



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

2024年 10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.....	3
1.1 国家疾控局发布 2024 年 9 月全国法定传染病疫情概况.....	3
1.2 国家疾控局印发《2024 年度疾病预防控制标准项目计划》.....	4
1.3 中疾控发布 9 月《全国新型冠状病毒感染疫情情况》.....	4
1.4 中疾控发布《全国艾滋病检测实验室质量控制指南》.....	7
1.5 国家自然科学基金委宣布六项研究方案入选疫苗技术创新联合资助项目.....	8
1.6 国内最大规模的长新冠调查研究发现 10%-30%新冠病毒感染者有长新冠症状.....	9
1.7 全球首款冻干带状疱疹 mRNA 疫苗临床试验申请获 CDE 批准.....	10
1.8 CHINET 发布《2024 年上半年细菌耐药监测结果》.....	11
1.9 WHO 发布《2024 年全球结核病报告》.....	12
1.10 WHO 批准首款猴痘体外诊断试剂.....	13
1.11 WHO 新增一款单剂 HPV 疫苗.....	14
1.12 WHO 报道称优化疫苗接种每年可减少 25 亿剂抗生素的使用.....	15
1.13 WHO 启动全球战略计划，抗击登革热等虫媒病毒疾病.....	16
1.14 美国 CDC 报道麦当劳大肠杆菌疫情感染情况.....	17
1.15 美国 CDC 建议将肺炎球菌疫苗接种年龄从 65 岁降低至 50 岁.....	18
1.16 MK-1654-004 临床 IIb/III 期试验积极结果公布.....	19
1.17 RSV 疫苗 ABRYOVO®获 FDA 批准扩大适用人群至 18-59 岁.....	20
1.18 NIH 资助的临床试验中期结果显示猴痘疫苗在青少年中安全有效...21	
1.19 TFAH 发布《美国的健康之路：下届政府和国会加强公共卫生的蓝图》.....	22
1.20 第 21 届药物信息协会年会在日本东京召开.....	23
2 文献速递.....	25
2.1 比利时学者发现重复接种 COVID-19 mRNA 疫苗可促进黏膜中的 SARS-CoV-2 中和抗体反应.....	25
2.2 美国学者探究 XBB.1.5 mRNA 加强针对人体免疫反应的影响.....	28
2.3 美国学者揭示 SARS-CoV-2 mRNA-LNP 疫苗不能提供长期保护力的原因.....	30

2.4 中国学者发现冠状病毒变异株逃逸天然免疫新机制	32
2.5 中国学者发现 S2 口袋控制冠状病毒 3C 样蛋白酶的属特异性底物选择性	34
2.6 Nature 研究首次提出人工设计病毒受体	37
2.7 Nature 研究在真菌中注入细菌建立新的内共生关系	39
2.8 Nature 研究证明牛源 H5N1 流感病毒在动物模型中具有传染性和致命性	41
2.9 Cell 研究利用 AI 发现 16 万余种 RNA 病毒	43
2.10 Cell 研究发现中药成分青蒿琥酯靶向 MD2 蛋白治疗心脏纤维化	45
2.11 Cell 研究阐明胆汁淤积瘙痒分子机制，开辟肝病治疗新途径	47
2.12 Cell 研究探究内源性逆转录病毒在成体干细胞中的激活对组织再生的影响	50
2.13 Cell 研究发现在融合肽引发的 SHIV 感染猕猴体内存在强效广泛的 HIV-1 中和作用	53
2.14 Cell 研究阐明病毒重塑宿主泛素连接酶促进病毒感染致病的新机制	55
2.15 曹雪涛院士团队利用单细胞时空分析揭示肺部防御病毒感染及感染后恢复新机制	56
2.16 NEJM 研究探讨 HIV 感染者肾脏移植的安全性	58
2.17 美国学者设计多价 mRNA-LNP 疫苗，预防艰难梭菌感染	61
2.18 中国学者设计可降低肝毒性、增强 mRNA 疫苗脾脏嗜性的新型脂质	63
2.19 中国学者成功建立猴痘病毒 (IIb 分支) BALB/c 感染模型	66
2.20 中国学者设计新型猴痘 mRNA 疫苗	68
2.21 中国学者公布首个猴痘病毒的冷冻电镜照片和病毒粒子结构	70
2.22 中国学者揭示手足口病重要肠道病毒的跨血清型广谱中和表位及其效应抗体分子	72
2.23 中国学者揭示病毒诱导免疫因子调控肺泡异常重塑机制	74
2.24 美国学者发现蚊媒病毒感染新机制	77
2.25 美国学者探究新病原体如何取代旧竞争性病原体	79

1 要闻速递

1.1 国家疾控局发布 2024 年 9 月全国法定传染病疫情概况

2024 年 10 月 22 日，国家疾病预防控制局发布 9 月全国法定传染病疫情概况。2024 年 9 月 1 日至 9 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 589950 例，死亡 2321 人。

甲类传染病共报告发病 1 例，为霍乱病例，无死亡病例报告。乙类传染病共报告发病 303826 例，死亡 2319 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、肺结核、梅毒、百日咳和淋病，占乙类传染病报告病例总数的 93.0%。同期，丙类传染病共报告发病 286123 例，死亡 2 人。报告发病数居前 3 位的病种依次为其他感染性腹泻病、流行性感冒和手足口病，占丙类传染病报告病例总数的 95.6%。

资料来源：

https://www.ndcpa.gov.cn/jbkzzx/yqxxxw/common/content/content_1848283544540786688.html



1.2 国家疾控局印发《2024 年度疾病预防控制标准项目计划》

2024 年 9 月 29 日，国家疾病预防控制局印发《2024 年度疾病预防控制标准项目计划》，要求包括中国疾控中心在内的各项目负责人按照疾病预防控制标准管理制度要求完成标准研究、起草、征求意见和审查等工作。此次公布的项目计划分为传染病、寄生虫病、地方病、环境健康、学校卫生、消毒、信息、伤害及其他（公卫）等专业，包括艾滋病病毒暴露后预防用药服务、大气污染与健康监测评估和预警干预技术指南、大型活动疫情防控消毒技术标准、疾病预防控制数据分类分级标准、国家传染病智能监测预警前置软件等标准，涵盖与疾病预防控制工作有关的卫生健康方针和政策共 49 项。

资料来源：

https://www.ndcpa.gov.cn/jbkzzx/c100014/common/content/content_1840228900690309120.html



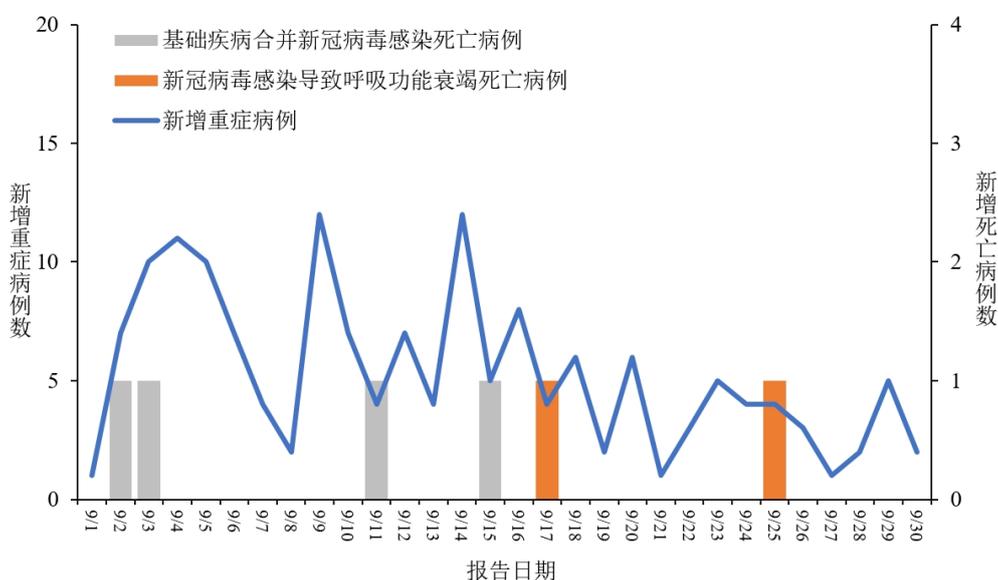
1.3 中疾控发布 9 月《全国新型冠状病毒感染疫情情况》

2024 年 10 月 14 日，中国疾病预防控制中心发布 9 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9月1日-9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159例、死亡病例6例（其中新冠病毒感染导致呼吸功能衰竭死亡病例2例、基础疾病合并新冠病毒感染死亡病例4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9月1日-9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6.4万至8.7万之间波动。

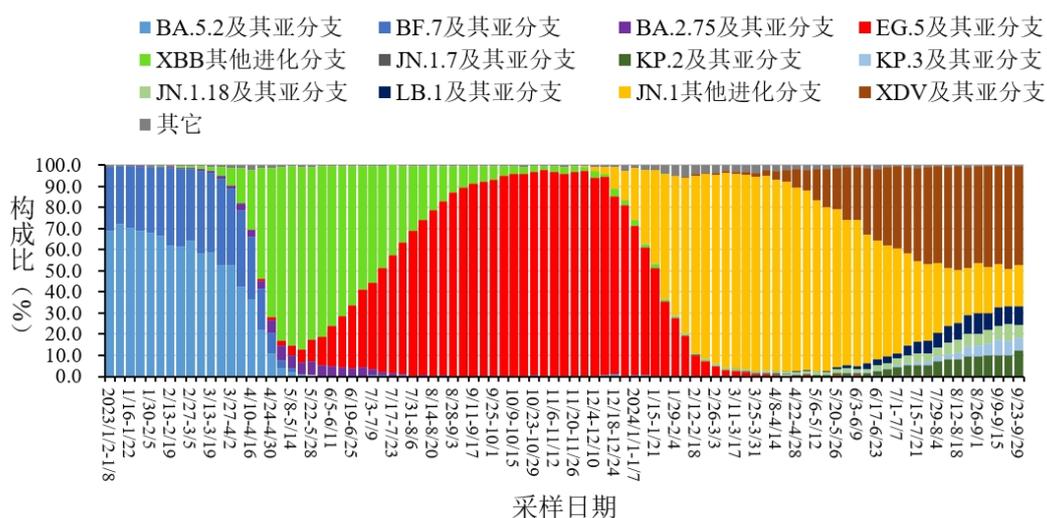
三、哨点医院监测情况

2024年第36周（9月2日-9月8日）至第39周（9月23日-9月29日），全国哨点医院流感样病例占门（急）诊

就诊人数比例小幅波动,流感样病例占比分别为 3.4%、3.6%、3.9%、3.4%。流感样病例新冠病毒阳性率从第 36 周(9 月 2 日-9 月 8 日)的 12.8%持续下降至第 39 周(9 月 23 日-9 月 29 日)的 6.1%。

四、本土病例病毒变异监测情况

2024 年 9 月 1 日-9 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 10777 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 JN.1 系列变异株和 XDV 系列变异株。根据采样日期,近 4 周 JN.1 及其亚分支(包括 JN.1.7、KP.2、KP.3、JN.1.18、LB.1 及其亚分支以及 JN.1 其他进化分支)占比分别为 51.7%、53.2%、51.1%、52.5%,XDV 及亚分支占比分别为 47.9%、46.6%、48.6%、47.2%。



全国新型冠状病毒感染本土病例变异株变化趋势

资料来源:

https://www.chinacdc.cn/jkzt/crb/zl/szkb_11803/jszl_13141/202410/t20241014_301475.html



1.4 中疾控发布《全国艾滋病检测实验室质量控制指南》

艾滋病检测工作是艾滋病防控工作的基石，在感染者的早期发现、准确诊断、治疗效果评估、分子流行病学研究以及疫情流行监测工作中均发挥着重要的技术支撑作用。为进一步规范和提升我国艾滋病检测实验室的工作质量，保证艾滋病检测结果的准确性和可靠性，中国疾病预防控制中心于2024年10月8日正式印发《全国艾滋病检测实验室质量控制指南》。这为我国各级艾滋病检测实验室做好质量管理和质量控制工作提供了切实的技术指导文件，将进一步提升我国艾滋病检测实验室的检测能力，为全面推动开展各项艾滋病检测和防控工作提供坚实助力。

资料来源:

https://ncaids.chinacdc.cn/fzyw_10256/gzjz_10269/202410/W020241014482791173322.pdf



1.5 国家自然科学基金委宣布六项研究方案入选疫苗技术创新联合资助项目

2024年10月29日，中国国家自然科学基金委员会和比尔及梅琳达·盖茨基金会宣布六项研究方案入选双方发起的联合资助项目，旨在推动新型RNA疫苗和疫苗控释递送技术的研发，提升疫苗在中低收入国家的可及性和覆盖率，从而挽救更多生命。该联合资助项目自今年4月公开宣布以来，双方共同受理39份有效申请。经过中外专家组的评审，自然科学基金委和盖茨基金会最终共同选出六项研究方案，均由中国高校或研究机构携手其国际合作伙伴提交。每个入选方案将获得自然科学基金委最高150万元人民币和盖茨基金会最高20万美元的资助。

入选方案包括将人工智能技术（AI）与环状RNA技术相结合，研发更高效的新型疟疾疫苗；研发程序式微针疫苗输送系统，实现一次接种即可按照预定接种间隔释放疫苗剂量；基于CpG-LNPs融合体系，设计高效且安全的呼吸道合胞病毒（RSV）mRNA疫苗；构建并验证新型分区装载技术的实验性研究，探索可溶性微针阵列贴片（DMAP）用于联合疫苗的研发，降低不同疫苗之间的相互干扰；开发热稳定型mRNA载体及递送技术；以注射型凝胶和3D打印凝胶植

