



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 3 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.....	1
1.1 国家疾控局发布 2025 年 2 月全国法定传染病疫情概况.....	1
1.2 国家疾控局发布国家重点研发计划“病原学与防疫技术体系研究”重点专项 2025 年度项目申报指南.....	2
1.3 国家疾控局最新研判今年春夏季传染病的整体流行形势.....	3
1.4 中疾控发布 2025 年 2 月《全国新型冠状病毒感染疫情情况》.....	4
1.5 2025 年版《中国药典》颁布，今年 10 月 1 日起施行.....	7
1.6 国家卫生健康委员会等 6 部门联合印发《关于规范公立医疗机构预交金管理工作的通知》.....	8
1.7 国家卫生健康委员会发布《2025 年国家医疗质量安全改进目标》.....	9
1.8 上海推出全国首个《互联网健康科普负面行为清单（试行）》，明确九类负面行为.....	10
1.9 Lancet 发文：AI 能像医生一样进行临床推理吗？.....	12
1.10 WHO 呼吁采取紧急行动，解决全球结核病服务中断问题.....	13
1.11 美国国立卫生研究院宣布调整 COVID-19 研究经费分配，引发学术界讨论.....	14
1.12 俄罗斯疑似出现一种未知病毒.....	15
1.13 致命禽流感病毒正在南极洲迅速蔓延.....	16
1.14 欧盟批准 21 价肺炎结合疫苗 Capvaxive 上市.....	17
1.15 韩国将投资 5052 亿韩元用于传染病大流行 mRNA 疫苗研发.....	18
1.16 全球再添 2 例潜在治愈的 HIV 感染者.....	19
1.17 第 33 届亚太肝脏研究协会年会 3 月于北京召开.....	20
1.18 第三届感染病学术周 4月 将于 4 月在上海召开.....	22
1.19 第十七届中国医师协会感染科医师大会 <u>将于 6 月</u> 将在重庆举办.....	22
2 文献速递.....	24
2.1 Nature 研究表明 SARS-CoV-2 在不同年龄组和地区的传播模式存在差异.....	24
2.2 Nature 研究开发双功能疫苗佐剂技术.....	26
2.3 Nature 研究表明 CIM-834 可阻断冠状病毒组装.....	29
2.4 Nature 研究揭示套索肽 LAR 抗菌机制与活性.....	32

2.5 美国学者探究抗原漂移在流感病毒免疫逃逸中的作用.....	34
2.6 复旦大学团队从 SARS-CoV-2 原始毒株感染者体内分离出广谱强效中和抗体.....	37
2.7 美国学者探究 COVID-19 后限制性肺病的免疫机制.....	39
2.8 中国学者发现冠状病毒逃逸宿主抗病毒反应的新机制.....	41
2.9 Science 研究揭示过氧化物酶体调控肺部再生与新冠后遗症的作用机制.....	42
2.10 Science 研究发现糖脂代谢稳态整合调控新机制.....	45
2.11 Science 研究表明 T _{reg} 限制具有相同特异性的 T 细胞以强化免疫耐受.....	48
2.12 The Lancet 公布每年注射一次 HIV 预防药物 Lenacapavir 的首个临床数据.....	51
2.13 Cell 研究基于结构导向发现靶向宿主免疫的病毒蛋白.....	53
2.14 Cell 研究揭示抗噬菌体防御系统 Juk 的作用机制.....	55
2.15 基于深度学习精准设计出具有抗菌活性的自组装肽.....	58
2.16 中国“超级真菌”耳念珠菌感染病例数持续快速增长.....	60
2.17 华山感染团队报道应用含头孢德罗的联合疗法成功治疗中枢耐药鲍曼不动杆菌感染病例.....	62
2.18 华山感染团队通过脑室内注射依拉环素成功治疗中枢耐药鲍曼不动杆菌感染病例.....	64
2.19 华山医院研究揭示 CR-hvKp 全球传播的关键驱动因素.....	65
2.20 中国学者综述蚊媒病毒与共生菌的相互作用机制.....	67
2.21 中国学者发现人类疱疹病毒新的宿主限制因子.....	70
2.22 中国学者在沙粒病毒小分子抑制剂研发方面取得重要进展.....	72
2.23 中国学者研发鼻内 circRNA 疫苗带来肺癌治疗新突破.....	75
2.24 优化狂犬病 mRNA 疫苗可实现 100% 完全保护.....	77
2.25 美国学者发现高致病性禽流感病毒正在逃避人类免疫防御.....	79
2.26 中国学者呼吁全球监测 H5N1 流感病毒 2.3.4.4b 分支和探索多靶点抗病毒策略.....	81
2.27 美国学者揭示人畜共患病毒出现、进化和流行的免疫学驱动因素.....	84
2.28 中国学者发表人兽共患戊型肝炎病毒分子致病机制的重要进展.....	86
2.29 中国学者在流感病毒 RNA 表观修饰研究中取得新进展.....	88
2.30 美国学者首次建立非洲猪瘟病毒感染性克隆平台.....	90

1 要闻速递

1.1 国家疾控局发布 2025 年 2 月全国法定传染病疫情概况

2025 年 3 月 25 日，国家疾病预防控制局发布 2 月全国法定传染病疫情概况。2025 年 2 月 1 日 0 至 2 月 28 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 1898332 例，死亡 1964 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 295625 例，死亡 1949 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、梅毒、新型冠状病毒感染和淋病，占乙类传染病报告病例总数的 93.9%。同期，丙类传染病共报告发病 1602707 例，死亡 15 人。报告发病数居前 3 位的病种依次为流行性感冒、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 99.6%。

资料来源：

https://www.ndcpa.gov.cn/jbkzzx/yqxxxw/common/content/content_1904432141281169408.html



1.2 国家疾控局发布国家重点研发计划“病原学与防疫技术体系研究”重点专项 2025 年度项目申报指南

2025 年 3 月 4 日，国家疾病预防控制局综合司根据《国家重点研发计划管理暂行办法》（国科发资〔2024〕28 号）和有关通知要求，现将“病原学与防疫技术体系研究”重点专项 2025 年度项目申报指南予以公布，请根据指南要求组织项目申报工作。

申报单位根据项目申报指南，以项目形式组织申报。项目应整体申报，须覆盖相应指南方向的全部研究内容和考核指标。整合优势创新团队，聚焦指南任务，强化基础研究、共性关键技术研发和典型应用示范各项任务间的统筹衔接，集中力量，联合攻关。鼓励有能力的青年科技人才担当项目（课题）负责人和骨干开展项目攻关，并积极吸纳女性科研人员参与项目研发。项目申报单位网上填报正式申报书的受理时间为 2025 年 3 月 13 日 8:00 至 4 月 23 日 16:00。

资料来源：https://service.most.gov.cn/kjjh_tztg_all/20250304/5640.html



1.3 国家疾控中心最新研判今年春夏季传染病的整体流行形势

2025年3月27日，国家疾病预防控制中心召开新闻发布会，解答春夏传染病防治热点问题。随着季节更替，传染病的流行态势也会发生变化，今年春夏季传染病的流行将呈现以下特点：

一是急性呼吸道传染病将处于较低流行水平。全国流感的流行强度持续下降，4月份将回落至非流行季水平；但根据既往的监测结果，南方部分省份可能还会出现夏季流感流行季，流行峰值强度一般低于冬春季流行季，新冠将继续呈平缓波动态势，需高度关注国际和本土新冠病毒变异动态；其他监测的呼吸道病原体已经或将陆续进入非流行季节。

二是蚊媒传染病将进入流行季。综合考虑全球和周边国家疫情形势、气候变化等因素，疟疾、登革热等疫情的境外输入风险增加，但引发疟疾本土传播的风险较低。4~5月出现登革热本土病例的风险将上升，流行期登革热疫情波及的区域及报告病例数量可能有所增加，部分省份存在发生聚集性疫情的风险。

三是肠道传染病发生风险和流行趋势与往年同期相近。目前诺如病毒感染仍处于高发期，根据往年的监测数据，一般进入4月份后疫情将逐渐下降，手足口病等肠道传染病将

呈上升趋势。

此外，猴痘、人禽流感等新发传染病仍将处于散发、低发态势，但需高度防范猴痘Ib亚分支疫情境外输入及引发本土传播的风险。

资料来源：<https://mp.weixin.qq.com/s/C4j5EQiYaNXcJVbpTuXHQQ>

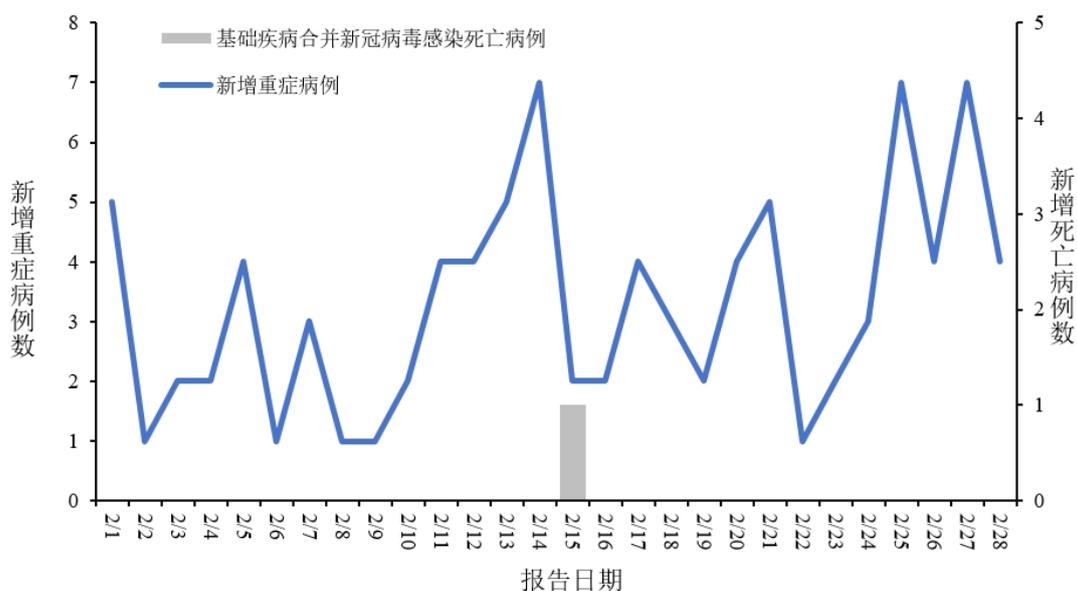


1.4 中疾控发布 2025 年 2 月《全国新型冠状病毒感染疫情情况》

2025 年 3 月 25 日，中国疾病预防控制中心发布 2 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 2 月 1 日-2 月 28 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 22966 例，其中重症病例 92 例、死亡病例 1 例（为基础疾病合并新冠病毒感染死亡），疫情总体呈低水平波动。



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

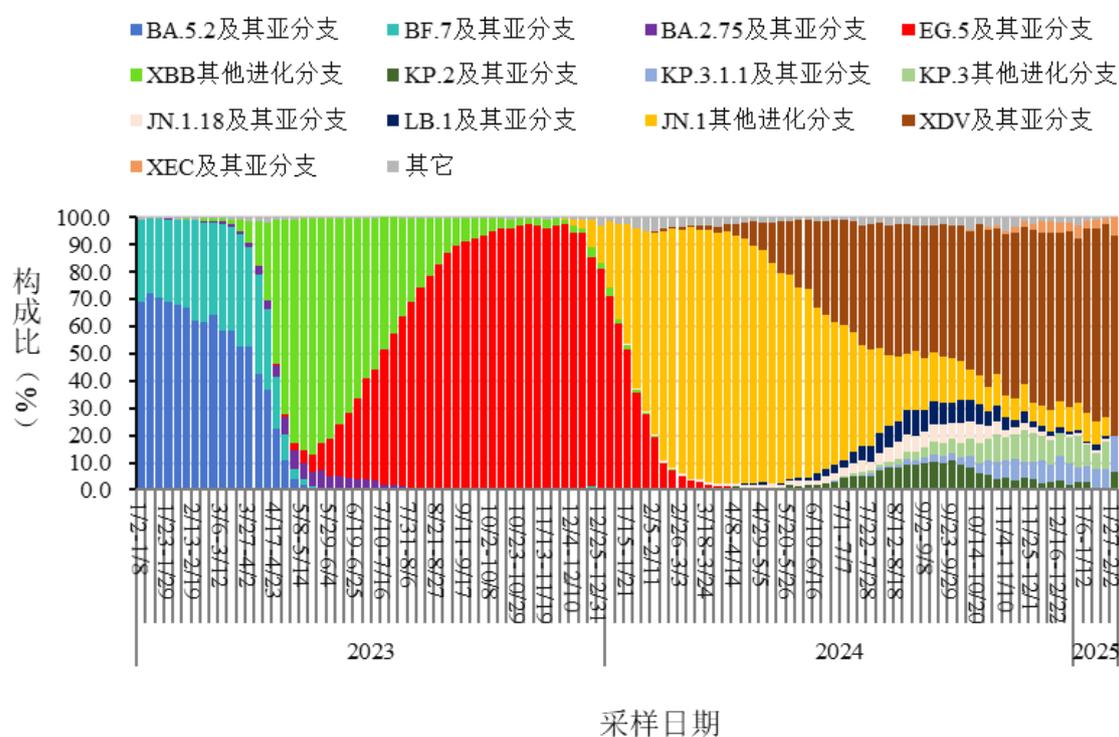
2025年2月1日-2月28日，全国31个省（自治区、直辖市）及新疆生产建设兵团各级各类医疗机构发热门诊（诊室）诊疗量总体呈波动下降趋势。2月1日-2月5日，从7.1万人次波动增加至10.4万人次（本月最高），随后呈波动下降趋势，2月28日为6.3万人次。

三、哨点医院监测情况

2025年第6周（2月3日-2月9日）至第9周（2月24日-3月2日），全国哨点医院流感样病例占门（急）诊就诊人数比例逐步下降，分别为5.0%、4.4%、3.9%、3.8%。2025年第6周（2月3日-2月9日）至第9周（2月24日-3月2日），流感样病例新冠病毒阳性率小幅升高，分别为1.6%、1.8%、2.0%和2.4%。

四、本土病例病毒变异监测情况

2025年2月1日-2月28日，全国31个省（自治区、直辖市）及新疆生产建设兵团共报送2839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6周（2月3日-2月9日）至第9周（2月24日-3月2日）XDV及其亚分支占比分别为68.9%、69.6%、68.4%、86.4%。



全国新型冠状病毒感染本土病例变异株变化趋势

资料来源:

https://www.chinacdc.cn/jksj/xgbdyq/202503/t20250324_305223.html



1.5 2025 年版《中国药典》颁布，今年 10 月 1 日起施行

2025 年 3 月 25 日，国家药品监督管理局发布公告，根据《中华人民共和国药品管理法》，2025 年版《中华人民共和国药典》（以下简称《中国药典》）经第十二届药典委员会执行委员会全体会议审议通过，现予颁布，自 2025 年 10 月 1 日起施行。

根据《药品管理法》规定，药品应当符合国家药品标准。

《中国药典》是国家药品标准的重要组成部分，是药品研制、生产（进口）、经营、使用和监督管理等相关单位均应当遵循的法定技术标准。《中国药典》主要包括凡例、品种正文、通用技术要求和指导原则。自实施之日起，所有药品上市许可持有人及生产上市的药品应当执行本公告和本版《中国药典》相关要求。其中，指导原则相关要求为推荐技术要求。

自实施之日起，凡原收载于历版药典、局（部）颁标准的品种，本版《中国药典》收载的，相应历版药典、局（部）颁标准同时废止；本版《中国药典》未收载的，仍执行相应历版药典、局（部）颁标准，但应当符合本版《中国药典》的相关通用技术要求。经上市后评价撤销或者注销的品种，相应历版药典、局（部）颁标准废止。本版《中国药典》品种正文未收载的制剂规格、中药的制法，其质量标准按本版

《中国药典》同品种相关要求执行，规格项、制法项分别按原批准证明文件执行。

资料来源：

<https://www.nmpa.gov.cn/xxgk/fgwj/gzwj/gzwjyp/20250325183810122.html>



1.6 国家卫生健康委员会等 6 部门联合印发《关于规范公立医疗机构预交金管理工作的通知》

2025 年 3 月 25 日，国家卫生健康委、财政部、国家医保局、国家中医药局、国家疾控局、中央军委后勤保障部等 6 部门联合印发《关于规范公立医疗机构预交金管理工作的通知》，自 2025 年 3 月起，全国公立医疗机构取消门诊预交金、规范住院预交金管理。

