA 疫苗在细胞内的代谢机制，特别是 TENT5A 介导的再腺苷酸化过程。这一发现不仅丰富了我们对 mRNA 代谢的理解，也为优化 mRNA 疫苗的设计提供了新的策略。通过增强 TENT5A 的活性或设计更易被 TENT5A 识别的 mRNA 结构，未来研究人员有望进一步提高 mRNA 疫苗的稳定性和免疫效力。

资料来源：<https://doi.org/10.1038/s41586-025-08842-1>



2.3 Nature 研究基于深度视觉空间蛋白质组学技术揭示遗传性肝病发展的时空动态

2025 年 4 月 16 日，德国马克斯普朗克生物化学研究所 Matthias Mann/Florian A. Rosenberger 团队在 *Nature* 发表题为“Deep Visual Proteomics maps proteotoxicity in a genetic liver disease”的研究论文。该研究利用深度视觉空间蛋白质组学技术，结合 AI 图像识别、激光显微切割和高灵敏质谱的单细胞空间蛋白组学，对 $\alpha 1$ -抗胰蛋白酶缺乏症（AATD）患者的肝脏石蜡切片样本进行分析，从空间单细胞维度上揭示了

AATD 的病理机制及其进展过程中的关键分子事件，为其临床治疗提供新思路和新策略。

研究团队利用空间蛋白质组学技术，结合质谱分析和机器学习，对人类肝脏组织中的 AATD 进行分子事件的高分辨率映射。研究团队开发了一种名为“Deep Visual Proteomics”（DVP）的技术，通过结合染色、人工智能引导的细胞分割和分类、激光显微切割以及高灵敏度质谱分析，实现了对单个细胞水平上数千种蛋白质的同时和深度蛋白质组学表征。研究对象为 34 名携带致病性 Z 变异的患者的福尔马林固定、石蜡包埋（FFPE）活检和肝脏移植样本，涵盖了所有纤维化阶段。

研究结果显示，DVP 技术能够在单个细胞水平上实现高达 4300 种蛋白质的蛋白质组深度分析。数据揭示了在经典的未折叠蛋白反应（UPR）之前，过氧化物酶体上调的潜在临床可操作性。单细胞蛋白质组学数据显示， $\alpha 1$ -抗胰蛋白酶（AAT）的积累主要是细胞内在的，肝细胞之间的应激传播最小。此外，研究还整合了蛋白质组学数据和人工智能引导的基于图像的表型分析，揭示了一种晚期肝细胞表型，其特征为球形蛋白聚集和独特的蛋白质组学特征。这种表型可能代表疾病进展的关键阶段。

本研究为 AATD 的发病机制提供了新的见解，并引入了

一种强大的方法，用于复杂组织的高分辨率、原位蛋白质组学分析。这种方法有望揭示各种蛋白质折叠紊乱中的分子机制，为理解人类组织中单细胞水平的疾病进展设定了新的标准。研究表明，过氧化物酶体上调可能是 AATD 早期的一个关键事件，而这一过程在晚期纤维化样本中显著延迟，提示可能存在一个治疗干预的时间窗口。

资料来源：<https://doi.org/10.1038/s41586-025-08885-4>



2.4 Nature 研究首次阐明猴痘病毒核心蛋白酶底物识别机制并设计高效抗猴痘病毒化合物

2025 年 4 月 22 日，上海科技大学杨海涛团队联合上海科技大学/中国科学院上海药物所柳红团队、清华大学饶子和团队、中国科学院生物安全大科学研究中心张磊珂团队以及重庆医科大学王炜团队在 *Nature* 发表题为“Substrate recognition and cleavage mechanism of the monkeypox protease, Core protease”的研究论文。该研究首次证实天花病毒、猴痘病毒等正痘病毒属的核心蛋白酶(Core Protease 简称 CorePro)

是一个全新的广谱抗病毒药物靶标，解析了猴痘病毒核心蛋白酶的高分辨率三维空间结构，揭示了其识别底物的分子机制。在此基础上，研究团队成功设计了多个具有强效广谱抗病毒活性的小分子抑制剂并阐明其精确作用机制。该系统性研究为广谱抗正痘病毒（如猴痘病毒）药物的开发奠定了重要基础。

研究团队成功表达并纯化了具有活性的猴痘病毒核心蛋白酶，结合单颗粒冷冻电镜和 X 射线晶体衍射技术，解析了其高分辨率的三维结构。核心蛋白酶呈现出二体的组装模式，每个单体包括 N 端结构域（NTD），催化结构域（CD）和 C 端结构域（CTD）。活性中心位于催化结构域，包含一个催化三联体 Cys328-His241-Asp258。猴痘病毒核心蛋白酶的二体相互作用模式与其他重要人类病毒的蛋白酶不同，是核心蛋白酶结构稳定和发挥催化功能的关键。

为了开发潜在的靶向猴痘病毒核心蛋白酶的抑制剂，研究团队首先采用高通量筛选的方法，发现一种用于治疗肌肉萎缩的广谱半胱氨酸蛋白酶抑制剂 aloxistatin (E64d) 对其催化活性具有较好的抑制效果，同时也表现出一定的抗痘苗病毒及抗猴痘病毒活性，表明 aloxistatin 能够作为开发抗痘病毒药物的苗头化合物。团队随后解析了猴痘病毒核心蛋白酶与 aloxistatin 复合物的结构，发现 aloxistatin 与活性中心附近

一个非催化的 Cys237 残基形成共价键，但未能完全占据底物结合口袋，这可能是其抑制活性不强原因。

因此，为了开发更强效的新型靶向抑制剂，研究团队开展了病毒核心蛋白酶底物识别和催化机制的研究。研究人员以核心蛋白酶一种天然底物 P25K 的序列为基础，设计了一段 C 末端醛基取代的底物类似物 I-G18。I-G18 能够与核心蛋白酶的催化中心的 Cys328 共价结合，模拟催化中间态的结构特征。研究团队通过冷冻电镜技术，解析了这一复合物的三维结构。发现在底物的诱导下，核心蛋白酶活性中心发生一系列构象变化，在 S1 和 S2 位形成特征的狭长口袋，仅可容纳 P1 位 Gly 和 P2 位 Ala 这两个侧链极短的氨基酸，解释了核心蛋白酶对底物中这两个位置氨基酸的高度选择性。

以核心蛋白酶的底物识别机制为基础，研究团队设计合成了一系列拟肽类抑制剂，其中 A3-A6 具有高效的病毒核心蛋白酶抑制活性，且表现出较强的抗猴痘病毒活性和抗痘苗病毒活性，同时具有良好的安全性。研究人员解析了抑制剂 A3 与核心蛋白酶的复合物结构，他们发现 A3 不仅可以与蛋白酶的催化中心的 Cys328 形成共价键，还可以利用其化学修饰基团同底物结合口袋的氨基酸残基形成额外的氢键相互作用，以增强其结合能力。这些研究结果表明了化合物 A3-A6 在后续开发广谱抗痘病毒抑制剂上的具有巨大潜力，是

良好的先导化合物。

资料来源：<https://doi.org/10.1038/s41586-025-09014-x>



2.5 Nature 研究发现带状疱疹疫苗接种与老年人群痴呆发病率降低的流行病学关联证据

2025年4月2日，斯坦福大学 Pascal Geldsetzer 团队在 *Nature* 发表题为“A natural experiment on the effect of herpes zoster vaccination on dementia”的研究论文。这项研究利用了一个基于个人出生日期的独特自然实验，旨在比较接种带状疱疹疫苗与否对痴呆发生的影响。

研究团队展示了带状疱疹疫苗接种资格对疫苗接种率和其他健康干预措施的影响。数据显示，在资格阈值（1933年9月2日）后，疫苗接种率从0.01%急剧上升至47.2%，表明政策显著提高了接种率。与此同时，流感疫苗、肺炎球菌疫苗（PPV）和他汀类药物的使用在阈值两侧保持平衡（无显著差异），说明资格标准仅影响带状疱疹疫苗接种，而不会干扰其他健康行为。这一结果支持了回归间断设计的有效性，表明阈值两侧的人群在其他方面具有可比性，从而减少了混杂

因素的影响。研究发现，疫苗资格使带状疱疹诊断概率降低 1.0 个百分点，相当于相对降低 18.8%。而实际接种疫苗的效应更强，使诊断概率降低 2.3 个百分点，相对降低 37.2%，与临床试验结果一致。

他们评估了疱疹疫苗对痴呆诊断的影响。结果显示，疫苗资格使痴呆诊断概率降低 1.3 个百分点，相当于相对降低 8.5%。实际接种疫苗的效应更显著，使痴呆风险降低 3.5 个百分点，相对降低 20.0%。在不同随访期（1-7 年）和宽限期（0-12 个月）的分析中，效应保持一致，表明疫苗的保护作用具有长期稳定性。本研究为疱疹疫苗可能延缓或预防痴呆提供了强有力的证据。此外，研究团队使用了两种分析方法（DID-IV 和回归间断设计）对疫苗效应的估计，结果表明无论采用哪种统计方法，疫苗对痴呆和带状疱疹的保护效果均显著且稳健。性别分层分析发现，疫苗对女性的保护效果更显著，使痴呆诊断概率降低 5.6 个百分点，而男性中的效应不显著。这种性别差异可能与疫苗的非特异性免疫调节作用有关，且已有研究表明，女性对某些疫苗的免疫反应更强。

总之，这项研究具有多项创新：一是创新性地利用英国威尔士地区基于精确出生日期（1933 年 9 月 2 日）的疫苗接种资格政策作为自然实验，通过回归间断设计首次提供了接近随机对照试验质量的因果证据，克服了传统观察性研究难

以解决的混杂偏倚问题。二是首次量化证明接种带状疱疹疫苗可使 7 年内痴呆诊断风险降低 3.5 个百分点（相对降低 20%），并发现效果存在显著性别差异。三是结合两种准实验方法相互验证，使用大规模真实世界医疗数据库，具有极高可信度。这项研究通过巧妙利用政策实施的自然实验，结合严谨的因果推断方法，为疫苗预防痴呆提供了可靠证据，同时开辟了痴呆预防研究的新方向。

资料来源：<https://doi.org/10.1038/s41586-025-08800-x>



2.6 西班牙学者表明疫情期间 SARS-CoV-2 基因组的组成异质性逐渐降低

2025 年 4 月 10 日，西班牙格拉纳达大学团队在 *Scientific Reports* 发表题为“Strong evidence for the evolution of decreasing compositional heterogeneity in SARS-CoV-2 genomes during the pandemic”的研究论文。该研究深入探讨了 SARS-CoV-2 基因组在新冠大流行期间的进化趋势，揭示了其基因组组成异质性逐渐降低的显著证据，为理解病毒适应人类宿主的机制提供了新的视角。

为了探究 SARS-CoV-2 基因组组成结构的进化趋势，研

究团队采用了一种名为“序列组成复杂性”（Sequence Compositional Complexity, SCC）的量化方法。该方法通过将基因组序列分割为组成均匀的域，并计算这些域的长度和核苷酸组成差异，从而量化基因组的组成复杂性。他们从全球共享流感数据倡议组织（GISAID）数据库中获取了 1063 个高质量、完整测序的 SARS-CoV-2 基因组数据，并应用系统发育岭回归方法分析 SCC 随时间的变化趋势。

研究结果显示，SARS-CoV-2 基因组的 SCC 呈现出显著的下降趋势，表明病毒基因组的组成结构逐渐趋于简化和均质化，且下降趋势在统计上显著低于布朗运动模型的预期，表明病毒的基因组结构正在适应人类宿主。