入件技术为基础，开发创新疫苗控释技术。

资料来源：<https://mp.weixin.qq.com/s/Uj35NxZEUMDf1zQzA8UPig>



1.6 国内最大规模的长新冠调查研究发现 10%~30%新冠病毒感染者有长新冠症状

2024年10月10日，中国科学院病原微生物与免疫学重点实验室高福团队在柳叶刀子刊 *The Lancet Regional Health - Western Pacific* 发表题为“Long COVID facts and findings: a large-scale online survey in 74,075 Chinese participants”的文章。这是目前中国最大规模的、公开可获取的长新冠流行调查研究，揭示了长新冠症状对于中国人健康状况的影响。

研究团队采用在线问卷调查的形式，于2023年11月22日至2024年1月24日对74075名中国居民一年以上的新冠病毒感染状况和长新冠症状进行了调查，最终获得了68200份有效问卷。绝大部分参与者年龄在18-60岁之间，其中包括从未感染新冠、感染过一次、两次或三次新冠的人群，半数以上参与者接种了三剂疫苗。研究结果表明，约10%~30%的新冠感染者出现了长新冠症状，其中的常见长新冠症状包

括疲劳、记忆力下降、脑雾、认知障碍、运动能力下降、心悸、味嗅觉异常、胸痛、肌肉关节疼痛、眩晕、血糖异常、胃肠道不适等。除血糖异常症状外，其他长新冠症状均在女性参与者中发病率较高。长新冠症状的严重程度和发病风险都会随着再感染次数的增加而显著增加，有多次感染的感染者更可能经历伴随严重程度增加的各类长新冠症状。同时，在近一年观察期内发现仍有部分参与者在感染一年后还有持续症状。

资料来源：<https://doi.org/10.1016/j.lanwpc.2024.101218>



1.7 全球首款冻干带状疱疹 mRNA 疫苗临床试验申请获 CDE 批准

2024 年 10 月 23 日，国内自主研发的冻干带状疱疹 mRNA 疫苗的临床试验申请（IND）获得了中国国家药品监督管理局药品审评中心（CDE）的默示许可。该疫苗为自主知识产权的全球首款冻干带状疱疹 mRNA 疫苗。目前，全球市场上共有 3 个厂家的带状疱疹疫苗，分别为默沙东的减毒活疫苗、GSK 的重组亚单位疫苗以及百克的减毒活疫苗，其中 GSK 和百克的疫苗已在中国获批上市。



资料来源:

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



1.8 CHINET 发布《2024 年上半年细菌耐药监测结果》

2024 年 10 月 7 日，复旦大学附属华山医院抗生素研究所胡付品团队在中国细菌耐药监测网 CHINET 发布了 2024 年上半年细菌耐药监测结果。与 2023 年结果相比，2024 年上半年呼吸道标本的占有率明显上升，流感嗜血杆菌和 A 群链球菌的检出率明显上升。细菌对抗菌药物的耐药形势仍较严峻，碳青霉烯类耐药革兰阴性杆菌的检出率仍保持高位；MRSA 检出率为 30%左右，万古霉素耐药屎肠球菌的检出率持续上升。耐药监测赋能是未来的发展方向，在现有被动监

测的基础上，需加大主动监测力度，开展耐药菌流行病学调查及新机制研究。自动化药敏系统应紧密结合监测和临床需求，加快更新频率，提升结果准确率。遵循耐药监测技术方案要求，补充抗菌药物药敏试验结果（尤其是自动化药敏系统缺失的药物以及临床急需的新抗菌药物），以更加符合临床抗感染治疗需求。此外，建立多中心监测研究和药敏试验参考实验室体系，是耐药监测不断深化提升工作价值的核心基础。

资料来源：<https://www.chinets.com/Document/Index?pageIndex=0>



1.9 WHO 发布《2024 年全球结核病报告》

2024 年 10 月 29 日，WHO 发布最新的《2024 年全球结核病报告》，揭示了当前全球结核病防控面临的多重挑战。2023 年，全球新增结核病确诊病例数达到 820 万例，成为 1995 年开始监测以来的最高水平。结核病的全球负担急剧上升，超过了 COVID-19，重回全球最致命的传染病之首。报告显示，全球结核病患者总数增至 1080 万例，较 2022 年显著增加。这一趋势表明，全球对结核病防控的需求比以往更

为紧迫，然而，结核病相关的全球死亡率虽略有下降至 125 万人，但疫情后服务的恢复仍然面临显著资金短缺的挑战。低收入和中等收入国家的结核病家庭因治疗支出承担了灾难性的经济压力（占年收入 20% 以上）。与此同时，营养不良、HIV、酒精滥用、吸烟和糖尿病等因素增加了结核病的传播风险。报告强调解决结核病蔓延的根本在于跨部门的协同合作。尽管疫苗对结核病防控具有关键作用，但全球结核病研究资金仅为 50 亿美元目标的 20%，极大地限制了新型诊断技术、药物和疫苗的开发。WHO 正在推动疫苗研发，并通过成立疫苗加速理事会来协调国际资源，推动疫苗的研究与投入。

资料来源：

<https://www.who.int/teams/global-tuberculosis-programme/tb-reports/global-tuberculosis-report-2024>



1.10 WHO 批准首款猴痘体外诊断试剂

2024 年 10 月 3 日，WHO 将首个猴痘体外诊断（IVD）产品列入紧急使用清单（EUL）程序，这是改善全球猴痘检

测可及性的重要一步。获批产品 Alinity m MPXV 试剂是一种实时聚合酶链式反应（PCR）检测试剂，由经过培训的临床检测人员对患者进行皮肤创口拭子取样，利用 PCR 技术检测样本中的猴痘病毒 DNA。EUL 过程在国际关注的突发公共卫生事件背景下，加速了救命医疗产品如疫苗、检测试剂和治疗药物的可用性。2024 年 8 月 28 日，WHO 呼吁猴痘 IVD 制造商提交紧急使用清单的意向书，认识到随着病毒的持续传播，迫切需要加强全球检测能力。EUL 过程评估关键卫生产品如诊断测试的质量、安全性和性能，为采购机构和 WHO 成员国在限时紧急采购中做出明智决策提供指导。

资料来源：

<https://www.who.int/news/item/03-10-2024-who-approves-first-mpox-diagnostic-test-for-emergency-use--boosting-global-access>



1.11 WHO 新增一款单剂 HPV 疫苗

2024 年 10 月 4 日，WHO 宣布用于单剂接种的人乳头状瘤病毒（HPV）疫苗产品 Cecolin®为第四款获得 WHO 预认证的 HPV 疫苗。WHO 基于该产品的新数据做出这一决定，

该产品的数据符合 WHO 2022 年确定的关于标签外使用的替代性单剂次 HPV 疫苗的建议所列的各项标准。2024 年 7 月 15 日发布的全球数据显示，从 2022 年到 2023 年，9-14 岁女童单剂次 HPV 疫苗覆盖率从 20% 增至 27%。2023 年，37 个国家实施了单剂次接种方案。截至 2024 年 9 月 10 日，共有 57 个国家实施了单剂次接种方案。WHO 估计，由于采用单剂次方案，2023 年期间接种 HPV 疫苗的女童人数至少增加 600 万。

资料来源：

<https://www.who.int/news/item/04-10-2024-who-adds-an-hpv-vaccine-for-single-dose-use>



1.12 WHO 报道称优化疫苗接种每年可减少 25 亿剂抗生素的使用

2024 年 10 月 10 日，WHO 报道称，通过更好接种 23 种病原体（不包括淋病）的疫苗，每年可使全球抗生素用量减少 22%，相当于节约了 25 亿剂抗生素，从而支持全球应对抗微生物药物耐药性问题。虽然其中一些疫苗已经可以获得

但未得到充分利用，其他疫苗则需要尽快开发并推向市场。

如果细菌、病毒、真菌和寄生虫不再对抗微生物药物产生应答反应，即说明发生了抗微生物药物耐药性，这会加重病情，加剧疾病、死亡以及难以治疗的感染的传播风险。抗微生物药物耐药性主要由滥用和过度使用抗微生物药物造成。与此同时，世界各地仍有许多人无法获得基本的抗微生物药物。每年，全球有近 500 万例死亡与抗微生物药物耐药性相关。

资料来源：

<https://www.who.int/news/item/10-10-2024-better-use-of-vaccines-could-reduce-antibiotic-use-by-2.5-billion-doses-annually--says-who>



1.13 WHO 启动全球战略计划，抗击登革热等虫媒病毒疾病

2024 年 10 月 3 日，WHO 宣布启动《全球战略防范、准备和应对计划》，以应对登革热和其他由伊蚊传播的虫媒病毒。该《计划》旨在通过促进全球协调应对，减轻登革热和其他伊蚊传播的虫媒病毒疾病（如寨卡病毒病和基孔肯雅热）带来的疾病、痛苦和死亡负担。《计划》概述了控制疾病传

播的重点行动，并通过全社会和区域方法向受影响国家的各个部门提出了建议，包括疾病监测、实验室活动、病媒控制、社区参与、临床管理和研发。

据估计，全世界有 40 亿人面临虫媒病毒感染的风险，到 2050 年，这一数字预计将增加到 50 亿。登革热病例在 WHO 所有六个区域均已出现激增，自 2021 年以来，病例数每年大约翻一番。截至 8 月底，今年的病例数已超过 1230 万例，几乎是 2023 年全年报告数 650 万例的两倍。

资料来源：

<https://www.who.int/news/item/03-10-2024-who-launches-global-strategic-plan-to-fight-rising-dengue-and-other-aedes-borne-arboviral-diseases>



1.14 美国 CDC 报道麦当劳大肠杆菌疫情感染情况

2024 年 10 月 25 日，美国疾病控制与预防中心报道，与麦当劳四分之一磅汉堡（Quarter Pounders）有关的致命大肠杆菌疫情已在 13 个州导致 75 例病例，该中心正在调查疫情传播的源头。此次疫情已导致 22 人住院治疗，以及科罗拉多州一名老年人死亡。在 61 名可获得信息的患者中，22 人住

院治疗，两人患上了一种可导致肾衰竭的严重疾病，即溶血性尿毒症综合征。此外，接受 CDC 采访的 42 人中，所有人都说吃过麦当劳，而 39 人说吃过牛肉汉堡。卫生官员正在密切检查四分之一磅汉堡中使用的洋葱片是否可能是一种污染物。麦当劳已指示受影响地区的餐厅将洋葱片从供应中移除，并暂停了该地区洋葱片的销售。

资料来源：

<https://www.cdc.gov/media/releases/2024/m1025-ecoli-outbreak.html>



1.15 美国 CDC 建议将肺炎球菌疫苗接种年龄从 65 岁降低至 50 岁

2024 年 10 月 23 日，美国疾病控制与预防中心建议将肺炎球菌疫苗的接种年龄降低到 50 岁（之前的推荐为 65 岁及以上）。这一建议是基于最新的研究和数据，由 CDC 免疫实践咨询委员会（ACIP）投票通过的。降低肺炎球菌疫苗接种的年龄限制，使得更多的成年人有机会在感染风险显著增加的年龄阶段保护自己免受肺炎球菌疾病的侵害。肺炎球菌可以引起包括肺炎、脑膜炎和血流感染在内的严重疾病，老年

人感染肺炎球菌疾病的风险更高。根据最新的 CDC 建议，50 岁及以上的成年人应该与医疗服务提供者讨论，以确保及时接种肺炎球菌疫苗。现在是接种肺炎球菌疾病疫苗以预防冬季呼吸系统疾病的好时机。

资料来源：

<https://www.cdc.gov/media/releases/2024/s1023-pneumococcal-vaccination.html>



1.16 MK-1654-004 临床 IIb/III 期试验积极结果公布

2024 年 10 月 17 日，默沙东（MSD）公布其 MK-1654-004 临床 IIb/III 期试验的积极结果。MK-1654-004 是一项双盲、随机、安慰剂对照的 IIb/III 期临床试验，旨在评估 clesrovimab 对进入第一个 RSV 季节的健康早产和足月婴儿（从出生到 1 岁）的安全性和有效性。该研究招募了 3632 名受试者，他们按 2: 1 的比例随机分配在第 1 天接受单次固定剂量 clesrovimab（105 毫克）或安慰剂的肌肉注射。分析显示，其在研呼吸道合胞病毒（RSV）预防性单抗 clesrovimab（MK-1654）在 5 个月内分别将 RSV 相关住院率和 RSV 相

关于呼吸道感染（LRI）住院率降低了 84.2%和 91.7%。

资料来源：

https://www.merck.com/news/mercks-clesrovimab-mk-1654-an-investigational-respiratory-syncytial-virus-rsv-preventative-monoclonal-antibody-significantly-reduced-incidence-of-rsv-disease-and-hospitalization-in-heal/https://mp.weixin.qq.com/s/VFxeDokra8USWjSh1mY-_A



1.17 RSV 疫苗 ABRYSVO®获 FDA 批准扩大适用人群至 18-59 岁

2024 年 10 月 22 日，FDA 批准呼吸道合胞病毒（RSV）疫苗 ABRYSVO®用于预防 18 至 59 岁 RSV 高危人群由 RSV 引起的下呼吸道疾病（LRTD）。该疫苗于 2023 年 5 月首次在美国获批上市，用于 60 岁以上人群预防 RSV 感染。同年 8 月，该疫苗新增适用人群，即孕妇，以预防出生至 6 个月大的婴儿感染 RSV。

FDA 的批准主要基于关键性 III 期临床试验 MONeT 数据所推测的疗效结果，该研究评估了 ABRYSVO®在患有某些慢性疾病的高风险成人中的安全性、耐受性和免疫原性。

分析显示，MONeT 研究达成其免疫原性和安全性的主要终点：受试者表现出的 RSV-A 和 RSV-B 中和反应不劣于 ABRYSSVO®在临床 III 期试验 RENOIR 中所观察到疫苗有效性；与接种疫苗前相比，受试者在接种 ABRYSSVO®一个月后，其 RSV-A 和 RSV-B 血清中和滴度也增加了至少四倍；在试验期间，ABRYSSVO®耐受性良好，安全性结果与之前在其他人群中进行的研究结果一致。

