



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



国家传染病 医学中心 信息快报

NATIONAL MEDICAL
CENTER FOR
INFECTIOUS
DISEASES
INFORMATION
EXPRESS

2024年6月版



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

国家传染病医学中心

复旦大学附属华山医院

上海市传染病临床诊治 (IDC) 示范中心

上海感染与免疫科技创新中心

上海市传染病与生物安全应急响应重点实验室

复旦大学大健康信息研究中心

INFORMATION
EXPRESS



目 录

1 要闻速递.....	1
1.1 国家疾控局发布 2024 年 5 月全国法定传染病疫情概况	1
1.2 国家疾控局发布《国家突发急性传染病防控队伍管理办法》	2
1.3 中疾控发布 5 月《全国新型冠状病毒感染疫情情况》	2
1.4 中疾控发布《洪涝灾害灾后卫生防疫技术指南（2024 版）》	5
1.5 新《中华人民共和国突发事件应对法》自 11 月 1 日起施行	6
1.6 国内首款非新冠 mRNA 预防性疫苗获批临床	6
1.7 国内首款重组呼吸道合胞病毒疫苗（CHO 细胞）获批临床	7
1.8 浙江省宁波市象山县发生野禽高致病性禽流感疫情	8
1.9 西宁市 2 名中学生因流脑离世	9
1.10 中国超级抗原生物疫苗国际专家论证会在京召开	10
1.11 缘聚华山感染，2024 年 9 月批次全国访问学者班报名即将启动	10
1.12 生物反应器工程国家重点实验室—上海感染与免疫科技创新中心抗 感染创新药物联合研究中心正式启动	11
1.13 WHO 发布多国猴痘疫情情况	12
1.14 WHO 公布古巴首次报告的奥罗普切病毒疫情状况	13
1.15 WHO 确认全球首例人感染 H5N2 禽流感死亡病例	14
1.16 CDC 建议 6 月及以上人群接种更新的 2024-2025 年 COVID-19 疫苗和 流感疫苗	15
1.17 CDC 更新 60 岁及以上人群接种 RSV 疫苗的建议	15
1.18 ECDC 最新数据表明欧盟/欧洲经济区蚊媒疾病疫情传播不断恶化 ..	16
1.19 “流氓抗体”可能导致长新冠	17
1.20 每年 2 针长效艾滋病病毒抑制剂，预防艾滋病毒有效性达 100% ..	18
1.21 美国 FDA 专家委员会一致确定了 2024-2025 年新冠疫苗的抗原毒株 谱系	19
1.22 非洲疫苗加速器启动以满足全球对主要疾病疫苗供应的需求	19
1.23 美国国家新发传染病和人畜共患传染病中心发布战略计划	20
1.24 2024 年美国微生物学会年会在亚特兰大举行	21
2 文献速递.....	23
2.1 英国学者揭示血清阴性个体对 SARS-CoV-2 的早期免疫反应	23

2.2 中国学者首次提出新冠群体免疫构成对其他冠状病毒的“反向预存免疫”	24
2.3 美国学者揭示感染 SARS-CoV-2 后康复的流行病学特征	26
2.4 Nature 研究表明疫苗接种提醒有效提升接种率，但免费乘车未增额外效果	28
2.5 中国学者在广谱抗新冠病毒疫苗研究中取得重要进展	29
2.6 国内外学者合作揭示新冠病毒演变的新方向	31
2.7 中国学者揭示人群免疫背景对新冠病毒进化偏好的影响	32
2.8 单细胞新生 RNA 测序揭示了全局转录的协同调控	34
2.9 中国学者在呼吸道合胞病毒血清流行病学领域取得重要进展	36
2.10 Nature 研究揭示人巨细胞病毒感染中宿主与病毒互作的 CRISPR 新方法	38
2.11 英国学者发现巨噬细胞 ETS2 信号在多种炎症性疾病中起着核心作用	40
2.12 中国学者揭示精胺通过靶向抑制 JAK1 途径发挥免疫抑制和抗炎的分子机制	42
2.13 Nature 研究发现 PD-L1 参与巨噬细胞天然免疫识别和炎症	44
2.14 美国学者发现胞外基质调控线粒体及免疫激活新机制	46
2.15 中国学者发现流感病毒关键受体	48
2.16 美国学者鉴定麻疹病毒融合蛋白构象中和抗体	50
2.17 意大利学者揭示 4-1BB 可能是治疗慢性乙型肝炎的潜在靶点	51
2.18 中国学者开发治疗乙型肝炎病毒感染的潜在新策略	53
2.19 中国学者发现保护 B 细胞免疫记忆的关键因子	55
2.20 美国学者在 2 型经典树突状细胞多样性研究方面取得新进展	57
2.21 中国学者发现 CUL5 介导冠状病毒蛋白泛素化降解的新机制	59
2.22 美国学者开发新型表观基因编辑疗法 CHARM	61
2.23 中国学者提出抗生素耐药的可逆性评估方法	63
2.24 国外学者发现大量产生 IFN- γ 的 CD8 $\alpha\beta$ $\gamma\delta$ T 细胞亚群	65

