



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

2024年 12 月版

NATIONAL MEDICAL  
CENTER FOR  
INFECTIOUS  
DISEASES  
INFORMATION  
EXPRESS



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

国家传染病医学中心  
复旦大学附属华山医院

上海市传染病临床诊治 (IDC) 示范中心

上海感染与免疫科技创新中心

上海市传染病与生物安全应急响应重点实验室

复旦大学大健康信息研究中心

INFORMATION  
EXPRESS



# 目录

1 要闻速递.....	3
1.1 国家疾控局发布 2024 年 11 月全国法定传染病疫情概况 .....	3
1.2 国家疾控局印发《麻疹风疹防控方案（2024 年版）》 .....	2
1.3 国家疾控局发布《关于国家免疫规划百白破疫苗和白破疫苗免疫程序调整相关工作的通知》 .....	3
1.4 国家疾控局公布检疫传染病目录和监测传染病目录 .....	4
1.5 国务院办公厅印发《中国遏制与防治艾滋病规划（2024—2030 年）》 .....	6
1.6 《国务院关于修改和废止部分行政法规的决定》发布 .....	7
1.7 中疾控发布 11 月《全国新型冠状病毒感染疫情情况》 .....	8
1.8 2024 Science 年度十大科学突破和四大失败盘点 .....	11
1.9 Nature 揭晓 2024 年度十大人物，两名中国科学家入选 .....	14
1.10 WHO 发布《2024 年全球感染防控报告》 .....	16
1.11 WHO 发布《2024 年世界疟疾报告》 .....	17
1.12 WHO 发布《2024 年全球疫苗市场报告》 .....	18
1.13 WHO 公布首个获预认证的结核病诊断检测方法 .....	19
1.14 美国报告首例人感染禽流感重症病例 .....	20
1.15 因安全问题，美国 FDA 叫停婴幼儿呼吸道合胞病毒疫苗临床开发 .....	21
1.16 在研肝炎组合疗法 Tobevibart & Elebsiran 获美国 FDA 和欧盟 EMA 双重认定 .....	22
1.17 欧盟即将迎来首个自扩增 mRNA 疫苗 .....	23
1.18 FDA 批准首个间充质基质细胞疗法 .....	24
1.19 多价类毒素候选疫苗 LBT-SA7 获得 FDA 快速通道资格 .....	25
1.20 国内首款 II 型单纯疱疹病毒 mRNA 疫苗临床获批 .....	26
1.21 国产首款重组 U-VLP™ RSV 疫苗获批临床 .....	27
1.22 《2024 IAS-USA 专家组建议：成人 HIV 感染的抗逆转录病毒药物治疗和预防》发布 .....	28
1.23 2024 上海市医师协会感染科医师分会/上海市医学会感染病专科分会年会在上海顺利召开 .....	29
2 文献速递.....	31

2.1 Nature 研究发现靶向 SARS-CoV-2 NSP14 RNA 加帽甲基转移酶的新型小分子抑制剂 .....	31
2.2 Nature 研究表明皮肤可能是体内最大的免疫器官 .....	32
2.3 11 项临床试验可能影响 2025 年医学发展 .....	35
2.4 Cell 研究通过免疫加感染策略在恒河猴中诱导出强效广谱抗 HIV 中和反应 .....	41
2.5 中国学者探究 xalnesiran 联合或不联合免疫调节剂治疗慢性乙型肝炎的安全性和有效性 .....	45
2.6 NEJM 研究综述脓毒症的全球流行病学、生物学机制、临床表现、治疗策略及长期影响 .....	47
2.7 NEJM 研究评估左氧氟沙星预防越南耐多药结核病的疗效 .....	51
2.8 NEJM 研究评估左氧氟沙星对暴露于耐多药结核病儿童的预防效果 .....	53
2.9 NEJM 研究对刚果民主共和国应用 rVSV-ZEBOV-GP 环围接种策略应对埃博拉疫情开展效果评估试验 .....	55
2.10 中国学者开发创新性语言模型以预测新冠进化变异趋势 .....	57
2.11 中国学者揭示 SARS-CoV-2 N 蛋白通过抑制 NF- $\kappa$ B 激活调控病毒特异性适应的致病机制 .....	59
2.12 中国学者揭示棕榈酰化调控抗病毒关键适配体蛋白 MAVS 激活的新机制 .....	61
2.13 中国学者发现发热伴血小板减少综合征病毒治疗性中和抗体 .....	63
2.14 美国学者发现偶联流感病毒抗原可以克服季节性流感疫苗的异质性反应 .....	65
2.15 美国学者提出基于巨细胞病毒的溶瘤病毒疗法 .....	67
2.16 南非学者综述结核病免疫病理 .....	69
2.17 中国学者综述检测 RNA 病毒感染进程中不同生物标志物的传感技术的前沿进展 .....	72
2.18 美国学者捕获 III 型病毒膜融合蛋白介导病毒融合的关键中间过程 .....	74
2.19 美国学者发现 HPV 病毒竟对皮肤有益 .....	76
2.20 美国学者发现抗病毒新机制：细胞 RNA 与 MAVS 蛋白相互作用，促进抗病毒信号转导，增强免疫反应 .....	78
2.21 中国学者阐述宿主抗病毒新机制 .....	80
2.22 中国学者在香港肝炎患者体内发现新型病毒 .....	82

2.23 中国学者从日本 731 部队实验室遗土中分离出炭疽分枝杆菌 .....	84
2.24 美国学者阐释牛流感 H5N1 仅需单突变可向人类受体特异性转变 ..	86
2.25 国内外学者合作开展云南小型哺乳动物系统病毒组调查研究 .....	89
2.26 中国学者揭示蝙蝠免疫系统抑制炎症反应的新机制 .....	90
2.27 中国学者揭示媒介昆虫大脑抵御虫媒病毒感染的新机制 .....	93

## 1 要闻速递

### 1.1 国家疾控局发布 2024 年 11 月全国法定传染病疫情概况

2024 年 12 月 18 日，国家疾病预防控制局发布 11 月全国法定传染病疫情概况。2024 年 11 月 1 日至 11 月 30 日，除新型冠状病毒感染外，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 635391 例，死亡 2528 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 298149 例，死亡 2527 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、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、梅毒、肺结核、淋病和百日咳，占乙类传染病报告病例总数的 92.4%。同期，丙类传染病共报告发病 337242 例，死亡 1 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 96.8%。

资料来源:

[https://www.ndcpa.gov.cn/jbkzzx/yqxxxw/common/content/content\\_1869189280791384064.html](https://www.ndcpa.gov.cn/jbkzzx/yqxxxw/common/content/content_1869189280791384064.html)



## 1.2 国家疾控局印发《麻疹风疹防控方案（2024年版）》

针对近年来国内外麻疹、风疹疫情流行特点，结合各地疫情应对过程中积累的有益经验，国家疾病预防控制局会同国家卫生健康委研究制定了《麻疹风疹防控方案（2024年版）》（以下简称《方案》），于2024年12月6日印发通知。《方案》明确了防控工作总体要求和病例报告与重点人员管理、免疫预防、聚集性疫情处置、实验室检测等具体措施和要求，指导各地进一步规范做好麻疹、风疹防控工作，持续提高防控的科学精准水平。

麻疹风疹防控工作坚持“预防为主、防治结合、精准防控、快速处置”原则，落实“早发现、早报告、早隔离、早治疗”措施。加强预防接种和健康宣教，维持国家免疫规划麻腮风疫苗高水平接种率。保持以个案为基础、流行病学调查和实验室检测支持的麻疹风疹监测系统高质量运转，加强疫情分析与风险研判，及时发现、规范治疗病例，有效处置聚集性疫

情，持续将麻疹风疹发病率保持在较低水平。

资料来源：

[https://www.gov.cn/zhengce/zhengceku/202412/content\\_6992246.htm](https://www.gov.cn/zhengce/zhengceku/202412/content_6992246.htm)



### 1.3 国家疾控局发布《关于国家免疫规划百白破疫苗和白破疫苗免疫程序调整相关工作的通知》

根据我国百日咳等传染病疫情防控工作需要，为进一步加强对小月龄婴儿和学龄儿童的免疫保护，国家疾控局、教育部、工业和信息化部、财政部、国家卫生健康委、国家药监局6部门于2024年12月26日联合印发《关于国家免疫规划百白破疫苗和白破疫苗免疫程序调整相关工作的通知》，决定自2025年1月1日起，在全国范围内实施将现行3月龄、4月龄、5月龄、18月龄各接种1剂次吸附无细胞百日咳-白喉-破伤风联合疫苗和6周岁接种1剂次吸附白喉-破伤风联合疫苗的免疫程序，调整为2月龄、4月龄、6月龄、18月龄、6周岁各接种1剂次百白破疫苗的免疫程序。

《通知》主要从加强组织领导、统筹准备工作、强化规范管理、广泛宣传科普等四方面提出工作要求。一是要求各级疾控、教育、工业和信息化部、财政、卫生健康、药品监管

部门要高度重视调整工作，加强组织领导，落实工作职责。二是要求各地统筹做好免疫程序调整的准备工作的准备工作，合理安排疫苗采购和人员培训。中国疾控中心负责制定印发相关实施技术方案。三是要求各地切实落实属地管理责任，加强规范管理，保证调整后的接种工作规范有序开展。四是要求各地做好宣传科普和解读，各有关单位切实落实政策措施，确保持续维持国家免疫规划百白破疫苗高水平接种率。

资料来源：

[https://www.ndcpa.gov.cn/jbkzzx/c100014/common/content/content\\_1872098276166717440.html](https://www.ndcpa.gov.cn/jbkzzx/c100014/common/content/content_1872098276166717440.html)



#### 1.4 国家疾控局公布检疫传染病目录和监测传染病目录

为进一步健全完善国境卫生检疫相关制度机制，筑牢口岸检疫防线，更好保障人民健康和国家安全，2024年6月28日第十四届全国人民代表大会常务委员会第十次会议修订通过《中华人民共和国国境卫生检疫法》，自2025年1月1日起施行。新修订的国境卫生检疫法明确要求，检疫传染病目录由国务院疾病预防控制部门会同海关总署编制、调整，报国务院批准后公布；监测传染病目录由国务院疾病预

防控制部门会同海关总署编制、调整并公布。

按照新修订的国境卫生检疫法相关要求，国家疾控局会同海关总署认真分析传染病跨境传播风险和国境卫生检疫工作需求，组织编制了检疫传染病目录和监测传染病目录，并于 2024 年 12 月 30 日发布《关于公布检疫传染病目录的公告》和《关于公布监测传染病目录的公告》，促进口岸依法依规、分级分类开展国境卫生检疫工作，在进境出境人员中及时发现可能感染的人员，及时对其提供必需的医疗服务和采取必要的防控措施。

检疫传染病目录包括鼠疫、霍乱、黄热病、埃博拉病毒病、天花、脊髓灰质炎、传染性非典型肺炎、肺炭疽、马尔堡病毒病、拉沙热、中东呼吸综合征。

监测传染病目录包括新型冠状病毒感染、艾滋病、人感染新亚型流感、麻疹、流行性出血热、流行性乙型脑炎、登革热、猴痘、细菌性和阿米巴性痢疾、肺结核、伤寒和副伤寒、流行性脑脊髓膜炎、百日咳、白喉、疟疾、流行性感、诺如病毒急性胃肠炎、肠出血性大肠杆菌感染性腹泻、副溶血弧菌感染性腹泻、尼帕病毒病、西尼罗热、寨卡病毒病、基孔肯雅热、奥罗普切病毒病、裂谷热、克里米亚-刚果出血热。

资料来源：

- [1] [https://www.ndcpa.gov.cn/jbkzzx/c100014/common/content/content\\_1873593499606700032.html](https://www.ndcpa.gov.cn/jbkzzx/c100014/common/content/content_1873593499606700032.html)
- [2] [https://www.ndcpa.gov.cn/jbkzzx/c100014/common/content/content\\_1873593108252971008.html](https://www.ndcpa.gov.cn/jbkzzx/c100014/common/content/content_1873593108252971008.html)



### 1.5 国务院办公厅印发《中国遏制与防治艾滋病规划（2024—2030 年）》

2024 年 12 月 11 日，国务院办公厅印发《中国遏制与防治艾滋病规划（2024—2030 年）》（以下简称《规划》），进一步推进艾滋病防治工作，维护人民群众身体健康。

《规划》以习近平新时代中国特色社会主义思想为指导，全面贯彻党的二十大和二十届二中、三中全会精神，坚持党的领导，坚持部门协作、社会动员、全民参与，坚持预防为主、防治结合、综合治理、分类指导，创新医防协同、医防融合机制，突出重点地区、重点问题和重点环节，以创新为动力推动艾滋病防治工作高质量发展。

《规划》确定防治总目标是降低艾滋病新发感染，减少相关死亡，将整体疫情持续控制在低流行水平。同时，明确了提高社会防护意识、促进危险行为改变、预防家庭内传播、提升诊断治疗效果、控制人群感染水平等 5 方面具体工作指

标。

《规划》提出开展宣教干预和社会动员、加强检测和监测、推进治疗和救助、落实不同人群针对性防控措施、强化重点地区防治工作、开展艾滋病防治社会治理等 6 方面 14 条具体举措。

《规划》要求，要加强组织领导、压实防治责任，落实投入政策、完善体系建设，提高防治能力、保障药品供应，加强研究创新、开展国际合作等，为实现艾滋病防治目标提供强有力的支撑。

资料来源：

[https://www.gov.cn/zhengce/zhengceku/202412/content\\_6992033.htm](https://www.gov.cn/zhengce/zhengceku/202412/content_6992033.htm)



## 1.6 《国务院关于修改和废止部分行政法规的决定》发布

2024 年 12 月 13 日，中华人民共和国中央人民政府发布了《国务院关于修改和废止部分行政法规的决定》，本决定自 2025 年 1 月 20 日起施行。为全面贯彻党的二十大和二十届二中、三中全会精神，落实党和国家机构改革精神，推进严格规范公正文明执法，优化法治化营商环境，保障高水平

对外开放，国务院对涉及的行政法规进行了清理。经过清理，国务院决定对 21 部行政法规的部分条款予以修改，对 4 部行政法规予以废止。其中涉及卫生健康领域的行政法规共 8 部，修改了《医疗器械监督管理条例》、《病原微生物实验室生物安全管理条例》、《麻醉药品和精神药品管理条例》、《使用有毒物品作业场所劳动保护条例》、《放射性药品管理办法》、《中华人民共和国药品管理法实施条例》、《公共场所卫生管理条例》部分内容，废止了《关于爱国卫生运动委员会及其办事机构若干问题的规定》（1980 年 5 月 9 日国务院批准）。

资料来源：

[https://www.gov.cn/zhengce/zhengceku/202412/content\\_6992433.htm](https://www.gov.cn/zhengce/zhengceku/202412/content_6992433.htm)



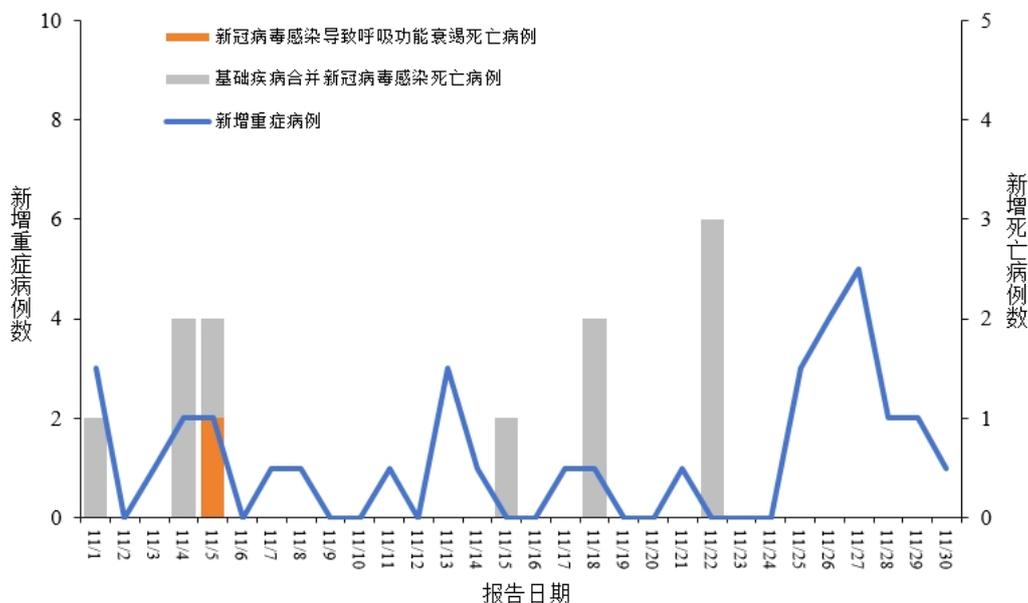
## 1.7 中疾控发布 11 月《全国新型冠状病毒感染疫情情况》

2024 年 12 月 11 日，中国疾病预防控制中心发布 11 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