2025 年 3 月 31 日起，全面停止收取门诊预交金，2025 年 12 月 31 日前完成存量资金的清退工作。参考同病种前 3 年度实际发生的次均住院费用和个人自付费用，合理确定住院预交金额度，医保患者住院预交金额度降至同病种同保障类别个人自付平均水平，自 2025 年 6 月 30 日起执行。加强

医疗机构内部信息化改造，实现科室间信息互通。原则上，医疗机构要在患者出院后 3 个工作日内完成住院费用结算，逐步实现 24 小时内结算。严格执行现有政策明确的脱贫人口“先诊疗后付费”举措。

资料来源：

https://www.gov.cn/zhengce/zhengceku/202503/content_7016268.htm



1.7 国家卫生健康委员会发布《2025 年国家医疗质量安全改进目标》

2025 年 3 月 21 日，为加强医疗质量安全管理，持续提升医疗质量安全水平，国家卫生健康委办公厅印发《国家医疗质量安全改进目标》，明确了提高急性脑梗死再灌注治疗率、提高肿瘤治疗前临床 TNM 分期评估率、提高静脉血栓栓塞症规范预防率、提高感染性休克集束化治疗完成率、提高住院患者静脉输液规范使用率、提高医疗质量安全不良事件报告率、提高四级手术术前多学科讨论完成率、提高关键诊疗行为相关记录完整率、降低非计划重返手术室再手术率、提高医疗机构检查检验结果互认率等 10 项目标，指导行业

以目标为导向科学精准开展医疗质量安全改进工作。

资料来源：

<http://www.nhc.gov.cn/yzygj/s7657/202503/faa451a3ee7e4872b708c6196a5677e5.shtml>



1.8 上海推出全国首个《互联网健康科普负面行为清单（试行）》，明确九类负面行为

2025年3月20日，为规范上海各级医疗卫生机构及其工作人员开展健康科普的行为，培育清朗的互联网健康科普环境，上海市卫生健康委员会、上海市爱国卫生运动委员会办公室制订并发布了《互联网健康科普负面行为清单（试行）》。本清单适用对象为上海市各级医疗卫生机构及其工作人员。

一、禁止发布与国家法律法规政策相违背，不利于卫生健康事业发展的内容。

二、禁止以健康科普形式，变相发布医疗、药品、医疗器械、保健食品、特殊医学用途配方食品等广告类信息，或对以上商品进行直播带货等不当牟利行为。

三、禁止发布虚假错误的健康科普信息，不得夸大疾病

治疗效果。

四、禁止个人在未向所在医疗卫生机构申报并获同意的情况下，擅自利用职务身份开设用于发布健康科普内容的个人自媒体账号。

五、禁止机构或个人在网络平台科普账号认证时弄虚作假。

六、禁止将已认证的健康科普账号交由已被本市卫生行政部门列入“不良记录名单”的网络信息内容多渠道分发服务机构（MCN 机构）运营或绑定等行为。

七、禁止发布违背伦理道德、公序良俗、侵犯他人隐私的内容。

八、禁止盗用他人作品或侵犯他人知识产权。

九、禁止已退休、已离职工作人员未经原单位同意沿用原工作单位职务信息继续开展互联网健康科普。

本清单由卫生健康部门进行解释，可根据国家法律法规及相关规定要求进行调整。

资料来源：

<https://wsjkw.sh.gov.cn/agwsjkcj2/20250320/1eb9a899954a4759a1b6f6bc28a9b031.html>



1.9 Lancet 发文：AI 能像医生一样进行临床推理吗？

2025 年 3 月 1 日, *Lancet* 发表题为“Is generative artificial intelligence capable of clinical reasoning?”的观点文章, 探讨生成式 AI 能否进行临床推理。

大语言模型 (LLMs) 的出现震惊了临床推理领域。研究表明, 这些技术能够熟练完成以前只能由人完成的任务, 例如处理复杂病例、急诊分诊、预测诊断结果、在不确定的情况下做出复杂的管理决策等。当然, 这些 LLMs 与专家临床推理有许多不同。LLMs 会产生幻觉, 自信地生成错误或无意义的输出, 而且它们的训练包含了大量不准确、带有种族和性别偏见的信息。目前, 这些模型的能力似乎仅限于文本信息, 多模态模型虽能处理图像和视频, 但主要在利用文本信息。

关于“生成式 AI 是否具备临床推理能力”这一问题, 目前仍存在挑战。在这一领域测试 LLMs 的一些结果可能是模型预训练材料的反映, 迄今为止还没有大规模的前瞻性临床试验来调查患者预后。此外, 为了研究这些模型, 研究人员改编或开发了来自认知心理学和医学教育的人类推理新指标, 这两个领域最关注于理解临床医生的思维方式。但随着 LLMs 的改进, 这些基准已趋于饱和; 似乎没有理由怀疑这

些模型最终也会征服新的基准。这是否意味着 LLMs 能够进行临床推理？医生们在处理日常患者护理的需求时，深知人类临床推理的不完美之处。当 LLMs 在人类推理测试中持续展现出超越人类的表现时，医生们可能很快就要不得不面对这一令人不安的现实了。

资料来源：[https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(25\)00348-4](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(25)00348-4)



1.10 WHO 呼吁采取紧急行动，解决全球结核病服务中断问题

2025 年 3 月 20 日，在世界防治结核病日之际，WHO 呼吁紧急投入资源，以保护和维持各区域或各国有需要人群的结核病护理和支持服务。结核病仍然是世界上最致命的传染病，每年导致 100 多万人死亡，给家庭和社区带来毁灭性影响。WHO 收到的早期报告显示，资金削减后，27 个高负担国家的结核病防治体系濒临崩溃，面临人力资源严重不足，服务能力大幅下降；诊断服务中断，延误病例发现和治疗；监测系统崩溃，疾病追踪管理困难；社区参与度降低，传播风险加剧。

为应对威胁全球结核病服务的紧迫挑战，WHO 总干事和民间社会结核病工作队发表了一项联合声明，要求各国政府、全球卫生领导者、捐助者和政策制定者立即采取协调行动，防止进一步中断服务。此外，为应对资源限制，WHO 正推动将结核病和肺部健康纳入初级卫生保健体系，并发布新指南优化全程管理。

资料来源：

<https://www.who.int/news/item/20-03-2025-who-calls-for-urgent-action-to-address-worldwide-disruptions-in-tuberculosis-services-putting-millions-of-lives-at-risk>



1.11 美国国立卫生研究院宣布调整 COVID-19 研究经费分配，引发学术界讨论

2025 年 3 月 26 日，*Nature* 官网报道，美国国家卫生研究院(NIH)将开始削减对 COVID-19 相关研究的经费支持。NIH 认为，随着疫情形势的好转，需要调整研究方向和资源配置，以应对其他公共卫生挑战。因此，他们将逐步减少对 COVID-19 疫苗、治疗方法以及病毒传播机制等方面的研究投入。

然而，这一决定在学术界和公共卫生领域引起了争议。一些专家指出，尽管疫情有所缓解，但 COVID-19 病毒仍然存在变异和传播的风险，对其进行深入研究仍然至关重要。此外，他们还担心削减研究经费会影响到相关科研人员的职业发展，进而影响到整个科研体系的稳定性。另一方面，也有专家认为，NIH 的决策是出于现实考虑的。在疫情高峰期，大量资源被投入到 COVID-19 研究中，导致其他公共卫生问题得不到足够的重视。现在，随着疫情形势的好转，有必要适当调整研究方向和资源配置。

资料来源：<https://www.nature.com/articles/d41586-025-00954-y>



1.12 俄罗斯疑似出现一种未知病毒

2025 年 3 月 30 日，俄罗斯当地媒体报道，出现一种导致咯血和高烧的未知病毒，病毒感染患者最初感觉身体不适，随后病情恶化至无法起床，体温高达 39 摄氏度，并且咳嗽剧烈，但患者新冠肺炎和流感检测结果均为阴性。目前，医生尚未确定疾病的原因和病毒类型。

3 月 31 日，俄罗斯消费者权益保护和公益监督局新闻处

就最新监测情况进行官方回应，称俄罗斯境内尚未发现新病毒或发生重大变异的病毒。该局还称，未知病毒可能是支原体感染。但支原体感染后最常引起的还是呼吸系统轻度感染，并不总是会引发肺炎。只有在少数情况下可引起肺炎（即“支原体肺炎”），表现为持续的咳嗽、胸痛和呼吸困难。

资料来源：

<https://www.chinanews.com.cn/gj/2025/03-31/10392170.shtml>



1.13 致命禽流感病毒正在南极洲迅速蔓延

一年前，H5N1 禽流感病毒首次在南极半岛导致海鸟死亡，引发了科学家们对其传播速度和破坏力的担忧。如今，这些担忧正在成为现实。2025 年 3 月 13 日，*Science* 官网报道，在过去的 6 周里，Australis 号帆船沿着南极半岛海岸行驶，船上八名全副武装的研究人员在 27 个地点登陆，对动物进行拭子和尸体测试。结果显示，除了三个地点外，其余所有地区都检测到了病毒，总共影响了 13 种鸟类和哺乳动物。研究人员表示，病毒已经蔓延到南极半岛的每个角落，几乎感染了所有动物物种。

到目前为止，没有证据表明病毒已经传播到半岛之外，半岛是从大陆向北延伸的舌头，占其陆地面积的不到 5%。然而，其他地方的监测是有限的。当前，南极洲的野生动物正面临着前所未有的挑战，H5N1 禽流感病毒的蔓延可能会对这片大陆的生态系统造成深远的影响。科学家们正在努力监测和研究病毒的传播情况，以期找到应对这一生态危机的有效方法。

资料来源：

<https://www.science.org/content/article/deadly-avian-flu-strain-spreading-rapidly-antarctica>



1.14 欧盟批准 21 价肺炎结合疫苗 Capvaxive 上市

2025 年 3 月 26 日，默沙东发布公告称，欧盟委员会(EC)批准公司的肺炎球菌 21 价结合疫苗 Capvaxive 用于预防成人侵袭性肺炎球菌病 (IPD) 和肺炎球菌肺炎。Capvaxive 专为成年人设计，涵盖导致 50 岁及以上成年人中约 84% 侵袭性肺炎球菌疾病的血清型。

该决定授权 Capvaxive 在所有 27 个欧盟 (EU) 成员国

以及冰岛、列支敦士登和挪威进行营销。该疫苗在各个国家/地区的上市时间将取决于多种因素，包括完成报销程序。此前，Capvaxive 已于 2024 年 6 月在美国获批，同年 7 月在加拿大获批，2025 年 1 月在澳大利亚获批。同时，其正在日本和其它国家进行监管审查。

资料来源：

<https://www.merck.com/news/european-commission-ec-approves-mercks-capvaxive-pneumococcal-21-valent-conjugate-vaccine-for-prevention-of-invasive-pneumococcal-disease-and-pneumococcal-pneumonia-in-adults/>



1.15 韩国将投资 5052 亿韩元用于传染病大流行 mRNA 疫苗研发

2025 年 3 月 25 日，韩国疾病管理本部宣布，将在 2025 年至 2028 年 4 年间共投入 5052 亿韩元，支持覆盖从非临床到 III 期临床试验全周期的新冠 mRNA 疫苗研发。

本研究项目的启动目标是确保国内拥有能够快速应对传染病大流行的 mRNA 疫苗平台。为此，韩国疾病管理本部正在推进“疫情应对 mRNA 疫苗开发支援项目”，并计划今年

从 4 个非临床试验项目开始全面开展研究。目前项目总成本已确定为 5052 亿韩元，当研究进入 III 期临床试验时，将重新计算该阶段的预算。韩国疾病管理本部计划制定 mRNA 疫苗全周期开发战略，并建立以国立感染症研究所为中心的各类技术支持体系。此外，将通过与相关部门合作，巩固研究基础，并审查每个开发阶段的有效性和安全性，以开发出国民可以安全接种的疫苗。

资料来源：

https://www.kdca.go.kr/board/board.es?mid=a20501010000&bid=0015&list_no=727451&act=view



1.16 全球再添 2 例潜在治愈的 HIV 感染者

2025 年 3 月 9 日至 12 日，第 32 届反转录病毒及机会性感染会议（CROI 2025）在美国旧金山举行，大会发布了 HIV 及其相关疾病领域的重要研究进展。其中，报道了 2 例通过造血干细胞移植获得初步 HIV 病毒库清除证据的 HIV 感染者，这有可能是全球第 9 和 10 例通过 CCR5 基因造血干细胞移植疗法得到功能性治愈的 HIV 感染者。

第一位是来自美国芝加哥的研究团队报道的患者，在 CCR5 Δ 32/ Δ 32 SCT 且停止 ART 治疗后，发生 HIV-1 反弹；但重启 ART 治疗 2 年并开始第二次停止 ART 治疗后，患者再次恢复 HIV 缓解。另一项奥斯陆的研究，报告了一例来自同胞供体的 HSCT 后 HIV 缓解的病例。

资料来源：

[1] https://www.natap.org/2025/CROI/croi_75.htm

[2] https://www.natap.org/2025/CROI/croi_74.htm



1.17 第 33 届亚太肝脏研究协会年会 3 月于北京召开

2025 年 3 月 26 日至 3 月 30 日，第 33 届亚太肝脏研究协会年会（APASL）于中国北京隆重召开。本次大会以“多元合作创造消除和治愈的奇迹（Multidisciplinary Collaboration For Elimination & Cure）”为主题，旨在通过跨学科、跨国界的深入交流与合作，共同探索肝病防治的新策略、新路径，为全球特别是亚太地区的肝病防治事业注入新的活力与希望。

本次会议专门设立了病毒性肝炎消除论坛，与 WHO 紧

密合作，深入探讨亚太各个国家地区在消除病毒性肝炎方面的经验和规划；特设功能性治愈论坛，探讨乙肝功能性治愈目标与路径，汇聚智慧探索创新策略；大会还关注女性领导力提升，设女性领导力论坛，增强亚太地区女性在肝病防治中的话语权等。其中，北京清华长庚医院魏来教授、中国香港中文大学医学院黄丽虹教授、复旦大学附属华山医院张文宏教授、奥克兰市医院 Ed Gane 教授等围绕“功能性治愈的终点，我们还有多远？”这一主题，开展了精彩的专题讨论会。

本次会议上，复旦大学附属华山医院感染科张文宏教授团队、黄玉仙教授团队、郑建铭教授团队共展示了 5 项口头汇报及多项壁报，围绕慢性肝炎的公共卫生管理策略、乙肝的临床治愈与抗病毒治疗优化、乙肝相关慢加急性肝衰竭预后预测、特殊人群中人工肝的安全性优化策略、乙肝病毒持续感染机制研究等方面开展，体现了多元合作和肝炎全流程管理的理念。

资料来源：https://mp.weixin.qq.com/s/rygKnLXLpbrt5o-CXqU_yg



1.18 第三届感染病学术周将于4月将在上海召开

为促进感染相关学科的发展与交流，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三年公共卫生行动总结会将于2025年4月18日在上海召开。本次学术周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、上海华申微生物与感染研究所等联合主办，大会以“打破界限，拓展前沿”为主题，汇聚国内外顶尖专家学者，围绕感染相关领域前沿热点、诊疗能力提升、国际合作与公共卫生体系建设等主题展开深入交流。

资料来源：<https://mp.weixin.qq.com/s/OAtkLnpeSqqD-iA9bkaJBQ>



1.19 第十七届中国医师协会感染科医师大会将于6月将在重庆举办

第十七届中国医师协会感染科医师大会将于2025年6

月 27-29 日在重庆市以线下方式举办。本届大会由中国医师协会、中国医师协会感染科医师分会主办，浙江大学医学院附属第一医院传染病重症诊治全国重点实验室国家感染性疾病临床医学研究中心承办，《中华临床感染病杂志》、树兰（杭州）医院、重庆医科大学附属第一医院协办。

会议由浙江大学医学院附属第一医院传染病重症诊治全国重点实验室肖永红教授担任大会主席，将邀请国内外感染病（传染病）知名专家学者作精彩的学术报告，全面介绍国际、国内传染病诊治的最新研究成果。大会设有院士大讲坛、肝病、新发再现、艾滋结核、微生态、人工肝、疑难病及多学科交叉等专业分论坛以及感染病继续教育培训班。大会致力于为广大感染科临床医师、科研工作者和产业开发者提供一个良好的学习、交流与展示的平台。