资料来源：

<https://www.pfizer.com/news/press-release/press-release-detail/us-fda-approves-pfizers-rsv-vaccine-abryssvor-adults-aged-18>



1.18 NIH 资助的临床试验中期结果显示猴痘疫苗在青少年中安全有效

2024 年 10 月 16 日，由美国国立卫生研究院（NIH）资助的一项临床试验对青少年中的猴痘（mpox）疫苗进行了研究，发现该疫苗安全且能产生与成人相当的抗体反应。MVA-BN 疫苗已在多个国家获批用于成人预防猴痘和小天花，但 18 岁以下人群的数据不足，无法支持其获得许可。

NIH 的国家过敏和传染病研究所 (NIAID) 正在进行一项中期研究, 以评估两剂 MVA-BN 疫苗在 12-17 岁青少年中的安全性和免疫反应, 并与 18-50 岁成人的结果进行比较。中期分析结果显示, MVA-BN 疫苗在青少年中产生的抗体水平与成人在第 43 天观察到的水平相当, 并且发现疫苗在研究第 210 天之前耐受性良好。两组之间的不良事件总体频率相似。青少年中头晕的报告比成人更常见, 但与青少年接种其他疫苗时报告的头晕频率相似。研究团队表示, 中期数据支持 MVA-BN 疫苗在青少年中的安全性和免疫反应的质量。

资料来源:

<https://www.nih.gov/news-events/news-releases/mpox-vaccine-safe-generates-robust-antibody-response-adolescents>



1.19 TFAH 发布《美国的健康之路：下届政府和国会加强公共卫生的蓝图》

2024 年 10 月 8 日, 美国健康信托基金 (TFAH) 发布《美国的健康之路：下届政府和国会加强公共卫生的蓝图》。该报告为 2025 年上任的政府和国会提供了改善国民健康和

福祉的政策路线图。报告还重点介绍公共卫生政策的最新进展，讲述公共卫生对全国各社区的影响，展示公共卫生生态系统的价值。该报告共包括六个优先领域的建议，以保护和加强公共卫生、预防和美国卫生安全。一是投资于基础设施和劳动力，确保公共卫生系统能够应对 21 世纪的挑战和机遇；二是加强对卫生安全威胁的预防、准备和响应；三是促进个人、家庭和社区在整个生命周期的健康和福祉；四是通过解决结构性歧视促进健康公平；五是解决健康的非医疗驱动因素，改善国家的健康结果；六是加强和保护负责保护所有美国人健康的机构的科学完整性、有效性和问责制。

资料来源：

<https://www.tfah.org/report-details/blueprint-for-strengthening-public-health-2024/>



1.20 第 21 届药物信息协会年会在日本东京召开

2024 年 10 月 27 日-29 日，第 21 届药物信息协会(DIA)年会在东京召开。今年的会议主题为“Toward a Well-Being Future in which Each and Every One of Us Has ‘Ikigai’”，强调

了每个人在生活中找到自己的“ikigai”（生存的意义）以实现全面的健康和福祉。大会聚集了来自不同国家、不同行业的专业人士，共同探讨如何共同创造一个每个人都能实现自己独特“well-being”的社会。

在本届年会上，中国临床试验研究者们在国际舞台上展现了他们的重要作用和影响力，今年 DIA 日本年会特别组织了中国医院分会场，这是一个特别为了医疗机构专家设立的专题会场。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在大会上以“**Clinical researches in post-pandemic era: challenges and opportunities**”为题发表演讲，提纲挈领地回顾了新冠大流行以来临床研究领域趋势的变化，指出在全球临床研究数量趋向减少的总体趋势下，中国企业发起的研究仍呈现上升的蓬勃发展趋势，日本药企的临床研发也十分稳健。

资料来源：

<https://nmcid.huashan.org.cn/upload/file/20241101/1730455114972445.pdf>



2 文献速递

2.1 比利时学者发现重复接种 COVID-19 mRNA 疫苗可促进黏膜中的 SARS-CoV-2 中和抗体反应

2024 年 10 月 23 日, 比利时根特大学医学与健康科学学院 Stijn Vanhee 团队在 *Science Translational Medicine* 发表题为“Repeated COVID-19 mRNA-based vaccination contributes to SARS-CoV-2 neutralizing antibody responses in the mucosa”的研究论文。研究团队设计了一个综合实验方案, 以系统评估重复 mRNA 疫苗接种对呼吸道黏膜中和抗体反应的影响。

本研究招募了 183 名受试者, 他们分别接受了基于 mRNA 疫苗(如 BNT162b2)和腺病毒载体疫苗(如 ChAdOx1 nCov-19)的初始接种。随后, 这些受试者均接受了 mRNA 疫苗作为加强接种(包括 BNT162b2 和 mRNA-1273)。研究在多次接种后的不同时间点(如初次接种后 2 至 4 周、6 个月, 以及加强接种后 2 至 4 周、6 个月)收集受试者的血清和鼻腔分泌物样本, 分析其 SARS-CoV-2 中和抗体水平。

为了进一步探讨多次接种 mRNA 疫苗在黏膜中和抗体产生过程中的具体机制, 研究人员还使用了小鼠模型。在这一模型中, 研究对小鼠进行多次肌肉注射疫苗, 并在不同时间点收集其血清、支气管肺泡灌洗液(BALF)、骨髓和呼吸

道组织样本，以评估黏膜抗体产生的动态过程。

研究人员在初次接种和加强针后，对 183 名参与者的血清和鼻腔分泌物进行了采样。结果显示，初次 mRNA 疫苗接种后，大多数参与者血清中产生了高滴度的 SARS-CoV-2 中和抗体，但这些抗体在第二剂接种后 6 个月内显著下降。虽然部分参与者的鼻腔分泌物中检测到了中和抗体，但在 6 个月后，这些抗体也逐渐下降，许多参与者的滴度低于检测下限。加强针接种后，鼻腔分泌物中和抗体的水平显著上升，平均抗体浓度高于初次接种后 6 个月的水平。这表明，反复的 mRNA 疫苗接种能够增强黏膜中的中和活性。研究还发现，血清与鼻腔中和抗体滴度在所有采样时间点上都存在显著相关性。

为研究异源疫苗接种（如先接种腺病毒载体疫苗，再接种 mRNA 疫苗）的效果，研究人员对比了初次接种腺病毒载体疫苗和初次接种 mRNA 疫苗后的黏膜中和抗体滴度。虽然初次接种后的黏膜中和抗体滴度有所不同，但在两组人群接受 mRNA 加强针后，鼻腔中的中和抗体滴度差异不明显，这说明 mRNA 疫苗作为加强针同样能有效提升黏膜抗体反应。

研究还探讨了先前的 SARS-CoV-2 感染对疫苗接种效果的影响。接种前血清中存在核衣壳蛋白（N）特异性 IgG 的参与者，其初次和加强针后血清和鼻腔中和抗体滴度显著高

于未感染者。研究表明，先前的自然感染可能有助于增强疫苗诱导的黏膜抗体反应，尤其是对 IgA 的响应。即使排除接种后因新感染而产生抗体的参与者，研究结果仍显示，与初次接种相比，第三剂 mRNA 疫苗能够在接种后 6 个月内维持更高的黏膜中和抗体水平。这进一步证实，反复的 mRNA 疫苗接种能够增强黏膜中的抗体反应。

研究发现，疫苗诱导的病毒中和抗体包括 IgG 和 IgA 两种类型，在血清和鼻腔分泌物中均有检测。尽管所有参与者在加强针后均有鼻腔抗 S1 IgG，但部分参与者的鼻腔抗 S1 IgA 未达到可检测水平。这表明，虽然 mRNA 疫苗可以在黏膜中诱导 IgA 反应，但这一反应在个体间差异较大。研究人员还检测了特异性分泌型抗体的存在，发现部分参与者的鼻腔分泌物中含有 S 蛋白特异性的分泌成分，这表明至少部分疫苗诱导的黏膜抗体可以通过聚合物免疫球蛋白受体 (PIGR) 从基底面主动分泌到上皮表面。

研究使用小鼠模型进一步探究了疫苗诱导黏膜中和抗体的来源。结果表明，重复接种 mRNA 疫苗可以在小鼠的血清和支气管肺泡灌洗液 (BALF) 中产生 SARS-CoV-2 中和抗体，但在呼吸道黏膜中未检测到抗体产生细胞。这提示了黏膜抗体可能主要来源于系统循环。通过血清转移实验，研究人员发现免疫小鼠的血清能够在接种后转移到未免疫小鼠

体内，并在它们的 BALF 中检测到中和活性。结果显示，主要是 IgG 而非 IgA 在黏膜中起到中和作用。

资料来源：<https://doi.org/10.1126/scitranslmed.adn2364>



2.2 美国学者探究 XBB.1.5 mRNA 加强针对人体免疫反应的影响

2024 年 10 月 23 日，哈佛医学院贝斯以色列女执事医疗中心 Dan H. Barouch 团队在 *Science Translational Medicine* 发表题为“SARS-CoV-2 XBB.1.5 mRNA booster vaccination elicits limited mucosal immunity”的研究论文。本研究旨在评估 XBB.1.5 mRNA 加强针在人类中诱导的免疫反应，特别是其对血清和黏膜中和抗体 (NAbs) 及免疫球蛋白 A (IgA) 反应的影响，并探讨其在预防 SARS-CoV-2 感染中的潜在效力。

尽管现有的 COVID-19 疫苗能有效预防重症，但它们在防止感染方面的保护作用有限。肌肉注射的 mRNA 疫苗能诱导强烈的血清中和抗体反应，但其对黏膜免疫的影响尚不清楚。鉴于黏膜是 SARS-CoV-2 的入侵门户，黏膜抗体和组织

驻留记忆 B 细胞及 T 细胞可能对预防感染至关重要。

研究团队招募了 58 名参与者，他们在接种 XBB.1.5 mRNA 加强针前后进行了血清和鼻拭子样本的中和抗体反应检测。通过伪病毒中和抗体测定、酶联免疫吸附测定 (ELISA) 和电化学发光测定 (ECLA) 等方法评估了血清和粘膜中的抗体反应。此外，还通过细胞内细胞因子染色 (ICS) 和酶联免疫斑点法 (ELISPOT) 测定了特异性 T 细胞反应。

研究发现，XBB.1.5 mRNA 加强针显著增加了针对多种 SARS-CoV-2 变种的血清中和抗体，包括主要流行变种 JN.1。然而，加强针并未增强粘膜中的 NAbs 或 IgA 反应。此外，尽管自然感染 SARS-CoV-2 能显著增强粘膜 IgG 和 IgA 反应，但 XBB.1.5 mRNA 加强针并未显著增强粘膜 IgG 或 IgA 反应。在 T 细胞反应方面，加强针也未增强 CD4⁺T 或 CD8⁺T 细胞反应。这些结果表明，尽管 XBB.1.5 mRNA 加强针增强了外周抗体反应，但对粘膜免疫的增强作用有限，揭示了外周和粘膜免疫系统之间的分离。

资料来源：<https://doi.org/10.1126/scitranslmed.adp8920>



2.3 美国学者揭示 SARS-CoV-2 mRNA-LNP 疫苗不能提供长期保护力的原因

2024 年 9 月 27 日，美国埃默里大学 F. Eun-Hyung Lee 团队在 *Nature Medicine* 发表题为“SARS-CoV-2-specific plasma cells are not durably established in the bone marrow long-lived compartment after mRNA vaccination”的研究论文。研究表明，SARS-CoV-2 LNP-mRNA 疫苗接种后，骨髓中未持久建立特异性浆细胞（LLPCs），这可能是疫苗诱导的抗体快速下降的原因。

研究团队选取 19 名 20-65 岁且接种了 2-5 剂 SARS-CoV-2 LNP-mRNA 疫苗的健康成年人，在其接种疫苗 2.5 至 33 个月后采集骨髓样本。其中 5 人有近期感染和接种史。根据 CD19、CD38 和 CD138 的表面表达，通过荧光激活细胞分选（FACS）将骨髓 ASC 分为 PopA、PopB 和 PopD（LLPC）亚群。他们测量骨髓中不同亚群的流感、破伤风和 SARS-CoV-2 特异性 IgG 和 IgA 分泌细胞，以及 ASC 培养上清液中分泌的抗体。分析血清中总 IgG 以及流感、破伤风和 SARS-CoV-2 特异性 IgG 的水平及其与骨髓 ASC 的相关性。

检测结果表明，在足够细胞进行检测的个体中，PopD 中流感和破伤风 IgG ASCs 比例较高，而 S2P ASCs 很少。对于

非 LLPC:LLPC 的比例，流感、破伤风和 S2P 分别为 0.61、0.44 和 29.07。从骨髓 ASC 培养上清液中测量分泌的 IgG，结果与 ELISpot 相似，S2P 特异性在 LLPC 培养上清液中缺失。血清中流感 IgG 与骨髓中流感 IgG ASCs 有一定相关性，与 LLPCs 和非 LLPCs 也有一定相关性；破伤风 IgG 滴度与骨髓 IgG LLPCs 有很强相关性。对于 S2P，血清 IgG 水平与骨髓 IgG 非 LLPCs 或总 ASCs 有显著相关性，但与 LLPCs 无相关性。研究人员还观察到，与流感和破伤风相比，针对 SARS-CoV-2 的特异性 IgG 抗体在接种后 3 至 6 个月内迅速下降。这一现象与骨髓中 LLPCs 的缺失相吻合，表明 mRNA 疫苗可能未能在这一关键的免疫细胞群体中建立起长期的抗体生产线。