1 要闻速递

1.1 国家疾控局发布 2024 年 5 月全国法定传染病疫情概况

2024 年 6 月 28 日，国家疾控局发布 5 月全国法定传染病疫情概况。2024 年 5 月 1 日至 5 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 1227286 例，死亡 2084 人。

甲类传染病无发病、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 424252 例，死亡 2080 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、梅毒及猩红热，占乙类传染病报告病例总数的 93.8%。同期，丙类传染病共报告发病 803034 例，死亡 4 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 98.3%。

资料来源：

https://www.ndcpa.gov.cn/jbkzzx/c100016/common/content/content_1806581689096187904.html



1.2 国家疾控局发布《国家突发急性传染病防控队伍管理办法》

为了进一步加强和规范国家突发急性传染病防控队伍建设和管理工作，提升传染病应急处置能力和水平，保障人民群众生命安全和身体健康，国家疾控局会同国家卫生健康委组织制定了《国家突发急性传染病防控队伍管理办法》，并于 2024 年 6 月 4 日印发。《国家突发急性传染病防控队伍管理办法》分为总则，职责、权利和义务，队伍建设，队伍管理，队伍培训和演练，队伍调派和使用，奖励与处罚等共 7 章 38 条。

资料来源：

https://www.ndcpa.gov.cn/jbkzzx/c100014/common/content/content_1797891095406686208.html

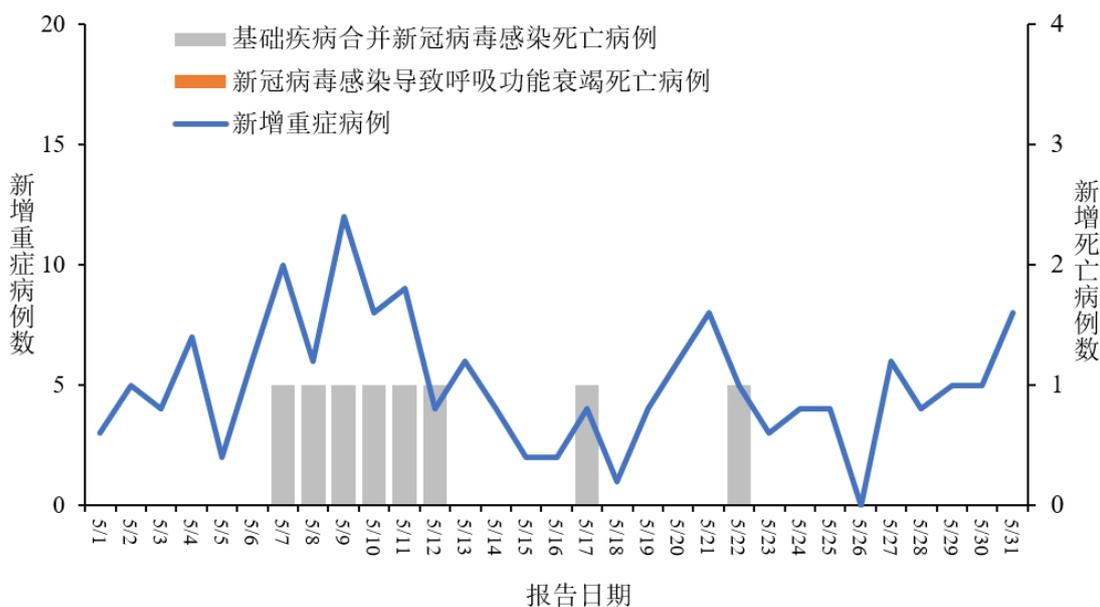


1.3 中疾控发布 5 月《全国新型冠状病毒感染疫情情况》

2024 年 6 月 11 日，中疾控发布 5 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5月1日至5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157例、死亡病例8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8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5月1日至5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5月1日的11.2万上升至5月5日（本月最高点）的14.3万，之后波动下降至5月31日的10.5万。