资料来源：<https://grys2025.yiyum.com>



2 文献速递

2.1 Nature 研究表明 SARS-CoV-2 在不同年龄组和地区的传播模式存在差异

2025 年 3 月 5 日，弗雷德·哈钦森癌症研究中心 Cécile Tran-Kiem 团队在 *Nature* 发表题为“Fine-scale patterns of SARS-CoV-2 spread from identical pathogen sequences”的研究论文，揭示了通过相同病原体序列分析 SARS-CoV-2 传播的精细模式。这项研究利用大规模病原体基因组数据集，为理解传染病传播的决定因素提供了新的视角。

研究团队分析了 2021 年 3 月至 2022 年 12 月期间从华盛顿州收集的 114298 个 SARS-CoV-2 基因组序列，这些序列与年龄和居住地信息相关联。其中，59660 个序列在数据集中有相同的序列。该研究的核心是利用相同序列对的地理聚集性来推断传播模式，并通过相对风险（RR）框架量化人群亚组之间的关联。

研究结果发现，相同序列对的地理分布与预期的移动和社交接触数据高度一致。如相同序列对更有可能出现在地理上相邻的县之间，且这种风险随着地理距离的增加而降低。此外，研究还发现，华盛顿州的东西部地区（WWA 和 EWA）

之间的传播模式存在差异,表明传播主要从 WWA 流向 EWA。

通过比较相同序列对的分布与人类移动数据,研究发现人类移动数据能够解释相同序列对分布的大部分方差(60%)。这表明人类移动是 SARS-CoV-2 传播的重要驱动力。此外,研究还发现,监狱系统内的传播模式与一般社区的传播模式不同,特别是在 Mason 县,该地区是华盛顿州监狱系统的接收中心和转运枢纽,与多个监狱的相同序列对数量异常高。

研究团队还分析了不同年龄组之间的传播模式。结果显示,年龄组之间的传播模式随空间尺度的变化而变化。如同一县内的相同序列对更倾向于出现在相同年龄组之间,而跨县的相同序列对则更多地涉及不同年龄组。此外,通过分析序列收集的时间顺序,研究发现某些年龄组(如 20-29 岁和 40-59 岁)在疫情早期更频繁地出现,表明它们可能是其他年龄组的感染源。

该研究通过分析相同序列对,提供了一种新的方法来理解 SARS-CoV-2 的传播模式。这种方法不仅能够揭示地理和社交因素对传播的影响,还能够识别出在一般社区中未被充分认识的传播网络。研究发现,这些相同序列对的位置与流动性和社会接触数据的预期高度一致,揭示了在监狱设施之间的传播行为。此外,研究还指出不同年龄组之间的传播模式在空间尺度上有所不同,并使用序列收集的时间数据来识

别驱动传播的年龄组。该研究强调了利用大规模病原体基因组数据集来研究传染病传播的潜力，为未来的流行病控制提供了新的工具和视角。

资料来源：<https://doi.org/10.1038/s41586-025-08637-4>



2.2 Nature 研究开发双功能疫苗佐剂技术

2025年3月26日，复旦大学上海医学院陆路/姜世勃团队联合中山大学附属第一医院王骥团队、辽宁大学生命科学院曾颖玥团队在 *Nature* 发表题为“STING agonist-based ER targeting molecules boost antigen cross-presentation”的研究论文。该研究开发了基于干扰素基因刺激蛋白（STING）激动剂的高亲和力内质网靶向分子（SABER），它能有效地将抗原在细胞内部递送至内质网，并通过折叠、重塑内质网膜使其聚集，形成包含膜相关蛋白酶体、STING 相关抗原和抗原转运体的“微反应器”。此外，他们还通过肿瘤疫苗和传染病疫苗两种模型，证明了针对抗原交叉提呈细胞内从细胞质到内质网的“最后一公里”的精确靶向可以大幅提升疫苗免疫效

果。

近年来,研究团队从天然免疫分子 **STING** 蛋白切入,改造了靶向 **STING** 蛋白的小分子激动剂,合成了一系列高亲和力的内质网靶向分子 **SABER**。该分子的设计可以实现双重功能:一是通过偶联表位多肽,将抗原靶向内质网,形成局部高浓度的抗原以及抗原提呈关键酶富集区,促进交叉提呈;二是 **SABER** 仍保留了 **STING** 激动剂的功能,可显著激活先天免疫系统,发挥佐剂效应。利用该技术,团队先后评估了疫苗佐剂在抗肿瘤免疫和抗极易变异的病毒(如冠状病毒)感染中的作用。

为了评估 **SABER** 疫苗设计增强的 **CD8⁺ T** 细胞应答在抗肿瘤免疫中的作用,研究团队从一系列对 **ABM5-OVA** 二次免疫后 14 天的小鼠进行表达 **OVA** 的黑色素瘤 **B16F10 (B16-OVA)** 接种。结果表明,**ABM5-OVA** 疫苗接种显著抑制小鼠肿瘤生长,并且使所有小鼠免于死亡。接种对照佐剂疫苗 **diABZI + OVA** 只能适度减缓肿瘤生长,并且约 90% 的小鼠在 5 周内死亡。除了疫苗的预防作用外,**ABM5-OVA** 还可以在上述肿瘤模型中作为治疗性疫苗使用。相比于对照佐剂疫苗,它能够长时间(7 周)抑制肿瘤生长。此外,研究团队还在表达 **OVA** 的恶性 T 细胞淋巴瘤 **E.G7-OVA** 上证明了该疫苗设计策略的有效性。

为了进一步验证 SABER 偶联真正的肿瘤抗原对 CD8⁺ T 细胞应答激活和抗肿瘤免疫的有效性，研究团队将 ABM5 与来自突变的 ADP 依赖性葡萄糖激酶中的一段多肽连接并封装至脂质纳米颗粒 (LNP) 中，制备疫苗进行小鼠免疫。结果表明，ABM5-Adpgk 可诱导针对上述肿瘤新生抗原的强效且特异性 CD8⁺ T 细胞应答，并且其应答水平比接受模拟疫苗和 diABZI 与 Adpgk 混合疫苗免疫的小鼠分别高出 150 倍和 7 倍。并且，免疫三针 ABM5-Adpgk 可以实现 MC38 结直肠癌小鼠持续 90 天无瘤生存。

除了肿瘤疫苗之外，研发能够诱导有效的 CD8⁺ T 细胞应答的疫苗对于保护人类免于极易变异的病毒（如冠状病毒）感染也有重要意义。为了实现这一目标，研究团队以 SARS-CoV-2 为模型开展了研究。首先将 ABM5 与病毒 N 蛋白中的保守 T 细胞表位（第 130-149 为氨基酸）连接，并使用 LNP 包裹免疫小鼠。结果表明，ABM5-SNT 能够诱导强大的抗原特异性 T 细胞免疫应答。随后，为了进一步验证该疫苗诱导的 CD8⁺ T 细胞应答在预防病毒感染中的功能，研究团队对人 ACE2 转基因小鼠进行免疫，并用病毒亚变体 BA.5.2 进行攻毒。结果表明，相比于对照组，ABM5-SNT 诱导的免疫反应将小鼠肺脏和大脑的病毒滴度载量显著降低了 100 倍。随后 SABER 在抗体诱导方面的效果评估表明 ABM5-SNT 在初

次免疫和加强免疫中都能有效增强抗体反应，其佐剂效果与 poly-I:C 和 ISCOMs 相当，甚至更优。

为了评估 ABM5-SNT 作为亚单位疫苗佐剂的应用潜力，研究团队使用 Delta 变异株的 RBD 与抗体 Fc 融合蛋白(RBD-Fc)与 ABM5-SNT 进行混合免疫。结果表明，单独使用 RBD-Fc 进行免疫接种，即使在免疫两针后也几乎不会诱导针对野生型 RBD 的抗原特异性 IgG。然而，将 RBD-Fc 与 ABM5-SNT 联合使用后，免疫一针足以诱导高滴度的针对野生型病毒 RBD 的特异性 IgG。同时，加入 ABM5-SNT 佐剂可将 Delta 变异株的 RBD-Fc 所激发的对野生型病毒的交叉中和抗体滴度提高 10 倍以上。在后续出现的 Omicron BA.1 和 BA.5 亚变体上，这一趋势仍然保留。

资料来源：<https://doi.org/10.1038/s41586-025-08758-w>



2.3 Nature 研究表明 CIM-834 可阻断冠状病毒组装

2025 年 3 月 26 日，鲁汶大学里加研究所 Johan Neyts 团队在 *Nature* 发表题为“A coronavirus assembly inhibitor that

targets the viral membrane protein”的研究论文，揭示了一种针对冠状病毒膜蛋白（M 蛋白）的新型抑制剂 CIM-834，该抑制剂能够有效阻断 SARS-CoV-2 的组装过程，并在体外和体内展现出显著的抗病毒活性。

研究人员通过高通量表型抗病毒筛选和药物化学优化，发现了一种针对 SARS-CoV-2 M 蛋白的小分子抑制剂 CIM-834。CIM-834 能够有效抑制 SARS-CoV-2（包括多种变体）和 SARS-CoV 的复制。在 VeroE6-GFP 和 A549^{ACE2+TMPRSS2} 细胞中，CIM-834 对 SARS-CoV-2 的平均半数有效浓度（EC₅₀）分别为 112 nM 和 84 nM，与 nirmatrelvir 相当。此外，CIM-834 对 SARS-CoV 的抑制活性为 640 nM，对 HCoV-OC43 具有低微摩尔活性，但对 MERS-CoV 和某些 α 冠状病毒无活性。

在 SCID 小鼠和叙利亚金黄仓鼠模型中，研究人员评估了 CIM-834 的体内抗病毒活性。结果显示，口服 CIM-834 能够显著降低感染 SARS-CoV-2 小鼠肺部的病毒滴度，即使在感染终点前 24 小时开始治疗，仍能将病毒滴度降低至几乎无法检测的水平。在仓鼠模型中，CIM-834 与利托那韦联合使用，能够减少肺部病毒 RNA 和感染性病毒滴度，且治疗后的仓鼠不再向未处理的哨兵仓鼠传播病毒。

为了确定 CIM-834 的分子靶点，研究人员进行了体外耐

药性选择实验。结果显示，CIM-834 处理的 SARS-CoV-2 B.1.1.7 在 M 蛋白的 P132S 位点发生了突变，导致对 CIM-834 的耐药性。单颗粒冷冻电镜技术分析显示 CIM-834 能够结合并稳定 M 蛋白的短形式，阻止其构象转换为长形式，从而抑制病毒颗粒的组装。这一发现揭示了 CIM-834 通过锁定 M 蛋白的短形式，阻止病毒组装的分子机制。

该研究通过高通量表型筛选和药物化学优化，发现了一种新型的冠状病毒 M 蛋白抑制剂 CIM-834，该抑制剂能够有效阻断 SARS-CoV-2 的组装过程，并在体外和体内展现出显著的抗病毒活性。CIM-834 的发现不仅为冠状病毒的抗病毒治疗提供了新的策略，还为开发针对其他冠状病毒的广谱抗病毒药物奠定了基础。此外，CIM-834 的作用机制为研究冠状病毒组装过程提供了新的视角，有助于进一步理解冠状病毒的生命周期和致病机制。

资料来源：<https://doi.org/10.1038/s41586-025-08773-x>



2.4 Nature 研究揭示套索肽 LAR 抗菌机制与活性

2025 年 3 月 26 日，加拿大麦克马斯特大学 Gerard D. Wright 团队联合美国伊利诺伊大学芝加哥分校 Alexander S. Mankin/Yury S. Polikanov 团队在 *Nature* 发表题为“A broad-spectrum lasso peptide antibiotic targeting the bacterial ribosome”的研究论文，揭示了一种新型的广谱抗生素——lariocidin (LAR) 及其衍生物 lariocidin B (LAR-B)。这种由 *Paenibacillus* sp. M2 产生的套索肽 (lasso peptide) 抗生素能够靶向细菌核糖体，通过干扰蛋白质合成来抑制多种细菌病原体的生长。

研究人员从土壤样本中分离出一种名为 *Paenibacillus* sp. M2 的细菌，发现其能够产生一种具有广谱抗菌活性的新型套索肽——lariocidin (LAR)。通过对该细菌的基因组进行测序，研究人员发现了编码 LAR 的生物合成基因簇(BGC)，并通过异源表达证实了 LAR 的结构和功能。LAR 及其衍生物 LAR-B 在结构上具有独特的分子内环化特征，能够稳定地结合细菌核糖体，从而抑制蛋白质合成。

研究人员通过一系列实验揭示了 LAR 的作用机制。LAR 能够结合到细菌核糖体的小亚基上，与 16S 核糖体 RNA 和氨酰 tRNA 相互作用，抑制转位过程并诱导误读。这种结合

方式使得 LAR 能够有效抑制多种革兰氏阳性和阴性细菌的生长，包括对多种抗生素耐药的临床菌株。此外，LAR 对人类细胞表现出低毒性，并且在小鼠模型中展现出良好的体内活性。

研究人员利用 X 射线晶体学技术解析了 LAR 与细菌核糖体复合物的结构，分辨率达到 2.5 Å 和 2.6 Å。结构分析显示，LAR 通过其独特的分子内环化结构与核糖体的特定区域紧密结合，这种结合方式与已知的其他抗生素（如氨基糖苷类、四环素类等）明显不同。LAR 的结合位点位于核糖体小亚基的解码中心附近，通过与 16S rRNA 的多个螺旋结构相互作用，干扰核糖体的功能。

LAR 对多种细菌表现出广谱抗菌活性，包括革兰氏阳性菌、革兰氏阴性菌和分枝杆菌。值得注意的是，LAR 对某些耐药性较强的鲍曼不动杆菌临床菌株表现出较高的活性。在小鼠模型中，LAR 能够显著降低感染鲍曼不动杆菌小鼠的细菌负荷，并提高生存率，显示出良好的治疗潜力。

该研究发现的 LAR 是一种新型的套索肽抗生素，其通过靶向细菌核糖体来抑制蛋白质合成，展现出广谱抗菌活性和低耐药性倾向。LAR 的独特结构和作用机制使其成为开发新型抗菌药物的重要候选物。此外，研究人员还通过基因组挖掘发现，自然界中存在多种与 LAR 类似的套索肽，这为未

来的药物开发提供了丰富的资源。

资料来源：<https://doi.org/10.1038/s41586-025-08723-7>



2.5 美国学者探究抗原漂移在流感病毒免疫逃逸中的作用

2025 年 3 月 11 日，麻省总医院拉贡研究所 Aaron G. Schmidt 团队在 *Immunity* 发表题为“Antigenic drift expands influenza viral escape pathways from recalled humoral immunity”的研究论文。该研究利用 H1 亚型流感病毒逃逸实验和对其 HA 位点进行深度突变扫描（DMS）的策略，揭示了抗体亲和力成熟所产生的交叉反应性能有效限制引发株的逃逸，但却不能遏制后续漂移毒株的多种逃逸路径的现象，研究人员将该漂移毒株易于逃逸的特性归因于漂移毒株 HA 位点的上位效应。

研究团队采用 DMS 技术对 H1 亚型流感病毒的 HA 蛋白进行系统性的突变分析，以评估不同突变对病毒的抗体逃逸能力的影响。研究人员选取了三个不同漂移阶段携带不同抗原簇的 H1N1 流感病毒株，分别是 USSR77、SN89 和 SI06，

并针对这些病毒株的 HA 蛋白头部区域生成了包含所有单个氨基酸突变和缺失的病毒库。通过在人源化的 MDCK 细胞中培养这些病毒库，并利用针对性抗体进行选择，研究团队能够评估不同突变对病毒逃逸抗体中和能力的影响。他们使用了来自不同供体的、针对 HA 蛋白受体结合位点（RBS）和侧翼区域的亲和力成熟前后的克隆抗体谱系（641、643、652、860），这些抗体谱系在先前的研究中已被证明能够中和对应抗原簇的流感病毒株。

在实验中，研究人员首先测试了亲和力成熟前后的抗体对病毒的中和能力及病毒逃逸能力的影响。实验数据显示，与未成熟抗体相比，亲和力成熟的抗体对原始毒株的中和效力显著提升（ $p < 0.01$ ），提示抗体成熟过程对免疫保护具有关键作用。然而，对于抗原漂移的病毒株（如 SI06），即使中和抗体的效力相似，病毒也更容易发生逃逸突变。这表明抗原漂移使得流感病毒获得了更多的逃逸途径，从而降低了宿主免疫应答对病毒的限制。