2024 年 11 月 1 日-11 月 30 日，全国 31 个省（自治区、

直辖市)及新疆生产建设兵团报告新增重症病例 35 例、死亡病例 11 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 10 例)。



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

2024 年 11 月 1 日-11 月 30 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)诊疗量在 6.3 万至 8.7 万之间波动。

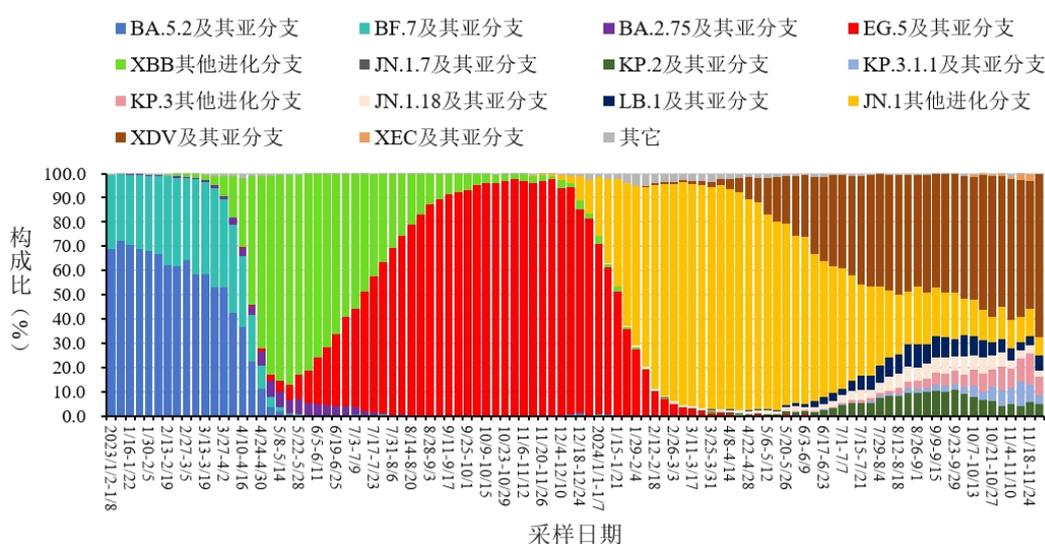
## 三、哨点医院监测情况

2024 年第 45 周(11 月 4 日-11 月 10 日)至第 48 周(11 月 25 日-12 月 1 日), 全国哨点医院流感样病例占门(急)诊就诊人数比例小幅升高, 流感样病例占比分别为 3.6%、3.6%、3.7%和 3.9%。2024 年第 45 周(11 月 4 日-11 月 10 日)至第 48 周(11 月 25 日-12 月 1 日), 流感样病例新冠

病毒阳性率在 1.3%~1.5%范围内小幅波动，分别为 1.5%、1.3%、1.5%和 1.5%。

#### 四、本土病例病毒变异监测情况

2024 年 11 月 1 日-11 月 30 日，全国 31 个省（自治区、直辖市）及新疆生产建设兵团共报送 2948 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 45 周（11 月 4 日-11 月 10 日）至第 48 周（11 月 25 日-12 月 1 日）JN.1 及亚分支（包括 JN.1.7、KP.2、KP.3、JN.1.18、LB.1、KP.3.1.1 及亚分支以及 JN.1 其他进化分支）占比分别为 39.8%、40.8%、43.8%、32.5%，XDV 及亚分支占比分别为 57.9%、56.3%、52.8%、67.5%。



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/202412/t20241211\\_303251.html](https://www.chinacdc.cn/jksj/xgbdyq/202412/t20241211_303251.html)



## 1.8 2024 Science 年度十大科学突破和四大失败盘点

2024 年 12 月 12 日，美国 *Science* 杂志网站公布了 2024 年度十大科学突破评选结果。其中，中国科学家发现迄今最古老的多细胞真核生物化石荣登榜单。

### (1) 一针管半年的艾滋病预防药问世

艾滋病是由人类免疫缺陷病毒(HIV)感染引起的疾病。一种名为来那卡帕韦(即 Lenacapavir)的注射药物，每次注射可保护人体长达 6 个月。今年 6 月，一项针对非洲青少年女性和年轻女性的大型有效性试验报告称，这种注射药物将 HIV 感染率降至零，有效性高达惊人的 100%。

### (2) 地幔波动能影响大陆轮廓的形成

长久以来，科学家们一直认为悬崖和高原是两种截然不同的地质现象，分别由不同的过程驱动。但今年英国南安普顿大学地球科学家的一项研究表明，陡峭的悬崖和高原是由大陆分离时在地球中层引发的同一“巨浪”造成的。当构造板块断裂时，会在地球深处引发强大而缓慢的地幔波，进而导致大陆表面上升一千米以上。

### (3) 最早多细胞真核生物“现身”

今年1月，中国科学院南京地质古生物研究所研究员朱茂炎团队在华北燕山地区 16.3 亿年前地层中发现迄今最早多细胞真核生物化石。这一发现将多细胞真核生物出现的时间进一步提前了 7000 万年。

### (4) 第三种磁性材料发现

铁磁性和反铁磁性一直被认为是材料的两种主要磁序。2019年，研究人员预测第三种磁性类型即交变磁性，能兼具铁磁性和反铁磁性两者的特性。今年，多个研究小组证明了存在这一磁性材料。而拥有该特性的交变磁体未来可用于制造自旋电子计算机。

### (5) “星舰”着陆成功实现“筷子夹火箭”

10月13日，SpaceX“星舰”第五次试飞成功。升空7分钟后，其助推器在降落时由发射塔上被称作“筷子”的机械臂“夹住”，首次实现在半空中捕获回收。这一壮举是SpaceX向完全可重复使用火箭系统迈进的重要里程碑。

### (6) 藻类固氮“神器”首次发现

教科书告诉我们，生物固氮只发生于细菌和古菌中。而今年4月，美国研究人员发现了第一种固氮真核生物，其通过一种名为“硝基质体”（Nitroplast）的新型细胞器来固定氮气，这颠覆了以往真核生物（如动植物）无法直接从大气中

固定氮气的认知。

#### (7) 靶向农作物害虫的 RNAi 杀虫剂上市

今年，美国环境保护局批准可喷洒 RNAi 生物农药 Calantha 上市，专门用于防治马铃薯头号害虫——马铃薯甲虫。这种新的、精确的方法将比现有的化学物质更安全。

#### (8) 詹姆斯·韦布空间望远镜探索宇宙起源

自 2022 年詹姆斯·韦布空间望远镜“睁眼”以来，其观测到的宇宙黎明时期星系数量远超预期。今年，对这些星系古老光线的详细研究进一步揭示了其背后的原因。

#### (9) 远古 DNA 揭示家族纽带

今年，利用从古代骨骼和牙齿中提取的 DNA，一系列研究为数千年前的家庭重建了“家族树”，为人们提供了有关远古时期人口迁徙和亲属关系等新见解。

#### (10) CAR-T 疗法用于自身免疫性疾病

今年，一系列新的临床试验测试了 CAR-T 疗法在自身免疫性疾病中对抗 B 细胞的能力。例如，2 月，德国研究人员报告，15 名接受 CAR-T 疗法的严重自身免疫性疾病患者在中位随访 15 个月的时间内（最短随访时间为 4 个月，最长为 29 个月），疾病均得到缓解或症状大幅减轻，并已停止使用所有免疫抑制剂和抗炎药物。

*Science* 杂志同时公布了 2024 年度的四大失败：一是没

有从新冠疫情中吸取教训；二是科学受到附加伤害；三是迷幻药物疗法受阻；四是环境谈判陷入困境。

资料来源：<https://www.science.org/content/article/breakthrough-2024#>



### 1.9 Nature 揭晓 2024 年度十大人物，两名中国科学家入选

2024 年 12 月 9 日，英国 *Nature* 杂志网站发布 2024 年度十大推动科学发展人物榜单。其中，两名中国科学家入选。

该榜单由 *Nature* 杂志的编辑们编撰，旨在记录今年重要科学进展、事件以及其中一些关键人物。其中，两名入选十大人物的中国科研人员分别为“无畏的医者”中国人民解放军海军军医大学风湿病专家徐沪济，以及“月岩守护人”嫦娥六号任务副总设计师、中国科学院国家天文台研究员李春来。徐沪济医生勇敢尝试了用 CAR-T 细胞疗法治疗自身免疫性疾病，为 CAR-T 细胞疗法的批量生产带来了希望。李春来是决定嫦娥六号探测器在月球着陆点的关键人物，也是首批对返回样品着手分析的科学家之一。

其他入选榜单的人物还包括：“时间之父”——德国国家

计量学研究所物理学家埃克哈德·派克，其关键发现或带来超越现有原子钟的核钟；“宇宙漫游者”——美国芝加哥大学天文学家温迪·弗里德曼，她的研究成果或许能平息一个关于宇宙膨胀率的历史难题；“病毒猎手”——刚果（金）国家生物医学研究所流行病学家普拉西德·姆巴拉，拉响致命猴痘疫情警报；“人工智能天气预报员”——谷歌旗下“深层思维”公司研究员雷米·拉姆，将强大的 AI 工具用来预测天气，该技术能比传统模型提供更快、更准确的预测；“公平薪酬斗士”——加拿大多伦多大学博士生凯特琳·哈拉斯，她领衔并参与的一项活动使该国研究人员 20 年来首次涨薪；“学术打假人”——德国柏林自由大学东欧研究所研究员安娜·阿巴尔基娜，她力图杜绝和曝光科学出版领域的造假事件；“国家建设者”——诺贝尔奖得主、经济学家穆罕默德·尤努斯，成为了孟加拉国的临时领导人；“气候斗士”——瑞士律师科迪莉亚·巴尔，在一场标志性诉讼中成功代表数千名女性证明气候变化是一个人权问题。

资料来源：

<https://www.nature.com/immersive/d41586-024-03890-5/index.html>



## 1.10 WHO 发布《2024 年全球感染防控报告》

2024 年 11 月 29 日，WHO 发布《2024 年全球感染防控报告》。报告指出，医疗保健相关感染（Health care-associated infections, HAIs）每天都在影响患者和医疗系统，造成巨大的痛苦，推高了医疗保健费用，并阻碍了为所有人提供高质量护理的努力。HAIs 通常难以治疗，是抗菌药物耐药性（AMR）的主要驱动因素，导致过早死亡和残疾。COVID-19 大流行以及埃博拉、马尔堡和猴痘的暴发戏剧性地展示了病原体如何在医疗环境中迅速传播和放大。但 HAIs 不仅是在大流行期间，在每家医院和诊所都是日常威胁。

医疗环境中缺乏水、卫生和清洁（WASH）不仅影响感染预防和控制（IPC）最佳实践的应用，还影响到提供护理者和接受护理者的公平和尊严。此外，有证据表明通过 IPC 措施和基本的 WASH 服务可以预防相当大比例的这类感染，且投资回报高。这份关于 IPC 的第二份全球报告提供了更新的证据，展示了 HAIs 和 AMR 对患者和医务工作者造成的伤害，并呈现了在所有 WHO 地区国家和医疗机构层面实施 IPC 计划的最新全球分析。

资料来源：<https://www.who.int/publications/i/item/9789240103986>



### 1.11 WHO 发布《2024 年世界疟疾报告》

2024 年 12 月 11 日，WHO 发布了《2024 年世界疟疾报告》。根据报告数据显示，2023 年，全球估计有 2.63 亿例疟疾病例和 59.7 万例疟疾死亡病例。这意味着 2023 年的病例数比 2022 年增加了约 1100 万例，死亡数几乎相同。约 95% 的死亡发生在 WHO 非洲区域，那里许多面临风险的人群仍然无法获得预防、检测和治疗疟疾所需的服务。

截至 2024 年 11 月，已有 44 个国家和 1 个地区获得 WHO 无疟疾认证，还有更多国家和地区正在朝着实现这一目标稳步前进。在 83 个疟疾流行国中，目前有 25 个国家每年报告的疟疾病例少于 10 例，比 2000 年的 4 个国家有所增加。全球用于防治疟疾的资金仍然不足以扭转目前的趋势，特别是在非洲高负担国家。2023 年，供资总额估计达到 40 亿美元，远低于全球技术战略设定的当年 83 亿美元的供资目标。资金不足导致在药浸蚊帐、药物和其他救命工具覆盖方面出现巨大缺口，特别是对那些最容易感染疟疾的人而言。

报告强调，需要采取更具包容性和更有效的应对措施，以覆盖最容易感染疟疾的人群。

资料来源：<https://www.who.int/publications/i/item/9789240104440>



### 1.12 WHO 发布《2024 年全球疫苗市场报告》

2024 年 12 月 19 日，WHO 发布了《2024 年全球疫苗市场报告》，回顾了 2023 年全球疫苗市场的概况，涵盖了 207 个国家/地区销售的 88 种疫苗产品和 116 家制造商的采购渠道。该报告利用历史数据，分析了不同国家收入群体和地区以及随时间变化的市场趋势，以支持对个别疫苗市场以及跨领域问题的更好理解。这份报告的见解为政府、行业、全球公共卫生机构和其他关键决策者提供了宝贵的市场情报。它有助于识别挑战和机遇，以加速全球公平获取疫苗，与 2022 年 GVMR 中发布的行动呼吁保持一致，这一呼吁在今天仍然具有高度相关性。本报告内容主要包括：疫苗数量和经济价值；制造和供应；国家疫苗短缺；疫苗特别供应链动态和供应安全；采购和定价；疫苗监管。

资料来源：

<https://www.who.int/publications/m/item/global-vaccine-market-report-2024>



### 1.13 WHO 公布首个获预认证的结核病诊断检测方法

2024 年 12 月 5 日，WHO 公布了首个符合其预认证标准的结核病诊断检测方法。该检测方法可识别与利福平耐药性相关的结核分枝杆菌突变，这是耐多药结核病的关键指标。该检测方法名为“超敏结核分枝杆菌及利福平耐药基因检测”（Xpert® MTB/RIF Ultra），基于核酸扩增试验（NAAT），专为在全自动医用分析系统 GeneXpert 上使用而设计。它可检测痰液样本中导致结核病的结核分枝杆菌的遗传物质，并在数小时内提供准确结果。WHO 表示，该检测方法适用于肺结核筛查呈阳性，且过去 6 个月内未开始抗结核治疗或接受治疗时间不足 3 天的患者。

资料来源：

<https://www.who.int/news/item/05-12-2024-who-announces-first-prequalification-of-a-tuberculosis-diagnostic-test>



### 1.14 美国报告首例人感染禽流感重症病例

2024年12月18日，美国CDC确认了该国首例H5N1型禽流感病毒重症病例。

路易斯安那州一名患者因H5N1型禽流感病毒而住院，病情严重。初步基因分析结果显示，这名患者感染的禽流感病毒属于D1.1型，与美国近期在野鸟和家禽中检测到的其他D1.1病毒以及加拿大不列颠哥伦比亚省和美国华盛顿州近期出现的人感染病例相关。这种H5N1型禽流感基因型与美国在奶牛中检测到的B3.13基因型、多个州出现的零星人感染病例以及某些家禽疫情不同。CDC目前正在对患者临床样本做进一步基因组测序和病毒分离工作。

目前尚未发现H5型禽流感人传人现象，大多数人类病例症状较轻。早期病例的常见症状包括红眼病、咳嗽和打喷嚏。CDC评估认为，H5N1型禽流感对公众健康造成的直接风险仍然较低。关于路易斯安那州感染源的调查仍在进行中，但已确定患者曾接触过后院家禽中的病鸟和死鸟。这是美国首例与后院家禽接触相关的H5N1型禽流感病例。

资料来源：

<https://www.cdc.gov/media/releases/2024/m1218-h5n1-flu.html>



## 1.15 因安全问题，美国 FDA 叫停婴幼儿呼吸道合胞病毒疫苗临床开发

美国食品药品监督管理局（FDA）宣布，因安全问题叫停所有针对婴幼儿和幼童的呼吸道合胞病毒疫苗研究。其中包括美国跨国制药公司 Moderna 的两项未公开研究，并将于 12 月 12 日召开咨询委员会会议以讨论疫苗的安全性。

美国食品药品监督管理局召开的咨询委员会会议公告表明，在候选疫苗 mRNA-1345 和 mRNA-1365 中，观察到“重症下呼吸道感染病例的不平衡”。在接受 mRNA-1365 疫苗的婴儿中，呼吸道合胞病毒感染率和严重病例高于对照组。而 mRNA-1345 在 9 月已因婴儿安全性问题被终止试验。

资料来源：

- [1] <https://baijiahao.baidu.com/s?id=1818288361566643795&wfr=spider&for=pc>
- [2] <https://www.fda.gov/advisory-committees/advisory-committee-calendar/vaccines-and-related-biological-products-advisory-committee-december-12-2024-meeting-announcement>



