



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9月版

NATIONAL MEDICAL  
CENTER FOR  
INFECTIOUS  
DISEASES  
INFORMATION  
EXPRESS



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

国家传染病医学中心  
复旦大学附属华山医院

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

INFORMATION  
EXPRESS



# 目录

1 要闻速递.....	1
1.1 国家疾控局发布 2024 年 8 月全国法定传染病疫情概况.....	1
1.2 国家疾控局发布 2023 年全国法定传染病疫情概况.....	2
1.3 国家疾控局：构建多源化智慧化规范化的传染病监测预警体系.....	3
1.4 中疾控发布 8 月《全国新型冠状病毒感染疫情情况》.....	4
1.5 多部门联合发布《国家气候变化健康适应行动方案（2024—2030 年）》 .....	7
1.6 《中华人民共和国传染病防治法（修订草案二次审议稿）》发布.....	8
1.7 国家卫健委印发《重症医学专业医疗质量控制指标（2024 年版）》.....	8
1.8 国内首个三价流感病毒裂解疫苗扩龄获批.....	10
1.9 我国首款猴痘疫苗获批临床.....	10
1.10 WHO 预认证首款猴痘疫苗.....	11
1.11 WHO 发布《全球框架：定义和指导对具有流行和大流行潜力的新发 和再发病原体起源的研究》.....	12
1.12 WHO 公布 2025 年南半球流感疫苗推荐组分.....	13
1.13 WHO 更新流感临床实践指南.....	14
1.14 WHO 报告 2023 年全球超 4000 人死于霍乱.....	15
1.15 FDA 批准首款自我接种的鼻喷式流感疫苗.....	16
1.16 CDC 报道与熟食肉类有关的李斯特菌疫情最新情况.....	17
1.17 澳洲扩大带状疱疹疫苗接种范围至 18 至 64 岁中高风险人群.....	18
1.18 2025 年至 2050 年抗生素耐药性或致 3900 万人死亡.....	19
1.19 美国国家科学院报告建议加强废水病原体监测.....	20
1.20 PCDH10 是西方马脑炎病毒入侵神经细胞的受体.....	21
1.21 WHO 与中疾控专家组访问国家传染病医学中心.....	22
1.22 2024 临床和转化医学大会暨中国工程院工程科技学术研讨会分会“X 疾病与大流行准备”在上海举办.....	24
1.23 复旦大学附属华山医院成功举办“感染重症实训-基础重症支持 (FCCS)”培训.....	25
2 文献速递.....	27
2.1 Nature 研究揭示新冠后遗症中肺纤维化的机制.....	27

2.2 中国学者发现 ACTN4 为新冠病毒抗病毒新的靶点 .....	29
2.3 中国学者开发广谱中和 $\beta$ 冠状病毒的双特异性抗体 .....	31
2.4 美国学者发现黏膜腺病毒疫苗抗新冠 XBB.1.16.....	33
2.5 英国学者揭示部分重症长新冠患者认知能力下降, 相当于衰老了 20 年 .....	35
2.6 中国学者发表新冠病毒引起的神经系统疾病综述 .....	37
2.7 Cell 综述长新冠的机制与治疗路径 .....	40
2.8 Cell 综述探讨病毒学未来 50 年的发展趋势 .....	42
2.9 Cell 综述疫苗开发的过去和未来 .....	45
2.10 针对猴痘的 mRNA 疫苗更有效, 超过现有 MVA 疫苗 .....	47
2.11 澳大利亚学者发现低剂量疫苗特异性抗体可以增强疫苗免疫反应 ..	49
2.12 中美学者合作构建人多能干细胞来源的血管化的巨噬细胞-胰岛类器官揭示胰岛 $\beta$ 细胞焦亡的机制 .....	51
2.13 美国学者揭示打喷嚏和咳嗽的不同感觉神经通路机制 .....	53
2.14 中国学者发现 HIV-1 病毒感染引起神经细胞损伤的新机制 .....	56
2.15 美国学者揭示三联抗体疗法有望实现对艾滋病患者体内病毒水平的长期抑制 .....	58
2.16 美国学者提出联合抗 IL-10 和抗 PD-1 有望控制艾滋病 .....	60
2.17 中国学者发现乙型肝炎病毒亚病毒颗粒新特性 .....	62
2.18 Nature 研究基于糖蛋白结构的系统发育揭示黄病毒科的进化历程 ...	65
2.19 Nature 研究解析丙肝病毒 HCV 表面糖蛋白 E1/E2 高阶复合物结构.	68
2.20 NEJM 研究提示中国创新药对呼吸道合胞病毒感染有效 .....	71
2.21 NEJM 研究报告中国东北发现蜚传人新病毒 .....	73
2.22 NEJM 研究发现双特异性抗体治疗系统性红斑狼疮潜力巨大 .....	75
2.23 中国学者提出致病菌改善抗癌免疫新疗法 .....	79
2.24 中国学者设计用于人乳头瘤病毒综合即时检测的自采样注塑滑动芯片 .....	81
2.25 美国学者发现 G 蛋白 GNAI2 突变影响 T 细胞迁移和激活信号 .....	83
2.26 中国学者在埃博拉病毒的病毒载体疫苗研究方面取得进展 .....	85
2.27 中国学者揭示棕榈酸通过激活先天免疫抑制病毒感染的新机制 .....	86
2.28 中国学者通过交叉研究新方法阐明养殖哺乳动物病原丰富度与生态学特征 .....	88

## 1 要闻速递

### 1.1 国家疾控局发布 2024 年 8 月全国法定传染病疫情概况

2024 年 9 月 13 日，国家疾病预防控制局发布 8 月全国法定传染病疫情概况。2024 年 8 月 1 日—31 日，全国（不含香港、澳门特别行政区和台湾地区）共报告法定传染病 719686 例，死亡 2366 人。甲类传染病共报告发病 6 例，其中鼠疫 2 例、霍乱 4 例；死亡 1 人，为鼠疫死亡病例。乙类传染病中，除新型冠状病毒感染外，共报告发病 353676 例，死亡 2364 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、百日咳和淋病，占乙类传染病报告病例总数的 94.2%。同期，丙类传染病共报告发病 366004 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 97.4%。。

资料来源：

[https://www.ndcpa.gov.cn/jbkzzx/yqxxxw/common/content/content\\_1838553190548484096.html](https://www.ndcpa.gov.cn/jbkzzx/yqxxxw/common/content/content_1838553190548484096.html)



## 1.2 国家疾控局发布 2023 年全国法定传染病疫情概况

2024 年 9 月 18 日，国家疾病预防控制局监测预警司发布了 2023 年全国法定传染病疫情概况。2023 年 1 月 1 日至 12 月 31 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 18705094 例，死亡 26947 人，报告发病率为 1326.84/10 万，报告死亡率为 1.9115/10 万。

甲类传染病共报告发病 34 例，其中鼠疫报告发病 5 例，霍乱报告发病 29 例。鼠疫死亡 1 例。

乙类传染病中，除新型冠状病毒感染外，共报告发病 2793664 例，死亡 26871 人，报告发病率为 198.17/10 万，报告死亡率为 1.9062/10 万。传染性非典型肺炎、脊髓灰质炎、白喉和人感染 H7N9 禽流感无发病、死亡报告。报告发病数居前 5 位的病种依次为病毒性肝炎、肺结核、梅毒、淋病和布鲁氏菌病，占乙类传染病报告病例总数的 92.9%。

丙类传染病共报告发病 15911396 例，死亡 75 人，报告发病率为 1128.67/10 万，报告死亡率为 0.0053/10 万。报告发病数居前 5 位的病种依次为流行性感冒、手足口病、其他感染性腹泻病、急性出血性结膜炎和流行性腮腺炎，占丙类传染病报告总数的 99.9%。

按传播途径对甲乙类传染病的分类统计中，报告肠道传染病发病 90770 例，死亡 10 人，报告发病率为 6.44/10 万，报告死亡率为 0.0007/10 万。除新型冠状病毒感染外，报告呼吸道传染病发病 680745 例，死亡 2173 人，报告发病率为 48.29/10 万，报告死亡率为 0.1541/10 万。报告自然疫源及虫媒传染病发病 98735 例，死亡 146 人，报告发病率为 7.00/10 万，报告死亡率为 0.0104/10 万。报告血源及性传播传染病发病 1923427 例，死亡 24543 人，报告发病率为 136.44/10 万，报告死亡率为 1.7409/10 万。

资料来源：

[https://www.ndcpa.gov.cn/jbkzzx/c100016/common/content/content\\_1836299733133275136.html](https://www.ndcpa.gov.cn/jbkzzx/c100016/common/content/content_1836299733133275136.html)



### 1.3 国家疾控局：构建多源化智慧化规范化的传染病监测预警体系

2024 年 9 月 12 日，国务院新闻办公室举行“推动高质量发展”系列主题新闻发布会。国家卫生健康委员会副主任、国家疾病预防控制局局长王贺胜在会上介绍了我国传染病监测预警体系的建设成效与推动疾控事业高质量发展的工作进展。

近年来，在相关部门的支持下，国家疾控局布局了哨点医院、病毒变异、城市污水等 10 个传染病监测系统，成功支撑了传染病疫情的预警预测。下一步，国家疾控局将聚焦多源化、智慧化、规范化 3 个关键词，推动提升传染病监测预警能力。一是聚焦多渠道监测，提升早期发现识别能力。二是聚焦新技术赋能，提升智慧化水平。三是聚焦规范化管理，提升研判预警时效。

资料来源：<https://mp.weixin.qq.com/s/cdternevPTdD9xqRcr7Yqg>

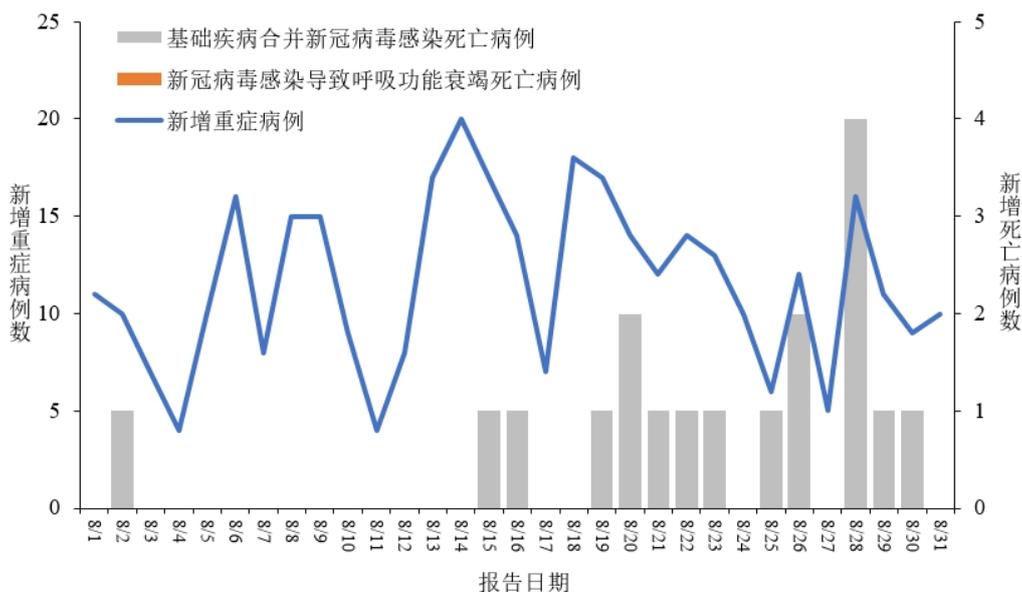


#### 1.4 中疾控发布 8 月《全国新型冠状病毒感染疫情情况》

2024 年 9 月 11 日，中疾控发布 8 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 8 月 1 日—31 日，全国 31 个省（自治区、直辖市）及新疆生产建设兵团报告新增重症病例 359 例、死亡病例 18 例（其中新冠病毒感染导致呼吸功能衰竭死亡病例 0 例、基础疾病合并新冠病毒感染死亡病例 18 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8月1日—31日，全国31个省（自治区、直辖市）及新疆生产建设兵团发热门诊（诊室）诊疗量从8月1日的9.7万小幅波动下降至8月31日的6.5万。

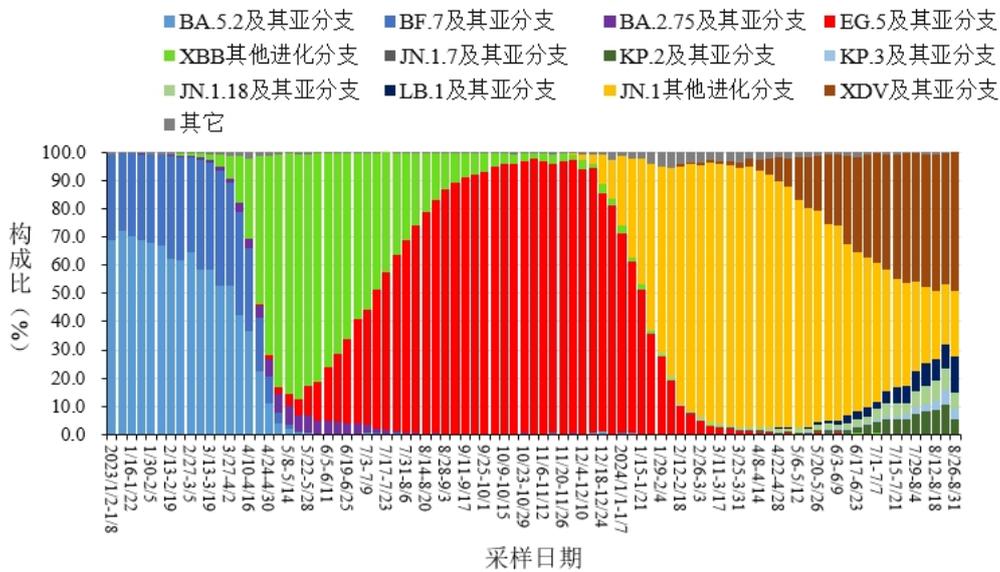
## 三、哨点医院监测情况

2024年第31周（7月29日—8月4日）至第35周（8月26日-9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下降，流感样病例占比分别为4.2%、3.9%、3.8%、3.5%、3.4%。流感样病例新冠病毒阳性率从第31周（7月29日—8月4日）的21.1%波动下降至第35周（8月26日-9月1日）的15.9%。

## 四、本土病例病毒变异监测情况

2024年8月1日—8月31日，全国31个省（自治区、

直辖市)及新疆生产建设兵团共报送 12606 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 52.4%、51.1%、53.2%、50.9%,XDV 及亚分支占比分别为 47.0%、48.4%、46.3%、49.1%。



全国新型冠状病毒感染本土病例变异株变化趋势

资料来源:

[https://www.chinacdc.cn/jkzt/crb/zl/szkb\\_11803/jszl\\_13141/202409/t20240911\\_299454.html](https://www.chinacdc.cn/jkzt/crb/zl/szkb_11803/jszl_13141/202409/t20240911_299454.html)



## 1.5 多部门联合发布《国家气候变化健康适应行动方案（2024—2030年）》

为推进落实《国家适应气候变化战略 2035》提出的“全面推进气候变化健康适应行动”部署要求，国家疾控局会同国家发展改革委、财政部、生态环境部、住房城乡建设部、交通运输部、水利部、农业农村部、文化和旅游部、国家卫生健康委、应急管理部、中国气象局、国家林草局等有关部门，在全面梳理国内外形势、深入调查研究、广泛征求多方意见和论证的基础上，起草形成了《国家气候变化健康适应行动方案（2024—2030年）》，于2024年9月18日印发实施。

该方案明确了气候变化健康适应行动策略，分阶段设置工作目标。计划到2025年，健全工作机制、加强监测系统建设和指标体系构建等。计划到2030年，重点地区和重点领域气候变化健康适应能力、健康与公共卫生系统气候韧性显著增强，全社会气候变化健康适应的友好环境基本形成。