此外，研究还发现其他与病毒适应性相关的基因组特征，如链不对称性、有效 K-mer 数量以及 CpG 二核苷酸的耗竭，也呈现出类似的下降趋势。这些特征的变化与 SCC 之间存在显著的系统发育相关性，进一步支持了病毒基因组结构适应性进化的假设。

研究特别关注了 CpG 二核苷酸的耗竭现象。CpG 二核苷酸在 SARS-CoV-2 基因组中的频率较低，且随着时间的推移呈下降趋势。这种现象可能与宿主的抗病毒防御机制有关。宿主细胞中的 APOBEC 酶和锌指抗病毒蛋白（ZAP）可以通过 C→U 的脱氨基作用，将 CpG 二核苷酸转化为 UUG 三核

苷酸，从而去除 ZAP 的识别位点，帮助病毒逃避免疫系统的识别。研究发现，CpG 频率的下降与 UUG 频率的上升呈显著的负相关，这进一步支持了 C→U 脱氨基作用在病毒适应性进化中的关键作用。

研究结果表明，SARS-CoV-2 基因组的组成结构在新冠大流行期间逐渐趋于简化和均质化。这种趋势可能反映了自然选择对病毒基因组结构的作用，使得病毒在适应人类宿主的过程中，逐渐优化其基因组的组成特征。例如，链不对称性的降低可能表明病毒在复制过程中优化了核苷酸组成，以提高复制效率；而有效 K-mer 数量的减少则可能与病毒基因组的简化有关，表明病毒在进化过程中逐渐减少了基因组中的复杂性。

本研究揭示了 SARS-CoV-2 基因组在新冠大流行期间的进化趋势，为理解病毒的适应性提供了新的视角。病毒基因组组成结构的简化和均质化可能与其传播能力的增强有关，这对于预测未来病毒的变异趋势和制定公共卫生策略具有重要意义。

资料来源：<https://doi.org/10.1038/s41598-025-95893-z>



2.7 美国学者探究肺移植受者的新冠疫苗反应和免疫特征

2025年4月4日，斯坦福大学医学院 Bali Pulendran 团队在 *Cell Reports Medicine* 发表题为“Altered baseline immunological state and impaired immune response to SARS-CoV-2 mRNA vaccination in lung transplant recipients”的研究论文，聚焦于肺移植受者（LTX），采用多组学方法，对肺移植受者在 SARS-CoV-2 mRNA 疫苗接种前后的免疫状态进行了全面分析，并与健康对照组（HCs）进行了比较。

研究人员通过多组学技术，包括蛋白质组学、转录组学和单细胞 RNA 测序，对肺移植受者和健康对照组的免疫状态进行了全面分析。研究涉及了 21 名健康个体和 19 名肺移植受者，所有受试者均接受了 SARS-CoV-2 mRNA 疫苗的第三剂加强针。研究人员在接种前、接种后第 1 天和第 7 天分别采集了受试者的血液样本，用于分析抗体反应、细胞因子水平、记忆 B 细胞和 T 细胞反应，以及全血转录组变化。

研究结果表明，肺移植受者在接种 mRNA 疫苗后，其针对野生型（WT）SARS-CoV-2 的 IgG 抗体滴度显著低于健康对照组。在接种后第 21 天，健康对照组的抗体滴度增加了 17 倍，而肺移植受者仅增加了 5.9 倍。此外，肺移植受者对奥密克戎（Omicron）亚系 BA.2、BA.3、BA.4 和 Delta 变体

的交叉结合能力显著降低。他们还发现细胞因子和趋化因子水平异常。肺移植受者在基线状态下表现出多种促炎细胞因子（如 EN-RAGE、IL-6、IL-8 等）水平升高，而人白细胞抗原（HLA）-DR 在单核细胞和树突状细胞上的表达降低。这些变化与严重 COVID-19 和脓毒症患者的免疫状态相似。

通过单细胞 RNA 测序，研究人员发现肺移植受者中存在一个富集的单核细胞亚群，其特征是高表达 S100A 家族基因，同时抗原呈递和细胞因子相关基因表达降低。这一亚群的细胞表现出类似髓系来源的抑制细胞（MDSC）的特征，具有降低的抗原呈递能力。接种疫苗后，肺移植受者的抗体、B 细胞和 T 细胞反应均显著减弱。此外，肺移植受者的先天免疫反应也受到抑制，表现为疫苗接种后细胞因子水平的增加幅度较小。通过多尺度多因素反应网络（MMRN）分析，研究人员发现肺移植受者基线状态下的促炎转录特征与疫苗诱导的免疫反应呈负相关。这表明，肺移植受者在疫苗接种前的免疫状态对其疫苗反应有显著影响。

本研究揭示了肺移植受者在基线状态下存在的独特免疫特征，这些特征与严重 COVID-19 和脓毒症患者的免疫状态相似。这种免疫状态的改变导致了肺移植受者对 SARS-CoV-2 mRNA 疫苗的免疫反应受损。研究结果为理解肺移植受者的免疫抑制状态提供了重要见解，并提示未来可能通过

调节基线免疫状态来改善其对疫苗和感染的反应能力。

资料来源: <https://doi.org/10.1016/j.xcrm.2025.102050>



2.8 中国学者评估 Meplazumab 对重症 COVID-19 患者的治疗效果

2025 年 4 月 14 日,空军军医大学朱平/陈志南/边慧洁团队在 *Signal Transduction and Targeted Therapy* 发表题为“Meplazumab, a CD147 antibody, for severe COVID-19: a double-blind, randomized, placebo-controlled, phase 3 clinical trial”的研究论文,旨在评估人源化 CD147 抗体 Meplazumab 在治疗重症 COVID-19 患者中的疗效和安全性。

本研究是一项多中心、双盲、随机、安慰剂对照的 III 期临床试验,旨在评估 Meplazumab 在治疗重症 COVID-19 患者中的疗效和安全性。研究对象为 18 岁及以上的重症 COVID-19 患者,按 1:1 的比例随机分配至接受 Meplazumab 或安慰剂治疗。主要终点为 28 天全因死亡率,次要终点包括 56 天全因死亡率、出院率、持续临床改善时间、ICU 住院时间等。

从 2023 年 2 月至 2023 年 11 月,共有 108 名重症 COVID-

19 患者被随机分配至 Meplazumab 组和安慰剂组。结果显示，Meplazumab 组的 28 天全因死亡率为 1.96%，而安慰剂组为 7.69%。补充分析表明，Meplazumab 组的 28 天全因死亡率显著低于安慰剂组。此外，Meplazumab 还显著降低了吸烟患者的 28 天死亡率。56 天全因死亡率在 Meplazumab 组为 1.96%，安慰剂组为 11.54%。其他次要终点也显示出 Meplazumab 的潜在益处，包括提高出院率、改善临床结果和提高病毒核酸转阴率。Meplazumab 的安全性和耐受性良好，未观察到 3 级及以上治疗相关不良事件。

本研究验证了 Meplazumab 在重症 COVID-19 治疗中的疗效和安全性。Meplazumab 通过阻断 CD147 受体，有效抑制病毒进入和复制，其疗效不受 SARS-CoV-2 变异株的影响。此外，Meplazumab 在降低病毒载量和改善临床预后方面表现出显著效果。未来的研究需要进一步探索 Meplazumab 在不同变异株背景下的疗效，并评估其在更广泛人群中的应用潜力。

资料来源：<https://doi.org/10.1038/s41392-025-02208-9>



2.9 中国学者阐释广谱抗冠状病毒小分子 S416 的刺突蛋白双锁机制

2025 年 4 月 26 日, 华东师范大学药学院/人工智能新药创智中心李洪林团队联合香港中文大学杜洋团队以及武汉大学徐可团队在 *Advanced Science* 发表题为“Dual-Locking the SARS-CoV-2 spike trimer: an amphipathic molecular ‘bolt’ stabilizes conserved druggable interfaces for coronavirus inhibition”的研究论文, 报道了一种名为 S416 的新型两亲性小分子化合物, 通过靶向冠状病毒刺突蛋白三聚体结构中的保守构象, 将刺突蛋白锁定在闭合状态, 并阻断在细胞之外, 有望解决病毒变异逃逸的药物研发难题。

研究人员通过 NanoBiT 基础筛选法, 从化合物库中发现了一种名为 S416 的两亲性分子, 它能有效抑制 SARS-CoV-2 S-RBD 与 ACE2 的相互作用, 其 IC_{50} 值为 $3.94 \mu\text{M}$ 。通过一系列实验, 包括 DARTS 实验、NMR 实验和表面等离子共振 (SPR) 实验, 证实了 S416 与 RBD 的直接结合, 并测得其与三聚体 S 蛋白的结合亲和力 K_D 值为 $6.88 \mu\text{M}$ 。在 SARS-CoV-2-S 伪病毒进入实验中, S416 显著抑制了病毒对 ACE2 表达细胞的附着, EC_{50} 值为 $0.33 \mu\text{M}$, 且具有高选择性指数。

为了深入了解 S416 如何与 SARS-CoV-2 S 蛋白三聚体

结合，研究人员利用冷冻电镜技术对 S416 与 S 蛋白的复合物进行了结构解析。结果显示，S416 能同时结合到六个位点，分别位于两个不同的可药用界面上：三个分子结合在 RBD-RBD 界面，另外三个结合在 NTD-RBD 界面。这种独特的“双重锁定”机制，通过 S416 的极性羧基头部和非极性苯并噻唑尾部，显著增强了 RBD-RBD 和 RBD-NTD 之间的域间相互作用，从而将 S 蛋白三聚体稳定在闭合构象中，减少了结构的灵活性和原子的波动。

冷冻电镜数据显示，S416 结合后的 S 蛋白三聚体中，所有 RBD 均处于“向下”位置，而未结合 S416 的 S 蛋白三聚体中，有一个 RBD 处于“向上”位置。S41 的结合显著改变了 S 蛋白三聚体的构象，使 RBD 和 NTD 更紧密地靠近中心轴，整体高度和宽度减小。这种构象变化主要是通过增强 RBD-RBD 和 RBD-NTD 之间的氢键网络实现的，其中 S416 的羧基与 RBD 和 NTD 中的残基形成了关键的氢键相互作用。

分子动力学模拟进一步证实了 S416 对 S 蛋白三聚体稳定性的影响。随着 S416 数量的减少，S 蛋白三聚体的均方根偏差 (RMSD) 和均方根波动 (RMSF) 逐渐增加，表明 S416 的结合显著降低了 S 蛋白三聚体的动态性和原子波动。这些结果表明，S416 通过“双重锁定”机制，将 S 蛋白三聚体稳定在闭合状态，从而抑制了病毒进入宿主细胞的能力。

该研究不仅揭示了 S416 作为一种新型抗病毒药物的潜力，还为开发针对新冠病毒及其变异株的广谱抗病毒药物提供了新的靶点。S416 通过靶向 S 蛋白的 RBD-RBD 和 RBD-NTD 界面，提供了一种新的策略来稳定 S 蛋白的闭合状态，从而阻止病毒进入宿主细胞。这种“双重锁定”机制为未来抗病毒药物的研发提供了新的方向，尤其是在面对不断变异的新新冠病毒时，这种策略可能具有更广泛的适用性和有效性。

资料来源：<https://doi.org/10.1002/advs.202417534>



2.10 Cell 研究揭示细菌感染宿主细胞的新模式

2025 年 4 月 21 日，中国农业大学朱奎团队联合北京大学黄建永团队以及中国科学院深圳先进技术研究院黄术强团队在 *Cell* 发表题为“Tissue geometry spatiotemporally drives bacterial infections”的研究论文。研究团队基于多学科交叉的创新设计揭示了宿主组织几何特性影响细菌感染的新模式。