## 1.16 在研肝炎组合疗法 Tobevibart & Elebsiran 获美国 FDA 和欧盟 EMA 双重认定

2024 年 12 月 12 日，Vir Biotechnology 公司宣布，在研组合疗法 tobevibart 和 elebsiran 已获得美国 FDA 授予的突破性疗法认定，以及欧洲药品管理局（EMA）授予的 PRIME 认定，用于治疗慢性丁型肝炎（CHD）。这些认定基于来自 II 期临床试验 SOLSTICE 的积极安全性和疗效数据。该公司计划于 2025 年上半年启动评估 tobevibart 和 elebsiran 治疗 CHD 的注册性 III 期临床试验 ECLIPSE。

在美国肝病研究协会（AASLD）肝脏大会上公布的数据显示：接受 tobevibart 和 elebsiran 联合治疗的所有参与者（100%）在接受治疗 24 周时达到丁型肝炎病毒（HDV）RNA 水平下降幅度  $\geq 2 \log_{10}$  或低于检测下限，并在第 36 周保持了这一抑制率。此外，在治疗慢性丁型肝炎之外，tobevibart 和 elebsiran 组合疗法也正在 II 期临床试验中用于治疗慢性乙型肝炎患者。在 AASLD 肝脏大会上发表的数据显示，在基线乙肝表面抗原水平较低（ $<1000 \text{ IU/mL}$ ）的参与者中，tobevibart 和 elebsiran 联用展示了较高的 HBsAg 清除率，其疗效和安全性结果支持进一步开发，以评估实现功能性治愈的潜力。

资料来源：

<https://investors.vir.bio/news/news-details/2024/Vir-Biotechnology-Receives-FDA-Breakthrough-Therapy-Designation-and-EMA-PRIME-Designation-for-Tobevibart-and-Elebsiran-in-Chronic-Hepatitis-Delta/default.aspx>



### 1.17 欧盟即将迎来首个自扩增 mRNA 疫苗

2024 年 12 月 13 日，欧洲药品管理局（EMA）发布公告称，人类药物委员会（CHMP）建议授予 Kostaive(zapomeran) 的上市许可，这是一种自扩增 mRNA 疫苗，旨在用于 18 岁及以上人群预防 COVID-19。自扩增 mRNA (saRNA) 因自我佐剂效应和长效表达在疫苗应用中具有优势，其结构利于目标蛋白复制和表达，相比非复制型 mRNA，可减少给药剂量。即能通过自我扩增，产生高水平抗原，引起较强的免疫反应。

资料来源：

<https://www.ema.europa.eu/en/news/meeting-highlights-committee-medicinal-products-human-use-chmp-9-12-december-2024>



### 1.18 FDA 批准首个间充质基质细胞疗法

2024 年 12 月 18 日,美国 FDA 批准 Ryoncil(remestemcel-L-rknd),一种同种异体(供体)骨髓间充质基质细胞(MSC)疗法,用于治疗 2 个月及以上儿科患者的类固醇难治性急性移植物抗宿主病(SR-aGVHD)。Ryoncil 是首个获得 FDA 批准的 MSC 疗法。MSC 是一种可以在体内发挥各种作用并可以分化成多种其他类型细胞的细胞,从健康成人捐献者的骨髓中分离,可通过抑制 T 细胞增殖,和下调促炎细胞因子和干扰素的产生,来调节 T 细胞介导的炎症反应。

Ryoncil 的安全性和疗效在一项多中心、单臂研究中得到验证,共有 54 名接受异基因造血干细胞移植后患有 SR-aGVHD 的儿童参与研究。参与者每周接受两次 Ryoncil 的静脉输注,共持续四周。疗效的主要依据是治疗开始后 28 天的缓解率和缓解持续时间。结果显示,16 名参与者(30%)在接受 Ryoncil 治疗 28 天后达到完全缓解,而 22 名参与者(41%)达到部分缓解。接受 Ryoncil 治疗的受试者最常见的不良反应是感染、发烧、出血、水肿、腹痛和高血压。使用 Ryoncil 治疗后可能会出现过敏和急性输液反应、传染病或病原体传播以及异位组织形成等并发症。

资料来源:

<https://www.fda.gov/drugs/resources-information-approved-drugs/fda-approves-remestemcel-l-rknd-steroid-refractory-acute-graft-versus-host-disease-pediatric>



### 1.19 多价类毒素候选疫苗 LBT-SA7 获得 FDA 快速通道资格

2024 年 12 月 19 日, LimmaTech Biologics AG 宣布其多价类毒素候选疫苗 LBT-SA7 获得美国 FDA 快速通道资格, 该疫苗用于预防由金黄色葡萄球菌引起的皮肤和软组织感染 (SSTIs)。金黄色葡萄球菌是一种革兰氏阳性菌, 约感染全球 30% 的人群, 每年导致超过 100 万人死亡。它不仅是皮肤和软组织感染的主要元凶, 还可导致更严重的感染, 如肺炎、败血症等。WHO 将其列为高优先级病原体, 显示出对疫苗开发的迫切需求。由于抗生素耐药性上升, 传统抗生素治疗的有效性正在下降, 使得创新疫苗和有效治疗策略变得迫切。LBT-SA7 将在美国进行 I 期临床研究, 涉及 130 名成人参与者, 预计 2025 年下半年获得初步结果。

资料来源:

[https://lmtbio.com/wp-content/uploads/2024/12/20241219\\_LimmaTech\\_PR\\_LBT-SA7\\_Fast-](https://lmtbio.com/wp-content/uploads/2024/12/20241219_LimmaTech_PR_LBT-SA7_Fast-)

Track\_FINAL1.pdf



## 1.20 国内首款 II 型单纯疱疹病毒 mRNA 疫苗临床获批

2024 年 12 月 20 日，据国家药品监督管理局药品审评中心（CDE）官网显示，艾美疫苗旗下丽凡达生物与长春百克生物联合开发的 II 型单纯疱疹病毒（HSV-2）mRNA 疫苗 LVRNA101 已获批临床默示许可（受理号：CXSL2400665）。为国内首款进入临床阶段的 II 型单纯疱疹 mRNA 疫苗。接种本疫苗后，可刺激机体产生抗 II 型单纯疱疹病毒的免疫力，用于预防由 II 型单纯疱疹病毒感染导致的生殖器疱疹。



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

网站地图 | 联系我们 | CDE邮箱

搜索

首页 | 机构职能 | 新闻中心 | 政策法规 | 党建工作 | **信息公开** | 申请人之窗 | 办事服务 | 监督与反馈 | 登记备案平台

当前位置：信息公开 >> 临床试验默示许可

查询条件： 查询

序号	受理号	药品名称	申请人名称	适应症	注册分类
1	CXSL2400665	LVRNA101	长春百克生物科技股份有限公司;珠海丽凡达生物技术有限公司	接种本疫苗后，可刺激机体产生抗 II 型单纯疱疹病毒的免疫力，用于预防由 II 型单纯疱疹病毒感染导致的生殖器疱疹。	1.1

共 1 条 上一页 1 下一页 10 条/页 刷新 到第  页 确定

资料来源：

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



### 1.21 国产首款重组 U-VLP™ RSV 疫苗获批临床

2024 年 12 月 10 日，广州派诺生物技术有限公司自主研发的重组呼吸道合胞病毒疫苗（CHO 细胞）的中国临床试验申请获得了国家药品监督管理局药品审评中心（CDE）的批准。这款首个在国内申报临床的国产重组 U-VLP™呼吸道合胞病毒疫苗，即将启动中国临床研究。

该重组呼吸道合胞病毒疫苗 LYB005 已于今年上半年启动国际临床研究（No. NCT06442241），目前已完成所有受试者接种，暂未发现与疫苗有关的严重不良反应，预计 2025 年上半年可获得首批临床数据。

LYB005 基于自主搭建的通用型类病毒纳米颗粒（U-VLP™）技术平台研发，通过专有 Covalink®技术与 RSV 重组预融合 F 抗原蛋白偶联形成嵌合 RSV PreF VLP。差异性的抗原分子设计，能够诱导机体产生更强的免疫应答，并覆盖 RSV-A 和 RSV-B 两个亚组。研究显示 LYB005 可在没有佐剂的情况下，高效激活适应性免疫和天然免疫，具有更好的安全性，有利于扩大适用人群，进一步降低 RSV 的重症率

和死亡率。有望弥补上市疫苗在安全性、保护效力或免疫持久性上的短板，为日益增长的临床需求带来一款更加安全、高效、保护力持久的 RSV 疫苗。同时，LYB005 的研发也为呼吸道多联多价疫苗的研制奠定了坚实基础。

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



## 1.22 《2024 IAS-USA 专家组建议：成人 HIV 感染的抗逆转录病毒药物治疗和预防》发布

2024 年 12 月 1 日，国际抗病毒学会-美国小组（IAS-USA）在 *JAMA* 发布了最新指南建议——《2024 IAS-USA 专家组建议：成人 HIV 感染的抗逆转录病毒药物治疗和预防》。这份建议汇集了最新的科学证据，对治疗和管理 HIV 感染的抗逆转录病毒（ARV）药物进行了数据更新，为 HIV 治疗、临床管理以及 HIV 预防提供了最新的指导。此外，该共识针对 HIV 实验室检测、高危风险人群的治疗，以及 HIV 预防提出了相关推荐建议，再次强调 HIV 感染者快速抑制病毒对个体健康的好处。

资料来源：<https://jamanetwork.com/journals/jama/fullarticle/2827545>



## 1.23 2024 上海市医师协会感染科医师分会/上海市医学会感染病专科分会年会在上海顺利召开

为促进感染病领域的临床技术进步和科研能力提升，2024年11月30日，2024上海市医师协会感染科医师分会/上海市医学会感染病专科分会年会在上海顺利召开。本次会议由上海市医师协会/上海市医师协会感染科医师分会、上海市医学会/上海市医学会感染病专科分会联合主办，会议汇聚来自全国的感染病领域大咖，共同探索感染病研究前沿，直击临床诊疗中的痛点，分享一线临床经验，促进感染学科的创新发展。

会上，在王晖教授和复旦大学附属华山医院感染科副主任陈澍教授的主持下，《2024 翁心华疑难感染病和发热病例精选与临床思维》的新书发布仪式正式启动，该系列的最新著作和广大感染病学界同道见面。本书由复旦大学附属华山医院终身教授、2024年“最美医生”翁心华教授主审，张文宏教授和张继明教授主编，详细描述疑难病例的诊治过程，分

享临床体会和诊疗思路。

在学术交流环节，上海市医师协会感染科医师分会会长/国家传染病医学中心主任/复旦大学附属华山医院感染科主任张文宏教授以“感染科高质量快速发展：新进展与新机遇”为题进行分享。他指出，疫情之后，学科面临挑战但也存在发展机会，关键在于抓住临床需求的潮头，因地制宜地推进传染病防控，特别是在慢性乙肝功能性治愈和结核病防控方面。此外，张文宏教授强调了建立精准病原学诊治平台的重要性，包括技术平台和精准医疗技术，以应对新发传染病和生物安全问题，并鼓励年轻从业者应勇于挑战从“传染病”到“感染病”的变迁，共同推动学科发展。

资料来源：<https://mp.weixin.qq.com/s/Q4oiwX8Buvfk0vFw3h14Gg>



## 2 文献速递

### 2.1 Nature 研究发现靶向 SARS-CoV-2 NSP14 RNA 加帽甲基转移酶的新型小分子抑制剂

2024 年 12 月 11 日，洛克菲勒大学 Thomas Tuschl 团队在 *Nature* 发表题为“Small-molecule inhibition of SARS-CoV-2 NSP14 RNA cap methyltransferase”的研究论文。该研究发现了一种非共价小分子抑制剂，可特异性靶向 SARS-CoV-2 NSP14 甲基转移酶，并通过高通量筛选识别了 RU-0415529，随后经过多轮化学优化，开发出活性更强的化合物 TDI-015051，并进一步对其作用机制和抗病毒活性进行了研究。

研究团队通过高通量筛选的方法，对 430376 种独特化合物进行筛选，经过多轮筛选和评估，从最初的筛选结果中选定 RU-0415529 ( $IC_{50}=356$  nM)。这一化合物通过阻断 NSP14 的 N7 甲基转移酶活性，干扰病毒 mRNA 的加帽过程。对其进一步表征和优化，经过多轮化学修饰后得到 TDI-015051，其  $IC_{50}$  降至 0.15 nM。

RU-0415529 在 Huh-7.5 细胞中未显示抗病毒活性，但 TDI-015051 在 Huh-7.5 细胞中抑制 SARS-CoV-2 感染，其  $EC_{50}$  为 11.4 nM，且在测试浓度下无细胞毒性。在 K18-hACE2

转基因小鼠模型中，口服 TDI-015051 与 nirmatrelvir 相比，在感染后 12 小时或感染前 1 小时给药，均能有效降低肺部病毒载量，且在预防性给药时对病毒滴度的抑制效果更显著。

研究结果表明，TDI-015051 作为一种具有高潜力的小分子药物，不仅在细胞实验中表现出强效的抗 SARS-CoV-2 活性，还在动物模型中有效降低了病毒负荷。通过靶向病毒 RNA 帽甲基转移酶 NSP14，该研究为理解非竞争型抑制机制提供了新的视角，也为抗 RNA 病毒药物的设计提供了重要的理论依据和技术支持。

资料来源：<https://www.nature.com/articles/s41586-024-08320-0>



## 2.2 Nature 研究表明皮肤可能是体内最大的免疫器官

2024 年 12 月 11 日，美国国立卫生研究院 Inta Gribonika/Yasmine Belkaid 团队在 *Nature* 发表题为“Skin autonomous antibody production regulates host-microbiota interactions”的研究论文，首次揭示了皮肤可以作为一个“自主淋巴器官”，通过局部产生抗体来调节微生物与宿主的相互作用。研究团队

采用了精细的动物实验，发现常见的皮肤共生菌如表皮葡萄球菌 (*S.epidermidis*) 能够诱导皮肤局部产生特定类型的抗体 (IgG2b 和 IgG2c)，这些抗体不仅可以限制细菌的生长，还能够提供系统性的保护。

该研究的核心思路是探索皮肤如何作为一个独立的免疫器官，通过自主产生抗体来调节与皮肤微生物群落的相互作用，并提供对感染的保护。研究团队假设皮肤共生菌能够诱导皮肤自主抗体产生，从而控制局部微生物生物量和随后的系统性感染。他们使用小鼠作为实验动物，通过皮肤涂抹共生菌建立感染模型。设置未感染组（对照组）和感染组（实验组），对比两者之间的免疫应答差异。

研究人员在 SPF 小鼠皮肤上定植 *S.epidermidis*，发现 *S.epidermidis* 特异性血清抗体反应在定植后 2 周内出现并至少持续 200 天的具体结果。为进一步研究这些抗体反应的特异性和持久性，通过观察 IgG1、IgG2b 和 IgG2c 抗体的动态变化，发现 IgG2b 反应首先出现，而 IgG1 和 IgG2c 反应在定植后的前 45 天内逐渐增加的具体结果。这表明了皮肤能够对新的共生菌产生长期的特异性体液免疫反应。

研究人员观察了皮肤共生菌诱导的 B 细胞和 CD4<sup>+</sup> T 细胞的积累，结果发现与 *S.epidermidis* 特异性的抗体分泌浆细胞在皮肤和引流淋巴结中逐渐积累并至少持续 200 天。此外，

还发现超过 90%的皮肤和引流淋巴结 TFH 细胞源自失去 FOXP3 表达的 Treg 细胞,表明皮肤中的调节性 T 细胞(Treg)可以转化为 TFH 细胞,这一转化过程可能促进了局部抗体反应。

通过利用 Bcl6-YFP 报告小鼠模型观察了 GC T 和 B 细胞的可视化,发现与 *S.epidermidis* 定植后,皮肤中招募了表达 BCL6 的 B 细胞和 CD4<sup>+</sup> T 细胞,形成了大型皮肤三级淋巴器官(TLO),并且这些结构依赖于 IL-21R、CD40L 或 TFH 细胞,表明了皮肤在非炎症条件下能够形成功能性的 TLOs,这些 TLOs 能够直接促进对微生物衍生抗原的抗体反应,揭示了皮肤在宿主-微生物互作中的免疫自主性。

为进一步研究皮肤自主抗体产生能力,研究人员对 *Ltα*<sup>-/-</sup>小鼠进行脾切除手术,发现即使在没有二级淋巴器官的情况下,IgG1 和 IgG3 反应被废除,IgG2b 和 IgG2c 反应仍然保持的具体结果。这些结果说明了皮肤能够独立于二级淋巴器官自主产生抗体,特别是 IgG2b 和 IgG2c,揭示了皮肤在宿主防御微生物感染中的免疫自主性。

该研究揭示了皮肤作为一个“自主淋巴器官”的新功能,通过局部产生抗体来调节微生物与宿主的相互作用。这一发现不仅丰富了我们皮肤免疫系统的认知,也为开发新型皮肤疾病治疗方法提供了重要线索,如治疗感染性皮肤病或增

