



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



# 国家传染病 医学中心 信息快报

NATIONAL MEDICAL  
CENTER FOR  
INFECTIOUS  
DISEASES  
INFORMATION  
EXPRESS

2025年 2 月版



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

国家传染病医学中心  
复旦大学附属华山医院

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

INFORMATION  
EXPRESS



# 目 录

1 要闻速递.....	1
1.1 国家疾控局发布 2025 年 1 月全国法定传染病疫情概况.....	1
1.2 国家疾控局关于征集 2025 年度疾病预防控制标准立项建议的通知....	2
1.3 中疾控发布 1 月《全国新型冠状病毒感染疫情情况》.....	3
1.4 中共中央、国务院印发《国家突发事件总体应急预案》.....	6
1.5 全国春季重点传染病防治工作电视电话会议召开.....	7
1.6 香港医院疑现大肠杆菌感染群组，一人粪便样本呈阳性.....	8
1.7 美国得克萨斯州暴发麻疹疫情，已出现死亡病例.....	8
1.8 美国发现新型病毒，目前无证据显示该病毒感染人类.....	10
1.9 印度暴发罕见神经系统疾病，疑已致 5 人死亡.....	11
1.10 沙特承诺每年投入 5 亿美元助力全球根除脊髓灰质炎行动.....	11
1.11 WHO 发布 2025-2026 年北半球季节性流感疫苗推荐组分.....	12
1.12 乌干达启动针对埃博拉病毒的疫苗试验.....	13
1.13 美国 FDA 批准基孔肯雅热疫苗.....	14
1.14 首款 HPV 治疗性疫苗上市申请获 FDA 受理.....	14
1.15 首款国产重组带状疱疹疫苗上市申请获受理.....	15
1.16 国内首个自主创新鼻喷流感减毒活疫苗临床试验 IND 申请获正式受理.....	17
1.17 组分百白破-Hib 四联疫苗临床试验申请获受理.....	18
1.18 《全球念珠菌病诊断与治疗指南》发布.....	19
1.19 《母婴呼吸道合胞病毒感染预防指南（2025 年版）》发布.....	21
1.20 国家传染病医学中心&TB-union 结核病学术交流会顺利举办.....	21
2 文献速递.....	23
2.1 Cell 研究揭示两种 MERS 相关冠状病毒使用独特的方式结合 ACE2.....	23
2.2 Cell 研究解析 HKU5 冠状病毒 ACE2 受体进化.....	25
2.3 Cell 研究发现利用人类 ACE2 感染入侵的新型蝙蝠冠状病毒.....	27
2.4 Cell 研究揭开乙肝病毒感染人类的关键“开关”.....	29
2.5 Cell 研究揭示人类基因组中潜伏病毒的调控机制，为肾癌免疫治疗提供新方向.....	32
2.6 AI 辅助诊断免疫疾病：利用 B 细胞和 T 细胞受体序列的机器学习应用	

.....	34
2.7 Nature 研究探讨 AI 在传染性疾病研究的应用 .....	36
2.8 Nature 研究对比 SARS-CoV-2 自然免疫在 Omicron 前后对再感染的保护效果 .....	39
2.9 NJEM 研究开展非洲成人小剂量黄热病疫苗接种试验 .....	41
2.10 中国学者设计新冠重组蛋白疫苗抗 JN.1 和 XBB .....	43
2.11 澳大利亚学者阐述 TCR 对流感病毒变体交叉反应的分子机制 .....	45
2.12 美国学者揭示早期流感病毒暴露对 50 年后疫苗接种 B 细胞反应的影响 .....	48
2.13 法国学者解析猴痘病毒对 F13 抑制剂 Tecovirimat 耐药机制 .....	50
2.14 国外学者合作揭示 2024 年非洲猴痘疫情流行病学特征 .....	51
2.15 中国学者在猴痘亚单位疫苗方向取得新进展 .....	53
2.16 国内外学者合作提出广谱抗病毒药物研发新策略 .....	56
2.17 美国学者发现新型 AAV 病毒 Ark313 实现体内 T 细胞改造 .....	57
2.18 美国学者通过病毒感染后肺再生细胞图谱揭示持续损伤相关的细胞状态 .....	60
2.19 国内外学者合作发现全新细菌抗噬菌体免疫信号通路 .....	63
2.20 中国学者对比分析未受过免疫系统训练与受过训练的机体应对新抗原感染的反应 .....	65
2.21 美国学者发现西尼罗河病毒负链 RNA 可激活先天免疫反应 .....	67
2.22 美国学者发现病毒感染期间 RIPK3 促进神经元存活 .....	71
2.23 中国学者揭示 H5Ny 禽流感病毒的全球扩散，对公共卫生构成严重威胁 .....	73
2.24 美国学者综述疫苗佐剂的作用机制 .....	75

## 1 要闻速递

### 1.1 国家疾控局发布 2025 年 1 月全国法定传染病疫情概况

2025 年 2 月 14 日，国家疾病预防控制局发布 1 月全国法定传染病疫情概况。2025 年 1 月 1 日至 1 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 3382111 例，死亡 1701 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 325937 例，死亡 1691 人。传染性非典型肺炎、脊髓灰质炎、人感染高致病性禽流感、白喉、新生儿破伤风、血吸虫病和人感染 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 93.5%。同期，丙类传染病共报告发病 3056174 例，死亡 10 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 99.8%。

资料来源：

[https://www.ndcpa.gov.cn/jbkzzx/yqxxxw/common/content/content\\_1890360309093879808.html](https://www.ndcpa.gov.cn/jbkzzx/yqxxxw/common/content/content_1890360309093879808.html)



## 1.2 国家疾控局关于征集 2025 年度疾病预防控制标准立项建议的通知

为不断深化疾病预防控制标准工作，根据《中华人民共和国标准化法》《疾病预防控制标准管理办法》，2025 年 2 月 17 日，国家疾病预防控制局综合司现公开征集 2025 年度疾病预防控制标准立项建议。

申请范围包括：落实疾病预防控制领域、公共卫生监督领域重要法律法规、重要文件的技术要求；传染病监测、报告、预警，新发突发传染病应急处置、区域协同，医防协同、重点传染病多病同防等技术要求；重点寄生虫病控制与消除、综合防治、监测预警、联防联控等技术要求；地方病综合防治、重点地方病监测、诊断、病区划分、控制消除等技术要求；环境健康、生活饮用水及公共场所卫生问题的公共卫生监测与干预，气候变化卫生应急和风险防范、环境健康风险评估等技术要求；学校设施及环境、教具及学生用品、教育过程卫生，学生近视、肥胖、龋齿等常见病多病共防等技术要求；消毒产品的卫生质量、检验方法和消毒效果评价，消毒产品生产企业及产品监督执法、新涉水产品判定等技术要求；疾病预防控制领域有关数据安全、信息共享、技术服务、信息化设备等的技术要求；儿童溺水、老年人跌倒等公共卫

生领域重点非故意伤害类型监测、干预和评价等技术要求；疾病预防控制领域、公共卫生监督领域、公共卫生应急处置领域其他需要统一的技术要求。

资料来源：

[https://www.ndcpa.gov.cn/jbkzzx/c100014/common/content/content\\_1892467185321152512.html](https://www.ndcpa.gov.cn/jbkzzx/c100014/common/content/content_1892467185321152512.html)

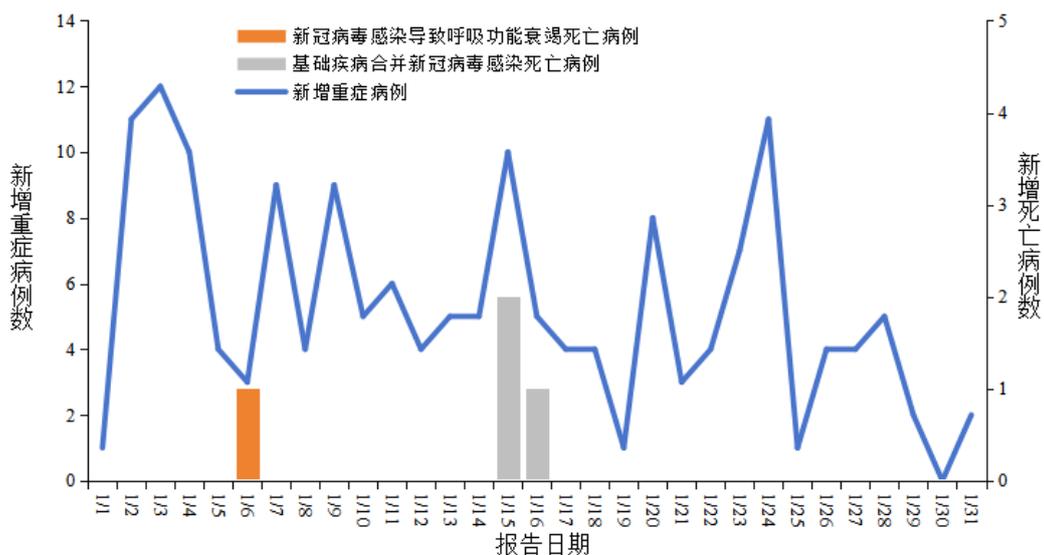


### 1.3 中疾控发布 1 月《全国新型冠状病毒感染疫情情况》

2025 年 2 月 13 日，中国疾病预防控制中心发布 1 月《全国新型冠状病毒感染疫情情况》。

#### 一、全国新冠病毒感染重症和死亡病例报告情况

2025 年 1 月 1 日-1 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 33218 例，其中重症病例 163 例、死亡病例 4 例（其中新冠病毒感染导致呼吸功能衰竭死亡病例 1 例、基础疾病合并新冠病毒感染死亡病例 3 例），疫情总体呈波动下降趋势。



全国新冠病毒感染新增重症和死亡病例报告情况

## 二、全国发热门诊（诊室）诊疗情况

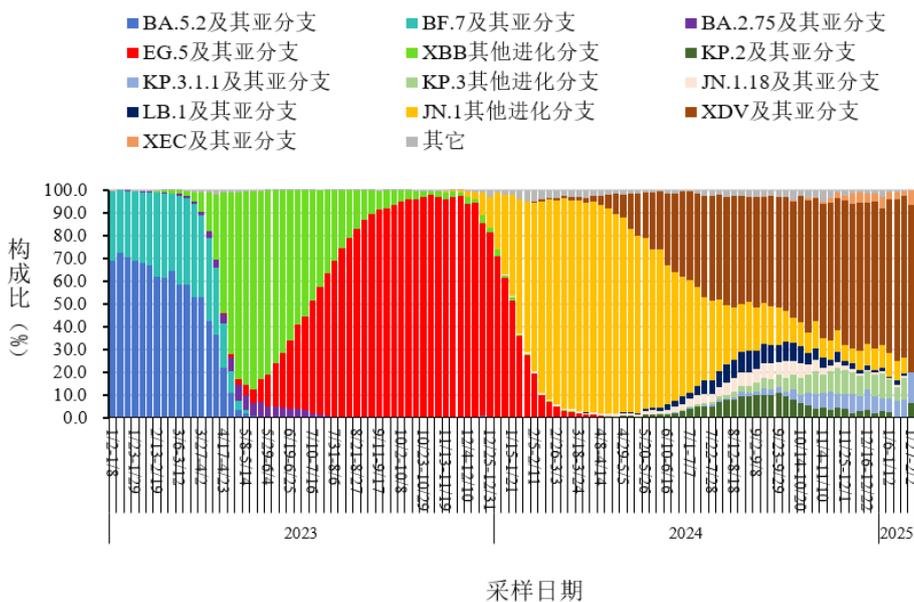
2025年1月1日-1月31日，全国31个省（自治区、直辖市）及新疆生产建设兵团发热门诊（诊室）诊疗量总体呈波动下降趋势。1月1日至1月5日在11.7万至13.8万（本月最高）之间波动，随后波动下降至1月28日的5.2万（本月最低），1月31日为6.9万。

## 三、哨点医院监测情况

2025年第1周（2024年12月30日-2025年1月5日）至第5周（1月27日-2月2日），全国哨点医院流感样病例占门（急）诊就诊人数比例在5.1%-7.3%之间，流感样病例占比分别为7.3%、6.7%、6.0%、5.1%和6.8%。2025年第1周（2024年12月30日-2025年1月5日）至第5周（1月27日-2月2日），流感样病例新冠病毒阳性率低位波动，分别为1.3%、1.2%、1.3%、1.4%和1.7%。

四、本土病例病毒变异监测情况

2025年1月1日-1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2718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系列变异株和JN.1系列变异株。根据采样日期，第1周（2024年12月30日-2025年1月5日）至第5周（1月27日-2月2日）XDV及其亚分支占比分别为60.0%、68.1%、76.5%、74.8%、78.6%，JN.1及其亚分支占比分别为31.6%、27.8%、20.8%、21.5%、14.3%。



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/202502/t20250213\\_304257.html](https://www.chinacdc.cn/jksj/xgbdyq/202502/t20250213_304257.html)



## 1.4 中共中央、国务院印发《国家突发事件总体应急预案》

2025年2月25日，中共中央、国务院印发了《国家突发事件总体应急预案》，并发出通知，要求各地区各部门结合实际认真贯彻落实。《国务院关于实施国家突发公共事件总体应急预案的决定》（国发〔2005〕11号）同时废止。

《应急预案》是组织应对突发事件的总体制度安排，由总则、组织指挥体系、运行机制、应急保障、预案管理等部分组成，适用于党中央、国务院应对特别重大突发事件工作，指导全国突发事件应对工作。《应急预案》突出政策性、指导性和可操作性，注重把握与专项应急预案、部门应急预案的关系，主动适应防范化解安全风险新的形势要求和实践需要，重点从坚持和加强党的全面领导、健全应急指挥体制机制、坚持从源头防范化解重大风险、建立健全预警制度机制、细化应急响应流程及要求、加强基层应急工作、规范预案体系构成及衔接等方面明确了工作措施。《应急预案》还对信息发布与舆论引导、恢复与重建、调查与评估，以及人力资源、财力支持、物资保障、交通运输与通信电力保障、科技支撑等提出了要求。