通过晶体结构分析，研究团队进一步揭示了抗体亲和力成熟如何限制病毒逃逸的结构基础。他们解析了 UCA860 与 MA90（SN89 类似株）以及亲和力成熟抗体 CH67 与病毒 MA90-G189E 的复合物结构。研究人员发现，G189E 与 UCA860 的 CDRL3 区域发生直接的空间冲突，使得 G189E

实现逃逸。相比于 UCA860, CH67 抗体的可变域 CDRL3 发生了倾斜, 从而避免了与病毒逃逸突变 G189E 的直接冲突, 同时通过 CH67 抗体上其他氨基酸位点如 N52H 和 G31D 的相互作用补偿了亲和力的损失。此外, 研究人员还发现, 变异株中的某些突变 (如 E156K、A193D 和 N158D) 能够通过上位效应来增强逃逸能力。这些位点的突变在单独存在时可能对病毒逃逸能力影响不大, 但在与其他突变共同存在时, 却能够显著增强病毒的逃逸能力。

本研究通过系统性的实验分析, 揭示了抗原漂移如何扩展流感病毒从记忆性体液免疫中的逃逸途径。研究结果不仅深化了我们对流感病毒免疫逃逸机制的理解, 而且为下一代流感疫苗的设计提供了重要的理论依据。基于此, 下一代疫苗设计的一个方向应聚焦于使用计算或实验预测的未来抗原变异株进行免疫; 而另一个方向则应致力于开发能引发新生免疫应答的疫苗。

资料来源: <https://doi.org/10.1016/j.immuni.2025.02.006>



2.6 复旦大学团队从 SARS-CoV-2 原始毒株感染者体内分离出广谱强效中和抗体

2025 年 3 月 6 日，复旦大学王鹏飞/孙蕾团队联合香港大学朱轩团队以及广州医科大学庾蕾团队在 *Communications Biology* 发表题为“Potent and broadly neutralizing antibodies against sarbecoviruses elicited by single ancestral SARS-CoV-2 infection”的研究论文。研究团队从仅感染过原始 SARS-CoV-2 毒株的康复者体内，成功分离出两个具有广谱强效中和活性的抗体 CYFN1006-1 和 CYFN1006-2，其中 CYFN1006-1 对包括最新变异株 KP.2、KP.3、XEC 及 SARS-CoV 在内的多种冠状病毒均表现出强效中和活性。

研究团队招募了三名在疫情初期感染原始 SARS-CoV-2 的康复者，通过无偏差筛选方法，从其中一名康复者的记忆 B 细胞中成功克隆出两种抗体——CYFN1006-1 和 CYFN1006-2。研究显示，CYFN1006-1 对包括最新的 KP.2、KP.3 和 XEC 在内的一系列 SARS-CoV-2 变体表现出一致的中和能力，其 IC₅₀ 值范围约为 1~5 ng/mL。同时，它对 SARS-CoV 和相关 sarbecoviruses 也具有广泛的中和活性。CYFN1006-2 同样对 SARS-CoV-2 变体展现出高效力，仅对 KP.2 的效力略有降低。

通过冷冻电镜结构分析，研究人员揭示了这些抗体的作用机制。CYFN1006-1 和 CYFN1006-2 的结合表位位于受体结合域（RBD）的外侧，靠近血管紧张素转化酶 2（ACE2）的受体结合基序（RBM）。它们通过与相邻的 Fab 和 RBD 相互作用，将 RBD 锁定在“向下”构象，并将刺突三聚体交联成二聚体，从而阻止病毒进入宿主细胞。

在仓鼠模型中的体内研究进一步验证了 CYFN1006-1 的保护效力。经 CYFN1006-1 抗体治疗的仓鼠，在感染 SARS-CoV-2 Omicron JN.1 后，肺部病毒复制显著减少，病毒抗原表达降低，肺组织的病理变化也明显减轻。

这项研究的重要意义在于，首次证明了单一原始 SARS-CoV-2 感染能够引发针对保守表位的抗体反应，产生具有广谱中和活性的抗体，且这些抗体能够有效对抗从未接触过的进化病毒变体。这一发现不仅为理解人体对新冠病毒的免疫反应提供了新的视角，也为开发更有效的抗体疗法提供了潜在的候选抗体，有望在未来的临床应用中发挥重要作用。

资料来源：<https://doi.org/10.1038/s42003-025-07769-7>



2.7 美国学者探究 COVID-19 后限制性肺病的免疫机制

2025 年 3 月 26 日，弗吉尼亚大学医学院 Judith A. Woodfolk 团队在 *Nature Immunology* 发表题为“Distinct type 1 immune networks underlie the severity of restrictive lung disease after COVID-19”的研究论文，深入探讨了 COVID-19 后限制性肺病严重程度背后的免疫学机制。

研究人员招募了 110 名 COVID-19 后出现持续性呼吸症状的患者，建立了 COVID 恢复队列（COVID-RC）。这些患者大多因严重疾病住院，其中 62% 需要机械通气。研究团队对患者进行了全面的呼吸系统评估，包括肺功能测试和 6 分钟步行试验（6MWT）。此外，研究人员还收集了患者的血液样本，用于免疫分析。为了更准确地分类患者，研究者采用了无监督的聚类分析方法，将患者分为五个不同的肺部表型（A 至 E）。这些表型根据肺功能测试结果和 6MWT 表现进行区分，涵盖了从轻度限制性肺病到重度纤维化和气体交换障碍的多种情况。通过机器学习和多模态分析，研究人员进一步探讨了不同表型患者的免疫特征，包括 T 细胞亚群、细胞因子、自身抗体等。

通过聚类分析，研究团队揭示了两个主要的限制性肺病表型（D 和 E），它们在气体弥散功能和纤维化程度上存在

显著差异。表型 E 的患者表现出更严重的纤维化和气体交换障碍，而表型 D 的患者则以轻度肺功能受损为主。此外，表型 C 的患者虽然没有明显的肺功能障碍，但表现出最差的运动耐力和生活质量。

研究人员发现，表型 D 的患者中，CD8⁺ T 细胞亚群发生了显著变化，特别是 CCR5⁺CD95⁺CD8⁺ T 细胞的增加。这些细胞表现出较高的激活状态和增殖能力，提示它们可能参与了肺部损伤的修复过程。相比之下，表型 E 的患者中，T 细胞反应相对减弱，但 CXCL13 水平升高，这可能与更严重的肺部疾病相关。

通过综合分析细胞因子、自身抗体和免疫细胞亚群，研究人员构建了不同肺部表型的免疫网络。结果显示，表型 D 和 E 的免疫特征存在显著差异。表型 D 的患者表现出以 T 细胞介导的 1 型免疫反应为主，而表型 E 的患者则呈现出更为复杂的免疫状态，包括 1 型、2 型和 IL-17 家族细胞因子的混合表达，以及与纤维化相关的介质（如 CXCL13 和 CCL21）的增加。

这项研究提供了 COVID-19 后肺部疾病免疫学基础的详细图谱，揭示了不同限制性肺病表型背后的免疫网络差异。这些发现不仅有助于我们更好地理解 COVID-19 后肺部疾病的病理机制，还为开发针对性的治疗策略提供了新的靶点。

资料来源: <https://doi.org/10.1038/s41590-025-02110-0>



2.8 中国学者发现冠状病毒逃逸宿主抗病毒反应的新机制

2025年3月12日,华中农业大学罗锐团队在 *Autophagy* 发表题为“Cleavage of the selective autophagy receptor NBR1 by the PDCoV main protease NSP5 impairs autophagic degradation of the viral envelope protein”的研究论文。该研究首次揭示了冠状病毒编码的蛋白酶 NSP5 通过切割选择性自噬受体 NBR1 逃逸宿主抗病毒反应的分子机制,为深入理解冠状病毒与宿主自噬系统之间的相互作用提供了新的视角。

研究发现,宿主选择性自噬受体 NBR1 与猪德尔塔冠状病毒(PDCoV)的E蛋白相互作用,并通过自噬-溶酶体途径降解E蛋白,显著抑制PDCoV增殖。然而,PDCoV编码的NSP5蛋白酶能够特异性地切割自噬受体NBR1,破坏其选择性自噬功能,从而逃逸宿主的抗病毒反应。进一步研究发现,SARS-CoV-2及其它冠状病毒的NSP5蛋白也具备相同的NBR1切割能力,提示冠状病毒可能普遍采用该机制以对抗

宿主抗病毒反应。

总之，该研究揭示了选择性自噬受体 NBR1 在宿主抗冠状病毒感染中的关键作用，阐明了冠状病毒通过蛋白酶 NSP5 切割宿主自噬受体，逃避免疫监视的共性机制。该研究不仅深化了对冠状病毒与宿主互作网络的理解，也为开发针对冠状病毒感染的抗病毒策略和药物靶点提供了重要的理论依据。

资料来源：<https://doi.org/10.1080/15548627.2025.2474576>



2.9 Science 研究揭示过氧化物酶体调控肺部再生与新冠后遗症的作用机制

2025 年 3 月 7 日，弗吉尼亚大学医学院孙杰团队在 *Science* 发表题为“Macrophage peroxisomes guide alveolar regeneration and limit SARS-CoV-2 tissue sequelae”的研究论文。该研究揭示了肺巨噬细胞中过氧化物酶体 (peroxisome) 对肺部损伤后修复的关键调控作用，并提出了基于过氧化物酶体的创新性 PASC 干预策略。

本研究团队利用单细胞 RNA 测序、患者肺组织切片染色分析以及小鼠呼吸道病毒感染模型，系统性地解析了过氧化物酶体在新冠病毒 SARS-CoV-2 和流感病毒 IAV 感染后在肺巨噬细胞中的动态变化。研究发现，在健康肺组织（包括人类和小鼠等）中，肺泡驻留巨噬细胞（AMs）相比其他肺部细胞类型具有更高水平的过氧化物酶体相关基因表达。而在严重 COVID-19 感染后，肺巨噬细胞的过氧化物酶体数量显著减少，并出现异常聚集，这一现象提示严重的病毒感染可能引起肺巨噬细胞中过氧化物酶体的重塑并导致其功能损伤。

研究人员通过进一步的机制研究发现，I型和II型干扰素（尤其是 IFN- γ ）信号是导致过氧化物酶体重塑的核心因素。严重的病毒感染会触发 IFN- γ 的持续释放，从而抑制过氧化物酶体的生成过程，并通过促进过氧化物酶体自噬降解机制加速其消耗。

为了进一步探讨过氧化物酶体在新冠病毒感染疾病中的作用，研究团队利用基因敲除小鼠（选择性缺失巨噬细胞中过氧化物酶体关键基因）病毒感染模型，通过组织病理学、流式细胞术、细胞分子生物学和生物信息学检测分析，进一步研究发现，过氧化物酶体功能缺失不会显著影响宿主的早期抗病毒免疫或急性炎症反应，但在病毒清除后，其功能障

碍严重阻碍肺泡的损伤后修复过程。

肺泡巨噬细胞具有类干细胞特性，能够自我增殖和更新。在急性肺损伤后，肺泡巨噬细胞通过增殖恢复数量，激活抗炎反应，参与组织修复和再生，促进受损组织的恢复。在这一过程中，肺泡巨噬细胞通过促进肺泡上皮干细胞（AT2 细胞）增殖及向 AT1 细胞分化，加速肺泡修复，抑制慢性肺疾病及纤维化的发生。研究人员通过分子生物学、代谢组学和类器官培养等技术进行进一步的机制研究，揭示过氧化物酶体功能缺失会导致脂质代谢紊乱和线粒体功能损伤，进而加剧病毒清除后的宿主炎症反应，抑制 AT2 细胞的增殖，从而削弱肺泡巨噬细胞的促组织修复能力。

这些结果表明，维持过氧化物酶体功能对于肺泡巨噬细胞在病毒感染后的促组织修复至关重要，并首次揭示了过氧化物酶体在病毒性肺损伤中的关键作用。研究人员进一步发现，过氧化物酶体缺陷导致炎症小体的异常激活，IL-1 β 过量释放，从而阻碍 AT2 细胞向 AT1 细胞的正常分化，导致异常上皮前体细胞（KRT8 high 细胞）持续积累，阻碍肺泡修复，最终导致慢性肺损伤和纤维化。更重要的是，研究人员进一步观察到，在 PASC 患者的肺组织以及 PASC 小鼠模型中，肺泡巨噬细胞普遍存在过氧化物酶体功能的持续性缺陷，并且这些过氧化物酶体损伤的巨噬细胞往往与肺泡结构损伤

区域高度共定位。

基于以上研究发现的过氧化物酶体在肺部修复中的关键作用，研究团队还探索了增强其功能是否能够改善 PASC 病理。通过使用已知的可促进过氧化物酶体生成的小分子药物 4-苯基丁酸（4-PBA），对 SARS-CoV-2 感染后的小鼠进行治疗，研究人员发现 4-PBA 治疗不仅可以恢复病毒感染后巨噬细胞的过氧化物酶体功能，并且能够促进肺泡再生，增强 AT2 细胞的增殖和向 AT1 细胞的分化，有效减轻肺部炎症和纤维化。这一发现为 PASC 及其他病毒感染后肺损伤的治疗提供了新思路。

资料来源：<https://doi.org/10.1126/science.adq2509>



2.10 Science 研究发现糖脂代谢稳态整合调控新机制

2025 年 2 月 28 日，哈尔滨工业大学陈政团队在 *Science* 发表题为“Liver ALKBH5 regulates glucose and lipid homeostasis independently through GCGR and mTORC1 signaling”的研究论文。该研究揭示了肝脏 ALKBH5 通过两

种独立机制调控胰高血糖素受体 (GCGR) 和 mTORC1 信号通路, 进而整合调控糖脂代谢稳态的作用机制。

为筛选出潜在的整合调控糖脂代谢稳态的代谢相关 RNA 结合蛋白, 研究团队通过筛选出既含有 PKA 识别 motif (RRXS/T), 又可被胰高血糖素-cAMP-PKA 磷酸化, 并在代谢性疾病模型 db/db BKS 小鼠肝脏中显著上调的 RNA 结合蛋白, 从而鉴定出具有潜在的糖脂代谢整合调控功能的代谢相关肝脏 RNA 结合蛋白。通过定量蛋白质组、PKA 识别 motif 分析和磷酸化蛋白质组分析, 筛选出了代谢相关肝脏 RNA 结合蛋白——ALKBH5 (mRNA m⁶A 去甲基化酶)。

研究团队发现, ALKBH5 在肥胖糖尿病小鼠和病人肝脏中异常高表达, 而且它响应胰高血糖素-PKA 信号, 在 S362 位点发生磷酸化, 导致其从细胞核转移到细胞浆, 结合 *Gcgr* mRNA m⁶A 修饰区域, 引起 m⁶A 去甲基化, 稳定 *Gcgr* mRNA, 维持 GCGR 信号通路和糖代谢稳态。S362 位点磷酸化和去甲基化酶活在维持 GCGR 信号通路和糖代谢稳态中至关重要。小鼠肝实质细胞特异 *Alkbh5* 基因敲除 (*Alkbh5*-HKO) 或 S362A 突变降低了 GCGR 表达和下游信号通路, 出现相对低的血糖, 并抵抗高脂诱导的高血糖和糖耐量损伤。与 ALKBH5 WT 相比, 其去甲基化酶活突变不能逆转 *Alkbh5*-HKO 导致的 GCGR 信号通路下降和血糖下降的表型, 也不

能增强 GCGR 信号通路和促进肝脏糖异生。小鼠肝实质细胞特异敲除 *Alkbh5* 抵抗高脂诱导的代谢相关脂肪性肝病、高脂血症和肝损伤，主要原因是 PI3K-AKT-mTORC1-SREBP 信号、脂质合成相关蛋白（SCD1 和 FASN）和自由脂肪酸摄取相关蛋白 CD36 均明显下调。然而，PI3K 的经典上游胰岛素受体（INSR）在 *Alkbh5*-HKO 小鼠肝脏中的表达及活化没有变化。经过对 32 个可以激活 PI3K 的受体酪氨酸激酶（RTKs）进行分析，确定了 EGFR 的表达和磷酸化降低是 *Alkbh5*-HKO 导致 PI3K-mTORC1 信号通路下降的主要原因。在 *Alkbh5*-HKO 小鼠肝脏中回补 EGFR，可以逆转 PI3K-mTORC1 信号通路，进而逆转缓解的代谢相关脂肪性肝病和血脂表型。