强疫苗效果。通过揭示皮肤如何在保持微生物共生与抵御感染之间取得平衡，该研究也为理解宿主与微生物的对话提供了全新视角。

资料来源：<https://www.nature.com/articles/s41586-024-08376-y>



### 2.3 11 项临床试验可能影响 2025 年医学发展

2024 年 12 月 12 日，*Nature Medicine* 邀请了 11 位医学领域的专家，分享他们认为将在 2025 年对医学领域产生重大影响的 11 项关键临床试验。这些试验涉及的研究领域广泛，包括针对朊病毒病和镰状细胞病的基因疗法，以及用于治疗癌症和心理健康问题的数字工具等。

第一项是关于基因疗法用于治疗朊病毒病。ION-717 是一种在研反义寡核苷酸（ASO），旨在抑制朊病毒病的元凶——朊病毒蛋白的产生。朊病毒病通过朊病毒传播（这是一类没有 DNA 或者 RNA、只需要蛋白质就可以传播的病原体），当它们进入宿主体内后，能够诱导宿主细胞生产的朊病毒蛋白错误折叠，并且形成淀粉样蛋白原纤维。这些淀粉样蛋白

原纤维可以不断扩散和增殖，像病毒一样传播。当前，ION-717 正在一项 I/II 期临床试验中进行测试，以评估其对朊病毒病患者鞘内给药的安全性、耐受性、药代动力学以及药效。截至目前，全球已有 16 个 ION-717 的临床试验点，首批数据有望在 2025 年底公布。

第二项是精准健康营养计划：针对多样化人群的饮食健康效益研究。精准健康营养（Nutrition for Precision Health）计划是由美国国立卫生研究院（NIH）资助的一个研究项目，致力于开发能够预测个人对不同饮食模式反应的算法。营养对于人类发展、疾病预防和治疗至关重要，但并不存在一种适合所有人的完美饮食。该研究项目将基于生物医学科学的前沿进展，包括人工智能（AI）、微生物组研究以及 NIH 旗下“All of Us”研究项目的基础设施和多样化的受试者群体。

第三项是早期精神病的分层与治疗（STEP）：用大麻来治疗精神疾病。STEP 研究项目旨在探究大麻二酚（CBD）产品与处方抗精神病药物联合使用对不同精神病患者亚群的影响，并考察 CBD 是否可作为一种抗精神病药物。STEP 项目包含三项独立的安慰剂对照、双盲国际 III 期试验，计划招募约 1000 名精神病患者，将在他们接受 CBD 治疗前后运用一系列神经影像技术，以揭示 CBD 的作用机制。此外，研究还将采用临床评估、数字工具、认知测试、神经影像学以及

血液检测方法，试图识别能够预测治疗效果的生物标志物。预计在 2025 年，CBD 在精神病治疗中的疗效、安全性和耐受性的首批结果将公布。同时，研究人员也期待这项研究能够明确 CBD 是否有助于预防精神障碍的发生。

第四项是 BEACON 试验：碱基编辑疗法用于治疗镰状细胞病。BEACON 试验是一个开放标签、单臂、多中心的 I/II 期临床研究，评估单次注射 BEAM-101 对伴有严重血管闭塞性危象的镰状细胞病 (SCD) 患者的安全性和有效性。BEAM-101 是一种单碱基编辑疗法，它通过在体外对患者的造血干细胞进行改造，使其模仿遗传性持续性胎儿血红蛋白症个体中的单核苷酸多态性，来缓解导致镰状细胞病遗传突变的不良影响。该疗法整合了基因编辑和细胞疗法，在 2021 年 11 月获得了 FDA 的 IND 批准。

第五项是“凉爽屋顶”或可预防与高温相关的疾病。非洲的高温环境给那些降温能力有限的人群带来了巨大的健康和行为挑战。建筑环境可能加剧热暴露问题，因此，被动式家庭降温设备成为了保护居民免受室内高温影响的潜在解决方案。一个由多国科学家组成的国际研究团队在西非布基纳法索开展了一项试验，以确定“凉爽屋顶”干预措施与人类健康改善之间是否存在因果关系。“凉爽屋顶”是一种高反射性的屋顶涂料，通过反射太阳辐射和阻止热量传递到建筑物

内部来帮助降低室内温度。通过结合客观指标（如生物标志物数据）和受试者报告的主观经历，该研究旨在全面了解炎热如何影响健康，以及此类干预措施能够在多大程度上减轻这些影响。

第六项是 **PSMAddition**：放射性配体治疗前列腺癌。**PSMAddition** 是一项开放标签、随机对照、III 期临床研究，目的是评估在成年男性转移性激素敏感性前列腺癌（mHSPC）患者中，将 **177Lu-PSMA-617** 与标准疗法联合使用相较于单独标准疗法的疗效。该研究的主要终点是影像学无进展生存期。**Pluvicto**（**177Lu-PSMA-617**）是一款将靶向前列腺特异性膜抗原（**PSMA**）的小分子化合物与放射性同位素连接在一起的放射性配体疗法。它可与表达 **PSMA** 的前列腺癌细胞结合，放射性同位素释放的辐射能量会损害肿瘤细胞，引发细胞死亡。

第七项是聊天机器人助力宫颈癌筛查。法国将 **HPV** 自采样纳入全国宫颈癌筛查项目，针对 30 至 65 岁未接受诊所筛查的女性。然而，这些女性的参与率不到 20%。为提高参与率，研究人员开发了一款多语言决策辅助工具，以鼓励妇女在家自行进行检测，这对于有效降低宫颈癌的发病率和死亡率至关重要。该决策辅助工具通过基于人工智能的聊天机器人在多个智能手机平台上为女性提供服务，特别是那些教

育水平较低的女性。目前，研究人员正在进行一项随机对照试验，预计在 2025 年完成，以评估这款聊天机器人在提高女性参与基于 HPV 检测的宫颈癌筛查中的有效性。

第八项是 **mSELY**：将心理健康移动工具包用于改善青少年心理问题。在肯尼亚等低收入和中等收入国家，青少年正面临发育、性和生殖健康方面的挑战，其中包括多维度的暴力暴露问题。针对这一社会性问题，研究人员发起了一项名为 **mSELY** 的研究，通过研究数字工具包对青少年及其父母的效果，旨在解决肯尼亚青少年心理障碍的负担。该工具包的青少年版本旨在帮助青少年开展自我评估和管理心理健康需求，并与同龄人建立联系；而父母版本的工具包则旨在帮助他们学习心理健康策略，并提供更好的育儿资源。该研究将与肯尼亚的多个社区组织合作，通过随机对照试验来评估这些数字干预措施的有效性。

第九项是 **MyPeBS**：个体化乳腺癌筛查。为了推动个体化乳腺癌筛查措施的实施，研究人员启动了一项名为 **MyPeBS** 的临床试验，该试验通过从传统的通用筛查方法转变为更加个体化、基于风险评估的策略，旨在解决乳腺癌筛查中的一个重要缺口。**MyPeBS** 试验是一项涉及六个国家、招募超过 5.3 万名女性的大规模随机对照研究。研究人员将利用乳腺癌筛查联盟开发的多基因风险评分工具，并结合家

族史、乳房密度等其他风险因素，以高精度评估每位女性的乳腺癌风险。

第十项是 **ALIMUS**：家庭园艺成为应对气候变化引起的营养不良的有效策略。**ALIMUS** 项目是一项多中心、随机对照试验，其核心目标是通过推广家庭园艺来增加饮食多样性，以此应对气候变化导致主食作物营养成分减少的问题。该项目特别强调将营养和健康咨询与家庭园艺相结合，鼓励参与研究的家庭在住所附近采用有机方法种植蔬菜和水果，旨在通过丰富饮食多样性来补偿主食作物营养素的流失。在肯尼亚和布基纳法索，该试验分别招募了 300 个干预组家庭和 300 个对照组家庭参与。本研究的主要终点是儿童的年龄-身高评分 (**height-for-age**)，这一指标作为评估长期营养状况的关键指标，将用于衡量家庭园艺干预措施对改善整体营养状况的效果。目前，该试验已进入最后阶段，预计在 2025 年中旬公布结果。

第十一项是用手机游戏治疗自闭症。自闭症儿童常面临社交沟通障碍和兴趣狭窄的问题，但这些问题可以通过早期干预得到改善。为了提供这种干预，研究人员开发了一款移动游戏，它通过增加社交眼神接触、激发动机和提升注意力，同时减少兴趣受限和焦虑，来辅助治疗。这款游戏不仅加强了照顾者与儿童之间的社交互动，减轻家长的压力，还有望

促进自闭症儿童更好地融入社会。在游戏过程中收集的数据可以用来监测治疗效果，训练人工智能工具以识别自闭症相关信号，并根据每个儿童的具体情况个性化游戏体验，从而提高参与度和干预效果。目前，这项研究正在对 2 至 8 岁的自闭症儿童进行临床试验。

资料来源：<https://www.nature.com/articles/s41591-024-03383-y>



## 2.4 Cell 研究通过免疫加感染策略在恒河猴中诱导出强效广谱抗 HIV 中和反应

2024 年 12 月 12 日，美国国立卫生研究院/哥伦比亚大学 Peter D. Kwong 团队在 *Cell* 发表题为“Potent and broad HIV-1 neutralization in fusion peptide-primed SHIV-infected macaques”的研究论文。研究利用猴-人嵌合免疫缺陷病毒（SHIV）感染已经过融合肽（FP）初次免疫和包膜糖蛋白（Env）三聚体蛋白加强免疫的恒河猴，旨在模拟人类免疫缺陷病毒（HIV）自然感染，对 FP 和 Env 免疫诱导并可产生中和抗体的记忆性 B 淋巴细胞（Memory B cells）进行饱和刺

激，探索疫苗诱导的记忆性 B 淋巴细胞是否有能力在机体内产生足够数量和高质量的抗 HIV 广谱中和抗体，以达到有效疫苗所需的高血清滴度的广谱抗 HIV 中和活性，为有效 HIV 疫苗的研发提供指导。

首先，研究团队对 10 只恒河猴进行 6 次 FP 初次免疫，并利用两种 Env trimer 进行 6 次加强免疫。通过血浆 FP 竞争中和实验，研究人员证明在其中 4 只恒河猴中诱导出了明显的针对 FP 区域的中和抗体，其体内具有疫苗诱导产生的针对 FP 的记忆性 B 淋巴细胞。接着，研究团队对这 10 只恒河猴进行 SHIV 接种。感染仅 8 周后，在 19 株 HIV-1 假病毒组中有 FP 中和反应的 4 只恒河猴的血浆中和活性大幅提升。为了更好的检测血浆中和强度和广谱度，研究团队选取每只恒河猴在 SHIV 感染后的中和活性峰值点血浆，在包含多种亚型的 208 株 HIV-1 假病毒组中进行全面系统的中和活性鉴定。结果显示，具有之前疫苗诱导产生的针对 FP 中和反应的 4 只恒河猴，其血浆中和广谱度 ( $ID_{50}>20$ ) 在 208 株检测假病毒组中可达 45% 至 77%，并且几何平均血浆中和滴度约为 100。而对之前疫苗免疫未有高效应答的 6 只恒河猴，其血浆中和广谱度仅为 4% 至 29%。然后，研究者对血浆中和数据进行中和指纹辨识分析，结果显示 SHIV 感染后大幅提升的血浆中和活性极有可能是针对 FP 区域的。此外，在 SHIV

感染后的多个时间点，研究人员对恒河猴血浆中的 SHIV 病毒 RNA 进行单基因测序，发现在感染后 16 周时，有 6 只恒河猴（包括全部 4 只产生强效广谱中和反应的恒河猴）体内的病毒 RNA 在 Env 的 FP 区域出现明显的逃逸突变，说明体内针对 FP 区域的广谱中和抗体对 SHIV 病毒造成了强大的免疫筛选压力。

其次，研究团队通过单个 B 淋巴细胞分选和抗体克隆技术，利用 FP 和 Env trimer 作为钓饵蛋白（Probe）从全部 4 只高反应恒河猴的中和峰值时间点的外周血淋巴细胞（PBMCs）中，分离针对 FP 和其他表位的单克隆抗体（mAbs）。研究人员从每只恒河猴中分离到约 77 至 103 个单克隆抗体，根据其基因序列相似度可划分为约 8 至 24 个抗体系，其中大部分是针对 FP 区域的中和抗体。通过在 19 株 HIV-1 假病毒组的中和活性检测，研究人员在这 4 只恒河猴中共发现 16 个具有跨亚型交叉中和反应活性的抗体系。研究团队选取其中 6 个抗体系中的代表单克隆抗体，在包含多种亚型的 208 株 HIV-1 假病毒组中进行全面中和活性鉴定，结果显示中和广谱度（ $IC_{50} < 50 \mu\text{g/mL}$ ）为 34% 至 58%，其中一个强效抗体的几何平均抑制浓度高达  $0.43 \mu\text{g/mL}$ ，与从 HIV-1 自然感染者中分离的 VRC34.01 抗体相当（ $0.38 \mu\text{g/mL}$ ）。接着，研究者通过对模拟“血浆”的中和活性检测，发现其与真实血浆中

和数据高度相关，相关系数 ( $r^2$ ) 为 0.72 至 0.99，证明血浆中的强效广谱中和反应主要是由分离的广谱中和抗体引起的。

再次，研究团队在 SHIV 感染前后的多个时间点，进行抗原特异性单个 B 淋巴细胞抗体基因测序，对以上 16 个具有交叉中和反应活性的抗体系进行追踪和抗体亲和成熟路径分析。结果显示，绝大多数具有交叉中和反应活性的抗体系起源于 SHIV 感染之前，是由 FP 和 Env trimer 免疫诱导引发的。此外，通过抗体纵向系统发育分析，研究人员发现同一恒河猴内的多个具有交叉中和反应活性的抗体系可能起源于早期同一抗体系。因此，在每只具有高中和反应的恒河猴中，很可能仅有 1-2 个由疫苗引发的针对 FP 区域的广谱中和抗体系引发了血浆中的强效广谱抗 HIV 反应。

最后，研究团队从 16 个具有交叉中和反应活性的抗体系中挑选各自的代表抗体，解析其与 HIV-1 Env trimer 复合物的冷冻电镜结构，来进一步研究这些抗体的精确结合表位、作用方式和中和机制。研究人员共得到 13 个抗体与 Env trimer 复合物的高分辨率冷冻电镜结构，并发现其中 10 个抗体主要结合 FP 区域的氨基端，2 个抗体主要结合 FP 邻近区域的 N88 糖基化位点，1 个抗体主要结合 CD4 结合位点。令人振奋的是，FP 区域的氨基端和邻近区域的 N88 糖基化位

点均为此疫苗设计模板抗体 VRC34.01 的主要结合位点。

资料来源：<https://doi.org/10.1016/j.cell.2024.10.003>



## 2.5 中国学者探究 xalnesiran 联合或不联合免疫调节剂治疗慢性乙型肝炎的安全性和有效性

2024 年 12 月 4 日，南方医科大学南方医院感染内科侯金林团队联合国家传染病医学中心/复旦大学附属华山医院感染科张文宏团队等在 *The New England Journal of Medicine* 发表题为“Xalnesiran with or without an Immunomodulator in Chronic Hepatitis B”的研究论文，研究报告了 Xalnesiran 这种小干扰 RNA (siRNA) 药物，可靶向慢性乙肝病毒 (HBV) 基因组 HBsAg 编码区，静默多个 HBV 转录本，单用或与其他药物联用，HBV 感染者 HBsAg 阴转率可达到 3%~23%，安全可控。

研究人员开展了一项 II 期、多中心、随机、对照、自适应、开放性平台试验，评估了在接受核苷(酸)类似物 (NA) 治疗且病毒学抑制的慢性 HBV 感染患者中，接受 48 周 100

毫克 Xalnesiran (第 1 组)、200 毫克 Xalnesiran (第 2 组)、200 毫克 Xalnesiran 联合 150 毫克 ruzotolimod (第 3 组)、200 毫克 Xalnesiran 联合 180 微克聚乙二醇干扰素  $\alpha$ -2a (第 4 组) 或 NA 单药治疗 (第 5 组) 的治疗效果。主要疗效终点为治疗结束 24 周后, 乙型肝炎表面抗原 (HBsAg) 转阴 (HBsAg 水平 $<0.05$  IU/mL), 并同时评估了安全性。

研究结果表明, 在 159 名参与者 (第 1~5 组分别为 30、30、34、30 和 35 人) 中, 主要终点事件发生率分别为第 1 组 7%, 第 2 组 3%, 第 3 组 12%, 第 4 组 23%, 第 5 组无。治疗结束 24 周后, 第 1~5 组的 HBsAg 血清学转换率分别为 3%、0、3%、20%和 0。HBsAg 转阴 (伴随或不伴随血清学转换) 只发生于筛选时 HBsAg 水平 $<1000$  IU/mL 的参与者。第 1~5 组的 3 级或 4 级不良事件发生率分别为 17%、10%、18%、50%和 6%, 其中最常见的事件是丙氨酸氨基转移酶水平升高。