资料来源：[https://www.gov.cn/zhengce/202502/content\\_7005637.htm](https://www.gov.cn/zhengce/202502/content_7005637.htm)



## 1.5 全国春季重点传染病防治工作电视电话会议召开

2025年2月21日，国家卫生健康委、国家疾控局召开全国春季重点传染病防治工作电视电话会议，通报近期全国重点传染病疫情形势和医疗服务情况，就进一步加强春季重点传染病防治工作作出部署。

会议强调，各地要充分认识春季传染病疫情形势和特点，进一步加强监测预警、重点人群常态化防控、疫苗接种、科普宣教和医疗救治等工作，全力做好流感等急性呼吸道传染病防治。要加强麻疹、百日咳等疫苗可预防传染病，以及诺如病毒感染、甲肝等肠道传染病防治，严防聚集性疫情发生。强化登革热等虫媒传染病应对准备，开展防治宣教和春季爱国卫生运动，切实降低疫情风险。配合海关等部门依法落实口岸卫生检疫，防范猴痘 Ib 亚分支、疟疾等境外流行传染病输入。要强化资源要素配置，持续提升监测预警、风险研判、流行病学调查、检验检测、应急处置、传染病救治等疾控核心能力。要抓实抓细各项防治措施落实，加强地区间疫情信息通报，确保全国疫情形势总体平稳。

资料来源：

[https://www.ndcpa.gov.cn/jbkzzx/ldhd/common/content/content\\_1893244851815940096.html](https://www.ndcpa.gov.cn/jbkzzx/ldhd/common/content/content_1893244851815940096.html)



### 1.6 香港醫院疑現大腸桿菌感染群组，一人糞便樣本呈陽性

2025年2月11日，香港政府新聞網報道稱，香港特區政府衛生署衛生防護中心正全面調查一宗懷疑由“產志賀毒素大腸桿菌”引致的感染群组個案。據悉，個案涉及3名患者，均為該醫院腫瘤科醫生，其中一名30余歲患者於2月7日离世，其餘兩人病征輕微。

初步調查顯示，3名患者分別於2月4日、6日及10日出現症狀，症狀包括發燒、腹痛及腹瀉。其中一名患者於2月4日發病，6日入住瑪嘉烈醫院接受治療，翌日离世。初步的化驗結果顯示，其中一名患者的糞便樣本對產志賀毒素大腸桿菌呈陽性反應，但死者與另外一名患者的相關樣本則呈現陰性。中心現階段初步認為此群组個案可能與產志賀毒素大腸桿菌感染有關。

資料來源：

[https://www.news.gov.hk/chi/2025/02/20250211/20250211\\_185450\\_168.html](https://www.news.gov.hk/chi/2025/02/20250211/20250211_185450_168.html)



### 1.7 美國得克薩斯州暴發麻疹疫情，已出現死亡病例

2025年2月25日，美國得克薩斯州衛生服務部報道稱，

该州南部平原地区暴发麻疹疫情。目前，自1月下旬以来已确诊124例病例，有18名患者住院治疗。在确诊病例中，有5名患者曾接种麻疹疫苗，其余119名患者未接种麻疹疫苗或疫苗接种情况不明。据报道，已有一名儿童因感染麻疹死亡，这名儿童此前未接种过麻疹疫苗，该儿童一周前确诊感染麻疹并住院接受治疗，25日晚死亡。这是此次得克萨斯州麻疹疫情出现的首例死亡病例，也是美国自2015年以来首次出现感染麻疹死亡病例。

由于麻疹具有极强传染性，预计疫情暴发地区及周边地区可能出现更多感染病例。得州卫生服务部表示，已与南部平原公共卫生区和拉伯克县公共卫生部门合作，对疫情展开调查。预防麻疹的最佳方法是接种两剂针对麻疹病毒的疫苗，即麻疹、腮腺炎、风疹三联疫苗（MMR疫苗）。

资料来源：

[1] <https://www.dshs.texas.gov/news-alerts/measles-outbreak-feb-25-2025>

[2] <https://www.cdc.gov/media/releases/2025/2025-cdc-statement-on-measles-outbreak.html>



## 1.8 美国发现新型病毒，目前无证据显示该病毒感染人类

近日，研究人员在美国亚拉巴马州发现了一种全新的病毒——坎普希尔病毒（Camp Hill virus），引发了全球卫生专家的关注。该病毒属于亨尼帕病毒属（Henipavirus），有较高的致死率。

据报道，坎普希尔病毒是在一种名叫鼯鼯的小型哺乳动物体内发现的，这些鼯鼯于 2021 年被捕获，动物被解剖并冷冻器官以备日后分析，正是在这些分析中发现了这种病毒。2 月 21 日，北京佑安医院感染综合科主任医师李侗曾介绍，从公开信息看，这种病毒属于亨尼帕病毒属，这一病毒家族通常感染蝙蝠，但也可能跨物种传播到其他哺乳动物。亨尼帕病毒在人类中可引发严重的呼吸道疾病，并导致脑部炎症。不过目前没有证据表明该病毒已经感染了人类，根据研究人员的说法，这种病毒感染风险较低。

资料来源：

<https://baijiahao.baidu.com/s?id=1824730032704914265&wfr=spider&for=pc>



### 1.9 印度暴发罕见神经系统疾病，疑已致 5 人死亡

2025 年 2 月 4 日，英国广播公司（BBC）报道，自今年 1 月初以来，印度浦那已经报告有约 160 人患上一种名为格林巴利综合征（Guillain-Barré syndrome, GBS）的罕见神经系统疾病，疑似有 5 人因患上此病死亡，另有 48 名患者还在重症监护室。该疾病致死率在 3%-13% 之间。印度本轮暴发的格林巴利综合征与空肠弯曲菌有关，这是一种人畜共患病的病原菌，可以通过不洁食物传播给人。专家称，虽然全球目前绝大多数格林巴利综合征患者都是因吃了未煮熟的家禽而患病，但这种疾病仍可以通过水传播。

资料来源：<https://www.bbc.com/news/articles/c2038ggnpx7o>



### 1.10 沙特承诺每年投入 5 亿美元助力全球根除脊髓灰质炎行动

2025 年 2 月 24 日，在第四届利雅得国际人道主义论坛上，沙特阿拉伯王国重申其向全球根除脊髓灰质炎行动（GPEI）捐赠 5 亿美元的承诺，以支持每年为 3.7 亿儿童接

种脊髓灰质炎疫苗。这笔资金最初于 2024 年 4 月在利雅得的世界经济论坛特别会议上承诺。沙特的捐款旨在保护最脆弱儿童，确保未来几代人免受这种可预防疾病的影响。自 1988 年 GPEI 成立以来，脊髓灰质炎病例减少了 99% 以上。

资料来源：

<https://polioeradication.org/news/kingdom-of-saudi-arabia-confirms-us-500-million-commitment-to-global-polio-eradication-effort/>



### 1.11 WHO 发布 2025-2026 年北半球季节性流感疫苗推荐组分

2025 年 2 月 28 日，WHO 公布了 2025-2026 年度北半球流感疫苗推荐毒株，为新一季流感防控提供科学依据。其中三价疫苗推荐包含甲型 H1N1：A/Victoria/4897/2022 (H1N1)pdm09 类似株；甲型 H3N2：A/Croatia/10136RV/2023 (H3N2)类似株；乙型 Victoria 谱系：B/Austria/1359417/2021 (B/Victoria 谱系) 类似株。四价疫苗除包含前述三者外，还包括乙型 Yamagata 谱系：B/Phuket/3073/2013 (B/Yamagata 谱系) 类似株。与上一流感季节相比，仅甲型 H3N2 毒株变更，即由 A/Thailand/8/2022 (H3N2) 类似株变更为

A/Croatia/10136RV/2023 (H3N2)类似株。

资料来源:

<https://www.who.int/news/item/28-02-2025-recommendations-announced-for-influenza-vaccine-composition-for-the-2025-2026-northern-hemisphere-influenza-season>



### 1.12 乌干达启动针对埃博拉病毒的疫苗试验

2025年2月3日,乌干达卫生部、WHO和其他合作伙伴启动了全球首个针对苏丹型埃博拉病毒的疫苗试验。疫苗供应商国际艾滋病疫苗倡议协会进行安全性和免疫原性试验。这也是首次在疫情期间对该疫苗进行临床试验。

自1月30日确认疫情以来,麦克雷雷大学和乌干达病毒研究所的主要研究人员在WHO和其他合作伙伴的支持下,经过不懈努力,在四天内完成了试验准备工作。这是首次通过试验评估一款疫苗对苏丹病毒引起的埃博拉病毒病的临床疗效。

资料来源:

<https://www.who.int/news/item/03-02-2025-groundbreaking-ebola-vaccination-trial-launches-today-in-uganda>



### 1.13 美国 FDA 批准基孔肯雅热疫苗

2025 年 2 月 14 日，美国 FDA 批准 Vimkunya（基孔肯雅热重组疫苗）注射剂，这是获美国 FDA 批准的首个适用于 12 岁及以上人群、采用病毒样颗粒（VLP）技术的单剂量基孔肯雅热疫苗。

此次 FDA 的批准主要基于两项 III 期临床试验的结果，这两项试验共纳入了 3500 多名 12 岁及以上的健康志愿者。研究达到了主要终点，结果显示疫苗接种后 21 天内，高达 97.8% 的接种者产生了中和抗体，并且免疫反应在一周内即开始迅速形成。该疫苗耐受性良好，与疫苗相关的不良事件主要为轻度或中度。Vimkunya 是一种基于病毒样颗粒的疫苗，用于引发抗基孔肯雅病的主动免疫。该疫苗曾获得美国 FDA 的快速通道资格，以及欧洲药品管理局的 PRIME 资格。

资料来源：<https://www.fda.gov/vaccines-blood-biologics/vimkunya>



### 1.14 首款 HPV 治疗性疫苗上市申请获 FDA 受理

2025 年 2 月 25 日，Precigen 宣布，FDA 受理其 HPV 治疗性疫苗 PRGN-2012 的上市申请并授予优先审评资格，用

于治疗复发性呼吸道乳头状瘤病（RRP）成人患者，处方药使用费法案（PDUFA）日期为 2025 年 8 月 27 日。PRGN-2012 是一种用于治疗成人 RRP 的 AdenoVerse® 基因疗法。若顺利获批，其将成为首款针对 RRP 的治疗方案，也是首款 HPV 治疗性疫苗。

资料来源：

<https://investors.precigen.com/news-releases/news-release-details/fda-grants-priority-review-precigens-bla-prgn-2012-treatment>



### 1.15 首款国产重组带状疱疹疫苗上市申请获受理

2025 年 2 月 9 日，绿竹生物重组带状疱疹疫苗（CHO 细胞）的上市申请获得国家药品监督管理局（NMPA）药品审评中心（CDE）受理，为首款国产重组带状疱疹疫苗。

该疫苗于 2023 年 5 月在中国完成 LZ901 的 II 期临床试验，于 2023 年 9 月在中国启动 LZ901 的多中心、随机、双盲、安慰剂对照 III 期临床试验，在中国将 LZ901 的 III 期临床试验的受试者入组范围扩大至 40 岁及以上的成年人，并于 2024 年 1 月在江苏、山东、湖北、山西四省完成 2.6 万名 40 岁及以上健康受试者的入组。

截至目前，全球范围内获批上市的带状疱疹疫苗仅有 4 款。从技术路线来看，其中 3 款采用减毒活病毒技术，分别是美国默沙东的 Zostavax、韩国 SK Bioscience 的 SkyZoster，以及百克生物的国产疫苗感维；另外 1 款则是美国 GSK 基于重组亚单位技术研发的 Shingrix。其中，在国内上市的有 2 款，分别是百克生物的感维和 GSK 的 Shingrix。绿竹生物的 LZ901 和 Shingrix 一样，也是采用重组蛋白技术，但 LZ901 的机制与 Shingrix 不同，Shingrix 采用创新的佐剂技术，LZ901 具有创新的四聚体分子结构。

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

当前位置：信息公开 >> 受理品种信息

在受理品种目录浏览 | 在审品种目录浏览

年度：2025 药品类型：全部 申请类型：全部 查询

受理号：请输入受理号 药品名称：重组带状疱疹疫苗 企业名称：请输入企业名称

序号	受理号	药品名称	药品类型	申请类型	注册分类	企业名称	承办日期
1	CXSS2500027	重组带状疱疹疫苗 (CHO细胞)	预防用生物制品	新药	1.2	绿竹生物制药 (珠海市) 有限公司; 绿竹生物制药 (珠海市) 有限公司;	2025-02-09

共 1 条 上一页 1 下一页 10 条/页 刷新 到第 1 页 确定

资料来源：

<https://www.cde.org.cn/main/xxgk/listpage/9f9c74c73e0f8f56a8bfbc646055026d>



## 1.16 国内首个自主创新鼻喷流感减毒活疫苗临床试验 IND 申请获正式受理

2025 年 2 月 26 日，根据国家药品监督管理局药品审评中心官网（CDE）的公示，迪福润丝生物的“冻干鼻喷流感减毒活疫苗”新药临床试验申请（IND）已获得正式受理（受理号：CXSL2500176），该疫苗适用于预防相关型别的流感病毒引起的流行性感冒。冻干鼻喷流感减毒活疫苗是国内首个拥有自主知识产权的新型人用鼻喷流感疫苗。该产品采用全球首创的基于 M2 基因修饰的减毒技术，减毒更彻底、对变异株的交叉保护能力更强，有望填补我国在流感疫苗减毒技术领域的空白，目前已获得多项国内外发明专利授权。

前期非临床实验结果表明，该流感疫苗经鼻内接种后，排毒时间短甚至不排毒，动物组织病毒载量低，副作用小，具有更高的安全性和稳定性。同时可诱导包括黏膜免疫、体液免疫和细胞免疫在内的多层次免疫保护，可覆盖甲、乙流不同型/亚型。