在 *Alkbh5*-HKO 小鼠肝脏中回补 GCGR 可以逆转血糖表型，但没有影响代谢相关脂肪性肝病和血脂表型；而在 *Alkbh5*-HKO 小鼠肝脏中回补 EGFR，可以逆转缓解的代谢相关脂肪性肝病和血脂表型，但没有影响血糖表型。去甲基化酶活突变体 H205A 不能逆转 GCGR 信号通路和血糖表型，但可以逆转 EGFR-mTORC1 信号通路和代谢相关脂肪性肝病及血脂表型。而 loop 缺失突变体 Gln¹⁴⁵-Gly¹⁵² 或 Cys²³¹-Glu²⁴² 不能逆转 EGFR-mTORC1 信号通路和代谢相关脂肪性肝病及血脂表型，但可以逆转 GCGR 信号通路和血糖表型。这些数据揭示了 ALKBH5 以两种独立机制调控 GCGR 和

EGFR-mTORC1 信号通路，进而整合调控糖脂代谢稳态。

最后，为了研究靶向肝脏 ALKBH5 的治疗潜力，研究团队使用靶向肝脏 *Alkbh5* mRNA 的 AAV-shRNA 或 GalNAc 偶联修饰 siRNA，发现它们均能很好地降低肝脏 ALKBH5 水平，可有效降低糖尿病小鼠（db/db BKS 小鼠）的高血糖和高脂血症，并缓解代谢相关脂肪性肝病，为代谢性疾病药物开发提供了新靶点。

资料来源：<https://doi.org/10.1126/science.adp4120>



2.11 Science 研究表明 T_{reg} 限制具有相同特异性的 T 细胞以强化免疫耐受

2025 年 2 月 27 日，芝加哥大学 Peter A. Savage 团队联合麻省理工学院 Harikesh S. Wong 团队以及美国 NIH 国家过敏和传染病研究所 Ronald N. Germain 团队在 *Science* 发表题为“Regulatory T cells constrain T cells of shared specificity to enforce tolerance during infection”的研究论文，旨在探究调节性 T 细胞 (T_{reg}) 在感染期间对具有相同特异性的常规 T 细

胞 (T_{conv}) 的调控作用及机制。

在稳态条件下, 研究人员以对前列腺特异性自我肽 C4 有反应的 T 细胞为研究对象, 通过一系列实验探究 T_{reg} 对特定 T_{conv} 的控制作用。他们将来自雌性 MJ23tg $Rag1^{-/-}$ CD45^{1/1} 小鼠的 naïve MJ23 T_{conv} 细胞, 过继转移到健康雄性受体小鼠体内。24 小时后, 在前列腺引流淋巴结 (pLNs) 中, 供体 MJ23 T_{conv} 细胞的 Egr2 和 Ki67 表达上调, 且周围出现 T_{reg} 细胞的局部富集。后续时间点, MJ23 T_{conv} 细胞的 Ki67 表达持续增加, 在第 3 天 pLNs 中的频率有所上升, 之后恢复或下降至基线水平。同时, 大部分 MJ23 T_{conv} 细胞未出现无能表型。这些结果表明, 稳态下内源性 T_{reg} 细胞虽不能阻止 MJ23 T_{conv} 细胞识别 C4/I-A^b 配体、激活和进入细胞周期, 但可能通过局部反馈控制, 围绕激活的 T_{conv} 细胞形成微域, 抑制其初始效应反应, 即稳态下 T_{reg} 对特定 T_{conv} 的控制并非必需。

研究人员通过构建多种小鼠模型及感染实验, 探究感染时 T_{reg} 对 T_{conv} 的调控作用。他们利用 $C4^{ATEC}$ 小鼠 (其胸腺中 C4/I-A^b 特异性 T_{reg} 细胞选择受影响) 和野生型小鼠, 感染表达 C4 肽的减毒李斯特菌 $Lm[C4]$ 。结果显示, $C4^{WT}$ 小鼠感染 $Lm[C4]$ 后未出现前列腺 T 细胞浸润, 而 $C4^{ATEC}$ 小鼠在感染 14 天后, 前列腺出现大量 T 细胞浸润, 且其中有相当比例是 C4 特异性 T_{conv} 细胞。此外, 在 $C4^{WT}$ $Foxp3^{DTR-eGFP}$ 雄性小鼠

中，感染 *Lm*[C4] 时短暂耗尽所有 T_{reg} 细胞，也会引发前列腺炎，出现 C4 特异性 T_{conv} 细胞浸润。这些表明，感染时 T_{reg} 对防止特定 T_{conv} 引发自身免疫至关重要。

为探究 T_{reg} 对 T_{conv} 细胞针对病原体肽反应的影响，研究人员开展了相关实验。以感染表达 C4 肽的 *Lm*[C4] 的 $C4^{WT}$ 和 $C4^{ATEC}$ 雄性小鼠为研究对象，分析 T 细胞对 *Lm* 衍生的 LLO 肽的反应。结果显示， $C4^{WT}$ 和 $C4^{ATEC}$ 小鼠在感染 *Lm*[C4] 后，LLO 特异性 T 细胞的频率和表型并无差异。这表明在感染过程中，针对 C4 的 T_{reg} 细胞能够有效区分 T_{conv} 细胞对自身肽和病原体衍生肽的反应，即 T_{reg} 对 T_{conv} 细胞针对病原体肽的反应没有影响。此外，研究人员构建感染模型来探究感染后 T_{reg} 和 T_{conv} 的增殖情况。研究数据表明，感染后 C4 特异性 MJ23 T_{reg} 细胞相较于表达相同 TCR 的 T_{conv} 细胞，在增殖上具有时间优势，即感染后 T_{reg} 比 T_{conv} 更早增殖。

该研究揭示了 T_{reg} 在免疫反应中的关键作用。稳态下，匹配特异性的 T_{reg} 对控制自我肽-MHC 特异性 T_{conv} 并非必需，但感染导致自我肽表达升高时，其对控制被激活的 T_{conv} 细胞、预防自身免疫至关重要，如感染 *Lm*[C4] 时，缺乏 C4 特异性 T_{reg} 细胞的小鼠会发生前列腺自身免疫。同时， T_{reg} 对共享自我特异性 T_{conv} 细胞的调控，不影响 T_{conv} 细胞对病原体衍生肽的反应。机制上， T_{reg} 细胞通过与 T_{conv} 细胞竞争 self-pMHC

和 IL-2, 限制 T_{conv} 细胞的增殖和分化, 且感染后 T_{reg} 比 T_{conv} 更早增殖, 这些发现完善了免疫调节理论, 为理解自身免疫疾病和优化免疫治疗提供了新方向。

资料来源: <https://doi.org/10.1126/science.adk3248>



2.12 The Lancet 公布每年注射一次 HIV 预防药物 Lenacapavir 的首个临床数据

2025 年 3 月 11 日, *The Lancet* 发表了一篇题为“Pharmacokinetics and safety of once-yearly lenacapavir: a phase 1, open-label study”的研究论文。该研究公布了肌肉注射(药物注射到肌肉组织中)lenacapavir 的 I 期随机对照试验数据, 结果表明, 每年注射一次 lenacapavir 是安全的, 药物浓度在体内至少保持 56 周。这是第一项评估每年注射一次 HIV 暴露前预防 (PrEP) 药物的研究。

PrEP 是一种药物治疗方案, 通过阻止病毒进入人体细胞和在人体细胞中复制, 从而预防高危人群感染 HIV。目前, PrEP 药物被推荐为每日口服或每隔一月注射一次。如果正确

采用此方案，PrEP 预防 HIV 的有效性将超过 90%。然而，在 2023 年，本应从 PrEP 中受益的 2120 万人中只有 350 万人接受了治疗，这凸显了通过例如选择长效 PrEP 等方式消除现有障碍的必要性，如污名化、歧视、医疗服务的可及性有限、不依从现有治疗方案以及药物成本问题。PrEP 药物与疫苗不同，且目前缺乏预防 HIV 的疫苗。

在这项多中心、开放的 I 期临床试验中，共纳入 40 名 18~55 岁、无 HIV 感染的参与者，评估了两种 lenacapavir 制剂的单次 5000 mg 肌肉注射剂量的药代动力学特性和安全性，旨在为 HIV 暴露前预防 (PrEP) 提供更长效的解决方案。两种 lenacapavir 制剂都含有 500 mg/mL lenacapavir 游离酸，分别添加 5% (剂型 1) 和 10% 乙醇 (剂型 2)。结果发现，给药后，两种制剂的 lenacapavir 浓度迅速上升，达到峰值浓度的时间分别为 84.1 天和 69.9 天。两种制剂的峰值浓度分别为 247.0 ng/mL 和 336.0 ng/mL，均高于每半年一次皮下注射 lenacapavir 的最高中位浓度 (67.3 ng/mL)。此外，在 52 周和 56 周时，两种制剂的最低浓度也高于每半年一次皮下注射 lenacapavir 在 26 周时的最低浓度。

对于安全性，两种制剂的安全性和耐受性良好，未发现与研究药物相关的严重不良事件。结果表明，每年一次的肌肉注射 lenacapavir，在给药后至少 56 周内，血浆浓度高于每

半年一次皮下注射 lenacapavir 的浓度，表明其具有类似的高预防 HIV 感染的潜力，两种制剂均安全且耐受性良好。

尽管如此，由于样本量较小，需要在更多样化的参与者群体中进行更大规模的研究，以评估每年一次 lenacapavir 的安全性和药代动力学特性。

资料来源：[https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(25\)00405-2](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(25)00405-2)



2.13 Cell 研究基于结构导向发现靶向宿主免疫的病毒蛋白

2025 年 3 月 20 日，魏茨曼科学研究所 Rotem Sorek 团队在 *Cell* 发表题为“Structure-guided discovery of viral proteins that inhibit host immunity”的研究论文，构建了一套基于结构预测的筛选系统，用于筛选与宿主免疫蛋白结合的病毒编码抑制蛋白。该研究聚焦于 Thoeris 和 CBASS 这两种细菌防御系统，它们分别是真核生物 Toll/白细胞介素-1 受体（TIR）和环鸟苷单磷酸-腺苷单磷酸合酶（cGAS）免疫的祖先。

该研究的计算流程借助 AlphaFold2 结构预测技术，对来自综合微生物基因组/病毒（IMG/VR）v3 数据库中的约 3200 万种独特噬菌体蛋白进行了分析。研究团队通过基于序列相

似性对蛋白质进行聚类，并应用多个筛选步骤，确定了约 38700 个蛋白质簇，每个簇代表一个至少含有 40 个同源物的噬菌体蛋白家族。这个数据库为进一步研究提供了丰富的资源。

当该流程应用于蜡样芽孢杆菌 MSX-D12 的 I 型 Thoiris 防御系统时，最初预测有 16 种噬菌体蛋白与 Thoiris 蛋白相互作用。通过噬菌体感染试验和生化实验，其中 4 种蛋白（命名为 Tad3、Tad4、Tad5 和 Tad6）被证实是 Thoiris 的抑制剂。这些蛋白特异性地与 TIR 结构域蛋白 ThsB 结合，而 ThsB 在 Thoiris 系统中对噬菌体感染的感知至关重要。ThsB-Tad3 复合物的晶体结构分析显示，Tad3 形成同二聚体并结合两个 ThsB 单体，阻断 ThsB 的活性位点，抑制免疫信号分子 1''-3' 糖环化 ADP-核糖（gcADPR）的合成。其他抑制剂，如 Tad4 和 Tad6，也阻断 ThsB 的活性位点口袋，而 Tad5 与活性位点残基相互作用，但没有完全阻断活性位点。

为了优化计算流程，研究团队分析了已验证抑制剂的同源物，并将其预测结构与未验证的候选物进行比较。他们发现，考虑同源物的结合分数和相互作用的表面积可以提高真阳性结果的预测准确性。将更新后的流程应用于解淀粉芽孢杆菌 Y2 的 II 型 Thoiris 系统和大肠杆菌 KTE188 的细菌 CBASS 防御系统后，研究人员发现了新的抑制剂。对于 II 型

Thoeris 系统, 鉴定出两种抑制剂 Tad7 和 Tad8。Tad7 与 ThsB 蛋白结合, 并将一个环插入其活性位点, 而 Tad8 形成同二聚体, 并将环插入 ThsA 的宏观结构域, 阻止免疫信号分子 His-ADPR 的结合。对于 CBASS 系统, 发现抑制剂 Acb3 环绕 CD-NTase 蛋白, 阻断其活性位点和配体结合表面, 并且 Acb3 被证明可以抑制多种 CBASS 系统。

总之, 这项研究成功鉴定出多个家族的噬菌体编码蛋白, 这些蛋白能够抑制细菌、动物和植物的免疫。这些免疫调节蛋白的发现不仅为噬菌体与其宿主之间的共同进化“军备竞赛”提供了新见解, 还在研究和临床应用方面具有潜在价值。噬菌体来源的抑制剂可作为调节动物和植物免疫过程的工具, 为疾病治疗和预防提供新的机会。未来的研究可以基于这些发现, 进一步探索噬菌体编码免疫抑制剂的全部潜力及其对不同生物系统的影响。

资料来源: <https://doi.org/10.1016/j.cell.2024.12.035>



2.14 Cell 研究揭示抗噬菌体防御系统 Juk 的作用机制

2025 年 3 月 19 日, 北京化工大学冯越团队联合美国加

州大学 Joseph Bondy-Denomy 团队在 *Cell* 发表题为“Jumbo phage killer immune system targets early infection of nucleus-forming phages”的研究论文。该研究发现了细菌中首个针对巨型噬菌体的防御系统“jumbo phage killer”（Juk），并揭示其工作机制，为细菌抗巨型噬菌体系统研究提供了方向。

研究团队首先确定了 Juk 系统由两部分组成，包括 JukA 和 JukB。他们发现 JukA 是一种传感器蛋白，能够快速识别噬菌体感染过程中早期表达的噬菌体蛋白 gp241。在感染发生的初期，JukA 会迅速与 gp241 结合，并定位到噬菌体感染的位置，继而激活 JukB 效应器的作用。研究团队通过 X 射线晶体学成功解析了 JukB 蛋白的结构，该结构为四聚体，并在中间呈现一个带负电的孔状结构。有意思的是，JukB 的结构与苏云金芽孢杆菌成孔毒素 Cry3A 高度类似，而 Cry3A 的功能则是通过在昆虫肠道细胞膜上形成孔洞，以破坏细胞功能，从而导致昆虫死亡。

为了免受细菌 CRISPR-Cas 等核酸酶的进攻，以 phiKZ 家族为代表的巨型噬菌体在感染细菌过程中会组装起一个由脂类包裹的早期噬菌体感染（EPI）囊泡以及由蛋白质组成的类核结构用以保护自身基因组。根据 JukB 与成孔毒素结构上的相似性，研究团队猜想 JukB 是否也会像 Cry3A 破坏昆虫肠道细胞膜一样，**类似地**破坏 EPI 囊泡的稳定性。随后，

他们通过体外生化实验进一步确定了 **JukA**、**JukB** 和噬菌体蛋白 **gp241** 可形成三元复合物，并通过脂质体-钙黄绿素渗漏实验验证了该复合物可以在体外有效地破坏模式脂质体，表明 **JukB** 可能会类似地破坏 **EPI** 囊泡。通过破坏 **EPI** 囊泡，**JukB** 可使噬菌体 **DNA** 暴露在细菌细胞质中的核酸酶下，从而抑制噬菌体基因的复制和表达。最后，研究团队证明 **Juk** 系统可以有效地抑制大多数噬菌体基因表达、噬菌体 **DNA** 复制和噬菌体核组装。

综上所述，该研究发现并解析了一种全新的细菌抗噬菌体系统 **Juk** 的作用机制。**Juk** 作为一种广泛存在的免疫系统，其可以在感染早期特异性检测 **phiKZ** 类巨型噬菌体，阻断噬菌体的复制，并使宿主细胞继续分裂，这与多数免疫系统的流产感染属性形成鲜明对比。噬菌体和细菌之间的“军备竞赛”一直是微生物学领域研究的热点。关于 **Juk** 免疫系统的发现和研究展现了细菌在面对巨型噬菌体这些复杂病毒时的独特防御能力，这不仅帮助我们更好地理解细菌如何应对噬菌体的侵袭，并可能为开发新型抗菌策略提供重要线索。