资料来源：

[https://www.ndcpa.gov.cn/jbkzzx/c100012/common/content/content\\_1836297186830036992.html](https://www.ndcpa.gov.cn/jbkzzx/c100012/common/content/content_1836297186830036992.html)



## 1.6 《中华人民共和国传染病防治法(修订草案二次审议稿)》发布

十四届全国人大常委会第十一次会议对《中华人民共和国传染病防治法(修订草案二次审议稿)》进行了审议。现将《中华人民共和国传染病防治法(修订草案二次审议稿)》公布，社会公众可以直接登录中国人大网或国家法律法规数据库提出意见，也可以将意见寄送全国人大常委会法制工作委员会。本轮修订对条文略有删减，如将传染病的范围调整为甲、乙、丙三类以及突发时原因尚不明确的传染病。意见征求时间为期一个月，即2024年9月13日至2024年10月12日。

资料来源：

<http://www.npc.gov.cn/flcaw/userIndex.html?lid=ff80818191d60d410191e6aa72995194>



## 1.7 国家卫健委印发《重症医学专业医疗质量控制指标(2024年版)》

为进一步加强医疗质量管理，规范临床诊疗行为，提升

医疗服务同质化水平，国家卫健委组织对重症医学专业医疗质量控制指标进行了修订，形成了《重症医学专业医疗质量控制指标（2024年版）》，并于2024年9月23日发布，供各级卫生健康行政部门、相关专业质控组织和医疗机构在医疗质量管理与控制工作中使用。本通知自印发之日起施行。

《重症医学专业医疗质量控制指标（2015年版）》同时废止。

本次修订的指标主要包括以下几个方面：一是增加了部分反映重症资源配置结构的指标，如医师床位比、护士床位比，加强对重症医学资源变化情况的监测。二是将近年来行业高度关注的，影响患者预后功能的关键技术，如俯卧位通气、镇静镇痛等纳入。三是对部分原有指标的定义、计算公式、意义根据既往使用情况和行业发展进行了更新，并充分考虑指标相关信息的可获得性，便于在实际工作中应用。

资料来源：

<http://www.nhc.gov.cn/cms-search/xxgk/getManuscriptXxgk.htm?id=794863882561417399b0185356354166>



### 1.8 国内首个三价流感病毒裂解疫苗扩龄获批

2024年9月12日，国内首个三价流感病毒裂解疫苗（0.5ml/剂）补充申请获得国家药品监督管理局批准，接种对象增加6-35月龄人群。长期以来，我国流感疫苗主要有两种规格：用于6-35月龄婴幼儿的0.25ml剂型（7.5 $\mu$ g血凝素/株/剂）、用于3岁及以上人群的0.5ml剂型（15 $\mu$ g血凝素/株/剂）。研究表明，相对于0.25ml剂型流感疫苗，6-35月龄婴幼儿接种0.5ml剂型流感疫苗，能够在保障安全的条件下，获得更为有效的保护。当前正处于流感疫苗接种最佳时期，中国疾控中心免疫规划首席专家建议在10月底前完成接种。  
资料来源：<https://mp.weixin.qq.com/s/NvQPYPYBID35yIbZ7GJBwsUg>



### 1.9 我国首款猴痘疫苗获批临床

2024年9月9日，国内自主研发的MVA株猴痘减毒活疫苗获得国家药品监督管理局签发的临床试验通知书，这是我国首款获批临床的猴痘疫苗，有望在我国对猴痘病毒导致疾病的预防和控制中发挥重要作用。此次获批临床的猴痘减

毒疫苗是基于复制缺陷型痘苗病毒 MVA 株开发，该疫苗株的安全性、有效性已得到充分的临床数据论证。疫苗采用成熟的细胞工厂生产工艺，工艺稳定，质量可靠。经临床前研究证明安全性良好，可在非人灵长类模型中产生针对猴痘病毒攻击的良好免疫保护。

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

当前位置：信息公开 >> 临床试验默示许可

查询条件：CXSL2400473

序号	受理号	药品名称	申请人名称	适应症	注册分类
1	CXSL2400473	MVA株猴痘减毒活疫苗	上海生物制品研究所有限责任公司	本品适用于预防由猴痘病毒感染所引起的疾病。	3.2

共 1 条 上一页 1 下一页 10 条/页 到第 1 页 确定

资料来源：

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



### 1.10 WHO 预认证首款猴痘疫苗

2024 年 9 月 13 日，WHO 宣布 MVA-BN 疫苗为首个被列入预认证清单的猴痘疫苗。完成预认证审批程序有望促进有迫切需求的社区及时、更多地获得这种重要产品，以减少传播并帮助遏制疫情。WHO 预认证评估是基于生产商巴伐

利亚北欧公司提交的信息以及这款疫苗所记录的监管机构欧洲药品管理局的审查。MVA-BN 疫苗可用于 18 岁以上人群，分两次注射，间隔 4 周。疫苗预先冷藏后，可在 2-8° C 下保存长达 8 周。

WHO 免疫战略咨询专家组审查了所有可用证据，建议在当前猴痘疫情背景下，对暴露风险高的人群使用 MVA-BN 疫苗。虽然 MVA-BN 目前尚未获准针对 18 岁以下人群使用，但这种疫苗可以在适应症外用于婴儿、儿童、青少年以及孕妇和免疫功能低下者。这意味着在出现疫情且接种疫苗的收益超过潜在风险的情况下，建议使用疫苗。

资料来源：

<https://www.who.int/news/item/13-09-2024-who-prequalifies-the-first-vaccine-against-mpox>



### 1.11 WHO 发布《全球框架：定义和指导对具有流行和大流行潜力的新发和再发病原体起源的研究》

2024 年 9 月 4 日，WHO 发布了《全球框架：定义和指导对具有流行和大流行潜力的新发和再发病原体起源的研究》，文件强调了快速识别新病原体并确定其起源的重要性，

以便采取适当的公共卫生措施来防止疫情的进一步传播。该指导文件还提供了一个全面框架，用于指导科学家、研究人员、公共卫生当局和调查人员进行调查。框架目的是确保调查的及时性、全面性和透明度，以便能够迅速采取缓解措施，防止疫情升级为大流行。该框架的 6 个技术要素中，WHO 提供了一份可能引起流行病和大流行的病原体清单，包括病毒、细菌和其他病原体，以及它们在动物和人类中的已知或可能的宿主。

资料来源：

<https://www.who.int/publications/m/item/who-global-framework-to-define-and-guide-studies-into-the-origins-of-emerging-and-re-emerging-pathogens-with-epidemic-and-pandemic-potential>



## 1.12 WHO 公布 2025 年南半球流感疫苗推荐组分

2024 年 9 月 27 日，WHO 宣布了针对 2025 年南半球流感季节的流感疫苗病毒组分推荐。该建议在为期四天的流感病毒疫苗组分会议后的通报会上发布。流感病毒疫苗组分会议每年举行两次，分别针对南半球和北半球。

WHO 组建了由来自 WHO 合作中心和 WHO 基本监管

实验室的专家组成的咨询小组，共同分析了由 WHO 全球流感监测和应对系统 (GISRS) 生成的流感病毒监测数据。WHO 建议在 2025 年南半球流感季节使用的三价疫苗包含以下组分：对于基于鸡蛋的疫苗，应包括 A/Victoria/4897/2022 (H1N1) pdm09 样病毒、A/Croatia/10136RV/2023 (H3N2) 样病毒和 B/Austria/1359417/2021 (B/Victoria 系) 样病毒。对于基于细胞培养、重组蛋白或核酸的疫苗，应包括 A/Wisconsin/67/2022 (H1N1) pdm09 样病毒、A/District of Columbia/27/2023 (H3N2) 样病毒和 B/Austria/1359417/2021 (B/Victoria 系) 样病毒。此外，对于四价流感疫苗的 B/Yamagata 谱系成分的推荐意见与以往保持不变，即使用 B/Phuket/3073/2013 (B/Yamagata 系) 样病毒。

资料来源：

<https://www.who.int/news/item/27-09-2024-recommendations-announced-for-influenza-vaccine-composition-for-the-2025-southern-hemisphere-influenza-season>



### 1.13 WHO 更新流感临床实践指南

2024 年 9 月 12 日，WHO 更新了流感临床实践指南，是

对先前发布的 WHO 重症流感或重症流感患者临床管理指南的更新和扩展。该指南主要针对管理流感病毒感染患者的医护人员，也将成为决策者和其他人员在准备应对流行病和大流行病时的工作参考。更新的指南提供了关于重度和非重度流感管理的建议，包括关于使用抗病毒药物预防过去 48 小时内暴露于病毒的个体感染流感病毒的建议，并适用于患有季节性流感病毒、大流行性流感病毒和已知可导致受感染人类患重疾病的新甲型流感病毒的患者。

资料来源：<https://www.who.int/publications/i/item/9789240097759>



### 1.14 WHO 报告 2023 年全球超 4000 人死于霍乱

2024 年 9 月 4 日，WHO 报道，根据其最新发布的 2023 年全球霍乱统计数据显示，霍乱造成的死亡人数正在上升，2023 年共有超 4000 人死于这种疾病。数据显示，与 2022 年相比，2023 年全球报告的霍乱病例数增加了 13%，死亡人数增加了 71%。共有 45 个国家报告了霍乱病例，比 2022 年的 44 个和 2021 年的 35 个有所增加。报告的病例中，有 38% 是 5 岁以下儿童。霍乱是一种急性肠道感染，通过受污染的食

物和水传播，对一些卫生设施有限的社区的影响最大。此外，冲突、气候变化、安全饮用水和卫生设施不足、贫困以及自然灾害造成的人口流离失所，都是 2023 年霍乱疫情上升的原因。

初步数据显示，全球霍乱危机将持续到 2024 年，目前有 22 个国家的疫情处于活跃状态。尽管 2024 年迄今报告的病例数低于 2023 年同期，但截至 2024 年 8 月 22 日，各大洲已向 WHO 报告了约 34.2 万例确诊病例和 2400 例死亡病例。当前，全球对口服霍乱疫苗、诊断测试试剂和口服补液盐等应对霍乱疫情的基本药物需求持续增加。WHO 同时指出，虽然疫苗是一项重要工具，但安全饮用水、环境卫生和个人卫生仍然是结束霍乱疫情和预防未来疫情的可持续解决办法。

资料来源：

<https://www.who.int/news/item/04-09-2024-data-show-marked-increase-in-annual-cholera-deaths>



### 1.15 FDA 批准首款自我接种的鼻喷式流感疫苗

2024 年 9 月 20 日，FDA 首次批准了一款可自我接种的

流感疫苗 FluMist，为流感疫苗接种提供了更加便捷的选择，进一步拓宽了疫苗的接种方式。FluMist 获准用于预防 2 至 49 岁人群中由流感病毒亚型 A 和 B 引起的流感疾病。FluMist 鼻腔喷剂已经使用多年，其安全有效性得到了认可。它最初于 2003 年获得 FDA 批准用于 5 至 49 岁人群，2007 年 FDA 批准 FluMist 用于 2 至 5 岁的儿童。FluMist 最常见的副作用是 2 至 6 岁儿童发烧超过 100 华氏度（37.8 摄氏度）、2 至 49 岁人群流鼻涕和鼻塞以及 18 至 49 岁成人喉咙痛。

资料来源：

<https://www.fda.gov/news-events/press-announcements/fda-approves-nasal-spray-influenza-vaccine-self-or-caregiver-administration>



### 1.16 CDC 报道与熟食肉类有关的李斯特菌疫情最新情况

2024 年 9 月 25 日，CDC 报道与熟食店肉类有关的李斯特菌感染已导致 10 人死亡。截至 9 月 25 日的最新报告显示，全美共有 59 例感染李斯特菌疫情菌株，分布在 19 个州。CDC 称，这是自 2011 年以来规模最大的李斯特菌疫情。流行病学、实验室和追溯数据显示，本轮疫情的来源，是熟食店切片的肉类受到李斯特菌的污染，最终导致人们生病。李斯特

菌是常见致病菌，以食物为传染媒介，分布广，适应能力强，能在冰箱冷藏室低温环境存活。李斯特菌对孕妇、65岁及以上人群以及免疫系统较弱的人群风险较大。李斯特菌可能导致孕妇流产、早产或新生儿感染；对于65岁及以上人群以及免疫系统较弱的人群，李斯特菌通常会导致住院，有时甚至导致死亡。

资料来源：

<https://www.cdc.gov/media/releases/2024/s0925-listeria-outbreak.html>



### 1.17 澳洲扩大带状疱疹疫苗接种范围至 18 至 64 岁中高风险人群

2024年9月22日，阿尔巴尼斯政府宣称将扩大带状疱疹疫苗的免费接种范围，将年龄在18至64岁、被归类为“中度至高风险”的人群纳入接种计划。符合条件的人群包括患有艾滋病毒、五期肾病或其他潜在健康问题的患者，以及正在接受特定治疗的患者。这种免费疫苗将覆盖数十万患有潜在健康状况的澳大利亚人。该计划由澳大利亚卫生和老年护理部长 Mark Butler 宣布，旨在帮助更多高危人群获得保护，避免带状疱疹及其长期并发症。

资料来源:

<https://www.health.gov.au/ministers/the-hon-mark-butler-mp/media/more-australians-now-eligible-for-free-shingles-vaccination>



### 1.18 2025 年至 2050 年抗生素耐药性或致 3900 万人死亡

2024 年 9 月 28 日, *The Lancet* 发表一篇题为“Global burden of antimicrobial resistance and forecasts to 2050”的评论文章。研究发现, 由抗微生物药物耐药导致的死亡人数将在未来几十年内稳步上升。未来 25 年内, 全球可能会有超过 3900 万人死于抗微生物药物耐药菌感染。

首次深入分析了抗微生物药物耐药 (AMR) 在 1990 年至 2021 年间随时间推移对全球健康的影响趋势, 并估计了抗微生物药物耐药对 204 个国家和地区到 2050 年的潜在影响。1990 年至 2021 年间, 全球每年有超过 100 万人死于抗微生物药物耐药。在此期间, 死于抗微生物药物耐药的五岁以下儿童人数下降了 50%, 而 70 岁及以上老人的死亡人数增加了 80%以上。未来预测显示, 由抗微生物药物耐药导致的死亡人数将在未来几十年内稳步上升, 到 2050 年将比 2022 年增加近 70%, 并继续对老年人群产生更大影响。据估计,

在 2025 至 2050 年期间，改善医疗卫生服务与抗微生物药物的使用可总计挽救 9200 万人的生命。研究结果强调了需要采取果断行动，包括改善医疗卫生服务、扩大预防与控制措施以及研发新型抗微生物药物，从而保障人类健康，抵御抗微生物药物耐药的威胁。

资料来源：

[https://www.thelancet.com/journals/lancet/article/PIIS0140-6736\(24\)01885-3/fulltext](https://www.thelancet.com/journals/lancet/article/PIIS0140-6736(24)01885-3/fulltext)



### 1.19 美国国家科学院报告建议加强废水病原体监测

2024 年 9 月 12 日，美国国家科学院、工程院和医学研究院的一份报告建议采取五项行动，将为了应对 COVID-19 大流行而开发的国家废水监测系统（NWSS）转变为针对地方病和新病原体。该报告建议采取五个步骤，使国家废水监测系统更加强大，从而更好地支持公共卫生，以应对未来的大流行病。一是优化美国国家和地方采样点，同时通过使用统计工具和方法提高废水数据的代表性。二是通过确定最佳采样、实验室分析方法或性能标准，并将其作为参与国家废水监测系统的条件，从而大幅提高各地废水数据的质量和可