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

当前位置：信息公开 >> 受理品种信息

受理品种目录浏览 | 在审品种目录浏览

年度: 2025 | 药品类型: 全部 | 申请类型: 全部 | 查询

受理号: CXSL2500176 | 药品名称: 请输入药品名称 | 企业名称: 请输入企业名称

序号	受理号	药品名称	药品类型	申请类型	注册分类	企业名称	承办日期
1	CXSL2500176	冻干鼻喷流感减毒活疫苗	预防用生物制品	新药	1.2	迪福润丝(合肥)生物科技有限公司;浙江迪福润丝生物科技有限公司;	2025-02-26

共 1 条 | 上一页 | 1 | 下一页 | 10 条/页 | 到第 1 页 | 确定

资料来源:

<https://www.cde.org.cn/main/xxgk/listpage/9f9c74c73e0f8f56a8bfbc646055026d>



### 1.17 组分百白破-Hib 四联疫苗临床试验申请获受理

2025年2月21日,智飞生物全资子公司北京智飞绿竹自主研发的吸附无细胞百白破(组分)b型流感嗜血杆菌(结合)联合疫苗(组分百白破-Hib四联疫苗)获得国家药品监督管理局的药物临床试验申请受理通知书。组分百白破-Hib四联疫苗相比共纯化工艺,百日咳升级了百日咳抗原纯化及配制工艺,系采用三个单独纯化的百日咳有效抗原组分联合白喉、破伤风、Hib有效组分配制的质量均一的疫苗产品,

可替代免疫规划疫苗中的百白破疫苗。目前，国内暂无组分百白破-Hib 四联疫苗获批上市，市场前景广阔。

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

当前位置：信息公开 >> 受理品种信息

受理品种目录浏览 | 在审品种目录浏览

年度: 2025 | 药品类型: 全部 | 申请类型: 全部 | 查询

受理号: CXSL2500171 | 药品名称: 请输入药品名称 | 企业名称: 请输入企业名称

序号	受理号	药品名称	药品类型	申请类型	注册分类	企业名称	承办日期
1	CXSL2500171	吸附无细胞百白破 (组分) b型流感嗜血杆菌 (结合) 联合疫苗	预防用生物制品	新药	2.2	北京智飞绿竹生物制药有限公司	2025-02-21

共 1 条 | 上一页 | 1 | 下一页 | 10 条/页 | 到第 1 页 | 确定

资料来源:

<https://www.cde.org.cn/main/xxgk/listpage/9f9c74c73e0f8f56a8bfbc646055026d>



### 1.18 《全球念珠菌病诊断与治疗指南》发布

2025 年 2 月 13 日, *The Lancet Infectious Diseases* 正式发布了由欧洲医学真菌学学会 (ECMM)、国际人与动物真菌学会 (ISHAM) 及美国微生物学会 (ASM) 联合制定的首部《全球念珠菌病诊断与治疗指南》。该指南凝聚了全球 60 余个国家 200 多位感染病学、微生物学、药学等领域专家的集体智慧, 国家传染病医学中心/复旦大学附属华山医院感染

科朱利平教授参与编写，也为念珠菌病的临床诊治提供中国经验。

该指南整合了全球范围内大量临床研究证据和众多专家共识，全面构建了念珠菌病诊疗的科学框架。内容涵盖念珠菌病的流行病学特征、病原体耐药演变趋势、多维度临床表现解析、实验室诊断技术的革新、阶梯化治疗策略及分级预防体系等各方面，内容既包含浅部皮肤黏膜感染、血流感染等常见类型，也深入剖析了中枢神经系统、腹腔脏器等多部位侵袭性念珠菌病的诊治方案。针对免疫抑制患者、新生儿、老年群体、妊娠期妇女等高风险人群，指南也从早期预警指标、预防性干预到治疗剂量调整均给出循证推荐。同时，在合理应用抗真菌药物方面也提供了全面规范化细则，如药物敏感试验与耐药菌的监测、抗真菌药物的选择、药物浓度的动态监测，以及抗真菌药物的精细管理等。此外，指南也包含常见念珠菌病的最佳临床诊断路径和各种部位念珠菌感染的优化治疗方案，为快速认识和掌握念珠菌病的临床诊断与治疗提供了全方位的解决方案。

资料来源：[https://doi.org/10.1016/S1473-3099\(24\)00749-7](https://doi.org/10.1016/S1473-3099(24)00749-7)



### 1.19 《母婴呼吸道合胞病毒感染预防指南（2025年版）》发布

呼吸道合胞病毒（RSV）是造成母婴人群重大疾病负担的重要病原体，目前尚无针对此类特殊人群的 RSV 感染预防指南。基于当前最佳证据、结合医师经验和患者家属意愿，中华医学会围产医学分会制订了《母婴呼吸道合胞病毒感染预防指南（2025年版）》。本指南针对 8 个临床问题形成了 15 条推荐意见，涵盖了母婴人群预防 RSV 感染的非药物预防、药物预防和疫苗预防措施等内容，旨在全面提升此类高风险人群的 RSV 感染防控水平，减轻社会和家庭的医疗负担。

资料来源：<https://rs.yiigle.com/cmaid/1528457>



### 1.20 国家传染病医学中心&TB-union 结核病学术交流会顺利举办

2025 年 2 月，国际防痨和肺部疾病联合会（The Union）结核病科主任 Kobto Ghislain Koura 博士访问国家传染病医学中心，双方就全球结核病防控的最新进展及未来合作方向展开深入交流，旨在推动中国与国际在结核病防治领域的进

一步合作。访问期间，“国家传染病医学中心&TB-union 结核病学术交流会”顺利举办，Kobto 博士、国传中心主任张文宏教授、The Union 高级顾问林岩教授、昆山杜克大学/全球健康研究中心的教授兼联合主任徐福洁、上海市肺科医院沙巍教授以及上海市疾病预防控制中心肖筱教授等多名国内外专家学者参会。

会上，Kobto 博士介绍了 The Union 在全球结核病防控中的贡献，特别是其在“终止结核病战略”中的最新研究成果，并对中国的结核病防控工作给予高度评价。他表示，中国的经验对全球结核病防控具有重要的借鉴意义，并期待未来与中国在结核病防控技术、政策制定和科研合作方面有更多的交流与合作。张文宏教授对 Kobto 博士的来访表示诚挚欢迎，感谢 The Union 在结核病领域做出的重要贡献以及为中国结核病防控工作带来宝贵的国际经验，他强调，在抗击结核病的道路上，国际合作至关重要。此外，与会专家们还探讨了在结核病控制规划中实施潜伏感染预防性治疗的现状和展望，基于产出导向反馈系统控制平台的短程治疗方案，以及中国上海的“零结核病社区”等话题。

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



## 2 文献速递

### 2.1 Cell 研究揭示两种 MERS 相关冠状病毒使用独特的方式结合 ACE2

2025 年 2 月 7 日，武汉大学严欢团队联合华盛顿大学 David Veesler 团队、中国科学院病毒研究所邓增钦团队以及广州实验室石正丽团队在 *Cell* 发表题为“Multiple independent acquisitions of ACE2 usage in MERS-related coronaviruses”的研究论文。该研究揭示了两种感染纳氏伏翼（*Pipistrellus nathusii*，一种欧洲蝙蝠）的 MERS 相关冠状病毒（MERSr-CoV）能够利用 ACE2 作为受体，并通过冷冻电镜结构解析，揭示了其独特的结合模式，与已知的其他使用 ACE2 的冠状病毒截然不同。

研究人员通过冷冻电镜技术对两种 MERS 相关冠状病毒（MOW15-22 和 PnNL2018B）与 ACE2 受体结合的结构进行高分辨率解析，发现这两种病毒的受体结合域（RBD）通过其延伸部分与 ACE2 的肽酶结构域结合，其结合位点与已知使用 ACE2 的其他冠状病毒（如 SARS-CoV-2）的结合位点相距超过 45Å。这种独特的结合模式表明，MERS 相关冠状病毒在进化过程中独立获得了对 ACE2 受体的识别能力。

此外，研究团队还揭示了 ACE2 的 N432 位点的糖基化修饰对 MOW15-22 和 PnNL2018B 的识别具有显著限制作用，导致这两种病毒对 ACE2 的识别具有较窄的物种特异性，主要局限于某些蝙蝠物种的 ACE2，而对非蝙蝠哺乳动物的 ACE2 识别效率较低。这些结果表明，在欧洲蝙蝠中发现的 Merbecovirus 亚属冠状病毒独立进化出了对 ACE2 的使用能力，这进一步突显了冠状病毒对 ACE2 识别模式的多样性以及该受体的复杂性。

尽管 MOW15-22 和 PnNL2018B 目前对人类 ACE2 的使用效率较低，但研究揭示了这些病毒通过突变或重组可能获得跨物种传播能力的潜在风险。此外，研究团队还设计了一种可溶性的 *P.nat* ACE2 突变体，具有强效的病毒中和活性，为开发针对这些病毒的抑制剂提供了潜在的工具。

总的来说，该研究揭示了 MERS 相关冠状病毒中 ACE2 使用的多次独立进化事件，强调了 ACE2 作为冠状病毒受体的多样性和复杂性。这些发现不仅增进了我们对冠状病毒受体使用机制以及进化的理解，还为未来应对潜在的冠状病毒跨物种传播提供了重要的科学依据。

资料来源：<https://doi.org/10.1016/j.cell.2024.12.031>



## 2.2 Cell 研究解析 HKU5 冠状病毒 ACE2 受体进化

2025 年 2 月 7 日, 华盛顿大学 David Veessler 团队联合武汉大学严欢团队在 *Cell* 发表题为“Molecular basis of convergent evolution of ACE2 receptor utilization among HKU5 coronaviruses”的研究论文, 探究了 HKU5 冠状病毒利用 ACE2 受体的分子基础及其在 merbecovirus 中的趋同进化。研究揭示了 HKU5 冠状病毒通过独特的结合模式利用蝙蝠和多种非蝙蝠哺乳动物的 ACE2 受体进入宿主细胞, 并通过冷冻电镜技术解析了 HKU5 受体结合域与 ACE2 复合物的结构, 阐明了其相互作用的分子机制。

该研究表明, HKU5 利用普通伏翼蝙蝠 (*Pipistrellus abramus*, *P.abr*) 的 ACE2 以及几种非蝙蝠哺乳动物的 ACE2 作为进入宿主细胞的受体。通过一系列实验, 研究团队检测了二聚体 HKU5 受体结合结构域 (RBD) 与 117 种哺乳动物 ACE2 直系同源物的结合情况。他们发现, 虽然 HKU5 的 RBD 在蝙蝠的直系同源物中与 *P.abr* ACE2 结合, 但也能与偶蹄目、食肉目和啮齿目等非蝙蝠哺乳动物的 ACE2 相互作用, 如牛、绵羊和大鼠的 ACE2。用 HKU5 刺突蛋白 (S) 假型化的水泡性口炎病毒 (VSV) 进入转染了这些 ACE2 的细胞, 以及表达 HKU5 S 的重组 VSV 在表达 *P.abr* ACE2 的细胞中

的传播，进一步证实了这一点。

为了理解 HKU5 识别 ACE2 的分子基础，研究团队测定了 HKU5-19s RBD 与 *P.abr* ACE2 复合物的冷冻电镜结构。HKU5 RBD 通过氢键、盐桥和形状互补与 *P.abr* ACE2 的肽酶结构域结合，掩埋面积约为  $970\text{\AA}^2$ 。HKU5 的受体结合基序 (RBM) 形成紧密结构，并与 ACE2 上的特定残基相互作用。对 HKU5 毒株中 RBM 氨基酸残基保守性的分析显示出显著差异，这被发现可调节受体结合亲和力。

该研究还确定了 ACE2 物种嗜性的决定因素。通过对 HKU5 RBD 和 *P.abr* ACE2 中的关键残基进行突变，他们发现这两种分子中的特定残基对于受体结合和病毒进入至关重要。如 HKU5 RBD 中的 Y464、A517 和 K520 残基以及 *P.abr* ACE2 中的 P324、R328 和 D329 残基发生突变，会显著降低结合能力和假病毒进入细胞的效率。此外，研究人员发现 HKU5 可能通过单个氨基酸变化 (Y560K) 更有效地利用人 ACE2 (hACE2)。这种突变促进了与 hACE2 的可检测结合，并使 VSV 假病毒能够进入转染了 hACE2 的细胞，这表明了 HKU5 的人畜共患潜力。

关于预融合 HKU5 刺突糖蛋白三聚体的结构，冷冻电镜分析表明其呈现预融合封闭构象。在这种状态下，RBM 部分被四级相互作用和聚糖掩盖，这可能在免疫逃逸中发挥作用。

对 merbecovirus 刺突糖蛋白保守性的分析揭示,RBD 和 N 端结构域 (NTD) 是变化最大的区域,而 S<sub>2</sub>多碱性切割位点和相邻的融合肽区域是保守的,这表明 HKU5 可能对靶向这些区域的抗体敏感。

在抗原关系方面, MERS-CoV 感染诱导产生的人类抗体很少能交叉中和 HKU5, 这凸显了两种病毒之间的遗传和抗原差异。然而, 靶向冠状病毒融合机制的广泛中和单克隆抗体能够抑制真实的 HKU5-1 的增殖。总体而言, 这项研究显著推进了我们对 HKU5 冠状病毒的理解, 证明了多个 merbecovirus 分支独立进化出利用 ACE2 的能力, 这对理解冠状病毒的进化具有深远意义。

资料来源: <https://www.nature.com/articles/s41586-024-07901-3>



### 2.3 Cell 研究发现利用人类 ACE2 感染入侵的新型蝙蝠冠状病毒

2025 年 2 月 18 日, 广州实验室石正丽/彭伟/周鹏团队联合武汉大学严欢团队以及广东省科学院张礼标团队在 *Cell* 发

表题为“Bat-infecting merbecovirus HKU5-CoV lineage 2 can use human ACE2 as a cell entry receptor”的研究论文，该研究在蝙蝠中发现 HKU5-CoV 谱系 2 (HKU5-CoV-2) 能够有效利用人血管紧张素转换酶 2 (ACE2) 作为功能受体，并表现出广泛的宿主嗜性。