该研究证实了有限疗程的小干扰 RNA 联合免疫调节剂实现乙型病毒性肝炎功能性治愈的有效性, 并在乙肝领域首次引用平台研究设计, 实现了对多种新药联合治疗策略的同期对比; 此外, 该研究还展示了严格停药标准与密切监测策略下 NAs 停药的安全性与可行性。总之, 这项 II 期试验表明, Xalnesiran 与免疫调节剂联合应用可实现较高的 HBsAg

转阴率，同时突出了 HBsAg 清除持久性方面的挑战以及在 HBsAg 高水平患者中的疗效挑战，为未来功能性治愈指明了进一步研究方向。

资料来源：<https://www.nejm.org/doi/full/10.1056/NEJMoa2405485>



## 2.6 NEJM 研究综述脓毒症的全球流行病学、生物学机制、临床表现、治疗策略及长期影响

2024 年 12 月 4 日，宾夕法尼亚大学佩雷尔曼医学院 Nuala J. Meye 团队在 *The New England Journal of Medicine* 发表题为“Sepsis and septic shock”的综述，旨在深入理解和描述脓毒症（Sepsis）这一临床综合征的特征，包括其全球流行病学、生物学机制、临床表现、治疗策略以及长期影响。

全球每年约有 4890 万例脓毒症病例和 1100 万相关死亡病例。在美国，超过三分之一的医院死亡归因于脓毒症，2017 年成本超过 380 亿美元，使其成为医院死亡和住院费用最高的原因。脓毒症的定义从 1992 年的过度炎症反应演变为 2016 年的宿主对感染反应失调导致的急性器官功能障碍。SIRS

(全身炎症反应综合征)不再包含在脓毒症的定义中,但对其识别有助于识别感染。

脓毒症是全球性问题,病因、发病率和结果因地理与年龄而异。约 85% 病例及相关死亡在中低收入国家,撒哈拉以南非洲受影响尤重。常见感染部位有肺部等,病原体多样。念珠菌病有特定危险因素,脓毒症病原体因生命周期而不同。脓毒症任何年龄均可发生,5 岁以下儿童发病率高,老年呈指数增长。其定义演变与认知增加使流行病学评估复杂,全球数据显示 1990-2017 年发病率与死亡率下降,美国住院增加多因认识与编码提升,实际相对稳定。

对感染的分子调控反应尚未明确,但普遍认为脓毒症是一种导致器官功能障碍的免疫反应失调。脓毒症的进展受病原体毒力和数量以及宿主特征的影响,包括先天性免疫激活、相对免疫抑制和适应不良的耐受机制。预期炎症反应的许多特征(细胞因子分泌、骨髓过度增生和中性粒细胞-内皮陷阱(NET)的产生)都会导致器官损伤,并使破坏的免疫稳态得以延续。

血管是脓毒症的主要损伤部位。血管内皮表达丰富的细胞因子、趋化因子和损伤信号受体,因此能对病原体和组织损伤做出快速反应。血管脱落的糖萼易导致 NET 的形成以及白细胞和血小板的粘附。在脓毒症期间,内皮通透性往往

失去调节。在临床上，这种血管失调表现为低血压、液体第三间隙（血管内液体流失到间质中），在极少数情况下还会出现弥散性血管内凝血病。增强血管屏障功能的治疗方法提高了脓毒症动物模型的存活率，但缺乏这些治疗方法的临床试验数据。一些同时针对炎症和血管活化的治疗方法，包括活化蛋白 C 和他汀类药物，已显示出治疗前景。然而，经常观察到的信号是，不同亚组患者的治疗反应各不相同。

脓毒症临床表现存在极大异质性，主要因为感染部位、病原体、一个或多个器官的急性功能障碍以及基线健康状况的多种组合导致。患者通常会出现感染的一般体征和症状（如发热或体温过低和乏力）、感染部位特有的症状（如咳嗽、排尿困难或红斑）以及急性器官功能障碍的症状（如意识模糊、尿少或呼吸困难）。然而，及时识别脓毒症可能具有挑战性，因为脓毒症的表现多种多样，随着时间的推移而演变，而且在疾病过程的早期可能并不明显。临床评估的重点是确认感染部位和原因，以及评估器官功能和灌注情况。评估感染的常见检测包括放射学研究、微生物培养、抗原检测（如链球菌和军团菌抗原检测）以及多重聚合酶链式反应病原体检测面板（取决于可疑部位）。建议对所有患者进行乳酸测量，以寻找隐性灌注不足。

脓毒症的治疗重点是控制感染、恢复灌注和器官支持。

恢复免疫平衡也是一个目标，但这是正在进行的研究的重点，而不是当前临床管理的组成部分。感染治疗包括抗菌治疗和感染源控制。最初的抗菌治疗通常是经验性的。及时开始抗菌治疗是必要的，治疗延迟会增加死亡率，尤其是休克患者。经验性抗菌治疗方案应根据疑似感染部位、当地流行病学因素以及非典型或耐药菌的风险因素，涵盖最可能的病原体。了解病原体在当地的流行病学特征，包括抗菌素耐药性特征，有助于选择初始疗法。对于有低血压或有灌注不足迹象（如乳酸水平升高）的患者，及时恢复灌注至关重要。静脉晶体液是纠正血管内容量不足和恢复前负荷的一线治疗方法，尽管复苏方法随着时间的推移而不断发展。

脓毒症不仅是危及生命的急性疾病，还会导致其他疾病的发生，包括认知障碍、功能障碍以及新发或恶化的慢性疾病。在老年人中，因脓毒症住院治疗与新发功能受限以及中度至重度认知障碍发生率也会大幅增加相关。小儿脓毒症后的长期并发症也很常见。除了在脓毒症住院期间出现的健康损害外，患者在脓毒症消退后数月至数年内，健康状况进一步恶化、再次住院和死亡风险仍增加，而这些结局无法完全用年龄或原有疾病进行解释。

脓毒症的定义为因宿主对感染的应答失调而导致的危及生命的急性器官功能障碍，它是全球范围内导致疾病和死

亡的一个主要原因。感染部位、致病病原体和发生急性功能障碍的器官千差万别，这使得诊断脓毒症和确定靶向疗法变得更加复杂。宿主免疫应答失调是脓毒症发病机制的关键，但当前治疗方法主要集中在控制感染和恢复灌注上。目前正在开展研究，以确定可采取干预措施的脓毒症亚型，并针对宿主失调开发靶向疗法。

资料来源：<https://www.nejm.org/doi/full/10.1056/NEJMra2403213>



## 2.7 NEJM 研究评估左氧氟沙星预防越南耐多药结核病的疗效

2024 年 12 月 18 日，悉尼大学医学与健康学院 Greg J. Fox 团队在 *The New England Journal of Medicine* 发表题为“Levofloxacin for the prevention of multidrug-resistant tuberculosis in Vietnam”的研究论文。鉴于氟喹诺酮类药物（如左氧氟沙星）在耐多药结核病（MDR-TB）标准治疗中的作用，本研究旨在评估左氧氟沙星在预防 MDR-TB 中的效果。

研究团队开展了一项双盲、随机、对照试验，目的是比

较为期 6 个月的每日左氧氟沙星（按体重计算剂量）与安慰剂治疗对结核分枝杆菌感染的效果。试验人群包括越南经细菌学确诊的耐利福平或耐多药（MDR）结核患者的家庭接触者。结核菌素皮肤测试呈阳性或有免疫损伤的接触者均符合纳入标准，不限年龄。主要终点是 30 个月内经细菌学确诊结核病。次要终点包括 3 级或 4 级不良事件、全因死亡和获得性耐药性。

在接受筛选的 3948 人中，61 人（1.5%）同时患结核病（定义为在随机分组之前诊断出活动性结核病），2041 人接受了随机分组。在这 2041 名参与者中，1995 人（97.7%）完成了 30 个月随访，发生了主要终点事件或死亡。左氧氟沙星组 6 名参与者（0.6%）和安慰剂组 11 名参与者（1.1%）确诊为结核病，这一差异并不显著。两组的 3 级或 4 级不良事件的差异也很小。左氧氟沙星组 306 名参与者（31.9%）和安慰剂组 125 名参与者（13.0%）发生了不良事件。未发现获得性氟喹诺酮耐药性。

尽管左氧氟沙星组与安慰剂组之间在结核病发病率上的差异未达统计显著，但数值上的减少表明左氧氟沙星可能具有预防作用。这一发现支持了氟喹诺酮类药物在 MDR-TB 预防策略中的潜在价值。然而，考虑到研究中的高基线感染率和已存在的结核病病例，未来的研究需要更精细地筛选参

与者，以明确左氧氟沙星在预防 MDR-TB 中的确切作用。

资料来源：<https://www.nejm.org/doi/full/10.1056/NEJMoa2314325>



## 2.8 NEJM 研究评估左氧氟沙星对暴露于耐多药结核病儿童的预防效果

2024 年 12 月 18 日, 斯坦陵布什大学 Anneke C. Hesselning 团队在 *The New England Journal of Medicine* 发表题为 “Levofloxacin Preventive Treatment in Children Exposed to MDR Tuberculosis” 的研究论文, 旨在评估左氧氟沙星 (levofloxacin) 作为预防性治疗在儿童中接触耐多药结核病 (MDR-TB) 成人患者后的有效性和安全性。

全世界约有 200 万 15 岁以下儿童感染耐多药 (MDR) 结核分枝杆菌, 每年约有 3 万名儿童患耐多药结核病。目前仍缺乏对接触 MDR 结核病的人进行结核病预防性治疗的随机对照试验证据。

在南非开展的此项基于社区的多中心、双盲、整群随机、安慰剂对照试验中, 研究团队评估了对于与细菌学确诊 MDR

肺结核成人患者有家庭接触的儿童，作为预防性治疗药物的左氧氟沙星的疗效和安全性。对于 5 岁以下儿童，无论  $\gamma$  干扰素释放试验结果或人类免疫缺陷病毒（HIV）感染状况如何，均符合纳入标准；对于 5~17 岁儿童，如果  $\gamma$  干扰素释放试验结果呈阳性或感染 HIV，则符合纳入标准。本试验以家庭为单位进行随机分组，家庭中的儿童每日一次接受左氧氟沙星或安慰剂，持续 24 周。主要疗效终点是随机分组后 48 周内的新发结核病，包括结核病死亡。主要安全性终点是治疗期间发生与试验治疗方案至少可能相关的 3 级或更高级别不良事件。

在来自 497 个家庭的 922 名参与者中，453 人被分配接受左氧氟沙星，469 人被分配接受安慰剂；91.0% 的参与者为 5 岁以下儿童。每个试验组均有 86% 的参与者接受了至少 80% 的左氧氟沙星或安慰剂分配剂量。截至第 48 周，左氧氟沙星组 5 名参与者（1.1%）和安慰剂组 12 名参与者（2.6%）患上结核病。敏感性分析结果与主要分析结果一致。左氧氟沙星组 4 名参与者和安慰剂组 8 名参与者在治疗期间发生了与试验治疗方案至少可能相关的 3 级或更高级别不良事件。左氧氟沙星组 1 名儿童发生了 2 级肌腱炎。

研究结果表明，尽管与安慰剂相比，左氧氟沙星预防性治疗降低了儿童结核病的发病率，但差异并不显著。尽管如

此，左氧氟沙星治疗在儿童中的安全性良好，没有引起任何安全问题。

资料来源：<https://www.nejm.org/doi/full/10.1056/NEJMoa2314318>



## 2.9 NEJM 研究对刚果民主共和国应用 rVSV-ZEBOV-GP 环围接种策略应对埃博拉疫情开展效果评估试验

2024 年 12 月 18 日，金沙萨大学 Jean-Jacques Muyembe 团队在 *The New England Journal of Medicine* 发表题为“Ebola outbreak response in the DRC with rVSV-ZEBOV-GP ring vaccination”的研究论文，旨在评估在 2018-2020 年刚果民主共和国东部埃博拉病毒病（EVD）暴发期间，实施环状疫苗接种（ring vaccination）策略的有效性。

2018—2020 年埃博拉病毒病（EVD）在刚果民主共和国（DRC）东部暴发之初，尚无任何疫苗获得许可。然而，2015 年几内亚的整群随机试验证据表明，在新病例周围使用单剂 rVSV-ZEBOV-GP 活复制疫苗进行环围接种（针对接触者和次级接触者）可降低接种后 10 天之后的 EVD 发病率。因此，

针对此次疫情的标准控制措施中增加了环围疫苗接种策略。

研究团队评估了接种疫苗后 9 天内、第 10~29 天以及之后时间段的 EVD 发病率。在指示病例出现症状后 21 天内，研究人员在新病例或聚集病例周围确定了 1853 个环围，并为环围中的成员提供接种疫苗机会。研究团队一直监测疫苗接种者的 EVD 发病情况，直至疫情于 2020 年年中结束。

从 2018 年 8 月 8 日至 2020 年 1 月 14 日，研究团队为 265183 名参与者接种了疫苗。在这些接种者中，有 102515 人在第 0 天、第 3 天和第 21 天接受了安全性监测。在接触者和次级接触者中，确诊了 434 例 EVD 病例（每个环围 0.2 例），他们几乎全部是在接种疫苗后 0~9 天内（380 例）或 10~29 天内（32 例）确诊。另外 22 个病例是在第 29 天后的平均 170 天随访期间确诊。指示病例 EVD 发病后，越早启动控制措施（包括环围疫苗接种），接触者的 EVD 发病率越快下降。在每个亚组中，EVD 发病率都在第 10 天左右突然下降。在第 10 天仍未患病的接触者和次级接触者中，第 10~29 天期间的 EVD 发病率为 0.16‰（194019 名参与者中 32 人发病）。这一发病率远低于几内亚类似环围成员的 4.64‰（4528 名参与者中 21 人发病）。几内亚迅速启动了标准控制措施，但疫苗接种却推迟至确定环围后 21 天。没有发现疫苗存在安全问题。

在 DRC 东部，有关 EVD 标准控制措施联合环围疫苗接种的非随机研究证据证实了几内亚之前的随机试验证据，即接种疫苗对接种后 10 天或之后发病的 EVD 有预防效果。

资料来源：<https://www.nejm.org/doi/full/10.1056/NEJMoa1904387>



## 2.10 中国学者开发创新性语言模型以预测新冠进化变异趋势

2024 年 12 月 23 日，清华大学基础医学院程功团队联合军事医学研究院魏从文团队以及清华大学环境学院郭璇团队在 *Signal Transduction and Targeted Therapy* 发表题为“A predictive language model for SARS-CoV-2 evolution”的研究论文。他们介绍了一种创新的预测性语言模型以预测新冠病毒的进化和变异，不仅为 COVID-19 大流行应对提供了新的科学工具，也为未来可能出现的重要病毒变异提供了预警。

自新冠病毒流行以来，尽管重症率降低，不断出现的变异株导致突破性感染在不断发生。病毒的快速突变给疫苗和药物干预带来重大障碍，也为潜在的下一次大流行提供了可

能。与此同时，现有模型尚未能将病毒突变的规律性和随机性与最小数据和快速响应需求整合起来。为此，研究团队开发了一种简洁有效的语言模型，同时考虑病毒突变的规律性和随机性，以预测可能流行的病毒变体和突变。

该模型通过构建刺突蛋白 S1 序列的“语法框架”实现数据降维和语义表示，以把握模型的潜在规律性。同时，引入了“突变轮廓”的概念，即突变频率，以纳入随机性。结合湿实验验证，这一模型成功地识别并验证了多种具有显著增强病毒传染性和免疫逃逸能力的新冠变体。研究人员通过不断更新三个不同时间点的序列数据(2022-2024)，在 XBB.1.16、EG.5、JN.1 和 BA.2.86 等毒株的流行株或关键突变出现之前，便成功地将它们预测。除此以外，研究结果还预测了可能导致未来流行病的未知变体。

该研究不仅为理解新冠的变异提供了新的视角，也为新冠病毒疫苗和治疗策略的开发提供了宝贵信息。随着 COVID-19 的持续演变，这种模型的应用将有助于全球公共卫生界更好地准备和应对未来的挑战。

资料来源：<https://www.nature.com/articles/s41392-024-02066-x>



## 2.11 中国学者揭示 SARS-CoV-2 N 蛋白通过抑制 NF- $\kappa$ B 激活调控病毒特异性适应的致病机制

2024 年 12 月 16 日, 武汉大学病毒学国家重点实验室陈宇团队在 *Journal of Cell Biology* 发表题为“SARS-CoV-2 specific adaptations in N protein inhibit NF- $\kappa$ B activation and alter pathogenesis”的研究论文。该研究强调除了冠状病毒刺突蛋白的变异外, 其他关键位点的变异同样可能对病毒的致病性产生重要影响, 从而改变其传播和感染能力。因此, 全面监测和评估这些突变, 对于疾病的预防和控制至关重要。