比性。三是通过与外部合作伙伴合作，建立整合废水和其他形式监测数据的模型，加强数据分析、可视化和解释，并加强其在预测和估计疾病流行率方面的作用。四是有策略地在 SARS-CoV-2 常规监测中增加更多地方性病原体，即呼吸道合胞病毒和流感。五是提高早期检测新病原体的能力，包括有可能引发大流行病的病原体，以便及早干预。该报告还针对新出现的病原体和地方性病原体废水采样方法、分析方法和质量标准、数据分析和整合以及扩大高优先级病原体目标提出了具体建议。

资料来源：

<https://www.nationalacademies.org/ocga/briefings-to-congress/increasing-the-utility-of-wastewater-based-disease-surveillance-for-public-health-action-a-phase-2-report>



## 1.20 PCDH10 是西方马脑炎病毒入侵神经细胞的受体

2024 年 9 月 20 日，中国科学院武汉病毒研究所王延轶团队在 *Cell Research* 发表题为“PCDH10 is a neuronal receptor for western equine encephalitis virus”的通信。他们通过表达克隆的方法，从 6000 多个人源膜蛋白中发现神经细胞高表达的原钙粘蛋白 10（PCDH10）是西方马脑炎病毒（WEEV）

的受体。

研究发现，在细胞中过量表达 PCDH10 能够显著增强 WEEV 感染，在 PCDH10 敲除的小鼠大脑皮层神经元中，WEEV 低致病株的感染显著降低。PCDH10 可以直接结合 WEEV 病毒样颗粒，并介导病毒在细胞上的吸附和内吞。靶向 PCDH10 的阻断抗体或可溶性 PCDH10 均可在细胞水平显著抑制 WEEV 的感染。动物实验发现，可溶性 PCDH10 能够有效降低 WEEV 感染后小鼠脑组织中的病毒滴度及感染导致的小鼠死亡。该研究表明，PCDH10 是 WEEV 入侵哺乳动物神经细胞的重要受体，靶向 PCDH10 的阻断抗体和可溶性 PCDH10 蛋白等可以作为 WEEV 感染的潜在防治策略。

资料来源：<https://www.nature.com/articles/s41422-024-01031-1>



## 1.21 WHO 与中疾控专家组访问国家传染病医学中心

为深入了解中国结核病防治工作的进展、面临的问题与挑战，2024 年 9 月 26 日至 27 日，WHO 全球结核病规划司司长 Tereza Kasaeva 一行专家莅临国家传染病医学中心考察访问，中疾控结控中心主任赵雁林、结控中心应用技术部主

任黄飞随行参观交流。专家组与国传中心主任张文宏教授亲切会面，并就结核病领域进行深入交流与合作探讨。

三方共同探讨了进一步合作的可能方向，包括共同组建国际结核病临床研究体系。专家组对国传中心的工作成果给予高度赞赏，并感谢张文宏教授及其团队的付出和努力，希望国传中心能够将积累的技术和经验与其他国家共享和交流。此次访问交流加深了 WHO 与中疾控专家组对国传中心临床实力与科研能力的了解，为下一步合作奠定了坚实基础。国传中心将继续致力于结核病的研究及防治工作，为实现 WHO 提出的 2035 年“终止结核病”的目标贡献重要力量。

资料来源：

[https://mp.weixin.qq.com/s?\\_\\_biz=MzkyMDI1OTMxNw==&mid=2247495876&idx=1&sn=cd3b1066126112be7923be4f21327a65&chksm=c1972f5ef6e0a648bc3b02ff5fe073920fdc4877bca110306699f6a286c9bfe6d843a0e7d684&token=246503606&lang=zh\\_CN#rd](https://mp.weixin.qq.com/s?__biz=MzkyMDI1OTMxNw==&mid=2247495876&idx=1&sn=cd3b1066126112be7923be4f21327a65&chksm=c1972f5ef6e0a648bc3b02ff5fe073920fdc4877bca110306699f6a286c9bfe6d843a0e7d684&token=246503606&lang=zh_CN#rd)



## 1.22 2024 临床和转化医学大会暨中国工程院工程科技学术研讨会分会“X 疾病与大流行准备”在上海举办

为更好应对未来“X 疾病”，构建防控体系及技术储备，2024 年 9 月 24 日，2024 临床和转化医学大会暨中国工程院工程科技学术研讨会分会“X 疾病与大流行准备”在上海顺利举办。“X 疾病与大流行准备”会议主席由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及复旦大学应天雷教授担任，会议聚焦“X 疾病”的监测预警、疫苗及药物的快速研发，以及应对未来大流行疾病的准备策略。

“下一次传染病大流行何时到来难以预测，但人类必须做好准备。”会议在中国工程院闻玉梅院士的致辞下正式拉开帷幕。中国科学院微生物研究所高福院士、中国工程院院士/厦门大学夏宁邵教授、张文宏教授、中国人民解放军军事科学院军事医学研究院秦成峰教授以及上海市重大传染病和生物安全研究院姜世勃教授都带来了主题演讲。

资料来源：<https://mp.weixin.qq.com/s/xazKuiN46c05vKh-N1ecVg>



### 1.23 复旦大学附属华山医院成功举办“感染重症实训-基础重症支持(FCCS)”培训

2024年8月31日至9月1日，由复旦大学附属华山医院主办的感染重症实训-基础重症支持（FCCS 培训）在华山医院临床技能中心顺利举办。美国重症协会（SCCM）授权复旦大学附属华山医院，举办上海首届 FCCS 课程。本期培训也是上海市传染病临床诊治中心（IDC）开展的首期感染重症实训。

来自上海市 IDC 成员单位的 34 名学员全程参与培训，认真学习，通过课后测试获得 FCCS 培训合格证书。东南大学附属中大医院重症医学科刘松桥教授、徐静媛教授，以及江苏省人民医院老年重症医学科黄敏教授，进行了现场教学与指导，三位均为 SCCM 的认证导师。此次培训为 IDC 体系培养了 10 位准导师，他们均来自 IDC 成员单位，在三位主任导师的指导下顺利完成授课任务，为往后多期感染重症实训班的举办储备了强大的师资力量。此次培训旨在进一步提升上海市 IDC 体系示范中心和市、区级医疗中心医护人员感染病重症救治能力，以岗位胜任力为导向，帮助非 ICU 背景的医生、护士掌握如何在最初 24 小时内对重症患者进行诊治，通过培训能够从容应对感染病重症患者的各种突发病

情。

资料来源：[https://mp.weixin.qq.com/s/JbviklJ8xAVeB4j1nPF\\_Dw](https://mp.weixin.qq.com/s/JbviklJ8xAVeB4j1nPF_Dw)



## 2 文献速递

### 2.1 Nature 研究揭示新冠后遗症中肺纤维化的机制

2024年9月4日，弗吉尼亚大学医学院孙杰/臧充之团队联合西达赛奈医学中心 Peter Chen 团队在 *Nature* 发表题为“An aberrant immune-epithelial progenitor niche drives viral lung sequelae”的研究论文。该研究通过系统分析 SARS-CoV-2 后遗症（PASC）患者的肺组织样本，结合小鼠模型，揭示了在 PASC 中免疫系统与上皮祖细胞之间的异常相互作用是推动肺纤维化形成的关键因素。

研究团队对来自三个 PASC 患者队列的肺组织样本进行了深入的空间转录组学分析，并结合高分辨率成像技术，首次系统性地揭示了在 PASC 中肺内驻留的 CD8<sup>+</sup> T 细胞和巨噬细胞之间的相互作用如何导致纤维化的发生。具体而言，研究发现 CD8<sup>+</sup> T 细胞在急性感染后期持续存在于肺组织中，并通过释放高水平的 IFN- $\gamma$  和 TNF，活化了局部巨噬细胞。这些被激活的巨噬细胞随后持续释放 IL-1 $\beta$ ，这种炎症级联反应在局部形成了一个异常的免疫-上皮祖细胞生态位，阻碍正常的肺泡再生过程，并最终导致纤维化的发生。

为了验证在人类样本中发现的这些机制，研究团队比较

了 SARS-CoV-2 感染不同小鼠品系以及 PR8 (H1N1 流感病毒株) 感染的模型, 旨在找出最接近人类 PASC 病理特征的模型。实验结果表明, 虽然 SARS-CoV-2 感染可以引发明显的急性炎症反应, 但在多数小鼠品系中未能复制人类 PASC 的长期病理特征。相比之下, PR8 感染的老年鼠展示出了与人类 PASC 患者更为相似的病理特征, 包括明显的纤维化和异常的免疫-上皮祖细胞生态位形成。特别地, 在 PR8 感染的老年鼠中, 团队观察到了与人类 PASC 肺组织高度一致的转录组学变化。此外, 这些小鼠的肺泡结构损伤严重, 表现出类似于 PASC 患者的纤维化特征, 进一步证明了 PR8 感染模型的临床相关性和实验结果的适用性。

研究团队还对老年鼠在病毒感染中的特异性免疫反应进行了深入分析。与年轻小鼠相比, 老年鼠的 CD8<sup>+</sup> T 细胞表现出更持久且强烈的炎症反应, IFN- $\gamma$  和 TNF 的表达水平更高且下调缓慢。这种持续的高水平炎症不仅促使巨噬细胞的长期激活, 还导致纤维化相关基因的上调。而抗体删除 CD8<sup>+</sup> T 细胞显著改善了老年鼠的肺泡再生能力, 减轻了肺纤维化。这一发现确认了 CD8<sup>+</sup> T 细胞在推动 PASC 相关纤维化过程中的重要作用。

研究团队进一步探讨了炎症因子 IFN- $\gamma$ 、TNF 和 IL-1 $\beta$  在纤维化进程中的具体作用。研究发现, 中和抗体阻断 IFN- $\gamma$

和 TNF 信号显著减少巨噬细胞的激活，降低 IL-1 $\beta$  的释放，从而减轻了纤维化的严重程度。使用 IL-1b 中和抗体治疗的小鼠表现出纤维化进程的明显减缓，并恢复了肺泡上皮细胞的正常功能。组织学分析显示，治疗后的小鼠肺部纤维化区域显著减少，肺泡结构得以修复。这些结果支持了 IL-1 $\beta$  在纤维化中的关键调控作用，并为临床干预提供了明确的治疗靶点。

该研究的意义在于揭示了在病毒性肺炎后遗症（特别是 PASC）中，免疫系统与上皮祖细胞之间的异常互动是驱动纤维化的关键机制。这一发现不仅为理解 PASC 的病理生理学提供新视角，还为开发有效的治疗策略提供坚实基础。

资料来源：<https://www.nature.com/articles/s41586-024-07926-8>



## 2.2 中国学者发现 ACTN4 为新冠病毒抗病毒新的靶点

2024 年 9 月 18 日，中国科学院关武祥团队在 *Signal Transduction and Targeted Therapy* 发表题为“Characterization of ACTN4 as a novel antiviral target against SARS-CoV-2”的研

究论文，该研究揭示了 ACTN4 在 SARS-CoV-2 感染中的关键作用，为病毒与宿主细胞之间复杂的相互作用提供了新的见解，并揭示了未来抗 SARS-CoV-2 药物开发的两个潜在候选药物。

在后新冠时代，SARS-CoV-2 的突变也对人类健康造成了重大挑战。目前常用的抗新冠病毒药物 Paxlovid、VV116、Azvudine 等针对不同的病毒蛋白会对病毒造成选择压力，导致耐药突变病毒的出现，且目前还没有针对宿主因子阻断新冠病毒复制的候选药物。

N6-腺苷酸甲基化 (m6A) 修饰在 IAV、EV71、HIV-1 和 SARS-CoV-2 等多种病毒感染的调控中起着关键作用。研究表明，SARS-CoV-2 基因组含有 m6A 修饰，病毒感染会改变宿主 RNA 修饰的水平。然而，SARS-CoV-2 感染对宿主细胞 m6A 修饰及相关宿主因子的作用机制仍未得到充分研究。

本研究系统阐述了宿主基因 m6A 修饰对 SARS-CoV-2 感染的影响，以及被病毒调控的宿主因子如何反过来影响病毒复制。对于病毒负调控宿主因子的新作用方式，研究发现 SARS-CoV-2 感染导致宿主基因 ACTN4 mRNA 上 m6A 修饰减少，抑制 ACTN4 表达，从而促进病毒复制。对于宿主因子负调控病毒复制的新机制，研究发现宿主因子 ACTN4 靶向病毒 RdRp 复合物，通过和辅助因子 nsp7/nsp8 来竞争性结

合 nsp12，导致结合到病毒 RNA 上的 nsp12 减少，从而抑制病毒复制。对于靶向宿主因子的抗病毒新候选药物，研究团队筛选到两种 ACTN4 激动剂 YS-49 和 Demethyl-coclaurine，能够在细胞和小鼠水平上抑制 SARS-CoV-2 的复制。此外，研究发现 Demethyl-coclaurine 的毒性更低，抗病毒效果优于 YS-49。Demethyl-coclaurine 是中药柴胡根的成分之一，具有退热、抗炎和镇痛等治疗作用。因这些特性与冠状病毒疾病患者的症状相吻合，使 Demethyl-coclaurine 成为有前途的临床治疗候选药物。

综上所述，这项研究不仅揭示了 ACTN4 在 SARS-CoV-2 感染过程中的关键作用，为深入理解病毒-宿主细胞相互作用提供了新的见解，而且还提供了可用于 COVID-19 临床治疗的两种潜在候选药物。

资料来源：<https://www.nature.com/articles/s41392-024-01956-4>



### 2.3 中国学者开发广谱中和 $\beta$ 冠状病毒的双特异性抗体

2024 年 9 月 22 日，复旦大学生命科学学院/上海市重大

传染病和生物安全研究院王鹏飞团队联合香港大学微生物系朱轩团队在 *Emerging Microbes & Infections* 发表题为“Bispecific Antibodies Provide Broad Neutralization of Emerging Beta-Coronaviruses by Targeting ACE2 and Viral Spikes”的研究论文。该研究成果表明，双特异性抗体 (bsAbs) 不仅能中和 SARS-CoV-2 及其变种，还可广泛适用于其他 β 冠状病毒，包括 SARS-CoV、MERS-CoV 以及动物来源的冠状病毒。这些 bsAbs 展现出对多种致病株及其变异的持续有效性，其全面的中和谱使它们成为未来疗法开发的有力候选者。

研究团队开发的双特异性抗体采用一种创新策略：一端与病毒抗原结合，有效中和病毒并阻止其附着及进入宿主细胞；另一端则靶向特定细胞受体，阻断病毒与受体的相互作用。研究人员运用了“Knob-Into-Hole” CrossMab 和 IgG-scFv 技术，将针对 SARS-CoV-2 或 MERS-CoV 的抗体与针对 ACE2 的抗体成功配对，构建了一套全面的双抗文库。其中，抗体 H11B11\_m336 和 m336\_H11B11 展示出对所有测试的 SARS-CoV-2 变异株、SARS-CoV、MERS-CoV 以及多种动物冠状病毒的有效中和作用。该策略不仅有效应对当前疫情带来的挑战，而且还为预防未来可能的人畜共患病毒溢出事件提供了强有力的工具。

资料来源：<https://doi.org/10.1080/22221751.2024.2404166>



## 2.4 美国学者发现黏膜腺病毒疫苗抗新冠 XBB.1.16

2024年9月3日，美国国立卫生研究院国家过敏和传染病研究所疫苗研究中心 Robert A. Seder/Daniel C. Douek 团队在 *Nature Immunology* 发表题为“Mucosal adenovirus vaccine boosting elicits IgA and durably prevents XBB.1.16 infection in nonhuman primates”的研究论文，调查了黏膜腺病毒疫苗在非人类灵长类动物（NHP）中诱导对 SARS-CoV-2 XBB.1.16 变体持久保护的潜力。研究比较了在非人灵长类动物中，通过肌肉注射加强接种双价 mRNA 疫苗（编码 WA1 和 BA.5 刺突蛋白）与通过黏膜途径加强接种 WA1-BA.5 双价黑猩猩腺病毒载体疫苗（通过鼻内或雾化装置给药）对异源 XBB.1.16 挑战的保护效果。