研究团队从蝙蝠中发现了一种独特的 HKU5 冠状病毒 (HKU5-CoV-2)，其能够与人类 ACE2 受体结合，且结合机制与其它已知的利用人类 ACE2 的冠状病毒显著不同，更重要的是，HKU5-CoV-2 能够感染表达人类 ACE2 受体的细胞以及人类呼吸道和肠道类器官。该发现揭示了蝙蝠中存在的全新的 HKU5 冠状病毒进化支系，其独特的人类受体利用机制和跨物种感染能力提示了其具有重大的人畜共患病风险预警价值。

研究团队还发现，来自蝙蝠的 merbecovirus 亚属冠状病毒 HKU5-CoV-2，可有效利用人类 ACE2 作为功能性受体，并表现出广泛的宿主嗜性。而 ACE2 受体是 SARS-CoV-1、SARS-CoV-2 入侵人类细胞的功能性受体。对 HKU5-CoV-2 RBD 和人类 ACE2 复合物进行的冷冻电镜分析显示，HKU5-CoV-2 与 ACE2 的结合模式不同于其它利用 ACE2 的 merbecovirus 亚属冠状病毒(如 MOW15-22 和 PnNL2018B)，也与 sarbecoviruses 亚属冠状病毒(如 SARS-CoV-1 和 SARS-

CoV-2) 以及 NL63 冠状病毒存在显著差异。通过进一步的结构和功能分析表明, HKU5-CoV-2 对人 ACE2 的适应性优于 HKU5-CoV-1。更重要的是, HKU5-CoV-2 能够感染表达人类 ACE2 的细胞系以及人类呼吸道和肠道类器官。

总的来说, 这项研究揭示了蝙蝠中存在全新的 HKU5 冠状病毒进化支系——HKU5-CoV-2, 其独特的人类 ACE2 受体利用机制和跨物种感染能力凸显了重大的人畜共患病风险预警价值。

资料来源: <https://www.nature.com/articles/s41586-024-07901-3>



## 2.4 Cell 研究揭开乙肝病毒感染人类的关键“开关”

2025 年 2 月 20 日, 威尔康奈尔医学院 Yael David/Robert E. Schwartz 团队联合洛克菲勒大学 Viviana I. Risca 团队在 *Cell* 发表题为“A nucleosome switch primes hepatitis B virus infection”的研究论文。该研究通过创新性的体外 HBV 微型染色体模型, 首次揭示了核小体作为“开关”调控 HBV X 基因的转录和表达, 从而启动 HBV 的感染, 这一发现填补了

cccDNA 表观遗传调控的空白，阐明了 HBV 感染早期的染色质调控机制。该研究还提出了 CBL137 作为染色质破坏剂来清除 cccDNA，为乙肝的功能性治愈带来了新思路。

研究团队首先将人类组蛋白与 cccDNA 复合重组，成功产生了 HBV 微型染色体，从而构建了一个乙型肝炎研究新平台，该平台不仅可以研究 HBV 的生物化学，还可以详细分析在感染的关键最初几个小时内发生了什么。利用该平台，研究团队发现，HBV 感染后 4~8 小时，X 转录本占 HBV 病毒基因转录本的超 60%，这提示了 X 基因是最早表达的 HBV 基因，从而降解宿主沉默因子 Smc5/6 复合体。该研究还发现，为了制造 X 蛋白，HBV 的 DNA 需要被组织成 DNA-组蛋白复合物，也就是“核小体”。该研究发现，cccDNA 的核小体占据状态直接调控 X 基因转录活性，即 cccDNA 上核小体的存在对于 X 基因转录并产生功能性的 X 蛋白是必需的。

这些发现为了解 X 基因如何被调控以及 HBV 如何建立感染打开了大门。更重要的是，该研究揭示了一个潜在的治疗机会，即如果可以破坏这些染色质结构的形成，那么就可以破坏 HBV 启动感染以及维持感染的能力。

研究团队测试了 5 种已知能够损害染色质形成的小分子化合物，其中只有一种——CBL137，破坏了核小体的稳定性，从而抑制了 X 基因转录，阻断了肝细胞中 X 蛋白的产生，将

HBV 对原代人类肝细胞的感染降低了 92%，且不影响细胞本身的活力。CBL137 是一种抗癌候选药物，相比其在癌症治疗临床试验中的剂量，它在非常低的浓度下就能阻断肝细胞中 X 蛋白的产生，这种低剂量只影响 HBV，没有对人类细胞产生影响。此外，CBL137 还可能对其他染色质 DNA 病毒存在同样效果。研究团队表示，接下来将在动物模型中验证 CBL137 的安全性和有效性，为进一步的临床治疗奠定基础。

总的来说，该研究通过创新性的体外 HBV 微型染色体模型，首次揭示了核小体作为“开关”调控 HBV 的 X 基因转录和表达，填补了 cccDNA 表观遗传调控的空白，阐明了 HBV 感染早期的染色质调控机制。该研究还提出了 CBL137 作为染色质破坏剂来清除 cccDNA，为慢性乙肝的功能性治愈带来了新思路。

资料来源：<https://doi.org/10.1016/j.cell.2025.01.033>



## 2.5 Cell 研究揭示人类基因组中潜伏病毒的调控机制，为肾癌免疫治疗提供新方向

2025年2月28日，哈佛大学医学院 Dana-Farber 癌症研究所 William G. Kaelin Jr./Catherine J. Wu 团队在 *Cell* 发表题为“HIF regulates multiple translated endogenous retroviruses: Implications for cancer immunotherapy”的研究论文，揭示了缺氧诱导因子（HIF）在透明细胞肾细胞癌（ccRCC）中通过调控 ERVs 表达驱动肿瘤免疫原性的机制。研究发现，HIF 转录因子诱导多个 ERVs 的表达，这些 ERVs 在 ccRCC 中被翻译成 HLA 结合的肽段，并能够引发抗原特异性 T 细胞反应。

研究团队首先通过 RNA 测序和定量 PCR 技术，在 ccRCC 细胞系（如 786-O 和 A-498）中鉴定了多个 HIF2 $\alpha$  响应的 ERVs，包括 ERVE-4、ERV3.2 和 ERV4700。这些 ERVs 的表达在 HIF2 $\alpha$  活性高时显著上调，而在 HIF2 $\alpha$  被抑制时下调。为进一步揭示 HIF2 $\alpha$  调控 ERVs 的机制，团队结合 ChIP-seq 技术，发现 HIF2 $\alpha$  直接结合到多个 ERVs 的邻近区域，表明其通过直接调控 ERVs 的转录驱动其在 ccRCC 中的表达。此外，通过 PRO-seq 技术，研究进一步证实 HIF2 $\alpha$  能够快速调控 ERVs 的转录活性，为 HIF2 $\alpha$  在 ccRCC 中调控 ERVs 的分子机制提供了直接证据。

为了验证这些 ERVs 的翻译和免疫原性，研究团队进行了多核糖体测序和 HLA 免疫沉淀与质谱分析，发现多个 HIF2 $\alpha$  响应的 ERVs（如 ERVE-4、ERV3.2 和 ERV4818）能够被翻译成 HLA 结合的肽段。这些肽段在 ccRCC 细胞表面呈现，并可能被 T 细胞识别。通过单细胞 RNA 测序和染色质可及性分析，研究进一步证实这些 ERVs 主要在 ccRCC 肿瘤细胞中表达，而非浸润的免疫细胞。

在临床样本中，研究团队通过质谱分析鉴定了 22 种来自 ERVs 的 HLA 结合肽段，其中部分肽段在 ccRCC 患者中具有肿瘤特异性。通过 ELISpot 实验和小鼠模型，研究发现部分 ERV 衍生的肽段能够激发 T 细胞免疫反应，表明这些肽段具有潜在的免疫原性。此外，研究还发现异体干细胞移植（allo-SCT）后，完全缓解者（CR）的外周血单核细胞（PBMCs）对 ERV 衍生肽段的反应性增强，进一步支持了 ERVs 在 ccRCC 免疫治疗中的潜力。同时，研究团队利用 T-Scan 平台分析了 10 名对免疫检查点抑制剂（ICI）有反应的 ccRCC 患者的肿瘤浸润淋巴细胞（TILs），发现 VHL 野生型或状态不确定的肿瘤中，TILs 对 ERV 衍生肽无反应，而在 VHL 突变肿瘤中，多个 ERV 衍生肽（如 ERVE-4 和 ERV4700 来源的肽）显示出潜在的免疫原性。

综上所述，本研究揭示了 HIF2 通过调控 ERVs 表达驱动

ccRCC 免疫原性的新机制，并证明了 ERV 衍生的 HLA 结合肽段具有激发抗肿瘤免疫反应的潜力。这些发现为开发主动免疫疗法和基于 TCR 的过继免疫疗法提供了重要的理论依据和实践价值。

资料来源：<https://doi.org/10.1016/j.cell.2025.01.046>



## 2.6 AI 辅助诊断免疫疾病：利用 B 细胞和 T 细胞受体序列的机器学习应用

2025 年 2 月 21 日，美国斯坦福大学 Scott D. Boyd/Anshul Kundaje 团队在 *Science* 发表题为“Disease diagnostics using machine learning of B cell and T cell receptor sequences”的研究论文。他们开发了一个框架 Mal-ID（用于免疫诊断的机器学习），用于解释人类血液样本中 B 细胞受体（BCRs）和 T 细胞受体（TCRs）的可变序列。在训练过程中，研究人员在健康个体和患病个体之间比较了 BCRs 和 TCRs 序列特征的 6 种表示，以了解共性，并将这些特征组合在一个模型中以预测疾病状态。这种方法能够区分对照组、患有不同自身免疫性疾病或病毒感染的个体，以及接种流感疫苗的个体。

对 BCRs 和 TCRs 进行测序或可提供一种全面性的诊断工具，即有可能在某单一测试中同时检测传染性、自身免疫性和免疫介导性疾病。然而，仅靠对免疫受体库测序在多大程度上能够可靠且广泛地对疾病进行分类仍存在不确定性。为解决这一问题，研究团队开发了一种名为 **Machine Learning for Immunological Diagnosis (Mal-ID)** 的人工智能诊断工具，可通过分析免疫受体数据集来识别传染性疾病和免疫性疾病的特征以及患者的疫苗反应。

研究团队使用从 593 名个体（包括 COVID-19、HIV 和 1 型糖尿病患者以及流感疫苗接种者和健康对照者）系统收集的 BCR 和 TCR 数据对 Mal-ID 进行训练。研究结果显示，Mal-ID 能准确识别 542 名 COVID-19、HIV、狼疮、1 型糖尿病、近期接种流感疫苗者和健康对照者血液样本中的免疫状态，在未用于训练的数据上，接收者操作特征曲线下的多类面积（AUROC）达到 0.986。结合 B 细胞和 T 细胞受体数据的特征可获得最高的分类性能，但即使仅使用 BCR 序列，研究人员仍然获得了很高的分类性能（在扩大的队列中，增加了 51 个仅有 BCR 数据的个体，其 AUROC 为 0.959）。

尽管该模型经过训练可以对多个异质类别进行分类，但它也可以专门用于检测特定病症。在专门用于区分狼疮患者与其他患者和健康对照组时，分类器的灵敏度达到了 93%，

特异性达到了 90%。与目前的检测方法相比，这种性能表明 BCR 和 TCR 序列分析具有检测临床相关信号的潜力。

与来自健康供体的序列相比，该模型为来自外部数据库的与 SARS-CoV-2 结合的 BCR 序列赋予了更高的 COVID-19 关联分数。研究人员还验证了批次效应和人口统计学因素（如年龄、性别和血统）不会对疾病分类性能造成影响，而且该模型在其他实验室的外部数据集上进行测试时表现良好。

这项初步研究表明，免疫受体测序数据可以区分一系列疾病状态并提取生物学见解，而无需事先了解抗原特异性受体模式。随着进一步的验证和扩展，Mal-ID 可能会产生利用免疫受体群中包含的大量信息进行医学诊断的临床工具。

资料来源：<https://www.science.org/doi/10.1126/science.adp2407>



## 2.7 Nature 研究探讨 AI 在传染性疾病研究的应用

2025 年 2 月 19 日，哥本哈根大学 Samir Bhatt 团队联合牛津大学 Moritz U. G. Kraemer 团队在 *Nature* 发表题为 “Artificial intelligence for modelling infectious disease

epidemics”的观点性文章，探讨了 AI 在传染病流行病学建模中的应用潜力及其面临的挑战。

在解答流行病学问题方面，人工智能具有显著优势。在疫情早期，准确估计病死率、世代间隔和传播力等参数至关重要。传统流行病学通常依赖观察性数据，但这类数据存在样本量小和数据收集特点等问题，而人工智能可以克服这些问题。如借助人工智能的贝叶斯数据增强技术，能够在数据缺失的情况下改进参数推断。

在预测和预报方面，可靠的当前和未来病例估计对政策制定至关重要。监测数据虽包含丰富信息，但往往存在噪声且受偏差影响。当前的现况预测方法试图解决这些问题，但选择最佳模型仍具有挑战性。在大规模时间序列数据上进行预训练的基础模型潜力巨大，它们能够很好地推广到新的监测数据，准确量化不确定性，并提供更可靠的预测。

在疾病传播机制建模方面，人工智能提供了新途径。像 SIR 模型这样的传统机制模型在参数推断方面存在局限性，并且缺乏连接个体与群体动态的细节。基于人工智能的方法，如使用图神经网络（GNNs），可以克服这些局限性。GNNs 能够处理图结构数据，如接触网络、系统发育树和社交网络。它们可以准确预测疾病病例、预报流感样疾病以及现况预测疫苗接种率。

人工智能在免疫和基因组相互作用方面也发挥着关键作用。人工智能可以分析基因序列来预测蛋白质结构和病原体表型，减少了耗时的实验工作需求。如人工智能驱动的变异预测有助于开发靶向疫苗和药物。

在数据整合方面，人工智能可以应对数据稀缺和偏差的挑战。它可以通过主动学习和贝叶斯优化等方法优化监测策略。利用人工智能，像基于移动设备的移动性数据和废水监测数据等新数据源可以与传统流行病学数据整合。这种整合增强了检测疫情、监测疾病传播和了解长期后遗症的能力。