研究团队基于前期建立的 SARS-CoV-2 复制子递送颗粒感染模型, 即反向遗传学生成缺失 SARS-CoV-2 N 基因的复制子递送颗粒(RDPs)感染稳定表达 SARS-CoV-2 N 和 SARS-CoV N 蛋白的 Caco-2-N\*细胞系, 系统分析了 SARS-CoV-2 N 蛋白与 SARS-CoV N 蛋白对宿主炎症反应的影响。结果表明, 相较于 SARS-CoV N 蛋白, SARS-CoV-2 N 蛋白引发的病毒感染过程中宿主细胞的炎症反应较弱。

研究团队通过进一步分析, 发现 SARS-CoV-2 N 蛋白通过阻止 TAK1-TAB2/3 复合物的组装, 从而抑制 NF- $\kappa$ B 通路的激活及其下游信号传导。分子机制研究表明, SARS-CoV-2 N 蛋白通过其 CTD 区域抑制 NF- $\kappa$ B 通路的激活。与 SARS-

CoV-2 N 蛋白的抑制功能不同，SARS-CoV N 蛋白不影响 TAK1-TAB2/3 复合物的组装，且其 N 蛋白的 CTD 区域对 NF- $\kappa$ B 激活无显著影响。通过比较 SARS-CoV-2 和 SARS-CoV N 蛋白 CTD 区域的氨基酸序列，研究人员发现两者之间存在 5 个氨基酸的差异。基于此，研究团队构建了 SARS-CoV-2 N 蛋白 5 个氨基酸位点的点突变，进一步探索发现 E290 和 Q349 是 SARS-CoV-2 N 蛋白发挥抗炎功能的关键位点。

研究人员进一步构建了稳定表达 SARS-CoV N(WT)、SARS-CoV-2 N(WT)、SARS-CoV-2 N(E290D) 和 SARS-CoV-2 N(Q349N)的 K18-hACE2 KI 小鼠，并建立了 RDPs 感染模型。结果显示，相较于 SARS-CoV，表达 SARS-CoV-2 野生型 N 蛋白的小鼠在感染 RDPs 后，肺部组织炎症较轻。然而，表达突变体 SARS-CoV-2 N(E290D)和 SARS-CoV-2 N(Q349N)的小鼠在感染 RDPs 后，肺部组织 TNF- $\alpha$ 、IL-6 等炎症因子的表达水平显著升高，产生与表达 SARS-CoV N 蛋白的小鼠类似的组织损伤。小鼠模型进一步证明了 SARS-CoV-2 N 蛋白的 E290、Q349 氨基酸位点改变是导致感染 SARS-CoV-2 后炎症反应严重程度与 SARS-CoV 不同的关键因素。

对 SARS-CoV-2 野生型、SARS-CoV 野生型及 Omicron 变体（如 BA.1、BF.7、BQ.1、XBB.1 等）N 蛋白的同源性分

析显示, SARS-CoV-2 野生型与 Omicron 变体的 CTD 区域高度保守, 无氨基酸替换或插入。而 SARS-CoV-2 对比 SARS-CoV 的 N 蛋白 CTD 区域存在 5 个氨基酸位点突变, 反映了两种病毒在适应不同宿主和环境中的进化差异。SARS-CoV-2 关键位点 E290 和 Q349 可能通过抑制炎症和降低致病性, 促进了病毒的长期存活并持续传播。该研究鉴定了 SARS-CoV-2 N 蛋白中抑制 NF- $\kappa$ B 激活的关键氨基酸位点, 揭示了其在病毒致病性和传播中的关键作用, 同时为  $\beta$  冠状病毒进化机制的研究提供了重要新线索。

资料来源: <https://doi.org/10.1083/jcb.202404131>



## 2.12 中国学者揭示棕榈酰化调控抗病毒关键适配体蛋白 MAVS 激活的新机制

2024 年 12 月 2 日, 中山大学生命科学学院崔隽团队在 *Journal of Clinical Investigation* 发表题为“Palmitoylation acts as a checkpoint for MAVS aggregation to promote antiviral innate immune responses”的研究论文。该研究揭示了棕榈酰基转移

酶 ZDHHC12 介导的 MAVS 棕榈酰化修饰，是 MAVS 发生寡聚化，从而激活抗病毒固有免疫信号通路的必要步骤。

当 RNA 病毒感染时，信号转接器 MAVS 会在线粒体外膜上形成功能性的聚集体，作为连接病毒与下游抗病毒天然免疫反应的中心枢纽。目前已有多种调节 MAVS 激活的机制，但控制 MAVS 聚集的检查点尚未被发现。

研究团队通过免疫沉淀（IP）、棕榈酰化蛋白质组学、荧光素酶实验及代谢物筛选等实验方法，筛选与先天免疫反应相关的蛋白，并探究棕榈酸（PA）对 MAVS 棕榈酰化的影响。该研究发现 MAVS 在半胱氨酸 79（C79）上发生棕榈酰化，主要由 ZDHHC12 催化产生，对于巨噬细胞的 MAVS 聚集和抗病毒天然免疫反应是必需的。值得注意的是，系统性红斑狼疮的 MAVS 发生相关的突变（C79F），导致其棕榈酰化有缺陷，产生低水平的 I 型干扰素（IFN）。相应地，Zdhhc12 缺乏明显损害 RNA 病毒诱导的 I 型 IFN 反应，Zdhhc12 缺乏的小鼠对致命病毒高度易感。这些发现揭示了一种以前未知的机制，即 MAVS 的棕榈酰化是病毒感染期间确保其聚集并及时激活的检查点。

这项研究强调了 PA 和 ZDHHC24 介导的 MAVS 棕榈酰化的关键作用，这对于 MAVS 聚集和线粒体定位是必需的，从而激活针对病毒感染的先天免疫。研究揭示了 MAVS 棕榈

酰化是确保其聚集并及时激活的检查点，为对抗病毒病原体提供了有效的方法。此外，研究还发现 MAVS 的棕榈酰化失调和系统性红斑狼疮的发生存在相关性，为理解脂质代谢在免疫信号网络中的调控作用提供了新的视角，并为未来开发靶向自身免疫性疾病的治疗策略提供了潜在的分子靶点。

资料来源：<https://doi.org/10.1172/JCI177924>



### 2.13 中国学者发现发热伴血小板减少综合征病毒治疗性中和抗体

2024年12月6日，军事医学科学院黎浩/刘玮团队联合南开大学生命科学学院张楠团队在 *eBioMedicine* 发表题为“Discovery and characterization of potent broadly neutralizing antibodies from human survivors of severe fever with thrombocytopenia syndrome”的研究论文。研究团队从发热伴血小板减少综合征（SFTS）康复患者体内分离得到一批结合发热伴血小板减少综合征病毒（SFTSV）表面糖蛋白 Gn 的单克隆抗体，其中多株抗体对 SFTSV 多个基因型毒株感染

具有显著保护效果,有望成为治疗 SFTSV 感染的候选药物。

研究团队利用单 B 细胞筛选技术从康复患者体内分离到针对 SFTSV 表面糖蛋 Gn 的特异性记忆 B 细胞,分析了结合抗体的重链与轻链重排特征,并筛选获得了 18 株针对 SFTSV 中和活性较高的单克隆抗体,表位竞争实验显示这 18 株抗体识别 Gn 蛋白的 6 个不同位点。

为进一步了解不同抗体不同中和活性的分子机制,研究者选择了 3 个高中和活性单克隆抗体(JK-2, JK-8 和 JK-12)进行结构解析,结果发现单克隆抗体 JK-2 和 JK-8 结合在 Gn 的结构域 I 上,这与之前报道的两种中和抗体(Mab4-5 和 Ab10)的结合表位不同。JK-12 则与 Gn 的结构域 III 结合,其表位与 Mab4-5 相似。结构分析表明 JK-2 和 JK-8 可以在 SFTSV 病毒粒子上的 Gn 结合,不受周围蛋白的位阻影响,细胞生化实验结果表明 JK-2 和 JK-8 可能在阻碍 SFTSV Gn 与宿主细胞受体的结合中发挥关键作用。新的中和表位发现为设计 SFTSV 疫苗提供了重要参考。

研究团队利用致死性感染小鼠模型,证明了单克隆抗体 JK-2 和 JK-8 对 5 种 SFTSV 主要流行毒株的感染均有保护效果,能显著且快速地降低病毒血症,减轻组织病理学损伤,提高存活率。即使在病毒感染 3 天后给药,JK-2 和 JK-8 仍能发挥显著治疗效果。这些结果表明 JK-2 和 JK-8 有望用于

SFTS 的临床治疗。

资料来源：<https://doi.org/10.1016/j.ebiom.2024.105481>



## 2.14 美国学者发现偶联流感病毒抗原可以克服季节性流感疫苗的异质性反应

2024 年 12 月 19 日，斯坦福大学 Mark M. Davis 团队在 *Science* 发表题为“Coupling antigens from multiple subtypes of influenza can broaden antibody and T cell responses”的研究论文，聚焦于解决当前季节性流感疫苗面临的挑战，发现偶联流感病毒抗原可拓宽抗体和 T 细胞反应，提高疫苗效力。

首先，研究团队发现季节性流感疫苗接种在个体中引发异质性反应。该疫苗包含不同亚型的毒株，但大多数人对特定毒株的反应更强，因此易受其他毒株感染。通过对一组接种疫苗人群的分析，研究团队发现大部分个体可聚类为亚型特异性偏好组，对特定亚型的疫苗诱导反应更强。利用 UMAP 分析可视化了这种异质性，突显了免疫反应的变异性。

宿主遗传学对反应异质性有重要作用。通过研究同卵双

胞胎队列，发现 77% 的双胞胎对具有相同的亚型偏好，表明遗传因素影响显著。此外，在未感染过流感病毒的婴儿队列中的反应表明，先前的流感病毒暴露对于亚型偏好的发展并非必需，进一步强调了遗传学或其他因素的作用。

亚型特异性  $CD4^+$  T 细胞辅助与抗体亚型偏好相关。B 细胞上的 MHC-II 分子将抗原衍生肽呈递给 T 滤泡辅助细胞 (Tfh)，MHC-II 分子肽结合槽的差异可导致 T 细胞辅助和抗体反应的变化。对预测与 HLA-II 类等位基因结合的 HA 衍生肽的分析显示出广泛的亚型特异性差异。此外，在具有抗体亚型偏好的个体中， $CD4^+$  cTfh 细胞的激活与抗体偏好一致，其中毒株特异性肽对抗体亚型特异性的影响更强。

研究团队发现共价偶联后 B 细胞可内化异源抗原。在当前疫苗配方中，多种毒株的抗原是分离的，但共价偶联异源 HA 抗原可能使 B 细胞内化整个复合物并招募更广泛的 T 细胞辅助。实验表明不同亚型的 HA 在疫苗中未形成显著聚集体，并使用分选酶连接系统生成了明确的偶联异源抗原。表达亚型特异性 BCR 的工程化 B 细胞能够内化共价偶联的异源 HA 抗原。

偶联异源抗原可限制抗体亚型偏好。在小鼠中，与单独的 HA 混合物相比，接种偶联异源抗原可限制抗体亚型偏好。在人类扁桃体类器官中，与 IIV 或 HA 混合物相比，偶联异

源 HA 抗原刺激产生了针对多种亚型的更高抗体反应。CD4<sup>+</sup>Tfh 细胞的激活也增加，并且抑制内吞作用会降低抗体反应，突出了抗原摄取的重要性。

研究团队提出“借用”T 细胞辅助增强对禽流感病毒的反应。在人类扁桃体类器官中，将禽流感病毒 HA (H5N1) 与季节性 HA 偶联增强了对 H5N1 的抗体反应，表明可从偏好的季节性毒株借用 T 细胞辅助。毒株特异性和交叉反应性 B 细胞的频率均增加，前者更为显著。

资料来源：<https://doi.org/10.1126/science.adi2396>



## 2.15 美国学者提出基于巨细胞病毒的溶瘤病毒疗法

2024 年 12 月 17 日，美国梅奥诊所江海飞团队在 *Cell Reports Medicine* 发表题为“Oncolytic cytomegaloviruses expressing EGFR-retargeted fusogenic glycoprotein complex and drug-controllable interleukin 12”的研究论文。该团队利用实验株 AD169 修复了巨细胞病毒 (CMV) 的 gH/gL/UL128-131 糖蛋白复合物功能，同时敲除了与潜伏感染相关的 UL/b'区

域及 UL1-UL20 区域,以降低病毒在体内持续感染的可能性,从而提高安全性和基因组稳定性。

为了增强 CMV 对肿瘤细胞的靶向性和杀伤力,研究团队在 CMV 载体中引入了特异性结合 EGFR 受体的促融合糖蛋白复合物 H/F,并通过 Tet-off 系统实现其表达的药物调控。该受体表面融合了一段选择性结合 EGFR 的单链可变片段(scFv)。在表达于 CMV 感染的肿瘤细胞表面后可选择性的结合并融合周边的 EGFR 高表达肿瘤细胞,而不依赖于 CMV 的跨细胞感染。这种糖蛋白复合物显著增强了 CMV 在人胶质瘤动物模型中的肿瘤内传播能力及抗肿瘤效果。

此外,研究团队还在载体中加入了同样由 Tet-off 系统控制表达的 IL-12 基因。IL-12 作为 Th1 型细胞因子,能够显著增强 T 细胞的抗肿瘤活性。实验表明,所构建的溶瘤 CMV 可招募并激活 CD4<sup>+</sup> T、CD8<sup>+</sup> T 和 CD4<sup>-</sup>CD8<sup>-</sup> T 细胞以消灭肿瘤。最后,通过特异性去除巨噬细胞和 T 细胞的实验,研究进一步确认 T 细胞在 CMV 诱导的抗肿瘤免疫反应中的核心作用以及巨噬细胞的次要作用。

通过在皮下和颅内的胶质瘤动物模型中的测试,该研究证明了所开发的 CMV 溶瘤病毒具有减毒、靶向肿瘤和诱导强抗肿瘤 T 细胞反应的作用,为进一步的临床实验提供了重要依据。

资料来源: <https://doi.org/10.1016/j.xcrm.2024.101874>



## 2.16 南非学者综述结核病免疫病理

2024年12月13日,开普敦大学 Thomas J. Scrib 在 *Science Immunology* 发表题为“Immunopathology in human tuberculosis”的研究综述,全面探究了结核病的复杂免疫格局,涵盖感染控制、疾病进展以及治疗干预措施。

结核分枝杆菌 (*M.tb*) 与宿主的初次交锋发生于肺泡,肺泡巨噬细胞在此过程中发挥关键作用。其清除或容纳 *M.tb* 的能力取决于多种因素,尤其是其活化状态。肉芽肿作为围绕受感染巨噬细胞形成的细胞聚集体,对于阻止 *M.tb* 传播至关重要,由多种免疫细胞与非免疫细胞构成,通常在患结核性肺炎的肺实质与间质区域形成。感染后约6至8周出现的抗原特异性 T 细胞反应,在这一早期阶段对 *M.tb* 的控制不可或缺。然而,部分高度暴露个体的结核菌素皮肤试验或干扰素- $\gamma$  (IFN- $\gamma$ ) 释放试验结果却呈阴性。潜伏感染的存在——即免疫系统长期抑制 *M.tb*, 彰显了免疫系统遏制病原体的能力,然而,成功清除或控制病原体的机制仍不明晰。由于

感染时间不确定且获取感染组织受限，揭示这些过程困难重重。

结核病的表现形式包括肉芽肿、组织破坏、积液和瘢痕形成，大多由免疫介导机制驱动。肉芽肿在大小与细胞组成上呈现异质性，可分为坏死性与非坏死性两类，其在抵御或引发免疫病理方面的作用尚未完全明确。

肺空洞形成是继发性肺结核的显著特征，与 *M.tb* 痰载量增加和传染性增强相关。细胞外基质的降解（由基质金属蛋白酶及其他蛋白酶介导）是空洞形成的关键环节。尽管确切事件顺序不明，但 T 细胞与宿主免疫能力不可或缺。肺外结核在免疫功能低下者与儿童中更为常见，可累及任何器官，胸膜、淋巴管和腹部是常受影响部位。结核性积液源于超敏反应与直接感染的共同作用，其临床病理因部位而异。

耐药结核病构成严峻挑战，与独特的宿主-病原体相互作用及较差治疗结局相关。结核后肺部疾病常被忽视，却可导致不可逆的肺部损伤，其中纤维化是主要后果之一。结核的中枢神经系统表现尤为致命，大脑独特的免疫环境与血脑屏障影响疾病进展与免疫病理。

促炎与抗炎反应的平衡以及不同免疫亚群间的协作对 *M.tb* 控制至关重要。巨噬细胞呈现多种表型，其中 M2 样巨噬细胞在肉芽肿中占主导。中性粒细胞虽在天然免疫中关键，

但也可能加剧组织病理损伤。*M.tb* 可感染多种非髓系细胞，致使免疫病理更为复杂。结核免疫重建炎症综合征的出现凸显了平衡炎症的重要意义。细胞死亡途径（包括凋亡、自噬与坏死）对 *M.tb* 控制与免疫病理影响各异。T 细胞依据靶向表位与感染阶段，既能提供保护，也可驱动病理进程。

