



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8月版

NATIONAL MEDICAL  
CENTER FOR  
INFECTIOUS  
DISEASES  
INFORMATION  
EXPRESS



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

国家传染病医学中心

复旦大学附属华山医院

上海市传染病临床诊治 (IDC) 示范中心

上海感染与免疫科技创新中心

上海市传染病与生物安全应急响应重点实验室

复旦大学大健康信息研究中心

INFORMATION  
EXPRESS



# 目录

1 要闻速递.....	3
1.1 国家疾控局发布 2024 年 7 月全国法定传染病疫情概况.....	3
1.2 国家疾控局等印发《关于建立健全智慧化多点触发传染病监测预警体系的指导意见》.....	2
1.3 中疾控发布 7 月《全国新型冠状病毒感染疫情情况》.....	3
1.4 2024 年 7 月全球传染病疫情研判分析.....	6
1.5 国家药品评审中心连发 3 条关于猴痘病毒疫苗/药物的指导原则.....	7
1.6 国内首个猴痘病毒检测产品获批上市.....	8
1.7 WHO 宣布猴痘疫情构成“国际关注的突发公共卫生事件”.....	8
1.8 海关总署发布关于防止猴痘疫情传入我国的公告.....	9
1.9 WHO 为遏制猴痘疫情启动全球战略防范和应对计划.....	10
1.10 WHO 敦促快速获得猴痘诊断检测制剂，并邀请生产商参与紧急审查程序.....	11
1.11 更危险的猴痘毒株获得性传播能力，而猴痘特效药临床试验失败..	12
1.12 猴痘病毒正不断发生人际传播，需要国际社会共同应对.....	14
1.13 夏季新冠病毒感染率激增，不排除卷土重来可能性.....	15
1.14 常规实验室检测无法有效诊断长新冠.....	16
1.15 美国 CDC 数据显示新冠毒株 KP.3.1.1 成为新毒王.....	17
1.16 美国 CDC 公布 2023 年新冠在美死因排名降至第十位.....	18
1.17 WHO 公布 2021 年全球十大死因.....	19
1.18 WHO 更新可能引发下一次大流行的病原体名单.....	20
1.19 WHO 警告：高毒力超级细菌正在全球蔓延.....	21
1.20 WHO 概述 40 个微生物耐药研究重点.....	23
1.21 美国 FDA 批准了更新版新冠疫苗（2024-2025 年配方）.....	23
1.22 IDSA 2024 年抗菌药物耐药性革兰氏阴性菌感染治疗指南发布.....	24
1.23 西尼罗病毒在以色列、美国等地引发疫情，尚无特效药.....	25
1.24 国家卫生健康委发布《2023 年我国卫生健康事业发展统计公报》..	26
1.25 中央宣传部、国家卫生健康委发布 2024 年“最美医生”.....	27
1.26 “最美医生”翁心华教授：感染界的“福尔摩斯”.....	27
1.27 复旦大学附属华山医院传染科专业纳入首批上海市优化创新药临床	

试验审评审批试点范围 .....	28
2 文献速递 .....	30
2.1 美国学者综述长新冠带来的全球影响、经济负担及其未来应对策略 .....	30
2.2 Nature 研究解析冠状病毒 DMV 孔复合物结构 .....	32
2.3 Nature 研究发现纤维蛋白驱动新冠血栓性炎症和神经并发症 .....	34
2.4 Nature 研究探索儿童多系统炎症综合征与新冠病毒感染的关联机制 .....	36
2.5 美国学者揭示儿童和青少年长新冠的特征 .....	37
2.6 中国学者发现 4-6 孕周新冠感染与胎儿内脏反位发生正相关 .....	40
2.7 意大利学者揭示新冠 JN.1 变种免疫逃逸的机制 .....	42
2.8 美国学者揭示病毒大流行潜力的形成原因 .....	44
2.9 美国学者通过捕获新冠病毒刺突蛋白中间态，揭示广谱抗冠状病毒机制 .....	46
2.10 中国学者揭示 m <sup>5</sup> C 表观转录组学修饰调控新冠病毒复制和子代病毒在个体间传播过程中毒力差异的关键作用 .....	48
2.11 中国学者揭示猴痘病毒引物解旋酶 E5 的分子机制 .....	50
2.12 国内外学者合作揭示 OLAH 酶是致命呼吸道病毒疾病的基础 .....	52
2.13 美国学者设计 TIPs 单剂疗法策略，HIV 治疗领域取得革新性新突破 .....	55
2.14 中国学者阐述长期抗乙肝病毒治疗停药后如何降低复发率的临床方案 .....	57
2.15 自扩增 mRNA 疫苗可预防无包膜肠道病毒 .....	60
2.16 中国学者揭示 HKU1 与受体 TMPRSS2 相互作用的分子机制 .....	61
2.17 中国学者发现去泛素化酶 BAP1 和 E3 连接酶 UBE3C 依次作用于 IRF3，以激活和解决抗病毒先天免疫反应 .....	63
2.18 澳大利亚学者综述传染病的抗体依赖性增强的复杂机制 .....	64
2.19 中国学者揭示细菌群体耐受抗生素新机制 .....	67
2.20 荷兰学者设计具有有效体外和体内抗菌活性的半合成胍基脂糖肽 .....	69
2.21 中国学者解决金黄色葡萄球菌耐药性难题，发现新疫苗靶点 .....	70
2.22 中美学者合作发现真菌异质性耐药导致突破性血流感染 .....	73
2.23 美国学者探究组织驻留记忆 CD8 <sup>+</sup> T 细胞在病毒再感染中的作用 .....	75
2.24 Nature 研究利用 AlphaFold 揭示病毒蛋白全新功能，发现病毒保守的免疫逃逸新机制 .....	77

2.25 Nature 研究揭示先天性 TNF 缺乏与结核病易感性增加之间的联系 .79	
2.26 中国学者报道寨卡病毒逃逸宿主抗病毒天然免疫的重要机制.....81	81
2.27 中国学者发现寨卡病毒 NS1 蛋白泛素化功能.....84	84
2.28 国外学者合作发现压力过大导致免疫力下降的原因.....85	85

## 1 要闻速递

### 1.1 国家疾控局发布 2024 年 7 月全国法定传染病疫情概况

2024 年 8 月 28 日，国家疾控局发布 7 月全国法定传染病疫情概况。2024 年 7 月 1 日至 7 月 31 日，全国（不含香港、澳门特别行政区和台湾地区）共报告法定传染病 1023231 例，死亡 2431 人。甲类传染病共报告发病 5 例，均为霍乱病例，无死亡病例报告。乙类传染病中，除新型冠状病毒感染外，共报告发病 405795 例，死亡 2426 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、百日咳、肺结核、梅毒和淋病，占乙类传染病报告病例总数的 93.6%。同期，丙类传染病共报告发病 617431 例，死亡 5 人。报告发病数居前 3 位的病种依次为流行性感 冒、手足口病和其他感染性腹泻病，占丙类传染病报告病例总数的 98.0%。

资料来源:

[https://www.ndcpa.gov.cn/jbkzzx/c100016/common/content/content\\_1806581689096187904.html](https://www.ndcpa.gov.cn/jbkzzx/c100016/common/content/content_1806581689096187904.html)



## 1.2 国家疾控局等印发《关于建立健全智慧化多点触发传染病监测预警体系的指导意见》

传染病监测预警是防范和化解传染病疫情风险，保护人民健康、保障公共卫生安全、维护经济社会稳定的重要保障。习近平总书记高度重视传染病监测预警工作，强调要把增强早期监测预警能力作为健全公共卫生体系当务之急，加强疫情监测和常态化预警能力建设，健全疫情监测体系和信息报告制度，及时准确作出预警。为贯彻落实党中央、国务院决策部署，国家疾控局会同国家卫生健康委、国家发展改革委、教育部、民政部、财政部、农业农村部、海关总署、国家林草局等有关部门，在全面梳理工作基础、深入调查研究、广泛听取各方意见的基础上，起草了《关于建立健全智慧化多点触发传染病监测预警体系的指导意见》，经国务院同意于2024年8月30日印发实施。《指导意见》的出台，对建成多点触发、反应快速、科学高效的传染病监测预警体系具有

重要意义。

资料来源：

[https://www.ndcpa.gov.cn/jbkzzx/c100014/common/content/content\\_1829025287137767424.html](https://www.ndcpa.gov.cn/jbkzzx/c100014/common/content/content_1829025287137767424.html)

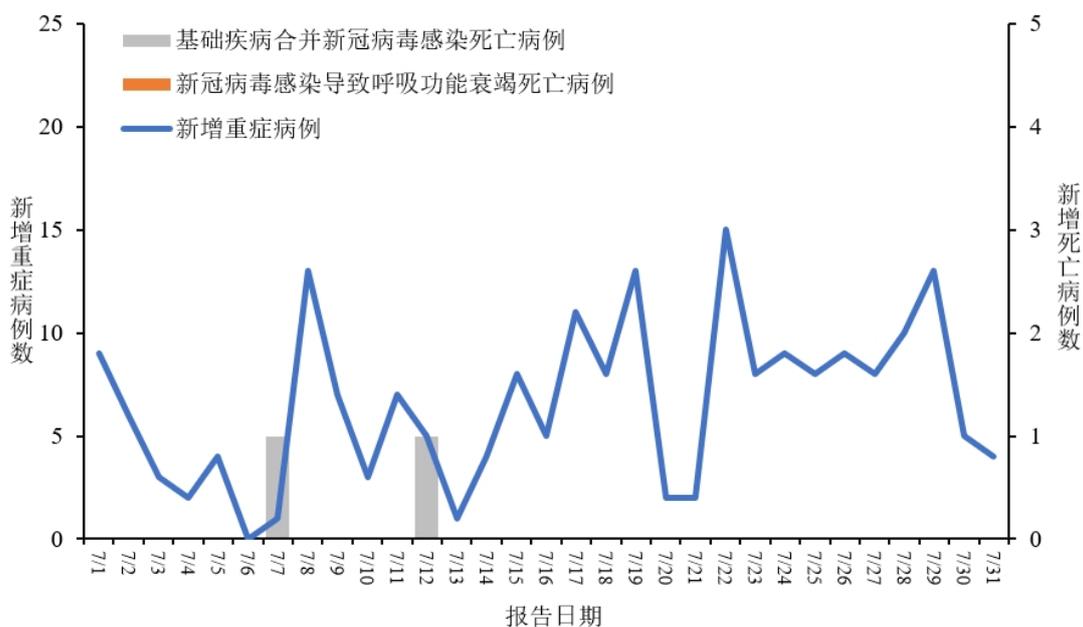


### 1.3 中疾控发布 7 月《全国新型冠状病毒感染疫情情况》

2024 年 8 月 8 日，中疾控发布 7 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 7 月 1 日-7 月 31 日，全国 31 个省（自治区、直辖市）及新疆生产建设兵团报告新增重症病例 203 例、死亡病例 2 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 2 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7月1日-7月31日，全国31个省（自治区、直辖市）及新疆生产建设兵团发热门诊（诊室）诊疗量从7月1日的12.5万小幅波动下降至7月31日的9.2万。

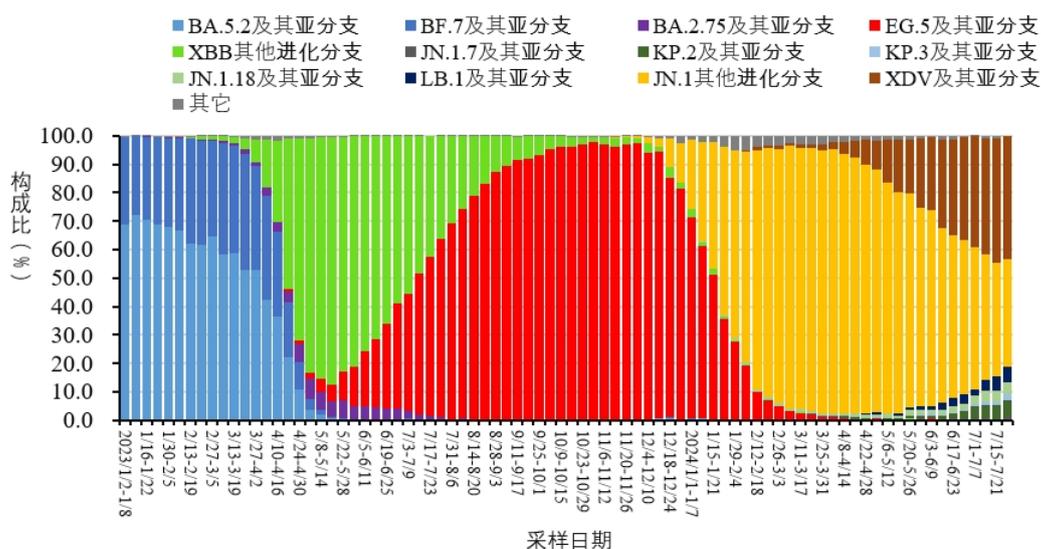
## 三、哨点医院监测情况

2024年第27周（7月1日-7月7日）至第30周（7月22日-7月28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4.9%、4.7%、4.5%、4.4%。

流感样病例新冠病毒阳性率从第27周（7月1日-7月7日）的8.9%持续上升至第30周（7月22日-7月28日）的18.7%。

#### 四、本土病例病毒变异监测情况

2024年7月1日-7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7042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60.6%、58.3%、55.2%、56.1%，XDV及其亚分支占比分别为38.8%、40.4%、43.6%、43.4%。



全国新型冠状病毒感染本土病例变异株变化趋势

资料来源：

[https://www.chinacdc.cn/jkzt/crb/zl/szkb\\_11803/jszl\\_13141/202408/t20240808\\_294292.html](https://www.chinacdc.cn/jkzt/crb/zl/szkb_11803/jszl_13141/202408/t20240808_294292.html)



#### 1.4 2024 年 7 月全球传染病疫情研判分析

2024 年 8 月 26 日,《疾病监测》发表题为“2024 年 7 月全球传染病疫情研判分析”的文章。数据表明,在 2024 年 7 月全球共监测到传染病 73 种,涉及 236 个国家和地区。除流感外,涉及国家和地区数量位于前 5 位的传染病分别为新型冠状病毒感染(236 个)、猴痘(116 个)、麻疹(30 个)、登革热(27 个)和霍乱(18 个)。病死率位于前 5 位的传染病分别为尼帕病毒病(100.0%)、人感染 H5N1 禽流感(51.6%)、拉沙热(17.1%)、西尼罗热(11.6%)和克里米亚-刚果出血热(8.4%)。死亡病例数位于前 5 位的传染病分别为新型冠状病毒感染、登革热、麻疹、霍乱和猴痘。亚洲主要流行新型冠状病毒感染、霍乱、登革热、克里米亚-刚果出血热和猴痘;非洲主要流行新型冠状病毒感染、霍乱、黄热病、拉沙热、猴痘、麻疹、疟疾、白喉和脊髓灰质炎;美洲主要流行新型冠状病毒感染、登革热、基孔肯雅热和猴痘;欧洲主要流行新型冠状病毒感染、猴痘、麻疹和西尼罗热。