人工智能驱动的疾病建模对公共卫生决策也具有重要意义。马尔可夫决策过程和强化学习可以整合新数据和专家反馈，在疫情期间实现更合理、及时的决策。然而，挑战依然存在，如定义明确的目标和奖励，以及将公共卫生目标纳入灵活模型。

尽管人工智能潜力巨大，但在传染病建模中存在局限性。可解释性是一个主要问题，因为当前模型难以提供机制性见解。此外，在通用人工智能系统中缺乏用于回答流行病学问题的特定模型。而且，大型科技公司训练强大的人工智能模型成本高昂，这构成了一个障碍。此外，人工智能虽有潜力改变传染病流行病学，但要成功实施，必须仔细考虑其局限性和伦理问题。

资料来源：<https://doi.org/10.1038/s41586-024-08564-w>



## 2.8 Nature 研究对比 SARS-CoV-2 自然免疫在 Omicron 前后对再感染的保护效果

2025 年 2 月 5 日，美国康奈尔大学 Laith J. Abu-Raddad/Hiam Chemaitelly 团队在 *Nature* 发表题为“Differential protection against SARS-CoV-2 reinfection pre- and post-Omicron”的研究论文，他们通过对卡塔尔全国范围内的 COVID-19 实验室测试、疫苗接种、住院和死亡数据的分析，比较了关于 SARS-CoV-2 自然免疫在 Omicron 前后对再感染保护效果，揭示了 Omicron 前的自然感染提供了强大且持久的保护，而 Omicron 出现后，这种保护迅速减弱。

研究团队使用了卡塔尔全国范围内的 COVID-19 实验室测试、疫苗接种、住院和死亡数据。通过测试阴性病例对照研究设计，比较了 SARS-CoV-2 阳性测试（病例）和阴性测试（对照）中既往感染的几率。研究分为两个部分：一是评估 Omicron 前感染对 Omicron 前再感染的保护效果；二是评估 Omicron 感染对 Omicron 再感染的保护效果。

在 Omicron 出现之前，自然感染对再感染的保护效果显著且持久。具体而言，Omicron 前感染对 Omicron 前再感染的总体保护效果为 81.1%。保护效果在首次感染后第一年内为 81.3%，此后仍保持在 79.5%。此外，对严重、危重或致命 COVID-19 的保护效果高达 98.0%，且随时间无明显减弱。

但这一切都在 Omicron 出现之后悄然发生了改变，自然感染对再感染的保护效果显著下降且迅速减弱。Omicron 感染对 Omicron 再感染的总体保护效果为 53.6%。保护效果在首次感染后 3 至 6 个月内为 81.3%，但在随后的 3 个月内降至 59.8%，再过 3 个月进一步降至 27.5%。一年后，保护效果几乎消失，仅为 4.8%。然而，值得庆幸的是 Omicron 感染对严重、危重或致命 COVID-19 的保护效果仍为 100%，且无再感染进展为严重病例。

总之，该研究全面展示出 Omicron 变体的出现导致了免疫逃逸的加速，相应的自然感染 SARS-CoV-2 对再感染的保护效果也会大幅下降，这也点明了定期更新疫苗以维持免疫力的重要性。

资料来源：<https://doi.org/10.1038/s41586-024-08511-9>



## 2.9 NJEM 研究开展非洲成人小剂量黄热病疫苗接种试验

2025 年 2 月 19 日，英国牛津大学 George M. Warimwe 团队在 *The New England Journal of Medicine* 发表题为“Low-dose yellow fever vaccine in adults in Africa”的研究论文，旨在评估在乌干达和肯尼亚进行的双盲、随机、非劣效性试验中，低剂量（1000IU、500IU、250IU）黄热病疫苗与标准剂量（13803IU）相比的免疫原性和安全性。

在乌干达和肯尼亚进行的此项双盲、随机、非劣效性试验中，研究团队将无黄热病疫苗接种史和黄热病感染史的成人分成四组，四组均接种达喀尔巴斯德研究所生产的 17D-204 黄热病疫苗，接种剂量分别为标准剂量（13803 IU），或部分剂量 1000 IU、500 IU 或 250 IU。主要结局是接种疫苗后 28 天内发生血清转换，在非劣效性分析中将每种部分剂量与标准剂量进行比较。根据 PRNT50 测定结果，血清转换的定义是第 28 天的抗体滴度至少是接种疫苗前抗体滴度的四倍。

共有 480 名参与者接受了随机分组（每组 120 人）。研究结果显示，标准剂量组的血清转换率为 98%。在意向性治疗人群中，1000 IU 剂量与标准剂量之间的血清转换率差异为 0.01 个百分点，而在符合方案人群中，差异为-1.9 个百分

点；500 IU 剂量与标准剂量间的相应差异为 0.01 个百分点和 1.8 个百分点，250 IU 剂量与标准剂量之间的相应差异为-4.4 个百分点和-6.7 个百分点。研究还发现，接种后 10 天的血清转化率在低剂量组中较低，但在 28 天时达到峰值，且所有剂量组的抗体滴度在 365 天和 730 天时均有所下降，但仍维持在较高水平。在安全性方面，本试验共报告了 111 起与疫苗相关的不良事件：其中 103 起为轻度，7 起为中度，1 起为重度。四组的不良事件发生率相似。

研究表明，500 IU 和 1000 IU 剂量的黄热病疫苗在 28 天内的血清转化率与标准剂量相当，符合非劣效性标准，而 250 IU 剂量在符合方案集分析中未达到非劣效性标准。该研究支持 WHO 在疫苗短缺期间使用五分之一标准剂量的建议，并建议疫苗制造商考虑降低疫苗的效力阈值，以扩大疫苗库存。此外，研究还指出，低剂量疫苗在接种后 10 天的血清转化率较低，但在 28 天时达到峰值，这可能对旅行医学有一定影响，但在常规疫苗接种和疫情控制中影响较小。

资料来源：<https://doi.org/10.1056/nejmoa2407293>



## 2.10 中国学者设计新冠重组蛋白疫苗抗 JN.1 和 XBB

2025 年 2 月 26 日,四川大学华西医院魏霞蔚/魏于全/李为民团队在 *Signal Transduction and Targeted Therapy* 发表题为“A recombinant protein vaccine induces protective immunity against SARS-CoV-2 JN.1 and XBB-lineage subvariants”的研究论文,设计了一种名为  $RBD_{XBB.1.5-HR}$  的自组装三聚体重组蛋白。该蛋白是通过将 XBB.1.5 的受体结合域 (RBD) 序列与刺突 S2 亚基的七肽重复序列 1 (HR1) 和 HR2 序列连接而产生的。经过配方优化的疫苗,即佐剂化的  $RBD_{XBB.1.5-HR}$ ,在临床前和临床研究中均表现出强大的免疫原性。

在小鼠和大鼠实验中, $RBD_{XBB.1.5-HR}$  疫苗引发了强烈的体液免疫反应,在接种动物的血清中检测到高蛋白特异性抗体滴度。该疫苗对多种 XBB 谱系亚变异株,包括 XBB、XBB.1.5、XBB.1.9.1 和 XBB.1.16,以及其他全球流行的子代变异株(如 EG.5.1、FL.1.5.1 和 HV.1),均显示出高中和效力。它还能有效中和新出现的 BA.2.86 和 JN.1 亚变异株。在真实病毒中和试验中,该疫苗引发了强烈的中和反应,尤其针对 XBB.1.5 和 EG.5.1。骨髓和脾脏组织中抗体分泌细胞 (ASC) 的频率显著增加,并且还检测到对 JN.1 抗原产生反应的 ASC,这表明存在交叉中和反应。

RBD<sub>XBB.1.5</sub>-HR 疫苗诱导了长期的保护性免疫。针对假病毒的中和抗体持续长达 43 周，并且在免疫后的很长一段时间内，骨髓和脾脏中均可检测到抗原特异性 ASC。该疫苗显著诱导了骨髓中的长寿浆细胞 (LLPC) 以及脾脏组织和淋巴结中的记忆 B 细胞 (MBC)。在初次免疫 43 周后，脾脏中存在抗原特异性 CD4<sup>+</sup>T 和 CD8<sup>+</sup>T 细胞，这也证实了细胞免疫反应的持续性。

作为一种加强疫苗，RBD<sub>XBB.1.5</sub>-HR 显示出巨大的潜力。在接种三剂灭活病毒或 mRNA 疫苗后，用 RBD<sub>XBB.1.5</sub>-HR 进行异源接种显著恢复并增强了对包括 XBB 谱系、BA.2.86 和 JN.1 在内的多种变异株的中和活性。真实病毒和假病毒中和试验均证实了这一点。

在体内实验中，RBD<sub>XBB.1.5</sub>-HR 疫苗有效抵御了活的奥密克戎 EG.5.1 病毒的攻击。与对照组相比，接种疫苗的小鼠体重减轻较少，咽拭子、鼻甲、气管和肺组织中的病毒载量显著降低。病理检查显示，接种疫苗的小鼠肺部正常，而对照组小鼠有轻度肺损伤。

在人类受试者中，单价 RBD<sub>XBB.1.5</sub>-HR 疫苗表现出良好的安全性和耐受性。不良反应发生率较低，并且所有报告的不良反应均为 1 级或 2 级。该疫苗显著增加了针对 XBB 谱系亚变异株、BA.2.86、JN.1 及其子代变异株的中和抗体，表

明其作为 COVID-19 预防的安全有效加强针的潜力，尤其适用于老年人和有基础疾病的人群。总体而言，这种重组蛋白疫苗 RBD<sub>XBB.1.5</sub>-HR 在预防流行的奥密克戎亚变异株方面前景广阔，为 COVID-19 的预防和控制提供了有价值的选择。

资料来源：<https://doi.org/10.1038/s41392-025-02154-6>



## 2.11 澳大利亚学者阐述 TCR 对流感病毒变体交叉反应的分子机制

2025 年 2 月 7 日，墨尔本大学 Katherine Kedzierska 团队联合蒙纳士大学 Jamie Rossjohn 团队在 *Science Immunology* 发表题为“Molecular determinants of cross-strain influenza A virus recognition by  $\alpha\beta$  T cell receptors”的研究论文，聚焦于甲型流感病毒中 HLA-B\*35:01 限制性核蛋白（NP）<sub>418-426</sub> 表位（B\*35:01-NP418），旨在解析 T 细胞受体（TCR）交叉反应的机制。

研究团队筛选了 1918 年至 2024 年间在甲型流感病毒中出现的 12 种天然存在的 B\*35:01-NP418 表位，包括 2024 年的 A/H5N1 病毒。他们鉴定出了具有广泛功能的交叉反应性

T 细胞，这些 T 细胞能够识别 NP418 变体。这一发现意义重大，因为它揭示了存在一群能够对多种流感病毒毒株作出反应的 T 细胞，这对于开发通用流感疫苗具有重要意义。

在 TCR 交叉反应性与抗原敏感性的关系方面，结合研究展现出一种权衡关系。TCR 交叉反应性伴随着抗原敏感性的降低。这意味着虽然交叉反应性 TCR 能够识别多种肽变体，但可能是以对单个抗原的亲合力降低为代价的。为了进一步验证交叉反应性 B\*35:01-NP<sub>418</sub><sup>+</sup>CD8<sup>+</sup> T 细胞反应的低亲合力，研究人员在原代人 B\*35:01/NP<sub>418</sub><sup>+</sup>CD8<sup>+</sup> T 细胞系上进行实验。在缺乏 CD8 共受体结合的情况下，这些细胞系的交叉反应性降低。这一发现支持了交叉反应性 T 细胞反应亲合力相对较低的观点，这是理解相关免疫机制时需要考虑的重要方面。

该研究还通过测定 6 种 TCR-HLA-B\*35:01/NP<sub>418</sub> 晶体结构，深入探究了 TCR 识别 B\*35:01/NP<sub>418</sub> 表位变体的分子机制。这些结构揭示了交叉反应性 TCR 与其靶标的相互作用方式。交叉反应性 TCR 与肽-HLA 复合物的恒定和保守特征形成特异性相互作用。值得注意的是，它们与 NP<sub>418</sub> 表位的高度可变位置保持一定距离。这种识别模式使 TCR 能够在保持一定特异性的同时识别多种表位变体。

在多克隆水平上，大多数 HLA-B\*35:01<sup>+</sup>个体中都存在交

叉反应性记忆 HLA-B\*35:01/NP<sub>418</sub> 特异性 CD8<sup>+</sup>T 细胞。这些多克隆群体表现出异质性的交叉反应性，更多的交叉反应性细胞聚类在某些 NP<sub>418</sub> 变体周围，如 NP4、NP5 和 NP6。在单 TCR 水平上，不同的 TCR 克隆，如 TCR.D1、TCR.2384、TCR.C4 和 TCR.3180，对 12 种 NP<sub>418</sub> 变体表现出不同程度的交叉反应性。如 TCR.3180 识别 12 种变体中的 9 种，而 TCR.C4 识别 7 种。交叉识别的广度与 TCR $\alpha\beta$  的特征相关，并且作者还研究了 TCR-HLA-B\*35:01-NP<sub>418</sub> 相互作用的功能亲和力和亲和性。较高的 TCR $\alpha\beta$  交叉反应性与较低的 HLA-B\*35:01/NP<sub>418</sub> 亲和力相关，这进一步强调了免疫反应中的权衡关系。

总之，该研究全面阐述了 TCR 对流感病毒变体交叉反应的分子机制。它明确了交叉反应性 TCR 如何识别多种病毒表位，这对于开发针对流感的通用保护性免疫至关重要。这些发现对于理解其他病毒感染中的 T 细胞介导的免疫也具有重要意义，有可能为更有效的疫苗策略和免疫疗法开辟道路。

资料来源：<https://www.science.org/doi/10.1126/sciimmunol.adn3805>



## 2.12 美国学者揭示早期流感病毒暴露对 50 年后疫苗接种 B 细胞反应的影响

2025 年 2 月 28 日，美国国立卫生研究院国家过敏和传染病研究所 Sarah F. Andrews 团队在 *Immunity* 发表题为“Early influenza virus exposure shapes the B cell response to influenza vaccination in individuals 50 years later”的研究论文，旨在了解早期流感印记的影响和持久性。他们探究了在 50 年前暴露于 H2N2 病毒和未暴露的个体对 H2 HA 疫苗的反应。