干预措施中，化疗是结核病治疗的基石，但其疗程冗长，结核后肺部疾病导致的长期发病率高，亟待改进。宿主导向疗法（HDT）有望提升治疗效果。皮质类固醇常用，但其机制不明确，治疗效果不一。其他免疫调节剂，如重组细胞因子与激酶抑制剂，临床试验成效有限。但磷酸二酯酶-4 抑制剂 CC-11050、黏液溶解剂 N-乙酰半胱氨酸和基质金属蛋白酶抑制剂多西环素等药物已展现潜在益处。然而，个性化 HDT 的实现受资源限制，在高负担地区尤甚。

疫苗接种是关键预防策略。当前卡介苗（BCG）保护作用有限且短暂。虽有多款候选疫苗处于后期试验阶段，但迄今仅有佐剂重组蛋白亚单位疫苗 M72:AS01E 显示出预防结核病的证据。将病理数据纳入疫苗疗效评估意义重大，有助于检测对组织病理的潜在有益或不良影响。

总之，结核病的免疫病理是宿主-病原体相互作用的复杂网络，深入理解这些过程对制定有效干预措施至关重要。未来研究应着重开展人体研究，并借助先进技术剖析结核病的

免疫机制。这将推动改进治疗方案、研发更有效的 HDT 和高效疫苗，进而减轻全球结核病负担。

资料来源：<https://doi.org/10.1126/sciimmunol.ado5951>



## 2.17 中国学者综述检测 RNA 病毒感染进程中不同生物标志物的传感技术的前沿进展

2024 年 12 月 13 日，浙江大学王镭团队联合复旦大学粟硕团队在 *The Lancet Microbe* 发表题为“Sensors for surveillance of RNA viruses: a One Health perspective”的综述文章，总结了用于检测 RNA 病毒感染进程中不同生物标志物（RNA、抗原及抗体）的传感技术的前沿进展，并探讨了在“同一健康”策略框架下部署这些传感器的可行性与潜在挑战。

研究团队首先介绍了 RNA、抗原、抗体传感技术的最新进展和检测原理，总结对比了不同传感技术的各项性能指标和优缺点，并探讨了各种传感器如何通过增强不同场景下的病毒监测能力来落实“同一健康”策略。综述指出，光学和纳米等技术的突破性进展提高了 RNA 病毒传感器的灵敏度，

合成生物学和材料化学等多学科研究共同推动了生物敏感材料的发展进步。此外，传感器的高通量和快速迭代能力能够有效应对 RNA 病毒的多样性和快速进化。

最后，该综述探讨了当前新兴传感技术在中面临的挑战。一是使用成本，一些先进传感技术的使用仍依赖专用设备，无法广泛应用于中低收入国家或地区；二是生物传感材料，生物传感材料在复杂样本条件下易失活、易受干扰，开发高稳定、高特异性的敏感材料仍具有挑战性；三是多重检测，多重检测虽然提高了通量，但针对特定病毒可能需要调整传感器的结构、检测范围等参数；四是检测结果解读，正确解读检测结果需要建立在全面了解生物标志物及其传感技术的特点和局限性之上；五是数据挖掘，传感检测数据蕴含了病毒毒性、传播性和耐药性等宝贵信息，但挖掘这些信息有赖于先验知识。解决这些问题需要合成生物学、材料科学、微加工和纳米加工技术等领域的跨学科合作，也需要考虑大规模生产问题，推动 RNA 病毒传感器在“同一健康”策略中的广泛应用。

资料来源：<https://doi.org/10.1016/j.lanmic.2024.101029>



## 2.18 美国学者捕获 III 型病毒膜融合蛋白介导病毒融合的关键中间过程

2024 年 12 月 4 日，加州大学洛杉矶分校周正洪团队在 *Science Advances* 发表题为“Capturing intermediates and membrane remodeling in class III viral fusion”的研究论文，首次解析了水疱性口炎病毒（VSV）G 蛋白在膜融合过程中的动态构象变化，为揭示病毒如何突破宿主细胞膜提供了重要的结构信息。

研究团队采用了最前沿的冷冻电子断层扫描技术（Cryo-ET）。这种技术通过将生物样品在极低温下迅速冷冻，保证能够在接近生物分子实际状态的条件下进行成像，以捕捉蛋白质分子动态变化过程的关键瞬间。为了观察 VSV 病毒囊膜与细胞膜的融合，研究人员通过模拟 VSV 被宿主细胞内吞后位于内吞体中的酸性环境，将纯化的 VSV 病毒粒子与体外构建的脂质体在 pH 5.5 的缓冲液中孵育不同的时间，以诱导 VSV G 的构象变化。Cryo-ET 技术使得团队成功捕捉到 VSV G 蛋白从稳定的融合前三聚体构象解聚后的一系列中间构象，以及该过程中发生的膜重构的全过程。通过三维形态分析，VSV G 各种中间构象被归纳为四大类：弯折型、扭曲型、伸展型和 Y 型。与前三种类型不同，Y 型中间态更接

近解聚后的二聚体状态。通过对不同孵育时间下各种不同中间构象占比进行统计，Y型中间态在孵育早期阶段占主导地位，暗示了VSV G早期的解聚；而伸展型中间体随着时间的推移而变得更加普遍，这与VSV G在融合后期的作用一致，即构象打开伸长并与宿主细胞膜结合。结合VSV G不同中间构象下，病毒囊膜与脂质体膜重塑的对应中间状态，研究人员重现了从点接触到最终形成融合孔的全过程，并提出了VSV G在构象改变过程中通过延伸将其疏水的融合环插入宿主细胞膜后再坍塌成融合后构象的动态变化机制模型。最终两膜融合，病毒的遗传物质得以进入宿主细胞。

膜融合是病毒入侵宿主细胞的关键步骤，因此了解这一过程对于抗病毒药物的研发至关重要。得益于cryo-ET相关技术的不断发展，本研究实现了实时观察病毒与宿主细胞膜融合的动态过程，进一步揭示了病毒入侵的秘密。这一发现为抗病毒药物的研发提供了新的靶点：通过干扰G蛋白的中间状态，阻止病毒膜融合，可以有效防止病毒进入细胞，进而控制感染。

资料来源：<https://doi.org/10.1126/sciadv.adn8579>



## 2.19 美国学者发现 HPV 病毒竟对皮肤有益

2024 年 12 月 12 日，美国哈佛医学院癌症免疫学中心 Shadmehr Demehri 团队在 *Cancer Cell* 发表题为“Commensal papillomavirus immunity preserves the homeostasis of highly mutated normal skin”的研究论文。研究显示，角质形成细胞中的共生乳头状瘤病毒特异性 CD8<sup>+</sup> T 细胞可以抑制突变克隆，从而维持皮肤内环境稳态。进一步地，p53 缺失会通过破坏 CD8<sup>+</sup> T 细胞以增加突变细胞中的乳头状瘤病毒活性。

为了确定乳头状瘤病毒和多瘤病毒对维持突变皮肤细胞的影响，研究人员分别将小鼠乳头瘤病毒（MmuPV1）、小鼠多瘤病毒（MPyV）和它们各自的病毒样颗粒（VLP）定植于免疫正常的背部皮肤，并对小鼠进行每周 3 次的紫外线照射，持续 25 周（紫外线皮肤处理）。完成 UV 皮肤处理后，现与 VLP 对照组相比，MmuPV1 定植的皮肤中慢性紫外线诱导的表皮增生显著减少，在 Mmupv1 定植的表皮中，增殖和表皮增生的标志物 Ki67 和角蛋白 6 (K6) 水平降低。与免疫正常的 SKH-1 小鼠的结果一致，MmuPV1 皮肤定植可保护 DNA 修复缺陷小鼠免受慢性紫外线诱导的表皮增生。研究人员还发现突变 p53 克隆是小鼠皮肤对慢性紫外线辐射做出反应时形成的主要致癌克隆。

为了研究 T 细胞免疫在 MmuPV1 感染与阻断突变型 p53 克隆扩增之间的作用，研究人员首先检测了紫外线处理皮肤后的 T 细胞数量。UV 处理后，在 MmuPV1 定植的表皮中，与 VLP 对照相比，MmuPV1 中突变型 p53 克隆浸润的 CD3<sup>+</sup> T 和 CD8<sup>+</sup> T 细胞数量显著较高。为了研究 CD8<sup>+</sup> T 细胞对突变克隆调控中的影响，在 UV 处理期间使用抗 cd8b 抗体去除 CD8<sup>+</sup> T 细胞，随后进行近红外辐射。结果表明在 UV 处理的皮肤中，Mmupv1 诱导的 CD8<sup>+</sup> T 细胞免疫是抑制突变型 p53 克隆扩增的必要条件。

为了将以上发现扩展到人类，他们研究了嗜皮性 β 型 HPV 在紫外线损伤的人类皮肤中突变克隆调节中的作用。利用年龄匹配的面部阳光损伤和受阳光保护的躯干皮肤队列，发现面部皮肤中有突变型的 p53 克隆，但躯干皮肤中无突变型 p53 克隆。针对 25 种 β-HPV 型的 E6 RNA 原位杂交表明，面部皮肤的 β-HPV RNA 水平显著高于躯干皮肤，且正常人皮肤含有 β-HPV 特异性 CD8<sup>+</sup> T 胞。与面部或躯干皮肤的非克隆性相比，面部皮肤的突变 p53 克隆中浸润的 CD3<sup>+</sup> T 和 CD8<sup>+</sup> T 细胞数量较多。

总体而言，免疫系统在控制癌症发生和进展中的作用已得到充分证实。这项发现建立了一种潜在机制，使抗病毒 CD8<sup>+</sup> T 细胞能够精确地靶向病毒定植的突变细胞，而不影响

正常上皮中病毒定植的非突变细胞。具体而言，研究团队发现 MmuPV1 刺激表皮中的 CD8<sup>+</sup> T 细胞免疫对紫外线诱导的突变型 p53 克隆扩增具有保护作用。突变型 p53 角质形成细胞中 MmuPV1 活性的增加导致突变型细胞被 MmuPV1 特异性 CD8<sup>+</sup> T 细胞清除。而对暴露于阳光下和不暴露于阳光下的皮肤的研究表明 β-HPV 和 T 细胞免疫在人类突变克隆扩增中协调发挥有益作用。通过增强皮肤中的抗 HPV T 细胞免疫来促进皮肤稳态和预防癌症，可能为临床提供一种新的治疗策略。

资料来源：<https://doi.org/10.1016/j.ccell.2024.11.013>



## 2.20 美国学者发现抗病毒新机制：细胞 RNA 与 MAVS 蛋白相互作用，促进抗病毒信号转导，增强免疫反应

2024 年 12 月 20 日，华盛顿大学 Ram Savan/Nandan S. Gokhale 团队在 *Science* 发表题为“Cellular RNA interacts with MAVS to promote antiviral signaling”的研究论文。该研究阐述了先天免疫中关键适配蛋白 MAVS (mitochondrial antiviral signaling protein) 与细胞 RNA 之间的全新互作机制。

在先天免疫系统中，RIG-I 样受体（RLR）家族蛋白识别胞质中的病毒 RNA，触发下游的线粒体抗病毒信号蛋白（MAVS）。MAVS 作为信号适配器，招募多个蛋白质形成 MAVS 信号体，激活转录因子 IRF3 和 NF- $\kappa$ B，诱导 I 型和 III 型干扰素（IFNs）以及其他抗病毒基因的表达。

尽管蛋白-蛋白相互作用和翻译后修饰在 MAVS 信号传导中至关重要，但细胞 RNA 在 MAVS 信号体中的作用尚未被揭示。细胞 RNA 可能通过变构调节、分子向导、分子支架等方式影响蛋白复合体功能。通过蔗糖密度梯度离心法，研究人员发现在有或没有 RNase 处理的情况下，激活的 MAVS 信号小体的密度是不同的，这表明 MAVS 直接与细胞 RNA 结合。而且，人类和小鼠的 MAVS 都与 RNA 相互作用。

之后，他们利用红外染料交联和免疫沉淀（irCLIP）研究了一系列 MAVS 蛋白突变体。他们发现，MAVS 通过带有保守无序区的中心结构域与 mRNA 的 3'非翻译区发生直接相互作用。这个固有无序区对于 MAVS 与 RNA 的结合既是必要的也是充分的。

为了确定哪些守护蛋白与 MAVS 相互作用，研究人员评估了在有或没有 RNase 情况下的互作情况，他们鉴定出当 RNA 存在时与 MAVS 相互作用增加或减少的蛋白质。GPX8、GDI2、RAB13 和 ZNF622 的表达是限制水疱性口炎病毒在

细胞中复制所必需的。

这项研究揭示了细胞 RNA 在促进 MAVS 信号小体功能以及促进抗病毒信号传导中的作用，为 MAVS 信号传导增添了一层重要的调控，并强调了以 RNA 为中心对其他免疫信号复合物进行类似调控的可能性。

资料来源：<https://doi.org/10.1126/science.adl0429>



## 2.21 中国学者阐述宿主抗病毒新机制

2024 年 12 月 5 日，中国科学技术大学生命科学与医学部高大兴团队在 *Journal of Experimental Medicine* 发表题为“Human DBR1 deficiency impairs stress granule-dependent PKR antiviral immunity”的研究论文。本研究聚焦于 DBR1 基因缺陷引起病毒性脑炎的病人，通过探究分子机制和小鼠感染模型，发现了 DBR1 参与调控抗病毒天然免疫通路-PKR 介导的压力应激通路，并进一步解析了 DBR1 缺陷细胞中套索 RNA 通过影响应急颗粒组装抑制天然免疫的分子机制。此外，在动物模型中验证了 DBR1 在抗病毒中的关键作用以及其机制。

研究团队通过 DBR1 基因敲低细胞和病人突变细胞的病毒感染模型,验证了 DBR1 的缺陷会增加多种病毒的易感性。通过检测感染后天然免疫通路的激活后发现,虽然 DBR1 的缺陷不影响细胞产生抗病毒的干扰素,但会影响 PKR 蛋白的激活。PKR 是一种重要的抗病毒蛋白,它通过磷酸化翻译起始因子 eIF2 $\alpha$  来抑制病毒翻译,并促进压力应激基因的表达。进一步研究发现,PKR 对于 DBR1 的抗病毒作用至关重要,缺乏 PKR 的细胞无法有效利用 DBR1 的抗病毒功能,从而导致易感病毒。而 DBR1 缺陷细胞中通过过表达 PKR 则可以弥补其抗病的缺陷,证明了 PKR 在 DBR1 作用的通路下游。由于 DBR1 主要功能是降解套索 RNA,研究人员利用套索 RNA 的转染和过表达,证明了 RNA 套索的积累会抑制 PKR 的活性,而 DBR1 正是通过降解 RNA 套索促进 PKR 的活化。

压力应激颗粒是由多种蛋白和 RNA 形成的液液相分离现象,与 PKR 的激活相辅相成,参与病毒感染的抑制。进一步的研究探讨了压力应激颗粒的形成,发现 DBR1 缺陷的细胞中压力应激颗粒的数量明显减少。核心蛋白 G3BP1 及其同源蛋白 G3BP2 在 DBR1 敲低或套索过表达的细胞中表达减少。进一步研究发现,套索可以与这些蛋白结合并导致异常聚集,这种聚集更偏向于固体状态,使其不能正常行使功

能，反而导致其蛋白降解，从而影响应激颗粒的组装和 PKR 的活化。

为了更深入探讨 DBR1 在体内的调控机制，研究人员制作了和病人携带相同的点突变小鼠。通过小鼠模型，该研究验证了小鼠 DBR1 在体外和体内的抗病毒作用。与人类表型一致，小鼠对 VSV 病毒和 HSV-1 病毒易感。而 DBR1 突变的小鼠中，在细胞水平和组织水平上，G3BP1/2 蛋白、应激颗粒的组装及 PKR 活性均受到抑制。这表明 DBR1 的抗病毒作用在不同物种间具有保守性。该研究揭示了压力应激反应在人体病毒抵抗中的重要作用，并为病毒性脑炎的基因诊断提供新的依据，同时为抗病毒药物开发提供了新的靶点。

资料来源：<https://doi.org/10.1084/jem.20240010>



## 2.22 中国学者在香港肝炎患者体内发现新型病毒

2024 年 12 月 12 日，香港大学袁国勇/Siddharth Sridhar 团队在 *Emerging Infectious Diseases* 发表题为“Human circovirus in patients with hepatitis, Hong Kong”的研究论文。该研究通过比较肝炎病例和无症状对照组中人类圆环病毒

(HCirV) 感染的流行率以评估 HCirV 作为病毒性肝炎病因的影响, 并且描述了 HCirV 感染病例的临床概况和基因组流行病学, 然后通过表达 HCirV 病毒样颗粒(VLPs)探测 HCirV 与人肝细胞系的结合。

研究团队获得 278 例肝炎患者和 184 例对照组的血清或血浆样本。肝炎患者的程度大多为轻度, 且大多患有无黄疸型肝炎。临床研究小组在 123 例 (44.2%) 病例中明确了肝炎原因, 其余 155 例 (55.8%) 的病因不明。对于已确定病因的患者, 病毒性肝炎 (18.7%) 和药物性肝损伤 (17.9%) 最常见。