关于细菌和宿主细胞相互作用的研究通常在非限制的上皮单层内进行，且细菌在上皮单层上的分布模式默认为是

随机的。该研究打破了传统认为细菌感染是随机分布的观点，表明宿主细胞单层的结构特性对细菌感染的空间分布具有重要调控作用。研究团队基于微纳加工技术构建了具有不同几何结构的上皮单层模型，观察到多种病原菌均在感染初期呈现出边缘分布模式，即呈现出细菌感染的“边际效应”。该感染模式不受细胞类型、细胞单层尺寸和基底修饰方法等因素的调控，而是与组织细胞单层的时空分布相关，即细菌感染主要发生在致密细胞单层的边缘。

为了解析细菌与宿主细胞单层互作及感染的时空分布规律，研究团队构建了上皮细胞单层与细胞外基质微环境相互作用的生物力学模型，揭示了具有几何约束的上皮单层内细胞牵引力与细菌感染具有高度协同性，即细菌更倾向于感染具有高牵引力区域的细胞，这一发现为理解细菌感染的空间选择性提供了新的视角。在此基础上，研究团队揭示了力敏感的离子通道蛋白 **Piezo1** 在细菌与上皮细胞单层互作过程中的关键调控作用。具体而言，在细菌入侵宿主细胞的过程中，**Piezo1** 组装成囊泡状结构，并在细菌入侵部位聚集，进而促进细菌感染“边际效应”的形成。

Piezo1 作为经典的力敏感离子通道蛋白，可通过感知和响应细胞外的力学刺激，激发细胞内的力信号转导通路，从而调控细胞的生理功能和行为。研究团队发现，在非感染和

感染的几何限制细胞单层中，Piezo1 的空间异质性分布均受到细胞牵引力的调控作用。在细菌感染宿主组织细胞过程中，研究团队进一步揭示了 Piezo1 在高牵引力区域被有效富集和激活，并与入侵细菌发生明显的共定位，随后，通过 Ca^{2+} 内流信号促进细菌入侵部位 p-MLC 的组装，从而加速细菌在该区域的感染，形成具有边际效应的感染模式。

基于力敏感离子通道蛋白 Piezo1 在介导多细胞上皮单层内产生的细胞牵引力调控细菌感染过程中的关键作用，研究团队尝试将 Piezo1 作为抗菌靶点，并发现抑制 Piezo1 的表达和激活均能明显降低感染组织中的细菌载量。进一步，研究团队通过建立仿生 3D 肠道芯片，成功模拟了具有隐窝等关键形态特征的肠道微结构，观察到消化道细菌倾向于在隐窝结构中富集，并发现这一分布模式与 Piezo1 的激活密切相关。基于这一发现，团队开发了靶向隐窝结构的“核-壳”药物递送系统。通过模拟细菌的分布规律，该药物递送系统不仅能够物理空间上精准靶向感染位点，还能提升抗菌药物在隐窝结构的局部浓度，提高对 MRSA 和 VRE 感染的疗效，为抗菌药物提质增效、降低毒副作用和指导合理用药提供了潜在方案。

总之，本文揭示了“组织细胞单层几何结构特性-力信号转导-感染识别”主导的病原菌-宿主互作新模式，提出了以

Piezo1 介导的力信号转导通路为潜在靶点的抗菌思路和策略，为开发针对多重耐药菌的宿主导向抗菌疗法奠定了基础，具有重要的临床应用前景。

资料来源：<https://doi.org/10.1016/j.cell.2025.03.042>



2.11 Cell 研究揭示巨噬细胞在疫苗接种中对记忆 B 细胞再激活的关键调控作用

2025 年 4 月 29 日，新南威尔士大学 Tri Giang Phan 团队在 *Cell* 发表题为“Macrophages direct location-dependent recall of B cell memory to vaccination”的研究论文，揭示了巨噬细胞在疫苗接种中对 B 细胞记忆的定位依赖性再激活的关键作用。

研究人员利用小鼠模型，通过在引流淋巴结（dLN）和非引流淋巴结（ndLN）中追踪记忆 B 细胞的行为，发现 dLN 中的记忆 B 细胞倾向于驻留在被膜下生态位，并且在再次免疫时更有可能重新进入生发中心。相比之下，ndLN 中的循环记忆 B 细胞则更多地分化为浆细胞。这种位置依赖性的记忆

B 细胞再激活依赖于 dLN 中的 CD169⁺被膜下窦巨噬细胞 (SSMs)。

研究人员首先通过小鼠模型,使用 SW_{HEL} 小鼠模型追踪对鸡卵溶菌酶 (HEL) 的 B 细胞反应。结果显示, dLN 中的记忆 B 细胞更多地定位在 SSM 层内,而 ndLN 中的记忆 B 细胞则更多地位于 SSM 层外。通过两光子显微镜成像,研究人员观察到 dLN 中的记忆 B 细胞在 SSM 层内的迁移行为更为受限,且迁移速度更快,表现出更强的超扩散性。进一步的实验中,研究人员通过阻断 CSF1R 信号通路来耗竭 SSMs,发现这种处理导致 dLN 中的记忆 B 细胞重新定位到更深层的滤泡区域,其迁移模式和动力学特性发生了显著变化。这表明 SSMs 对于维持 dLN 中记忆 B 细胞的定位至关重要。

在评估记忆 B 细胞的再激活反应时,研究人员发现,与 ndLN 相比, dLN 的再激活反应更强,特别是在生发中心的再进入方面。这种差异在使用低亲和力抗原 HEL^{3X}-OVA 时更为明显, dLN 中的记忆 B 细胞能够更有效地进行亲和力成熟,并分泌广谱中和抗体。

研究人员还对人类参与者进行了研究,比较了在同侧手臂和对侧手臂接种 BNT162b2 疫苗的免疫反应。结果显示,同侧手臂接种 (dLN) 的参与者在接种后第 5-7 天产生了更快的广谱中和抗体分泌,生发中心参与度更高,且 SARS-

CoV-2 特异性 B 细胞的克隆扩增更为显著。这与小鼠模型中的发现一致，表明 dLN 中的 SSMs 在记忆 B 细胞的命运决定中起着关键作用。

这项研究揭示了 dLN 中的 SSMs 在记忆 B 细胞再激活中的重要作用，强调了疫苗接种部位对免疫反应质量的影响。通过增强 dLN 中的记忆 B 细胞反应，可以更有效地产生广谱中和抗体，本研究结果为应对快速变异的病原体提供了新的视角。此外，靶向 SSMs 来优化免疫反应还为未来的疫苗设计提供了新的策略。

资料来源：<https://doi.org/10.1016/j.cell.2025.04.005>



2.12 美国学者提出一种使用抗体-药物偶联物对抗流感的新方法

2025 年 4 月 7 日，哈佛医学院 Hidde L. Ploegh 团队在 *PNAS* 发表题为“A monoclonal anti-hemagglutinin stem antibody modified with zanamivir protects against both influenza A and B viruses”的研究论文。该研究针对当前流感治疗中存

在的局限性，提出了一种新型抗体-药物偶联物（ADC），通过将神经氨酸酶抑制剂扎那米韦与抗血凝素茎部单克隆抗体 MEDI8852 结合，成功实现了对甲型和乙型流感病毒的双重靶向治疗。

研究人员设计了一种抗体-药物偶联物，通过共价键将 NA 抑制剂扎那米韦连接到针对 HA 茎区域的单克隆抗体 MEDI8852 上。MEDI8852 是一种广泛中和的抗 HA 单克隆抗体，能够识别甲型流感病毒 HA 的保守茎区域，并通过 Fc γ 受体介导的效应功能消除感染细胞。扎那米韦则通过结合甲型和乙型流感病毒的 NA 活性位点来抑制病毒释放。通过这种结合，研究人员期望开发出一种能够同时针对甲型和乙型流感病毒的新型治疗手段。

实验结果显示，MEDI8852-扎那米韦偶联物在体外对甲型和乙型流感病毒的 NA 活性具有显著的抑制作用，其 IC₅₀ 值远低于单独使用 MEDI8852 或扎那米韦。在小鼠模型中，研究人员通过给小鼠单剂量注射 1 mg/kg 的 MEDI8852-扎那米韦偶联物，成功保护小鼠免受 10 倍致死剂量的甲型流感病毒（H1N1）感染，且未观察到显著的体重下降。相比之下，单独使用 MEDI8852 或与扎那米韦联合使用的效果较差，未能完全保护小鼠免受感染。

进一步的实验表明，MEDI8852-扎那米韦偶联物对流感

B 病毒也具有保护作用。在用 10 倍致死剂量的乙型流感病毒感染小鼠的实验中，3 mg/kg 剂量的 MEDI8852-扎那米韦偶联物能够完全保护小鼠，而单独使用 MEDI8852 或与扎那米韦联合使用则未能提供有效的保护。这表明，通过将扎那米韦连接到 MEDI8852 上，不仅延长了药物的半衰期，还显著增强了其抗病毒效果。

研究人员还将 MEDI8852-扎那米韦偶联物的抗病毒活性与几种广泛中和的抗 NA 抗体(如 FNI9、1G01 和 DA03E17)进行了比较。这些抗体能够识别甲型和乙型流感病毒的 NA 活性位点，从而提供广泛的保护。实验结果显示，在感染甲型流感病毒的小鼠中，MEDI8852-扎那米韦偶联物的保护效果与 FNI9 相当，且优于其他两种抗体。在感染乙型流感病毒的小鼠中，MEDI8852-扎那米韦偶联物和 FNI9 均实现了 100% 的存活率，但 MEDI8852-扎那米韦偶联物处理的小鼠仍观察到体重下降。这表明，MEDI8852-扎那米韦偶联物在保护小鼠免受甲型和乙型流感病毒致命感染方面具有显著效果，且其剂量与广泛中和抗 NA 抗体相当。

总之，MEDI8852-扎那米韦 ADC 的开发代表了抗流感治疗的重大进展，提供了一种结合单克隆抗体和小分子抑制剂独特特性的新策略，对甲型和乙型流感病毒均提供了广谱保护。这种方法可能为流感感染的临床治疗开辟新途径。

资料来源：<https://doi.org/10.1073/pnas.2424889122>



2.13 美国学者发现杨森埃博拉病毒疫苗诱导特异性免疫反应但交叉反应有限

2025年4月2日，沃尔特·里德陆军研究所 Morgane Rolland 团队在 *Science Translational Medicine* 发表题为“Ebola virus vaccination elicits Ebola virus-specific immune responses without substantial cross-reactivity to other filoviruses”的研究论文。通过系统免疫学分析，揭示了杨森埃博拉疫苗（Ad26.ZEBOV/MVA-BN-Filo）的免疫应答特征，证实其诱导的抗体和 T 细胞反应高度特异于埃博拉病毒（EBOV），对其他丝状病毒（如苏丹病毒、本迪布焦病毒等）几乎无交叉反应，为新型泛丝状病毒疫苗研发提供了重要理论依据。

研究团队共纳入了来自美国（75名）和五个非洲国家（499名）的583名志愿者，包括HIV感染者（PLWH）和未感染者（PWOH）。研究中采用了两种接种方案：一种是MVA-BN-Filo初免后14天接种Ad26.ZEBOV加强，另一种

是 Ad26.ZEBOV 初免后 28 天接种 MVA-BN-Filo 加强。结果显示，疫苗接种诱导了针对埃博拉病毒糖蛋白（EBOV GP）的强烈抗体反应。在两种接种方案中，大多数参与者均产生了针对 EBOV GP 的 IgG 反应。例如，在 MVA-Ad26 组中，88 名接种者中有 85 人产生了 IgG 反应，中位数较基线增加了 77.1 倍；在 Ad26-MVA 组中，117 名接种者中有 108 人产生了 IgG 反应，中位数较基线增加了 53.2 倍。这些反应具有 EBOV GP 特异性，因为只有少数接种者对其他丝状病毒糖蛋白表现出微弱的 IgG 反应。