资料来源: <http://www.jbjc.org/article/doi/10.3784/jbjc.202408190467>



## 1.5 国家药品评审中心连发 3 条关于猴痘病毒疫苗/药物的指导原则

2024 年 8 月 28 日，国家药品监督管理局药品审评中心（CDE）连发 3 条关于猴痘病毒的指导原则。目前猴痘疫情在全球流行较为广泛，非洲多国的猴痘疫情不断升级。当前，尚无特异性抗猴痘病毒药物或猴痘疫苗可有效预防疾病的发生。为指导猴痘疫苗的临床研发和评价，加快安全有效猴痘疫苗的上市，CDE 起草了《预防用猴痘病毒疫苗临床试验技术指导原则（征求意见稿）》。为引导和规范猴痘预防用疫苗研究评价工作，经广泛调研和讨论，CDE 起草了《猴痘预防用疫苗非临床有效性研究技术指导原则》。此外，为进一步推动抗猴痘病毒药物的研发，指导临床试验设计，CDE 还起草了《抗猴痘病毒药物临床试验技术指导原则（试行）》。

资料来源：

[1] <https://www.cde.org.cn/main/news/viewInfoCommon/f9bf57275ffdd3acf4df85ff0840c462>

[2] <https://www.cde.org.cn/main/news/viewInfoCommon/7423752be85843a1e46de1f17c7f4218>

[3] <https://www.cde.org.cn/main/news/viewInfoCommon/1849eb63d5c89e76d30e7cb1f9e1711e>



### 1.6 国内首个猴痘病毒检测产品获批上市

2024年8月18日，国内自主研发的“猴痘病毒核酸检测试剂盒（荧光PCR法）”取得了国家药监局颁发的医疗器械注册证（国械注准20243401527），这是国内首个获批上市的猴痘病毒检测产品。该产品用于体外定性检测猴痘疑似病例、其他需要进行猴痘病毒感染诊断或鉴别诊断者的皮肤病变样本（皮疹表面和/或渗出物的拭子）、咽拭子样本中猴痘病毒F3L基因。

资料来源：<https://www.nmpa.gov.cn/datasearch/search-result.html>



### 1.7 WHO 宣布猴痘疫情构成“国际关注的突发公共卫生事件”

2024年8月14日，WHO召开《国际卫生条例（2005）》紧急委员会会议，讨论2024年猴痘病例数激增现象。WHO总干事谭德塞宣布，猴痘疫情构成“国际关注的突发公共卫生事件”。目前猴痘疫情具备在非洲以及向其他大洲进一步传播

的潜力，这十分令人担忧。WHO 数据显示，今年以来报告猴痘病例数超过 1.56 万例，已超过去年病例总数，其中死亡病例达 537 例。而且一种更加致命的猴痘病毒新毒株正在刚果（金）快速传播，并已蔓延至布隆迪、肯尼亚、卢旺达和乌干达等从未报告过猴痘病例的周边国家。

资料来源：

<https://www.who.int/news/item/14-08-2024-who-director-general-declares-mpox-outbreak-a-public-health-emergency-of-international-concern>



## 1.8 海关总署发布关于防止猴痘疫情传入我国的公告

2024 年 8 月 16 日，海关总署官方公众号“海关发布”发布海关总署公告 2024 年第 107 号（关于防止猴痘疫情传入我国的公告）。为防止猴痘疫情传入我国，保护人民的健康安全，根据《中华人民共和国国境卫生检疫法》及其实施细则等法律法规规定，现发布公告如下：

一、来自猴痘疫情发生国家（地区）的人员，如接触过猴痘病例或出现发热、头痛、背痛、肌痛、淋巴结肿大、皮疹和黏膜疹等症状，入境时应主动向海关申报，海关人员将

按规定程序采取医学措施并开展采样检测。

二、来自猴痘疫情发生国家（地区）且被污染或有被污染可能的交通运输工具、集装箱、货物、物品，应按规定程序实施卫生处理。

本公告内容自发布之日起生效，有效期 6 个月。期间对 WHO 公布新增的发生猴痘疫情的国家 and 地区按本公告执行。

资料来源：<https://mp.weixin.qq.com/s/WjvM-6IablffqTrfk3U3cg>



### 1.9 WHO 为遏制猴痘疫情启动全球战略防范和应对计划

2024 年 8 月 26 日，WHO 启动了一项针对猴痘疫情的全球战略防范和应对计划，以通过全球、地区和国家的协调努力遏制疫情传播。该计划涵盖 2024 年 9 月至 2025 年 2 月的 6 个月，预计需要 1.35 亿美元的应对资金。为满足实施该计划的需要，WHO 将发出筹资呼吁。该计划以 WHO 总干事发布的临时建议和长期建议为基础，重点是实施全面监测、预防、准备和应对战略；推进研究和公平获取诊断检测试剂和疫苗等医疗对策；最大限度地减少动物对人类的传播；以及增强社区积极参与疫情预防和控制的能力。在全球层面，

重点是战略领导、及时的循证指导以及为受影响国家/地区的风险最高人群提供医疗对策。

资料来源：

<https://www.who.int/news/item/26-08-2024-global-strategic-preparedness-and-response-plan-launched-by-who-to-contain-mpox-outbreak>



### **1.10 WHO 敦促快速获得猴痘诊断检测制剂，并邀请生产商参与紧急审查程序**

2024 年 8 月 29 日，WHO 已要求猴痘体外诊断产品生产厂商提交紧急使用列表意向书，也一直在与生产商讨论有效诊断工具的必要性，尤其是在低收入环境中。同时要求体外诊断产品生产厂商向 WHO 尽快提交可用的质量、安全性和性能数据。体外诊断产品是在实验室发现病原体的检测方法，通过 PCR（聚合酶链反应）检测来发现病毒 DNA 是猴痘诊断的金标准。该方法可发现皮肤病变样本中的病毒 DNA，如水疱或脓疱的液体或结痂。通过紧急使用列表程序，WHO 可以批准使用疫苗、检测制剂和治疗方法等医疗产品，评估在紧急情况下使用特定产品进行限时采购的可接受性。该过程

旨在帮助尚未通过国家审批程序批准医疗产品的国家通过联合国机构和其他合作伙伴采购急需产品，如检测试剂。

资料来源：

<https://www.who.int/news/item/29-08-2024-who-urges-rapid-access-to-mpox-diagnostic-tests--invites-manufacturers-to-emergency-review>



### 1.11 更危险的猴痘毒株获得性传播能力，而猴痘特效药临床试验失败

2024 年 8 月 23 日，*Nature News* 发表一篇题为“Monkeypox virus: dangerous strain gains ability to spread through sex, new data suggest”的文章，新数据表明，猴痘病毒的一个毒性很强的菌株已获得通过性接触传播的能力。这引起了研究人员的警觉，他们担心 2022 年全球猴痘疫情的重演。

美国国立卫生研究院(NIH)称，刚果民主共和国(DRC)有患者感染了一种令人担忧的 MPXV 分型——I 型分支 (Clade I)，这种病毒类型已在非洲广泛传播。Clade I 在 DRC 及其他非洲国家的传播促使 WHO 在 8 月 14 日宣布其为国

际关注的突发公共卫生事件——这是 WHO 的最高级别警报。非洲疾病预防控制中心也因猴痘疫情而首次宣布公共卫生紧急状态。8 月 15 日，瑞典报告了首例感染 Clade I 中的 Ib 型毒株的病例。研究人员在 4 月份报告称，Ib 型毒株通过包括性接触在内的方式在人际间传播的能力增强。去年之前，Clade I 被认为主要通过家庭接触或接触感染的野生动物传播。

在 NIH 的国家过敏和传染病研究所和 DRC 基桑加萨的国家生物医学研究所启动的试验中，感染 Clade I 的患者被分别予以特考韦瑞或安慰剂。据 NIH 于 8 月 15 日公布的初步结果显示，与安慰剂相比，特考韦瑞并未缩短 mpox 症状的持续时间。但值得注意的是，无论受试者接受特考韦瑞还是安慰剂，他们的病死率均低于 DRC 报道的任何类型的 mpox 的总体病死率（分别为 1.7% 和 3.6%）。这可能是因为在试验期间接受了较高水平的护理，包括营养支持、适当的水化、对其他感染或疾病（如疟疾）的治疗以及心理社会支持等照护。

资料来源：<https://www.nature.com/articles/d41586-024-01167-5>



## 1.12 猴痘病毒正不断发生人际传播，需要国际社会共同应对

2024年8月18日，*The Lancet* 最新社论指出，此次宣布猴痘成为“国际关注的突发公共卫生事件”，旨在促进国际社会协力采取应对措施，给予政治关注、采取行动并提供资金支持，以帮助阻止疾病传播并结束疫情。

公共卫生专家和病毒学家警告称，目前我们对猴痘的流行病学特征仍然知之甚少。在扩大疫苗生产、改进诊断工具或投资疫苗及抗病毒药物临床试验方面，几乎没有开展任何实际措施。自上次猴痘“国际关注的突发公共卫生事件”结束以来，国际社会对猴痘的忽视显得愈发严重。目前可用的诊断方法少之又少，猴痘疫苗的供应也是有限的。欧盟委员会和美国已承诺捐赠疫苗，但现在看来，少数几个高收入国家已经垄断了疫苗，损害了最需要疫苗的国家的利益。与 COVID-19 一样，我们正面临着另一场不公平的疫苗争夺战，而人们的健康将因全球未能达成一项具有约束力的、公平的大流行协议而遭受损害。

猴痘感染人数的增加和性质的改变，不仅仅是这些出现病例的国家或者非洲所面临的问题。它们是对人类健康的全球性威胁，需要世界各地领导人的共同关注与协调应对。这就是此次“国际关注的突发公共卫生事件”所要传达的信息。

现在，国际社会必须承担起相应的责任，同心协力，共同应对。

资料来源：

[https://www.thelancet.com/journals/lancet/article/PIIS0140-6736\(24\)01708-2/fulltext](https://www.thelancet.com/journals/lancet/article/PIIS0140-6736(24)01708-2/fulltext)



### 1.13 夏季新冠病毒感染率激增，不排除卷土重来可能性

2024年8月6日，联合国新闻报道，WHO称新冠病毒感染正在全球范围内激增，而且这种情况不太可能很快得到改善。WHO还担心，更严重的病毒变种可能很快会出现。基于WHO遍布84个国家的哨点监测系统数据显示，新冠病毒检测呈阳性的百分比在过去几周里一直在上升。总体而言，检测呈阳性的比例超过了10%。这一比例在不同地区的波动有所不同，如欧洲的阳性率超过20%。美洲、欧洲和西太平洋地区均出现新的感染潮。随着病毒的不断演变和传播，出现更严重病毒株的风险越来越大，这种病毒有可能躲过检测系统，并对医疗干预措施没有反应。

资料来源：<https://news.un.org/en/story/2024/08/1152866>



### 1.14 常规实验室检测无法有效诊断长新冠

2024年8月12日，美国国立卫生研究院（NIH）支持的一项研究发现，常规实验室检测可能无法有效诊断长新冠。这项研究是NIH研究COVID以促进恢复（RECOVER）倡议的一部分，强调了识别和诊断新疾病的挑战。研究指出，目前缺乏能够快速准确诊断长新冠的生物标志物，而这对于确保患者能够及时获得适当治疗至关重要。

长新冠是指在感染SARS-CoV-2后持续数月或更长时间的一系列症状和健康状况。研究涉及超过10000名成年人，发现先前感染SARS-CoV-2的个体在生物标志物上与未感染者差异不大。尽管研究发现先前感染与HbA1c（血糖水平指标）的轻微增加有关，但这种增加在排除了有糖尿病史的个体后消失。研究还观察到先前感染的参与者中，肾功能指标uACR（尿白蛋白/肌酐比率）略有升高，但这种情况仅在少数人中出现，可能与最初感染的严重程度有关。未来研究将利用RECOVER生物库中的样本，开发新的实验室测试，以

更好地理解长新冠的病理生理学。

资料来源：

<https://www.nih.gov/news-events/news-releases/routine-lab-tests-are-not-reliable-way-diagnose-long-covid>

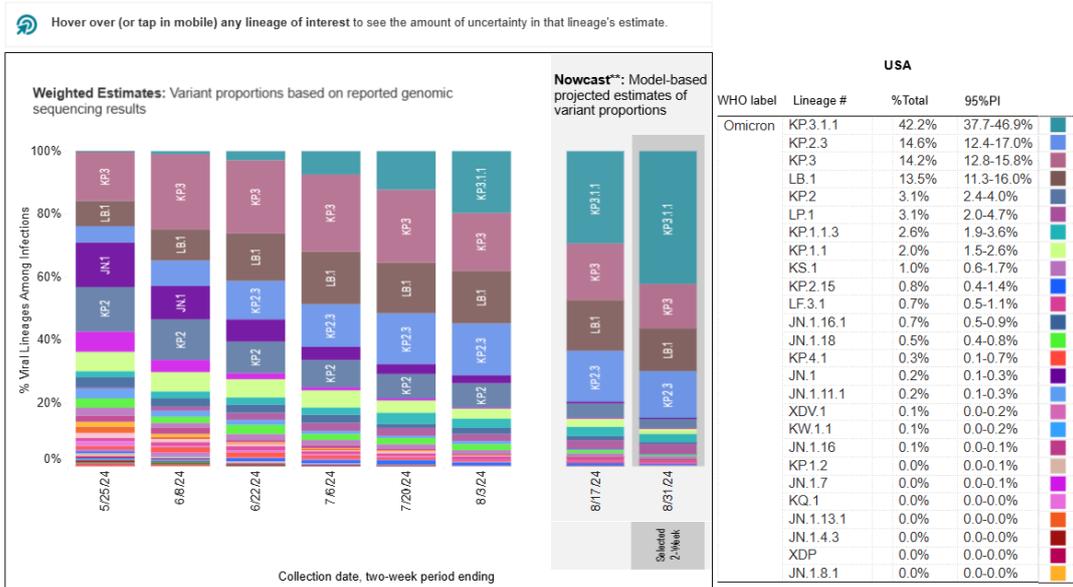


### 1.15 美国 CDC 数据显示新冠毒株 KP.3.1.1 成为新毒王

2024 年 8 月 31 日，美国 CDC 更新的数据显示，新一代新冠毒株 KP.3.1.1 的占比达 42.2%，成为最新的毒王；同时，KP.2.3 占比为 14.6%，KP.3 占比降低到了 14.2%，LB.1 占比 13.5%。在东亚备受关注的 XDV.1 占比仅 0.1%。从进化的角度深入探究，KP.2 和 KP.3 皆为 JN.1 的后代，而 JN.1 又源于 BA.2.82，它们共同属于 Omicron 毒株的后代家族。然而，当从抗原性方面进行分析时，却发现 KP.3.1.1 与 Omicron 的距离，已经远远超过了 Omicron 与原始毒株之间的距离。这一重大发现解释了一个令人困惑的现象，那就是为什么现有的疫苗以及既往的感染经历已无法再有效地预防新冠感染，但同时感染后症状又会比疫情初期轻很多。

Weighted and Nowcast Estimates in United States for 2-Week Periods in 5/12/2024 – 8/31/2024

Nowcast Estimates in United States for 8/18/2024 – 8/31/2024



资料来源:

<https://covid.cdc.gov/covid-data-tracker/#variant-proportions>



### 1.16 美国 CDC 公布 2023 年新冠在美死因排名降至第十位

2024 年 8 月 8 日, 美国 CDC 发布美国 2023 年死亡率临时数据。国家生命统计系统针对某一年的最终年度死亡数据通常在日历年结束后 11 个月发布。临时数据则基于初步死亡证明数据, 在最终数据发布之前提供对死亡人数的早期估计。2023 年, 美国临时统计的死亡总数为 3090582 人。经年龄调整后的每 10 万人口的死亡率中, 男性为 884.2, 女性为 632.8; 整体死亡率为 750.4, 比 2022 年(798.8)下降了 6.1%。