研究团队使用了 20 只印度起源的恒河猴，它们在 7 个月前通过肌肉注射接受了两剂 Wuhan-1/WA1 S 编码的 mRNA-1273 疫苗。7 个月后，这些动物被分为三组，一组通

过肌肉注射接受双价 mRNA-1273.222 疫苗，另外两组分别通过鼻内和气溶胶装置接受双价 ChAd-SARS-CoV-2-S 疫苗。4.5 个月后，所有动物都接受了高传播性的异源 XBB.1.16 株的挑战。

研究显示，通过粘膜途径接种的疫苗能够在非人灵长类动物中引起持久的免疫反应，这些反应至少在加强接种后 5 个月内保持稳定。与肌肉注射疫苗不同，粘膜疫苗接种诱导了显著的粘膜 IgA 反应，特别是在上呼吸道。这种 IgA 反应与上呼吸道的保护直接相关。在肺部，粘膜疫苗接种诱导了强烈的 IgG 抗体和 T 细胞反应，这些反应与肺部的病毒控制直接相关。在接种粘膜疫苗的动物中，无论是在上呼吸道还是在下呼吸道，病毒复制都显著减少，这表明粘膜疫苗接种可以有效减少病毒的感染和传播。与肌肉注射的 mRNA 疫苗相比，粘膜疫苗在提供保护方面更为有效，尤其是在上呼吸道。此外，粘膜疫苗接种后，记忆 B 细胞和 T 细胞的频率和功能在长期内得以保持，这表明粘膜疫苗接种可能提供了长期的免疫保护。研究中使用的 XBB.1.16 病毒株是一种免疫逃逸能力较强的 SARS-CoV-2 变种，但粘膜疫苗接种仍然显示出对这种变种的有效保护。

研究结果表明，粘膜疫苗可能是控制 COVID-19 大流行和减少病毒传播的有效工具，特别是在那些肌肉注射疫苗保

护效果不佳的人群中。这些发现支持开发和使用粘膜疫苗作为加强针，以提供更全面的保护，尤其是在当前全球 SARS-CoV-2 变种持续出现的情况下。总之，该研究为粘膜腺病毒疫苗在引发针对 SARS-CoV-2 的持久有效免疫方面的潜力提供了有价值的见解。研究结果强调了在疫苗设计中考虑粘膜免疫的重要性，以及同时靶向上呼吸道和下呼吸道的潜在益处。

资料来源：<https://doi.org/10.1038/s41590-024-01951-5>



## 2.5 英国学者揭示部分重症长新冠患者认知能力下降，相当于衰老了 20 年

2024 年 9 月 23 日，利物浦大学 Benedict D. Michael 团队在 *Nature Medicine* 发表题为“Post-hospitalisation COVID-19 cognitive deficits at one year are global and associated with elevated brain injury markers and grey matter volume reduction”的研究论文，旨在了解新冠感染者的神经与神经系统并发症的生物学原因以及长期影响。研究结果表明，部分新冠感染

者一年后持续认知能力下降或缺陷，与大脑损伤的生物标志物升高和脑皮层的灰质减少有关。与健康对照组相比，重症住院新冠肺炎患者一年后出现认知功能下降，相当于大脑衰老了 20 年。

在这项研究中，研究团队共纳入 351 名住院治疗的新冠感染患者，这些患者本身无已知的或新的神经系统并发症，同时还选取了 2927 名未感染新冠的对照受试者。研究结果显示，这些新冠住院患者的认知能力都低于其所在年龄、性别和教育水平的应有水平。更重要的是，在进行脑损伤蛋白水平检测以及 MRI 扫描后，研究者发现，新冠感染住院患者的脑损伤标志物水平出现了提高，同时大脑前扣带皮层的体积也出现了显著减少。不论从测试规模，还是从脑部扫描以及血液测试提供的脑损伤关联性来看，这些测试提供了迄今为止最明确的证据，即重症新冠感染会在急性感染期引发的呼吸问题恢复后的很长一段时间内，对大脑和心理健康造成重大影响。

研究结果中更令人惊讶的是，研究人员评估了新冠感染者的认知功能缺陷情况，发现新冠重症感染后引起的认知缺陷，相当于正常衰老了 20 年！他们同时也指出，该研究获得的结果是基于需要住院治疗的重症新冠感染者，并不能广泛的推广到所有感染过新冠的人群。

资料来源：<https://www.nature.com/articles/s41591-024-03309-8>



## 2.6 中国学者发表新冠病毒引起的神经系统疾病综述

2024年9月18日，天津大学生命科学学院范华昊团队联合北京化工大学生命科学与技术学院童贻刚团队在 *Clinical Microbiology Reviews* 发表题为“Neurological complications caused by SARS-CoV-2”的综述文章。该综述总结了目前已被报道的 COVID-19 患者出现的中枢神经系统和周围神经系统症状，分析 SARS-CoV-2 引起神经系统疾病的机制，并进一步介绍长新冠中的神经系统症状，针对 COVID-19 流行期间的神经系统并发症提出了相关注意事项和护理建议。

新冠患者出现神经系统症状可能有以下几种原因：病毒通过神经逆行途径或血源性途径进入大脑、病毒感染引起的细胞因子风暴破坏中枢神经系统的正常功能、病毒感染引起的大脑供血不足或缺氧等。

关于中枢神经系统（CNS）症状，现有证据表明，SARS-

CoV-2 感染与多种中枢神经系统并发症有关,如头痛、脑病、脑炎和脑血管疾病,在某些病例中可导致患者死亡。即使是无症状或症状轻微的新冠患者也可能出现神经系统症状。

关于周围神经系统(PNS)症状,SARS-CoV-2 感染与多种 PNS 症状相关,包括嗅觉或味觉障碍、骨骼肌损伤和炎症、重症肌无力和 ICU 获得性重症肌无力。

关于 SARS-CoV-2 感染导致神经系统疾病的机制,细胞表面的 ACE2 受体是 SARS-CoV-2 进入细胞的关键因子,并广泛存在于包括上呼吸道、口腔、肺、肠道和大脑在内的全身各组织和器官中,其在血管内皮细胞和星形胶质细胞等血脑屏障的关键组成成分中高度表达。入侵大脑的 SARS-CoV-2 可能通过激活这些细胞,引发神经炎症,并可能导致中枢神经系统功能严重受损。新冠患者出现神经系统症状的潜在机制包括:病毒通过神经元逆行或血源性途径进入大脑、病毒感染引发的细胞因子风暴对中枢神经系统功能产生破坏、病毒感染引发的脑缺血或缺氧以及病毒感染导致的神经元细胞融合。

关于长新冠患者中的神经系统疾病,大多数新冠患者可以完全康复,但有一部分患者的症状会持续很长时间,如呼吸困难、疲劳、心悸和肌肉无力,女性患者更容易出现这些症状,这种现象被称为长新冠,表示新冠感染的长期后遗症。

长新冠在非住院患者中的发病率为 10%至 30%，而在住院患者中的发病率为 50%至 70%。这一现象已引起越来越多的关注，嗅觉或味觉障碍已成为长新冠的主要症状，一项新冠病毒主动暴露试验结果表明，三分之二的感染者会表现出持续一到九个月的嗅觉和味觉异常。此外，一些患者中还存在持续的神经系统并发症，从头痛、嗅觉障碍和疲劳等轻微症状，到睡眠障碍、疼痛、认知障碍、格林-巴利综合征和帕金森症状等更严重的表现。

自 2020 年以来，随着 SARS-CoV-2 在全球蔓延，嗅觉功能障碍已成为一种普遍的新冠后遗症，引发了人们对该病毒诱发的神经系统后遗症的高度关注。文章针对 SARS-CoV-2 引发的神经系统疾病给出了一些护理及治疗建议，即皮质类固醇、格列本脲、维生素 B12 和益生菌在缓解 SARS-CoV-2 诱发的神经系统症状方面具有潜在功效。

资料来源：<https://doi.org/10.1128/cm.00131-24>



## 2.7 Cell 综述长新冠的机制与治疗路径

2024年9月25日,加州大学旧金山分校 Steven G. Deeks 和 Michael J. Peluso 在 *Cell* 发表题为“Mechanisms of long COVID and the path toward therapeutics”的综述,回顾了长期新冠肺炎的流行病学、临床特征和潜在机制,为治疗开发的潜在途径提供见解。

长新冠,也称为 SARS-CoV-2 急性后遗症 (PASC),是一种多方面的疾病,对个体的影响不同。综述强调了明确长期新冠肺炎定义的重要性,这对准确诊断和研究至关重要。WHO 将其定义为感染后持续至少两个月的不明原因症状,但各组织都制定了自己的定义,反映了病情的复杂性。

流行病学研究表明,长期新冠肺炎影响了很大一部分人,估计在 5%到 10%之间。这种情况在有中轻度新冠肺炎病史的人中更为普遍,风险因素包括女性、年龄较大、急性感染更严重和社会经济地位较低。研究人员强调,需要进行严格的研究,以更好地了解长期新冠肺炎的患病率和风险因素。

临床上,长期新冠肺炎表现出多种症状,包括疲劳、认知问题和运动后症状。论文讨论了这些症状的异质性以及将其仅归因于 SARS-CoV-2 感染的挑战。研究人员提出了一个概念框架,区分了长期新冠肺炎的上游生物驱动因素和下游

临床生理学，为理解这种疾病背后的机制提供了基础。

长新冠的上游生物驱动因素包括急性感染、急性后病毒持续存在、急性后炎症、B 细胞反应和自身免疫、潜伏病毒感染再激活、微生物组和微生物定植的改变以及线粒体功能障碍和代谢紊乱的后果。研究人员详细探讨了这些驱动因素，讨论了它们在长期新冠肺炎发展中的潜在作用以及对治疗策略的影响。

长新冠的下游临床生理学涉及上游生物过程引起的症状表现。研究人员探讨了几种病理生理模型，如终末器官组织损伤、内皮病和血栓性炎症、神经病变和自主神经失调、肠脑轴紊乱和原发性神经认知功能障碍。这些模型为长期新冠肺炎患者所经历的各种症状提供了潜在的解释。

此外，研究人员讨论了长期新冠肺炎治疗药物的临床试验路径，指出该领域进展缓慢。他们强调了进行强有力的随机临床试验的必要性，以及在研究设计中考虑性别和性别的重要性。还强调了识别长期新冠肺炎替代生物标志物的挑战，这对药物开发和监管批准至关重要。

总之，该综述对长期新冠肺炎的机制和治疗开发的潜在途径进行了深入的研究。研究人员强调了资助者、监管机构、调查人员和行业合作伙伴之间需要继续研究和合作，以应对长新冠带来的挑战，并为这种复杂疾病开发有效的治疗

方法。

资料来源：<https://doi.org/10.1016/j.cell.2024.07.054>



## 2.8 Cell 综述探讨病毒学未来 50 年的发展趋势

2024 年 9 月 19 日，悉尼大学医学科学学院 Edward C. Holmes 团队在 *Cell* 发表题为“Virology—The next fifty years”的综述，展望了未来五十年病毒学的发展，提出了一系列可能成为未来研究重心的领域。他们不仅展望了病毒的基因组和表型多样性、疾病的出现与传播，还探讨了病毒疗法和疫苗的前景，以及病毒在慢性疾病中的作用。更重要的是，综述也揭示了未来病毒学不仅将面对科学技术的挑战，还将面临社会和政治的考验。

研究团队指出，宏基因组学已经让我们进入了病毒学的“发现阶段”，但迄今为止，我们对病毒多样性的了解仍非常有限。未来，病毒学的核心任务之一是描绘病毒圈的全貌，包括确定全球病毒的种类、结构以及它们的疾病潜力。当前我们只掌握了不到 0.1% 的病毒基因组，研究者亟需通过表型

和基因组数据的结合，探索更多未被描述的病毒种类。未来的病毒学不仅需要从基因组的角度认识病毒，还要通过蛋白质结构的预测，深入了解病毒的表型和功能。蛋白质结构的演化将成为解锁病毒进化历史的关键，如通过对病毒蛋白质结构的深入研究，科学家将能够进一步解析病毒在全球范围内的传播路径以及它们与不同宿主的相互作用。

病毒如何跨越物种屏障进入人类，这个问题在 COVID-19 疫情中引发了全球热议。尽管基因组流行病学的兴起使我们能够追踪病毒的传播路径，但要预测未来的疾病爆发，科学家们还需要填补全球基因组监测中的空白。随着单细胞测序和多组学研究的进步，病毒学家将能更加精确地估算病毒在个体宿主体内的进化速度，从而在新病毒出现时，提前预测其可能的传播趋势。此外，气候变化也将对病毒的重新出现产生深远影响。蚊子、蜚虫等节肢动物携带的病毒随着气温的升高而向北扩展，这使得某些热带病毒有机会在欧洲等温带地区肆虐。未来的跨学科研究需要结合病毒学、气候科学、流行病学的专家，以全面了解气候变化对病毒传播的影响。

病毒不仅是急性传染病的罪魁祸首，它们在慢性疾病中的作用也开始引起越来越多的关注。爱泼斯坦-巴尔病毒（EBV）作为一种与多种癌症和慢性病相关的病毒，特别是

它在多发性硬化症中的角色，将是未来研究的重要课题之一。现有研究表明，EBV 的长期潜伏感染可能会在宿主免疫系统低效时引发慢性疾病，而这种潜伏感染的反复激活可能是慢性炎症和癌症的始作俑者。未来，病毒学的一个重要任务是揭示这些慢性感染病毒与宿主健康之间复杂的共存关系。虽然有些病毒的感染不会立即导致疾病，但它们与宿主免疫系统的长期交互可能会触发疾病的爆发。因此，深入理解病毒与慢性病的关系，有助于我们更有效地应对诸如肝癌、宫颈癌等与病毒相关的疾病。

随着 COVID-19 大流行的阴影逐渐消散，病毒学家面临的一个核心问题是如何应对来自公众和政界的质疑与审视。病毒学不仅需要继续在实验室取得突破，还要通过更广泛的科学传播，让公众理解科学的价值，减少误解与误传。尤其是在未来，当新的疫情来临时，全球的协作与数据共享将是遏制疫情扩散的关键。研究团队呼吁，在全球政治环境日益复杂的背景下，病毒学家必须继续保持科学的独立性，抵制外界对科学研究的干涉，以确保未来疫情响应的有效性。

资料来源：<https://doi.org/10.1016/j.cell.2024.07.025>



## 2.9 Cell 综述疫苗开发的过去和未来

2024年9月19日，斯坦福大学医学院 Bali Pulendran 团队在 *Cell* 发表题为“Transforming vaccinology”的综述，讨论了疫苗开发的历史和未来。

该综述着重强调了现代科技对疫苗学的深刻变革。基因编辑技术在疫苗研发中逐渐崭露头角，为精准设计疫苗抗原提供了强大的工具。如通过对病原体的关键基因进行精确编辑，可以增强抗原的免疫原性，使其更有效地激发机体的免疫反应。这种技术不仅可以针对已知的病原体进行优化，还为应对不断变异的病毒和细菌提供了新的思路。在流感疫苗的研发中，利用基因编辑技术可以快速地根据每年流行的病毒株特点进行疫苗的定制化设计，提高疫苗的有效性和针对性。同时，纳米技术的应用也为疫苗的递送和免疫效果的提升带来了新的突破。纳米颗粒作为疫苗的载体，能够更好地保护抗原，提高抗原的稳定性，并且可以实现靶向递送，将抗原精准地递送到免疫细胞中，增强免疫应答。

该综述还深入探讨了免疫系统对疫苗的复杂反应过程。传统的疫苗主要侧重于激活体液免疫，诱导机体产生抗体来抵御病原体的入侵。然而，近年来的研究发现，细胞免疫在疫苗的保护作用中同样起着至关重要的作用。T 细胞和 B 细