疫苗诱导的抗体反应还具有强烈的 Fc 效应和中和反应特征。如抗体依赖的补体沉积（ADCD）、抗体依赖的细胞吞噬作用（ADCP）、抗体依赖的自然杀伤（NK）细胞激活（ADNKA）和中和作用等功能性反应在疫苗接种者中显著高于安慰剂接受者。在免疫峰值时，高比例的疫苗接种者检测到对 EBOV GP 假病毒的中和作用，尽管这些反应随时间减弱，但在大多数参与者中，在第二次接种一年后仍可观察到。疫苗还诱导了细胞免疫反应，检测到了 EBOV GP 特异性的 T 细胞反应，其中 CD4 T 细胞反应对整体免疫反应有贡献。CD4 T 细胞反应随时间显著下降，而 CD8 T 细胞反应在第二次接种一年后仍维持在较高水平，且显著高于基线。

此外，他们还探究了 HIV-1 感染状态对疫苗诱导的免疫

反应的影响。尽管先前的分析表明，PLWH 的抗体反应有较低的趋势，但在本研究中，在 MVA-Ad26 组中，PLWH 和 PWOH 对 EBOV GP 的抗体结合反应没有显著差异。然而，在 Ad26-MVA 组中，PLWH 的 EBOV GP 特异性 IgG3 和 EBOV GP 特异性 FcγR 结合抗体显著低于 PWOH。重要的是，该研究表明丝状病毒之间缺乏明显的交叉反应。尽管 MVA-BN-Filo 疫苗表达了来自其他丝状病毒的抗原，但这些蛋白并未引发明显的反应。

总之，这项研究详细描述了杨森埃博拉病毒疫苗诱导的免疫反应。该疫苗诱导了强大且协调的针对埃博拉病毒的特异性免疫反应，但其有限的交叉反应突出了开发多价疫苗以针对不同丝状病毒提供更广泛保护的必要性。

资料来源：<https://doi.org/10.1126/scitranslmed.adq2496>



2.14 NEJM 研究开展 tecovirimat 治疗 I 型猴痘病毒感染临床试验

2025 年 4 月 16 日，刚果（金）国家生物医学研究所

Placide Mbala-Kingebeni 团队在 *NEJM* 发表题为“Tecovirimat for clade I MPXV infection in the Democratic Republic of Congo”的研究论文，旨在评估 tecovirimat 治疗由 I 型猴痘病毒（MPXV）引起的猴痘（mpox）的有效性和安全性。研究结果表明，tecovirimat 并未显著缩短患者皮损愈合的时间，但也未发现与该药物相关的安全性问题。

研究团队在刚果民主共和国开展了 PALM007 试验，这是一项双盲、随机、安慰剂对照的试验，旨在评估 tecovirimat 治疗 I 型 MPXV 猴痘的安全性和有效性。研究纳入了至少有一个猴痘皮肤病变且通过聚合酶链反应（PCR）检测出 I 型 MPXV 阳性的患者，无论年龄或妊娠状态如何。患者按 1:1 的比例随机分配至接受 tecovirimat 或安慰剂治疗，同时所有患者均接受支持性护理。主要终点是皮损愈合的时间，即从随机分组到所有皮肤病变结痂或脱屑的天数。此外，研究还对安全性进行了评估。

从 2022 年 10 月 7 日至 2024 年 7 月 9 日，共有 597 名患者被随机分配到 tecovirimat 组（295 名）和安慰剂组（302 名）。结果显示，tecovirimat 组的中位愈合时间为 7 天，安慰剂组为 8 天，两组之间的竞争风险的风险比为 1.13，表明 tecovirimat 并未显著缩短皮损愈合时间。在症状出现后 7 天内开始治疗的患者中，竞争风险的风险比为 1.16；在症状出

现超过 7 天后开始治疗的患者中,竞争风险的风险比为 1.00。总体死亡率为 1.7%,低于 2023 年刚果民主共和国报告的 4.6% 的病死率。在治疗后 14 天,两组中血液、皮损和口咽样本中 MPXV 的 PCR 阴性率相似。tecovirimat 组中有 72.9% 的患者出现不良事件,安慰剂组为 70.5%;严重不良事件的发生率分别为 5.1%和 5.0%。

Tecovirimat 并未减少由 I 型 MPXV 引起的猴痘患者皮损愈合所需的天数,且未发现安全性问题。研究结果提示,尽管 tecovirimat 在动物模型中显示出对 MPXV 的活性,但在实际临床环境中,其对猴痘的治疗效果有限。这一发现强调了在疫情暴发期间开展临床试验的重要性,尤其是在评估那些可能未经充分研究即获许可的药物时。

资料来源: <https://www.nejm.org/doi/full/10.1056/NEJMoa2412439>



2.15 NEJM 研究评估 Baloxavir 治疗对预防流感传播的有效性

2025 年 4 月 23 日,密西根大学密西根大学 Arnold S.

Monto 团队在 *NEJM* 发表题为“Efficacy of baloxavir treatment in preventing transmission of influenza”的研究论文，旨在评估 baloxavir 在减少流感病毒从感染患者向家庭接触者传播方面的有效性。

本研究是一项多国、IIIb 期临床试验，旨在评估单剂量 baloxavir 治疗在减少流感病毒从感染患者（索引患者）向家庭接触者传播方面的有效性。研究对象为 5 至 64 岁的流感阳性索引患者，他们在症状出现后 48 小时内被随机分配接受 baloxavir 或安慰剂治疗。主要终点是第 5 天时流感病毒从索引患者传播到家庭接触者的发生率。次要终点包括第 5 天时导致症状的流感病毒传播发生率。

2019 至 2024 流感季节期间，研究团队共招募了 1457 名索引患者和 2681 名家庭接触者。其中，726 名索引患者被分配到 baloxavir 组，731 名被分配到安慰剂组。研究结果显示，第 5 天时，baloxavir 组和安慰剂组的家庭接触者被感染率分别为 9.5% 和 13.4%，相比于安慰剂组，baloxavir 组家庭接触者被感染相对风险显著降低了 29%。不同年龄、流感亚型等亚组中，baloxavir 组预防效果仍优于安慰剂组。第 5 天时出现症状的流感病毒传播发生率在 baloxavir 组为 5.8%，安慰剂组为 7.6%，但差异不显著。在 baloxavir 组的索引患者中，7.2% 出现了耐药病毒，但在家庭接触者中未检测到耐药病毒。

此外，未发现新的安全性问题。baloxavir 组有 33 名（4.6%）索引患者和安慰剂组有 51 名（7.0%）索引患者出现了一种或多种不良事件。大多数不良事件为 1 级或 2 级，两组中各有 2 名患者出现 3 级或以上不良事件。

单剂量口服 baloxavir 治疗能够显著降低流感病毒向密切接触者的传播发生率，与安慰剂相比，baloxavir 组的传播发生率降低了 29%。尽管在导致症状的流感病毒传播方面差异不显著，但这一结果仍然表明 baloxavir 在减少流感传播方面具有潜在价值。此外，baloxavir 的安全性良好，未发现新的安全性问题。尽管在 baloxavir 治疗的索引患者中出现了耐药病毒，但这些耐药病毒并未传播给家庭接触者。

资料来源：<https://www.nejm.org/doi/10.1056/NEJMoa2413156>



2.16 每年两次 Lenacapavir 进行暴露前预防，HIV 疫苗研发还是否必需？

2025 年 4 月 19 日，华盛顿大学过敏与传染病部 Lauren P. Jatt 团队在 *NEJM* 发表题为“An HIV vaccine in the era of

twice-yearly lenacapavir for PrEP — essential or irrelevant?”的观点文章，深入剖析 Lenacapavir 的惊人效果与潜在局限，并阐明为何 HIV 疫苗仍是终结全球 HIV 流行的关键一环。

2024 年 11 月，PURPOSE 2 试验的结果显示，接受 Lenacapavir 的人群中 HIV 感染的发生率比接受每日口服富马酸替诺福韦酯和恩曲他滨的人群低 89%，比背景 HIV 感染率低 96%。此前，PURPOSE 1 试验已表明，每半年一次的 Lenacapavir 在顺性别女性中提供了 100% 的 HIV 感染保护。这些发现引发了关于是否仍需开发 HIV 疫苗以终结全球 HIV 流行病的讨论。Lenacapavir 作为一种高效且只需每半年给药一次的 HIV 暴露前预防（PrEP）方案，其效果与许多传统疫苗相当，甚至更好。然而，Lenacapavir 作为 PrEP 的使用存在一些局限性，因此研究团队认为开发 HIV 疫苗仍然是终结 HIV 流行病的全球多管齐下战略的重要组成部分。

Lenacapavir 作为一种 PrEP 方案，具有多项与理想 HIV 疫苗相似的特点：安全性高、预防 HIV 的效果显著。然而，Lenacapavir 的保护时间较短，人们需要每 6 个月接受一次注射以维持保护效果。此外，Lenacapavir 的使用还存在以下局限性：持续的医疗参与和依从性、特定人群的干预措施、选择多样性的重要性、公共卫生基础设施的需求、药物相互作用和耐药性问题等。

尽管每半年一次的长效注射 PrEP 在减少新 HIV 感染数量方面具有巨大潜力，但开发一种能够产生持久免疫反应的经济实惠且高效的 HIV 疫苗仍将面临诸多挑战。虽然在通过疫苗诱导广泛中和抗体方面取得了进展，但以往众多疫苗候选产品的失败提醒我们，这一任务的艰巨性。每半年一次的注射 PrEP 的存在为未来的 HIV 疫苗设定了更高的标准：它必须产生持久的免疫反应，并且与现有的预防方案相比具有成本效益，而且其广泛人群使用的实施必须比广泛采用 PrEP 更具可行性。

资料来源：<https://www.nejm.org/doi/full/10.1056/NEJMp2415893>



2.17 比利时学者开展呼吸道合胞病毒疫苗 RSVPreF3 OA 在老年人群中的长期效力与安全性研究

2025 年 4 月 14 日，*The Lancet Respiratory Medicine* 发表了一篇题为“Efficacy, safety, and immunogenicity of the AS01_E-adjuvanted respiratory syncytial virus prefusion F protein vaccine (RSVPreF3 OA) in older adults over three respiratory

syncytial virus seasons (AReSVi-006): a multicentre, randomised, observer-blinded, placebo-controlled, phase 3 trial”的研究论文，探讨了 AS01_E 佐剂辅助的呼吸道合胞病毒（RSV）前融合 F 蛋白疫苗（RSVPreF3 OA）在 60 岁及以上老年人中预防 RSV 相关下呼吸道疾病（RSV-LRTD）的效力、安全性和免疫原性，研究跨越了三个 RSV 季节。

本研究为随机、观察者盲、安慰剂对照的 III 期试验（AReSVi-006），在 17 个国家的 275 个中心（包括全科诊所和临床研究场所）进行。研究对象为 60 岁及以上的成年人，他们被随机分配（1:1）在第一个 RSV 季节前接受 RSVPreF3 OA 或安慰剂。在第二个 RSV 季节前，RSVPreF3 OA 接受者被重新随机分配（1:1）接受第二剂 RSVPreF3 OA（RSV 再接种组）或安慰剂（RSV 单剂量组）。在第一个 RSV 季节前接受安慰剂的受试者在第二个季节前也接受安慰剂（安慰剂组）。主要目标为一个 RSV 季节内首次发生 RSV-LRTD 的效力。确认的次要目标是展示单剂量 RSVPreF3 OA 在三个 RSV 季节中的效力，以及首次剂量后一年再接种的效力。