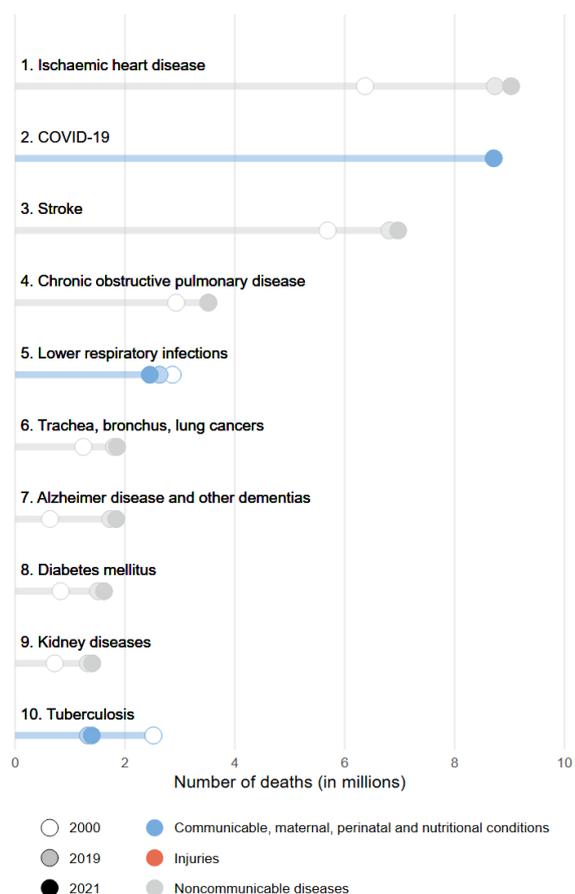
所有年龄组的整体死亡率均有所下降。主要死因是心脏病、癌症和意外伤害。新冠肺炎导致的死亡人数（76446 人）比 2022 年（245614 人）减少了 68.9%，从第四位降至第十位。临时死亡估计数据为死亡率趋势的变化提供了早期信号，及时且可操作的数据可以指导针对死亡率较高人群的公共卫生政策和干预措施。

资料来源：<https://www.cdc.gov/mmwr/volumes/73/wr/mm7331a1.htm>



### 1.17 WHO 公布 2021 年全球十大死因

2024 年 8 月 7 日，WHO 宣布了 2021 年全球人口的十大死亡原因，这些死因共导致 3900 万人死亡，占全球 6800 万死亡总数的 57%。数据显示，缺血性心脏病以 910 万死亡人数成为全球第一大杀手，占总死亡人数的 13%。紧随其后的是新冠肺炎，这一新出现的死因在 2021 年直接导致了 880 万人死亡。死亡原因可分为三类：传染病（传染病和寄生虫病以及孕产妇、围产期和营养状况）、非传染性（慢性）和伤害。从全球层面看，2021 年十大死亡原因中有七种是非传染性疾病，占有所有死亡人数的 38%，占前十大死因的 68%。



资料来源：

<https://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/the-top-10-causes-of-death>



### 1.18 WHO 更新可能引发下一次大流行的病原体名单

2024 年 7 月 30 日，WHO 更新了最危险病原体列表，可能引发大流行的病原体增至 30 多种，新增了甲型流感病毒、

登革热病毒和猴痘病毒。超过 200 名科学家对 1652 种病原体进行评估，以决定将哪些病原体列入名单。基于此背景，Smriti Mallapaty 在 *Nature News* 发表题为“The pathogens that could spark the next pandemic”的文章，对 WHO 的更新展开讨论。斯里兰卡的免疫学家 Neelika Malavige 称赞该更新列表全面。WHO 基于病原体的传播性、致病性和治疗可获取性进行选择优先病原体，定期更新列表以适应气候变化和全球化等因素的变化至关重要。这一更新旨在指导全球研究力量，集中资源和努力，以开发针对这些病原体的有效治疗方法、疫苗和诊断工具。

资料来源：

[1] <https://www.who.int/publications/m/item/pathogens-prioritization-a-scientific-framework-for-epidemic-and-pandemic-research-preparedness>

[2] <https://www.nature.com/articles/d41586-024-02513-3>



### 1.19 WHO 警告：高毒力超级细菌正在全球蔓延

2024 年 7 月 31 日，WHO 发布报告称，一种能引起严重感染的耐药细菌正在全球蔓延，现在至少有 16 个国家和地

区报告了该地区存在这种细菌，包括美国、中国、英国、加拿大、日本、印度和伊朗等。这种超级细菌被称为“高毒力肺炎克雷伯菌”（hvKp），是一种耐药细菌，会引起肺炎、脑膜炎、泌尿道疾病和其他疾病，其高毒力菌株即使在免疫系统健康的人中也能快速引起的致命感染。尤为严重的是，在 12 个国家中还检测到了 ST23 菌株的踪迹，这种菌株具备了对包括碳青霉烯类在内的所有  $\beta$ -内酰胺类抗生素的强耐药性，使得治疗选择极为有限。WHO 强调，鉴于当前对这类细菌的监测体系尚存局限，全球范围内的实际感染情况很可能被低估。为此，WHO 呼吁各国加强合作，提升对高毒力肺炎克雷伯菌的识别与检测能力，以更全面地掌握疫情动态，并制定相应的防控策略。同时，加强抗生素的合理使用与管理，减缓耐药性的发展，也是当前刻不容缓的任务。

资料来源：

<https://www.who.int/emergencies/disease-outbreak-news/item/2024-DON527>



## 1.20 WHO 概述 40 个微生物耐药研究重点

2024 年 8 月 12 日，WHO 团队在 *The Lancet Microbe* 发表题为“WHO global research priorities for antimicrobial resistance in human health”的综述文章，首次全面介绍了以耐药细菌和真菌引起的感染为重点的 40 个微生物耐药研究重点。这 40 个优先研究课题包括 7 个以耐药结核病为重点的优先课题和 33 个以耐药细菌和真菌感染为重点的优先课题。细菌和真菌感染优先研究课题分为预防(4 个)、诊断(6 个)、治疗和护理(11 个)以及总体主题，包括 AMR 流行病学、负担和驱动因素、认识和教育以及政策和法规(12 个)。此外，40 个研究重点共涉及 5 个主题和 11 个领域，并附有研究重点评分。

资料来源：

[https://www.thelancet.com/journals/lanmic/article/PIIS2666-5247\(24\)00134-4/fulltext](https://www.thelancet.com/journals/lanmic/article/PIIS2666-5247(24)00134-4/fulltext)



## 1.21 美国 FDA 批准了更新版新冠疫苗（2024-2025 年配方）

2024 年 8 月 30 日，美国 FDA 修订了 Novavax COVID-19 佐剂疫苗的紧急使用授权（EUA），将 2024-2025 年配方纳入其中，这是一款以 JN.1 为抗原的蛋白疫苗。与此同时，

Novavax COVID-19 疫苗佐剂（2023-2024 年配方）不再获准在美国使用。Novavax COVID-19 佐剂疫苗（2024-2025 年配方）获准用于 12 岁及以上的人群，包括从未接种过任何 COVID-19 疫苗的个体、仅接种过一剂任何 Novavax COVID-19 疫苗的个体、接种过其他制造商的 COVID-19 疫苗先前配方或接种过两剂或两剂以上 Novavax COVID-19 疫苗先前配方的个体、免疫功能低下的个体。

资料来源：

<https://www.fda.gov/vaccines-blood-biologics/coronavirus-covid-19-cber-regulated-biologics/novavax-covid-19-vaccine-adjuvanted>



## 1.22 IDSA 2024 年抗菌药物耐药性革兰氏阴性菌感染治疗指南发布

随着抗微生物药物耐药性（AMR）问题的日益严峻，治疗耐药菌感染已成为全球公共卫生领域的一大挑战。2024 年 8 月 7 日，美国感染病学会（IDSA）发布了《IDSA 2024 年抗菌药物耐药性革兰氏阴性菌感染治疗指南》，为临床医生提供了宝贵的治疗参考。该指南主要针对产超广谱  $\beta$ -内酰胺酶肠杆菌目细菌（ESBL-E）、产 AmpC  $\beta$ -内酰胺酶肠杆菌目细菌

(AmpC-E)、碳青霉烯耐药肠杆菌目细菌 (CRE)、难治性耐药铜绿假单胞菌 (DTR-PA)、碳青霉烯耐药鲍曼不动杆菌 (CRAB) 和嗜麦芽窄食单胞菌所引发的感染, 给出了具体而全面的治疗建议。该指南为临床医生提供了重要的参考依据, 帮助他们更好地应对抗菌药物耐药性革兰阴性菌感染, 确保患者能够获得最佳的治疗效果。

资料来源: <https://doi.org/10.1093/cid/ciae403>



### 1.23 西尼罗病毒在以色列、美国等地引发疫情, 尚无特效药

2024年8月23日, 据央视新闻客户端消息, 西尼罗病毒近日在以色列、美国、西班牙等国家引发疫情, 其中以色列情况相对严重, 至少62人因感染该病毒死亡。西尼罗病毒通常通过蚊虫叮咬传播, 感染这一病毒后会出现头痛、高烧、昏睡、抽搐等症状, 严重时会导致人死亡。感染者中80%不会出现症状, 但老人、免疫力低下者等人群会出现身体乏力、头疼等类似感冒的症状, 不到1%的感染者会出现神经系统并发症。多数感染者短期内会自行痊愈, 也有人感染病毒后数月仍有相关症状。目前, 尚无特效药或疫苗可用来有效防治这一病毒, 应对该病毒的方法包括用杀虫剂消灭蚊虫; 清

理容易滋生蚊虫的污水；防止蚊虫进入室内。

资料来源：[https://mp.weixin.qq.com/s/120SsIxnWWuG\\_jTStOeY1Q](https://mp.weixin.qq.com/s/120SsIxnWWuG_jTStOeY1Q)



### 1.24 国家卫生健康委发布《2023 年我国卫生健康事业发展统计公报》

2024 年 8 月 9 日，国家卫生健康委发布《2023 年我国卫生健康事业发展统计公报》。根据《公报》，我国人均预期寿命达到 78.6 岁，孕产妇死亡率下降到 15.1/10 万，婴儿死亡率下降到 4.5‰，均为历史最好水平。统计数据表明，全国卫生健康系统坚决贯彻习近平总书记重要指示批示精神，认真落实党中央、国务院决策部署，深入推进健康中国建设，人民群众健康水平得到持续提升，卫生健康事业高质量发展取得新进步。同时《公报》还显示，我国卫生资源总量持续稳步增长；医疗服务提供量和效率同步提升；次均医疗费用控制略有成效。

资料来源：

[https://www.gov.cn/lianbo/bumen/202408/content\\_6971241.htm](https://www.gov.cn/lianbo/bumen/202408/content_6971241.htm)



### 1.25 中央宣传部、国家卫生健康委发布 2024 年“最美医生”

2024 年 8 月 19 日，为深入学习贯彻习近平总书记关于卫生健康工作的重要论述，大力营造尊医重卫的良好社会氛围，广泛凝聚建设健康中国的力量，更好保障人民健康，在“中国医师节”到来之际，中央宣传部、国家卫生健康委向全社会公开发布了 2024 年“最美医生”。朱兰、姜楠、陈静、翁心华、余家军、林丽珠、邓桂芳、李伯藩、侯新琳、毛里夏里甫·哈帕 10 名个人和活跃在全国各地的老年护理团队光荣入选。广大医疗卫生工作者纷纷表示，要以“最美医生”为榜样，立足岗位、钻研医术、弘扬医德，积极投身健康中国建设，大力普及科学健康知识，倡导文明健康生活方式，提升全民健康素养，为群众提供全方位全周期健康服务，不断增强人民幸福感。

资料来源：

[https://www.gov.cn/yaowen/liebiao/202408/content\\_6969138.htm](https://www.gov.cn/yaowen/liebiao/202408/content_6969138.htm)



### 1.26 “最美医生”翁心华教授：感染界的“福尔摩斯”

2024 年 8 月 19 日，复旦大学附属华山医院感染科终身

教授翁心华获评 2024 “最美医生”。从事感染领域诊治半个多世纪，我国感染病学泰斗、著名临床医学专家翁心华教授被称为感染界的“福尔摩斯”。他有一双敏锐的眼睛，能看到病人不为人注意的细小异常，用扎实的临床技能捕捉仪器未能探到的体征，用渊博的知识迅速在大脑中检索出各种可能，用严密的逻辑推理出最终的诊断结论，许多疑难病患者因他“一锤定音”结束辗转，重获新生。

资料来源：<https://mp.weixin.qq.com/s/PdwdgGRLIeQFp1Ws6Tmqgg>



### 1.27 复旦大学附属华山医院传染科专业纳入首批上海市优化创新药临床试验审评审批试点范围

2024 年 8 月 15 日，上海市药监局发布上海市首批试点机构公告，复旦大学附属华山医院符合审核评估的相关标准，获批入选为“第一批优化创新药临床试验审评审批试点药物临床试验机构”，华山医院感染科/国家传染病医学中心将承接试点项目的肝炎及传染科其他相关专业。此次试点工作将为期一年，共有 14 家药物临床试验机构（37 个专业）确定为上海市第一批优化创新药临床试验审评试点药物临床试验机构。华山医院将充分发挥相关优势学科的专业能力，推

动临床试验的高效率 and 高质量发展，在创新药临床试验领域发挥重要作用，为患者带来更早的治疗选择和康复希望。

资料来源：<https://mp.weixin.qq.com/s/xxcmvoLULUnVfa86rcbjRg>



## 2 文献速递

### 2.1 美国学者综述长新冠带来的全球影响、经济负担及其未来应对策略

2024年8月9日，美国华盛顿大学 Ziyad Al-Aly 团队在 *Nature Medicine* 发表题为“Long COVID science, research and policy”的综述文章，探讨了长新冠的科学基础、研究进展和政策需求。长新冠是指 SARS-CoV-2 感染后出现的一系列后急性期和长期健康影响，这些影响可能波及所有器官系统，甚至导致个体严重残疾。文章指出，全球约有 4 亿人受到长新冠的影响，给全球经济带来的年度损失高达 1 万亿美元，约等于全球经济的 1%。

研究团队从多个角度分析了长新冠的影响机制，包括病毒持续存在、免疫失调、线粒体功能障碍、补体系统失调、内皮炎症和微生物组失衡等。这些机制可能相互作用，共同导致长新冠的复杂症状表现。此外，他们还讨论了长新冠的流行病学特点，如 Omicron 变种相比 Delta 变种与长新冠的关联风险较低，疫苗接种和抗病毒治疗可能降低长新冠风险，而再感染则是长新冠的一个风险因素。

在个体和社会层面，长新冠对患者的日常生活和工作能

力造成了巨大影响，导致社会隔离和病耻感。它还给卫生系统带来了压力，因为患者需要持续的医疗护理和多专科会诊。经济层面上，长新冠导致的劳动力损失、就业参与度下降和生产力下降对国家经济和全球经济都构成了重大负担。

研究人员强调，应对长新冠的挑战需要全球性的科研和政策响应策略。这包括对疾病机制的深入研究、改进诊断工具、开展流行病学研究、设计和实施临床治疗试验、优化医疗护理模式以及评估经济和社会影响。此外，他们还提出了研究路线图和政策路线图，以指导未来的研究和应对策略，确保能够更有效地应对长新冠带来的挑战，并推动实现可持续发展目标。

综上所述，长新冠是一个全球性的健康问题，它不仅影响个体的健康和生活质量，还对社会经济和全球发展目标产生深远影响。因此，需要国际社会、政府、科研机构和卫生组织共同努力，采取协调一致的行动来解决这一问题。