资料来源：<https://doi.org/10.1016/j.cell.2025.02.016>



2.15 基于深度学习精准设计出具有抗菌活性的自组装肽

2025年3月14日，西湖大学王怀民/黄晶团队在 *Nature Materials* 发表题为“De novo design of self-assembling peptides with antimicrobial activity guided by deep learning”的研究论文，借助机器学习技术设计出了具有强大抗菌活性的自组装肽。

自组装功能肽 (SAFP) 材料凭借其独特的优势，在多个领域展现出巨大的应用潜力。然而，目前 SAFP 材料的开发面临着诸多限制。以往主要依靠经验设计，能够成功开发的 SAFP 材料数量非常有限。虽然计算机辅助设计在蛋白质领域取得了一些进展，但 SAFP 的序列通常较短，还可能包含非天然氨基酸，这使得现有的计算方法难以准确预测其功能活性，有效的设计策略也急需更多实验来验证。

基于此，迁移学习技术融入深度学习模型 (TransSAFP)，为解决这些难题带来新希望。它能借助已有的知识和经验，快速适应新任务，触类旁通，大大提高了发现新型抗菌 SAFP 的效率。研究团队借助 TransSAFP 模型，在庞大的序列空间中进行筛选，挑选出 140 个候选 SAFP。对这些候选者进行化学合成和纯化后，通过 MIC 实验来验证它们的抗菌活性。结果令人惊喜，121 个候选 SAFP 对至少一种病原菌具有抑制作用，这意味着设计的成功率达到约 86%。

通过进一步研究发现，SAFP 的抗菌活性和它的自组装能力紧密相关。大多数抗菌 SAFP 的临界聚集浓度（CAC）值小于 $100\mu\text{g/ml}$ ，这表明它们在溶液中能够轻松自组装，形成各种各样的纳米结构，如纳米聚集体、长纤维、短纤维等。研究人员还通过合成具有类似物理化学性质但自组装性质不同的 SAFP 类似物，证实了自组装能力越强，抗菌活性往往越高。

在众多候选者中，SAFP p45 脱颖而出。它不仅具有良好的生物相容性，还拥有广谱的抗菌能力，对多种耐药菌株和危险的 ESKAPE 病原体都能发挥抗菌作用。研究人员还对整个八肽 SAFP 文库进行了筛选，成功发现多个与已知抗菌肽序列相似度极低的抗菌八肽 SAFP，为新型抗菌剂的开发开拓了全新的方向。研究团队还在急性肠道感染小鼠模型中对 p45 进行了测试，结果令人振奋。经腹腔注射 p45 后，感染小鼠的体重下降得到了明显抑制，存活率大幅提升，肠道内的沙门氏菌数量显著减少，肠道组织的损伤也得到了极大缓解，治疗效果与常用的抗生素环丙沙星相当。

总之，该研究开发了一种基于迁移学习的深度学习框架 TransSAFP，实现了抗菌自组装肽的精准从头设计。通过引入非天然氨基酸修饰，显著增强了肽的自组装能力与抗菌活性。所设计的代表分子 p45 在动物肠道感染模型中展现出卓越疗

效，能够有效清除耐药菌并修复肠道微环境。尤为关键的是，该分子不会引发细菌获得性耐药，且在生物膜清除方面超越传统抗生素。

资料来源：<https://doi.org/10.1038/s41563-025-02164-3>



2.16 中国“超级真菌”耳念珠菌感染病例数持续快速增长

2025年3月21日，复旦大学黄广华团队在 *Journal of Infection* 发表题为“Rapid spread of *Candida auris* in China after COVID-19”的通讯文章，对近年来我国耳念珠菌感染状况进行了梳理，截至2024年12月，全国共发现1846例耳念珠菌临床感染或定植病例，涉及22个省市自治区的95家医疗或养老机构。研究团队利用基因组流行病学、群体遗传和微生物学等相关技术手段，系统分析了我国耳念珠菌临床菌株的流行传播特征、群体结构和耐药特征。

研究团队发现2023年以前，我国耳念珠菌感染发病率维持非常低的水平，尤其是大陆地区，每年新增病例数不到40例。2023-2024年间，全国新增病例达到1391例，增幅超

过 300%，其中大陆地区（不包括港澳台）新增 1030 例，增幅超过 750%。全国主要病例分布于香港、广东、辽宁和北京等地区。在香港和广东等至少 6 个省市发现地区传播和院内聚集性感染事件，基于基因组流行病学研究发现多起跨省传播事件。值得注意的是，除香港地区以外，其他地区的大部分医疗机构没有对耳念珠菌进行主动筛查。因此，我国耳念珠菌实际感染病例数可能被严重低估。

通过 ITS 序列及全基因组测序分析发现，中国耳念珠菌有三个遗传分支（I-南亚、II-东亚和 III-南非分支）。其中，遗传分支 I 和 III 菌株为我国当前主要流行株系，分别占全部临床株的 34.4%和 64.7%；全国仅发现 3 例由遗传分支 II 菌株引起的感染病例（占 0.9%），该分支菌株未形成流行态势。通过对耳念珠菌感染的流调和基因组流行病学分析发现，全国发生过多起境外输入事件，主要输出国家包括南非、美国、澳大利亚和埃及等。

过去两年，我国耳念珠菌临床菌株耐药情况发生了明显变化，伏立康唑、两性霉素 B 和棘白菌素类药物耐药比例呈现明显上升的态势。除了绝大部分菌株（98.4%）对氟康唑耐药以外，伏立康唑、棘白菌素和两性霉素耐药菌株比例分别达到 7.8%、4%和 39.0%。这种耐药趋势的变化可能与临床用药和耐药性菌株的传播相关。

总之，耳念珠菌在我国不同地区的快速传播和耐药趋势的变化值得关注和进一步研究。未来亟需加强全国性的监测力度，制定标准化感染控制流程，研发快速精准诊疗措施，防止该“超级病原体”继续快速传播和成为公共卫生安全的新威胁。

资料来源：<https://doi.org/10.1016/j.jinf.2025.106476>



2.17 华山感染团队报道应用含头孢德罗的联合疗法成功治疗中枢耐药鲍曼不动杆菌感染病例

2025年2月21日，复旦大学附属华山医院感染科李宁团队在 *European Journal of Clinical Microbiology & Infectious Diseases* 发表题为“Successful treatment of carbapenem-resistant *Acinetobacter baumannii* meningitis and purulent ventriculitis using cefiderocol combination therapy: a case report and literature review”的短篇报道。该文章报道了华山感染团队、华山神经重症团队强强联合成功救治一位脑出血术后中枢神经系统耐碳青霉烯类鲍曼不动杆菌（CRAB）感染危重病例。

患者为一名 66 岁男性，因小脑出血在一家地方医院接受了紧急开颅手术和脑室外引流（EVD）置入术。在 EVD 移除后 10 天，患者出现了寒战、发热和意识模糊的症状。脑脊液（CSF）分析确认为化脓性脑膜炎，且从 CSF 培养中鉴定出 CRAB。患者最初接受了为期 40 天的以多黏菌素 B 为基础的抗感染治疗，包括静脉（IV）和脑室内（ITH）注射多黏菌素 B，联合 IV 注射替加环素或 IV 注射头孢哌酮舒巴坦。然而，在治疗过程中患者出现了肾功能不全。治疗结束后 21 天，患者再次出现发热和意识障碍加重的症状，随后被转入本院，此时距离手术已过去 88 天。

在初始治疗方案包括多黏菌素 B 联合大剂量舒巴坦，多黏菌素 B 引起肾功能损害的情况下，治疗团队迅速调整方案，引入新型抗菌药物头孢德罗（Cefiderocol）进行联合治疗，成功控制了感染。这一成功案例为头孢德罗在 CRAB 感染的治疗方面提供了宝贵的经验，该治疗团队整理了诊疗过程，并进行文献综述，彰显了新型抗菌药物在应对耐药菌挑战中的重要作用。

资料来源：<https://doi.org/10.1007/s10096-025-05077-w>



2.18 华山感染团队通过脑室内注射依拉环素成功治疗中枢耐药鲍曼不动杆菌感染病例

2025年3月11日，复旦大学附属华山医院感染科李宁/王璇团队在 *Journal of Antimicrobial Chemotherapy* 发表题为“*Intraventricular injection of eravacycline in the treatment of carbapenem-resistant *Acinetobacter baumannii* meningitis: a case report*”的研究论文。该研究报道了一例耐碳青霉烯类鲍曼不动杆菌（CRAB）脑膜炎患者，通过脑室内（IVT）联合静脉注射伊拉瓦环素（eravacycline）和大剂量舒巴坦成功治愈的病例。

该患者为一位因高空坠落多发伤的年轻患者，在外院ICU住院期间持续高热不退伴意识障碍转我院救治。入院后当天予以完善脑脊液检查明确合并中枢感染，脑脊液培养和宏基因组测序均回报CRAB。华山感染团队再次与华山脑外伤团队合作，在入院第3天予以脑室外引流术+ommayya置管术，创新性地通过“脑室内注射”新型四环素类药物依拉环素，联合高剂量舒巴坦静脉治疗。患者在治疗第5天脑脊液性状得到明显改善，脑脊液细菌培养转阴。后序贯高剂量舒巴坦联合磷霉素方案继续抗感染治疗。经过3个多月的积极治疗，患者完全康复，生活自理，顺利出院。该病例为全球首

例脑室内注射依拉环素救治中枢耐药菌感染的病例，这一成功案例为全球抗击中枢耐药菌感染提供了宝贵经验。

资料来源：<https://doi.org/10.1093/jac/dkaf069>



2.19 华山医院研究揭示 CR-hvKp 全球传播的关键驱动因素

2025年3月1日，复旦大学附属华山医院抗生素研究所所长王明贵团队在 *eBioMedicine* 发表题为“Global emergence of Carbapenem-resistant Hypervirulent *Klebsiella pneumoniae* driven by an IncFII_{K34} KPC-2 plasmid”的研究论文。该研究深入分析了 IncFII_{K34} KPC-2 质粒在碳青霉烯耐药高毒力肺炎克雷伯菌（CR-hvKp）传播中的关键作用。

研究团队分析了来自经典高毒力肺炎克雷伯菌（hvKp）背景并获得碳青霉烯酶编码基因的 CR-hvKp 菌株。菌株来源于 CRACKLE-2 中国队列的 485 株 CRKp 分离株和另一项全国多中心研究中的 259 株 CRKp 分离株。同时，团队还分析了 NCBI GenBank 数据库中可用的 67631 个肺炎克雷伯菌基因组。选择携带 IncFII_{K34} KPC-2 质粒的临床分离株进行基因

组测序、RNA-Seq、接合实验以及体内外表型特征分析。

在 CRACKLE-2 中国队列的 485 株 CRKp 分离株中，发现 3 株属于 ST23-K1 的 CR-hvKp 分离株，分别来自北京、上海和杭州的三家三甲医院。在来自中国 11 家医院的 259 株 CRKp 分离株中，发现 1 株来自上海某医院收集的 ST23-K1 CR-hvKp 分离株 (H39)。在这 4 株 CR-hvKp 分离株中，1 株携带 IncNKPC-2 质粒，另外 3 株携带 IncFIIK34 KPC-2 质粒。

在 67631 个肺炎克雷伯菌基因组中，414 个被鉴定为 CR-hvKp，来自 24 个国家/地区。其中，42% 携带 KPC 基因，30% 携带 OXA-48 样基因，17% 携带 NDM 基因。其余还包括 IMP、编码两种碳青霉烯酶的基因组和 VIM。从地理位置上来看，KPC-2 常见于中国 (n=72)、新加坡 (n=65) 和越南 (n=12)；OXA-48 常见于俄罗斯 (n=16) 和爱尔兰 (n=72)；NDM-5 在孟加拉国常见 (n=23)；OXA-232 在泰国常见 (n=8)。在全球 414 个 CR-hvKp 基因组中的 174 个编码 KPC 的基因组中，IncFII_{K34} KPC 质粒占主导地位，其次是 F33 和 F35 质粒。

与 IncFII_{K2} KPC-2 质粒相比，IncFII_{K34} KPC-2 质粒的接合频率高 100~1000 倍。RNA 测序分析表明，IncFII_{K34} 质粒中与接合相关的基因表达上调，这可能是其高接合频率的原

因。在美罗培南的压力下，携带 IncFII_{K34} KPC-2 质粒的 CR-hvKp 菌株表现出更强的生存优势。研究发现，IncFII_{K34} 质粒中的 *bla*_{KPC-2} 基因拷贝数和表达量显著高于 IncFII_{K2} 质粒，这可能是其在 CR-hvKp 中广泛传播的原因。尽管 CR-hvKp 菌株保留了高毒力特征，但其黏液性降低。研究发现，携带 KPC-2 质粒的菌株在碳青霉烯类的压力下，黏液性进一步降低，这可能是菌株为了适应抗菌药物压力而采取的补偿机制。

总之，该研究结果表明，IncFII_{K34} KPC-2 质粒可能是推动 CR-hvKp 全球传播的关键因素。该质粒不仅具有高接合频率，还能在碳青霉烯类的压力下为细菌提供竞争优势。尽管 CR-hvKp 菌株的黏液性降低，但其高毒力特征仍然存在，这对临床检测和防控提出了新的挑战。未来的研究应加强对 CR-hvKp 的分子监测，以应对这一全球性公共卫生威胁。

资料来源：<https://doi.org/10.1016/j.ebiom.2025.105627>



2.20 中国学者综述蚊媒病毒与共生菌的相互作用机制

2025 年 3 月 11 日，清华大学基础医学院程功团队在 *Annual Review of Virology* 发表题为“Interactions between

commensal microbes and mosquito-borne viruses”的综述文章。该研究旨在总结共生微生物与蚊媒病毒在哺乳动物宿主和蚊虫之间的复杂相互作用，包括宿主肠道微生物群如何影响病毒感染的致病性；宿主皮肤微生物群如何影响宿主对蚊虫的吸引力及病毒传播；以及蚊虫中的共生微生物（包括内共生细菌、真菌和昆虫特异性病毒）如何通过调节肠道免疫和微生物衍生效应因子来调控病毒传播。此外，研究还讨论了基于共生微生物的干预措施在抑制蚊媒病毒传播中的潜力。

宿主肠道微生物群在维持宿主稳态中起着关键作用，通过调节免疫反应、营养吸收和代谢过程影响蚊媒病毒的感染性和疾病严重程度。研究表明，肠道微生物群的平衡状态可以调节蚊媒病毒的感染性和相关疾病的严重程度。如通过口服抗生素去除肠道微生物会增加宿主对多种蚊媒病毒的感染易感性，从而加剧疾病症状。机制研究表明，抗生素介导的宿主对西尼罗河病毒（WNV）的易感性可能是由于 WNV 特异性 CD8⁺ T 细胞反应的减少。此外，肠道微生物群衍生的多种代谢产物已被鉴定为调节这些病毒感染的功能因子。

蚊虫主要依靠嗅觉线索，特别是挥发性有机化合物来识别和定位宿主。皮肤微生物群不仅为病原体提供保护屏障，还通过影响个体气味特征来调节蚊虫的吸引力。研究表明，感染黄病毒的宿主皮肤微生物群产生的特定挥发性苯乙酮

显著增强了其对蚊虫的吸引力，从而促进了病毒从感染宿主向蚊虫的传播。这种感染增强了宿主对蚊虫的吸引力，从而促进了病毒的传播。此外，皮肤微生物群的组成影响宿主对蚊虫的吸引力。研究表明，皮肤微生物群多样性较低的个体对蚊虫更具吸引力，而多样性较高的个体则较少吸引蚊虫。

蚊虫肠道共生微生物、内共生细菌和昆虫特异性病毒在调节蚊虫对蚊媒病毒的传播能力中起着关键作用。蚊虫肠道共生微生物通过调节肠道免疫或产生微生物衍生效应因子来调节蚊虫对蚊媒病毒的感染。例如，肠道微生物群通过增加抗菌肽（AMPs）和活性氧（ROS）的产生来调节蚊虫对病毒的感染。此外，一些肠道细菌通过产生病毒抑制因子来增加蚊虫对病毒的感染易感性。