研究在 2021 年 5 月 25 日至 2022 年 1 月 31 日期间招募了受试者。效力分析包括 12468 名 RSVPreF3 OA 接受者和 12498 名安慰剂接受者。单剂量 RSVPreF3 OA 在三个 RSV

季节中预防 RSV-LRTD 的累积效力为 62.9%。在 RSV A 相关 LRTD 中效力为 69.8%，在 RSV B 相关 LRTD 中效力为 58.6%。在 60–69 岁和 70–79 岁的参与者中，以及有潜在健康状况（如 COPD、慢性心力衰竭、糖尿病或晚期肝肾疾病）的参与者中，单剂量 RSVPreF3 OA 在三个 RSV 季节中对 RSV-LRTD 的效力分别为 60.3% 和 70.6%。从第一个 RSV 季节到第三个 RSV 季节，RSVPreF3 OA 对 RSV-LRTD 的效力有所下降，第一个季节为 82.6%，第二个季节为 56.1%，第三个季节为 48.0%。再接种方案在 RSV A 和 RSV B 亚型引起的 RSV-LRTD 中均显示出效力，分别为 55.1% 和 73.6%。在严重 RSV-LRTD 中，再接种方案的效力为 78.8%。

RSVPreF3 OA 显示出可接受的临床安全性。在剂量一至试验结束期间，RSV 单剂量组中有 8 名 (<1%) 受试者、RSV 再接种组中有 12 名 (<1%) 受试者和安慰剂组中有 12 名 (<1%) 受试者发生了研究人员认为与试验干预相关的严重不良事件。在疫苗组中，有 3 例死亡被认为与试验干预相关（心肺衰竭、心脏骤停和左心室衰竭），而在安慰剂组中有 2 例（不明原因死亡和肺栓塞）。

单剂量 RSVPreF3 OA 在 60 岁及以上的老年人中对 RSV-LRTD 具有效力，尽管随时间效力有所下降，但在第三个 RSV 季节中，疫苗组的 RSV-LRTD 发病率仍低于安慰剂组。再接

种方案（在第一剂后一年再接种一剂）的效力与单剂量相当。这些结果支持 RSVPreF3 OA 在至少三个 RSV 季节内对 RSV-LRTD 具有有利的风险效益比。

资料来源：[https://doi.org/10.1016/S2213-2600\(25\)00048-7](https://doi.org/10.1016/S2213-2600(25)00048-7)



2.18 中国学者在 HSV-1 免疫逃逸机制与抗病毒治疗研究中取得进展

2025 年 4 月 15 日，中国科学院武汉病毒研究所周溪/任玉洁团队在 *Cell Reports Medicine* 发表题为“Herpes simplex virus-1 encodes a STING antagonist that can be therapeutically targeted”的研究论文。该研究首次揭示了疱疹病毒 1 型 (HSV-1) 编码的 UL38 蛋白通过拮抗宿主 STING 信号通路逃逸免疫反应的分子机制，并基于该机制开发了一种靶向 UL38-STING 互作界面的多肽药物 L4P，在动物感染模型中展现出显著的抗病毒效果，为 HSV-1 及相关疾病的治疗提供了新策略。

HSV-1 是一种广泛感染人类的病原体，可引发口唇疱疹、

角膜炎、脑炎等严重疾病，全球约 38 亿人感染。现有抗病毒药物（如阿昔洛韦）通过抑制病毒 DNA 聚合酶发挥作用，但耐药性问题日益突出。宿主先天免疫中的 cGAS-STING 通路是抵御 DNA 病毒的关键防线，而目前已报道 HSV-1 通过多种病毒蛋白（如 ICP27、UL41 等）逃逸该通路。然而，靶向疱疹病毒免疫逃逸机制的新型疗法仍鲜有报道。

实验结果表明，HSV-1 的衣壳蛋白 UL38 通过直接结合 STING，阻断 cGAMP 与 STING 的结合，并抑制 STING-TBK1-IRF3 复合物的形成，从而拮抗干扰素及下游抗病毒基因的表达。通过构建 UL38 关键结构域缺失的突变病毒(HSV-1_{UL38Δ81-90})，团队证实该突变病毒因无法抑制 STING 信号导致复制能力和致病性的显著降低。基于宿主 STING 上与 UL38 结合的序列，研究团队设计了一系列靶向 STING-UL38 互用界面的多肽。其中多肽 L4P 可特异性破坏 UL38-STING 互作，恢复 STING 介导的免疫应答，在细胞和动物模型中均展现出与阿昔洛韦相当的抗病毒效果，且具有良好的细胞和体内安全性。同时，L4P 破坏病毒对天然免疫的抑制，而非激活额外的免疫。因此，随着对 HSV-1 的抑制，L4P 不会继续上调免疫引发炎症等副作用。更有趣的是，L4P 基于宿主 STING 蛋白序列设计，通过“解锁”病毒抑制的宿主免疫反应实现抗病毒效果，从理论上规避了病毒产生耐药突变的可能，

即如果 HSV-1 UL38 产生了不与 L4P 结合的突变，它同时就失去了结合 STING 拮抗宿主免疫的能力，这一药物设计新思路也为其他抗病毒药物的研发提供了启示。

资料来源：<https://doi.org/10.1016/j.xcrm.2025.102051>



2.19 国家传染病医学中心团队在广谱抗猴痘药物研发方面取得新进展

2025 年 4 月 19 日，国家传染病医学中心（上海）/上海感染与免疫科技创新中心张文宏/万延民团队联合中国医学科学院医学生物学研究所王佑春团队在 *Signal Transduction and Targeted Therapy* 发表题为“Novel derivatives of brincidofovir and (S)-9-(3-hydroxy-2-phosphonylmethoxypropyl)adenine inhibit orthopoxviruses and human adenoviruses more potently than brincidofovir”的研究论文。鉴于猴痘病毒、天花病毒以及其他新出现的正痘病毒对全球健康的严重威胁，开发更好的治疗方法变得尤为迫切。本研究旨在测试三种新型前药的抗病毒效果，即 BCV

formate、ODE-(S)-HPMPA formate 和 HDP-(S)-HPMPA formate。通过体外和体内实验，评估了这些新型前药的抗病毒活性、细胞毒性和药代动力学特性。

该项研究显示，ODE-(S)-HPMPA formate 在体外和体内实验中，对正痘病毒（包括痘苗病毒、猴痘病毒）展现出比 BCV 更强的抑制活性，其 EC_{50} (~40nM) 和 EC_{90} (~60nM) 值显示抗猴痘病毒活性比 BCV 高出约 40 倍。不仅如此，它还对人类腺病毒类型 2 和 21 的抑制效率高于 BCV。这显示该类抗病毒药物还具备广谱的抗病毒活性。

HDP-(S)-HPMPA formate 同样表现出比 BCV 更强的抗正痘病毒活性，但在体内实验中对痘苗病毒的保护效果略低于 ODE-(S)-HPMPA formate。BCV formate 与 BCV 相比，在体外对正痘病毒的抑制活性相当，但在体内实验中对痘苗病毒的保护效果不如 ODE-(S)-HPMPA formate 和 HDP-(S)-HPMPA formate。

细胞毒性与肝毒性试验显示这种新型的抗病毒药物具有良好的体外和体内安全性。广泛抗病毒作用是此类药物的重要特点。这些新型前药不仅对正痘病毒有效，还对人类腺病毒展现出良好的抑制效果，为抗病毒治疗提供了新的选择。广州国家实验室上海基地（上海感染与免疫科技创新中心）与国家传染病医学中心的科学家与临床专家正加快 AI 筛选，

加快申请临床试验批件和评估该药物对其他 DNA 病毒的抑制活性。目前，该药物成功进入申请临床批件的流程，标志着我国对新发传染病大流行的药物准备又迈出了新的一步。

资料来源：<https://www.nature.com/articles/s41392-025-02207-w>



2.20 国家传染病医学中心团队发布 2024 年全国临床呼吸道病原体三级监测与分层精准检测报告

2025 年 4 月，国家传染病医学中心（上海）/上海感染与免疫科技创新中心张文宏团队在《中华传染病杂志》发表题为“2024 年全国临床呼吸道病原体三级监测与分层精准检测报告”的论文，旨在分析中国呼吸道病原体的流行病学特征和临床特点。

本研究为横断面研究，依托 19 家临床病原微生物网络核心单位，建立三级临床病原监测系统，于 2024 年 1 月至 12 月每 2 周从各单位采集 30 份呼吸道样本，收集临床信息和病原体诊断信息。三级临床病原监测系统共检测 11864 份样本。一级临床病原监测系统覆盖甲型流行性感冒病毒（Flu-

A)、乙型流行性感冒病毒(Flu-B)、呼吸道合胞病毒(RSV)、新型冠状病毒。二级临床病原监测系统集中分析 18 种重点呼吸道病原体。三级临床病原监测系统进一步明确是否出现新发传染病。

一级临床病原监测系统显示, Flu-A 主要在 12 月流行, Flu-B 在 1 月流行, 新型冠状病毒检出率在 3 月和 8 月达到高峰, RSV 则全年散发。同种病原体阳性率变化趋势在七大地理区域间相似, 但 12 月 Flu-A 在东北和华东地区检出率较高, RSV 主要在西北和华南地区 1 至 3 月流行。二级临床病原监测系统显示, 肺炎链球菌、肺炎支原体、鼻病毒、腺病毒全年检出, 其中肺炎链球菌、肺炎支原体、鼻病毒阳性率在 8 至 9 月升高, 腺病毒阳性率在 1 月达峰。其他病原体检出率全年波动。儿童肺炎的主要病原体为肺炎支原体、鼻病毒、腺病毒, 成人肺炎则以金黄色葡萄球菌、肺炎链球菌、肺炎支原体、Flu-A 为主。三级临床病原监测系统未发现新发呼吸道病原体。

本研究分析了 2024 年三级临床监测系统数据, 揭示了全国范围内呼吸道病原体的流行病学、临床特征及其时空和人群分布特点; 同时建立了具有临床特色的三级临床病原监测系统, 为基于临床医疗机构的呼吸道感染性疾病精准诊疗路径提出了有益的尝试。但也存在一定的局限性, 由于不同

地区的医疗资源、检测能力等因素可能影响样本的代表性，以及样本空间分布不均衡，因此考虑在未来的研究中扩大样本来源，以提高样本的全国代表性。此外，在未来研究中继续扩充样本临床信息，以更加完善地评估全国呼吸道病原体感染的临床特点。研究表明，不同呼吸道病原体检出率受到年龄、感染严重程度、地理位置的影响。因此，呼吸道感染的病原学诊断需结合特定时期、地理条件及人群特性，提供针对性的诊断依据。

资料来源：<https://rs.yiigle.com/cmaid/1538876>



2.21 中国学者揭示巨噬细胞代谢重编程提高抗病毒免疫力

2025 年 4 月 18 日，清华大学江鹏团队在 *Nature Microbiology* 发表题为“Metabolic remodelling produces fumarate via the aspartate–argininosuccinate shunt in macrophages as an antiviral defence”的研究论文，揭示了早期病毒感染诱导的由精氨酸代琥珀酸合成酶（ASS1）驱动的天