该研究表明，与流感和破伤风特异性不同，SARS-CoV-2 ASCs 在骨髓中大多被排除在 LLPC 区室之外。LLPC 的产生需要早期 ASC 经历一系列复杂的变化，并非所有新产生的 ASC 都能最终成为 LLPC。未来需要进一步研究优化疫苗配方、免疫接种时间表，或对疫苗成分进行工程改造，以提高 mRNA 疫苗的持久性。

资料来源：<https://www.nature.com/articles/s41591-024-03278-y>



2.4 中国学者发现冠状病毒变异株逃逸天然免疫新机制

2024年10月24日，江苏省农科院兽医所李彬团队在 *Nucleic Acids Research* 发表题为“Coronavirus S protein alters dsRNA accumulation and stress granule formation through regulation of ADAR1-p150 expression”的研究论文。研究以猪冠状病毒-猪流行性腹泻病毒（PEDV）变异株为研究对象，阐明了包括 SARS-CoV-2 在内的 S 蛋白变异调控宿主应激颗粒（Stress Granule, SG）形成的内在机理，揭示了冠状病毒 S 蛋白变异而逃逸宿主先天性免疫的新机制。

研究团队发现 PEDV 经典株和变异株感染诱导 SG 形成方面存在显著不同。PEDV 经典株感染后，胞内 dsRNA 累积量显著增多，激活了 PKR-eIF2 α 信号通路，进而诱导了 SG 的形成，而 PEDV 变异株感染无上述现象，且变异株感染显著抑制了由亚砷酸钠诱导的 SG 形成，并逃逸其抗病毒作用。该研究鉴定到病毒 S 蛋白第 29 位氨基酸在调节 SG 形成中发挥关键作用。

为明确 S 蛋白调节 SG 形成的分子机制，研究人员发现变异株 S 蛋白表达显著上调 ADAR1-p150 的转录和表达水平，且 ADAR1-p150 显著抑制由亚砷酸钠和 Poly I:C 诱导的 SG 的形成，并证实 ADAR1-p150 的 Z α 结合域在该抑制作用

中发挥重要作用。随后，研究人员发现 ADAR1-p150 的过表达显著降低了 PEDV 经典株感染后胞内 dsRNA 含量，其 A-I 腺苷脱氨酶活性是其下调病毒感染后胞内 dsRNA 累积的关键。

基于 PEDV S 蛋白 N 末端在不同亚型毒株间显著的变异特征，本研究分析了 α 冠状病毒属-猪传染性胃肠炎病毒 (TGEV)、 β 冠状病毒属-SARS-CoV-2 和 δ 冠状病毒属-猪丁型冠状病毒 (PDCoV) S 蛋白 N 端序列，结果发现 TGEV 和 PDCoV S 蛋白 N 端区域没有发生明显变异，而 SARS-CoV-2 最新流行奥密克戎毒株与原始武汉和 Delta 毒株相比，S 蛋白存在第 25-27 位氨基酸缺失，并发现 SARS-CoV-2 S 蛋白 N 端第 25-27 位氨基酸 PPA 的缺失下调了 ADAR1-p150 的表达，降低了对胞内 dsRNA 的消除和 SG 形成的抑制作用。

为进一步阐明 S 调节 ADAR1-p150 表达机制，研究团队发现 I 型干扰素不是 S 上调 ADAR1-p150 表达的主要因素，但 S 过表达显著上调了转录因子 TCF7L2 水平，且 ADAR1-p150 启动子中 TCF7L2 结合基序的缺失抑制了 S 介导的 ADAR1-p150 启动子活性的增强。这些发现表明转录因子 TCF7L2 对冠状病毒 S 介导的 ADAR1-p150 转录增强作用至关重要。

总之，本研究发现冠状病毒变异株感染后，S 蛋白上调 ADAR1-p150 表达，通过其对 dsRNA 的 A-I 编辑，介导了核糖核酸酶对 dsRNA 的切割，从而降低病毒感染胞内 dsRNA 累积水平。此外，ADAR1-p150 通过直接抑制 PKR 活化，抑制了病毒感染后过量产生的 dsRNA 诱导的 PKR-eIF2 α 路径的激活，以及后续蛋白翻译的停滞和 SG 的形成。研究成果首次阐明了冠状病毒 S 蛋白在调节宿主胞内 SG 形成的关键作用及机制，明确了 S 蛋白 N 端与信号肽相邻的高度可变区域在参与调节 ADAR1-p150 表达的关键作用，揭示了冠状病毒一种新的免疫逃逸策略。

资料来源：<https://doi.org/10.1093/nar/gkae921>



2.5 中国学者发现 S2 口袋控制冠状病毒 3C 样蛋白酶的属特异性底物选择性

2024 年 10 月 8 日，华中农业大学兽医学院农业微生物国家重点实验室肖少波/方六荣团队在 *Advanced Science* 发表题为 “The S2 pocket governs the genus-specific substrate

selectivity of coronavirus 3C-like protease”的研究论文。该研究分析了四个 CoV 属的 3CL^{pro} 的底物结合模式，发现 3CL^{pro} 中的 S2 口袋在每个属内高度保守，但在属之间有所不同。

冠状病毒（CoV）是一种有包膜的、正义的、单链 RNA 病毒，广泛分布于人类、其他哺乳动物和鸟类中，可引起呼吸道、肠道、肝脏和神经系统疾病。冠状病毒属于巢病毒目（Nidovirales）、冠状病毒科（Coronaviridae）和正冠状病毒亚科（Orthocoronavirinae）。根据基因组分析，正冠状病毒亚科进一步分为四个属： α 冠状病毒属（ α -CoV）、 β 冠状病毒属（ β -CoV）、 γ 冠状病毒属（ γ -CoV）和 δ 冠状病毒属（ δ -CoV）。迄今为止，已鉴定出 7 种人冠状病毒（HCoV），分别是 HCoV-229E、HCoV-OC43、HCoV-NL63、HCoV-HKU1、SARS-CoV、MERS-CoV 和 SARS-CoV-2。除 HCoV 外，猪肠致病性冠状病毒，包括传染性胃肠炎病毒（TGEV）、猪流行性腹泻病毒（PEDV）、猪德尔塔冠状病毒（PDCoV）和新出现的猪急性腹泻综合征冠状病毒（SADS-CoV），是仔猪腹泻的主要致病原因，给猪肉行业带来了巨大的经济损失。最近，报道了一起人感染 PDCoV 的病例，该病毒是从急性发热性疾病患儿的血浆样本中分离出来的。冠状病毒相关流行病的出现和复发以及冠状病毒跨物种传播的证据越来越多，已成为全球公共卫生最严重的威胁。

进化可以通过将现有的生物物理特征整合到更高级架构中的基本遗传机制产生新的复杂分子结构和功能。对 SARS-CoV-2 的 nsp5 和刺突基因的此类研究为了解 SARS-CoV-2 的进化选择压力提供了有价值的见解。然而，受从一维核苷酸或氨基酸序列推断的系统发育树的限制，正冠状病毒亚家族内不同属之间的进化关系尚未得到广泛研究。因此，对各种 CoV 3CL^{pro}s 的结构和功能进行全面研究代表了一个有希望的前景，可以阐明四个不同属中 CoV 的进化过程，并促进抗病毒抑制剂的设计。

在功能上，S2 口袋与 S4 和 S1'口袋一起控制 3CL^{pro} 的属特异性底物选择性。研究团队从四个 CoV 属中复活的祖先 3CL^{pro} 验证了 S2 口袋的属特异性分歧，利用属特异性 S2 口袋作为进化标记，八个新鉴定的 3CL^{pro} 揭示了现代 3CL^{pro} 的祖先状态并阐明了 CoV 的可能进化过程，还证明了 S2 口袋与 PF-07321332(FDA 批准的抗 COVID-19 药物)对不同 CoV 3CL^{pro} 的属特异性抑制效力高度相关。这项关于 3CL^{pro} 的研究为了解 CoV 的进化机制和开发针对 CoV 的属特异性或广谱药物提供新见解。

资料来源：<https://doi.org/10.1002/advs.202407766>



2.6 Nature 研究首次提出人工设计病毒受体

2024 年 10 月 30 日，武汉大学病毒学国家重点实验室/生命科学学院严欢团队联合中国科学院武汉病毒研究所石正丽团队以及华盛顿大学 David Veessler 团队在 *Nature* 发表题为“**Design of customized coronavirus receptors**”的研究论文。研究团队首次提出“定制化病毒受体（CVR）”的概念，旨在不依赖天然受体的条件下人为操控细胞易感性。基于该技术，研究团队为多种受体已知或未知的人或蝙蝠冠状病毒成功设计了功能性人工受体，并深入探索了人工受体的发挥功能的机制及其多方面的应用价值。

该设计策略采取类似于“乐高积木”的模块化设计思路，将完整受体分解为“病毒结合域（VBD）”与“人工受体框架（ARS）”两部分分别进行设计与优化。通过截取天然受体的多种结构与功能模块并重组得到具有一定兼容性的 ARS，通过抗体改造、文库筛选、蛋白质从头设计等手段获得靶向特定表位的 VBD 作为特异性模块，最终通过分子嫁接生成候选受体。

研究团队从新冠病毒受体 ACE2 出发，通过不断截短、替换 ACE2 序列，发现受体可以被完全替换为不含任何 ACE2 序列的人工受体分子，并通过一系列生化与分子生物学手段揭示了影响受体功能性的关键因素，开发了一套适用于冠状病毒的人工受体模块化设计方案。在此基础上，研究人员通过对新冠病毒 Spike 蛋白的多种结合表位进行系统性测试，揭示了人工受体所识别的表位对受体功能性的重要影响，并阐明了其分子机制。研究团队发现一种结合新冠病毒 NTD 特定表位的人工受体 (S2L20-CVR)，意外地可以通过结合经典的 CTD 受体结合域 (RBD) 之外的区域发挥功能，揭示了这一特殊的功能性受体通过一种类似于“分子棘轮”的机制强制三个 CTD 结构域处于“开放”构象，进而发挥功能。这意味着 SARS 相关冠状病毒完全有能力利用 NTD 结合受体并实现有效入侵。此外，研究团队发现，结合鼠肝炎冠状病毒 (MHV) Spike 蛋白 CTD 结构域的人工受体也具有好的受体功能性，这说明尽管 MHV 利用 NTD 识别其天然受体 CEACAM1a，其 CTD 仍然保有充当 RBD 的能力。这些发现表明冠状病毒 Spike 蛋白可以兼容多种方式激活其融合机器并介导病毒入侵。

研究团队通过纳米抗体噬菌体文库淘选的手段获取了一系列特异性病毒识别模块，成功为来自 6 个不同亚属的 12

种冠状病毒设计了人工受体，其中多种病毒天然受体仍不明确。他们基于外源表达人工受体的工程化细胞，利用病毒膜融合实验、假病毒入侵实验以及可扩增型 VSV 嵌合病毒感染实验等手段验证了受体功能性。此外，CVR 感染模型成功实现了一些代表性冠状病毒（如 HKU5）的分离、拯救，并且可以高效支持受体尚不明确的冠状病毒 RsHuB2019A 的培养。这些工作为冠状病毒基础研究与抗病毒药物研发提供了具有重要价值的毒株与模型资源。

资料来源：<https://www.nature.com/articles/s41586-024-08121-5>



2.7 Nature 研究在真菌中植入细菌建立新的内共生关系

2024 年 10 月 2 日，瑞士苏黎世联邦理工学院 Julia A. Vorholt 团队在 *Nature* 发表题为“Inducing novel endosymbioses by implanting bacteria in fungi”的研究论文。他们通过微注射技术，将细菌移植到丝状真菌内，从而诱导出一种全新的人工内共生关系。

研究团队使用了流体力显微技术 (FluidFM) 将细菌直接

注入到真菌细胞中，绕过了细胞进入的步骤，使得可以评估工程配对的细胞内生长。他们首先用 GFP 标记的 *Mycetohabitans rhizoxinica* 注射入宿主菌株 (EH) 型丝状真菌，细菌成功在丝状真菌内定殖并能垂直传递 (遗传)，表明通过注射方法可以重建自然内共生。之后，研究人员将大肠杆菌 (*Escherichia coli*) 注射入丝状真菌，发现大肠杆菌虽然能在真菌细胞内生存，但不能传递到孢子内，表明真菌能够识别未适应的细菌入侵者并触发防御反应，将细菌物理地限制在分离的菌丝区室中，从而使未感染的菌丝能够正常生长。他们又尝试通过将 GFP 标记的 *Mycetohabitans rhizoxinica* 植入不能内共生的丝状真菌，以产生一种新型的内共生关系，结果发现 *Mycetohabitans rhizoxinica* 能在真菌内复制并能传递到孢子中。当移植到富营养培养基上时，孢子能够萌发，细菌在菌丝中能够复制并保持一定数量。这表明通过 FluidFM 技术注射，可以建立新的内共生关系。随后，研究团队通过大量的实验，包括实验室内的适应性进化提高人工诱导的内共生体的适应性，并诱导产生根霉毒素，发现进化的内共生具有增强的适应性和稳定性。

综上，该研究成功运用 FluidFM 技术实现了将活细菌植入真菌细胞内。这种单细胞操作技术使得人们能够实时成像并研究内共生过程中的相互作用。结合 FACS 技术的高通量

和灵敏度，能够对罕见的垂直传播事件进行精确筛选、分析及培养。通过适应性进化，内共生的稳定性得到了提升。该研究为未来利用合成生物学方法，创造全新的、功能更强的合成生物体以解决重大问题，提供了新的研究路径。