H2N2 病毒在 1957 年至 1968 年间在人类中流行，随后被 H3N2 取代。这为研究儿童时期流感暴露对未来流感疫苗反应的影响提供了独特的机会。研究团队在 2018 年进行了一项 I 期临床试验，评估了 H2 HA DNA 质粒和铁蛋白纳米颗粒疫苗（HA-F）对 H2 HA 的 B 细胞反应。他们发现，尽管距离上次暴露已有 50 年，但在 1968 年之前出生的个体中，H2 疫苗反应主要由预先存在的记忆 B 细胞对 H2 头部免疫显性表位的扩增所主导，几乎没有证据表明记忆 B 细胞库的重塑或新反应的诱导。相比之下，未暴露个体的 HA 头部特异性 B 细胞反应是从初始 B 细胞库中产生的经典新反应。两个群体中预先存在和新生成的记忆 B 细胞在中和效力、同种型使用、交叉反应性、表位靶向和表型上都有显著差异。

研究表明，早期建立的预先存在的免疫力对 50 年后的疫苗反应仍有深远影响。研究还发现，H2 特异性 B 细胞在未暴露个体中继续亲和力成熟，并在第二次疫苗接种后 6 个月获得对疫苗株的效力。此外，H2 特异性 IgA 抗体在暴露个体中靶向更保守的表位，显示出更广泛的交叉中和能力。研究还通过单细胞 RNA 测序和表面蛋白表达分析，定义了记忆 B 细胞的不同亚群，包括激活的、经典的和非典型的记忆 B 细胞。这些亚群在疫苗接种后的不同时间点表现出不同的比例和功能。

研究还测试了 DNA 疫苗和蛋白质 HA-F 疫苗的不同组合对 B 细胞反应的影响。结果显示，DNA 疫苗在未暴露个体中显著增强了 B 细胞的激活和克隆扩增，但对已暴露个体的影响较小。这表明，DNA 疫苗能够改变新反应，但对预先存在的免疫力的回忆反应影响较小。

总之，该研究通过比较 H2 暴露和未暴露个体的疫苗反应，揭示了长期记忆 B 细胞的优势和劣势。在 H2 暴露个体中，单次 HA-F 剂量后一周内即可观察到快速且高亲和力的全 H2 反应。然而，尽管可以通过不同疫苗平台改变未暴露个体的表位免疫显性和克隆多样性，但在 H2 暴露个体中几乎没有观察到变化。这一观察强调了初始免疫事件的重要性，并强调了儿童疫苗接种在建立“正确”记忆 B 细胞库中的关键

作用。研究还强调了理解记忆 B 细胞回忆和新反应之间相互作用的基本 B 细胞生物学的重要性，以开发更有效的疫苗来对抗不断演变的病毒。

资料来源：<https://doi.org/10.1016/j.immuni.2025.02.004>



### 2.13 法国学者解析猴痘病毒对 F13 抑制剂 Tecovirimat 耐药机制

2025 年 2 月 12 日，巴黎西岱大学 Pablo Guardado-Calvo 团队在 *Nature Microbiology* 发表题为“Structural insights into tecovirimat antiviral activity and poxvirus resistance”的研究论文。他们主要探究 tecovirimat（一种广泛用于治疗猴痘的抗病毒药物）的抗病毒活性及其在猴痘病毒中的耐药性机制。

该研究围绕病毒磷脂酶 F13 的结构及其与 tecovirimat 的相互作用展开，旨在阐明 tecovirimat 如何通过促进 F13 二聚化来抑制病毒包膜形成，并揭示导致 tecovirimat 耐药的突变机制。通过 X 射线晶体学和分子动力学模拟，研究团队解析了病毒包膜蛋白 F13 的同源二聚体结构，发现其跨膜区域形

成的疏水腔可被 tecovirimat 特异性结合。tecovirimat 通过插入该腔体作为“分子胶水”，诱导 F13 在脂膜表面形成稳定二聚体，从而阻断病毒包膜成熟所需的膜包裹过程。功能实验证明，tecovirimat 在体外和体内均能有效促进 F13 二聚化并抑制病毒复制。值得注意的是，临床分离的 tecovirimat 耐药突变（如 Y258C、A288P 等）均位于 F13 二聚体界面，导致药物结合能力下降及二聚化受阻。此外，研究还发现某些潜在逃逸突变虽未在临床中出现，但其编码的蛋白质在体外已表现出部分耐药性。该成果为猴痘疫情监测提供了分子靶标，同时为开发新型广谱抗病毒药物奠定了结构基础。

资料来源：<https://doi.org/10.1038/s41564-025-01936-6>



## 2.14 国外学者合作揭示 2024 年非洲猴痘疫情流行病学特征

2025 年 1 月 29 日，非洲疾病控制和预防中心 Nicaise Ndembi 团队联合哥伦比亚大学 Salim S. Abdool Karim 团队在 *The New England Journal of Medicine* 发表题为“Evolving Epidemiology of Mpox in Africa in 2024”的研究论文。他们分析了 2022 年 1 月 1 日至 2024 年 10 月 30 日期间非洲猴痘病

例的流行病学特征，重点关注 2024 年非洲猴痘疫情的演变及其全球公共卫生影响。

自 1970 年在刚果民主共和国 (DRC) 发现人类感染猴痘后的几十年里，这一疾病主要局限于中非和西非的农村地区，因此未引起广泛关注。2024 年 8 月 13 日，非洲 CDC 宣布猴痘为非洲大陆安全突发公共卫生事件 (PHECS)，第二天 WHO 宣布猴痘为国际关注的突发公共卫生事件 (PHEIC)。

研究团队分析了 2022 年 1 月 1 日至 2024 年 10 月 30 日期间向非洲 CDC 报告的所有基于临床或实验室诊断的猴痘病例和死亡病例，旨在识别时间变化、地理分布和流行病学趋势。研究结果表明，从 2022 年 1 月 1 日至 2024 年 8 月 18 日，12 个非洲国家共有 45652 例经临床诊断和实验室确诊的猴痘病例，这些病例导致 1492 人死亡（病死率 3.3%）。从 2022 年到 2024 年，每周实验室确诊的猴痘病例增加至 2.8 倍（从 176 例增加至 489 例），而每周报告的所有病例（包括临床诊断病例）增加至 4.3 倍（从 669 例增加至 2900 例）。2024 年，DRC 报告的猴痘病例约占非洲的 88%，在宣布突发公共卫生事件之前，该国有 19513 个病例（病死率为 3.1%），即每周平均 591 个病例，而 2023 年为每周 281 个。2024 年，六个非洲国家报告了首例输入性猴痘感染病例，布隆迪还报告了本地传播病例。

非洲的猴痘疾病负担很高,尤其是 DRC,病例数量增加、病死率高且传播范围扩大至其他以前无猴痘的非洲国家,这引起了国际社会的更多关注。该研究还指出,猴痘疫情的加剧与天花疫苗接种停止、人口免疫力下降、冲突和卫生系统脆弱性等因素有关。研究强调,全球应加强病例检测、接触者追踪、公共卫生措施和疫苗供应,以降低病毒在全球传播的风险。研究还呼吁高收入国家提供疫苗支持,以应对这一全球公共卫生威胁。

资料来源: <https://www.nejm.org/doi/full/10.1056/NEJMoa2411368>



### 2.15 中国学者在猴痘亚单位疫苗方向取得新进展

2025年2月14日,上海交通大学药学院袁运生/朱建伟/王寅团队联合中国农业科学院长春兽医研究所李霄团队在 *Chemical Engineering Journal* 发表题为“Supramolecular lipopeptidic adjuvant regulates protective abilities of MPXV subunit vaccine against monkeypox virus”的研究论文。该研究围绕猴痘病毒(MPXV)亚单位疫苗的开发展开,重点探索了一种基于超分子脂肽的自组装佐剂系统对疫苗免疫效能

的增强作用。研究团队通过理性设计合成了五种具有不同脂链长度（C16、C8、乙酰基）和自组装特性的脂肽两亲体（LAAs），系统评估了其对 MPXV 五种重组抗原（A29L、A35R、B6R、E8L、M1R）的免疫调节作用，并通过动物实验验证了其保护效果。研究揭示了脂肽佐剂的分子结构、自组装行为与免疫激活之间的关键关联，为新型佐剂开发提供了重要理论依据。

猴痘是一种由 MPXV 引起的严重传染病，现有减毒活疫苗（如 ACAM2000 和 JYNNEOS）存在免疫缺陷患者禁用及副作用风险等问题，而亚单位疫苗虽安全性高但需依赖佐剂增强免疫原性。本研究基于脂肽自组装材料的独特性质，设计了以棕榈酸（C16）、辛酸（C8）或乙酰基为末端基团的脂肽序列（如 C16-GCV2E3、EVEVE 等），通过 Fmoc 固相合成法制备，并采用透射电镜（TEM）、荧光光谱、圆二色光谱（CD）等技术表征其自组装形态。实验进一步结合细胞模型（RAW264.7、DC2.4）与动物模型（BALB/c 小鼠），从抗原摄取、树突状细胞成熟、T 细胞活化及病毒中和活性等角度，系统解析脂肽佐剂的免疫调节机制。

研究结果显示，C16 脂肽通过棕榈酸末端形成稳定的扭曲纳米带结构，其  $\beta$ -折叠二级结构（CD 光谱）及疏水性（Zeta 电位）赋予其独特的抗原浓缩与缓释能力。相比之下，短脂

链 (C8) 或无脂链 (Ac) 的脂肽无法形成有序结构, 抗原递送效率显著降低。而且, C16 通过增强抗原内吞、促进树突状细胞成熟及 Th2 偏向性免疫应答, 显著提升了 MPXV 特异性抗体滴度。体内动态分布显示, C16 组抗原在注射部位滞留时间延长(4 小时荧光信号强度仍为 EVEVE 组的 2 倍), 延缓抗原扩散并增强 APC 摄取效率。在 VACV 攻毒模型中, C16 组小鼠体重下降幅度最小(7 天内仅下降 7%), 肺组织病理损伤显著减轻(HE 染色显示炎症浸润减少 80%), 病毒载量下降 90%, 且未检测到感染性病毒颗粒。

该研究首次证实, 具有长脂链 (C16) 和自组装能力的脂肽佐剂可通过多途径(抗原浓缩、APC 活化、Th2 偏向性调节) 显著增强亚单位疫苗的免疫保护效力。其机制不仅依赖于脂链的疏水性介导的膜融合, 还与自组装结构的慢释特性及对 TLR2/NF- $\kappa$ B 信号通路的激活密切相关。实验结果表明, 此类超分子脂肽佐剂在应对猴痘疫情及设计下一代安全高效疫苗中具有重要应用潜力, 为新型佐剂开发提供了结构化设计思路。

资料来源: <https://doi.org/10.1016/j.cej.2025.160670>



## 2.16 国内外学者合作提出广谱抗病毒药物研发新策略

2025年2月19日，军事科学院军事医学研究院秦成峰团队联合牛津大学 Sumana Sanyal 团队在 *Nature Microbiology* 发表题为“ARF4-mediated intracellular transport as a broad-spectrum antiviral target”的研究论文。该研究揭示了宿主因子 ARF4 在 RNA 病毒感染致病中的关键作用，并提出了靶向病毒胞内转运的全新抗病毒策略，为应对未来多种疾病大流行提供了全新解决方案。

ARF4 是宿主编码的一种小 GTP 酶，负责调控细胞内的囊泡运输，其在病毒感染过程中的生物学功能目前所知甚少。研究人员首先通过基因敲除实验发现，ARF4 的缺失显著抑制了寨卡病毒、流感病毒和新冠病毒的增殖；通过不同基因敲除小鼠模型发现，ARF4 在寨卡病毒和流感病毒的体内感染及所致病理效应中至关重要。进一步的机制研究表明，不同 RNA 病毒感染均可以诱发 ARF4 的激活机制，活化的 ARF4 能够促进新生子代病毒颗粒从内质网向高尔基体转运，从而确保子代病毒颗粒的高效释放。而 ARF4 缺失或未激活状态下的 ARF4 则会将新生病毒颗粒“错误”转运至溶酶体，从而中断病毒的生活周期。

在此基础上，研究团队通过对 ARF4 的结构和功能进行

深入分析，设计合成了一系列可以阻断 ARF4 激活的多肽候选药物，并最终筛选获得了强效抗病毒 ARF4TP-4。该候选药物 ARF4TP-4 能够在不同模型体系有效抑制 ARF4 的激活，从而阻断子代病毒颗粒的释放，对包括新冠、流感、寨卡等具有广谱抗病毒作用。在动物模型中，ARF4TP-4 具有良好的安全性，能够显著降低寨卡病毒和流感病毒的感染水平，并减轻病毒感染引起的病理损伤。

自然界中感染人类的病毒种类繁多，其进入宿主细胞和复制翻译的过程更是各不相同，为广谱抗病毒药物的研发带来了极大挑战。本研究中，研究人员独辟蹊径，从子代病毒颗粒的细胞内转运这一“最保守”环节入手，揭示了宿主因子 ARF4 在多种 RNA 病毒胞内转运过程中的独特生物学功能，为开发广谱抗病毒药物提供了新的方向。

资料来源：<https://www.nature.com/articles/s41564-025-01940-w>



## 2.17 美国学者发现新型 AAV 病毒 Ark313 实现体内 T 细胞改造

2025 年 2 月 11 日，美国加州大学旧金山分校医学系

Justin Eyquem/William A. Nyberg 团队联合杜克大学医学院 Aravind Asokan 团队在 *Immunity* 发表题为“*In vivo engineering of murine T cells using the evolved adeno-associated virus variant Ark313*”的研究论文，该研究开发了一种进化型 AAV 病毒（Ark313）操控小鼠 T 细胞的体内基因工程技术，并评估了其在体内基因传递、基因编辑和靶向整合大型 DNA 载体方面的潜力。