该研究强调了共生微生物在蚊媒病毒生命周期中的重要作用，揭示了宿主肠道微生物群、皮肤微生物群和蚊虫共生微生物在调节蚊媒病毒传播和疾病严重程度中的复杂机制。这些发现为开发新的预防和治疗策略提供了理论基础。未来的研究需要进一步探索不可培养微生物在蚊媒病毒感染中的作用，以及临床患者中共生微生物组成的差异。此外，还需要深入研究共生微生物与蚊媒病毒之间的相互作用，以开发基于共生微生物的干预措施，从而有效控制蚊媒病毒的传播。

资料来源: <https://doi.org/10.1146/annurev-virology-092623-101222>



2.21 中国学者发现人类疱疹病毒新的宿主限制因子

2025年3月10日, 武汉大学生命科学学院蓝柯团队在 *PNAS* 发表题为“DR5 is a restriction factor for human herpesviruses”的研究论文, 揭示了一个人类疱疹病毒新的宿主限制因子 DR5。

细胞凋亡是宿主抗病毒防御的重要机制, 能够清除被感染的细胞。细胞凋亡主要通过两种途径发生: 一种是外源性凋亡途径, 由特定的细胞表面受体(如肿瘤坏死因子受体、Fas 配体受体和死亡受体)与其配体结合触发; 另一种是内源性凋亡途径, 由 B 细胞淋巴瘤 2 (Bcl-2) 家族促凋亡蛋白引起线粒体外膜通透性增加而触发。卡波西肉瘤相关疱疹病毒 (KSHV) 编码多种抗凋亡因子(如 vBCL-2), 通过调控 p53 诱导的细胞凋亡来抑制宿主细胞的凋亡, 但其调控的凋亡途径主要属于内源性凋亡途径。然而, 外源性凋亡途径在 KSHV 感染中的作用尚未得到充分研究。

该研究发现死亡受体 DR5 能够有效抑制 KSHV 的裂解

复制。进一步研究表明，DR5 的抗病毒功能依赖于其诱导的细胞凋亡，且 DR5 的内化对其诱导的细胞凋亡和抗病毒功能至关重要。此外，研究人员发现 DR5 是一个干扰素诱导基因，并在灵长类动物的进化过程中经历了正向选择，其中 A62 位点对 DR5 的抗病毒功能至关重要，影响了 DR5 与其配体 TNF 相关凋亡诱导配体 (TRAIL) 的结合能力。相反地，KSHV 利用自身编码的 E3 连接酶 K5 通过泛素化降解 DR5，从而拮抗其抗病毒功能。有趣的是，研究还发现 DR5 对其它疱疹病毒，如单纯疱疹病毒 1 型 (HSV-1)、单纯疱疹病毒 2 型 (HSV-2) 和 EB 病毒 (EBV) 也具有广谱抗病毒活性。同时，这些病毒也进化出了相应的拮抗机制，以逃逸 DR5 介导的抗病毒作用。

总之，该研究首次证实 DR5 是人类疱疹病毒新的宿主限制因子，能够抵抗多种疱疹病毒的感染。这一发现不仅揭示了 DR5 在抗病毒免疫中的关键作用，还为研发针对疱疹病毒的新型抗病毒疗法提供了重要的线索。

资料来源：<https://doi.org/10.1073/pnas.2417372122>



2.22 中国学者在沙粒病毒小分子抑制剂研发方面取得重要进展

2025年2月26日，中国科学院武汉病毒研究所/高致病性病毒与生物安全全国重点实验室王薇团队在 *Journal of Medical Virology* 发表题为“Antiviral activity of the MEK1/2 inhibitor trametinib against lymphocytic choriomeningitis virus”的研究论文。该团队系统揭示了 MEK1/2 抑制剂曲美替尼 (Trametinib) 对淋巴细胞性脉络丛脑膜炎病毒 (LCMV) 的强效抑制作用及其多靶点作用机制。

LCMV 属于沙粒病毒科 (Arenaviridae)，哺乳类沙粒病毒属 (*Mammarenavirus*)，感染通常无明显症状，或出现轻微的非特异性症状而自愈，使 LCMV 可大面积地隐匿性传播。在免疫功能低下、器官移植、妊娠人群中会出现机会感染，对人类健康造成极大威胁。尤其是新生儿感染的死亡率大约为 35%，且其中 70% 的幼儿会表现出长期的神经系统后遗症。

研究团队使用了多种细胞系 (包括 Vero、A549、HEK 293T 和 JEG-3 细胞) 进行体外实验，并采用 LCMV Armstrong 株和 CI13 株进行感染实验。他们通过 RT-qPCR、免疫斑点测定等方法评估其抗病毒活性，通过 Time-of-Addition 实验、

病毒进入实验、膜融合实验、LCMV 最小基因组 (MG) 实验和 RNA 干扰实验等多种手段, 深入探究 Trametinib 对 LCMV 生命周期各阶段的影响及其作用机制。体内实验则采用 C57BL/6JSmoc-*Prfl*^{em1Smoc} 小鼠模型, 评估 Trametinib 对 LCMV 感染小鼠的治疗效果。

研究结果发现, Trametinib 对 LCMV Armstrong 株和 Cl13 株均表现出显著的抗病毒活性, 其半数抑制浓度 (IC₅₀) 分别为 4.402 μM 和 2.931 μM (Vero 细胞), 以及 5.182 μM 和 6.708 μM (A549 细胞)。Trametinib 的细胞毒性较低, 50% 细胞毒性浓度 (CC₅₀) 均高于 100 μM, 选择性指数 (SI) 大于 15, 表明其具有良好的安全性和抗病毒效力。

Time-of-Addition 实验表明, Trametinib 在病毒生命周期的各个阶段均表现出抑制活性, 尤其在感染后 1 小时的抑制效果最为显著。Trametinib 显著降低了感染细胞内的病毒 RNA 水平, 并减少了病毒颗粒的产生。

此外, 研究团队还发现 Trametinib 以剂量依赖性方式抑制 LCMV 的膜融合过程, 50 μM 浓度下可实现 86% 的抑制效果。此外, Trametinib 还通过抑制 LCMV 迷你基因组的活性, 阻断了病毒的基因组复制过程, 其 IC₅₀ 值为 7.780 μM。LCMV 感染可激活 ERK1/2 信号通路, 而 Trametinib 通过抑制 MEK1/2 的活性, 阻断了 ERK1/2 的磷酸化, 从而抑制了

LCMV 的感染。RNA 干扰实验则进一步证实了 MEK1/2 在 LCMV 感染中的关键作用，敲低 MEK1/2 可显著减少 LCMV 的复制。

在 C57BL/6JSmoc-*Prfl*^{em1Smoc} 小鼠模型中，Trametinib 治疗显著提高了感染小鼠的存活率，减少了脾脏和肝脏中的病毒载量，并减轻了病理损伤。治疗组小鼠的病毒 mRNA 水平和病毒滴度均显著低于对照组，且组织病理学检查显示，Trametinib 治疗可显著减轻 LCMV 感染引起的炎症细胞浸润和细胞水肿等病理变化。

总的来说，Trametinib 作为一种 MEK1/2 抑制剂，对 LCMV 感染表现出显著的抗病毒活性。其作用机制涉及对 LCMV 生命周期多个阶段的干扰，包括膜融合和基因组复制以及对宿主细胞 MEK/ERK 信号通路的阻断。体外和体内实验结果均表明，Trametinib 能够有效降低病毒载量并减轻病理损伤，具有作为 LCMV 感染治疗药物的潜力。未来的研究将进一步探索 Trametinib 的抗病毒机制，并评估其与其他药物联合使用的可能性，以期为 LCMV 感染的临床治疗提供更有效的策略。

资料来源：<https://doi.org/10.1002/jmv.70267>



2.23 中国学者研发鼻内 circRNA 疫苗带来肺癌治疗新突破

2025 年 3 月 24 日，清华大学/昌平实验室林欣团队在 *Signal Transduction and Targeted Therapy* 发表题为“*Intranasal prime-boost RNA vaccination elicits potent T cell response for lung cancer therapy*”的研究论文。该研究开发了全球首个鼻内给药的 circRNA 癌症疫苗，在肺癌小鼠实验中，该疫苗诱导了强大的抗肿瘤 T 细胞反应，精准清除肺部肿瘤，同时减轻了通常与静脉注射 mRNA 疫苗相关的全身不良反应。此外，可以调节 CAR-T 细胞反应，以增强对表达特定肿瘤相关抗原的肿瘤细胞的治疗效果。

研究团队开发的这种全球首个鼻内给药的 RNA 癌症疫苗，利用脂质纳米颗粒 (LNPs) 包裹环状 RNA (circRNA)，能够高效地在肺组织中表达蛋白质。研究发现，与线性 RNA 疫苗相比，circRNA 疫苗在 4°C 和 37°C 的条件下均表现出更高的蛋白质表达水平，这表明 circRNA 疫苗具有更好的热稳定性和更广泛的适用性。

在多种肺癌模型中，鼻内 circRNA 疫苗展现出了强大的抗肿瘤能力。在表达 OVA 抗原的 B16 肺癌转移模型中，无论是鼻内、静脉还是肌肉注射给药，都能有效抑制肿瘤生长，但鼻内和静脉注射组的肺组织中转移灶所占比例更低。更重

要的是，鼻内疫苗的全身不良反应明显更少。鼻内组的血清 IFN- α 和其他细胞因子水平显著低于静脉和肌肉注射组，血常规检测也显示鼻内组血液和免疫细胞的减少程度更低。

研究进一步揭示了鼻内 **circRNA** 疫苗抗肿瘤效率的机制。原来，这种疫苗的抗肿瘤效果依赖于肿瘤抗原和 I 型常规树突状细胞 (cDC1)。cDC1 在激活 T 细胞方面发挥着关键作用，而肺泡巨噬细胞 (AMs) 则在增强肺组织中抗原特异性 T 细胞反应方面扮演了重要角色。实验表明，cDC1 的缺失会降低 T 细胞增殖，而 CD11c⁺ 细胞的缺失则会完全阻断疫苗诱导的 T 细胞增殖。LNPs 主要被 AMs 吞噬，将分离的 AMs 和 cDC1s 与 OT-1 细胞共培养可增强 IFN- γ 的产生。此外，鼻内疫苗可以直接在肺组织中增强 T 细胞反应，而抗原特异性 T 细胞的初始启动则发生在肺组织外，依赖于引流淋巴结。这种局部增强的免疫反应机制，使得鼻内 **circRNA** 疫苗能够在不引发全身性炎症的情况下，有效地激活肺部的免疫系统，对抗肺癌细胞。

鼻内 **circRNA** 疫苗不仅自身具有强大的抗肿瘤能力，还能与过继细胞疗法 (ACT) 等其他治疗方法强强联合，发挥更大的治疗效果。实验中，鼻内 **circRNA** 疫苗与 ACT 联合使用时，能够显著抑制肿瘤生长并延长生存期。它不仅扩大了内源性和过继转移的抗原特异性 T 细胞群体，还能诱导抗

原扩散，使接种疫苗小鼠的脾细胞能够靶向失去抗原的肿瘤细胞。该研发团队还开发了一种疫苗响应性 CAR-T 细胞策略，该策略与鼻内疫苗联合使用可显著抑制肿瘤生长并延长生存期。这种联合疗法不仅提高了 CAR-T 细胞在肺部的持久性，还通过疫苗的免疫增强作用，进一步提升了 CAR-T 细胞的抗肿瘤能力。

资料来源：<https://doi.org/10.1038/s41392-025-02191-1>



2.24 优化狂犬病 mRNA 疫苗可实现 100% 完全保护

2025 年 3 月 2 日，吉林大学陈妍/张勇团队在 *Npj Vaccines* 发表题为“Optimizing rabies mRNA vaccine efficacy via RABV-G structural domain screening and heterologous prime-boost immunization”的研究论文。该研究通过筛选 RABV-G 结构域和异源免疫策略，发现全长 RABV-G mRNA 疫苗（尤其是“IRV 初免+RABV-Full 加强”方案）可诱导强效中和抗体与细胞免疫，提供 100% 抗狂犬病毒保护，其免疫激活广度优于传统灭活疫苗。

研究团队首先探索了 RABV-G 结构域对疫苗效果的影

响。通过构建编码 RABV-G 不同结构域的 mRNA 疫苗（全长 RABV-Full、胞外域+跨膜域 RABV-TE、仅胞外域 RABV-E 及 R333Q 突变体 RABV-R333Q），系统评估了结构域对抗原表达、免疫应答及保护效率的影响。RABV-Full 和 RABV-R333Q 效果最佳，不仅可以诱导高水平中和抗体（VNTs）和细胞免疫反应（ $\text{IFN-}\gamma^+$ T 细胞）。而且小鼠攻毒实验显示 100% 生存率，提供完全保护。

研究团队进一步探索了异源初免-加强免疫策略的优势。mRNA 疫苗作为加强针（IRV 初免+RABV-Full 加强）免疫策略：以灭活疫苗（IRV）作为初免，可快速诱导高水平早期中和抗体（2 周内显著高于 mRNA 疫苗），解决 mRNA 疫苗初期免疫应答较慢的短板；随后以编码全长 RABV-G 的 mRNA 疫苗（RABV-Full）作为加强针，显著提升长效中和抗体水平（25 周后仍维持高滴度）。攻毒实验显示保护率达 100%，优于同源免疫方案（如 mRNA 初免+灭活加强仅 90% 保护率）。

该研究通过系统筛选 RABV-G 结构域，首次明确全长蛋白的完整性是 mRNA 疫苗高效诱导中和抗体和细胞免疫的关键，为精准抗原设计提供了理论依据；提出“灭活疫苗初免+mRNA 加强”异源策略，成功整合灭活疫苗早期应答快与 mRNA 长效保护的双重优势，显著优化了临床接种效率。未来需进一步验证 R333Q 突变在人体中的增效机制，并探索截

短疫苗在犬、猪等动物模型的适用性，为开发广谱、低成本的下一代狂犬病疫苗奠定基础，推动 mRNA 技术从基础研究向临床转化迈出关键一步。

资料来源：<https://doi.org/10.1038/s41541-025-01098-w>



2.25 美国学者发现高致病性禽流感病毒正在逃避人类免疫防御

2025 年 3 月 17 日，北卡罗来纳大学夏洛特分校 Daniel Janies 团队在 *eBioMedicine* 发表题为“Large-scale computational modelling of H5 influenza variants against HA1-neutralising antibodies”的研究论文，揭示了禽流感对全球农业利益的持续威胁以及对人类健康的日益增长的威胁。研究团队发现，与早期 H5N1 病毒株相比，近期的 H5N1 病毒株与人类抗体的亲和力总体上有所下降。这意味着当前和未来的 H5N1 病毒株对人类健康的威胁更大，包括在人类中传播的可能性增加。

研究人员通过全面分析病毒在宿主间的快速转移和近期突变，发现 H5N1 病毒从鸟类向哺乳动物的持续传播，以及随着时间推移在哺乳动物中采样到的具有免疫逃逸能力的

HA（血凝素）病毒株的增加，表明抗原漂移是引发动物源性风险的源头。研究团队对 1804 个病毒蛋白与宿主抗体进行比较分析。实验包括将当前的血凝素 1 域病毒蛋白在物理模型中与 1996 年至 2018 年从感染宿主和疫苗接种者身上获得的中和抗体进行计算结合。利用高性能计算建模，CIPHER 的研究人员记录了随着时间推移，从接种过疫苗或感染过病毒的宿主身上收集的多种现有抗体对 H5 病毒株的结合亲和力呈减弱趋势。

研究结果表明，病毒有可能在未来不久从流行状态转变为大流行状态。对人类健康而言，能够感染禽类和哺乳动物家畜并传播给人类的高致病性 H5 流感毒株存在迫在眉睫的危险。由于病毒在地理和物种上的广泛传播，禽流感已经可以被视为野生和家养动物中的大流行病。同样，H5N1 病毒从野生鸟类传播到鸡、奶牛和农场工人也说明了跨物种感染的机会主义。当前，计算建模结果也特别指出，抗体性能恶化的趋势以及已经存在的动物大流行是最终引发人类大流行的一个令人担忧的原因。

资料来源：<https://doi.org/10.1016/j.ebiom.2025.105632>



2.26 中国学者呼吁全球监测 H5N1 流感病毒 2.3.4.4b 分支和探索多靶点抗病毒策略

2025 年 3 月 13 日，上海市重大传染病和生物安全研究院王茜/姜世勃/陆路团队在 *Current Research in Microbial Sciences* 发表题为“Genomic signatures and host adaptation of H5N1 clade 2.3.4.4b: a call for global surveillance and multi-target antiviral strategies”的研究论文。他们深入探讨了 H5N1 流感病毒 2.3.4.4b 分支的基因组特征、宿主适应性及其对公共卫生的潜在影响，并呼吁全球加强监测及开发多靶点抗病毒策略。