胞的相互协作、不同亚型的 T 细胞的功能以及免疫记忆细胞的形成机制等都是研究的重点。综述对这些免疫机制的最新研究进展进行了系统的梳理和总结，指出深入理解免疫机制对于设计更加高效的疫苗具有关键意义。例如，对于一些慢性感染性疾病和癌症，激发细胞免疫反应可能是疫苗发挥作用的关键，因此在疫苗的设计中需要更加注重诱导细胞免疫。

研究团队还阐述了针对各种传染病的新型疫苗的研发进展，包括艾滋病、结核病、疟疾等仍然严重威胁人类健康的疾病。对于这些难以攻克的传染病，新的疫苗策略和技术的应用为疾病的防控带来了新的希望。同时，随着对癌症免疫机制的深入了解，癌症疫苗也成为了研究的热点。综述中探讨了癌症疫苗的设计原理和临床应用前景，以及如何利用疫苗来激活机体的免疫系统，识别和攻击癌细胞，为癌症的治疗提供新的途径。

此外，该综述还关注了疫苗的安全性和有效性评估。随着新型疫苗技术的不断涌现，对疫苗的安全性和有效性进行严格的评估变得尤为重要。综述中介绍了一系列先进的评估方法和技术，包括动物模型的建立、临床试验的设计、免疫指标的监测等。通过多方面的评估，可以确保疫苗的安全性和有效性，为疫苗的广泛应用提供保障。

在全球健康的视角下，综述强调了疫苗学的全球意义和

合作的重要性。疫苗的研发和推广是全球性的问题，不同国家和地区面临着不同的疾病挑战和疫苗需求。综述呼吁各国加强合作，共享资源和经验，共同推动疫苗学的发展。同时，对于发展中国家的疫苗可及性问题，综述也提出了关注和建议，强调了全球范围内公平分配疫苗的重要性。

总之，该综述全面地总结了疫苗学领域的最新进展和未来发展方向。从技术创新到免疫机制研究，从疾病防控应用到全球健康合作，都为疫苗学的进一步发展提供了宝贵的指导和启示。这篇综述将对未来疫苗的研发、生产和应用产生深远的影响，为人类的健康事业做出重要的贡献。

资料来源：<https://doi.org/10.1016/j.cell.2024.07.021>



## 2.10 针对猴痘的 mRNA 疫苗更有效，超过现有 MVA 疫苗

2024 年 9 月 4 日，美国陆军传染病医学研究所 Jay W. Hooper 团队在 *Cell* 发表题为“Comparison of protection against mpox following mRNA or modified vaccinia Ankara vaccination in nonhuman primates”的研究论文。该研究在非人灵长类动物中比较了 MVA 疫苗和 mRNA-1769 疫苗的效果，结果显示，

与 MVA 相似, mRNA-1769 对猴痘病毒攻击产生了保护作用, 并进一步减轻症状和病程。与 MVA 相比, mRNA-1769 增强了病毒控制和疾病减轻, 突显出 mRNA 疫苗在减轻未来大流行威胁方面的潜力。

为了直观比较 mRNA-1769 疫苗和 MVA 疫苗的疗效, 研究人员给两组 (每组各 6 只) 猕猴分别接种了 mRNA-1769 疫苗和 MVA 疫苗, 然后在初次接种疫苗 8 周后, 让它们接触一种致命的 mpox 毒株。另外还有 6 只未接种疫苗的动物作为对照组同样接触致命病毒。感染后, 研究人员对这些动物的健康状况进行四周的监测, 并收集血液样本, 以检查它们的免疫反应。

所有接种疫苗的 12 只动物都存活了下来, 而未接种疫苗的 6 只对照动物中有 5 只死于这种疾病。虽然与对照组相比, 这两种疫苗都降低了疾病的严重程度, 但与接种 MVA 疫苗的动物相比, 接种 mRNA-1769 疫苗的动物体重减轻更少, 病变更少。其中, 对照组动物中最多有 1448 个病变, 接种 MVA 疫苗的动物最多有 607 个病变, 而接种 mRNA-1769 疫苗的动物最多有 54 个病变。此外, 与 MVA 疫苗相比, mRNA-1769 疫苗还将疾病持续时间 (动物出现病变的天数) 缩短了 10 天以上, 并导致血液和咽拭子中的病毒载量降低, 这表明 mRNA 疫苗在减少传播方面也可能更有效。

当研究人员比较 mRNA-1769 疫苗和 MVA 疫苗引发的免疫反应时，他们发现 mRNA-1769 疫苗导致更多数量且具有更多样化免疫功能的抗体。与 MVA 相比，mRNA-1769 增强了病毒控制和减轻疾病，突出了 mRNA 疫苗减轻未来大流行威胁的潜力。mRNA-1769 疫苗还显示出诱导对其他正痘病毒的交叉免疫的潜力，而 MVA 疫苗产生的免疫反应较小，对关系较远的正痘病毒的中和作用不强。

mRNA-1769 疫苗目前正在 I/II 期临床试验（NCT05995275）中进行评估，以确定不同剂量的安全性、耐受性和免疫反应。研究团队希望这种新型疫苗能够在未来提供更有效的保护，减少猴痘的传播和严重症状。这项研究不仅揭示了 mRNA 疫苗在预防猴痘方面的潜力，还为未来的疫苗开发提供新方向。

资料来源：<https://doi.org/10.1016/j.cell.2024.08.043>



## 2.11 澳大利亚学者发现低剂量疫苗特异性抗体可以增强疫苗免疫反应

2024 年 9 月 20 日，莫纳什大学免疫学系 Isaak Quast 团

队在 *Immunity* 发表题为“Conversion of vaccines from low to high immunogenicity by antibodies with epitope complementarity”的研究论文。他们发现通过在传统疫苗和基于 mRNA 的疫苗中加入低剂量的疫苗特异性抗体，可以显著增强疫苗产生的免疫反应。这项技术为提高疫苗效力提供了一种新的途径。

研究人员在动物模型中进行了实验，将低剂量的疫苗特异性抗体添加到传统疫苗和基于 mRNA 的疫苗中。添加疫苗特异性抗体后，原本无法积极参与免疫反应的 B 细胞被激活，从而显著增强了免疫应答。这些抗体不仅刺激了 B 细胞的活性，还帮助识别病毒的新部分，从而提高了免疫反应的广谱性。与传统的佐剂类似，添加抗体能够延长免疫反应并释放出更多抗体，进一步增强保护性免疫力。

研究人员认为这种机制不仅刺激了 B 细胞的活性，还帮助免疫系统识别病毒的新部分。这项技术不仅适用于传统疫苗，也适用于基于 mRNA 的疫苗，如针对 SARS-CoV-2 的 mRNA 疫苗。这表明该技术具有广泛的适用性，可以应用于多种类型的疫苗。对于那些对疫苗反应不佳的人群，如老年人或免疫抑制者，这种方法可能特别有意义。通过添加低剂量的疫苗特异性抗体，可以显著提高他们的免疫反应，从而获得更好的保护。这项技术还可以用于开发针对人类免疫系

统难以识别的病原体结构的新疫苗。通过引导抗体在需要靶向的部位产生，可以获得更广泛的保护性免疫反应。

资料来源：<https://doi.org/10.1016/j.immuni.2024.08.017>



## 2.12 中美学者合作构建人多能干细胞来源的血管化的巨噬细胞-胰岛类器官揭示胰岛 $\beta$ 细胞焦亡的机制

2024年9月3日，中国医学科学院血液病医院杨柳柳团队联合康奈尔大学威尔医学院 Robert E. Schwartz/陈水冰团队在 *Cell Stem Cell* 发表题为“Human vascularized macrophage-islet organoids to model immune-mediated pancreatic  $\beta$  cell pyroptosis upon viral infection”的研究论文。此研究构建了人多能干细胞来源的血管化的巨噬细胞-胰岛类器官模型，用于模拟病毒感染情况下巨噬细胞与胰岛 $\beta$ 细胞的相互作用，揭示了新冠患者的胰岛中促炎型巨噬细胞可以诱导胰岛 $\beta$ 细胞的焦亡。

为探讨免疫细胞是否参与胰腺胰岛 $\beta$ 细胞的损伤，团队收集了对照组和新冠患者组的胰腺组织样品并进行了空间

转录组和蛋白组学分析。结果显示，与对照组相比，新冠患者组胰岛中表达胰岛素（INS）的 $\beta$ 细胞比例显著降低，并且胰岛内有促炎型巨噬细胞的活化和富集。之后，分离了人的胰岛并进行新冠病毒和柯萨奇病毒 B4（CVB4）的感染以及单细胞转录组分析，发现两种病毒感染均可导致胰岛内促炎型巨噬细胞的活化和 $\beta$ 细胞的焦亡。

为明确新冠患者的胰岛及病毒感染的胰岛内 $\beta$ 细胞的焦亡是由病毒直接感染引起的还是促炎型巨噬细胞活化诱导的，团队构建了人多能干细胞来源的血管化巨噬细胞-胰岛类器官模型。首先将胚胎干细胞系（hESCs）经过多种化合物及蛋白因子分别诱导分化为胰腺内分泌细胞（包含 $\beta$ 细胞、 $\alpha$ 细胞和 $\delta$ 细胞等），巨噬细胞和内皮细胞，之后将分化得到的细胞在优化的类器官培养条件下组装成类器官（VMI organoids）。进一步对该类器官模型中的关键细胞成分进行了细胞类型分析和功能评价，发现巨噬细胞和内皮细胞的存在对 $\beta$ 细胞响应高浓度葡萄糖和 KCl 的功能有促进作用。同时，内皮细胞和巨噬细胞在该类器官模型中也保留了其特有的功能。通过进一步在体外诱导并构建包含促炎型巨噬细胞的 VMI organoids，团队证实了促炎型巨噬细胞确实能引起胰岛 $\beta$ 细胞的焦亡。

在分子机制方面，研究团队通过对巨噬细胞和胰岛 $\beta$ 细

胞之间的细胞通讯进行分析和验证，发现促炎型巨噬细胞通过 TNFSF12-TNFRSF12A 这一信号通路诱导胰岛  $\beta$  细胞的焦亡。使用 TNFSF12 的中和抗体可缓解病毒（SARS-CoV-2 或 CVB4）诱导的胰岛内  $\beta$  细胞的焦亡和促炎型巨噬细胞诱导的 VMI organoids 中  $\beta$  细胞的焦亡。此外，研究人员还在新冠患者的胰腺组织样本中确认了胰岛  $\beta$  细胞的焦亡。

该研究成功构建了基于人多能干细胞 (hPSCs) 的血管化巨噬细胞-胰岛类器官，为深入探索免疫细胞介导的宿主组织细胞损伤提供了有价值的工具。同时，该研究也揭示了在病毒暴露期间，胰岛  $\beta$  细胞的潜在的损伤机制，为未来的病毒感染介导的糖尿病研究奠定了基础。

资料来源：<https://doi.org/10.1016/j.stem.2024.08.007>



### 2.13 美国学者揭示打喷嚏和咳嗽的不同感觉神经通路机制

2024 年 9 月 6 日，美国华盛顿大学医学院刘琴团队在 *Cell* 发表题为“Divergent sensory pathways of sneezing and coughing”的研究论文。该研究揭示了打喷嚏和咳嗽由不同的感觉受体引发，并通过不同的神经通路传递，首次在分子和细

胞层面揭示喷嚏和咳嗽存在不同的感觉神经通路。

喷嚏反射是由支配鼻黏膜的初级感觉纤维引发。研究人员通过多种转基因荧光报告小鼠，结合轴突示踪、筛前神经（提供鼻粘膜感觉分支）的逆向示踪和单细胞 RT-qPCR 技术，发现有多种感觉神经元亚群支配鼻粘膜。在体行为学筛查表明，只有密集支配鼻粘膜的  $\text{MrgprC11}^+ \text{MrgprA3}^-$  三叉神经感觉神经元可以介导喷嚏反射。进一步的研究表明  $\text{MrgprC11}^+$  鼻粘膜感觉神经元是一类在转录和功能上定义的亚群，并可以介导多种鼻粘膜刺激物、过敏原和流感病毒诱发的喷嚏反射，构成了“喷嚏神经元”的核心群体。在神经环路层面，应用轴突示踪、逆向示踪、脑干神经电生理记录、原位杂交和基因沉默等技术，研究人员揭示  $\text{MrgprC11}^+$  鼻粘膜感觉神经元同脑干喷嚏反射诱发区  $\text{NMBR}^+$  神经元存在结构和功能上的突触联系，并通过释放神经肽 NMB 去激活喷嚏反射诱发区的  $\text{NMBR}^+$  神经元，介导喷嚏反射信号的传递。

咳嗽反射可以由支配气管的迷走感觉神经元启动和介导。研究人员首先利用咳嗽诱发剂（氨水、柠檬酸和缓激肽）刺激气管可以诱发咳嗽的特点，建立了新小鼠咳嗽模型，并鉴定出小鼠咳嗽反射的特征性呼吸和音频模式。研究发现，在支配气管的外周感觉神经元亚群中，虽然  $\text{MrgprC11}^+$  感觉神经元也支配气管，但通过新建立的咳嗽模型，结合药理学

和化学遗传学方法，结果显示  $\text{MrgprC11}^+$  感觉神经元并不介导咳嗽反射。相反，研究人员鉴定出密集支配气管的  $\text{SST}^+$  迷走感觉神经元可以介导化学性咳嗽反射，而不影响喷嚏反射。该研究揭示了喷嚏和咳嗽间意想不到的感觉差异。在神经环路层面，研究表明支配气管的感觉神经元直接投射到脑干的孤束核（NTS），主要与孤束核内对生长抑素（SST）敏感的神经元而非  $\text{NMBR}^+$  神经元形成突触：消融对 SST 敏感的 NTS 神经元可诱发自发性咳嗽，而消融对 NMB 敏感的 NTS 神经元并不影响咳嗽的发生。

综上所述，该研究发现喷嚏和咳嗽分别由不同的感觉神经元群体介导， $\text{MrgprC11}^+$  鼻粘膜感觉神经元作为“喷嚏神经元”的核心群体，广泛介导喷嚏反射，而  $\text{SST}^+$  气道迷走感觉神经元介导化学性咳嗽反射。在神经环路水平，喷嚏和咳嗽通过不同的神经通路传递和调节。这项研究为呼吸道病毒感染和过敏中喷嚏和咳嗽的症状管理提供了新思路 and 潜在的神经药物靶点。

资料来源：<https://doi.org/10.1016/j.cell.2024.08.009>



## 2.14 中国学者发现 HIV-1 病毒感染引起神经细胞损伤的新机制

2024 年 9 月 6 日, 吉林大学第一医院魏伟教授团队在 *EMBO Reports* 发表题为“HIV-1 Vpu induces neurotoxicity by promoting Caspase 3-dependent cleavage of TDP-43”的研究论文, 首次揭示了 HIV-1 病毒感染可引起 TDP-43 蛋白出现病理性斑块形成, 产生神经毒性。机制性探究显示 HIV-1 编码的 Vpu 蛋白能够选择性激活宿主 Caspase 3 蛋白酶活性, 触发 Caspase 3 依赖的 TDP-43 蛋白剪切, 剪切产物在丧失正常 TDP-43 功能的同时, 发生细胞质易位和寡聚形成蛋白斑块, 产生细胞毒性, 诱发神经细胞死亡。

研究人员起初意外在 HIV-1 感染后的人原代分离神经胶质细胞中检测到 TDP-43 蛋白出现细胞质易位, 并以包涵体样蛋白聚点形式存在, 提示 HIV-1 感染可能引起 TDP-43 的细胞内状态改变。随后, 生化实验进一步证实了 HIV-1 感染可导致 TDP-43 蛋白剪切, 使其从正常的可溶性状态转变为不可溶的聚集体状态。通过对 HIV-1 感染后不同神经细胞系与原代神经细胞的分析比较, 研究人员证实 HIV-1 感染可导致类似于神经退行性疾病患者中观察到的 TDP-43 病理状态出现。