资料来源：<https://www.nature.com/articles/s41586-024-08010-x>



2.8 Nature 研究证明牛源 H5N1 流感病毒在动物模型中具有传染性和致命性

2024 年 10 月 28 日，日本东京大学医学科学研究所 Yoshihiro Kawaoka 团队在 *Nature* 发表题为“A human isolate of bovine H5N1 is transmissible and lethal in animal models”的研究论文，旨在评估一种因与奶牛接触而感染的农场工人的眼睛中分离出的一种高致病性禽流感（HPAI）H5N1 病毒的传播性、致病性和抗病毒药物敏感性。

美国乳牛中爆发的 H5N1 病毒已导致至少 13 名农场工人感染，出现了轻微的呼吸道症状或结膜炎，以及一例无已知动物接触史的个体感染。从这名工人身上分离出的病毒被

称为 huTX37-H5N1，它有一个在哺乳动物中复制的禽流感病毒中常见的突变 (PB2-E627K)，这通常使病毒复制更有效。这些突变强调有必要继续监测和评价当前 H5N1 暴发的病毒。

研究团队使用多种实验方法来评估病毒的特性。他们首先在人类肺泡和角膜上皮细胞中评估了病毒的复制能力。随后，通过在小鼠和雪貂模型中进行实验，研究了病毒的致病性和系统传播能力。此外，研究团队还评估病毒通过呼吸道飞沫在雪貂中的传播效率，并测试病毒对聚合酶抑制剂的敏感性。研究结果显示，huTX37-H5N1 病毒在人类肺泡上皮细胞中能高效复制，在角膜上皮细胞中复制效率较低。在动物模型中，该病毒表现出高度致病性，导致小鼠和雪貂的快速死亡。在雪貂中，huTX37-H5N1 通过呼吸道飞沫传播，传播效率在 17% 至 33% 之间，且大多数感染的雪貂最终死亡。此外，研究发现牛 HPAI H5N1 病毒对聚合酶抑制剂在体外和体内都敏感。

研究人员还讨论了 huTX37-H5N1 病毒的传播潜力和致病性，指出该病毒能够在哺乳动物中通过呼吸道飞沫传播，且无需事先适应。这一发现强调了控制乳牛中 H5N1 病毒爆发的重要性，以减少病毒进一步传播给人类的风险。研究还讨论了病毒的适应性，特别是 PB2-631L 和 PB2-627K 突变对病毒在哺乳动物细胞中复制能力的影响。此外，研究提供

了抗病毒药物对这种病毒的潜在治疗效果的信息，这对于未来可能出现的疫情应对具有重要意义。尽管 huTX37-H5N1 在动物模型中表现出高度致病性，但感染此病毒的人类病例症状较轻，这可能与病毒暴露的途径、病毒剂量以及人类对季节性流感病毒的预存免疫力有关。研究结果为理解 H5N1 病毒的传播和适应提供了重要见解，并为公共卫生干预提供了科学依据。

资料来源：<https://www.nature.com/articles/s41586-024-08254-7>



2.9 Cell 研究利用 AI 发现 16 万余种 RNA 病毒

2024 年 10 月 9 日，中山大学医学院施莽团队联合悉尼大学医学科学院 Edward C. Holmes 团队在 *Cell* 发表题为“Using artificial intelligence to document the hidden RNA virosphere”的研究论文。研究团队利用 AI 技术发现了 180 个病毒超群和 16 万余种全新 RNA 病毒，对已知病毒种类扩充了近 30 倍，其中包括传统研究方法未能发现的病毒“暗物质”，极大扩展了全球 RNA 病毒的多样性。

研究人员开发了一种名为 LucaProt 的深度学习算法，该算法结合了序列信息和预测的二级结构信息，用于识别高度分化的 RNA 依赖 RNA 聚合酶 (RdRP) 序列。通过这种方法，研究人员从 10487 个来自不同全球生态系统的转录组中，识别出了 161979 个潜在的 RNA 病毒物种和 180 个 RNA 病毒超组，包括许多以前研究较少的群体。此外，研究人员还发现了具有异常长度（最长可达 47250 个核苷酸）和基因组复杂性的 RNA 病毒基因组，部分新发现的 RNA 病毒通过 RT-PCR 和 RNA/DNA 测序得到了确认。这些新发现的 RNA 病毒存在于多种环境中，包括空气、温泉和热液喷口，不同生态系统间的病毒多样性和丰度存在显著差异。

总之，该研究基于深度学习在病毒发现领域取得了显著成功，标志着病毒发现新纪元的开启。它不仅拓宽了我们对全球 RNA 病毒多样性的理解，为解析这些微生物在生态系统中的作用提供新视角。同时，这也为公共卫生、生物安全及疫苗研发等领域带来了启示，有助于提升人类应对未来疫情风险的能力。

资料来源：<https://doi.org/10.1016/j.cell.2024.09.027>



2.10 Cell 研究发现中药成分青蒿琥酯靶向 MD2 蛋白治疗心脏纤维化

2025 年 10 月 15 日，斯坦福大学医学院 Joseph Wu/张昊团队在 *Cell* 发表题为“Multiscale drug screening for cardiac fibrosis identifies MD2 as a therapeutic target”的研究论文。他们开发了新的高通量多维度药物筛选技术，从约 5000 个化合物中发现了青蒿琥酯（Artesunate, ART）这一潜在的治疗心脏纤维化的药物。机制上，青蒿琥酯以 MD2 为靶点，能够有效抑制心脏成纤维细胞中的纤维化基因表达，抑制其增殖、迁移和收缩，减少胶原蛋白沉积，改善心衰小鼠心脏功能。

研究团队建立了以人多潜能干细胞（iPSCs），组织工程和动物模型为基础的药物发现平台，利用 CRISPR 基因编辑技术制作了 ACTA2 报告基因细胞系。研究者对 5000 个化合物进行了高通量筛选，每个化合物测试 7 个不同的剂量，随后在 iPSC 衍生的心肌细胞和内皮细胞进行了反筛选，排除具有潜在心血管毒性的分子。筛选得到的头号种子就是青蒿琥酯，半最大效应浓度为 2.1 μM ，50 μM 时仍不显著损伤心肌细胞，内皮细胞的活力。研究者进一步验证，在多种促纤维化因子的细胞模型和 3D 心脏组织模型中，青蒿琥酯都能

有效的抑制肌成纤维细胞的激活和胶原蛋白细胞外基质的分泌。

此外，研究团队构建了主动脉缩窄和缺血再灌注的小鼠模型，用以模拟心肌肥厚和心梗后的心脏纤维化。青蒿琥酯治疗显著减少纤维化沉积，并明显改善了心衰导致的心脏功能障碍。通过单细胞测序，研究人员发现青蒿琥酯不仅抑制了成纤维细胞的细胞，还降低了心肌细胞的肥厚。他们还进一步探索了青蒿琥酯治疗效果背后的分子机制，利用计算机模拟的分子对接和动态模拟，确定了该药物的作用靶点为 MD2，从而抑制了 MD2/TLR4 信号通路，抑制纤维化基因的表达和肌成纤维细胞的转化。

研究团队利用多种临床病理刺激、人类疾病细胞系以及临床前动物模型，较为全面地评估了 ART 对心脏纤维化的有益效果。青蒿素类药物在全球广泛用于治疗疟疾已久，足以证明其安全性，然而，其用于慢性心脏纤维化治疗的长期安全性还需进一步研究。

资料来源：<https://doi.org/10.1016/j.cell.2024.09.034>



2.11 Cell 研究阐明胆汁淤积瘙痒分子机制，开辟肝病治疗新途径

2024年10月29日，北京大学雷晓光团队联合北京大学李毓龙团队及北京佑安医院陈煜团队在 *Cell* 发表题为“Structure-guided discovery of bile acid derivatives for treating liver diseases without causing itch”的研究论文，系统地揭示了人体内源“天然产物”分子胆酸诱导胆汁淤积瘙痒的分子机制，并且开发出针对多种肝胆疾病具有良好治疗效果且不存在瘙痒副作用的先导药物分子。

首先，研究团队收集了数十例有瘙痒症状或无明显瘙痒症状但严重胆汁淤积患者的血浆样本。研究人员通过分析这些患者血浆中的 28 种不同胆酸成分，发现在伴有瘙痒症状的胆汁淤积患者中，一种包含了特殊修饰的 3 位羟基磺酸化胆酸（BA-3S）含量显著高于无瘙痒症状的患者。这种修饰主要发生在肝脏中，用于增强胆酸的水溶性从而利于排出体内，是胆汁淤积患者自我调节的一种方式。研究发现表明，这类磺酸化修饰的胆酸很可能也与胆汁淤积患者的瘙痒症状有着密切的联系，有望将其作为一种新的生物标志物，用于预测和监测瘙痒的发生。

接下来，研究团队针对这一分子机制展开详细的调研。

早在 2019 年，研究人员已经发现，胆酸是表达在人类背根神经节中的 G 蛋白偶联受体 MRGPRX4(hX4)的内源性配体，能够通过激活 hX4 导致瘙痒。然而，具体哪种胆酸类型具有更强的活性以及其激活 hX4 的分子机制尚未明确。为进一步揭示这一机制，研究者利用冷冻电镜技术 (cryo-EM) 解析了磷酸化修饰胆酸 (DCA-3P) 与 hX4 的复合物结构，详细阐明了胆酸激活 hX4 的分子机制。这一结构信息展示了 3-OH 基团和磺酸化修饰在激活 hX4 过程中发挥的关键作用，为我们理解胆酸诱发瘙痒提供了全新视角。接着，为了证实这种亲和力的增强能够导致瘙痒的症状，研究团队构建了 hX4 人源化大鼠的动物模型，用于研究瘙痒症状。研究人员选择对 hX4 激活活性最强的 DCA 和 DCA-3S 进行验证，结果表明这两种胆酸都能够导致人源化大鼠产生瘙痒症状，并且 DCA-3S 能够产生更为严重的瘙痒。

在对胆酸和瘙痒机制进行深入研究的同时，研究团队也关注到现有临床药物奥贝胆酸 (OCA) 在治疗过程中的瘙痒副作用。OCA 是一种强效的法尼醇 X 受体 (FXR) 激动剂，广泛用于治疗原发性胆汁性胆管炎 (PBC)。然而，其剂量依赖性的瘙痒副作用限制了 OCA 在临床中的广泛应用。本研究中，研究团队通过实验验证，OCA 引发的瘙痒副作用正是通过激活 hX4 受体实现的。基于对胆酸类化合物激活 hX4

分子机制的研究,研究人员对 OCA 进行了精准的结构改造,去除了其激活 hX4 的关键基团 3-OH,设计了化合物 C7。实验表明, C7 失去了激活 hX4 的能力,因而不会引发瘙痒副作用,但保留了对 FXR 的激活能力。在多个动物模型中, C7 展现出对 NASH 等肝脏疾病的良好治疗效果,并且没有瘙痒问题。这一创新性化合物的诞生为临床肝病治疗提供了全新的可能性,有望彻底解决 OCA 在临床上应用中遇到的瘙痒难题。

简而言之,本研究工作围绕胆汁淤积瘙痒和肝病治疗新策略两个方面展开了非常系统的研究。一方面,从临床样本出发,结合高分辨质谱发现 3 位羟基磺酸化修饰胆酸在瘙痒胆汁淤积患者体内显著升高,它们能够通过增强对于 hX4 的激活活性从而导致更为严重的瘙痒症状。此外,利用冷冻电镜技术,解析了 hX4 与胆酸类似物的复合物结构,详细地阐明了胆酸的 3-OH 对于激活 hX4 的重要作用。另一方面,研究团队针对 OCA 在临床上导致瘙痒副作用开展了一系列的机制和分子改造研究。首先证实 OCA 通过激活 hX4 导致瘙痒副作用,接着根据发现的胆酸激活 hX4 的分子机制,精准地对 OCA 进行化学改造,成功去除了瘙痒副作用,并且保留了肝病治疗活性的新一代药物分子 C7,为临床肝病治疗提供了全新的可能性,有望彻底解决 OCA 在临床上应用中遇

到的瘙痒难题。

资料来源：<https://doi.org/10.1016/j.cell.2024.10.001>



2.12 Cell 研究探究内源性逆转录病毒在成体干细胞中的激活对组织再生的影响

2024年10月29日,美国得克萨斯大学 MD 安德森癌症中心葛焯晶团队在 *Cell* 发表题为“Stem cell activity-coupled suppression of endogenous retrovirus governs adult tissue regeneration”的研究论文。该研究利用小鼠皮肤为模型,探究了内源性逆转录病毒 (ERV) 再激活对成体干细胞活性和组织再生的影响及分子机制,为深入理解其在成体发育和疾病中的作用提供了新的见解。

研究团队通过免疫荧光成像发现抑制逆转座子的组蛋白赖氨酸甲基转移酶 SETDB1 只能在毛囊干细胞激活时检测到蛋白表达,提示 SETDB1 可能在维持干细胞活性和毛囊再生中发挥功能。在皮肤上皮中条件性敲除 SETDB1 引起了小鼠不成熟毛发周期的异常重复,毛囊干细胞耗竭,短暂扩增

细胞 TAC 增殖减少，进而导致了小鼠的脱毛表型。对基因和逆转座子转录本表达谱的分析表明，在 SETDB1 敲除的皮肤中抗病毒基因通路被激活，同时 ERV 表达显著上调。令人惊讶的是，研究人员通过质谱技术检测到了大量 ERV 编码的肽段，并在电镜下观察到了分布在细胞质和分泌到细胞外的结构完整的病毒样颗粒。更重要的是，使用抗逆转录病毒药物——核苷逆转录酶抑制剂（NRTI）处理 SETDB1 条件性敲除小鼠可以显著改善其脱毛表型，并部分恢复毛囊干细胞的数量，证实 ERV 再激活直接导致了毛发再生障碍和毛囊干细胞耗竭。