冬氨酸 - 精氨基代琥珀酸 (AAS) 旁路是巨噬细胞中延胡索酸的重要来源, 明确了其在调控抗病毒先天免疫中的关键作用, 为代谢干预调节免疫功能提供了潜在靶点。

研究团队此前已发现了尿素循环代谢异常决定肿瘤和巨噬细胞的命运, 并系统研究了 TCA cycle 代谢在抗肿瘤和免疫调控中的作用。

在这项最新研究中, 研究人员发现, 病毒感染早期可促使巨噬细胞中的尿素循环与三羧酸 (TCA) 循环发生协同重编程, 形成一个闭环的代谢通路, 称为天冬氨酸-精氨基代琥珀酸 (AAS) 旁路。研究通过 RNA 测序、非靶向代谢组学分析和同位素示踪等手段, 证实该旁路由胞质中的 ASS1 驱动, 进而促进延胡索酸 (fumarate) 生成, 并增强炎症信号传导。功能实验表明, 敲除 ASS1 会显著降低细胞内延胡索酸水平, 抑制干扰素- β (IFN- β) 的表达, 并削弱线粒体呼吸功能。更为关键的是, 病毒感染或外源性补充延胡索酸酯可通过促进线粒体抗病毒信号蛋白 (MAVS) 琥珀酸化, 激活视黄酸诱导基因-I 样受体信号通路, 从而增强 IFN- β 的表达。这一机制不仅在囊泡性口炎病毒 (VSV) 感染模型中得到验证, 也同样适用于仙台病毒和甲型流感病毒等其他病毒感染。此外, 感染埃博拉病毒病患者的单核细胞呈现 ASS1 表达上调。ASS1 缺失的小鼠在 VSV 感染后则显现出干扰素应答受损的

表型。

资料来源：<https://doi.org/10.1038/s41564-025-01985-x>



2.22 国外学者合作综述癌症和病毒感染中 CD8⁺ T 细胞功能障碍

2025 年 4 月 11 日,比利时鲁汶大学 Abhishek D. Garg 团队联合美国福克斯切斯癌症中心 Lorenzo Galluzzi 团队在 *Nature Reviews Immunology* 发表题为“The diversity of CD8⁺ T cell dysfunction in cancer and viral infection”的研究综述,探讨了 CD8⁺ T 细胞功能低下背后的多种机制。

在癌症和慢性病毒感染中,CD8⁺ T 细胞的功能状态对于疾病结果至关重要。有效的免疫反应通常涉及先天免疫和适应性免疫的协同作用,但这种精细调控的免疫反应可能会在多个水平上失败。例如,当目标细胞未被清除时,持续的 T 细胞受体 (TCR) 信号会导致 CD4⁺和 CD8⁺ T 细胞进入一种深度功能障碍状态,即耗竭。然而,耗竭并不是癌症和慢性病毒感染中 T 细胞功能障碍的唯一机制。相反,CD8⁺ T 细胞

可以通过多种不同的机制获得不同的低功能状态，这些状态在表型生物标志物上存在微妙差异，并且可能与 T 细胞激活和耗竭难以区分。

CD8⁺ T 细胞的功能状态取决于疾病特异性抗原暴露的性质、强度和持续时间。这些状态包括效应 CD8⁺ T 细胞、耐受性 CD8⁺ T 细胞、无能 CD8⁺ T 细胞、衰老或终末功能障碍的 CD8⁺ T 细胞等。这些状态的多样性反映了免疫反应在不同病理条件下的复杂性。

CD8⁺ T 细胞的功能障碍可以通过多种分子机制实现，包括 T 细胞受体信号的持续激活、细胞因子和损伤相关分子模式 (DAMPs) 的信号传导、以及免疫抑制细胞的招募。例如，肿瘤微环境中的免疫抑制细胞，如调节性 T 细胞 (Treg)、肿瘤相关巨噬细胞 (TAMs) 和髓系来源的抑制细胞 (MDSCs)，可以通过分泌免疫抑制因子来抑制 CD8⁺ T 细胞的功能。除了分子机制外，CD8⁺ T 细胞的功能障碍还受到疾病微环境的时空影响。肿瘤内部的不同区域可能表现出不同的免疫抑制特征，如缺氧、代谢紊乱和免疫抑制细胞的富集。这些特征可以导致 CD8⁺ T 细胞的不同功能状态，如效应 CD8⁺ T 细胞、耐受性 CD8⁺ T 细胞和耗竭 CD8⁺ T 细胞。

在癌症免疫治疗中，免疫检查点抑制剂 (ICIs) 如 PD-1 和 CTLA-4 抑制剂已被证明在某些癌症患者中具有显著的临

床活性。然而，这些药物在“冷”肿瘤中的效果有限，可能是因为这些肿瘤中缺乏功能性 CD8⁺ T 细胞。因此，开发能够增强或恢复 CD8⁺ T 细胞功能的治疗策略对于提高癌症免疫治疗的效果至关重要。

癌症和慢性病毒感染是由多因素和随机因素塑造的，这些因素促进了多样化的低功能 CD8⁺ T 细胞状态的出现。这些状态可能与疾病加剧因素内在相关。因此，精确映射不同低功能 CD8⁺ T 细胞状态及其与特定疾病背景的关联，对于开发安全有效的免疫治疗药物以及临床决策至关重要。

资料来源：<https://doi.org/10.1038/s41577-025-01161-6>



2.23 Science 研究发现 T 细胞再激活阶段通过旁分泌 IL-2 调节 CD8 T 细胞的免疫反应

2025 年 4 月 11 日，德国维尔茨堡大学 Wolfgang Kastenmüller/Georg Gasteiger 团队在 *Science* 发表题为“A distinct priming phase regulates CD8 T cell immunity by orchestrating paracrine IL-2 signals”的研究论文。该研究揭示了 CD8 T 细胞免疫反应中一个独特的激活阶段，该阶段通过协调细胞因

子 IL-2 的旁分泌信号来调节 CD8 T 细胞的免疫反应。

研究人员利用活体显微镜技术 (IVM) 观察了淋巴结中 CD8 T 细胞的动态行为, 并通过基因工程小鼠模型和病毒感染实验, 研究了 CD4 T 细胞在 CD8 T 细胞激活中的作用。他们特别关注了 CXCR3 在 CD8 T 细胞与 DCs 长期相互作用中的作用, 并分析了 IL-2 信号在 CD8 T 细胞分化和增殖中的作用。

研究人员发现, 在初次激活后的第 2 至 3 天, CD8 T 细胞会重新与抗原呈递的树突状细胞 (DCs) 进行长期 (数小时) 相互作用, 这一阶段被称为“二次激活阶段”。在这个阶段, CD8 T 细胞通过 CXCR3 表达与 DCs 重新建立稳定接触, 并接收 IL-2 信号, 表现为 STAT5 磷酸化水平的增加。与之形成对比的是, CD4 辅助 T 细胞在这个阶段表现出不同的迁移行为, 它们与 DCs 的相互作用时间较短 (平均约 10 分钟), 然后继续迁移至下一个 DC。

研究人员通过构建特异性耗竭 CD4 辅助 T 细胞的小鼠模型, 发现 CD4 辅助 T 细胞在 IL-2 的产生中起着至关重要的作用。在没有 CD4 辅助 T 细胞的情况下, CD8 T 细胞的克隆扩增和效应分化受到显著抑制。这一过程受到 T_{reg} 细胞的调控, 尤其是在二次激活阶段。Treg 细胞通过动态迁移限制 IL-2 的可用性, 从而抑制 CD8 T 细胞的过度激活。

CXCR3 的表达对于 CD8 T 细胞在淋巴结的特定亚区域（如皮质脊柱区）与 DCs 的长期相互作用至关重要。CXCR3 的缺失会导致 CD8 T 细胞无法有效地与 DCs 重新建立接触，从而影响其对 IL-2 信号的接收。研究人员通过 IVM 观察到，CXCR3 缺陷的 CD8 T 细胞在淋巴结中的停留时间较短，迁移速度较快，且在 IL-2 富集的微环境中的分布较少。

T_{reg} 细胞在调节 CD8 T 细胞反应中起着关键作用。研究人员发现，T_{reg} 细胞通过限制 IL-2 的可用性来抑制 CD8 T 细胞的增殖和效应分化。T_{reg} 细胞在淋巴结中的迁移模式与 CD8 T 细胞和 CD4 辅助 T 细胞不同，它们在 T 细胞区域动态穿梭，而不是停止迁移。这种动态迁移模式可能有助于 T_{reg} 细胞在不同位置感知 IL-2 信号，并调节其可用性。

研究人员进一步探讨了 CD8 T 细胞在二次激活阶段的亲和力选择机制。他们比较了高亲和力 OT-1 和低亲和力 OT-3 CD8 T 细胞在二次激活阶段的行为。结果显示，低亲和力 OT-3 T 细胞无法像高亲和力 OT-1 T 细胞那样与 DCs 建立长期相互作用，导致其对 IL-2 信号的接收减少。这种亲和力依赖的信号接收差异最终导致了 CD8 T 细胞在效应分化和数量上的显著差异。

本研究揭示了 CD8 T 细胞免疫反应中一个独特的二次激活阶段，该阶段通过协调 CD4 辅助 T 细胞产生的 IL-2 信

号来促进高亲和力 CD8 T 细胞的增殖和效应分化。CXCR3 在这一过程中起到了关键作用，它促进了 CD8 T 细胞与 DCs 的长期相互作用，并优化了对 IL-2 信号的接收。T_{reg} 细胞通过动态迁移限制 IL-2 的可用性，从而调节 CD8 T 细胞的反应。此外，二次激活阶段还涉及亲和力选择，低亲和力 CD8 T 细胞无法有效地接收 IL-2 信号，从而在效应分化和数量上受到限制。这些发现为理解 T 细胞激活的复杂机制提供了新的视角，并为开发更有效的疫苗和细胞免疫疗法提供了理论基础。

资料来源：<https://doi.org/10.1126/science.adq1405>



2.24 Science 研究解析 H5N1 高致病性禽流感病毒在奶牛群体中的跨种传播与适应性突变特征

2025 年 4 月 25 日，美国农业部 Tavis K. Anderson/Mia Kim Torchetti/Suelee Robbe-Austerman 团队在 *Science* 发表题为“Emergence and interstate spread of highly pathogenic avian influenza A(H5N1) in dairy cattle in the United States”的研究论文，揭示了高致病性禽流感 A(H5N1) 在美国奶牛中的出现和州际传播情况。

研究团队收集了 2021 年底 HPAI H5N1 进入北美大西洋迁徙通道后引入的遗传序列数据，并结合美国奶牛疫情的全基因组序列数据和流行病学信息，分析了病毒的传播和重组情况。他们使用贝叶斯时间尺度系统发育分析和最大似然系统发育分析来推断病毒的进化历史和传播路径，并通过离散特征模型重建病毒在美国不同州和宿主之间的空间扩散。

2024 年 3 月 25 日，得克萨斯州的奶牛中确认了 HPAI H5N1 clade 2.3.4.4b 病毒。随后，该病毒在其他八个美国州的奶牛中被发现。病毒主要在牛奶中检测到，鼻拭子中的检测较少。初步疫情包括来自八个州的 26 个奶牛场和三个州的六个家禽场的样本。奶牛中的病毒在系统发育分析中聚类为一个单一组，支持单一跨物种事件发生在 2023 年底。

研究发现，在引入奶牛之前，病毒在野生鸟类群体中发生了一次重组事件，随后通过奶牛的移动在美国传播。病毒在奶牛中持续存在，并有证据表明从奶牛传播到家禽和家畜物种。流行病学记录和系统发育建模表明，无症状或潜伏期奶牛的移动导致了病毒在美国的传播。研究人员在奶牛样本中发现了低频率的宿主内序列变异，这些变异与病毒毒力、宿主范围特异性和哺乳动物适应性的变化相关。例如，在 PB2 基因中检测到与哺乳动物适应性相关的变异（如 E627K、D701N），这些变异在某些样本中的频率较高。此外，还检