资料来源：<https://www.nature.com/articles/s41591-024-03173-6>



## 2.2 Nature 研究解析冠状病毒 DMV 孔复合物结构

2024 年 8 月 14 日，香港大学李嘉诚医学院倪涛/袁硕峰团队在 *Nature* 发表题为“Molecular architecture of coronavirus double-membrane vesicle pore complex”的研究论文。该研究团队利用分离纯化的 SARS-CoV-2 DMV，通过 Cryo-ET 技术和断层扫描平均法，首次解析了 4.2 Å 分辨率的 DMV 孔复合物结构，初步揭示了病毒利用 DMV 孔复合物进行 RNA 转运的分子机制，为开发针对冠状病毒 DMV 孔复合物形成和 RNA 转运的抗病毒药物提供了重要的指导信息。

研究团队在体外利用 HEK293F 表达系统，经过一系列样品制备条件的摸索，成功表达并纯化分离得到包含非结构蛋白 nsp3 和 nsp4 的双层膜囊泡 DMV。通过应用 serialEM PACE-tomo 脚本采集了大量的冷冻电子断层扫描数据，通过子断层平均方法，最终成功解析了 DMV nsp3-4 孔复合体的三维结构。该结构显示，除了 nsp4 的 C 端结构域呈现 3 倍对称性，完整的孔复合物呈 6 倍对称性并由 12 个 nsp3 和 12 个 nsp4 构成，体现出 DMV 孔复合物独特的化学计量比和拓扑结构。

对 DMV 孔复合体的结构细节进行分析发现，nsp3 和 nsp4 的跨膜域相互交错，在双膜连接处促发膜局部出现高曲

率进而诱导孔的产生。nsp3 定位于 DMV 外膜（胞质侧），nsp4 则位于双层膜交界处和内膜。两种非结构蛋白 nsp3 和 nsp4 的跨膜区以及双层膜夹层内侧的 ecto 结构域构成整个孔复合体的结构基础。进一步的结构分析显示，一系列疏水和亲水的氨基酸残基构成 nsp3 和 nsp4 ecto 结构域的相互作用界面。例如，D1478、Y1483、L1486 和 Q1490 的突变可以破坏 nsp3 与 nsp4 的相互作用进而影响 DMV 的形成。

更重要的是，研究发现，DMV 孔复合体的中心具有含三个收缩位点的带正电荷通道，可以介导 RNA 和代谢产物的跨膜运输。在孔道中对称分布的精氨酸残基在不同的  $\beta$  冠状病毒中高度保守，对于病毒的复制至关重要。这个孔道直径大约 1.7 纳米，足够介导单链 RNA 穿过。

综上，这项工作利用分离的 SARS-CoV-2 DMV 为在近原子分辨率层面研究病毒复制机制提供了宝贵的体外系统，DMV 孔复合体结构的解析为人们理解冠状病毒的复制提供新视角，也为剖析由 DMV 孔复合体和 RNA 复制/转录机器组成的完整复制/转录复合体的结构和功能奠定重要基础。

资料来源：<https://www.nature.com/articles/s41586-024-07817-y>



### 2.3 Nature 研究发现纤维蛋白驱动新冠血栓性炎症和神经并发症

2024年8月28日,加利福尼亚大学旧金山分校 Katerina Akassoglou 团队联合 Gladstone 病毒学研究所 Warner C. Greene 团队在 *Nature* 发表题为“Fibrin drives thromboinflammation and neuropathology in COVID-19”的研究论文,揭示了纤维蛋白、SARS-CoV-2 刺突蛋白和支持新冠肺炎病理的炎症过程之间的复杂关系。该研究强调了纤维蛋白在疾病中与病毒刺突蛋白的直接相互作用、调节免疫反应和导致神经并发症的多重作用。

研究团队发现纤维蛋白与 SARS-CoV-2 刺突蛋白的结合,对病毒进入宿主细胞至关重要。这种相互作用不仅促进了血栓的形成,还改变了它们的结构和功能,导致促炎血栓的发展,加剧了全身血栓性炎症。该研究表明,纤维蛋白通过其炎症结构域对 SARS-CoV-2 感染后肺部观察到的氧化应激和巨噬细胞活化至关重要。此外,纤维蛋白抑制自然杀伤细胞,对病毒清除和免疫防御至关重要。该研究进一步探讨了纤维蛋白对神经炎症和神经元损失的影响,揭示了即使在没有活动性感染的情况下,纤维蛋白也会促进这些病理变化。这表明纤维蛋白的影响超出了直接感染的范围,可能导致长期新

新冠肺炎患者出现长期神经后遗症。该研究还确定了靶向炎性纤维蛋白结构域以提供对小胶质细胞活化和神经元损伤以及肺部血栓性炎症的保护的单克隆抗体的潜力。

对非感染性纤维蛋白功能的研究强调了纤维蛋白在刺突蛋白存在下介导炎症和氧化应激反应的重要性，即使在没有主动病毒复制的情况下也是如此。这一发现表明纤维蛋白的有害作用可能会持续到感染的急性期之后，可能会导致一些新冠肺炎幸存者出现慢性症状。最后，该研究评估了纤维蛋白靶向抗体 5B8 在 SARS-CoV-2 感染中的治疗潜力。抗体显示可减轻纤维蛋白的病理影响，在新冠肺炎动物模型中提供对肺部病理、神经炎症和神经变性的保护。

总之，该研究全面概述了纤维蛋白在新冠肺炎发病机制中的作用，强调了其与病毒刺突蛋白的直接相互作用、驱动炎症和抑制 NK 细胞的能力、独立于感染的功能，以及纤维蛋白靶向免疫疗法的潜力。

资料来源：<https://doi.org/10.1038/s41586-024-07873-4>



## 2.4 Nature 研究探索儿童多系统炎症综合征与新冠病毒感染的关联机制

2024年8月7日,加利福尼亚大学旧金山分校 Joseph L. DeRisi/Mark S. Anderson 团队在 *Nature* 发表题为“Molecular mimicry in multisystem inflammatory syndrome in children”的研究论文,探究儿童多系统炎症综合征(MIS-C)与 SARS-CoV-2 感染关联的病理机制。

研究团队纳入的 MIS-C 患者(n=199)和对照(n=45)例数均显著多于已有类似研究,选用的抗原库包含人全蛋白组和 SARS-CoV-2 全蛋白组。通过分析 PhIP-seq 得到的差异肽结果,初步得到的特征肽有 107 种,通过 ROC 分析迭代得到的 AUC=0.94,逻辑回归的结果显示来自 ETS 抑制因子类似物(ERFL)、分类素 8(SNX8)和 KDEL 内质网蛋白保留受体 1(KDELR1)编码序列的肽贡献最大。

通过 PhIP-seq 技术,研究团队发现了机体内名为 SNX8 蛋白的一个表位与自身抗体发生了显著的靶向反应,由于新冠病毒核衣壳蛋白与 SNX8 蛋白的免疫原性区域具有显著的序列相似性,诱发机体产生了大量有交叉反应活性的效应 T 细胞,证明了 MIS-C 患者对 SARS-CoV-2 核衣壳蛋白产生了特征性自身免疫反应,这与自体蛋白 SNX8 的交叉反应相关,

从而解释了病毒感染与炎症综合征之间的机制联系。

这项工作基于 PhIP-seq 建立全景观的自身抗体谱和 SARS-CoV-2 抗体反应谱，并通过统计学分析和表位分析鉴定到一组交叉识别的模拟表位，发现了新冠病毒感染引发的 MIS-C 的机制，也为后续治疗提供了重要依据。微生物感染引发自身免疫是普遍且重要的疾病诱因，鉴定模拟表位是重要的科学问题。PhIP-seq 技术可全面建立全景观抗体反应谱，并可进行表位相似性分析，因此在鉴定模拟表位中具有独特的技术优势。

资料来源：<https://www.nature.com/articles/s41586-024-07722-4>



## 2.5 美国学者揭示儿童和青少年长新冠的特征

2024 年 8 月 21 日，纽约大学格罗斯曼医学院 Rachel S. Gross 团队在 *JAMA* 发表题为“Characterizing long COVID in children and adolescents”的研究论文，旨在确定儿童（6 至 17 岁）在 SARS-CoV-2 感染后经历的最常见的长期症状，以及在不同年龄阶段（学龄儿童 6-11 岁与青少年 12-17 岁）这些症状表现的差异。

The RECOVER Pediatric Observational Cohort Study (RECOVER-Pediatrics) 是一项回顾性和前瞻性纵向研究，涉及阿美利卡 60 个地点的 4 个队列，从 22 年 3 月到 23 年 12 月总共募集 5367 名 6 至 17 岁疑似患有长新冠的儿童和青少年，根据核酸检测和 N 蛋白血清学检测划分感染和未感染组。共有 898 名学龄儿童（751 名有感染史，147 名未感染；平均年龄 8.6 岁；49% 为女性；11% 为黑人或非裔美国人，34% 为西班牙裔、拉丁裔或西班牙裔，60% 为白人），4469 名青少年（3109 名有感染史，1360 名未感染；平均年龄 14.8 岁；48% 为女性；13% 为黑人或非裔美国人，21% 为西班牙裔、拉丁裔或西班牙人，73% 为白人）。学龄儿童从首次感染到症状调查的中位时间为 506 天，青少年为 556 天。在根据性别、种族和民族进行调整的模型中，与无感染史的儿童和青少年相比，有 SARS-CoV-2 感染史的儿童和青少年中有 14 种症状更常见，另外仅在学龄儿童中存在的症状有 4 种，仅在青少年中存在的症状有 3 种。这些症状几乎影响了所有的器官系统。确定与感染史最相关的症状组合，形成每个年龄组的 SARS-CoV-2 感染急性后遗症 (PASC) 研究指数；这些研究指数与较差的整体健康状况和生活质量相关。此外，通过聚类分析，研究团队在学龄儿童中发现了 4 种 PASC 症状表型，在青少年中发现了 3 种症状表型。

在学龄儿童中，确定了 4 个症状群。集群 1 中许多症状的发生率和症状负担较高。集群 2 的特点是头痛发生率（95%）、身体/肌肉/关节疼痛（60%）、白天疲劳/困倦或精力不足（52%）。集群 3 的特点是较高的睡眠障碍率（64%）和记忆/注意力障碍（62%）。集群 4 的主要特征是胃痛（100%）和恶心/呕吐（61%）。

在青少年中，确定了 3 个症状群。集群 1 中许多症状的发生率较高。集群 2 的特点是白天疲劳/困倦或精力不足（89%）和身体/肌肉/关节疼痛（87%）均高发生率。集群 3 的特征是嗅觉或味觉发生变化/丧失（100%），所有其他症状的发生率相对较低。在学龄儿童和青少年中症状最多的集群 1 受影响的系统平均数量最高，并与较差的总体健康和生活质量相关。

在这项大规模的研究中，数据结果表明儿童 PASC 的症状因年龄组而异。本研究开发的指标将帮助研究人员识别易患 PASC 的儿童和青少年。虽然这些指标还需要进一步的研究和验证，但本研究促进了临床有效诊断工具的产生和发展。

资料来源：<https://doi.org/10.1001/jama.2024.12747>



## 2.6 中国学者发现 4-6 孕周新冠感染与胎儿内脏反位发生正相关

2024 年 8 月 1 日，同济大学生命科学技术学院边杉/高绍荣团队联合上海交通大学 Bio-X 研究院贺光团队、上海交通大学附属国际和平妇幼保健院叶宝英团队以及湖南省妇幼保健院国家卫健委出生缺陷研究与预防重点实验室毛脩团队在 *Med* 发表题为“Association between situs inversus and maternal SARS-CoV-2 infection at gestational age 4–6 weeks”的研究论文。通过分析各种孕期风险因素和不同感染孕周，发现 4-6 孕周新冠感染与胎儿内脏反位发生正相关。

研究团队根据分娩日期，收集每个怀有内脏反位胎儿的孕妇的相关信息，包括 SARS-CoV-2 感染和其他潜在危险因素。然后，采用条件逻辑回归检验不同孕周胎儿内脏反位与 SARS-CoV-2 感染以及个体危险因素之间的可能关联。

该研究纳入了从 2023 年 1 月 1 日至 2023 年 10 月 31 日期间，在上海-湖南两地通过孕中期大排畸 B 超检验发现怀有内脏反位胎儿的孕妇 52 名。根据这些孕妇的预产期，以 1:4 的比例随机配对了预产期相近 ( $\pm 15$  天) 的对照。在病例组中，82.7% (43 名) 的预产期分布在 2023 年 8 月，92.3% (48 名) 曾在孕期经历过新冠病毒感染。在对照组中，83.2%

的孕妇曾在孕期经历过新冠病毒感染。通过条件性逻辑斯特回归，研究团队考察了各种孕期风险因素与胎儿内脏反位之间的相关性。结果显示，孕期新冠感染本身与胎儿内脏反位的发生不存在显著的相关关系。此外，未发现“孕期非新冠病毒的其他微生物感染”“不良孕产史”“孕前基础病”“孕期并发症”“孕期非生物因素环境暴露”这些风险因素与胎儿内脏反位存在相关性。然而，对妊娠不同阶段的 SARS-CoV-2 感染的分析显示，胎儿内脏反位风险的增加与 SARS-CoV-2 感染显著相关，特别是在妊娠 4-6 周时。

为了进一步研究胎儿内脏反位与妊娠期 SARS-CoV-2 感染时间的关联，研究团队采用了三种不同的条件逻辑回归模型，在调整各种协变量后，妊娠 4-6 周期间的 SARS-CoV-2 感染显示出与胎儿内脏反位的强烈相关性，校正优势比(aOR)为 6.54。与之相对，在其他妊娠期没有观察到母体 SARS-CoV-2 感染与胎儿内脏反位的显著相关性。

研究团队还发现，SARS-CoV-2 受体——ACE2 与脊索左右不对称发育的关键调控因子共同表达，这表明 SARS-CoV-2 感染可能会导致胚胎内脏侧化发育的直接失调。此外，SARS-CoV-2 诱导的母体炎症反应也可能会影响胎儿的正常发育，导致其他出生缺陷。

资料来源：[https://www.cell.com/med/abstract/S2666-6340\(24\)00291-5](https://www.cell.com/med/abstract/S2666-6340(24)00291-5)



## 2.7 意大利学者揭示新冠 JN.1 变种免疫逃逸的机制

2024 年 8 月 9 日，意大利托斯卡纳生命科学基金会 Emanuele Andreano 团队联合锡耶那大学 Rino Rappuoli 团队在 *Science Immunology* 发表题为“SARS-CoV-2 JN.1 variant evasion of IGHV3-53/3-66 B cell germlines”的研究论文，揭示了 JN.1 逃避策略背后的机制，以及对病毒持续进化和人类免疫反应的影响。

该研究结果强调了超杂交免疫（super hybrid immunity）在维持中和和 Fc 功能对抗 JN 方面的重要性。超杂交免疫是指在接受过多次疫苗接种并经历过突破性感染的个体中产生的免疫。这种类型的免疫的特征是存在 nAb，可以有效中和病毒并参与 Fc 介导的效应功能，如抗体依赖性细胞吞噬作用（ADCP）和抗体依赖性补体沉积（ADCD）。该研究表明，只有有多次接种疫苗和奥密克戎突破性感染史的人才能保留能够与 JN.1 刺突蛋白结合的 nAb，表明超杂交免疫在对