在探索下游机制的过程中，研究团队通过单细胞测序发现，尽管 ERV 的再激活水平在不同上皮细胞亚群中相当，不同干细胞群体却表现出差异化的应答通路：在表皮和毛囊干细胞中抗病毒基因被强烈诱导，然而短暂扩增细胞 TAC 则显著下调了与细胞周期相关的基因表达，却没有产生抗病毒反应。进一步的功能实验表明，一方面，先天免疫感受器 AIM2 部分介导了抗病毒反应，而另一种被广泛研究的感受器 STING 并没有参与。另一方面，DNA 损伤和复制压力则是 TAC 细胞增殖减少的主要原因。

对于 SETDB1 为何只在激活的毛囊干细胞及其子代细胞中增强表达这一问题，研究人员发现，在高度激活的 ERV 区

域,伴随组蛋白修饰 H3K9me3 和 DNA 甲基化水平下调的同时,另一种表观遗传修饰——5-羟基甲基胞嘧啶(5hmC)产生富集。由 DNA 去甲基化酶 TET 介导的 5hmC 是干细胞分化基因激活的关键调控通路。研究人员继而发现,敲除 TET 显著降低了 SETDB1 缺失皮肤中的 ERV 转录本水平,证明了这就是 ERV 的手段精妙之处: ERV 劫持了这一宿主转录调控机制,以促进其在成体干细胞中的自私活动,而以 SETDB1 为中心的表观遗传通路则是成体干细胞的关键保护机制。

综上所述,本研究利用小鼠模型,通过转录组测序、染色质转座酶可及性分析、染色质免疫沉淀测序、全基因组甲基化测序、单细胞测序等多种高通量组学方法,揭示了 ERV 再激活的分子机制及其导致毛囊再生障碍的生理机制。研究团队发现的皮肤干细胞分区式反应可能体现了进化优势,使靠近皮肤屏障的干细胞能够有效抵御病毒攻击,而负责毛发形成的短暂扩增细胞则得以避免“战斗”,优先组织再生。

资料来源: <https://doi.org/10.1016/j.cell.2024.10.007>



2.13 Cell 研究发现在融合肽引发的 SHIV 感染猕猴体内存在强效广泛的 HIV-1 中和作用

2024 年 10 月 28 日,美国 NIH 过敏和传染病研究所 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,探索了一种将针对易损融合肽位点的疫苗接种与猴-人免疫缺陷病毒 (SHIV) 感染相结合的新方法,以诱导有效的 HIV-1 中和反应。

为了启动免疫反应,研究团队对恒河猴用融合肽 (FP8v1) N 末端 8 个最常见的残基序列与一种蛋白质载体偶联进行免疫,随后用预融合封闭的 Env 三聚体进行加强免疫。在第 70 周时,超过一半的免疫猕猴对 BG505 的一种融合肽敏感变体显示出显著的滴度。然而,在 1:20 或更高的血浆稀释度下,敏感组的 80%抑制稀释 (ID_{80}) 滴度几乎检测不到。

随后,研究团队用编码 FP8v1 序列的 SHIV 感染接种过疫苗的猕猴。到第 128 周时,所有 4 只血浆中和受融合肽竞争的动物在 ID_{80} 中和广度上都有所增加。值得注意的是,在 SHIV 感染仅 8 周后,19 株病毒组的 ID_{80} 中和广度达到 42%-74%,可中和多种 HIV-1 亚型。研究团队使用 208 株病毒组进一步评估血浆中和活性。10 只猕猴中有 7 只的 50%抑制稀

释 (ID_{50}) 中和广度大于 20%。在一些猕猴中, 广度达到 45%-77%, 几何平均 ID_{50} 约为 100。中和指纹图谱和病毒 RNA 测序表明存在融合肽导向的反应, 10 只猕猴中有 6 只在融合肽或其相邻区域有强烈的病毒选择证据。在血浆中和峰值时间点从单个记忆 B 细胞中分离抗体。在每只猕猴中, 鉴定出多个抗体谱系, 其中一些对融合肽有结合作用, 并且在 208 株病毒组上有较高的中和广度。

纵向系统发育分析显示, 每只表现突出的猕猴只有 1-2 个广泛中和的融合肽结合谱系, 在 SHIV 感染之前就已诱导产生。这些谱系表现出多样性, 并与特定的抗体类别相关。最后, 研究团队测定了分离出的中和抗体的冷冻电镜结构。在不同的猕猴中, 抗体对融合肽或相关表位表现出不同的识别模式, 为中和反应提供了分子细节。

总体而言, 本研究证明了疫苗接种和 SHIV 感染相结合的方法在诱导有效且广泛的 HIV-1 中和反应方面的潜力, 并深入了解了所涉及的抗体谱系和分子机制。

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



2.14 Cell 研究阐明病毒重塑宿主泛素连接酶促进病毒感染致病的新机制

2024年10月3日，中国科学院武汉病毒研究所彭珂/曹晟团队在 *Cell* 发表题为“Rift Valley fever virus coordinates the assembly of a programmable E3-ligase to promote viral replication”的研究论文。该研究揭示了裂谷热病毒非结构蛋白 NSs 重塑宿主 E3 泛素连接酶系统性抑制宿主抗病毒免疫的致病新机制，也为裂谷热病毒抗病毒药物研发提供了新思路。

为探究裂谷热病毒感染致病的机理，研究团队针对裂谷热病毒的关键毒力因子非结构蛋白 NSs 开展研究，发现 NSs 蛋白通过组装形成纤维状结构挟持了宿主 E3 泛素连接酶组分 FBXO3，重塑形成了一种纤维状的 FBXO3-NSs 泛素连接酶。同时 NSs 通过对接宿主转录因子复合物 TFIID (TFIID) 的亚基，由纤维状 FBXO3-NSs 泛素连接酶引发了 TFIID 复合体多亚基的泛素化修饰及蛋白酶体途径降解，引发了宿主细胞的转录抑制。进一步研究发现，NSs 诱发的 TFIID 复合物降解系统性抑制了抗病毒 IFN-I 干扰素通路相关基因的表达，显著促进了病毒复制。动物模型感染实验证明，病毒重塑形成的纤维状 FBXO3-NSs 泛素连接酶所介导的宿主蛋白靶向

降解对于病毒感染引起的多脏器损伤及致病性极为重要，而破坏纤维状 FBXO3-NSs 泛素连接酶的形成可使得裂谷热病毒感染致死率降低 90%以上。

该研究揭示了病毒非结构蛋白以一种“以子之矛攻子之盾”的方式，挟持宿主 E3 泛素连接酶，通过重塑 E3 泛素连接酶的修饰谱降解调控宿主抗病毒免疫的关键蛋白，从而系统性抑制宿主抗病毒免疫的感染致病新机制，也为以病毒非结构蛋白作为抗病毒药物研发的新靶点提供了理论依据。

资料来源：<https://doi.org/10.1016/j.cell.2024.09.008>



2.15 曹雪涛院士团队利用单细胞时空分析揭示肺部防御病毒感染及感染后恢复新机制

2024 年 10 月 16 日，南开大学/中国医学科学院北京协和医学院曹雪涛团队联合华大生命科学研究院汪建/刘龙奇团队、中国医学科学院秦川团队以及昌平实验室任仙文团队在 *Cell Discovery* 期刊同期发表了两篇研究论文。

第一篇论文题为“Single-cell spatiotemporal analysis of the lungs reveals *Slamf9*⁺ macrophages involved in viral clearance

and inflammation resolution”，该研究分析了叙利亚 SARS-CoV-2 感染仓鼠模型严重肺炎自然恢复 2 周内肺部的时空变化。

该研究发现 SARS-CoV-2 感染多种细胞类型，并在早期引起大量细胞死亡，包括肺泡巨噬细胞。该研究鉴定了一组单核细胞来源的 *Slamf9*⁺巨噬细胞，它们在 SARS-CoV-2 感染后被诱导，并对 SARS-CoV-2 引起的损伤具有抗性。*Slamf9*⁺巨噬细胞含有 SARS-CoV-2，招募 *Isg12*⁺*Cst7*⁺中性粒细胞并与其相互作用以清除病毒。病毒清除后，*Slamf9*⁺巨噬细胞分化为 *Trem2*⁺和 *Fbp1*⁺巨噬细胞，参与后期炎症消退，最终补充肺泡巨噬细胞。这些发现在 SARS-CoV-2 感染的 hACE2 小鼠模型中得到了验证，并得到了公开的人体尸检单细胞 RNA-seq 数据的证实，证明了 *Slamf9*⁺巨噬细胞及其与中性粒细胞的协调在损伤后组织修复和炎症消退中的潜在作用。

第二篇论文题为“Single-cell spatiotemporal analysis reveals alveolar dendritic cell–T cell immunity hubs defending against pulmonary infection”，该研究将免疫制图技术应用于 SARS-CoV-2 感染的叙利亚仓鼠模型，这是一种高分辨率技术，通过反卷积和共定位分析整合了空间和单细胞 RNA 测序 (scRNA-seq)。

该研究以 25 只仓鼠的 142965 个细胞和 45 个肺叶为样

本，在器官尺度和单细胞分辨率上绘制了从生理状态、感染起始、严重肺炎到自然恢复的肺部感染全过程的综合转录组图。综合分析发现肺泡树突状细胞-T 细胞免疫中枢，其中 $Ccr7^+Ido1^+$ 树突状细胞、 $Cd160^+Cd8^+$ T 细胞和 $Tnfrsf4^+Cd4^+$ T 细胞生理性共定位，在 SARS-CoV-2 感染期间迅速扩张，借助 $Slamf9^+$ 巨噬细胞消除 SARS-CoV-2，然后在病毒清除后恢复到生理水平。总之，该研究在正常和 SARS-CoV-2 感染的 hACE2 小鼠模型以及公开的人类 scRNA-seq 数据集中验证了这些细胞亚群在免疫中心的存在，证明了该研究的发现在肺免疫中的潜在广泛相关性。

资料来源：

[1] <https://www.nature.com/articles/s41421-024-00734-4>

[2] <https://www.nature.com/articles/s41421-024-00733-5>



2.16 NEJM 研究探讨 HIV 感染者肾脏移植的安全性

2024 年 10 月 16 日，美国约翰霍普金斯大学医学院的 Christine M. Durand 团队在 *The New England Journal of Medicine* 发表题为“Safety of kidney transplantation from donors with HIV”的研究论文。在这项针对 HIV 感染者肾脏移植的

观察性研究中，感染 HIV 的捐献者的移植似乎不劣于未感染 HIV 的捐献者的移植。

本观察性非劣效性研究比较了美国 26 家移植中心感染 HIV 的已故捐献者向感染 HIV 的接受者进行的肾移植和未感染 HIV 的已故捐献者向感染 HIV 的接受者进行的肾移植。患有 HIV 和终末期肾病的人如果年满 18 岁、符合当地肾脏移植标准并同意考虑接受来自已故 HIV 捐赠者的肾脏，则符合条件。其他标准包括 CD4⁺细胞计数至少为每微升 200 个细胞、积极抗逆转录病毒治疗和 HIV RNA 水平低于每毫升 50 拷贝。排除标准包括活动性机会性感染、先前患有进行性多灶性白质脑病和中枢神经系统淋巴瘤。

参与者的访视发生在移植前、移植时、移植后第 1、2、3、4、13 和 26 周，然后每 6 个月一次，持续至少 1 年，最多 4 年。每次访视都会收集药物、住院、感染和实验室值的数据。在事件发生时间分析中评估的主要结果是安全性事件，定义为全因死亡、移植物丢失、严重不良事件、HIV 突破性感染、HIV 治疗持续失败或机会性感染（以先发生者为准）的综合结果。次要结果包括总生存率、无移植物丢失生存率、严重不良事件、同种异体移植排斥、移植物功能、HIV 突破性感染、HIV 治疗持续失败、CD4⁺细胞计数、感染、手术或血管并发症、癌症以及移植后 52 周出现新的供体特异性抗

体。

本临床试验共招募了 408 名移植候选人，其中 198 名接受了来自已故捐献者的肾脏。99 名接受了来自 HIV 感染者的肾脏，99 名接受了来自未感染 HIV 感染者的肾脏。综合主要终点的校正风险比为 1.00 (95% CI, 0.73 至 1.38)，表明其非劣效性。无论捐献者是否感染 HIV，以下次要终点相似：1 年总生存率 (94% vs. 95%) 和 3 年总生存率 (85% vs. 87%)、1 年无移植物丢失生存率 (93% vs. 90%) 和 3 年无移植物丢失生存率 (84% vs. 81%) 以及 1 年排斥率 (13% vs. 21%) 和 3 年排斥率 (21% vs. 24%)。各组的严重不良事件、感染、手术或血管并发症以及癌症的发生率相似。在接受 HIV 感染者捐献肾脏的接受者中，HIV 突破性感染的发生率较高 (发病率比为 3.14; 95% CI, 1.02 至 9.63)，在该组 58 名拥有序列数据且未出现 HIV 治疗持续失败的接受者中，有 1 名可能出现 HIV 重复感染。由此，本临床试验表明，在这项针对 HIV 感染者肾脏移植的观察性研究中，感染 HIV 的捐献者的移植似乎不劣于未感染 HIV 的捐献者的移植。

资料来源: <https://doi.org/10.1056/NEJMoa2403733>



2.17 美国学者设计多价 mRNA-LNP 疫苗，预防艰难梭菌感染

2024 年 10 月 4 日，美国宾夕法尼亚大学 Mohamad-Gabriel Alameh/Drew Weissman/Joseph P. Zackular 团队在 *Science* 发表题为“A multivalent mRNA-LNP vaccine protects against *Clostridioides difficile* infection”的研究论文。该研究利用 mRNA 技术开发了一种同时靶向艰难梭菌 (*Clostridioides difficile*) 毒素和毒力因子的多价 mRNA 疫苗，在动物模型中诱导了强大且长期的全身和粘膜抗原特异性体液和细胞免疫反应，且不会显著破坏肠道微生物群。该疫苗不仅能够在首次感染和重复感染中保护小鼠免受致死性艰难梭菌感染 (CDI) 感染，还能促进产毒素艰难梭菌从胃肠道中的去定植。