研究团队通过对 HIV-1 编码的病毒蛋白进行无差别筛选, 鉴定出 HIV-1 Vpu 是病毒感染引起 TDP-43 蛋白的剪切、可溶性改变以及细胞质聚集的关键病毒蛋白。并发现 Vpu 诱导 TDP-43 剪切与异常聚集在不同 HIV-1 病毒亚型进化中高度保守。研究人员还发现病毒蛋白 Vpu 能够激活宿主蛋白酶 Caspase 3 的剪切活性, 并依赖 Caspase 3 对 TDP-43 分子上第 89 位天冬氨酸残基进行切割, 阐明了 Vpu/Caspase 3 剪切 TDP-43 的分子机制。

有趣的是, 研究人员发现 HIV-1 Vpu 导致的 TDP-43 剪切产物具有显性失活突变体的活性, 少量的剪切产物就能够发挥非常高效的蛋白斑块“种子”作用, 持续引起细胞内源性全长 TDP-43 发生不可溶性的聚积。功能性实验证实 HIV-1 Vpu 是 TDP-43 蛋白功能的强效抑制因子: 不仅使 TDP-43 丧失对 HIV-1 基因表达的抑制作用, 还引起 UNC13A 隐藏外显子等剪接事件增加, 最终产生神经毒性, 引起神经细胞死亡。研究人员发现阻断 Vpu/Caspase 3 作用轴可有效缓解 HIV-1 感染引起的神经细胞死亡, 表明了 Vpu 是一个新的 HIV-1 病毒神经毒性因子, 在诱导神经细胞死亡中发挥着重要作用。

总的来说, 本研究揭示了 HIV-1 病毒感染引起神经细胞毒性的新机制, 发现 HIV-1 Vpu 是一个重要的病毒神经毒性因子, 并阐明了 Vpu/Caspase 3 导致 TDP-43 蛋白病理斑块形

成的分子机制，可作为缓解 HIV-1 急性或慢性感染引起神经系统损伤的潜在药物干预靶点。特别是，在当前 HAART 已基本实现有效控制 HIV-1 病毒体内复制与艾滋病发病进程，有效减轻 HIV-1 携带者出现神经认知障碍将大大提升患者的生活质量。TDP-43 蛋白的病理变化与超过 97% 渐冻症患者发病进程密切相关。因此，这项研究不仅突显了 HIV-1 病毒在中和 TDP-43 抗病毒活性过程中产生神经毒性的“副作用”，更强调了病毒感染增加神经退行性疾病风险的潜在可能，亟待后续基础和临床医学密切关注和进行更为深入的机制探究。

资料来源：<https://doi.org/10.1038/s44319-024-00238-y>



## 2.15 美国学者揭示三联抗体疗法有望实现对艾滋病患者体内病毒水平的长期抑制

2024 年 9 月 12 日，哈佛医学院贝斯以色列女执事医疗中心 Dan H. Barouch/Boris Julg 团队在 *Nature Medicine* 发表题为“Safety and antiviral effect of a triple combination of HIV-1 broadly neutralizing antibodies: a phase 1/2a trial”的研究论文。

这项 12 名患者参与的 I/IIa 期临床试验结果表明，3 种广泛中和抗体（bNAb）的联合治疗，成功抑制了 HIV-1 病毒感染者体内的病毒，部分患者在抗体水平降至低或无法检测的水平数月之后，仍显示出了对 HIV-1 病毒的长期控制，这种抗体鸡尾酒疗法有望提供一种减少患者对每天用药依赖的替代方案。

为了评估 3 种广泛中和抗体（bNAb）联合治疗的安全性、耐受性和抗病毒效果，研究团队招募了 12 名 HIV-1 病毒感染者，他们每个月接受 3 次这种抗体鸡尾酒疗法，只要参与者仍然处于病毒抑制状态，就可以选择再接受该疗法。参与者在第一次抗体输注后 2 天停止抗逆转录病毒治疗（ART）。

治疗结果显示，12 名接受治疗的患者中，有 2 名患者的 HIV-1 病毒水平在 6 个月的 bNAb 给药期结束前反弹，其余 10 名患者（83%）在给药期间维持了病毒抑制状态，其中 5 名患者在接下来的 6 个月内出现病毒反弹，5 名患者在研究期间表现出长期病毒控制。

这项研究表明，在没有抗逆转录病毒治疗的情况下，三种具有显著中和广度的抗 HIV-1 抗体实际上能够在大多数 HIV-1 感染者中维持病毒抑制，至少是在给药期间。而在其中一小部分患者中，即使血液中的抗体水平已处于非常低的

水平，对病毒的控制仍维持至第 44 周。未来的研究需要确定病毒控制的确切机制和持续时间。

资料来源：<https://www.nature.com/articles/s41591-024-03247-5>



## 2.16 美国学者提出联合抗 IL-10 和抗 PD-1 有望控制艾滋病

2024 年 9 月 12 日，埃默里大学 Rafick P. Sekaly 团队在 *Nature Immunology* 发表题为“Dual blockade of IL-10 and PD-1 leads to control of SIV viral rebound following analytical treatment interruption”的研究论文，证明了白细胞介素-10 (IL-10) 和程序性细胞死亡蛋白 1 (PD-1) 的双重阻断在分析治疗中断 (ATI) 后控制猿猴免疫缺陷病毒 (SIV) 感染的恒河猴 (RM) 的病毒反弹的潜力。

研究团队用 SIV<sub>mac239</sub> 感染 RM，然后进行为期 14 个月的抗逆转录病毒治疗 (ART)。然后将动物随机分为三组：第一组接受安慰剂，第二组接受抗 IL-10 (aIL-10) 治疗，第三组接受 aIL-10 和抗 PD-1 的联合治疗。安全监测确保所有组在 24 周的随访期间全血细胞计数和血液化学都保持在正常范围内。联合治疗导致 ATI 后病毒载量 (VL) 的持续控制，

十个联合治疗的 RM 中有九个保持了 24 周以上的控制。指标与 BCL-2 表达的减少有关，BCL-2 是一种抗凋亡分子，有助于病毒库的持续存在。BCL-2 的下调可能会增加被感染的 CD4<sup>+</sup> T 细胞对 CD8<sup>+</sup> T 细胞介导的杀伤的敏感性，从而可能增强病毒库的清除。在 ATI 前，联合治疗的 RM 表现出促炎细胞因子和趋化因子水平升高，对恢复粘膜完整性和促进 T 细胞迁移至关重要。这种炎症环境可能有助于 SIV 特异性 T 细胞向组织募集，抑制病毒的再激活和传播。联合治疗还与淋巴结 (LN) 中 CD8<sup>+</sup> T 细胞的增殖和分化有关，导致终末分化效应细胞的扩增。这些细胞的特征是 T-bet、ID2、Granzyme B (GrzB) 和 CX3CR1 等标志物的表达，这些标志物提示了能够控制病毒反弹的强大免疫反应。

此外，联合治疗促进了 T 细胞干性程序的建立，增加了淋巴结中表达 TCF-1 的 CD4<sup>+</sup> T 和 CD8<sup>+</sup> T 细胞的频率。这种干性特征对于 T 细胞在遇到病毒时的快速扩增以及随后分化为可以控制病毒反弹的效应细胞至关重要。联合治疗显著增强了 ATI 后 SIV 特异性 T 细胞的维持，CD4<sup>+</sup> T 细胞产生 IFN $\gamma$ 、IL-2 和 TNF $\alpha$  等关键细胞因子的频率增加。这在 LN CD8<sup>+</sup> T 细胞室中尤为明显，在 SIV Gag 肽刺激下观察到 IFN $\gamma$  的显著产生。

ATI 前的自适应免疫平衡状态为 ATI 后的 VL 控制提供

了优势。联合治疗导致 TCF-1<sup>+</sup> 中枢记忆 T (TCM) 细胞转变为 TCF-1<sup>-</sup> 效应记忆 T (TEM) 细胞, 与病毒反弹的控制有关。在单独用 aIL-10 治疗的 RM 中没有观察到这种转变, 突显了双重阻断的协同作用。

总之, 研究全面解析了导致 ATI 后病毒反弹控制的免疫事件。IL-10 和 PD-1 的双重阻断为长期控制 HIV 和 SIV 感染提供了一种有前景的治疗策略, 为未来在没有 ART 的情况下实现持续病毒缓解的临床试验铺平了道路。

资料来源: <https://www.nature.com/articles/s41590-024-01952-4>



## 2.17 中国学者发现乙型肝炎病毒亚病毒颗粒新特性

2024 年 9 月 12 日, 上海科技大学/清华大学饶子和团队联合中国食品药品检定研究院胡忠玉团队及上海科技大学王权团队在 *Science* 发表题“*Inherent symmetry and flexibility in hepatitis B virus subviral particles*”的研究论文。该研究成功表征了乙型肝炎病毒 (HBV) 表面蛋白及其自组装体表现出的高度结构柔性, 揭示了其在病毒颗粒表面形成多样寡聚形态的分子基础, 提供了有关 HBsAg 如何组装成更高级的纤

维以及如何与衣壳相互作用以形成病毒颗粒的见解。

乙肝病毒于半个世纪前在澳大利亚被发现。1963年，美国内科与生物化学家 **Baruch Samuel Blumberg** 博士在筛选血样时偶然发现，在一例多次输血的血友病病人的血液中，存在一种能够与一个澳大利亚土著居民的血清发生反应的沉淀抗体。布隆伯格博士将存在于后者血清中的这种作用物质称为“澳大利亚抗原（**Australia antigen**）”。此后研究发现这种抗原与输血后肝炎有关，这是从人类血液中找到的一种乙肝病毒抗原成分，即乙肝表面抗原（**HBsAg**）。

乙肝病毒的表面抗原是决定病毒入侵、复制和包装的关键蛋白，也是诊断感染和评估临床功能性治愈的重要指标。在感染监测中，乙肝表面抗原是乙肝免疫检测“大三阳”和“小三阳”的共同标志分子；在临床治疗中，乙肝表面抗原清除是慢性乙肝临床治愈的关键指标。**HBsAg** 是乙肝病毒编码的一种十分独特的分子，它能够自发聚合形成形态多样的病毒颗粒，甚至产生大量无基因组的“诱饵”亚颗粒（**subviral particle, SVP**），远超感染性完整病毒颗粒（**infectious Dane particle**）4个数量级以上，干扰人体免疫系统，导致免疫耗竭。尽管该蛋白自病毒发现以来一直备受关注，但其复杂的结构特性和多样化的组装形态，一直是结构生物学和病毒学长期未解的谜题。

在这项最新研究中，研究团队分离出含有 40 和 48 个拷贝的乙型肝炎病毒表面抗原（HBsAg）二聚体的两类球形颗粒，利用最新的冷冻电镜分析技术，解析了 HBsAg 的近原子分辨率结构（分辨率达 3.7Å），HBsAg 同源二聚体组装成具有 D2-和 D4-样准对称性的亚病毒颗粒，阐明了 HBsAg 的紧密堆叠规则和结构适应性，有助于解释这种单一的二聚体如何产生如此多不同的寡聚化形式。根据这些结果，研究团队进一步推测了这些球形结构如何扩展成众所周知的更大的管状结构。

这些发现为我们提供了有关 HBsAg 如何组装成更高级的纤维以及如何与衣壳相互作用以形成病毒颗粒的见解。这项研究结果及方法论可能有助于解决理解 HBV 病毒颗粒结构和组装过程中的剩余关键挑战，包括对不规则亚病毒颗粒（SVP）和完整的 44 纳米 Dane 颗粒的表征（特别是涉及 L-HBsAg 和 M-HBsAg 成分），理解病毒受体的结合模式，以及阐明中和性和非中和性抗体的识别模式。

资料来源：<https://www.science.org/doi/10.1126/science.adp1453>



## 2.18 Nature 研究基于糖蛋白结构的系统发育揭示黄病毒科的进化历程

2024年9月4日，英国MRC-格拉斯哥大学病毒研究中心 Joe Grove 团队在 *Nature* 发表题为“Mapping glycoprotein structure reveals *Flaviviridae* evolutionary history”的研究论文。研究人员采用了蛋白结构预测的策略，使用 ColabFold-AlphaFold2 和 ESMFold 等工具对黄病毒科 (*Flaviviridae*) 糖蛋白进行结构预测，还进一步结合 Foldseek 进行结构同源性搜索，比较预测结构与参考结构的相似性，以揭示黄病毒科的进化史，并提供病毒蛋白功能的得失信息。

研究团队通过对黄病毒科序列进行系统发育和蛋白质结构预测分析，对整个黄病毒科的糖蛋白结构进行全面绘图，从而对传统的系统发育学进行了扩展。通过对黄病毒科核苷酸序列和病毒数据库的搜索，以及对 SRA 数据的重新组装，收集了一系列的黄病毒科序列。研究样本包括了截至 2022 年 12 月 15 日具有完整编码序列的所有 *Flaviviridae* 核苷酸序列，以及与当前研究相关的其他 *Flaviviridae* 序列。研究还排除了部分基因组不完整的序列，以确保分析的准确性。

该研究首先构建了一个完整的黄病毒序列数据集。经过聚类 and 人工筛选后，包含 458 个完整的黄病毒基因组，包括

在此研究中新鉴定出的 11 个新类群。接下来，根据这些数据推断出一个稳健的家族级系统发育树。利用编码 RdRp 的保守 NS5 基因序列，采用各种序列比对方法、质量修剪方案和氨基酸替换模型，推断出该家族共 225 棵系统发育树。使用基于距离的方法以及横向和纵向对比的手动检查，确定了一个系统发育，称为 **Tree 18**，它似乎最能代表黄病毒科的共识拓扑结构。最佳拟合的 RdRp 系统发育将黄病毒科分为三个不同的分支：（1）**Orthoflavivirus/jingmenvirus**；（2）**LGF/Pestivirus clades**；（3）**Pegivirus/Hepacivirus clades**。

接下来，研究者使用机器学习支持的蛋白质结构预测来探索黄病毒科的蛋白质功能。研究团采用一种与基因组无关的方法，将多聚蛋白编码序列分成顺序重叠的 300 个残基块，通过两个预测模型——**ColabFold-AlphaFold2** 和 **ESMFold** 进行结构推断。这为黄病毒科的蛋白质结构（458 种，16000 多个序列块和 33000 多个预测结构）提供了全面的调查，这里称为“蛋白质折叠组”。由于蛋白质结构预测尚未在病毒学中得到系统应用，研究者首先评估了折叠性能。**ColabFold-AlphaFold2** 对许多病毒种类的折叠性能都非常好。然而，其准确性与指导结构推断的 **MSA** 深度成正比，浅层 **MSA** 预测的置信度较低。这对于 **LGF** 来说尤其成问题，**LGF** 的采样率很低，因此在序列数据库中的代表性不足，导致 **MSA** 始

终较浅。

此外,研究者使用最先进的基于序列的方法(DIAMOND和 InterProScan)进行平行分析,即使对于高度保守的靶标,也没有检测到深度同源性。相比之下, Foldseek 表现出很高的灵敏度,成功检测到 Pegivirus/Hepacivirus 和 Pestivirus E1 之间明确的结构同源性,尽管它们只有 10-15%的氨基酸序列同一性。相对于 E1, Pegivirus/Hepacivirus 和 Pestivirus E2 在结构上存在差异,尽管如此, Foldseek 发现了相互的结构相似性,主要集中在 E2 的 C 末端部分,序列同一性在 8.5%至 15%之间。E1 和 E2 的分布近乎完全相关,与机制上的相互依存性一致,并且没有发现在 Pegivirus/Hepacivirus 和 Pestivirus 组之外存在 E1E2 样折叠结构的证据。