抗变异株方面起着至关重要的作用。

然而，该研究也强调了在针对 JN.1 的功能反应中，1/2 类中和抗体的缺失。1/2 类 nAb 通常是强效的中和剂，其中和 JN.1 的能力已显著降低。这种损失归因于 JN.1 刺突蛋白受体结合结构域 (RBD) 中的单位点亮氨酸-455 向丝氨酸突变，这破坏了与抗体保守的可变重链 (VH)Y33 的相互作用。这种突变有效地消除了 IGHV3-53/3-66 种系中 70% 以上的 nAbs，为 JN.1 在全球的快速传播提供了一种机制解释。

虽然损失了 1/2 类 nAb，但该研究观察到具有低中和效力但 Fc 功能强的 3 类抗体的弹性。尽管能够逃避 1/2 类 nAb，这些抗体结合在 ACE2 结合区之外，可能解释了 JN.1 没有引起严重疾病的现象。研究表明，3 类抗体提供的低水平中和和强大的 Fc 功能的结合可能有助于对严重新冠肺炎结果的总体保护。

该研究还考察了抗体反应和 SARS-CoV-2 的交织进化。研究人员展示了病毒如何适应主要的 IGHV3-53/3-66 nAb 施加的免疫压力，从而导致 JN.1 等逃逸变体的出现。病毒变异和逃避免疫反应的能力突显了宿主-病毒相互作用的动态性质。该研究对抗体反应的纵向分析为病毒的潜在未来轨迹和人类免疫系统的适应性提供了有价值的见解。

总之，此研究全面阐述了 JN.1 逃避 IGHV3-53/3-66 B 细

胞种系的分子机制。这些见解对于理解人类免疫系统与 SARS-CoV-2 之间正在进行的斗争以及指导未来的疫苗开发和公共卫生战略至关重要。

资料来源: <https://doi.org/10.1126/sciimmunol.adp9279>



## 2.8 美国学者揭示病毒大流行潜力的形成原因

2024年7月29日,耶鲁大学医学院 Craig B. Wilen/Akiko Iwasaki 团队在 *Nature Microbiology* 发表题为“SARS-CoV-2-related bat viruses evade human intrinsic immunity but lack efficient transmission capacity”的研究论文。他们发现两种已知的 SARS-CoV-2 近亲——一对蝙蝠冠状病毒,虽然在基因上与 COVID-19 病毒相似,但在人与人之间的传播能力较差。这些发现为某些病毒为何比其他病毒具有更强的“大流行潜力”以及研究人员如何在这些病毒广泛传播之前识别出这些病毒提供了线索。

研究人员构建了传染性分子克隆,并鉴定了已知的 SARS-CoV-2 最接近的亲属 BANAL-52 和 BANAL-236,以确定它们的致病性和传播潜力。BANAL-CoV 在细胞系和原

代人类支气管上皮细胞(HBEC)中的复制方式与 SARS-CoV-2 类似。然而, BANAL-CoV 的复制在原代人鼻粘膜上皮细胞(HNEC)中受到限制。BANAL-CoV 可以像 SARS-CoV-2 一样下调 MHC-I, 并且与 SARS-CoV-2 相比, 在体外和体内对干扰素(IFN)具有意外的抗性。

尽管 BANAL-CoV 具有增强的先天免疫逃避能力, 但在小鼠和仓鼠中复制效率较低, 致病性降低, 并且在仓鼠之间传播较差。尽管 BANAL-CoV 能够逃避先天免疫并下调 MHC-I, 但在啮齿动物模型中, 其致病机制和传播潜力降低。此外, BANAL-CoV 对现有直接作用抗病毒药物的敏感性以及对 SARS-CoV-2 诱发和疫苗诱导的抗体的敏感性表明, 现有的对策至少可以部分预防 BANAL-CoV 的出现。

总的来说, 研究表明, 尽管蝙蝠冠状病毒之间存在高度的遗传相似性, 但预测病毒的大流行潜力需要进行功能表征。蝙蝠冠状病毒在上呼吸道的复制受到限制, 凸显了在这种高风险的新兴病毒家族中, 传播潜力和先天免疫限制可以分离。

资料来源: <https://www.nature.com/articles/s41564-024-01765-z>



## 2.9 美国学者通过捕获新冠病毒刺突蛋白中间态，揭示广谱抗冠状病毒机制

2024年8月15日，耶鲁大学李文炜/Walther Mothes 团队联合东北大学 Paul C. Whitford 团队在 *Science* 发表题为“Structure and inhibition of SARS-CoV-2 spike refolding in membranes”的研究论文。在这项研究中，研究团队利用冷冻电镜断层成像技术 (cryo-ET) 捕捉到了新冠病毒刺突蛋白与细胞受体 ACE2 在膜间结合的结构，以及其底端蛋白 S2 的下游构象变化，揭示了 stem-helix 区域结合类中和抗体的抗病毒机制。

在融合前状态下 (prefusion)，刺突蛋白三聚体和 ACE2 受体二聚体相互交联，在膜间形成蛋白阵列，有助于病毒附着于宿主表面。刺突蛋白的三个单体可分别各结合 1 个 ACE2 受体二聚体，而受于结构构象的限制，绑定的二聚体 ACE2 蛋白无法同时结合来自于同一刺突蛋白三聚体的两个单体，但可以与来自相邻的刺突蛋白三聚体的单体结合，进而实现刺突蛋白的交联。这种交联机制在一定程度上增强了 spike-ACE2 结合的灵活性，为病毒在刺突蛋白上引入突变位点提供了适应性空间。

在热激活后，spike-ACE2 复合体会发生构象变化，在病

毒膜与宿主膜之间形成杆状结构。该杆状结构与之前发现的融合后状态（post-fusion）的刺突蛋白相似，但是其方向却完全相反——杆状结构从宿主膜延伸，而融合后状态的刺突蛋白则由病毒膜伸出。研究人员推测该杆状结构应该就是之前一直寻找的刺突蛋白的中间态（pre-hairpin intermediate），此时，底端蛋白 S2 已经将融合肽段插入宿主膜，形成螺旋杆状结构，S2 的底部区域则表现出高度可变性，无法通过局部断层平均技术获得稳定结构。通过局部断层分类，研究团队获得在病毒膜上具有不同倾斜角度的刺突蛋白中间态，这些倾斜角度与膜间距离呈高度负相关，支持了刺突蛋白通过自身折叠的构象变化拉近病毒膜与宿主膜，最终促使双膜融合的研究模型。

在之前的研究中，研究团队分离出了一类中和抗体可以结合刺突蛋白底部的 stem-helix 区域，由于该区域在冠状病毒间高度保守，这类抗体可对多种冠状病毒具有中和活性，为泛冠状病毒疫苗的设计提供了理论基础。然而，该类中和抗体的抗病毒机制尚未明了。在本研究中，研究团队证实了此类中和抗体能够结合到刺突蛋白底部的 stem-helix 区域，且在刺突蛋白发生构象变化后，仍能结合其中间态，但是病毒与宿主膜间距离不能进一步缩小，揭示其阻断了底端蛋白 S2 的自身折叠。

研究结果表明刺突蛋白的中间态结构表现出高度动态特性，尤其是 stem-helix 区域。因此，如何设计免疫原来刺激免疫系统产生针对这一保守区域的中和抗体，将成为开发泛冠状病毒疫苗的重要突破口。

资料来源：<https://doi.org/10.1126/science.adn5658>



## 2.10 中国学者揭示 m<sup>5</sup>C 表观转录组学修饰调控新冠病毒复制和子代病毒在个体间传播过程中毒力差异的关键作用

2024 年 8 月 7 日，武汉大学生命科学学院陈宇团队在 *Science Advances* 发表题为“Epitranscriptomic m<sup>5</sup>C methylation of SARS-CoV-2 RNA regulates viral replication and the virulence of progeny viruses in the new infection”的研究文章。该文章揭示了宿主的 m<sup>5</sup>C 甲基转移酶 NSUN2 通过介导新冠病毒 RNA 的 m<sup>5</sup>C 甲基化修饰水平来调控病毒复制，同时可将这种修饰遗传给子代病毒，在新的感染过程中影响子代病毒在细胞内的复制能力。

研究团队首先鉴定了宿主 m<sup>5</sup>C 甲基转移酶 NSUN2 特异

性介导的新冠病毒 RNA 上的 m<sup>5</sup>C 甲基化修饰丰度及位点分布。值得一提的是，在新冠病毒颗粒 RNA 中 m<sup>5</sup>C 甲基化修饰水平显著高于 m<sup>6</sup>A 修饰水平。NSUN2 特异性介导了包括 S、E、M、N、nsp14、nsp15 以及 nsp16 等多个区域上的 m<sup>5</sup>C 甲基化修饰，而这些区域 RNA 的 m<sup>5</sup>C 甲基化修饰显著促进了它们的降解速率，从而抑制新冠病毒在机体内的复制。在新冠病毒安全型复制子模型上部分 m<sup>5</sup>C 甲基化修饰位点突变后病毒复制增强。在多种不同的新冠病毒感染小鼠模型上，NSUN2 的缺失会显著增强病毒复制水平及致病力。

值得注意的是，研究团队发现在新冠病毒感染期间，细胞水平、小鼠水平以及新冠病人体内 NSUN2 的表达水平均显著降低，这说明 NSUN2 介导的 m<sup>5</sup>C 甲基化修饰作为一种宿主抵抗新冠病毒复制的策略，其表达水平会被新冠病毒感染所拮抗。他们接着收集了感染 SARS-CoV-2 Omicron BA.5.2 的 COVID-19 重症患者和轻症患者的支气管肺泡灌洗液，发现重症患者肺泡灌洗液中的 NSUN2 表达水平和 m<sup>5</sup>C 修饰水平显著下降。相应地，重症患者体内携带的新冠病毒颗粒和宿主 RNA 上的 m<sup>5</sup>C 修饰减少。研究团队又巧妙地通过使用新冠病毒感染小鼠模型实验模拟重症和轻症患者，发现 NSUN2 缺陷型小鼠（模拟重症患者）产生的子代活病毒在 K18-hACE2 小鼠模型的新一轮感染中比来自正常小鼠（模拟

轻症患者)的子代活病毒具有更强的复制能力和致病力。上述结果提示新冠重症患者其体内可能携带了较低  $m^5C$  修饰水平的新冠病毒,而这些重症患者排出的含有低  $m^5C$  修饰的新冠病毒毒力可能更强,进而导致其在人际传播过程中可能具有更强的复制能力和致病力。

该文章提出了一种新型宿主抗病毒策略,即宿主通过对病毒 RNA 添加表观遗传学修饰来抵抗新冠病毒复制,同时带有这样修饰的病毒也会在人际间传递,而修饰水平的高低决定了子代病毒在新的个体间传播过程中的毒力差异。该文章为深入理解表观遗传信息传递在冠状病毒复制及其在人际传播过程中的重要作用提供了全新视角。

资料来源: <https://doi.org/10.1016/j.cell.2024.06.016>



## 2.11 中国学者揭示猴痘病毒引物解旋酶 E5 的分子机制

2024年8月21日,武汉大学药学院董长江/张郑宇团队在 *Science Advances* 发表题为“Essential and multifunctional mpox virus E5 helicase-primase in double and single hexamer”的研究论文。研究团队解析了引物解旋酶 E5 的结构,首次

在痘病毒中报道了解旋酶的双六聚体形式，鉴定了与双链 DNA 结合的关键氨基酸 Arg<sup>249</sup>、Lys<sup>286</sup>、Lys<sup>315</sup> 和 Lys<sup>317</sup>。

研究团队通过解析 mpox 病毒 E5 蛋白的结构，获得了七种不同构象的双六聚体 (DH) 和六种单六聚体的高分辨率冷冻电子显微镜图像，揭示了解旋酶旋转机制以及引物酶耦合作用的细节。这些结构显示 DH 通过锌结合域的界面形成，而中心通道内的密度表明可能存在 dsDNA，这有助于识别与 dsDNA 结合的关键氨基酸残基。

研究中还发现，双六聚体内部的蛋白质界面存在相互作用的残基，并且在解旋酶域中观察到单链 DNA (ssDNA) 的密度。此外，DH 的电位图表明，通道具有高度正电荷，特别是在锌结合和领圈域区域。为了验证这些氨基酸对于 dsDNA 结合的重要性，研究者构建了单突变体 (Lys<sup>286</sup>Ala) 和四重突变体 (Arg<sup>249</sup>Ala/Lys<sup>286</sup>Ala/Lys<sup>315</sup>Ala/Lys<sup>317</sup>Ala)，并通过生物层干涉法 (BLI) 测试了它们与 dsDNA 的结合能力，结果显示，随着突变数量的增加，dsDNA 的亲合力显著下降。

研究团队进一步讨论了 E5 蛋白在没有 DNA 结合情况下的结构特征，发现其呈现出了不同的形态类别，包括无配体形式 (apo) 和 ssDNA 结合形式。研究还分析了不同状态下六聚体 E5 的结构变化，包括在 AMPPnP、ATP 和 ADP 等不同核苷酸结合条件下与 ssDNA 相互作用的六聚体结构。

这项工作不仅增进了对痘病毒 DNA 复制过程的理解，还为开发治疗包括天花病毒和 mpox 病毒在内的严重痘病毒感染的新技术提供了重要依据。

资料来源：<https://doi.org/10.1126/sciadv.adl1150>



## 2.12 国内外学者合作揭示 OLAH 酶是致命呼吸道病毒疾病的基础

2024 年 8 月 12 日，墨尔本大学 Katherine Kedzierska/Brendon Y. Chua 团队联合广州医科大学王忠芳团队及圣犹达儿童研究医院 Jeremy Chase Crawford 团队在 *Cell* 发表题为“High expression of oleoyl-ACP hydrolase underpins life-threatening respiratory viral diseases”的研究论文，发现一种名为油酰酰基载体蛋白（ACP）水解酶（OLA H）的酶在调节脂肪酸合成中起着关键作用，并且其表达水平与多种严重的呼吸道病毒疾病相关联，包括 H7N9 流感、COVID-19、RSV 感染以及儿童多系统炎症综合征（MIS-C）。此外，研究还强调了宿主因素，如遗传多态性、宿主脂质因素及其代谢在疾病

结果中的作用。

通过对住院的 H7N9 流感患者的血液样本进行转录组学分析，研究人员发现，与康复患者相比，死亡患者的 OLAH 表达水平在住院早期显著升高，并持续到患者死亡。这表明 OLAH 的高表达与 H7N9 流感的致命结果有强烈关联。此外，研究还发现，康复患者的 OLAH 表达水平在整个住院期间都保持较低。

研究人员进一步分析了健康成年人的组织和外周血单核细胞 (PBMCs) 中的 OLAH mRNA 水平，发现在肺部、脾脏、T 细胞、单核细胞和其他 PBMC 群体中 OLAH 水平较高。在流感病毒感染的肺部，CD14<sup>+</sup>单核细胞中 OLAH 表达占主导地位。此外，研究还发现，在住院治疗季节性流感的患者中，ICU 患者的 OLAH 表达水平升高，而健康个体中则没有这种升高。

通过 CRISPR-Cas9 技术敲除 *olah* 基因的小鼠，研究人员发现这些小鼠在多个组织和器官中的 *olah* mRNA 表达水平降低，特别是在睾丸、胎盘、大脑、肺和胸腺。此外，这些小鼠的肺部非造血 CD45<sup>-</sup>细胞相比造血 CD45<sup>+</sup>免疫细胞表达了更高水平的 *olah*。这表明，*olah* 基因的缺失影响了 OLAH 介导的脂肪生成过程。