研究人员从 GISAID 流感数据库中收集了北美地区 H5N1 2.3.4.4b 分支不同宿主（包括人类、哺乳动物和禽类）的蛋白序列，进行了序列比对、系统发育分析和蛋白结构建模分析。通过最大似然法构建了 HA（血凝素）和 NA（神经氨酸酶）蛋白的系统发育树，并分析了两种基因型在受体结合位点和抗病毒药物靶点上的突变情况。

研究结果发现，B3.13 基因型与 D1.1 基因型在进化树上形成了不同的簇，表明它们可能具有不同的重配起源和宿主适应性。B3.13 基因型主要与奶牛感染相关，且在美国多个州的人类样本中广泛检测到。相比之下，D1.1 基因型主要与

禽类感染相关，但在人类病例中也有所发现。两种基因型在 HA 和 NA 序列上均表现出一定的差异，B3.13 基因型在 HA 和 NA 上的某些突变频率较高，可能与其在哺乳动物中的适应性有关。

HA 蛋白的受体结合位点 (RBS) 和裂解位点是决定病毒宿主适应性和致病性的关键区域。研究发现，B3.13 基因型的 HA 蛋白在 RBS 区域存在一些适应人类受体的突变，如 HA-137A 和 HA-160A，但其对人类受体的结合能力相对较弱，仍主要依赖于禽类受体。D1.1 基因型则主要保留了禽类适应性，其在人类病例中的感染可能与宿主组织中特定受体的分布有关。此外，B3.13 基因型在 HA 裂解位点的突变频率较高，这可能影响其在哺乳动物中的致病性。

除了 HA 和 NA 蛋白外，其他流感病毒蛋白中的氨基酸位点也会影响病毒的宿主适应性。研究团队分析了 PB2、PB1、PA、NP、M1、M2、NS1 和 NS2 等蛋白的突变情况，发现 B3.13 基因型具有独特的适应哺乳动物细胞的突变，如 PB2-M631L 和 PA-K497R，而 D1.1 基因型则表现出一些适应禽类的突变。这些差异进一步说明了两种基因型在宿主适应性上的不同。

研究团队还关注了 H5N1 2.3.4.4b 分支对临床常用抗病毒药物的耐药性突变情况。B3.13 基因型中发现了 NA-N70S

突变，该突变可能导致对扎那米韦的耐药性增加。此外，NA-S247N 突变在两种基因型中均有发现，可能降低对奥司他韦的亲和力。PA-I38M 突变在 B3.13 基因型和人类感染的 H5N1 2.3.4.4b 病毒中均有出现，可能降低对巴洛沙韦的敏感性。这些耐药性突变的出现提醒我们需谨慎使用抗病毒药物，并开发多靶点抗病毒策略以应对潜在的耐药株重配风险。

该研究通过分析 H5N1 2.3.4.4b 分支 B3.13 和 D1.1 两种基因型的基因组特征，揭示了它们在宿主适应性和致病性上的差异。B3.13 基因型表现出一定的哺乳动物适应性，而 D1.1 基因型则主要与禽类感染相关。尽管目前尚未观察到 H5N1 在人类之间的传播，但两种基因型的广泛宿主范围和潜在的耐药性突变仍需引起警惕。研究建议加强动物中流感病毒的监测，特别是那些可能作为中间宿主的动物（如家猫和猪），以防止病毒的跨物种传播和重配。此外，鉴于耐药性突变的出现，开发多靶点抗病毒策略对于控制 H5N1 疫情的传播至关重要。

资料来源：<https://doi.org/10.1016/j.crmicr.2025.100377>



2.27 美国学者揭示人畜共患病毒出现、进化和流行的免疫学驱动因素

2025年3月31日，美国斯克利浦斯研究所 Kristian G. Andersen 团队在 *Immunity* 发表题为“Immunological drivers of zoonotic virus emergence, evolution, and endemicity”的观点文章，探讨了人畜共患病毒出现、进化和地方性流行的免疫学驱动因素。

人畜共患病毒溢出，即病原体从脊椎动物传播到人类，在近几十年变得愈发频繁。这是由城市化、森林砍伐、全球化和气候变化等多种因素驱动的。这些变化增加了人与野生动物的接触，为病毒传播提供了便利。例如，人类活动向野生动物栖息地的扩张，为人畜共患病毒的传播创造了更多机会。一旦人畜共患病毒传播到人类中，其进化就会受到病毒特性和宿主免疫的共同影响。RNA 病毒通过高突变率产生基因组多样性。虽然大多数突变是有害的，但有些突变可以赋予病毒优势，比如增强传播能力或实现免疫逃逸，这在慢性感染的情况下尤为明显。

随着病毒在人群中传播，感染或疫苗接种引发的免疫反应会推动病毒的进化。中和抗体，尤其是那些针对病毒表面蛋白受体结合域的中和抗体，在免疫选择中起着关键作用。

抗原漂移，即病毒蛋白积累改变抗原性的突变，是病毒逃避免疫识别的常见机制。例如，在流感病毒和 SARS-CoV-2 中，受体结合位点附近的突变可使病毒对毒株特异性抗体的中和作用产生抗性。然而，免疫逃逸受到权衡取舍的限制，比如受体结合亲和力降低。在某些情况下，表达共显性表位的病毒，如麻疹病毒，可以在不完全依赖抗原逃逸的情况下维持传播和流行。

人群免疫在病毒从出现到流行的转变过程中对病毒进化有着显著影响。首次接触病毒会产生免疫“印记”，影响未来的免疫反应。当再次接触病毒时，免疫系统会根据初始病毒与后续病毒变体之间的抗原相似性，激活记忆 B 细胞的回忆反应和新的 B 细胞从头反应。抗原相似性高时会引发更强的回忆反应，就像在流感中看到的那样。然而，随着抗原距离的增加，回忆反应减弱，从头反应更易发生。这种被称为“原始抗原原罪”的现象，给针对快速进化病毒的疫苗研发带来了挑战。此外，免疫减弱的动态变化和抗体库的亲和力成熟，进一步使免疫格局变得复杂。

为应对人畜共患病毒的威胁，需要采取多方面的措施。大规模的病毒监测工作，包括对病原体进行基因组测序，有助于预测抗原变异性和交叉反应性免疫。将这些数据与机器学习相结合，可以预测病毒在人类中的毒力。疫苗接种是一

项至关重要的干预措施，但传统的疫苗设计难以跟上病毒进化的步伐。未来的免疫策略应整合病毒进化和免疫动态的知识。

总之，了解人畜共患病毒出现、进化和流行的免疫学驱动因素，对于制定有效的策略来对抗新兴传染病至关重要。在这些领域持续开展研究，同时改进监测和疫苗设计，对于在持续的生态变化面前保护全球健康至关重要。

资料来源：<https://doi.org/10.1016/j.immuni.2025.03.014>



2.28 中国学者发表人兽共患戊型肝炎病毒分子致病机制的重要进展

2025年3月12日，浙江大学生命科学研究院徐平龙团队联合华南农业大学兽医学院/动物疫病防控全国重点实验室黄耀伟团队以及浙江大学医学院附属第一医院梁廷波团队在 *PNAS* 发表题为“Proteasomal processing of the viral replicase ORF1 facilitates HEV-induced liver fibrosis”的研究论文。该研究发现，病毒多结构域复制酶（ORF1）经历独特的泛素-蛋白酶体加工过程，形成 HEV 衍生 SMAD 激活剂（HDSA），这是一种缺乏推定解旋酶和 RNA 聚合酶结构域

的病毒多肽。

研究团队首次揭示了 HEV 的多功能域复制酶 ORF1 通过独特的泛素-蛋白酶体加工过程，生成一种新型病毒蛋白，即 HEV 衍生的 SMAD 激活因子 (HDSA)。HDSA 缺少 Hel 和 RdRp 结构域，但能够进入细胞核与肝细胞中的 SMAD3 形成紧密复合物，显著增强纤维化 TGF- β /SMAD 信号通路，从而促进肝纤维化的发生。源自基因 3 型或 4 型 HEV ORF1 的 HDSA，而非基因 1 型，才具备这一特征，这与临床上尚未发现由基因 1 型 HEV 引起肝纤维化的报道一致。研究还发现，通过突变 ORF1 中蛋白酶体加工的关键残基 (P989C、A990C 和 A991C，简称 PAA-3C)，阻遏 HDSA 的产生，可以有效预防 HEV 感染诱导的肝纤维化。以上发现也在 HEV 的沙鼠感染模型得到验证。

这项研究不仅首次在体内和体外鉴定了由宿主蛋白酶体加工 HEV ORF1 衍生的病毒蛋白 HDSA，为正链 RNA 病毒多聚蛋白的后加工提供了一种独立于病毒蛋白酶处理的新机制模式，同时阐明了其在肝纤维化中的关键作用，为理解 HEV 慢性感染导致肝纤维化的分子机制提供了全新视角。

资料来源：<https://doi.org/10.1073/pnas.2419946122>



2.29 中国学者在流感病毒 RNA 表观修饰研究中取得新进展

2025 年 3 月 12 日, 中国农业科学院兰州兽医研究所朱启运/徐帅团队在 *PNAS* 发表题为“*N6-methyladenosine of vRNA facilitates influenza A virus replication by promoting the interaction of vRNA with polymerase proteins*”的研究论文。该研究揭示了流感病毒利用宿主的 m^6A 修饰直接促进病毒聚合酶活性的重要作用, 为靶向病毒 RNA 表观修饰研发流感防治新技术提供了基础依据。

RNA 的 m^6A 修饰最初于上世纪 70 年代发现。在同一时期, 就有研究发现流感病毒基因组 RNA 同样含有 m^6A 修饰, 但其对病毒 RNA 的功能数十年来鲜有报道。该研究发现, 流感病毒之所以能快速在宿主体内复制扩散, 与其基因组 RNA 上的一个“小动作”密切相关。

研究人员选择禽流感病毒 (SC15) 作为代表性毒株, 通过 m^6A -RNA 免疫共沉淀 (meRIP) 实验发现, 病毒八个片段的 RNA 上均含有 m^6A 修饰。此外, 不管是人流感病毒还是禽流感病毒, 其病毒 RNA 均含有 m^6A 修饰。研究发现, 甲基转移酶 METTL3/14 可显著促进流感病毒 vRNA、cRNA 和 mRNA 的表达以及病毒在细胞中的复制能力。双荧光素酶报告基因实验结果表明, 敲低 METTL3/14 的表达可降低病毒

聚合酶活性，过表达 METTL3/14 则以剂量依赖的方式增强病毒聚合酶活性。

RNA 甲基化免疫共沉淀测序 (meRIP-seq) 鉴定发现，流感病毒正链和负链 RNA 中均有 m⁶A 修饰。为了明确 m⁶A 修饰在 IAV 复制中的作用，研究人员在不改变编码氨基酸的情况下突变 m⁶A 修饰的基序，并通过反向遗传学拯救缺乏 m⁶A 修饰的重组突变病毒 (rSC15-NPv-mut)。研究显示突变毒株的复制能力显著低于野生型毒株。进一步体内实验表明，m⁶A 修饰缺失可显著降低小鼠肺脏、鼻夹和脑中的病毒载量，缓解组织病理损伤，降低病毒对小鼠的致病性。

通过深入解析，研究人员发现 m⁶A 缺失可减弱病毒 RNA 与流感病毒核糖核蛋白复合体 (vRNP) 蛋白之间的相互作用，进而抑制病毒聚合酶的活性以及病毒基因组 RNA 的转录和复制。这说明，m⁶A 修饰可促进流感病毒 RNA 的复制及转录。

最后，研究人员发现在正常细胞中，m⁶A 缺失导致突变病毒复制能力显著低于野生型病毒。但在 METTL3 基因缺失的细胞中，野生型和突变病毒的复制能力、病毒 RNA 表达水平以及病毒 RNA 和聚合酶蛋白的相互作用均显著降低。不过 m⁶A 结合蛋白的表达水平则不影响流感病毒 RNA 和聚合酶蛋白的相互作用。这表明，m⁶A 修饰对流感病毒复制和

聚合酶活性的影响依赖于 m⁶A 甲基转移酶,而不依赖于 m⁶A 结合蛋白。

该研究揭示了流感病毒利用宿主 m⁶A 修饰直接促进自身基因组复制的重要调控机制,阐明了宿主表观修饰对流感病毒复制能力和致病性的关键作用,为病毒的 RNA 修饰研究提供了范例,也为流感减毒疫苗设计和流感防治新技术研发提供了理论依据。

资料来源: <https://doi.org/10.1073/pnas.2411554122>



2.30 美国学者首次建立非洲猪瘟病毒感染性克隆平台

2025年3月26日,美国克雷格·文特尔研究所 Sanjay Vashee 团队在 *Science Advances* 发表题为“A synthetic genomics-based African swine fever virus engineering platform”的研究论文。他们利用合成基因组学方法,借助一种由 CRISPR-Cas9 抑制的自辅助病毒,开发出一种针对非洲猪瘟病毒的反向遗传学系统,以便从合成基因组中重建有活性的重组非洲猪瘟病毒,从而快速产生各种非洲猪瘟病毒的组合

突变体。该方法将极大地促进针对非洲猪瘟的治疗方法、亚单位疫苗和减毒活疫苗的开发。

研究团队基于之前的研究提出了一个假设：一种其复制能被某种机制（如宿主细胞中的 Cas9 切割）有效抑制的非洲猪瘟病毒株，应该可以作为一种自辅助病毒，用于包装或启动对该抑制机制具有抗性的非洲猪瘟病毒株的病毒粒子 DNA，从而实现病毒的重建。因此，为了验证这一假设，研究团队选择了两株重组非洲猪瘟病毒株，即 ASFV-Armenia Δ 285L::GFPhuCD4 和 ASFV-NHV Δ TK::GFP，这两株病毒都表达绿色荧光蛋白（GFP），并且会因 p30 基因被 Cas9 切割而受到抑制，将它们作为自辅助病毒，同时选择 Δ CD2v::DsRed 作为用于病毒重建的供体基因组。在将 Δ CD2v::DsRed 基因组转染到正常的 WSL 细胞中，随后用 ASFV-Armenia Δ 285L::GFPhuCD4 或 ASFV-NHV Δ TK::GFP 感染，观察到的主要是发绿色荧光的病灶，只有少数发红色荧光或双荧光的病灶。

研究团队使用空斑大小和在 WSL 细胞上的生长动力学测定对重建的 Δ CD2v::DsRed (D)进行了表征。正如预期的那样，它表现出与亲本 Δ CD2v::DsRed (V)相似的空斑大小。此外， Δ CD2v::DsRed (D)的复制动力学与亲本 Δ CD2v::DsRed (V)几乎相同。这些结果验证了研究假设，即自辅助病毒可用

于从转染的非感染性基因组中重建病毒。在成功开发出用于病毒重建的自辅助病毒启动方法后，研究人员随后建立了一个合成基因组学的基因组组装过程来组装非洲猪瘟病毒基因组。研究团队通过酵母中的转化相关重组（TAR）技术，从 12 个重叠的野生型或修饰片段中组装出了全长的非洲猪瘟病毒 Kenya-IX-1033 合成基因组。

为了完善非洲猪瘟病毒的反向遗传学系统，研究团队试图使用自辅助病毒从组装好的合成非洲猪瘟病毒基因组中重建活病毒。鉴于之前使用红色荧光的非洲猪瘟病毒 CD2v 突变体基因组进行了相关验证，他们组装了一个类似的全长合成基因组，其中整个 CD2v 基因被 mCherry 替换。为了克服人工基因组末端带来的问题，他们又尝试使用同源的 Kenya-IX-1033 病毒本身作为辅助病毒，从合成组装的基因组中重建病毒，这将允许通过同源重组修复有缺陷的人工末端。

总之，该研究报告了一种由创新的自辅助病毒方法介导的非洲猪瘟病毒合成基因组学反向遗传学系统的开发。非洲猪瘟病毒反向遗传学系统被用于生成组合式多基因缺失的 IX 型基因型毒株，以及病毒基因产物与荧光蛋白融合的有活性毒株，以促进疫苗的开发，或更好地理解非洲猪瘟病毒的生物学特性和致病机制。

资料来源：<https://doi.org/10.1126/sciadv.adu7670>



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