核苷酸修饰的 mRNA 疫苗已成为对抗多种传染病病原体 (包括致命细菌病原体) 的领先疫苗平台，其安全性和有效性在新冠 mRNA 疫苗中得到了广泛验证。

研究团队推测，靶向多种致病因子的多价 mRNA 疫苗策略可以预防艰难梭菌感染相关疾病。研究团队最初的疫苗策略包括两种强效艰难梭菌毒素 (TcdA 和 TcdB) 的组合重复寡肽 (CROP) 域和受体结合域 (RBD)，以及金属蛋白酶毒

性因子 Pro-Pro 内肽酶 1 (PPEP-1/Zmp1)。因为 PPEP-1 是通过在艰难梭菌细胞表面切割多种因子来调节病原体运动和黏附的保守因子，所以研究团队认为靶向该因子可以促进艰难梭菌感染相关疾病发生后的致病菌的清除。

在医院和社区环境中都存在多种遗传多样性的艰难梭菌菌株。为了探究上述疫苗靶点的保护机制，研究团队对 mRNA 中的 TcdA、TcdB 和 PPEP-1 序列与 137 株代表性艰难梭菌菌株的共享氨基酸序列相似性进行了比较基因组分析。结果显示，mRNA 编码的 PPEP-1 与所构建的艰难梭菌菌株之间具有最低 97.4%、中位数 99.5% 以及平均 99.4% 的氨基酸相似性。在产毒素菌株中，TcdA 的最小氨基酸同源性的为 39.4%，中位数为 97.1%，平均值为 90.9%。TcdB 的最小氨基酸同源性的为 87.0%，中位数为 100%，平均值为 97.8%。

研究团队合成了相应的 mRNA 序列，并封装到脂质纳米颗粒 (LNP) 中，转染 Neuro2A 细胞后，所有 mRNA-LNP 均通过了质控参数，3 种蛋白均表达并被分泌出来，与 TcdA 和 TcdB 毒素相比，PPEP-1 的表达明显降低。在体外，TcdA 和 TcdB mRNA-LNP 的表达并未降低细胞活力，表明了动物中肌肉注射的安全性。

在多种动物模型实验中，该研究开发的多价 mRNA 疫苗均诱导产生了强大且持久的全身和黏膜抗原特异性体液和

细胞免疫应答，且不会明显破坏肠道微生物群。在初次和重复感染模型中，该疫苗接种均可保护小鼠免于致死性艰难梭菌感染（CDI），接种该疫苗的小鼠在 6 个月后进行第二次艰难梭菌感染挑战时，疫苗的保护性与首次感染时差不多。此外，该疫苗纳入的非毒素细胞和孢子抗原可改善胃肠道中产毒素艰难梭菌的去定植。

总的来说，该研究表明，mRNA-LNP 疫苗技术是开发新型艰难梭菌疫苗和疗法的一个有前景的平台，具有限制急性疾病和促进艰难梭菌去定植的潜力。

资料来源：<https://doi.org/10.1126/science.adn4955>



2.18 中国学者设计可降低肝毒性、增强 mRNA 疫苗脾脏嗜性的新型脂质

2025 年 10 月 10 日，中国医学科学院北京协和医学院岑山团队在 *Advanced Science* 发表题为“Discovery of ketal-ester ionizable lipid nanoparticle with reduced hepatotoxicity, enhanced spleen tropism for mRNA vaccine delivery”的研究论

文，开发了一种基于缩酮酯脂质（KELs）的脂质纳米颗粒（LNP），提高 mRNA 疫苗的安全性和效率，特别是在减少肝毒性和增强脾脏趋向性方面。

研究者首先通过在脂质分子中引入缩酮基团，设计了一系列新型的 KELs。这些 KELs 的分子结构中包含一个可离子化的头基和两个尾基，其中尾基部分引入了缩酮结构。通过调整头基和尾基的化学结构，优化了脂质的 pKa 值和分子形状。通过体内实验筛选了不同 KELs 的递送效率。他们发现，具有特定 pKa 值(6-7)的 KELs 展现出更高的递送效率。特别是，(4*S*)-KEL12 LNP 在肌肉注射后显示出比 DLin-MC3-DMA LNP 更高的荧光素酶活性，表明其具有更好的递送效率。这一发现对于理解 LNP 的结构-活性关系至关重要，为进一步优化 LNP 的设计提供了重要信息。他们还研究了 KEL12 的立体化学对其递送效率的影响。他们合成了(4*S*)-KEL12 和(4*R*)-KEL12 两种构型分子，并发现这两种立体异构体在递送效率上没有显著差异。因此，他们选择了(4*S*)-KEL12 进行进一步研究。这一发现表明，对于 KEL12 而言，立体化学并不是影响其递送效率的关键因素。

随后，研究团队评估了(4*S*)-KEL12 LNP 在体内的器官表达趋向性。他们发现，与 DLin-MC3-DMA LNP 和 SM-102 LNP 相比，(4*S*)-KEL12 LNP 在肝脏的表达较低，而在脾脏的

表达较高。这一结果表明，(4S)-KEL12 LNP 可能更倾向于脾脏，这对于疫苗递送是一个优势，因为脾脏是重要的免疫器官，能够促进抗原呈递和免疫反应的发生。

在对(4S)-KEL12 LNP 的毒性研究中，他们发现，与 DLin-MC3-DMA LNP 相比，(4S)-KEL12 LNP 在高剂量下也显示出更低的肝毒性，这表明其具有更好的安全性。此外，(4S)-KEL12 LNP 在肌肉注射后未引起显著的肌肉损伤或其他不良反应，进一步证实了其良好的安全性。另外，他们还研究了(4S)-KEL12 LNP 在体内的生物降解性。结果发现，(4S)-KEL12 LNP 在体内能够被有效降解，其脂质和 mRNA 水平在注射后一定时间内显著降低。这表明(4S)-KEL12 LNP 在完成其递送任务后能够被机体清除，减少了长期潜在的毒性风险。

随后，他们研究了(4S)-KEL12 LNP 包裹表达 HPV16 和 18 E6/E7 抗原的 mRNA 疫苗，在小鼠肿瘤模型中的免疫原性和抗肿瘤效果。他们发现，(4S)-KEL12 疫苗能够显著激活特异性 CD8⁺ T 细胞的免疫反应，并抑制肿瘤的生长。此外，(4S)-KEL12 疫苗还诱导了高水平的 IFN- γ 和 IL-2 的产生，进一步证实了其强大的免疫激活能力。这些结果表明，(4S)-KEL12 LNP 疫苗具有良好的免疫原性和抗肿瘤效果，为未来的临床应用提供了有力支持。

基于上述结果，研究团队得出结论，(4S)-KEL12 LNP 作为一种新型 LNP 递送系统，具有提高 mRNA 疫苗安全性和有效性的潜力。其较低的肝毒性、较高的脾脏趋向性、良好的生物降解性和有效的免疫激活能力，使其成为未来 mRNA 疫苗递送系统的理想选择。此外，(4S)-KEL12 LNP 在肿瘤模型中展现出的显著抗肿瘤效果，进一步证明了其在癌症治疗领域的应用潜力。

资料来源：<https://doi.org/10.1002/advs.202404684>



2.19 中国学者成功建立猴痘病毒 (IIb 分支) BALB/c 感染模型

2024 年 10 月 13 日，深圳市第三人民医院/南方科技大学第二附属医院张政团队在 *Cell Discovery* 发表题为“Pathogenic BALB/c mice infection model for evaluation of mpox countermeasures”的通讯文章。该研究用 MPXV IIb 分支经鼻感染建立了稳定的致病性 BALB/c 小鼠模型。

动物模型研究中，非人灵长类动物因成本高昂而难以广

泛使用，而啮齿动物模型则因成本较低、易于处理而被广泛采用。特别是 BALB/c 小鼠，因其对痘病毒的敏感性而被用于评估猴痘对策。研究团队通过鼻内感染 BALB/c 小鼠 MPXV/SZTH42（一种 IIb 株 MPXV），发现感染小鼠出现了明显的病理症状，包括体重下降超过 30%，这与之前认为 BALB/c 小鼠对 MPXV 不敏感的观点相矛盾。研究发现，感染 4×10^5 FFU 的 BALB/c 小鼠在肺部的 MPXV 迅速增殖，7 天时肺部病毒量增加了约 250 倍。然而，其他器官如肝、脾、肾和卵巢未检测到病毒 DNA 和传染性病毒。此外，感染小鼠的体重下降与肺部病毒载量显著正相关，且 MPXV 特异性抗体水平和血清中和活性在感染后迅速增加。

为了验证 BALB/c 小鼠模型的普遍性，研究团队使用了两种额外的 MPXV IIb 株 SZTH41 和 SZTH45 进行鼻内感染，结果表明这些小鼠表现出相似的症状和体重下降，证实了 MPXV IIb 株在 BALB/c 小鼠中的普遍致病性。研究还发现，鼻内接种的体积和麻醉水平可能是导致不同研究结果的关键因素。通过改变鼻内接种的体积，研究团队发现较大体积的接种会导致小鼠体重迅速下降。

最后，研究评估了 tecovirimat（一种 Orthopoxvirus p37 抑制剂）对 MPXV 感染 BALB/c 小鼠的保护效果。结果显示，tecovirimat 治疗显著减少了肺部的病毒复制，改善了肺部病

理变化，并迅速恢复了体重。这表明 tecovirimat 对 MPXV 感染的 BALB/c 小鼠具有显著的治疗效果。

综上所述，这项研究提供了一种新的 BALB/c 小鼠模型，用于评估猴痘病毒的抗病毒药物和疫苗，这对于填补 CAST/EiJ 小鼠供应不足的空白，并推动未来猴痘抗病毒药物和疫苗的研发具有重要意义。

资料来源：<https://www.nature.com/articles/s41421-024-00739-z>



2.20 中国学者设计新型猴痘 mRNA 疫苗

2024 年 10 月 17 日，中国科学院微生物研究所高福/王奇慧团队在 *eBioMedicine* 发表题为“Single-chain A35R-M1R-B6R trivalent mRNA vaccines protect mice against both mpox virus and vaccinia virus”的研究论文。研究团队针对猴痘病毒设计了一系列嵌合三价 mRNA 疫苗。

当前，全球有 3 款减毒活疫苗可用于预防猴痘病毒感染，但仍存在免疫原性不足、免疫抑制基因产生潜在副作用等问题。近年来，新一代猴痘疫苗普遍选择混合多种编码单一抗

原 mRNA 的策略，虽显著降低了设计难度，但也增加了疫苗的复杂性和生产成本，降低了疫苗的可及性。

研究团队基于结构生物学指导的疫苗研发平台，采用与新冠病毒重组蛋白亚单位疫苗相似的策略，创新性地设计出嵌合三价 mRNA 疫苗。该疫苗在小鼠中可诱导出高效的体液免疫与细胞免疫，维持抗体水平在免疫近 6 个月后基本不变，实现了致死剂量痘苗病毒攻毒后对小鼠的完全保护，并可在猴痘病毒攻毒后显著降低小鼠多个器官中的病毒载量。同样痘苗病毒剂量下，接种痘苗天坛株减毒活疫苗(VACV-VTT)的小鼠全部死亡。作为嵌合 mRNA 疫苗，该疫苗以单链 mRNA 编码了 3 种猴痘病毒抗原，与混合疫苗相比具备更低的生产难度，因而有望获得更大的成本优势、更简单的生产工艺以及更广的疫苗可及性。

资料来源：<https://doi.org/10.1016/j.ebiom.2024.105392>



2.21 中国学者公布首个猴痘病毒的冷冻电镜照片和病毒粒子结构

2024年10月22日，清华大学生命学院李赛团队联合中国疾病预防控制中心病毒病预防控制所应急技术中心谭文杰团队在 *Cell Discovery* 发表题为“Molecular Architecture of Monkeypox Mature Virus”的通讯论文，该研究揭示了灭活猴痘病毒成熟病毒粒子及其内核上栅栏蛋白与孔道复合物的原位结构与组装模式，并首次报道了2022-2023年流行的两个代表性猴痘病毒毒株中存在异常组装模式的现象。

研究团队在中国疾病预防控制中心BSL-3实验室内分离培养猴痘病毒并充分灭活。灭活样品经多轮验证并确认完全失去感染性后，被密封运送至清华大学BSL-2实验室进行实验。为了在保留真实病毒形貌的同时克服成像衬度、样品丰度等方面的挑战，研究团队优化调整了病毒粒子的提纯方案，得到高纯度、高丰度、高分散性、无感染性但又保留了完整病毒形态的猴痘病毒粒子样品。团队首先对中国大陆首个输入性病例的猴痘病毒毒株（clade IIb B.1）进行了冷冻电子断层成像（cryo-ET），发现大部分病毒粒子呈圆饼状，其长轴和短轴长度约为310 nm和270 nm。病毒的基因组被包裹在一个完整的、形似红细胞的两面凹内核中，内核壁由外层的

栅栏状蛋白和下方的内壁蛋白组成。在内核的两侧各有一个含大量蛋白的侧体，侧体和内核一起被包裹在一层囊膜内，囊膜表面覆有密集病毒刺突蛋白。

通过子断层平均（sub-tomogram averaging）方法，团队解析了这些常规形态病毒粒子内核上栅栏蛋白的原位结构。该结构在整体上与 Alphafold2 预测的 A10 三聚体拟合良好，但局部体现出一定的差异性。首先，其顶部横截面处可见每个 A10 单体亚基侧面均存在一未知的多余密度与相邻亚基相连。其次其中心横截面处未呈现出预测的连接密度。前人研究已发现该连接密度在痘苗病毒（VACV）的栅栏蛋白中真实存在。结合猴痘病毒与痘苗病毒的序列比较，推测该结构差异可能与猴痘病毒在两亚基相互作用界面上携带的氨基酸突变导致的电荷变化有关。