研究人员通过向 *olah*<sup>-/-</sup>小鼠和野生型小鼠鼻腔内感染

不同剂量的流感病毒，发现缺乏 *olah* 的小鼠在感染后体重下降较少，生存率更高，且肺部病理变化较轻。这些结果表明，OLAHI 的表达对于流感疾病的严重程度具有重要影响。在 *olah*<sup>-/-</sup>小鼠中，研究人员观察到肺部的病毒诱导炎症和脂滴形成减少。这与减少的肺病毒滴度、组织损伤和炎症反应有关。这些发现表明，OLAHI 可能通过调节肺部的炎症和脂滴形成来影响流感疾病的严重程度。

尽管 *olah* 基因的缺失影响了流感疾病的严重程度，但研究发现它并不影响适应性免疫反应，尤其是在流感特异性 CD8<sup>+</sup> T 细胞的应答上。这表明 *olah* 对 T 细胞介导的免疫反应没有负面影响。巨噬细胞在推动 OLAHI 介导的疾病严重性中起重要作用。研究表明，巨噬细胞在 OLAHI 介导的疾病严重性中扮演了关键角色。在 *olah*<sup>-/-</sup>小鼠中，巨噬细胞的病毒感染和炎症反应减少，这表明巨噬细胞在 OLAHI 介导的疾病过程中起到了推动作用。

文章最后讨论了油酸如何通过影响巨噬细胞的病毒蛋白产生和炎症反应，加剧流感病毒感染后的疾病严重性。研究发现，抑制脂滴形成可降低巨噬细胞中的病毒感染，补充 OLAHI 的主要产物油酸的巨噬细胞在感染后病毒蛋白表达增加，炎症反应加剧。

总而言之，该研究总结了 OLAHI 的高表达如何通过影响

免疫反应和病毒复制来推动严重的呼吸道疾病。研究人员提出了 OLAH 可能作为预测疾病结果的生物标志物，并为开发新的治疗策略提供了潜在的靶点。

资料来源：<https://doi.org/10.1016/j.cell.2024.07.026>



### 2.13 美国学者设计 TIPs 单剂疗法策略，HIV 治疗领域取得革新性新突破

2024 年 8 月 9 日，美国加利福尼亚大学旧金山分校 Leor S. Weinberger 团队联合加利福尼亚大学圣迭戈分校 Hye-In Son 团队在 *Science* 发表题为“Engineered deletions of HIV replicate conditionally to reduce disease in nonhuman primates”的研究论文，通过工程化设计的“治疗性干扰颗粒”（therapeutic interfering particles, TIPs），实现了 HIV 在非人灵长类动物中的单剂长效治疗，为 HIV 治疗领域带来了前所未有的突破。

本研究旨在解决 HIV 治疗中的两个核心问题：一是如何实现单剂长效治疗，减少患者的用药负担；二是如何构建高

遗传屏障，防止病毒耐药性的产生。研究团队基于历史概念“缺陷干扰颗粒”（DIPs）的寄生特性，提出了 TIPs 的概念。TIPs 被设计为能够在特定条件下（如存在野生型 HIV 时）复制，并通过“窃取”野生型病毒的关键蛋白来抑制其复制。这一创新设计不仅解决了 DIPs 在常规培养条件下难以扩增的问题，还为 HIV 的单剂长效治疗提供了理论基础。

通过引入额外的删除和修复操作，研究团队成功地将 DIPs 工程化为  $R_0 > 1$  的 TIPs。这些 TIPs 能够在体内外持续条件性复制，并显著抑制 HIV 的复制和反弹。特别是在非人灵长类动物模型中，TIPs 的干预显著降低了病毒载量，延长了动物寿命，且未观察到病毒逃逸现象。

研究不仅局限于体外实验，还通过构建模拟 HIV 的 SIV TIPs，在恒河猴模型中进行了验证。通过单次静脉注射 TIPs，研究团队观察到了 TIPs 在体内的持久复制和高效抑制效果。同时，通过全基因组测序等手段，进一步确认了 TIPs 治疗的安全性和有效性。

综上，为了克服 DIPs 在常规培养条件下难以扩增的问题，研究团队开发了非稀释连续培养反应器。这一技术通过细胞分裂而非稀释来补充目标细胞，为 DIPs 的生成和扩增提供了有利条件。通过精确的基因编辑技术，研究团队对 DIPs 进行了多次优化，包括删除额外的阅读框、修复中央多

聚嘌呤区 (cPPT) 等, 以增强 TIPs 的复制效率和传播能力。研究采用了体外细胞实验、人源化小鼠模型以及非人灵长类动物模型等多平台验证体系, 全面评估了 TIPs 的治疗效果和安全性。这种多层次的验证策略为 TIPs 技术的临床应用提供了坚实的证据支持。

资料来源: <https://doi.org/10.1126/science.adn5866>



## 2.14 中国学者阐述长期抗乙肝病毒治疗停药后如何降低复发率的临床方案

2024 年 7 月 30 日, 复旦大学附属华山医院张继明/张文宏团队联合温州医科大学附属第一医院李庆兴团队及上海交通大学医学院附属瑞金医院张欣欣团队在 *Journal of Hepatology* 在线发表题为“PegIFN alpha-2a reduces relapse in HBeAg-negative patients after nucleo(s)tide analogue cessation: A randomized-controlled trial”的研究论文, 旨在探索核苷(酸)类似物 (NUC) 如何降低病毒学复发率以及获得更高的功能性治愈。

聚乙二醇化干扰素  $\alpha$ -2a (PegIFN- $\alpha$ -2a) 对 NUC 停止后病毒学复发的临床疗效虽然临床多有报道，但是一直缺乏高质量的临床研究。这项研究系统性探索了 PegIFN- $\alpha$ -2a 在 NUC 治疗结束后对病毒学复发的影响，以及其对 HBsAg 清除的潜在影响。

该研究表明 PegIFN  $\alpha$ -2a 可减少 HBeAg 阴性患者在核苷（酸）类似物停药后的复发问题。研究结果表明，在 HBeAg 阴性慢性乙型肝炎患者中，从 NUC 切换到 PegIFN- $\alpha$ -2a 治疗 48 周可显著降低病毒学复发率和达到更高的 HBsAg 丢失率，比单独停止 NUC 治疗更高。

据估计，全世界有 2.48 亿人慢性感染乙型肝炎病毒 (HBV)。目前，慢性乙型肝炎 (CHB) 的一线治疗包括核苷类似物 (NUC) 和干扰素 (IFN) 基于聚乙二醇化干扰素  $\alpha$  (PegIFN- $\alpha$ ) 的方法诱导长期免疫控制，治疗持续时间有限。NUC 干扰病毒学复制周期，有效而迅速地抑制 HBV 复制，但治疗时间不确定。在 HBsAg 阴转后可以停用 NUC。由于 NUC 治疗的 HBsAg 清除率极低，大多数患者需要长期用药，这导致耐药率增加，医疗费用增加，依从性降低等安全问题。因此，建议在选定的 HBeAg 阴性 CHB 患者中停用 NUC。

在最近的临床试验中，停止 NUC 治疗的选择性 HBeAg 阴性 CHB 患者仍然获得了持续的病毒学应答，甚至 HBsAg

清除率明显高于继续 NUC 治疗的患者，表明停止 NUC 的可行性。PegIFN- $\alpha$  导致持续的病毒学应答和比 NUC 更高的 HBsAg 血清转化。然而，迄今为止，还没有开发出减少 NUC 停止后病毒学复发(VR)或增加 HBsAg 损失的策略。

在这项多中心随机对照临床试验中，将 180 名连续接受核苷（酸）类似物（NUC）治疗 2.5 年以上，且 HBV DNA<60IU/mL 的非肝硬化 HBeAg 阴性慢乙肝患者，随机分为停止 NUC 治疗组（n=90）或接受 48 周 PegIFN $\alpha$ -2a 治疗组（n=90）。

研究显示，截至第 96 周，干扰素单药治疗组的累积病毒学复发率显著低于 NUC 停药组，HBsAg 损失率高于 NUC 停药组。总之，在停止 NUC 治疗后，切换到 PegIFN- $\alpha$ -2a 治疗 48 周可降低 HBeAg 阴性 CHB 患者的病毒学和临床复发率，导致 HBsAg 清除率高于单独停止 NUC 治疗，该研究为 HBeAg 阴性患者的 NUC 停药提供了一种优化策略。

资料来源：<https://doi.org/10.1016/j.jhep.2024.07.019>



## 2.15 自扩增 mRNA 疫苗可预防无包膜肠道病毒

2024 年 8 月 7 日, *Science Translation Medicine* 发表题为 “A self-amplifying RNA vaccine prevents enterovirus D68 infection and disease in preclinical models” 的研究论文, 研究基于 EV-D68 疫苗开发的前人数据, 开发了一种编码 EV-D68 抗原的自扩增 RNA 疫苗, 能在小鼠和非人灵长类动物中诱导强烈的中和抗体反应, 并预防小鼠的上呼吸道和下呼吸道感染 EV-D68 以及神经系统疾病。

当前, 无包膜病毒疫苗的开发主要集中在减毒活疫苗、灭活疫苗或基于重组蛋白的方法上。这三种方法的共同点是成功引发针对疫苗病毒 (减毒活或灭活) 表面或 VLP (重组蛋白) 表面上存在的构象表位的中和抗体反应。尽管在接种衣壳亚基后可触发中和抗体反应, 也可检测到针对线性表位检测到的中和单克隆抗体, 但是病毒表面存在的构象表位抗原会诱导更强烈和广泛反应性的多克隆反应。

在本研究中, 研究人员将上述积累的经验纳入针对无包膜病毒 EV-D68 的自扩增 RNA/LION 疫苗设计中, 发现只有共表达 P1 和 3CD 才能在小鼠体内触发强烈的中和抗体反应。EV-D68 具有多种亚型毒株, 异源免疫虽无法提供完全的免疫保护, 但是能减轻宿主在应对病毒感染时的炎症反应。与

LNP 制剂疫苗相比，LION 制剂疫苗似乎可以更好地控制上呼吸道 EV-D68 的感染。基于 EV-D68 自扩增 RNA/LION 疫苗免疫小鼠血清抗体的被动免疫可预防 EV-D68 诱导的神经系统疾病。最后，在恒河模型中，EV-D68 自扩增 RNA/LION 疫苗也可触发非常广泛的中和抗体反应。这项结果表明，自扩增 mRNA 疫苗可以作为防范如肠道病毒之类的无包膜病毒大流行的有力工具。

资料来源：<https://doi.org/10.1126/scitranslmed.adi1625>



## 2.16 中国学者揭示 HKU1 与受体 TMPRSS2 相互作用的分子机制

2024 年 8 月 8 日，中国医学科学院病原生物学研究所崔胜/高小攀团队联合中国科学院物理研究所丁玮/朱洪涛团队在 *Cell Discovery* 发表题为“Structural Basis for the Interaction between human coronavirus HKU1 Spike Receptor Binding Domain and its receptor TMPRSS2”的通讯文章，揭示了人类冠状病毒 HKU1(HCoV-HKU1)刺突蛋白受体结合域(RBD)

与其受体跨膜丝氨酸蛋白酶 2 (TMPRSS2) 之间相互作用的  
结构基础。

研究团队纯化了 HKU1 RBD 和 TMPRSS2 的胞外域, 并  
组装了二元复合物。通过生物层干涉测量法 (BLI) 确定了  
RBD-TMPRSS2 相互作用的平衡解离常数 ( $K_D$ )。利用冷冻  
电子显微镜 (Cryo-EM) 技术解析了 HKU1 RBD 与 TMPRSS2  
复合物的结构。研究对象包括 HKU1 RBD 的不同亚型  
(HKU1-A 和 HKU1-B) 以及 TMPRSS2 的胞外域。通过实  
验构建了 1A-RBD-TMPRSS2 和 1B-RBD-TMPRSS2 复合物。

通过 BLI 技术测定的数据显示, 1A-RBD 与 TMPRSS2  
的亲合力 ( $K_D = 323 \text{ nM}$ ) 略低于 1B-RBD 与 TMPRSS2 的亲  
和力 ( $K_D = 170 \text{ nM}$ )。同时, 研究还确定了 1A-RBD-TMPRSS2  
和 1B-RBD-TMPRSS2 复合物的 Cryo-EM 结构, 揭示了  
TMPRSS2 与 HKU1 RBD 结合的详细界面。

研究发现 TMPRSS2 表面环 (L1-L3) 与 HKU1 RBD 的  
受体结合沟之间存在共同的结合界面, 表明 HKU1 刺突蛋白  
可能阻塞 TMPRSS2 的催化沟。此外, 研究确认了八个  
TMPRSS2 残基对于 HKU1 RBD 的结合至关重要, 并分析了  
这些位点在不同物种中的保守性和变异情况。最后, 研究还  
调查了 TMPRSS2 多态性对 SARS-CoV-2 感染易感性的影响,  
并指出这些多态性是否影响 HKU1 易感性需要进一步研究。

资料来源：<https://www.nature.com/articles/s41421-024-00717-5>



## 2.17 中国学者发现去泛素化酶 BAP1 和 E3 连接酶 UBE3C 依次作用于 IRF3，以激活和解决抗病毒先天免疫反应

2024 年 8 月 8 日，海军军医大学免疫学研究所/中国医学科学院北京协和医学院/南开大学生命科学学院曹雪涛团队联合海军军医大学免疫学研究所徐胜团队在 *Cell Reports* 发表题为“The deubiquitinase BAP1 and E3 ligase UBE3C sequentially target IRF3 to activate and resolve the antiviral innate immune response”的研究论文，该研究发现 BRCA1 相关蛋白-1 (BAP1) 和泛素蛋白连接酶 E3C (UBE3C) 是病毒感染期间控制 IRF3 稳定性的关键去泛素酶和泛素酶。

泛素化对于介导抗病毒先天免疫反应的核心因子 IRF3 的蛋白酶体周转至关重要。然而，IRF3 泛素化的时空调控，以实现先天免疫的精确激活和及时解决，仍不清楚。

研究人员鉴定了 BAP1 和 UBE3C 作为在病毒感染期间时序控制 IRF3 稳定性的关键去泛素化酶和泛素化酶。在早

期阶段, BAP1 占主导地位, 移除核内 IRF3 的 K48 连接的泛素化, 防止其蛋白酶体降解, 并促进有效的干扰素 (IFN) - $\beta$  的产生。在晚期阶段, 由 IFN- $\beta$  诱导的 E3 连接酶 UBE3C 特异性地介导 IRF3 的泛素化并促进其蛋白酶体降解。总体而言, BAP1 和 UBE3C 的顺序相互作用调控了先天免疫反应期间 IRF3 的稳定性, 确保了有效的病毒清除和炎症的解决。研究人员的研究结果为先天信号的时序控制提供了新见解, 并提出了在病毒感染中潜在的干预措施。

资料来源: <https://doi.org/10.1016/j.celrep.2024.114608>



## 2.18 澳大利亚学者综述传染病的抗体依赖性增强的复杂机制

2024 年 8 月 9 日, 昆士兰大学 Larisa I. Labzin/Timothy J. Wells 团队在 *Nature Reviews Immunology* 发表题为“Mechanisms of antibody-dependent enhancement of infectious disease”的综述论文, 深入探讨了抗体在感染期间加剧疾病严重程度的复杂机制, 重点关注抗体的结构和功能、病原体载