基于综合分析,研究者提出了由定义蛋白质功能的得失塑造的黄病毒科进化史。对数据最精约的解释是, Orthoflavivirus/jingmenvirus 和 LGF/Pestivirus 支系(谱系 1)起源于一个拥有 E 糖蛋白并进行帽依赖性翻译的祖先,因此需要 MTase。相比之下, Pegivirus/Hepacivirus 支系(谱系 2)起源于一个拥有 E1E2 糖蛋白且缺乏 MTase 的祖先,这意味着依赖于 IRES 依赖的翻译。

基于序列的方法检测深度同源性的能力有限,导致黄病毒科融合糖蛋白的分布和分类存在明显的模糊性。本研究使

用蛋白质结构预测，在 100 多种物种中发现了以前未知的黄病毒科糖蛋白，并揭示了不同病毒中 E1E2 之间明确的结构和序列相似性，表明了属间的遗传交换。E 糖蛋白（II 类融合机制）和 E1E2 之间缺乏同源性，即使在基础物种中也是如此，这为 Pegivirus/Hepacivirus 和 Pestivirus 中的新型融合机制提供了迄今为止最有力的证据。

资料来源：<https://www.nature.com/articles/s41586-024-07899-8>



## 2.19 Nature 研究解析丙肝病毒 HCV 表面糖蛋白 E1/E2 高阶复合物结构

2024 年 9 月 4 日，哥本哈根大学免疫学和微生物学系 Jannick Prentoe/Elias Honerød Augestad/Pontus Gourdont 团队联合中国科学院植物研究所王开拓团队在 *Nature* 发表题为 “The hepatitis C virus envelope protein complex is a homodimer of heterodimers” 的研究论文。这项工作解析了首个丙肝病毒 HCV 表面糖蛋白 E1/E2 的高阶复合物冷冻电镜结构。研究结果表明，体外纯化的 HCV E1/E2 形成了二聚体组装形式，而

非其他包膜病毒常见的三聚体结构。这一发现颠覆了先前的认知，对设计有效的 HCV 疫苗具有重要的指导意义。

针对蛋白样品的柔性，研究团队采用了多种新的冷冻电镜结构解析技术、密度加强及模型搭建算法。特别是在 Alphafold 结构预测和基于深度学习的三维密度图后处理算法 EMReady 的帮助下，研究者构建了几乎所有氨基酸序列的结构模型，覆盖了 E1 序列的 96%和 E2 序列的 90%。

文章中最重要发现是 E1/E2 异聚体能进一步组装成更高阶的二聚体复合物。这种二聚化是由 E2 蛋白介导的，相互作用面积约为 1200 平方埃，主要基于位于蛋白表面的多个氨基酸间的疏水或氢键相互作用，而蛋白表面的糖基基本不参与二聚化。二聚化使得此区域被包裹在复合体内部，而其他暴露区域表面多数都是高度糖基化的，这可能解释了 HCV E1/E2 糖蛋白复合物的低免疫原性。研究人员在此基础上开展了一系列的蛋白突变体生化和免疫实验，证明了二聚体界面中的氨基酸序列非常保守，对其突变会影响二聚体的稳定性。

此次解析的结构还揭示了多种此前研究中未被观察到的结构细节。首先，复合物的跨膜螺旋区结构首次得到解析，复合物结构中的跨膜蛋白束排列较松散，平均分辨率约 5 埃，但结合 Alphafold 结构预测，研究者仍能搭建来自两个蛋白

的总共 6 个跨膜螺旋模型。其中，M1-M2 来自 E1 蛋白的 PCR 区域，M1 和 M2 螺旋中间的链接区域（272-281 位氨基酸）非常保守，被认为是介导病毒颗粒与侵染细胞融合的肽段（pFP）；M3-M4 来自 E1 蛋白的 C 端，M3 前面还发现了一个可能平行于膜所在平面的螺旋，命名为 MX 螺旋；M5-M6 位于 E2 蛋白的 C 端。

其次，结构中首次解析了 E2 蛋白 N 末端的区域，包括序列最多多样化的 hypervariable region 1（HVR1）以及序列保守但结构非常不稳定的 antigenic site 412（AS412）。这些区域被认为对 HCV 的免疫逃逸至关重要，但其具体作用机制和结构尚不完全清楚。结构分析发现，HVR1 区域可以隐藏多种 HCV 中和抗体的识别表位以及受体 CD81 的结合表位，而体外实验也证明，样品与多种中和抗体和受体 CD81 的结合能力在 4 摄氏度时较低，在温度升高时会升高，这暗示了此部分结构在病毒侵染和被免疫系统识别时需要进行一定程度的重排。

资料来源：<https://www.nature.com/articles/s41586-024-07783-5>



## 2.20 NEJM 研究提示中国创新药对呼吸道合胞病毒感染有效

2024年9月25日，首都医科大学附属北京儿童医院/国家儿童医学中心倪鑫团队联合四川大学华西医学院附属第二医院刘瀚旻团队和爱科百发邬征团队在 *NEJM* 发表题为“Ziresovir in Hospitalized Infants with Respiratory Syncytial Virus”的临床试验结果。该研究结果提示，Ziresovir（齐瑞索韦）安全有效，能够显著降低呼吸道合胞病毒（RSV）感染婴幼儿的病毒载量，改善临床症状。这是 *NEJM* 发表的首个中国自主研发的儿童创新药临床研究，也是全球首个治疗 RSV 感染的 III 期临床试验结果。

这是一项双盲、随机、安慰剂对照试验，研究纳入中国 28 家医院、30 个临床医学中心年龄 1~24 个月龄，体重 2.5~20.0kg 的婴幼儿，所有患儿均经病毒学确诊 RSV 感染并住院接受治疗。患儿 Wang 氏细支气管炎评分（由呼吸频率、哮鸣、呼吸肌凹陷和全身状况 4 个部分构成，每个部分 0~3 分，总分 0~12 分，分数越高，症状越严重）至少为 5 分，且在确诊 RSV 感染后 7 天内首次接受齐瑞索韦或安慰剂治疗。研究人员以 2:1 的比例随机将患儿分配接受齐瑞索韦或安慰剂治疗。

整个研究分为两部分，第一部分于 2020 年 9 月至 2021 年 1 月期间纳入了 54 例患儿，其中 33 例接受了齐瑞索韦治疗，21 例使用了安慰剂，目的是评估用药安全性和药代动力学分析，结果显示安全性可控。第二部分于 2021 年 1 月至 2022 年 1 月期间纳入了 248 例患儿，其中 167 例接受了齐瑞索韦治疗，81 例使用了安慰剂，目的是评估用药效果。两个部分最终共有 244 例患儿被纳入意向治疗分析人群，所有 302 例患儿被纳入安全性分析人群。基线时，意向治疗人群平均 Wang 氏细支气管炎评分 6.7 分，平均 RSV 病毒载量为 7.4 log<sub>10</sub> copy/ml。

研究结果显示，治疗第 2 天时，齐瑞索韦组较基线 Wang 氏细支气管炎评分下降幅度开始优于安慰剂组，且这种优势持续至第 6 天。相比于安慰剂组，齐瑞索韦组治疗第 3 天较基线时 Wang 氏细支气管炎评分降低更多（降低 3.4 分 vs. 降低 2.7 分， $P=0.002$ ），且齐瑞索韦组 Wang 氏细支气管炎评分的各单项评分也均优于安慰剂组，相比于安慰剂组，齐瑞索韦组呼吸频率评分多降低 0.8 分、哮鸣评分多降低 0.24 分、呼吸肌凹陷评分多降低 0.22 分，全身状况评分多降低 0.18 分。治疗第 5 天时，齐瑞索韦组 RSV 病毒载量较基线降幅更大，治疗第 3 天、第 4 天和第 6 天结果也类似。治疗第 2 天至第 6 天期间，齐瑞索韦组 RSV 病毒载量低于定量下限

(LLOQ) 的受试者比例始终高于安慰剂组。

安全性方面，齐瑞索韦组和安慰剂组不良事件发生率分别为 16% 和 13%，经研究者评估药物相关常见不良事件为腹泻、肝酶水平升高和皮疹，但安全可控。

资料来源：<https://www.nejm.org/doi/pdf/10.1056/NEJMoa2313551>



## 2.21 NEJM 研究报告中国东北发现蜚传人新病毒

2024 年 9 月 5 日，中国军事科学院军事医学研究院微生物流行病学研究所刘玮/黎浩团队联合中国农业科学院长春兽医研究所李昌团队在 *NEJM* 发表题为“A new orthonairovirus associated with human febrile illness”的研究论文。该研究详细报告了在我国北方地区（包括内蒙古自治区、黑龙江省、吉林省和辽宁省），新发现的一种 RNA 病毒——湿地病毒（Wetland virus, WELV）。

感染湿地病毒的第一例病例出现于 2019 年 6 月，一名 61 岁男性在内蒙古的一个湿地公园被蜚虫叮咬后，出现持续发热和多器官功能障碍，高通量测序显示该患者感染了一种

以前未知的同源病毒，该病毒具有一个编码 L 蛋白、糖蛋白前体的单链糖蛋白前体和 N 蛋白。研究人员利用 Vero 细胞成功分离培养了该病毒，并通过 RT-PCR、间接免疫荧光、荧光原位杂交和透射电镜观察进行确认，将其命名为湿地病毒（WELV）。通过进一步设定症状监测和蜱叮咬暴露史的条件，研究人员利用哨点医院筛查具有蜱叮咬史且症状较严重的就医患者发现了更多病例，补充了蜱传病原图谱。该病毒能够引起人类的急性感染，其临床症状包括发烧（94%）、头晕（65%）、头痛（53%）、不适（53%）、肌痛（29%）、关节炎（18%）和背痛（12%）；还有 53% 的患者出现胃肠道表现（恶心、呕吐和腹泻）；24% 和 29% 的患者分别出现瘀点和局部淋巴结病变；还有 1 例患者出现神经系统症状，表现为焦虑、嗜睡和昏迷。

实验室检查显示，湿地病毒感染患者表现出淋巴细胞（65%）、血小板（41%）和白细胞减少（35%），以及高敏 c 反应蛋白（47%）、纤维蛋白原（47%）、d-二聚体（41%）、乳酸脱氢酶（41%）和肝酶（29%）的升高。

流行病学调查结果表明，东北地区的蜱、羊、马、猪和旱獭等动物均检测到 WELV 的存在，此外，WELV 在 BALB/c、C57BL/6 和昆明小鼠中均能引起致死性感染。通过人工注射、实验室传播研究等手段，研究者证实嗜群血蜱可以经卵传递

WELV, 并将该病毒传播至被叮咬小鼠, 导致小鼠感染死亡, 这表明嗜群血蜱可能是 WELV 的重要传播媒介。

总而言之, 这项研究从蜱叮咬病人体内分离鉴定出一种新的蜱虫病毒 WELV, 这种病毒与我国东北地区的发热性疾病有关。基于上述研究发现, 研究人员指出在我国嗜群血蜱主要分布地区如辽宁、吉林、黑龙江、内蒙古等, 医护人员应警惕 WELV 临床感染的可能性, 加强基层医疗人员的培训, 确保他们能够及时识别和报告可疑病例, 同时应用先进的技术 with 数据分析方法, 优化症状监测系统。

资料来源: <https://www.nejm.org/doi/10.1056/NEJMoa2313722>



## 2.22 NEJM 研究发现双特异性抗体治疗系统性红斑狼疮潜力巨大

2024 年 9 月 4 日, *NEJM* 发布了两项关于双特异性抗体疗法的重要临床研究结果, 为广大大自身免疫疾病患者带来了新希望。

第一篇是德国柏林夏里特大学医学院 Tobias Alexander

团队发表的题为“Teclistamab-induced remission in refractory systemic lupus erythematosus”的通讯文章。研究显示，接受双特异性抗体特立妥单抗（teclistamab）治疗的系统性红斑狼疮（SLE）患者，在第 4~6 周时，患者的抗双链 DNA 抗体水平、尿蛋白与肌酐比值等降至正常范围，皮肤粘膜和肌肉骨骼症状完全缓解，生活质量逐渐改善。

针对 CAR-T 疗法在自身免疫疾病应用存在局限，研究人员将目光放到了现货型 T 细胞接合剂 teclistamab 上。这是一款完全人源化、同时靶向 B 细胞成熟抗原（BCMA）与 T 细胞表面 CD3 受体的双特异性抗体。它是首款获批治疗多发性骨髓瘤的双特异性疗法，也是首款获批靶向 BCMA 的双特异性抗体。该疗法可同时结合 T 细胞和 B 细胞，进而激活 T 细胞攻击致病 B 细胞。加上该疗法在多发性骨髓瘤患者中所显示出的高度疗效，研究人员思考，teclistamab 消耗表达 BCMA 的 B 细胞和浆细胞的能力，可能使其在那些接受常规 B 细胞耗竭疗法失败后的严重自身免疫疾病患者中具有疗效。

在一例 23 岁的严重 SLE 女性患者（病史 6 年）中，表现为活动性狼疮性肾炎、自身免疫性溶血性贫血、皮疹和多关节炎等症状。该患者接受了 teclistamab 注射，剂量逐步递增，第 1 天和第 7 天分别为 0.03mg/kg 和 0.6mg/kg；第 2 周和第 5 周为 1.5mg/kg（最终剂量）。在接受治疗前，患者已

经停止免疫抑制剂霉酚酸酯的治疗，口服泼尼松龙也在第 6 周时停止。分析结果显示：第 6 周时，患者的尿蛋白与肌酐的比值 2352 降至低于 500，血红蛋白水平出现上升、抗球蛋白试验恢复正常（第 4 周），且皮肤粘膜和肌肉骨骼症状完全缓解。此外，患者的生活质量也逐渐改善。患者的抗双链 DNA 抗体水平迅速下降，从开始的 2440IU/mL 降至正常范围（第 5 周），并在第 16 周时检测不到。患者的补体水平和 I 型干扰素活性恢复正常。并且，经治疗后患者的外周 B 细胞迅速耗竭（第 1 周），同时骨髓浆细胞和 B 细胞也几乎被彻底清除（第 8 周）。然而，患者也经历了一些不良反应。患者出现了 2 级细胞因子释放综合征（CRS）、肺炎、鼻窦炎和低丙种球蛋白血症。研究人员指出，这些不良反应也曾在多发性骨髓瘤患者中报告过。

第二篇是埃尔朗根-纽伦堡大学 Melanie Hagen 团队发表的题为“BCMA-targeted T-cell-engager therapy for autoimmune disease”的通讯文章。研究人员在四名自身免疫疾病患者身上检视 teclistamab 的疗效，这些患者对五种以上的免疫抑制剂耐药。这些患者分别罹患系统性硬化症、原发性干燥综合征、特发性炎性肌病以及类风湿性关节炎。

研究结果显示，在接受治疗后，患者的循环 B 细胞被耗竭，体内血液循环中抗体轻链的减少证实了 teclistamab 的浆

细胞靶向作用。患者体内的抗核抗体、MDA5、SS-A/Ro、SS-B/La 和 PL-7 等自身免疫抗体水平也出现下降。值得一提的是，teclistamab 改善了四名患者的疾病活动度。患者 1 的皮肤病指数从 39 分改善至 24 分。患者 2 的欧洲干燥综合征病情活动指数评分从 34 分改善至 15 分。患者 3 的皮损炎疾病区域和严重度指数从 22 分改善至 6 分，关节炎评分从 3.6 分改善至 1.6 分。患者 4 的关节炎评分从 5.9 分改善至 1.9 分。在此研究中，teclistamab 展现良好的安全性，没有观察到患者出现神经毒性或骨髓毒性，只有较低等级的细胞因子释放综合征。

这些数据表明，利用 BCMA 靶向的 T 细胞接合剂对抗自身免疫疾病患者中的浆细胞这一策略具有可行性。然而，未来仍需通过更长时间的随访，特别是等到患者 B 细胞重新再生，并在更大规模的患者群体中进行试验，以验证该疗法的应答率和疗效的持续性。