测到与受体结合亲和力相关的 HA 基因变异。

病毒从野生鸟类传播到奶牛的单一事件发生在 2023 年底。这一跨物种传播事件可能由野生鸟类中的重组事件引发，随后通过奶牛的移动在美国奶牛群中传播 HPAI。病毒在奶牛中的持续传播增加了病毒传播给人类和其他宿主群体的风险。

本研究通过系统发育分析和流行病学调查，揭示了 HPAI H5N1 clade 2.3.4.4b 病毒从野生鸟类传播到奶牛的单一事件，并通过奶牛的移动在美国传播。研究结果强调了监测奶牛和其他家畜对于未来风险评估的重要性，并为识别和控制病毒传播提供了数据支持。此外，研究还发现了一些可能影响病毒传播效率和表型的分子标记，这些标记在奶牛中以低频率存在。这些发现提示，尽管目前病毒在奶牛中的传播似乎有限，但其潜在的适应性和传播能力不容忽视，需要持续监测和研究。

资料来源：<https://doi.org/10.1126/science.adq0900>



2.25 克罗地亚学者发现脂肪组织通过NK细胞来源的IFN γ 信号激活抗病毒免疫

2025年4月11日,克罗地亚里耶卡大学Felix M. Wensveen团队在*Nature Metabolism*发表题为“NK cell-derived IFN γ mobilizes free fatty acids from adipose tissue to promote early B cell activation during viral infection”的研究论文,发现在病毒感染早期,脂肪组织通过NK细胞分泌的IFN γ 信号启动脂解,释放油酸等游离脂肪酸进入血液,增强B细胞的线粒体代谢和共刺激分子表达,从而促进CD8⁺T细胞激活并提升抗病毒免疫。本研究揭示了脂肪组织在“疾病代谢”中的免疫调控机制,突显了脂肪组织在感染早期防御中的重要作用。

为探究轻度病毒感染是否可诱导脂肪组织代谢重塑,研究团队检测了mCMV、LCMV和流感A病毒感染下的内脏脂肪组织变化。结果发现,病毒感染后第3天脂肪细胞体积与营养物质含量显著下降,并在第7天恢复,这一变化仅限内脏脂肪,与皮下脂肪无关,且与病毒滴度相关。RNA-seq显示病毒感染会导致炎症基因上调,抑制脂质生成酶表达,激活脂解通路,并释放FFA和胆固醇入血。进一步实验证明,该变化并非由食欲下降或病毒直接感染脂肪细胞引起,而是

受局部免疫调控驱动。因此，病毒感染早期会诱导“疾病代谢”反应，这一过程是通过激活脂肪降解而实现的。

进一步探究病毒感染诱导脂肪组织代谢重塑的机制后，他们发现病毒感染通过上调 $\text{IFN}\gamma$ 而非 TNF 或 $\text{IL-1}\beta$ 介导脂肪组织重塑。mCMV 感染会激活脂肪细胞 $\text{IFN}\gamma$ 应答基因的表达，抑制脂质储存，影响脂质稳态。抑制 $\text{IFN}\gamma$ 的产生会阻滞病毒感染诱导的脂肪细胞体积减少及血浆脂质上升，而中和 $\text{IL-1}\beta$ 或干预细胞死亡则无此效应，表明 $\text{IFN}\gamma$ 诱导了 mCMV 感染时脂肪的降解。

全转录组分析显示， $\text{IFN}\gamma$ 处理下，脂肪细胞下调营养摄取与脂质合成基因（如 *Lpl*、*Pparg* 和 *Slc2a4*）表达，上调脂解酶 *ATGL* 编码基因表达，促进三酰甘油分解。研究团队利用 *Ifngr* ^{Δ Adi} 小鼠模型进一步证实， $\text{IFN}\gamma$ 受体缺失可维持病毒感染背景下脂质生成基因表达，抑制脂解反应，防止脂肪体积减少和血浆 FFA 升高，进一步说明感染诱导的 $\text{IFN}\gamma$ 分泌能够直接靶向脂肪细胞，促使脂肪组织代谢从脂质生成转向脂解作用，导致脂肪特性减弱和脂质含量净损失。

接下来，研究团队鉴定了内脏脂肪组织中 $\text{IFN}\gamma$ 的分泌来源。研究发现，病毒感染第 3 天，活化的经典 NK 细胞成为 $\text{IFN}\gamma$ 主要来源。耗竭 NK 细胞或阻断其识别脂肪组织应激配体均可显著降低 $\text{IFN}\gamma$ 水平，抑制脂肪细胞体积的减少，

表明 NK 细胞识别应激脂肪组织并分泌 $\text{IFN}\gamma$ ，是病毒感染引发脂解的关键步骤。

研究团队进一步探讨了脂解产物的释放对免疫功能的影响，发现油酸 (OA) 处理小鼠或人类 B 细胞可增强其线粒体 OXPHOS 及 CD80/CD86 表达。抑制线粒体功能或 FFA 摄取均可阻断 OA 诱导的共刺激因子表达增强，说明该过程依赖脂质代谢。体外实验还发现 OA 激活的 B 细胞能有效启动 CD8^+ T 细胞，而 OA 本身对 T 细胞无直接作用。此外，利用阿昔莫司抑制脂解，减少血浆 FFA 和 B 细胞 CD86 表达，会导致 CD8^+ T 细胞应答减弱及病毒滴度增加。因此，病毒感染通过 $\text{IFN}\gamma$ 诱导脂肪细胞释放 FFA (尤其是 OA)，上调了血浆中 FFA 的浓度，进而增强了早期激活 B 细胞的共刺激能力，促进抗病毒 CD8^+ T 细胞应答，构成一种适应性的“疾病代谢”策略。

资料来源：<https://doi.org/10.1038/s42255-025-01273-2>



2.26 美国学者探究莱姆病中伯氏疏螺旋体肽聚糖的组织持久性及其慢性炎症机制

2025年4月23日,美国西北大学范伯格医学院 Brandon L. Jutras 团队在 *Science Translational Medicine* 发表题为“The peptidoglycan of *Borrelia burgdorferi* can persist in discrete tissues and cause systemic responses consistent with chronic illness”的研究论文,揭示了伯氏疏螺旋体 (*Borrelia burgdorferi*) 的肽聚糖 (peptidoglycan, PG) 在特定组织中的持续存在及其与慢性疾病相关系统性反应之间的联系。

研究团队利用小鼠模型,开发了一种实时体内系统来追踪伯氏疏螺旋体 PG 的分布。他们将 PG 与功能性染料共价结合,通过荧光成像技术实时监测 PG 在小鼠体内的分布和动态变化。此外,研究人员还通过分子和细胞方法验证了他们的发现,包括使用质谱分析、流式细胞术和组织学分析等技术。

实验结果显示,与典型细菌 PG 不同,伯氏疏螺旋体的聚合 PG (polymeric PG^{Bb}) 在小鼠肝脏中积累,并且可以持续数周。Kupffer 细胞和肝细胞会吞噬并保留 PG^{Bb},尽管肝脏的这种占用与最小的病理变化相吻合,但在这些条件下产生的器官特异性和分泌蛋白与急性感染后慢性疾病患者中

富集的蛋白有一些相似之处。此外，转录组分析表明， PG^{Bb} 影响外周血单个核细胞的能量代谢。他们发现，与染料单独注射的小鼠相比，注射了 PG^{Bb} 的小鼠在腹部的荧光信号在 2 天内高出约 100 倍，并且这种信号在注射后超过 2 周仍比染料单独注射的小鼠高出 10 倍以上。这表明 PG^{Bb} 在小鼠肝脏中具有独特的积累和持续存在能力。

实验显示，Kupffer 细胞和肝细胞能够特异性地吞噬 PG^{Bb} 。Kupffer 细胞在吞噬 PG^{Bb} 后，其细胞内的 PG^{Bb} 信号在 48 小时内显著高于其他类型的 PG。而肝细胞则更倾向于吞噬 PG^{Bb} ，而不是其他类型的 PG。这表明肝脏可能是 PG^{Bb} 的“陷阱”，Kupffer 细胞和肝细胞分别在吞噬和保留 PG^{Bb} 中发挥作用。

研究团队还发现， PG^{Bb} 能够引发独特的宿主免疫反应。与 PG^{Bb} 相关的蛋白在肝脏中富集，这些蛋白与先天免疫和适应性免疫反应相关。此外， PG^{Bb} 还能够影响能量代谢相关基因的表达，这些基因在 PG^{Bb} 刺激下大多被下调。研究人员进一步检测了人类样本中的 PG^{Bb} 。他们发现，在莱姆关节炎患者的滑膜液中， PG^{Bb} 的存在率高达 90%，这表明 PG^{Bb} 可能是导致莱姆关节炎患者症状持续的原因之一。

本研究提供了关于 PG^{Bb} 在莱姆病后慢性症状中作用的机制见解。研究结果表明， PG^{Bb} 能够在宿主体内持续存在，

并可能在感染后引发慢性炎症反应。这些发现为理解莱姆病后慢性症状的病理生理学提供了新的视角，并可能为开发新的治疗策略提供依据。

资料来源：<https://doi.org/10.1126/scitranslmed.adr2955>



2.27 美国学者发现哌拉西林能够特异性地治疗小鼠莱姆病

2025年4月23日，弗吉尼亚理工大学生物化学系 Brandon L. Jutras 团队在 *Science Translational Medicine* 发表题为“A high-resolution screen identifies a preexisting beta-lactam that specifically treats Lyme disease in mice”的研究论文，揭示了一种已有的 β -内酰胺类抗生素——哌拉西林（Piperacillin），能够特异性地治疗小鼠的莱姆病，为莱姆病的治疗提供了新的策略。

研究团队通过高通量筛选方法，从近 500 种美国食品药品监督管理局（FDA）批准的化合物中筛选出对伯氏疏螺旋体具有抑制作用的药物。他们使用了一系列生理、细胞和分子技术，通过监测细胞壁生物合成来识别能够抑制伯氏疏螺

旋体生长的化合物。研究人员首先通过微孔板比色法筛选出 55 种对伯氏疏螺旋体生长抑制效果最好的化合物，然后通过荧光前体物质 HADA 进一步验证这些化合物对细胞壁生物合成的影响。最终，哌拉西林脱颖而出，它能够在低纳摩尔浓度下特异性地干扰伯氏疏螺旋体独特的多区域肽聚糖合成模式，从而有效杀灭伯氏疏螺旋体。

实验结果显示，哌拉西林对伯氏疏螺旋体的最小抑制浓度（MIC）为 35 nM，这一浓度比多西环素低 10 至 200 倍。此外，哌拉西林还能够特异性地抑制伯氏疏螺旋体的细胞分裂和肽聚糖区域合成，这表明哌拉西林可能通过干扰伯氏疏螺旋体的细胞分裂机制来发挥作用。

研究团队进一步在小鼠模型中验证了哌拉西林的疗效。他们将小鼠分为多组，分别用不同剂量的哌拉西林、哌拉西林-他唑巴坦（一种 β -内酰胺酶抑制剂）、多西环素和头孢曲松进行治疗。结果显示，哌拉西林在 1 毫克/千克/天的剂量下就能有效清除小鼠体内的伯氏疏螺旋体，这一剂量比多西环素低 100 倍。此外，哌拉西林治疗的小鼠在治疗后 1 周、2 周和 8 周的组织培养中均未检测到活的伯氏疏螺旋体，而多西环素和头孢曲松治疗的小鼠在较低剂量下仍有部分感染。更重要的是，哌拉西林对小鼠肠道微生物组的影响微乎其微，而多西环素和头孢曲松则显著改变了小鼠的肠道微生