量的增强、抗体依赖性血清耐药性、抗体依赖的炎症增强以及抗细胞因子自身抗体的作用。

传染病的抗体依赖性增强（ADE）是宿主抗体增加感染严重程度的一种现象。它在病毒感染中得到了很好的证实，但在细菌、真菌和寄生虫感染中也有被低估的作用。抗体是B细胞在感染或接种疫苗后产生的Y形蛋白质，由抗原结合片段（Fab）和可结晶片段（Fc）组成。Fab区对于识别和结合病原体上的特定抗原至关重要，而Fc区介导效应器功能，如抗体依赖性吞噬、细胞毒性和补体激活。Fc区还决定抗体同种型（IgA、IgG、IgM、IgD和IgE），每种抗体对Fc受体（FcR）和补体成分都有特异性亲和力。

在ADE的背景下，抗体可以通过增加感染细胞的数量或细胞释放的病原体数量来增强病原体载量，可以通过FcR介导的调理作用使病原体被摄入宿主细胞来实现，导致病原体复制增加。例如，在登革热病毒感染期间，亚中和抗体滴度可以促进病毒进入表达FcγR的细胞如单核细胞和巨噬细胞，导致病毒复制和疾病严重程度增加。

抗体还可以赋予抗体依赖性血清抗性（ADSR），保护细菌免受补体介导的杀伤。当高滴度的抗体靶向特定的细菌抗原，如荚膜或脂多糖，形成物理屏障，防止攻膜复合物（MAC）溶解细菌时，就会发生这种情况。这种机制在铜绿假单胞菌

感染中得到了很好的证明，其抑制性抗体的存在与不利的临床结果有关。

此外，抗体可以在感染期间增强炎症，导致疾病严重程度而不一定增加病原体负荷。当抗体与病原体或病原体的抗原形成促炎免疫复合物时，就会发生这种抗体依赖性炎症增强(ADEI)。这些免疫复合物与 FcR 和模式识别受体(PRR)结合，引发炎症反应。在新冠肺炎期间，非岩藻糖基化抗刺突蛋白 IgG 抗体与疾病严重程度增加相关，表明 ADEI 在严重新冠肺炎的发病机制中发挥作用。

抗细胞因子自身抗体(ACA)是抗体加剧传染病的另一种机制。这些自身抗体靶向宿主细胞因子，中和其保护功能，增加感染易感性。如抗 I 型干扰素的自身抗体(IFN $\alpha$ 2、IFN $\beta$ 、IFN $\omega$ )与新冠肺炎严重程度增加有关，并可能导致新冠肺炎死亡。

了解 ADE 的这些机制对疫苗设计具有重要意义。疫苗需要引发保护性抗体反应而不会引起 ADE。抗原的选择和设计、疫苗平台和佐剂的选择以及临床试验的设计都是疫苗开发中的关键考虑因素。如登革热疫苗 Dengvaxia 被发现对血清阳性个体有效，但增加了血清阴性个体住院的风险，强调了仔细选择抗原和了解预先存在的免疫力的必要性。

总之，该综述全面概述了抗体增强传染病的机制。通过

了解这些机制，研究人员可以制定策略来缓解 ADE 并改进疫苗设计，最终实现更有效的传染病预防和治疗。

资料来源：<https://www.nature.com/articles/s41577-024-01067-9>



## 2.19 中国学者揭示细菌群体耐受抗生素新机制

2024 年 8 月 13 日，清华大学基础医学院刘锦涛/张玉针团队在 *Nature Chemical Biology* 发表题为“Persistent glucose consumption under antibiotic treatment protects bacterial community”的研究论文，揭示了细菌群体耐受抗生素新机制。

研究团队探究了抗生素在大肠杆菌生物被膜群体中的空间分布，发现以四环素为代表的多种抗生素富集在细菌群体的外围区域，然而在内部区域的富集程度较低。这种空间差异性的富集取决于支持群体生长的碳源葡萄糖的空间分布。由于细菌的紧密聚集，葡萄糖在群体内存在由外到内浓度递减的空间梯度。在群体的外围区域葡萄糖较为充足，而群体内部区域葡萄糖匮乏。这种营养的空间分布通过影响细菌的膜电势决定了抗生素在群体中的空间分布。

有趣的是，大肠杆菌群体外围区域可以在抗生素的作用下维持正常的葡萄糖消耗。这种消耗阻止了葡萄糖扩散到群体的内部区域，导致内部维持在葡萄糖匮乏的状态，从而避免了抗生素在群体内部的聚积、保护了群体的内部区域。研究团队发现，群体外围区域之所以能够维持葡萄糖消耗，是因为其具有较低的膜电势。低膜电势导致抗生素积累缓慢，为细菌适应抗生素提供了时间窗口。通过多组学分析，研究团队进一步发现细菌的主要适应性反应是脂质合成的上调，其对群体外围区域维持葡萄糖消耗起了主要贡献，而抑制脂质合成能够显著降低细菌群体对抗生素的耐受性。

总的来说，该工作揭示了细菌对抗生素产生群体抗性的新机制，为开发针对细菌群体的抗生素治疗策略提供了新方向。

资料来源：<https://www.nature.com/articles/s41589-024-01708-z>



## 2.20 荷兰学者设计具有有效体外和体内抗菌活性的半合成胍基脂糖肽

2024年8月7日,荷兰莱顿大学莱顿生物研究所生物化学组 Nathaniel I. Martin 团队在 *Science Translational Medicine* 发表题为“Semisynthetic guanidino lipoglycopeptides with potent in vitro and in vivo antibacterial activity”的研究论文。他们设计了一类高度有效的半合成糖肽抗生素——胍基脂糖肽,这类抗生素含有一个带正电的胍基基团,并结合可变的脂质基团。

研究团队设计了一类高度有效的半合成糖肽抗生素——胍基脂糖肽。胍基脂糖肽的合成路线通过还原胺化选择性修饰万古霉素中的万糖胺氮,以引入脂化胍基。所需的醛基构建模块通过模块化方法制备,并与芳香醛连接形成还原胺化反应的反应位点。随后去除 Alloc 保护基,纯化得到胍基脂糖肽 EVG6 至 EVG20,这些化合物包括多种不同的脂肪链。通过肉汤稀释法评估 EVG6 至 EVG20 的抗菌活性。培养基中补充 0.002% 的 P80,结果显示,大多数化合物对革兰氏阳性病原体的活性优于万古霉素和其他临床糖肽类抗生素。进一步评估表明,这些化合物对广泛的 MRSA、VISA、VRSA 和 VRE 菌株的活性优于万古霉素,与其他临床糖肽

类抗生素相当或更优。选择 EVG7、EVG14 和 EVG18 对 30 种 VRE 分离株进行评估,结果显示其 MIC50 和 MIC90 分别在 0.031 至 1.0 和 0.5 至 8.0  $\mu\text{g/ml}$  之间。此外, EVG7、EVG14 和 EVG18 对 30 种不同的 MRSA 临床分离株显示出优于万古霉素的活性,且与达巴霉素的活性相当。胍基脂糖肽对革兰氏阴性菌无活性。

总而言之,本文报道了发展中的新型半合成糖肽抗生素——胍基脂糖肽。这些化合物,特别是 EVG7,展现了强效的抗菌活性和良好的毒性特征。未来研究可使用更先进的体内模型进一步评估其毒性、药代动力学/药效学特性,并确立其在治疗严重革兰阳性菌感染中的临床潜力。

资料来源: <https://doi.org/10.1126/scitranslmed.abo4736>



## 2.21 中国学者解决金黄色葡萄球菌耐药性难题,发现新疫苗靶点

2024 年 8 月 26 日,香港大学李嘉诚医学院黄建东/朱轩教授/袁国勇团队在 *PNAS* 发表题为“Conserved moonlighting protein pyruvate dehydrogenase induces robust protection against

Staphylococcus aureus infection”的研究论文，设计了一款针对耐药金黄色葡萄球菌的疫苗。

不同于传统的毒素因子或表面抗原，该研究发现了一种保守的月光蛋白（moonlighting protein）丙酮酸脱氢酶 E2 亚基（PDHC）在小鼠及新西兰兔感染模型中对预防金黄色葡萄球菌感染有效。月光蛋白指的是单个蛋白质可以具有两种甚至多种功能。此前研究表明金黄色葡萄球菌利用丙酮酸脱氢酶 E2 亚基来抑制宿主体内巨噬细胞的激活，从而达到躲避宿主免疫清除的目的。

研究团队发现丙酮酸脱氢酶复合物在所有生物体的能量产生中起着核心作用。然而金黄色葡萄球菌的 PDHC 与人类 PDHC 的序列同一性仅为 20%。相反，金黄色葡萄球菌 PDHC 的蛋白质序列与芽孢杆菌属和土芽孢杆菌属中的 PDHC 具有高度相似性，同一性超过 80%。此外，金黄色葡萄球菌的 PDHC 在所有金黄色葡萄球菌菌株（包括临床分离株）中高度保守，序列同一性超过 99%。这些发现突出了 PDHC 在金黄色葡萄球菌物种内的保守性，表明其具有作为金黄色葡萄球菌感染疫苗候选物的潜力。

研究团队还发现免疫导致小鼠血清样本中出现强烈的 PDHC 特异性 IgG 反应。然而，当对血清进行与人类细胞的交叉反应测试时，未检测到结合信号，表明 PDHC 特异性 IgG

不与人类细胞中的 PDHC 对应物结合。此外，组织病理学分析显示，与未接种疫苗的小鼠相比，接种疫苗的小鼠各种组织中没有明显的病理变化或免疫细胞浸润。流式细胞术分析表明，与对照组相比，PDHC 免疫小鼠脾脏中 CD4<sup>+</sup>和 CD8<sup>+</sup> T 细胞在用 PDHC 重新刺激后产生 IFN- $\gamma$  的比例更高。IL-17A 主要由 CD4<sup>+</sup> T 细胞在重新刺激后分泌。这些发现表明，金黄色葡萄球菌的 PDHC 可在小鼠中引发强大的体液和细胞免疫反应。

该研究发现 PDHC 的免疫保护力在  $\gamma\delta$  T 细胞缺失的转基因小鼠中显著降低。通过 RNA 测序发现免疫组小鼠体内的巨噬细胞和中性粒细胞能够被  $\gamma\delta$  T 细胞激活，使其具有更强的细胞杀伤及免疫调节作用。同时，免疫组小鼠体内的  $\gamma\delta$  T 细胞也处于更高的激活状态，具有显著提高的细胞杀伤及分泌细胞因子/趋化因子的能力。该团队提出了一种规避此前已经存在的免疫印迹、使疫苗发挥效用的思路：疫苗失效是因为其选用的成分免疫原性很强，激活了强大的免疫记忆；如果选用免疫原性稍弱的抗原，即“次显性抗原”（subdominant antigen）制备疫苗，就可能解决这一问题。研究团队在本研究中发现免疫丙酮酸脱氢酶亚基 E2 符合次显性抗原的标准，动物实验结果显示无论小鼠此前是否接触过金黄色葡萄球菌，丙酮酸脱氢酶 E2 亚基都能够产生有效的

免疫力。

资料来源：<https://doi.org/10.1073/pnas.2321939121>



## 2.22 中美学者合作发现真菌异质性耐药导致突破性血流感染

2024年8月2日，中国科学院深圳先进技术研究院合成生物研究所翟冰团队联合纪念斯隆凯特琳癌症中心 Tobias M. Hohl 团队以及埃默里大学 David S. Weiss 团队在 *Nature Medicine* 发表题为“Antifungal heteroresistance causes prophylaxis failure and facilitates breakthrough *Candida parapsilosis* infections”的研究论文。该研究发现，在导致突破性真菌血流感染的 *Candida parapsilosis* 临床菌株中，很多菌株对抗真菌药物米卡芬净存在一种有别于经典耐药的表型——异质性耐药，肠道定植有异质性耐药菌株的患者发生突破性血流感染的风险显著高于仅有敏感菌株定植的患者。

研究团队首先回溯分析了2016–2020年期间在纪念斯隆凯特琳癌症中心 (MSKCC) 接受造血干细胞移植的952名患者中发生的突破性真菌血流感染病例，发现其中近半数由

*Candida parapsilosis* 造成。这些病人移植期间均使用米卡芬净（一种棘白菌素类药物，靶向真菌细胞壁合成）预防真菌感染。值得注意的是，引起突破性感染的近平滑念珠菌都被鉴定为米卡芬净敏感菌。因此，研究团队对这些菌株进行了更精确的菌落谱型分析（population analysis profiling, PAP），发现其中多数对米卡芬净发生了异质性耐药。

研究团队通过综合分析 200 多例移植病人的临床信息、肠道菌群信息和肠道/血液近平滑念珠菌菌株的药敏表型，发现在 29 名移植期间出现近平滑念珠菌肠道定植的患者中，定植有异质性耐药菌株的患者发生突破性血流感染的风险显著高于仅有敏感菌株肠道定植的患者。

为了探索临床菌株中出现米卡芬净异质性耐药的普遍性，研究人员检测了来自美国、中国、法国、德国不同医疗机构的共 219 株近平滑念珠菌对米卡芬净的药敏表型，并对所有菌株都进行了深度全基因组测序。结果显示，各国的临床菌株中均发现了对米卡芬净异质性耐药的菌株，预示着这一具有重要临床意义的药敏表型可能在更广泛的地域范围中影响棘白菌素类药物预防/治疗真菌感染的效力。

为了精确表征近平滑念珠菌的基因组特征并分析其与异质性耐药表型的相关性，研究人员开发了基于开放阅读框完整性和拷贝数的双参数拷贝数变异表征法。通过整合 219

株临床菌株的药敏表型与 SNV/CNV 信息，研究人员构建了一个基于不超过 10 个基因组特征预测异质性耐药表型的机器学习模型算法，并进行了概念验证，为未来开发可应用于临床的异质性耐药快速检测法提供了基础。

资料来源：<https://www.nature.com/articles/s41591-024-03183-4>



## 2.23 美国学者探究组织驻留记忆 CD8<sup>+</sup> T 细胞在病毒再感染中的作用

2024 年 8 月 13 日，爱荷华大学卡弗医学院 John T. Harty 团队在 *Immunity* 发表题为“Dynamic landscapes and protective immunity coordinated by influenza-specific lung-resident memory CD8<sup>+</sup> T cells revealed by intravital imaging”的研究论文。这篇文章研究了肺组织驻留记忆 CD8<sup>+</sup> T 细胞在对抗流感病毒再感染中的作用及其动态行为。通过一系列实验，作者揭示了 TRM 细胞在肺部的监视行为、对感染的反应以及与其他细胞的相互作用。

研究团队使用 Thy1.2 小鼠和 Thy1.1-EGFP 转基因 T 细

胞小鼠。将  $\text{Thy1.1}^+ \text{EGFP}^+$  转基因 T 细胞 (OT-I 细胞, 特异性识别 Ova257 - 264 表位) 和  $\text{Thy1.1}^+ \text{EGFP}^-$  T 细胞 (P14 细胞, 特异性识别 GP33 - 41 表位) 转移到  $\text{Thy1.2}$  小鼠体内。随后用 OVA 或 GP33 负载的树突状细胞进行静脉注射, 1 周后用 PR8 病毒感染小鼠。

利用激光扫描双光子显微镜对小鼠肺部的记忆  $\text{CD8}^+$  T 细胞进行成像。为减少循环 T 细胞, 使用低剂量的抗  $\text{Thy1.1}$  抗体。活体成像显示, 肺部  $\text{CD103}^+$  TRM 细胞在静息状态下以较低速度巡逻, 并在重新感染时显著减慢速度和聚集。研究还发现, 这些细胞在重新感染时会在抗原特异性依赖下聚集在 IAV 感染的细胞附近, 并与  $\text{CCR2}^+$  单核细胞紧密相邻, 显示出显著的抗原特异性反应。肺部 TRM 细胞通过产生  $\text{IFN-}\gamma$  从而介导炎性单核细胞的招募, 对髓样细胞的流入进行调控, 从而在早期提供保护性免疫。