资料来源：

[1] <https://www.nejm.org/doi/full/10.1056/NEJMc2407150>

[2] <https://www.nejm.org/doi/full/10.1056/NEJMc2408786>



## 2.23 中国学者提出致病菌改善抗癌免疫新疗法

2024年9月19日，中山大学附属第一医院/香港中文大学深圳研究院于君团队在 *Cancer Cell* 发表题为“*Fusobacterium nucleatum* facilitates anti-PD-1 therapy in microsatellite stable colorectal cancer”的研究论文。该研究发现，具核梭杆菌的丰度可能是预测微卫星稳定型结直肠癌的 anti-PD-1 治疗效果的生物标志物，并进一步表明提高肿瘤内具核梭杆菌丰度及其代谢产物丁酸，有望成为改善 anti-PD-1 治疗微卫星稳定型结直肠癌效果的潜在策略。

该研究利用一项包含 25 例微卫星稳定型结直肠癌患者的临床试验结果，表明高丰度的肿瘤内具核梭杆菌预示着 anti-PD-1 治疗的良好反应。粪便微生物移植 (FMT) 实验表明，与移植了低丰度具核梭杆菌的患者粪便的小鼠相比，高丰度具核梭杆菌患者粪便可显著增强结直肠癌小鼠对 anti-PD-1 治疗的敏感性。

此外，具核梭杆菌及其代谢产物（尤其是丁酸）增强了多种肿瘤模型（无菌小鼠、SPF 小鼠以及免疫人源化小鼠）的 anti-PD-1 疗效。利用同一结直肠癌患者来源的 T 细胞和结直肠癌类器官共培养，证实具核梭杆菌可通过其代谢产物（尤其是丁酸）促进 anti-PD-1 疗效，为临床前研究提供了有

力的证据。

机制上，该研究证明肿瘤内具核梭杆菌产生了丰富的丁酸，抑制 CD8<sup>+</sup> T 细胞中的 HDAC3/8 活性，进而增强 TBX21 启动子的 H3K27 乙酰化，促进 TBX21 表达。高水平 TBX21 抑制肿瘤浸润 CD8<sup>+</sup> T 细胞高表达 PD-1，缓解 CD8<sup>+</sup> T 细胞耗竭，增强其对 anti-PD-1 治疗的敏感性，分泌大量 GZMB、TNF $\alpha$  和 IFN- $\gamma$ ，发挥肿瘤杀伤作用。利用组织芯片结合荧光原位杂交（FISH）技术进一步证实，具核梭杆菌丰度与微卫星稳定型结直肠癌患者的 PD-1 表达水平呈负相关。为了验证丁酸在具核梭杆菌发挥促 anti-PD-1 中的关键作用，研究团队敲除了具核梭杆菌中产生丁酸的关键基因，证实该基因的敲除会消除其对 anti-PD-1 的增强作用。

总的来说，该研究首次阐明了具核梭杆菌在调控微卫星稳定型结直肠癌中 anti-PD-1 免疫治疗反应中的潜在作用及其分子机制。在免疫人源化小鼠模型中，具核梭杆菌通过抑制肿瘤微环境中的 CD8<sup>+</sup> T 细胞耗竭来提高 anti-PD-1 治疗效果。该研究为微卫星稳定型结直肠癌患者的免疫治疗提供了新的思路和策略，也为抗肿瘤免疫研究提供了新方向。

资料来源：<https://doi.org/10.1016/j.ccell.2024.08.019>



## 2.24 中国学者设计用于人乳头瘤病毒综合即时检测的自采样注塑滑动芯片

2024 年 9 月 25 日,上海交通大学沈峰/赖东梅团队在 *Advanced Science* 发表题为“An Injection Molded SlipChip with Self-Sampling for Integrated Point-of-Care Testing of Human Papilloma Virus”的研究论文。该研究基于 SlipChip 的集成即时诊断 (SIPOC) 系统采用注塑 SlipChip, 配备预装的核酸提取试剂和便携式四通道实时定量 PCR 检测仪。

研究团队开发了一种基于 SlipChip 的集成式即时诊断 (SIPOC) 系统, 该系统具有自采样功能, 可用于高危 HPV 检测。该 SIPOC 系统包括一个注塑成型的 SlipChip 微流体装置, 该装置可以大规模生产, 且成本相对较低, 此外还配备了便携式四色实时定量 PCR 仪器。SIPOC 系统通过将基于磁珠的核酸样本制备与 PCR 扩增和检测相结合, 简化了当前基于实验室的 HPV 检测方案。该过程从自采集的阴道拭子开始, 然后将洗脱的样本转移到 SlipChip 装置中。通过一系

列简单的滑动操作，该系统可完成病毒裂解、核酸提取和纯化。按照这些步骤，该系统使用便携式四色实时 q-PCR 系统进行实时 PCR，以同时分析 HPV-16、HPV-18、 $\beta$ -Globin 和外部对照。这种方法为即时检测高危 HPV 提供了一种更方便、更高效、更方便用户的方法。

为了证明 SIPOC 系统的临床实用性，130 名参与者自行采集阴道拭子样本，然后使用 SIPOC 系统进行检测。同时，使用 Roche Cobas 系统进行标准样本采集和分析作为对照。研究结果表明，97.7% 的自采集样本检测到了  $\beta$ -Globin 基因，这表明几乎所有参与者都成功完成了自我采样过程。该系统对 HPV-16 和 HPV-18 的阳性预测值 (PPV) 均为 100%，对 HPV-16 的阴性预测值 (NPV) 为 99.0%，对 HPV-18 的 NPV 为 99.1%。SIPOC 系统不仅可以准确检测 HPV-16 和 HPV-18，还可以通过使用外部标准进行标准化来提供相对定量数据，例如病毒载量。经过进一步的修改、验证和确认，SIPOC 系统可以适用于在资源有限的环境中检测各种疾病，并可能用于家庭使用。

资料来源：<https://doi.org/10.1002/advs.202406367>



## 2.25 美国学者发现 G 蛋白 *GNAI2* 突变影响 T 细胞迁移和激活信号

2024 年 9 月 20 日,美国国家过敏和传染病研究所 Helen C. Su 团队在 *Science* 发表题为“Germline mutations in a G protein identify signaling cross-talk in T cells”的研究论文,分析了 *GNAI2* 突变对人体免疫系统的影响。该研究强调了异三聚体 G 蛋白的关键成分  $G\alpha_{i2}$  与其在调节 T 细胞功能中的作用之间的复杂关系。

人类单基因遗传错误引发的极端疾病表型可以揭示重要的生理通路。本研究识别了携带以前未报告或极为罕见的 *GNAI2* 突变的患者,并研究了他们的临床表现及其潜在的疾病机制。在阐明这些突变对免疫系统产生显著影响的分子机制时,研究者测试了  $G\alpha_{i2}$  可以独立于 cAMP 调节免疫细胞功能的假设。

研究团队发现了来自 18 个家庭的 20 名携带未报告或极为罕见的 *GNAI2* ( $G\alpha_{i2}$ ) 杂合突变的患者。这些突变在生化上表现为激活状态,表现为增加的 GTP 结合、减少的 GTP 水解以及减少的 cAMP 生成。这些患者表现出多器官功能障碍,出生缺陷涉及大脑、内分泌、骨骼和其他系统。由于 T 细胞和中性粒细胞的 GPCR 信号传导受损,导致易感染性,

同时伴随 T 细胞过度反应性引发的危及生命的自身免疫。

研究人员观察到在不同刺激条件下, T 细胞受体 (TCR) 诱导的 T 细胞激活和增殖增强, 并伴随远端调控 S6 信号增强。这些效应独立于 AC 介导的 cAMP 生成。该研究表明,  $G\alpha_{i2}$  和 RASA2 (RAS 的 GTP 酶激活蛋白) 之间的相互作用在调节 TCR 依赖性反应中起着关键作用。突变的  $G\alpha_{i2}$  蛋白隔离 RASA2, 导致 T 细胞中 RAS 活性增加。这种隔离缓解了 RASA2 对 S6 调节信号通路的负调控, 导致 T 细胞活化增强。

这项研究的结果对理解免疫失调和自身免疫的分子机制具有深远的意义。通过 RASA2 控制 T 细胞反应的  $G\alpha_{i2}$  介导的 cAMP 非依赖性 RAS 调节通路的发现为治疗干预开辟了新的途径。通过靶向这一途径, 有可能开发出治疗自身免疫性疾病的新方法, 并提高基于 T 细胞的抗肿瘤疗法的疗效。总之, 该研究探讨了 *GNAI2* 突变对免疫细胞功能的影响, 揭示了  $G\alpha_{i2}$ 、RASA2 和 RAS 信号通路之间的复杂相互作用, 强调了  $G\alpha_{i2}$  在协调 T 细胞迁移和激活中的重要性。

资料来源: <https://doi.org/10.1126/science.add8947>



## 2.26 中国学者在埃博拉病毒的病毒载体疫苗研究方面取得进展

2024年8月31日，中国科学院武汉病毒研究所张波研究员团队在 *Molecular Therapy* 发表题为“Rational design of self-amplifying virus-like vesicles with Ebola virus glycoprotein as vaccines”的研究论文。该研究为开发安全、高效的埃博拉病毒疫苗提供新策略。

埃博拉病毒 (EBOV)，属于丝状病毒科埃博拉病毒属，是一种具囊膜的单股负链 RNA 病毒。EBOV 作为一种烈性病原体，感染人类可导致严重的埃博拉病毒病 (EVD)，平均死亡率约为 50%，对公共卫生安全和人类生命健康造成严重威胁。自 1976 年在非洲被首次发现以来，EBOV 备受全球高度关注，尤其在 2013-2016 年和 2018-2020 年的埃博拉疫情大规模暴发后，该病毒的危害性愈发凸显。近些年，尽管 EBOV 疫苗及抗体药物已获批上市，但在西非多地仍然有 EVD 病例的报道，并伴随着其他高致病性丝状病毒的陆续暴发。因此，为了有效地应对这类高致病性病毒的暴发，开发和储备多样化的疫苗和药物，具有十分重要的意义。

研究人员利用一种基于甲病毒自复制 RNA (Self-amplifying RNA, saRNA) 的病毒样囊泡 (VLVs) 新型疫苗

策略，构建了编码表达埃博拉病毒关键抗原蛋白的疫苗候选株 eVLVs。eVLVs 可在体外自主复制扩增，稳定表达 EBOV 糖蛋白 GP 与基质蛋白 VP40，具备良好的抗原性。动物实验结果显示，eVLVs 疫苗相较于已上市的 VSV-EBOV 减毒活疫苗，展现出更高的安全性，即使在免疫缺陷小鼠中也没有引发显著的临床疾病。更重要的是，eVLVs 疫苗能够刺激小鼠产生高水平的埃博拉病毒特异性抗体和强效的 T 细胞免疫应答，单次免疫即可为小鼠提供完全的保护，使其免受病毒的致死感染。

综上所述，该研究表明 eVLVs 可作为一种具有良好应用潜力的 EBOV 疫苗候选株，证实了 VLVs 策略应用于丝状病毒科的可行性，为未来通用性疫苗平台的研究和开发提供新的方向和思路。

资料来源：<https://doi.org/10.1016/j.ymthe.2024.08.026>



## 2.27 中国学者揭示棕榈酸通过激活先天免疫抑制病毒感染的新机制

2024 年 9 月 19 日，中山大学郭剑平/程超/卜浪团队在 *Molecular Cell* 发表题为“Targeting APT2 improves MAVS

palmitoylation and antiviral innate immunity”的研究论文，该研究表明靶向 APT2 可以改善 MAVS 棕榈酰化和抗病毒先天免疫。

研究团队通过筛选代谢物库，棕榈酸（PA）已被确定为人类细胞抗病毒感染的关键调节剂。在机制上，PA 诱导线粒体抗病毒信号蛋白（MAVS）棕榈酰化、聚集和随后的激活，从而增强先天免疫反应。通过体内外实验发现棕榈酰转移酶 ZDHHC24 可以棕榈酰化修饰 MAVS 的 C46 和 C79 位点，从而促进 RLR 介导的 TBK1-IRF3-IFN 天然免疫信号通路的激活，发挥抗病毒作用。在基因敲除小鼠中发现，Zdhhc24 敲除可以显著抑制 MAVS 的棕榈酰化修饰以及病毒对小鼠的天然免疫信号通路的激活。同时发现高脂饮食可以通过该通路促进 MAVS 激活，达到抑制病毒感染的作用。此外，研究人员发现去棕榈酰化修饰酶 APT2 可以去除 MAVS 的棕榈酰化修饰，抑制抗病毒天然免疫反应。他们还证实使用 APT2 的小分子抑制剂 ML349 可以抑制 APT2 对 MAVS 的去棕榈酰化修饰反应，来激活天然免疫，对抗病毒感染。

综上，该研究发现小分子代谢产物 PA 和棕榈酰化修饰酶 ZDHHC24 通过促进 MAVS 棕榈酰化修饰，调节抗病毒先天免疫中的关键作用，并提出了利用去棕榈酰化修饰酶 APT2 的小分子抑制剂 ML349 来对抗病毒感染的潜在治疗策

略。

资料来源: <https://doi.org/10.1016/j.molcel.2024.08.014>



## 2.28 中国学者通过交叉研究新方法阐明养殖哺乳动物病原丰富度与生态学特征

2024年9月4日,复旦大学公共卫生学院/上海市重大传染病和生物安全研究院栗硕团队联合中国科学院微生物研究所毕玉海团队在 *Nature* 发表题为“**Farmed fur animals harbor viruses with zoonotic spillover potential**”的研究论文。该研究揭示多种养殖哺乳(皮毛)动物中的病毒基因组组成和跨物种传播规律,在“同一健康”理念下为人-动物-环境一体化下构建多维度新发传染病风险评估体系奠定重要数据基础。

研究应用前沿交叉研究方法对来自5个动物目的哺乳动物进行了系统的宏病毒组研究,高分辨率表征了来自20个病毒科的125种病毒基因组序列特征,其中39种可推定为新的病毒种。研究设计了单样本的建库策略,能够在种群、

组织等维度解析病毒组成特征。研究团队发现在肺脏和肠道中不同病毒科成员的丰度有差异，在多种哺乳动物中鉴定到多样性的动物冠状病毒，并且发现犬冠状病毒、兔冠状病毒 HKU14 等在宿主中表现出高丰度。

此外，研究实现了在个体水平解析病毒共感染，发现星状病毒、细小病毒等与其他病毒频繁发生共感染。该研究丰富了养殖哺乳动物携带病毒的种类和遗传本底数据，扩大了对冠状病毒、轮状病毒等多样性，重组进化历史和宿主谱的认知，如首次在新的啮齿动物中鉴定到鼠冠状病毒 HKU24 等，提供了更细致的个体、群体间的多层次病原分布情况，有助于推动更深入的分析。

研究通过多学科交叉研究方法，推定出多种频繁发生“宿主跳跃”的高频跨物种传播病毒（如盖塔病毒），已在动物中表现出流行趋势。盖塔病毒是一种经蚊虫传播的潜在人兽共患病原，目前已在猪、牛、马等家畜中鉴定到，并且 2016 年后在中国的流行显著增加。盖塔病毒具有频繁的跨物种传播能力，能够适应多种宿主，在多种养殖哺乳动物中的鉴定突显了其传播潜力和公共卫生风险。因此加强对盖塔病毒在内的高频跨物种传播病毒的监测并尽早储备疫苗至关重要，将为未来的动物病毒监测与预防提供重要指导。

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



# 信息 快报

INFORMATION  
EXPRESS



 <https://nmcid.huashan.org.cn/>  
 021-52888262  
 上海市静安区乌鲁木齐中路12号



復旦大學  
大健康信息研究中心

 <http://bighealth.fudan.edu.cn/>  
 021-54237485  
 上海市徐汇区东安路130号