物组。

本研究通过高通量筛选和小鼠模型实验，发现哌拉西林能够特异性地治疗莱姆病，并且在低剂量下就能达到与多西环素相同的疗效，同时对小鼠肠道微生物组的影响较小。这些发现表明，哌拉西林可能成为一种新的莱姆病治疗选择，尤其适用于那些对多西环素不耐受的患者群体。此外，哌拉西林的低剂量治疗策略也为未来莱姆病的预防性治疗提供了可能性，如在疑似莱姆病感染后通过单次注射哌拉西林进行预防。

资料来源：<https://doi.org/10.1126/scitranslmed.adr9091>



2.28 中国学者揭示抗真菌免疫关键机制

2025年4月7日，山东大学基础医学院高成江团队在 *Cellular & Molecular Immunology* 发表题为“Lipid droplets restrict phagosome formation in antifungal immunity”的研究论文。该研究首次揭示细胞内脂滴 (LDs) 通过竞争性消耗内质网膜成分并调控 RAC1 活性，限制真菌感染过程中吞噬体形

成的新机制，为新型抗真菌药物研发提供重要理论依据。

研究人员利用白色念珠菌感染模型，揭示了脂滴在调节吞噬体形成中的作用。他们发现，脂滴的积累限制了吞噬体的形成程度，并保护巨噬细胞免于死亡。机制上，脂滴的形成竞争性地消耗了细胞内内质网膜，并改变了 **RAC1** 的转位和 **GTP** 酶活性，从而限制了巨噬细胞在吞噬真菌时的吞噬体形成。

通过代谢组学分析，研究人员发现真菌成分刺激的巨噬细胞中，三酰甘油水平显著增加，脂滴积累。进一步的 **RNA** 测序分析显示，真菌刺激促进了脂质合成相关基因的表达，同时抑制了脂质分解相关基因的表达，尤其是 **ATGL**（脂肪甘油三酯脂肪酶）抑制因子 **HILPDA** 的表达增加。这些变化导致脂滴在巨噬细胞内的积累。

实验中，研究人员使用了多种方法来验证脂滴在抗真菌免疫中的作用。他们发现，通过药物抑制 **ATGL** 或敲除 **HILPDA** 基因，可以显著影响脂滴的积累和吞噬体的形成。具体来说，使用 **ATGL** 抑制剂 **Atglistatin** 处理的巨噬细胞中，脂滴数量增加，而吞噬体数量减少。相反，在 **HILPDA** 敲除的巨噬细胞中，脂滴形成减少，吞噬体数量增加。这些结果表明，脂滴的积累通过竞争性消耗内质网膜成分来限制吞噬体的形成。此外，他们还发现脂滴的积累能够保护巨噬细胞

免于因过度吞噬而导致的细胞死亡。在白色念珠菌感染的巨噬细胞中，脂滴的积累显著减少了细胞死亡率。这一保护作用可能与脂滴促进 Rab7 介导的吞噬体成熟有关，进而增强了巨噬细胞的杀菌能力。

本研究揭示了脂滴在抗真菌免疫中的重要作用，通过调节吞噬体形成和保护巨噬细胞免于死亡，脂滴在宿主防御机制中发挥着关键作用。未来的研究可以进一步探索脂滴与其他免疫细胞之间的相互作用，以及开发基于脂滴调节的新型抗真菌治疗策略。

资料来源：<https://doi.org/10.1038/s41423-025-01282-x>



2.29 华山感染团队揭示农药戊唑醇诱导热带念珠菌交叉耐药机制

2025年4月1日，复旦大学附属华山医院感染科黄广华团队联合上海市肺科医院呼吸与危重症医学科褚海青团队在 *PLoS Biology* 发表题为“An agricultural triazole induces genomic instability and haploid cell formation in the human

fungal pathogen *Candida tropicalis*”的研究论文。他们发现，农药戊唑醇可以通过对染色体可塑性的调控，诱导热带念珠菌对氟康唑等临床抗真菌药物产生交叉耐药。

该研究发现戊唑醇处理对药物敏感的野生型菌株后，快速诱导出对戊唑醇表现出高耐药性的菌株。交叉耐药实验发现，这些菌株同时对临床一线抗真菌药物氟康唑和伏立康唑等展示出明显的交叉耐药现象。流式细胞术和全基因组测序分析发现，大部分戊唑醇诱导的耐药菌株均发生了明显的染色体核型变异，形成包括染色体加倍、缺失或部分缺失的多种非整倍体。这种核型变异通常伴随着 *ERG11*、*ERG5* 和 *ERG3* 等重要耐药相关基因拷贝数的变化，这种遗传多样性特征为热带念珠菌在药物和环境胁迫条件下提供了选择优势。

更有意思的是，研究团队从戊唑醇诱导的热带念珠菌耐药菌株中鉴定出多株单倍体菌株。至今为止，热带念珠菌中没有发现减数分裂现象和完整的有性生殖过程。过去的一百多年中，热带念珠菌被认为是一种二倍体酵母菌，不能以单倍体的形式存在。进一步研究发现，与二倍体菌株相似，单倍体形式的热带念珠菌也具有菌丝发育和 *white-opaque* 形态转换能力，并且能与单倍体或二倍体菌株进行交配，形成二倍体或三倍体细胞。另外，研究团队来自西班牙的热带念

珠菌临床菌株中鉴定到一株单倍体菌株，说明该病原体能以单倍体形式存在于自然界中。由于单倍体细胞只含有一套染色体，其发现将为热带念珠菌的生物学研究提供便捷的遗传工具。

总之，该研究从“同一健康(one-health)”的视角揭示了农用三唑类杀菌剂对热带念珠菌基因组稳定性和耐药性的影响，阐明了环境中的农药残留对人体病原真菌耐药性进化的促进作用。热带念珠菌单倍体形式的发现改写了该菌是“专性二倍体物种”的历史，为其遗传学和功能基因组学研究提供了高效的筛选工具和实验模型。

资料来源：<https://doi.org/10.1371/journal.pbio.3003062>



2.30 美国学者阐释百日咳中和抗体结构机制

2025年4月2日，得克萨斯大学奥斯汀分校 Jennifer A. Maynard/Jason S. McLellan 团队在 *PNAS* 发表题为“Structural basis for neutralizing antibody binding to pertussis toxin”的研究论文。研究团队通过冷冻电镜技术解析了两种强效中和抗体 hu11E6 和 hu1B7 与基因解毒百日咳毒素 (PTg) 复合物的结

构。研究结果揭示了 PT 中和表位的结构基础，并为下一代疫苗和 PT 免疫原的设计提供了关键信息。

hu11E6 和 hu1B7 是两种强效中和抗体，它们通过不同的机制抑制 PT 的活性：hu11E6 通过阻断毒素与细胞的结合来发挥作用，而 hu1B7 则通过干扰毒素的细胞内活动来发挥作用。研究人员通过高通量糖链阵列分析和 ELISA 实验，验证了 hu11E6 对 PT 与糖链结合的抑制作用，并通过 T 细胞激活实验验证了其阻断 PT 诱导的 T 细胞增殖的能力。

研究团队成功解析了 PTg 与 hu11E6 和 hu1B7 复合物的 3.6 Å 分辨率结构。该结构显示，hu11E6 结合 PTg 的 S2 和 S3 亚基，通过保守的表位阻断 PT 与糖链的结合。hu1B7 则结合 PTg 的 S1 和 S5 亚基，尽管功能研究表明 S5 的结合对中和机制并不重要。

关于 hu11E6 的结合机制，hu11E6 通过结合 PTg 的 S2 和 S3 亚基，阻断了 PT 与唾液酸化 N-糖链和模型受体的结合。高通量糖链阵列分析显示，hu11E6 能够特异性地阻断 PT 与唾液酸化 N-糖链的结合，而对其他糖链的结合影响较小。此外，hu11E6 还能够阻断 PT 诱导的 T 细胞增殖，表明其能够直接阻断 PT 的 B 亚基介导的 T 细胞激活。

hu1B7 的结合机制则是 hu1B7 结合 PTg 的 S1 和 S5 亚基，尽管其结合位点主要集中在 S1 亚基上，但 S5 亚基的结

合对中和机制并不重要。研究人员通过突变 hu1B7 的结合位点，发现 S1 和 S5 之间的结合并不影响 hu1B7 的中和能力，表明 S1/S5 的“夹持”作用并非 hu1B7 中和机制的关键。

本研究通过解析 PTg 与中和抗体 hu11E6 和 hu1B7 的复合物结构，揭示了 PT 中和表位的分子基础。hu11E6 通过阻断 PT 与糖链的结合来抑制 PT 的细胞结合和毒性，而 hu1B7 则通过干扰 PT 的细胞内运输来发挥作用。这些发现不仅增进了我们对 PT 免疫保护机制的理解，还为下一代 PT 疫苗和免疫原的设计提供了重要信息。

资料来源：<https://doi.org/10.1073/pnas.2419457122>



2.31 日本学者解析 6 种本土动物的 Oz 病毒感染情况

2025 年 4 月 1 日，日本国立传染病研究所 Ken Maeda 团队在 *Emerging Infectious Diseases* 发表题为“Oz virus infection in 6 animal species, including macaques, bears, and companion animals, Japan”的研究论文，旨在通过全国范围内的动物样本评估 Oz 病毒（OZV）在野生动物和家畜中的分布情况。

早在 2023 年 6 月，一位 70 多岁的女性患者因发热和不适就诊，并最终死于心肌炎，其 OZV 感染通过病毒学和病理学得到确诊。然而，关于 OZV 在日本的传播情况，包括蜱类和自然宿主中的循环情况，以及蜱传人和蜱传动物的风险，仍需进一步研究。

研究团队从日本各地收集了来自 4 种野生动物(包括 119 头野猪、173 只鹿、306 只日本猕猴和 357 只亚洲黑熊)和 2 种伴侣动物(包括 249 只狗和 118 只猫)的血清样本。野生动物由猎人或野生动物管理团队捕获，采样得到了当地政府部门的批准。血清样本从兽医诊所提交，用于诊断严重发热伴血小板减少综合征。

通过 80%斑点减少中和试验(PRNT₈₀)，研究发现 27.5% 的野猪、56.1%的鹿、19.6%的日本猕猴和 51.0%的亚洲黑熊血清样本中存在针对 OZV 的中和抗体。此外，2.8%的狗和 1.0%的猫也呈血清阳性。所有检测的动物血清样本中均未检测到 OZV RNA。大多数血清阳性动物分布在本州中部和西部地区。OZV 感染的动物种类广泛，包括伴侣动物和非人灵长类动物，且主要分布在本州中部和西部地区。研究团队开发了一种基于 ELISA 的抗体检测系统，用于检测动物血清样本中的 OZV 抗体。通过接收者操作特征(ROC)分析确定了 ELISA 的截止值，并与 PRNT80 结果进行了比较。结果显示，

ELISA 与 PRNT₈₀ 在野猪和日本猕猴中的检测结果一致性较高，但在亚洲黑熊和鹿中的检测结果一致性较低。

本研究通过全国范围内的血清流行病学调查，揭示了 OZV 在日本野生动物和家畜中的广泛分布，尤其是在本州中部和西部地区。研究结果表明，OZV 感染的动物种类广泛，包括伴侣动物和非人灵长类动物。此外，开发的 ELISA 检测系统为未来的血清流行病学研究和血清学诊断提供了一种新的工具。然而，由于 ELISA 在某些动物种类中的检测结果与 PRNT₈₀ 存在差异，未来需要进一步研究以优化检测方法，并探索 OZV 在不同动物宿主中的感染动态。

资料来源：https://wwwnc.cdc.gov/eid/article/31/4/24-1574_article



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