首先，研究人员比较了 Ark313 与自然 AAV 血清型的体内转导效率，发现 Ark313 在转导循环 T 细胞、脾脏 T 细胞和组织驻留 T 细胞方面均优于所有自然血清型。研究人员使用 Ai9 荧光报告小鼠模型验证了 Ark313 的转导效率，并观察到单次静脉注射 Cre 重组酶表达型 Ark313 可以实现高达 25% T 细胞的永久性基因修饰。

其次，研究人员探究了 Ark313 在免疫相关疾病模型中的体内转导能力。通过流感感染模型和寄生虫感染模型，研究人员发现 Ark313 能够有效转导淋巴器官中的 T 细胞，以及肺、脂肪组织和耳皮肤中的组织驻留 T 细胞。这表明 Ark313 能够靶向不同感染情况下产生的组织驻留记忆 T 细胞。然而，研究人员也观察到 Ark313 在肝脏中的靶向性较低，这与 AAV6 相比具有明显的差异。研究人员推测这种肝靶向性的降低可能是 Ark313 能够高效靶向循环、脾脏和组

织驻留 T 细胞的原因之一。

为了进一步验证 Ark313 在体内基因编辑方面的潜力，研究人员利用 CRISPR-Cas9 技术对 T 细胞进行基因编辑，发现 Ark313 能够有效地将 sgRNA 和 mCherry 报告基因共同传递到 T 细胞中，并通过流式细胞术检测到 mCherry 的表达，同时观察到 TCR 的表达被有效破坏，证明了体内基因编辑的可行性。研究人员进一步验证了在组织驻留 T 细胞中也能够进行基因编辑，并通过流式细胞术观察到超过 50% 的 mCherry 阳性细胞失去了 TCR 的表达，证实了体内基因编辑的效率。

最后，研究人员探究了 Ark313 在体内靶向整合大型 DNA 载体方面的潜力。研究人员设计了两种载体：HITI 载体和 HDR 载体，分别用于同源非依赖性靶向整合和同源定向修复。研究发现，Ark313 能够有效地将 mCherry 报告基因整合到 T 细胞的基因组中，并且 HITI 载体比 HDR 载体在体内具有更高的整合效率。此外，研究人员还观察到 HITI 载体在新生 T 细胞中的整合效率高于 HDR 载体，这可能是由于 HITI 不需要细胞分裂，而 HDR 需要细胞处于分裂状态才能有效进行。

总之，该研究证明了 Ark313 是一种高效的体内操控小鼠 T 细胞基因工程工具，能够实现 T 细胞的转导、基因编辑

和靶向整合大型 DNA 载体，为研究 T 细胞生物学和开发新型免疫疗法提供了新的可能性。

资料来源：<https://doi.org/10.1016/j.immuni.2025.01.009>



## 2.18 美国学者通过病毒感染后肺再生细胞图谱揭示持续损伤相关的细胞状态

2025 年 2 月 6 日，美国宾夕法尼亚大学 Edward E. Morrissey/Terren K. Niethamer 团队在 *Cell Stem Cell* 发表题为“Longitudinal single-cell profiles of lung regeneration after viral infection reveal persistent injury-associated cell states”的研究论文，该研究使用单细胞 RNA 测序和谱系追踪技术，详细分析了流感病毒感染后小鼠肺脏中不同细胞类型的转录组和增殖动态。

首先，研究人员收集了感染后不同天数的肺组织样本，并进行单细胞 RNA 测序。通过整合这些数据，他们构建了一个包含 123189 个细胞的细胞库。该图谱揭示了肺再生过程中不同细胞类型和细胞状态的转录和增殖动态。如 AT2 细

胞在感染后迅速增殖，并转化为肺泡过渡细胞，随后进一步分化为 AT1 细胞。肺泡巨噬细胞在感染后 2~6 天数量减少，随后通过骨髓来源的炎症单核细胞和存活下来的肺泡巨噬细胞的分化重建。

研究人员将数据集细分为单核细胞谱系，并发现存在三种主要群：经典单核细胞、非经典巡逻单核细胞和表达 Ly6c2 中间水平的单核细胞。在感染早期，炎症单核细胞数量增加，随后分化为肺泡巨噬细胞。通过监督伪时间分析，研究人员确定了从炎症单核细胞到成熟肺泡巨噬细胞分化的轴。这些数据表明，肺再生过程中，肺泡巨噬细胞组分由骨髓来源的炎症单核细胞和存活下来的肺泡巨噬细胞双向重建。

接着，研究人员将数据集细分为 AT1 细胞、AT2 细胞、肺泡过渡细胞和 AT1\_AT2 细胞。结果显示，肺泡过渡细胞在感染后 11 天达到峰值，随后逐渐减少。AT1\_AT2 细胞在所有时间点都存在，并表现出与 AT1 和 AT2 细胞类似的转录组特征。此外，研究人员还发现了一个名为 AT1\_c 的细胞群，它在感染后 11 天开始积累，并在 90 天后仍然存在，最终分化为成熟的 AT1 细胞。这些数据表明，肺泡上皮细胞在感染后经历了一系列短暂的和持续的细胞状态，这些状态对肺再生至关重要。

研究人员发现，损伤诱导的毛细血管内皮细胞 (iCAP)

在感染后 11 天出现，并持续存在至少一年。iCAP 表现出与发育中的肺血管内皮细胞和人类肺疾病（如 COPD 和 AAT 缺乏症）中发现的血管内皮细胞异常相似的转录组特征。通过谱系追踪，研究人员发现 iCAP 可以来自毛细血管内皮细胞（CAP1）和血管平滑肌细胞（CAP2）的分化。这些数据表明，iCAP 是一种与损伤相关的异常血管内皮细胞状态，它在肺再生过程中可能发挥重要作用。

最后，研究人员探索了 iCAP 与人类肺疾病的关系。他们发现 iCAP 状态与人类肺发育过程中血管内皮细胞的状态相似，并在 COPD 和 AAT 缺乏症等肺疾病中观察到。这些数据表明，iCAP 状态可能与肺损伤和组织修复障碍有关。

总之，该研究构建了一个全面的小鼠肺再生时间顺序单细胞 RNA 测序图谱，揭示了流感感染后肺再生过程中不同细胞类型和细胞状态的转录和增殖动态。这些发现揭示了肺再生过程的复杂性，并提示 iCAP 状态可能与肺损伤和组织修复障碍有关，为理解肺再生机制和开发新的治疗方法提供了重要的见解。

资料来源：<https://doi.org/10.1016/j.stem.2024.12.002>



## 2.19 国内外学者合作发现全新细菌抗噬菌体免疫信号通路

2025年2月20日，华中农业大学韩文元团队联合哥本哈根大学 Rafael Pinilla-Redondo 团队在 *Science* 发表题为“Base-modified nucleotides mediate immune signaling in bacteria”的研究论文。该研究发现了一种以碱基修饰核苷酸为第二信使的细菌抗噬菌体免疫信号通路，称之为孔明系统（Kongming），开辟了细菌免疫研究的新方向。

研究人员通过比较基因组分析，发现了一个三基因操纵子，将其命名为孔明系统。该系统编码腺苷脱氨酶（KomA）、HAM1 样非典型嘌呤 NTP 焦磷酸酶（KomB）和含 SIR2 样结构域的蛋白（KomC）。研究表明，表达孔明系统的大肠杆菌对多种噬菌体展现出强大的免疫活性，噬菌体的脱氧核苷酸激酶（DNK）是激活孔明系统的“开关”。机制研究表明，KomA 与噬菌体 DNK 协同作用，通过腺苷脱氨及核苷酸磷酸化两步催化反应，将 dAMP 前体转化为脱氧肌苷二磷酸（dIDP）；该中间产物经宿主核苷二磷酸激酶（NDK）磷酸化生成脱氧肌苷三磷酸（dITP）。dITP 作为信号分子，通过特异性结合 KomB-KomC 效应复合体中的 KomB 亚基，诱导 KomC 构象变化从而激活其 NAD<sup>+</sup>降解活性，最终导致细胞 NAD<sup>+</sup>耗竭和代谢网络崩溃，实现对噬菌体复制的有效阻断。

在 dITP 信号通路中，孔明系统“借用”噬菌体 DNK，构建精妙的级联反应，催化 dITP 的合成，这种机制与环（寡聚）核苷酸由单一亚基在被激活后合成的机制截然不同。正是受到这一特征的启发，研究团队以我国历史上“草船借箭”故事中足智多谋的军事家孔明来为其命名，寓意着该系统像诸葛亮一样，巧妙利用噬菌体的成分完成免疫信号通路。

与此同时，噬菌体也不会“坐以待毙”。以 T5 噬菌体为代表，它编码了一种脱氧核糖核苷酸 5'单磷酸酶（Dmp）来对抗孔明系统。T5 噬菌体感染细胞时，Dmp 基因首先表达，迅速降解细胞内的 dAMP。dAMP 是 dITP 的合成前体，dAMP 被降解后，dITP 无法正常合成，孔明系统也就无法被激活，噬菌体从而成功躲避孔明系统的攻击，揭示了噬菌体与细菌在核苷酸代谢调控维度的新型分子博弈。

本研究进一步通过系统进化分析，发现孔明系统广泛存在于不同细菌门中，并且通过模块化重组实现快速进化：KomB 与 KomC 呈现高度保守的共进化特征，而 KomA 则可能被具有核苷酸修饰潜力的功能模块替代。这种动态演化模式提示，基于非典型核苷酸信号传导的免疫策略在自然界中可能存在尚未被认知的多样化分子实现形式。

此外，KomB-KomC 复合体特异性响应 dITP 的特征可以被开发为 dITP 或其它核苷酸检测工具。人体核苷酸丰度异

常可能与多种疾病有关（如 ADA 缺乏症），也影响 RNR 抑制剂在癌症中的治疗效果，但目前除 ATP 外的大多数核苷酸还只能依赖液相色谱-质谱等大型仪器进行检测，基于孔明系统的技术创新可能填补化学方法检测核苷酸的空白。

总之，本研究首次揭示了非典型核苷酸作为细菌免疫信号分子发挥功能，突破了免疫信号通路的经典体系，不仅开创了非典型核苷酸信号传导这一全新研究领域，更为后续跨物种研究非典型核苷酸的生理功能提供了创新性的研究范式。

资料来源：<https://www.science.org/doi/10.1126/science.ads6055>



## 2.20 中国学者对比分析未受过免疫系统训练与受过训练的机体应对新抗原感染的反应

2025 年 2 月 7 日，重庆大学/重庆医科大学张燕燕团队联合陆军军医大学叶丽林/李健团队以及重庆计生研究院刘长江团队在 *Frontiers in Immunology* 发表题为“Commensal bacteria education history calibrates the naivety and activation threshold of adaptive antiviral immune system”的研究论文，揭示了共生细菌教育史（commensal bacteria education history）

能够调控与校准适应性抗病毒免疫系统的幼稚程度以及激活阈值。

免疫系统适应新事物的能力耗竭意味着免疫系统的变化可能是进化中由于面对一生中不可预测的抗原暴露过程而产生的结果。研究团队提出了一个科学问题：未受过免疫系统训练的机体是否比受过训练的机体更好地应对新的抗原感染？为此，他们利用无菌（GF）小鼠的未受训练的免疫系统，将 GF 小鼠与常规（Conv）小鼠在感染 LCMV 后的适应性免疫反应进行了比较。令人惊讶的是，研究团队发现 GF 小鼠未受训练的免疫系统在新病毒感染时表现出强大的 T 细胞反应，并且还建立了强大的记忆 CD8<sup>+</sup> T 细胞以实现长期保护，即使在未受训练的 GF 小鼠的初始 T 细胞水平低于 Conv 小鼠的情况下也是如此。此外，他们发现 ABX 处理的小鼠在新病毒感染时表现出的 T 细胞反应受损，这与 GF 小鼠不同。然而，即使微生物群落被消除，ABX 处理的小鼠仍具有微生物暴露的历史，即它们的免疫系统已经受过训练，不再那么“天真”。简而言之，共生菌的教育史会校准适应性抗病毒免疫系统的幼稚程度以及激活阈值。

正如在新冠疫情大流行中新发现的那样，树突状细胞与 CD8 T 淋巴细胞之间的相互作用是 SARS-CoV-2 感染免疫的重要组成部分。随着持续暴露于病原体导致记忆 T 细胞库的

扩大，幼稚 T 细胞的比例会降低。在这种情况下，DCs 向最适应的幼稚 T 细胞呈递抗原的效率会大大降低。从这个角度来看，具有丰富幼稚 T 细胞谱系的幼稚 GF 免疫系统在遇到新的病毒感染时表现出更大的可塑性和对启动更强大的 T 细胞反应的敏感性，这至少从一个角度来看解释了适应新事物时免疫系统幼稚性相关的差异。

同时基于上述内容，研究团队对 GF 小鼠系统在肠道微生物群研究中的应用提出了一个建议性的观点。与 GF 小鼠相比，使用 ABX 处理过的小鼠来进行肠道微生物群紊乱对免疫紊乱影响的研究会更为合适。而且对于人类而言，存在抗生素扰乱微生物群落的患者，但没有 GF 患者。另一方面，GF 小鼠系统被认为更适合研究微生物群落定植对肠道免疫系统发育的影响。

资料来源：<https://doi.org/10.3389/fimmu.2025.1519023>



## 2.21 美国学者发现西尼罗河病毒负链 RNA 可激活先天免疫反应

2025 年 2 月 6 日，美国华盛顿大学 Michael Gale Jr. 团队

在 *Molecular Cell* 发表题为“Exposure of negative-sense viral RNA in the cytoplasm initiates innate immunity to West Nile virus”的研究论文，发现在西尼罗河病毒（WNV）感染期间，负链病毒 RNA（-vRNA）在细胞质中的暴露是细胞启动先天免疫反应的基础。RIG-I 介导了对这种病毒 RNA 的识别，而其在病毒组装过程中的暴露在细胞间具有异质性，-vRNA 的累积标志着首批响应病毒感染激活先天免疫的细胞的出现。