本研究使用 Rep 基因检测方法筛选来自肝炎病例和 HCirV 感染的对照样本, 然后对阳性样本进行测序。在 278 例肝炎患者中, 有 10 例 (3.6%) 经 HCirV PCR 检测呈阳性, 但其中 2 例无法获得序列。对于检测到病毒相关序列的 8 例肝炎患者, 在 2 例 HCirV 感染患者中确定了肝炎的其他病因 (戊型肝炎和胆管炎); 在其余 6 例患者中, HCirV 不能排除是肝炎的促发因素, 其中 4 例免疫功能低下 (3 例患者出现持续感染, 但只有 1 例患者出现肝炎复发)。1 名 HCirV 患者表现出传染性单核细胞增多症样综合征的症状。HCirV 衍生的病毒样颗粒与 PLC/PRF/5 和 Hep-G2 人类肝癌细胞结合, 但不与肺上皮细胞结合, 表明病毒对肝细胞有嗜性。

研究团队使用严格的病例定义,通过 PCR 阳性和部分基因组测序来识别 HCirV 感染。研究团队还证实了 HCirV 感染与肝炎之间的联系并不简单。患者 2 表现为传染性单核细胞增多症样综合征,由于临床表现与急性病毒感染相符,被认为可能是由 HCirV 引起的。这种临床表现可能代表了少数感染患者中独特的宿主反应。研究还表明,HCirV 可以引起持续性感染,并且在肝功能测试正常化尽管病毒血症持续存在的情况下。由于一半的 HCirV 患者在本研究中免疫功能低下,研究人员推测 HCirV 可能在免疫抑制期间建立潜伏期并重新激活。另一种可能是这些患者通过受污染的血液或器官移植获得 HCirV。但研究人员无法获得血液和器官捐献者的数据来评估这种可能性。

资料来源: <https://doi.org/10.3201/eid3012.241114>



## 2.23 中国学者从日本 731 部队实验室遗土中分离出炭疽分枝杆菌

2024 年 12 月 12 日,军事医学科学院崔玉军/王景林团队在 *Emerging Infectious Diseases* 发表题为“Bacteriologic and

genomic investigation of *Bacillus anthracis* isolated from World War II site, China”的研究通讯，他们从中国一座二战时期实验室遗址的土壤中分离出了炭疽分枝杆菌。表型和基因组分析证实了这一发现，突显了微生物法医在生物威胁调查中的重要价值。

研究团队在之前的研究中，从中国东北部的一个二战遗址收集的 24 个土壤样本中，通过 RPA/CRISPR-Cas12a、实时 PCR 和宏基因组分析，检测到了 3 个炭疽分枝杆菌阳性样本。值得注意的是，这些阳性样本来自 731 部队遗址，这是日本军方曾运营的细菌实验室。研究团队从该实验室遗址周围 0.5km、3km 和 5km 范围内的 12 个采样点收集了另外 24 个样本，但未检测到炭疽分枝杆菌的痕迹，这表明研究团队之前发现的阳性样本可能并非来自当地的自然来源。

研究团队成功分离并鉴定出了一株炭疽分枝杆菌（命名为 BA20200413YY），并对 BA20200413YY 的全基因组进行了测序，组装得到一个完整的基因组，总长度为 5.5 Mbp，包括一个染色体和两个质粒（pXO1 和 pXO2）。功能基因组分析表明，BA20200413YY 携带炭疽分枝杆菌的 5 个天然耐药基因，这些基因赋予其对磷霉素、 $\beta$ -内酰胺酶、链霉素和大环内酯类抗生素的耐药性，同时携带 33 个与炭疽毒素和其他外毒素、外分泌酶、荚膜合成、VII 型分泌系统和粘附性相

关的毒力基因。

为了推测 BA20200413YY 与其他已知炭疽分枝杆菌株的进化关系，研究团队重建了 BA20200413YY 与来自 GenBank 和 SRA 数据库中的 1552 个已发布的炭疽分枝杆菌基因组的系统发育树，基于 11967 个核心基因组单核苷酸多态性 (SNPs)。研究结果表明，BA20200413YY 属于 5.2 亚簇，进一步分析显示 BA20200413YY 与 9 个其他菌株高度相似，形成了一个由 5 个特征性 SNPs 标记的子谱系。研究团队还通过对土壤样本中提取的 DNA 进行宏基因组测序，确认了这些特征的存在，且未观察到 BA20200413YY 的染色体或质粒与其近亲菌株相比有显著的基因组增减。

资料来源：[https://wwwnc.cdc.gov/eid/article/30/12/23-1520\\_article#](https://wwwnc.cdc.gov/eid/article/30/12/23-1520_article#)



## 2.24 美国学者阐释牛流感 H5N1 仅需单突变可向人类受体特异性转变

2024 年 12 月 5 日，斯克里普斯研究所 Ian A. Wilson/James C. Paulson 团队在 *Science* 发表题为“A single mutation in bovine influenza H5N1 hemagglutinin switches specificity to

human receptors”的研究论文，旨在解析牛流感 H5N1 血凝素如何向人类受体特异性转变，分析了其感染人类的潜力。

研究团队对野生型 (WT) 牛源德克萨斯州 H5 HA 的聚糖结合特性进行了全面分析。通过表面等离子体共振 (SPR)、酶联免疫吸附测定 (ELISA) 和聚糖阵列分析，研究团队证实 WT Texas HA 对禽型受体具有强烈偏好，其与  $\alpha 2-3$  SLN<sub>3</sub> 具有很强的结合，表观解离常数 (KD) 为 138 nM，而未检测到与  $\alpha 2-6$  SLN<sub>3</sub> 的结合 (KD>1 mM)。这种禽型特异性在所有检测中均保持一致。

值得注意的是，当引入 Gln<sup>226</sup>Leu 替代物时，SPR、ELISA 和聚糖阵列中的结合特异性完全从禽类类型转变为人类类型的受体，没有检测到与  $\alpha 2-3$  唾液酸苷的结合。在 ELISA 中，其与双触角 N-连接聚糖唾液酸苷的结合尤为强烈。即便与 2009 年 H1N1 猪流感大流行病毒的 HA 相比，Leu<sup>226</sup> 突变体对  $\alpha 2-6$  唾液酸化 N-连接聚糖的结合也更紧密。为了创建 Leu<sup>226</sup>/Ser<sup>228</sup> 配对，在 H2N2 和 H3N2 人类病毒的 HA 中赋予人类类型受体特异性，研究人员生产了具有 Gln<sup>226</sup>Leu 和 Gly<sup>228</sup>Ser 突变的 Texas H5 HA。这种双突变体对  $\alpha 2-6$  唾液酸苷表现出特异性，与单独使用 Gln<sup>226</sup>Leu 的突变体相似。

为阐明受体特异性的结构基础，研究团队确定了 WT Texas H5 HA 与禽型受体类似物 LSTa 复合的晶体结构，分辨

率达 2.32 Å。LSTa 与 HA 的结合模式揭示了特定相互作用。关键的禽 H5 残基 Gln<sup>226</sup> 与 LSTa 的聚糖形成氢键，促成了禽型受体偏好。尽管 LSTa 的 Sia-1（唾液酸）和 Gal-2（半乳糖）部分与其他 H5N1 HAs 的结合方式相似，但某些残基的相互作用存在差异。如在 Texas H5 HA 中，Ala<sup>137</sup> 不像其他一些 H5 HAs 中的 Ser<sup>137</sup> 那样能与 LSTa 形成氢键。然而，Val<sup>135</sup> 的主链羰基、残基 137 的主链酰胺和 Glu<sup>190</sup> 羧基仍与 Sia-1 相互作用。LSTa 的后三个碳水化合物部分与 HA 的相互作用较弱或无直接作用，其中 GlcNAc-3 与 Indo05 H5 HA 复合物中的位置相比发生了偏移。这一详细的结构分析为理解天然 HA 结构如何容纳禽型受体以及突变如何破坏或改变这些相互作用奠定了基础。

Texas H5 HA Gln<sup>226</sup>Leu 突变体与人类受体类似物 LSTc 的晶体结构（分辨率为 2.7 Å）为理解实现人型受体结合的结构变化提供了关键见解。在该突变体中，LSTc 呈顺式构象，与其在其他一些 H5 突变体中的结合模式形成对比。Leu<sup>226</sup> 与 LSTc 形成范德华接触，Lys<sup>156</sup> 和 Asn<sup>193</sup> 与 LSTc 的 Glc-5 部分形成额外氢键。尽管 Ala<sup>137</sup> 仍无法与 Sia-1 形成侧链氢键，但主链酰胺参与了结合。

总之，该研究极大地推进了我们对牛 H5N1 血凝素受体特异性转变的理解。研究团队鉴定 Gln<sup>226</sup>Leu 突变是将受体

偏好从禽型转变为人型的关键决定因素，并结合详细的结构表征，为未来研究 H5N1 病毒的进化、传播性和潜在大流行风险奠定了坚实基础。持续监测循环病毒中的此类突变对保护公众健康免受流感大流行威胁至关重要。

资料来源：<https://doi.org/10.1126/science.adt0180>



## 2.25 国内外学者合作开展云南小型哺乳动物系统病毒组调查研究

2024 年 12 月 17 日，中山大学施莽团队联合云南省地方病防治研究所高子厚团队以及澳大利亚悉尼大学 Edward C. Holmes 团队在 *National Science Review* 发表题为“Small mammals in a biodiversity hotspot harbor viruses of emergence risk”的研究论文，该研究发现生物多样性热点地区的小型哺乳动物藏匿着病毒的出现风险。

大多数流行病（如 COVID-19）源于人畜共患病原体，通常由动物传给人类。监测与人类密切相关动物的病毒组对预防未来疫情至关重要，以往研究多关注病毒发现，对深入评估病毒对人潜在致病性、系统描述流行传播、跨物种分布

和遗传进化特征的研究有限。本研究利用宏转录组测序技术，开展了云南地区规模最大的系统病毒组调查，涵盖 428 个采样点、38 种动物、1688 只小型哺乳动物，针对肺、脾和肠等三种脏器进行了深度测序和分析。鉴定出 162 种与哺乳动物感染密切相关的病毒，其中 102 种为新发现。特别值得关注的是，研究还鉴定了 24 种潜在人类新发高风险病毒，并详细描述了这些病毒的分布、器官嗜性、跨物种传播特征及遗传进化过程。此外，本研究还从病毒组生态学角度，深入探讨了宿主与环境因素对病毒丰富度、跨物种传播和基因多样性的影响。这些发现为公共卫生防控提供了科学依据，显著提升了新兴传染病的预警和应对能力，具有重要的现实意义和应用价值。

资料来源：<https://doi.org/10.1093/nsr/nwae463>



## 2.26 中国学者揭示蝙蝠免疫系统抑制炎症反应的新机制

2024 年 12 月 12 日，武汉大学生命科学学院赵华斌团队在 *Molecular Biology and Evolution* 发表题为“Dampened

TLR2-mediated inflammatory signaling in bats”的研究论文。该研究揭示了蝙蝠免疫系统抑制炎症反应的新机制，这可能是蝙蝠能够成为无症状的病毒宿主的原因之一。而且，蝙蝠特殊的免疫系统可能从蝙蝠共同祖先出现的时候就形成了。该研究还表明，蝙蝠具有作为人类抗炎研究动物模型的潜力，其免疫系统的运行机制可能为人类抗炎研究提供新的启发。

首先，研究团队对蝙蝠和其它哺乳动物 *TLR1*、*TLR2* 和 *TLR6* 的进化速率进行了比较，发现蝙蝠 *TLR2* 的进化速率要显著高于其它哺乳动物，并且 *TLR2* 在蝙蝠祖先位置发生了显著的加速进化，而 *TLR1* 和 *TLR6* 未出现类似的序列特征，提示 *TLR2* 经历了正选择或松弛选择。使用 RELAX 程序对蝙蝠 *TLR2* 的选择强度进行了计算，结果显示，蝙蝠 *TLR2* 经历了显著的松弛选择。为了研究蝙蝠 *TLR2* 的功能是否发生了松弛，研究团队在人、黑妖狐蝠和巴西犬吻蝠的模式细胞系中，将各自物种的 *TLR2* 单独转染或与各自物种的 *TLR1* 或 *TLR6* 共转染并使用 Pam3CSK4 或 FSL-1 刺激。结果显示，人 *TLR2* 与 *TLR1* 或 *TLR6* 共转染后细胞受到对应激动剂刺激时下游炎症因子的 mRNA 表达量明显高于单独转染 *TLR2* 的细胞，但在两种蝙蝠细胞中却显示无明显差异。为了确定人类与蝙蝠细胞中得到不同的结果的原因，研究人员通过 CoIP 和交换二聚化区域的方法进行了进一步的验证，确定了蝙蝠

*TLR2* 二聚化区域的特异性改变是导致蝙蝠中异源二聚体 *TLR2/1* 和 *TLR2/6* 形成能力严重降低甚至完全消失的原因。

为了解析蝙蝠 *TLR2* 二聚化能力下降的遗传学机制，研究团队对前人研究中鉴定出来的 *TLR2* 二聚化区域中直接参与和 *TLR1* 或 *TLR6* 相互作用的氨基酸位点进行了比较，发现这些位点中的相当一部分在蝙蝠中发生了特异性改变。通过丙氨酸扫描，并将黑妖狐蝠的这些氨基酸位点引入到人类 *TLR2* 中，发现 *TLR2* 第 347、375 和 376 号位点的单点突变足以对 *TLR2/1* 下游炎症因子 mRNA 的表达产生显著影响。通过重建蝙蝠祖先的 *TLR2* 序列，发现蝙蝠 *TLR2* 的 375 和 376 号位点在其祖先位置同时发生了突变，并通过同源建模和互作分析发现，这两个突变的同时引入将可能导致人类 *TLR2* 和 *TLR6* 之间氢键的显著减少。通过将现生蝙蝠中的 375 和 376 位点的所有组合 (NF/NS/NL) 引入到人类 *TLR2*，细胞功能实验和 CoIP 实验均显示这两个位点的突变显著影响 *TLR2* 和 *TLR1* 以及 *TLR6* 的结合能力。

资料来源：<https://doi.org/10.1093/molbev/msae253>



## 2.27 中国学者揭示媒介昆虫大脑抵御虫媒病毒感染的新机制

2024年12月16日，武汉大学病毒学国家重点实验室刘元团队在 *PLOS Pathogens* 发表题为“Sniffer restricts arboviral brain infections by regulating ROS levels and protecting blood-brain barrier integrity in *Drosophila* and mosquitoes”的研究论文。该研究揭示了一种在媒介昆虫大脑中高度保守的抗病毒机制：羧基还原酶 Sniffer (Sni) 通过清除活性氧 (ROS) 保护血脑屏障的完整性，从而有效抵御脑部虫媒病毒感染。

蚊子是虫媒病毒的主要传播媒介，频繁导致登革热、寨卡等人类虫媒传染病的暴发，严重威胁全球公共卫生安全。感染神经嗜性虫媒病毒（如辛德毕斯病毒、寨卡病毒、西尼罗河病毒和日本脑炎病毒）后，人类大脑常常遭受长期且严重的神经损伤，导致脑炎等致命疾病。但令人惊讶的是，蚊子的大脑在感染这些病毒后并未表现出明显的病理变化，其生存能力也未受影响，从而能够长期携带并传播这些病毒。这一现象表明，昆虫的大脑可能已进化出某种独特的免疫机制来有效防御病毒感染。然而，关于媒介昆虫保护其中枢神经系统免受虫媒病毒侵染的具体机制，目前我们仍知之甚少。

研究团队通过果蝇体内的大规模抗病毒遗传筛选，发现

当 **Sni** 基因缺失时，果蝇大脑中的辛德毕斯病毒（SINV）感染显著加剧。研究表明，**Sni** 编码一种羧基还原酶，能够有效清除 ROS，缺失 **Sni** 会导致 ROS 水平异常升高，进而破坏血脑屏障中神经胶质细胞（SPG）之间的紧密连接（SJ），从而严重影响血脑屏障的结构完整性和屏障功能。通过遗传学和药理学手段降低 ROS 水平，不仅能够有效恢复 **Sni** 缺失所导致的血脑屏障损伤，还能显著降低果蝇大脑中的 SINV 病毒载量。

此外，研究团队还在白纹伊蚊和埃及伊蚊中成功鉴定了 **Sni** 的同源蛋白，并发现其保护血脑屏障抵御脑部病毒感染的功能在蚊子中高度保守。该发现为深入理解媒介昆虫大脑如何抵御神经嗜性虫媒病毒感染提供了新的科学视角和理论依据，并为未来开发针对蚊虫免疫系统的虫媒传染病防控策略提供了潜在的靶点，具有重要的公共卫生意义。

资料来源：<https://doi.org/10.1371/journal.ppat.1012797>



# 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