通过分析栅栏蛋白的组装规律，研究团队发现它们可灵活地排布成单元间距约为 9 nm 的蜂巢状结构。在内核上，团队也发现了花朵状的孔道复合物。这些孔道复合物由六个栅栏蛋白围绕一个孔道复合物构成，并局部扰乱周边栅栏蛋白的蜂巢状排列模式。这些看似随机分布的花朵状孔道复合物可能与病毒早期转录阶段的物质进出有关。

基于解析得到的蛋白结构和分布，团队将一颗代表性猴痘成熟病毒粒子进行重构，得到病毒分子构造模型。该模型

在分子层面展示了真实猴痘成熟病毒粒子的结构和组装规律。

为了判断异常形态病毒是否广泛存在，研究团队又对 C.1 毒株进行了同样的观测。这一毒株分离自中国大陆首例本土传播病例，其出现晚于 B.1 毒株，自 2023 年中逐渐成为主要流行毒株之一。研究团队发现，尽管 C.1 毒株也存在类似的异常形态颗粒，其出现率却显著低于 B.1 毒株。这表明该毒株的内核组装成功率显著提升，一定程度上反映出伴随着 2022-2023 年的流行传播，clade IIb 猴痘病毒可能发生了适应性进化并逐渐形成了更加高效的内核组装机制。

资料来源：<https://www.nature.com/articles/s41421-024-00741-5>



2.22 中国学者揭示手足口病重要肠道病毒的跨血清型广谱中和表位及其效应抗体分子

2024 年 10 月 10 日，厦门大学公共卫生学院程通/夏宁邵团队在 *Nature Microbiology* 发表题为“Broadly therapeutic antibody provides cross-serotype protection against enteroviruses via Fc effector functions and by mimicking SCARB2”的研究论

文，该研究表明广泛治疗性抗体通过 Fc 效应功能和模仿 SCARB2 提供跨血清型肠病毒保护。

研究团队构建了靶向 EV71 和 CVA16 的脱衣壳受体 SCARB2 的功能性抗体高通量筛选方法，发现了能够有效阻断 EV71 和 CVA16 不同亚型病毒与 SCARB2 受体结合的跨血清型广谱中和抗体 h1A6.2。该抗体可有效保护实验小鼠免受致死剂量 EV71 和 CVA16 的感染，并且在小鼠攻毒后第 3 天晚期阶段，单剂接种 h1A6.2 仍具有较好保护效果。细胞因子和转录组分析显示，h1A6.2 治疗组能够有效下调攻毒小鼠肌肉组织的细胞因子和相关炎症信号通路水平，显示该抗体可通过减轻病毒感染引起的炎症反应来发挥抗病毒效应。体内免疫细胞耗竭研究发现，h1A6.2 分子的高效抗病毒机制还包括单核/巨噬细胞依赖的 Fc 效应功能。

研究团队进一步构建并解析了 h1A6.2 分子与 EV71 和 CVA16 不同颗粒类型的系列免疫复合物的 CryoEM 结构，精确揭示了靶向 SCARB2 受体结合域的广谱中和抗体 h1A6.2 与不同血清型病毒颗粒的相互作用方式、表位结构特征与作用域关键氨基酸位点。分析显示，h1A6.2 分子能够模拟 SCARB2 受体适应性特征，结合于高度保守且动态变化的 VP2 EF-loop 关键表位，从而靶向 EV71 和 CVA16 的全部颗粒类型，进而发挥跨血清型广谱抗病毒作用。

该研究首次发现了位于 EV71 和 CVA16 受体结合域且高度保守的跨血清型广谱抗病毒表位及其效应中和抗体 h1A6.2，从分子水平上揭示了这一独特的具有动态变化可模拟受体结合适应性的柔性广谱表位的精确特征，并系统阐释了该广谱中和抗体的抗病毒作用机制。研究丰富了小 RNA 病毒的病毒学和免疫学理论，为进一步寻找和发现靶向肠道病毒受体结合域的广谱抗病毒靶标及效应分子提供新思路，并为发展新型 HFMD 预防疫苗和治疗药物提供重要参考和理论基础。

资料来源：<https://www.nature.com/articles/s41564-024-01822-7>



2.23 中国学者揭示病毒诱导免疫因子调控肺泡异常重塑机制

2024 年 10 月 1 日，中国科学院分子细胞科学卓越创新中心隋鹏飞团队联合中国科学院上海免疫与感染研究所刘博团队在 *The Journal of Clinical Investigation* 发表题为“Viral infection induces inflammatory signals that coordinate YAP regulation of dysplastic cells in lung alveoli”的研究论文。该研

究阐明了免疫-上皮互作在介导肺泡异常重塑中的作用，不仅对调控异常增生 KRT5⁺细胞的命运至关重要，还揭示了长新冠发生的分子机制，为理解和治疗病毒感染导致的肺组织异常重塑提供了理论依据和潜在的干预靶点。

研究团队首先对流感病毒感染模型和博莱霉素损伤模型进行比较，发现病毒感染会引起剧烈的 I 型免疫反应，招募大量 CD8⁺ T 细胞，并且 CD8⁺ T 细胞与 KRT5⁺细胞共定位，CD8⁺ T 细胞来源的 IFN- γ 在病毒感染组织中的表达水平显著高于博莱霉素损伤组织。为了验证 IFN- γ 是否参与介导 KRT5⁺细胞异常增生，研究人员构造了肺气道上皮细胞特异性敲除 *Ifngr1* 小鼠 (*Ifngr1^{Sox2-KO}*)，发现突变体小鼠肺组织中异常增生 KRT5⁺细胞面积显著降低。病毒损伤会引起肺纤维化，损害肺功能，天狼星红染色结果表明突变体小鼠肺纤维化损伤得到改善，肺顺应性检测结果表明突变体小鼠肺功能恢复得更好。

进一步对病毒感染小鼠肺组织上皮细胞进行单细胞测序，研究人员发现 YAP 信号通路相关基因在 KRT5⁺细胞中高表达。通过免疫荧光染色检测 Ki67、YAP 信号在损伤后不同时间点肺组织中的表达，发现 KRT5⁺细胞中 YAP 信号随着 Ki67 表达水平变化而变化。敲除 P63⁺细胞 (*Yap^{Sox2-hKO}* 和 *Yap^{Sox2-KO}*) YAP 信号可以抑制 KRT5⁺细胞异常增生。此外，

利用谱系示踪技术追踪敲除 YAP 的异常增生 KRT5⁺细胞的命运，发现突变体小鼠肺组织中有更多 *Krt5^{Lin+}* 细胞转化为 SCGB1A1⁺ 棒状细胞，而棒状细胞可以作为祖细胞/干细胞介导肺泡功能性再生。有意思的是，单拷贝 YAP 缺失就足以调控 KRT5⁺ 细胞的异常增生和命运维持。

最后，研究人员通过检测新冠肺炎患者肺组织切片，发现 CD8⁺ T 细胞与 KRT5⁺ 细胞在组织分布上十分密切，并且病人肺部的 KRT5⁺ 细胞同样表达 YAP 信号。人体 II 型肺泡细胞在体外培养时可以转化为 KRT5⁺ 细胞。通过体外类器官培养实验，研究人员发现 IFN- γ 也可以促进人体 II 型肺泡细胞向 KRT5⁺ 细胞转化。

综上所述，该研究利用小鼠遗传学模型、类器官培养、单细胞测序结合新冠肺炎患者样本，证明了病毒感染诱导免疫因子在介导肺泡异常重塑中的作用，为预防和治疗病毒性肺炎患者肺组织中肺泡异常重塑等后遗症提供了潜在的治疗策略和新的药物靶点。

资料来源：<https://doi.org/10.1172/JCI176828>



2.24 美国学者发现蚊媒病毒感染新机制

2024年10月7日，耶鲁大学医学院 Tse-Yu Chen 团队在 *mBio* 发表题为“*Aedes aegypti* adiponectin receptor-like protein signaling facilitates Zika virus infection”的研究论文。该研究表明，埃及伊蚊 (*Aedes aegypti*) 中的脂联素受体样蛋白 (AaARLP) 信号通路在寨卡病毒 (ZIKV) 感染过程中发挥重要作用。通过 RNA 干扰技术敲低该受体后，研究人员观察到蚊虫体内的寨卡病毒感染显著减少。此外，敲低该蛋白还会影响胰蛋白酶的活性，从而延迟病毒的感染进程。

研究团队通过 RNA 干扰 (RNAi) 技术敲低埃及伊蚊中的 AaARLP，结果显示蚊虫体内寨卡病毒 RNA 复制水平显著降低。在实验中，蚊虫敲低 AaARLP 后，感染寨卡病毒的比例显著减少，尤其是在感染早期阶段 (2 天后)。这一结果表明 AaARLP 信号通路与病毒复制密切相关。通过对比 AaARLP 敲低组和对照组在感染寨卡病毒 2 天后的病毒 RNA 水平，结果表明该蛋白的抑制能够减缓病毒在蚊虫体内的扩散。AaARLP 敲低后，研究进一步探讨了其与胰蛋白酶的关系。结果显示，AaARLP 的敲低不仅影响胰蛋白酶相关基因的表达，还显著降低了胰蛋白酶的活性，特别是在血餐后的 24 小时内。胰蛋白酶是蚊虫消化血液的重要酶类，而其活性

减少延迟了寨卡病毒的感染进程。RNA 测序 (RNA-seq) 分析显示, 敲低 AaARLP 的蚊虫在寨卡病毒感染 7 天后, 胰蛋白酶相关基因的表达发生了显著变化。多种与胰蛋白酶活性相关的基因在敲低组中表现出显著下调 (如 AAEL013284、AAEL010196)。这些基因表达的下降与病毒感染的延迟密切相关, 表明 AaARLP 通过调控这些基因的表达在病毒感染中发挥了重要作用。

为了验证胰蛋白酶在寨卡病毒感染中的作用, 研究者结合了多个胰蛋白酶的 RNAi 抑制 (dsMIX 组), 并发现这种多重抑制对寨卡病毒的传播有更明显的抑制效果。与单个胰蛋白酶的敲低相比, 多重胰蛋白酶抑制组的病毒复制水平进一步降低, 且感染的扩散速度也显著减慢。

该研究首次揭示了埃及伊蚊中 AaARLP 与寨卡病毒感染之间的关联, 并发现其与胰蛋白酶活性密切相关。通过敲低 AaARLP, 研究人员显著减少了蚊虫体内的病毒感染。这一发现为理解蚊媒病毒与代谢途径的关系提供了新的见解, 未来或可通过靶向该蛋白, 开发阻断病毒传播的策略。

资料来源: <https://doi.org/10.1128/mbio.02433-24>



2.25 美国学者探究新病原体如何取代旧竞争性病原体

2024年10月10日，普林斯顿大学生态学与进化生物学系 Bryan T. Grenfell/Sang Woo Park 团队在 *Science* 发表题为“Predicting pathogen mutual invasibility and co-circulation”的研究论文，探讨了病原体在宿主群体中共存与替代的流行病学问题，提出了一个统一的框架——病原体入侵理论（PIT），以预测不同病原体之间的相互作用结果。

在宿主-病原体系统中，病原体的共存和替代是一个复杂的现象。尽管对特定宿主-病原体系统的互动进行了广泛研究，但缺乏一个能够普遍解释病原体间竞争动态的框架，理解病原体变异株如何共存或相互排斥对于控制传染病的动态至关重要。新病原体的不断出现和疫苗开发强调了解决这一问题的重要性。

研究团队基于现代生态共存理论，发展了 PIT，通过量化免疫生态位差异和适应度差异来预测两个竞争病原体变异株的入侵可能性。免疫生态位差异描述了一个变异株逃避宿主由另一种变异株诱导的免疫反应的能力，而适应度差异则衡量了每个变异株传播的固有能力。研究团队将 PIT 应用于多种多菌株病原体动态的经验模型，包括季节性流感、SARS-CoV-2 变体等，以测试其预测能力。研究结果表明，

对于大多数人类主要病原体，PIT 预测了一种菌株几乎普遍易受到另一种菌株入侵的现象。这种普遍的相互易感性主要是由于感染一种变异株通常只提供较弱的异型免疫，以及许多密切相关的病原体或病原体变异株具有相似的基本再生数 (R_0)。然而，预测共存不仅依赖于相互入侵，还取决于易感宿主群体是否因过度补偿的流行病动态而降低到入侵阈值以下，以及易感宿主群体补充所需的时间。PIT 分析显示，入侵菌株的传播优势和免疫的强度及持续时间是影响易感宿主动态的关键因素，进而影响病原体的共存或替代。

研究人员还讨论了不同病原体系统中共存与替代的动态，例如 RSV 亚型、SARS-CoV-2 变体和季节性流感株。研究发现，短期免疫和有限的传播优势（如 RSV）导致有限的过度补偿和快速恢复，从而实现长期共存。而较大的传播优势和较长的免疫持续时间可能导致更强的过度补偿和更慢的恢复时间，从而导致菌株替代。例如，SARS-CoV-2 变体的增加传播能力可能允许强烈的过度补偿，阻止旧变体重新入侵人群。

PIT 提供了一个定量框架，通过分析机制模型来量化两个病原体系统中的关键共存指标。这项研究强调了全球病原体和免疫学监测平台的重要性，以阐明未来潜在威胁的动态，并为预测新病原体的持续存在和社区结构提供了基础。尽管

PIT 提供了一个有力的工具，但其依赖于成对比较，未来的工作需要扩展到多菌株相互作用和抗原变异株的进化历史对病原体入侵和共存的影响。

资料来源：<https://doi.org/10.1126/science.adq0072>



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