利用 RNA 测序对纯化的肺部  $\text{CD103}^+$  TRM 细胞和脾脏的 P14 细胞进行基因表达分析。基因表达分析显示,  $\text{CD103}^+$  TRM 细胞表达多种调控髓样细胞生物学的因子, 包括  $\text{CXCR6}$ 、 $\text{Gzmb}$ 、 $\text{Csf1}$ 、 $\text{Xcl-1}$  和  $\text{Ccl1}$ , 这些基因的高表达表明其处于高度效应状态。这些基因的表达使得肺部 TRM 细胞能够在重新感染时迅速响应, 并通过调控局部的免疫环境提供保护。

总之，这项研究揭示了肺部驻留记忆 CD8<sup>+</sup> T 细胞在对抗流感病毒中的关键作用。研究表明，这些细胞在重新感染时能够迅速响应，通过产生 IFN- $\gamma$  和调控髓样细胞的流入，提供早期的保护性免疫。这些发现为理解肺部 TRM 细胞在病毒感染中的作用提供了重要的见解，并可能为开发更有效的流感疫苗提供参考。

资料来源：<https://doi.org/10.1016/j.immuni.2024.06.016>



## 2.24 Nature 研究利用 AlphaFold 揭示病毒蛋白全新功能，发现病毒保守的免疫逃逸新机制

2024 年 8 月 26 日，CRISPR 基因编辑先驱/2020 年诺贝尔化学奖得主 Jennifer A. Doudna 及其团队在 *Nature* 发表题为“Birth of protein folds and functions in the virome”的研究论文。该研究利用 AlphaFold 等 AI 工具预测了近 7 万个病毒蛋白质的 3D 形状，然后将新预测的结构与功能已知的蛋白质结构进行了匹配，为蛋白质的具体作用提供了新见解。研究还揭示了感染真核生物的病毒和感染细菌的病毒用于同一

种进化上保守的古老的免疫逃逸机制，这些发现有助于开发新的抗病毒疗法。

为了确定病毒蛋白质的功能，研究人员通常比较其独特的氨基酸序列与已知功能的蛋白质相似性。然而，由于病毒进化速度迅速，很多病毒蛋白质与已知蛋白质相似性不高。研究团队使用 AlphaFold 预测蛋白质的三维结构，发现不同氨基酸序列的蛋白质可能具有相似的 3D 形状和功能。他们预测了来自近 4463 种感染真核生物的病毒的 67715 种蛋白质的结构，并通过深度学习工具对这些结构进行比对和分析。

研究团队发现，67715 种新预测的病毒蛋白质中，62% 在结构上是独特的，缺乏同源物，而 38% 与已知蛋白质匹配，揭示了病毒与宿主之间的意外相似性。如一些新预测的病毒蛋白与哺乳动物细胞中用于转运 DNA 和 RNA 的非病毒蛋白惊人相似，暗示这些病毒蛋白可能具有转运功能。他们通过进一步分析，研究结果表明多达 25% 的未注释病毒蛋白可能参与免疫逃逸，其中 RNA 连接酶 T 样磷酸二酯酶在感染真核生物的病毒与噬菌体中都广泛存在，表明这是一种广泛保守的免疫逃逸策略。从应对疾病的角度来看，突出了设计广泛有效的抗病毒疗法的新可能途径，如找到病毒免疫逃逸的常见、保守方式，可能会产生能同时有效对抗多种不同病毒的强效抗病毒药物。

资料来源: <https://www.nature.com/articles/s41586-024-07809-y>



## 2.25 Nature 研究揭示先天性 TNF 缺乏与结核病易感性增加之间的联系

2024 年 8 月 28 日,洛克菲勒大学 Jean-Laurent Casanova 团队联合安蒂奥基亚大学 José Luis Franco 团队以及巴黎西岱大学 Anna-Lena Neehus 团队在 *Nature* 发表题为“Tuberculosis in otherwise healthy adults with inherited TNF deficiency”的研究论文,对肿瘤坏死因子(TNF)在结核病(TB)易感性中的作用进行了全面调查。这项研究的重点是两名哥伦比亚成年人,尽管其他方面都很健康,但是患有复发性肺结核。通过一系列遗传和功能分析,该研究揭示了遗传性 TNF 缺乏与结核病易感性增加之间的新联系。

研究团队报告了两名患有复发性肺结核的成人患者,发现这些患者是失能突变(LOF) TNF 变体的纯合子,导致了移码和过早终止密码子,即使在干扰素  $\gamma$  (IFN $\gamma$ ) 刺激下也缺乏 TNF 的产生。这一发现表明 TNF 基因型是这些个体中

观察到的完全 TNF 缺乏的直接原因。尽管完全没有 TNF，但患者的白细胞发育似乎正常，血液中主要髓系和淋巴样亚群的比例没有变化。此外，他们的 IFN- $\gamma$  免疫功能是完整的，有正常的 IFN $\gamma$  产生和对刺激的反应。这一观察结果挑战了 TNF 对所有白细胞亚群的发育和功能至关重要的观点。

TNF 缺乏的白细胞的单细胞 RNA 测序 (scRNA-seq) 仅显示非经典单核细胞的转录谱存在轻微干扰，而其他淋巴和骨髓亚群则不受影响。这表明 TNF 缺乏对白细胞功能的影响比以前认为的更微妙。该研究的一个关键发现是发现 TNF 缺乏的巨噬细胞活性氧 (ROS) 的产生减少，而这对宿主防御结核分枝杆菌至关重要。ROS 产生的这种损伤是粒细胞-巨噬细胞集落刺激因子 (GM-CSF) 存在下分化的巨噬细胞特有的，突显了 TNF 在这些细胞成熟和功能中的关键作用。

该研究进一步阐明了参与 ROS 产生的信号通路，表明通过 TNF 受体 1 (TNFR1) 的 TNF 信号传导对 GM-CSF 成熟巨噬细胞中 NADPH 氧化酶复合物的激活至关重要。这一发现为在没有 TNF 的情况下观察到的结核病易感性提供了一种机制解释。此外，该研究还探讨了 TNF 缺陷细胞对李斯特菌和结核分枝杆菌感染的反应。虽然 TNF 缺乏的巨噬细胞对李斯特菌的易感性增加，但对结核分枝杆菌的反应更为复杂。补充 TNF 能够增强炎症反应并控制肺泡巨噬细胞样

(AML) 细胞中结核分枝杆菌的复制, 表明 TNF 在宿主防御这种病原体中起着至关重要的作用。

总之, 该研究为 TNF 在结核病易感性中的作用提供了有用见解, 这些发现强调了 TNF 在特定巨噬细胞亚群的成熟和功能中的重要性。该研究还强调了 TNF 在其他生理过程中的潜在冗余, 表明其主要功能可能比以前认识到的更专业。

资料来源: <https://www.nature.com/articles/s41586-024-07866-3>



## 2.26 中国学者报道寨卡病毒逃逸宿主抗病毒天然免疫的重要机制

2024 年 8 月 15 日, 清华大学基础医学院丁强团队在 *PNAS* 发表题为“Zika virus NS5 protein inhibits type I interferon signaling via CRL3 E3 ubiquitin ligase-mediated degradation of STAT2”的研究论文。该研究揭示寨卡病毒 NS5 蛋白通过招募 CRL3 泛素连接酶及其底物识别蛋白 ZSWIM8, 降解干扰素信号通路中的关键蛋白 STAT2, 从而抑制宿主抗病毒天然免疫的分子机制, 并阐明该逃逸机制在病毒感染中的重要作

用。

研究团队利用 HEK293T 细胞，构建了 ZIKV NS5 介导 STAT2 降解的可视化报告细胞系。该细胞系可组成型表达 STAT2-mCherry 红色荧光融合蛋白，而 ZIKV NS5 的表达则受四环素诱导型表达系统 Tet-On 的调控。通过添加四环素类药物诱导 NS5 的表达后，可以利用流式细胞术或荧光显微镜观察到 STAT2-mCherry 的有效降解。利用该报告细胞系，结合 CRISPR/Cas9 全基因组筛选系统，研究人员筛选出一系列影响 NS5 介导 STAT2 降解的宿主基因。

实验结果表明，敲除 ZSWIM8 可有效抑制 ZIKV NS5 介导的 STAT2 降解，而过表达 ZSWIM8 则可促进其对 STAT2 的降解。通过对 Cullin-RING E3 泛素连接酶（CRL）家族基因逐一敲除，研究团队鉴定出 CRL3 是负责 STAT2 降解的功能性 E3 泛素连接酶。NEDD8 类泛素化修饰对于 CRL3 的泛素连接酶活性至关重要，实验结果也表明 NEDD8 激活酶抑制剂 MLN4924 可以抑制 NS5 介导的 STAT2 的降解。随后，通过一系列生化实验，研究人员发现病毒 NS5 蛋白作为一个衔接蛋白，使得 CRL3-ZSWIM8 与 STAT2 发生相互作用，并对 STAT2 进行泛素化修饰，进而促进其蛋白酶体降解。在 A549 细胞系和神经前体细胞中，研究团队探讨了病毒挟持 CRL3-ZSWIM8 复合物降解 STAT2 对病毒感染的影响。实验

结果表明，在以上两种细胞中，敲除 ZSWIM8 后，ZIKV 感染无法诱导 STAT2 降解，干扰素诱导基因 (ISG) 显著上调，病毒感染明显受到抑制；而同时敲除 ZSWIM8 和 STAT2 则可完全恢复病毒的感染能力，说明敲除 ZSWIM8 后病毒感染受到的抑制是因为不能有效降解 STAT2 所导致。以上结果表明，ZIKV 感染细胞后可引发宿主产生干扰素，然而病毒 NS5 蛋白可挟持 CRL3-ZSWIM8 E3 泛素连接酶实现对 STAT2 的降解，从而逃逸干扰素信号转导通路，实现高效感染。

综上所述，本研究发现寨卡病毒利用 CRL3-ZSWIM8 复合体降解宿主干扰素信号转导系统关键蛋白 STAT2，揭示寨卡病毒拮抗宿主抗病毒天然免疫的分子机制；利用化学抑制剂和遗传敲除技术证明该逃逸机制在病毒建立感染以及致病过程中发挥重要作用。该研究不仅促进了对寨卡病毒生命周期和致病机制的认识，也为相关疾病的预防和治疗提供了新靶点和新思路。

资料来源：<https://doi.org/10.1073/pnas.2403235121>



## 2.27 中国学者发现寨卡病毒 NS1 蛋白泛素化功能

2024 年 8 月 19 日，苏州大学戴建锋教授团队联合中国医学科学院系统医学研究院/苏州系统医学研究所马烽团队在 *Advanced Science* 发表题为“Ubiquitination of NS1 confers differential adaptation of Zika virus in mammalian hosts and mosquito vectors”的研究论文。本研究发现了寨卡病毒 NS1 蛋白上的泛素化修饰在病毒感染哺乳动物宿主和蚊虫媒介中发挥了不同的功能，对病毒的流行进化起到了一定的作用。该研究提示了靶向病毒蛋白的翻译后修饰在抗病毒药物和疫苗开发中的潜在应用。

在病毒感染过程中，宿主和病毒蛋白上都会存在多种蛋白质翻译后修饰（PTMs），调节病毒生命周期的多个过程。研究团队通过质谱蛋白组学方法系统研究了寨卡病毒蛋白上发生的翻译后修饰，鉴定了一个哺乳动物宿主 E3 泛素连接酶 WWP2（含 WW 结构域的 E3 泛素蛋白连接酶 2）与寨卡病毒的 NS1 蛋白相互作用，并分别介导其 265 和 284 位赖氨酸发生 K63 和 K48 泛素化。WWP2 介导的 NS1 泛素化通过泛素-蛋白酶体途径导致 NS1 降解，从而抑制哺乳动物宿主中 ZIKV 感染。

此外，研究团队还发现与宿主 WWP2 高度同源的蚊虫蛋

白 Su(dx)能够泛素化蚊虫细胞中的 NS1。出乎意料的是，蚊虫体内的 Su(dx)介导的 NS1 泛素化促进了病毒在蚊虫中的复制，相应地，NS1 K265R 泛素化突变病毒对蚊虫的传染性低于野生型病毒。该文章揭示了 ZIKV NS1 蛋白的泛素化使 ZIKV 对宿主和媒介的适应性不同，更重要的是，NS1 K265 型毒株在蚊虫中适应性增强可能是 K265 型毒株在自然界中广泛流行的原因之一。这些发现为开发针对病毒蛋白翻译后修饰的抗虫媒病毒药物的提供了新的视角。

资料来源：<https://doi.org/10.1002/advs.202408024>



## 2.28 国外学者合作发现压力过大导致免疫力下降的原因

2024年8月8日，美国西奈山伊坎医学院常浩团队联合德国马克思·普朗克生物控制论研究所韩雯斐/Ivan E. de Araujo 团队在 *Cell* 发表题为“Stress-sensitive neural circuits change the gut microbiome via duodenal glands”的研究论文。该研究揭示了压力过大的大脑如何削弱免疫系统，即慢性压力通过中央杏仁核(CeA)抑制布路纳氏腺(Brunner’s gland)，

导致肠道中的益生菌乳杆菌水平下降，进而导致炎症、降低身体抵御感染的能力。

布路纳氏腺位于十二指肠粘膜下层，主要由产生粘液的细胞组成。研究团队发现，去除小鼠的布路纳氏腺会消除生活在小肠中的乳杆菌属细菌。在健康的胃肠道中，乳酸杆菌刺激蛋白质的产生，这些蛋白质充当肠道内壁细胞之间的浆液，将肠道的大部分内容物留在体内，同时允许某些营养物质进入血液。但当乳酸杆菌消失时，肠道就会“渗漏”，原本不应该进入血液的东西就会进入血液。免疫系统会攻击这些外来物质，从而引起炎症和疾病。

研究团队进一步发现，布路纳氏腺中的神经元连接着迷走神经纤维，迷走神经是肠道和大脑之间的通讯通路。这些纤维直接流向大脑的杏仁核，而杏仁核与情绪和压力反应有关。将布路纳氏腺完好的小鼠置于慢性压力状态下，其效果与切除布路纳氏腺相同——乳杆菌水平下降，炎症增加。这表明压力关闭了布路纳氏腺。

具体来说，布路纳氏腺介导肠道乳杆菌属细菌在迷走神经刺激下的富集。细胞特异性消除这些腺体显著抑制了肠道中乳杆菌的数量，并增加了对感染的易感性。研究团队进一步绘制了在前脑中的一个由迷走神经介导的多突触回路，将中央杏仁核与布路纳氏腺连接起来，慢性压力抑制了中央杏

仁核的活动，并模拟了布路纳氏腺损伤的影响。而中央杏仁核或副交感迷走神经元的兴奋会激活布路纳氏腺，并逆转了压力对肠道微生物和免疫力的影响。这些发现揭示了一种可控制的大脑-身体机制，将心理状态与宿主免疫防御联系起来。

最后，研究团队表示，这项研究可能对治疗炎症性肠病等与压力相关的疾病有意义，研究团队目前正在探索慢性压力是否会影响婴儿的这一通路，婴儿通过母乳获得乳杆菌，而布路纳氏腺对生命早期的正常发育和免疫功能很重要。

资料来源：

[https://www.cell.com/cell/fulltext/S0092-8674\(24\)00779-7#%20](https://www.cell.com/cell/fulltext/S0092-8674(24)00779-7#%20)



# 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