在病毒感染过程中，只有小部分细胞会激活抗病毒免疫反应。WNV 感染细胞会诱导 IRF3 磷酸化并转运到细胞核中激活免疫反应，当用 WNV 感染细胞早期，即使所有细胞都含有较高水平的病毒 RNA 时，也只有部分细胞中的 IRF3 转运到细胞核。接下来他们进行了基于 WNV 抗原和磷酸化 IRF3 的细胞分选，发现在免疫激活的细胞中含有更高水平的复制中间体 -vRNA。为了研究 -vRNA 是否可以被 RLR 识别和结合，研究团队在 A549-IRF3 KO 细胞中进行了可逆的甲醛交联实验，随后对 RIG-I 进行了免疫沉淀，发现 RIG-I 免疫沉淀产物中 -vRNA 明显富集，而 +vRNA 没有出现富集，因此 RIG-I 优先与 -vRNA 互作。

他们通 RT-qPCR 定量分析发现，在 WNV 急性复制期间，+vRNA 和 -vRNA 的水平呈对数增长，其中 +vRNA 的水平在整个感染过程中比 -vRNA 高 100 至 1000 倍。在黄病毒

复制过程中， $-vRNA$  被认为存在于复制区室中，作为 $+vRNA$  转录的模板。接下来他们使用 RNAscope 技术对 $+vRNA$  和 $-vRNA$  的积累和分布随时间的变化进行了研究，发现在早期时间点（6 hpi），单链 $+vRNA$ （ $+ssvRNA$ ）在感染细胞内呈点状稀疏分布，最终在核周区域聚集（12 hpi）。在后期时间点（24 hpi），部分细胞显示核  $vRNA$ ，而其他细胞的  $vRNA$  则扩展到整个细胞质，并且在 WNV 感染期间，绝大多数 $+vRNA$  以单链形式存在。而单链 $-vRNA$ （ $-ssvRNA$ ）在 6 hpi 和 12 hpi 时无法检测到，绝大多数 $-vRNA$  在整个感染过程中以双链形式存在，而 $-ssvRNA$  仅在感染后期出现。在 12 hpi 时， $+vRNA$  和 $-vRNA$  仅占据感染细胞的一小部分面积，在 24 hpi 时，单个细胞中 $+vRNA$  占据的面积范围广泛，而 $-vRNA$  占据的细胞面积较小。接下来他们通过 RNAscope 和免疫荧光技术发现 $-ssvRNA$  定位于复制区室之外，并且 $-ssvRNA$  的累积与先天免疫激活相关。

由于 $-ssvRNA$  的积累发生在感染后期，它可能是病毒颗粒生产产生的。为了区分病毒 RNA 的复制与病毒粒子的生产，他们使用了一种缺乏病毒基因组结构蛋白编码区的 WNV 复制子，这种复制子能够产生  $vRNA$  但不能生成病毒颗粒。他们发现与 WNV 感染的细胞相比，携带复制子的细胞中 $-ssvRNA$  点状信号的数量显著减少，并且与感染 WNV

的细胞相比,携带复制子的细胞中 NF- $\kappa$ B 水平和白细胞介素 6 (IL-6) 的表达显著降低,证明-ssvRNA 是激活先天免疫 PRR 的关键 PAMP。由于病毒衣壳 (C) 蛋白与+vRNA 相互作用并调控其包装,他们检测了 C 蛋白是否参与了细胞质中-ssvRNA 的积累,发现与对照相比,补充 C 蛋白足以增加细胞内-ssvRNA 的水平。因此,-ssvRNA 是在组装的过程中暴露出来的,并且其缺失也会抑制先天免疫的激活。

最后为了检测感染期间-ssvRNA 是否在体内积累,他们对颅内感染 WNV 的小鼠脑切片进行了 RNAscope 检测和免疫荧光染色,发现皮层中部分感染细胞出现-ssvRNA 的积累,并且-ssvRNA 的积累具有极高的异质性,大多数感染细胞几乎没有积累-ssvRNA,而少数细胞中含有超过 60 个点状信号。此外,他们还从人类诱导多能干细胞 (iPSCs) 中分化出成熟的神经元和胶质细胞,并用 WNV 感染,也检测到了部分细胞中出现了-ssvRNA 的积累,并且这些细胞中 IRF3 也表现出核定位,提示先天免疫激活。总的来说,这项研究揭示了细胞响应 WNV 感染异质性的基础,为理解和控制 WNV 感染提供了新的思路。

资料来源: <https://doi.org/10.1016/j.molcel.2025.01.015>



## 2.22 美国学者发现病毒感染期间 RIPK3 促进神经元存活

2025 年 2 月 24 日，罗格斯大学 Brian P. Daniels 团队在 *Immunity* 发表题为“The kinase RIPK3 promotes neuronal survival by suppressing excitatory neurotransmission during central nervous system viral infection”的研究论文。他们探讨了受体相互作用蛋白激酶 3 (RIPK3) 在抑制兴奋性神经传导、促进神经元存活方面的作用，特别是在中枢神经系统 (CNS) 病毒感染中的机制。

RIPK3 通常与促进坏死性凋亡和炎症转录相关，然而在黄病毒感染神经元的情况下，它展现出截然不同的作用。通过一系列体外和体内实验，研究团队揭示了 RIPK3 是黄病毒感染期间神经基因表达的关键调节因子。转录组分析表明，对寨卡病毒 (ZIKV) 和西尼罗河病毒 (WNV) 存在明显的 RIPK3 依赖性转录反应。

值得注意的是，黄病毒感染期间 RIPK3 信号传导促进神经元存活而非死亡。鉴于黄病毒感染期间谷氨酸依赖性兴奋性毒性在神经元死亡中的作用，他们研究了 RIPK3 与谷氨酸信号传导之间的关系。在 *Ripk3* 基因敲除的小鼠中，感染 ZIKV 或 WNV 后，临床疾病加重且死亡率升高。然而，给予离子型谷氨酸受体 (AMPA 和 NMDAR) 拮抗剂可改善这

种情况，这表明 **Ripk3** 基因敲除小鼠中病情加重是由兴奋性毒性的谷氨酸能神经传递所驱动。原代皮层神经元培养实验进一步证实，**RIPK3** 信号传导促进神经元活力，且这种作用与直接抑制病毒复制无关。

**RIPK3** 还能调节神经元兴奋性，并在兴奋性毒性期间发挥神经保护作用。利用化学遗传学可激活形式的 **RIPK3**，研究人员发现激活 **RIPK3** 可抑制 **ZIKV** 感染诱导的细胞死亡，并保护神经元免受外源性 **NMDA** 兴奋性毒性剂量的损害。**RIPK3** 激活减少了 **NMDAR** 依赖性  $\text{Ca}^{2+}$  内流，通过抑制突触活动调节神经传递，并降低了整体神经元兴奋性，微电极阵列记录结果证明了这一点。

从机制上讲，**RIPK3** 信号传导驱动关键神经调节激酶 **CaMKII** 的激活。在感染 **ZIKV** 的神经元中，**CaMKII** 的磷酸化以 **RIPK3** 依赖的方式发生。**RIPK3** 的化学遗传学激活也诱导了 **CaMKII** 的激活，并且 **CaMKII** 是 **RIPK3** 激活发挥神经保护作用所必需的。

**RIPK3/CaMKII** 信号轴通过激活 **CREB** 和从头转录来促进神经保护。**RIPK3-CaMKII** 信号传导导致 **CREB** 激活，抑制 **CREB** 则消除了 **RIPK3** 激活对神经元钙内流的抑制作用以及对兴奋性毒性的神经保护作用。批量 **RNA** 测序显示，**RIPK3** 激活诱导了一种依赖 **CaMKII** 和 **CREB** 的神经保护转

录程序，抑制与神经元兴奋相关的基因，并促进与神经保护相关的基因表达。

总之，研究揭示了 **RIPK3** 在黄病毒感染期间通过 **RIPK3/CaMKII/CREB** 途径抑制兴奋性神经传递，从而维持神经元存活。这些发现不仅拓展了我们对 **RIPK3** 在神经元中作用的理解，还突出了神经免疫相互作用在中枢神经系统病毒感染期间保护宿主的重要性，为神经侵袭性黄病毒感染提供了潜在的治疗靶点。

资料来源：<https://doi.org/10.1016/j.immuni.2025.01.017>



### 2.23 中国学者揭示 H5Ny 禽流感病毒的全球扩散，对公共卫生构成严重威胁

2025 年 2 月 12 日，北京重大呼吸道传染病研究中心/浙江大学高福团队在 *Cell Host & Microbe* 发表题为“A brief history of human infections with H5Ny avian influenza viruses”的评论文章。该文详细梳理了人类感染高致病性禽流感病毒 H5Ny 亚型的历史和现状，还警示现在 H5N1 亚型病毒不仅能跨物种传播，还在奶牛等哺乳动物群体里持续扩散，很可

能会引发新一轮全球公共卫生危机。

1997 年以来，H5Ny 持续威胁全球公共健康，H5Ny 亚型禽流感病毒里的“y”代表不同的神经氨酸酶亚型，从 N1 到 N9。1997 年，这种病毒首次在人类身上被发现，之后就在很多国家引发了人类感染的情况。H5N1 和 H5N6 这两种亚型的禽流感病毒，对人类的杀伤力特别大。H5N1 的病死率大概是 52%，H5N6 的病死率约为 39%。截至 2024 年，除了南极洲和大洋洲，其他各大洲都报告过有人感染 H5N1 病毒，埃及、印度尼西亚和越南是疫情较为严重的地区。尤其是 H5Ny 分支 2.3.4.4b 病毒，从 2021 年开始在全球快速传播，导致大量野鸟和家禽死亡。这使出现新病毒毒株的风险大大增加。

现在流行的 H5Ny 分支 2.3.4.4b 病毒，感染的哺乳动物种类特别多，已经涉及 20 多个属，如海豹、海狮这些海洋哺乳动物都未能幸免。2024 年初，美国的奶牛中出现了 H5N1 病毒感染的情况。不久之后，得克萨斯州也报告了首例和奶牛感染的 H5N1 病毒（分支 2.3.4.4b）有关的人类感染病例。通过基因分析，发现这种病毒很可能是从牛传染给人的。2025 年 1 月，美国已经确认了 66 例 H5 病毒感染病例，其中大部分都和 H5N1 分支 2.3.4.4b 病毒有关。研究还发现，如果病毒含量比较高，牛源 H5N1 病毒在常规的巴氏消毒条

件下都能存活。而且动物实验还表明，这种病毒能通过母乳在哺乳动物之间传播，这又多了一种感染途径。

研究人员发现，牛源 H5N1 病毒出现了一些关键突变，这些突变和它能更好地适应哺乳动物有关，比如 PB2 基因中的 E627K 和 M631L 突变，可能会让病毒在哺乳动物体内复制得更快、传播得更远。以往的禽流感病毒只能和鸟类呼吸道里的  $\alpha 2,3$ -唾液酸受体结合，可牛源 2.3.4.4b 分支 H5N1 病毒不同，它有“双受体结合能力”，既能和禽类的  $\alpha 2,3$ -唾液酸受体结合，又能和人类的  $\alpha 2,6$ -唾液酸受体结合。动物实验已经证明，这种病毒在雪貂模型里可以通过空气传播。

此外，研究人员强调要在“同一健康”的框架下，多学科、多部门一起行动，采取综合措施来应对这场危机，做好加强监测、数据共享、防疫准备、机制研究、疫苗研发、经验共享等工作。

资料来源：<https://doi.org/10.1016/j.chom.2025.01.010>



## 2.24 美国学者综述疫苗佐剂的作用机制

2025 年 2 月 14 日，麻省理工学院 Darrell J. Irvine 团队

在 *Science Immunology* 发表题为“Linking vaccine adjuvant mechanisms of action to function”的综述文章。他们综述了疫苗佐剂的作用机制及其对免疫反应的影响，旨在揭示佐剂如何通过分子、细胞和组织层面的机制来增强疫苗的免疫效果。研究聚焦于佐剂在亚单位蛋白/多糖疫苗和 mRNA 疫苗中的应用，探讨了佐剂如何通过调控免疫系统的暴露方式和提供炎症信号来实现有效的免疫启动。

研究团队主要探讨了佐剂的分类、作用机制及其对免疫反应的调控效果。他们将佐剂分为形成抗原缓释库的佐剂（如铝盐、阳离子脂质体）、基于油水乳剂的佐剂（如 MF59、AS03）、皂苷类佐剂（如 QS-21）以及针对特定先天免疫受体的佐剂（如 TLR 激动剂、STING 激动剂）。研究指出，佐剂通过多种机制影响免疫反应，包括调控免疫细胞招募、抗原持久性、抗原运输和积累、先天免疫激活以及抗原呈递和淋巴细胞效应分化。

研究团队通过汇总临床和临床前研究数据，分析了不同佐剂在人体和动物模型中的免疫效果，揭示了佐剂在增强抗体反应、记忆 B 细胞和 T 细胞反应中的关键作用。如 AS03 佐剂在 COVID-19 疫苗中显著增强了记忆 B 细胞反应的广度和持久性，而 MF59 佐剂在流感疫苗中增加了抗体反应的广度和效应功能。他们还探讨了佐剂在 mRNA 疫苗中的应用，

指出脂质纳米颗粒（LNPs）不仅作为 mRNA 的递送载体，还具有显著的佐剂活性，能够通过激活先天免疫反应增强疫苗效果。

研究团队还发现佐剂通过多种机制调控免疫反应，这些机制包括局部炎症、抗原持久性、抗原运输和先天免疫激活。佐剂的设计和优化需要考虑其作用机制的多样性和复杂性，以实现更有效的疫苗免疫效果。他们还强调了佐剂在应对 HIV 等挑战性病原体和新兴威胁中的重要性，并指出未来研究应关注佐剂的持久性、安全性以及新型佐剂的开发。此外，研究人员还探讨了佐剂在诱导先天免疫记忆（训练免疫）中的潜力，指出某些佐剂（如 AS03 和 MF59）能够通过表观遗传重编程诱导持久的先天免疫记忆，从而增强疫苗的长期保护效果。

资料来源：<https://www.science.org/doi/10.1126/sciimmunol.ado5937>



# 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