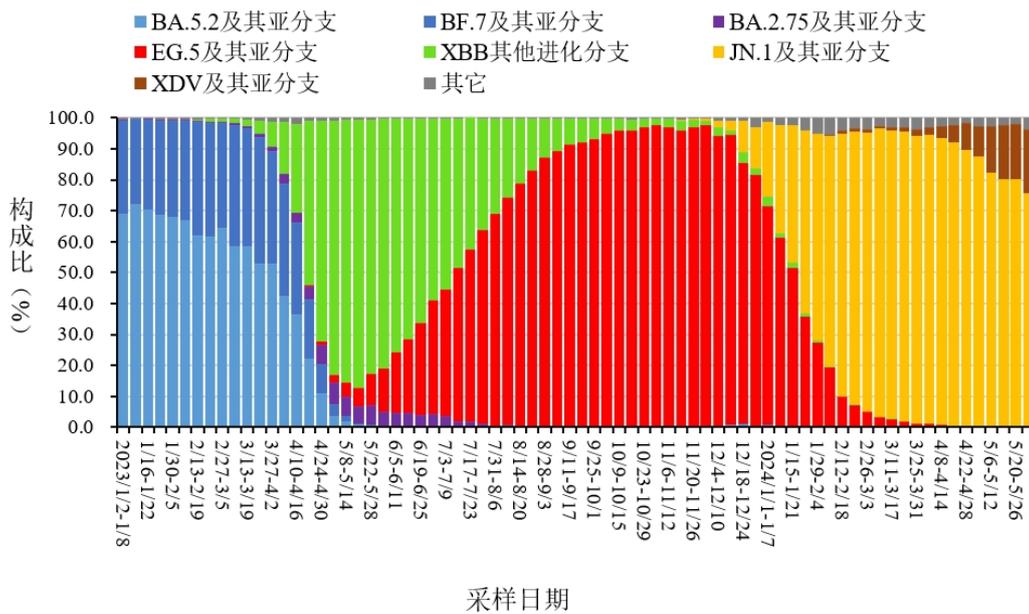
三、哨点医院监测情况

2024年第19周（5月6日-5月12日）至第22周（5月27日-6月2日），全国哨点医院流感样病例占门（急）诊就

诊人数比例小幅波动，流感样病例占比分别为 4.8%、5.0%、4.8%、4.9%。流感样病例新冠病毒阳性率从第 19 周（5 月 6 日-5 月 12 日）的 6.6% 下降至第 22 周（5 月 27 日-6 月 2 日）的 5.4%。

四、本土病例病毒变异监测情况

2024 年 5 月 1 日至 5 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 7951 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。4 月 25 日，Pango 命名系统数据集更新至 v1.27 版本，根据最新版本，我国将已监测到的新冠病毒 JN.1 变异株分出 XDV 等 47 种亚分支，并将 XDV 单独命名和统计。现有研究结果显示，与 JN.1 变异株相比，XDV 变异株的传播力、致病力和免疫逃逸能力未发生明显改变。



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_13141/202406/t20240611_283576.html



1.4 中疾控发布《洪涝灾害灾后卫生防疫技术指南(2024版)》

2024年6月21日,中国疾病预防控制中心发布《洪涝灾害灾后卫生防疫技术指南(2024版)》,进而指导全国各级疾控机构科学、有序、高效地开展洪涝灾害灾后卫生防疫工作。本指南适用于指导疾控机构在洪涝灾害灾后卫生防疫工作中开展信息管理、风险评估、监测与暴发疫情处置、预防接种、饮用水和环境卫生、病媒生物控制、营养与食品卫生、健康宣教与风险沟通、个人健康防护等工作。

资料来源: <http://cdcp.gd.gov.cn/attachment/0/552/552373/4443462.pdf>



1.5 新《中华人民共和国突发事件应对法》自 11 月 1 日起施行

2024 年 6 月 28 日，中华人民共和国第十四届全国人大常委会第十次会议修订通过了《中华人民共和国突发事件应对法》。该法定于 2024 年 11 月 1 日生效，此法旨在规范突发事件应对管理，内容涵盖预防、准备、响应、恢复等措施，确保高效应对各类紧急情况。

资料来源：

https://www.gov.cn/yaowen/liebiao/202406/content_6960130.htm



1.6 国内首款非新冠 mRNA 预防性疫苗获批临床

2024 年 6 月 5 日，国内自主研发的全球首款二价呼吸道合胞病毒 (RSV) mRNA 疫苗 IN006 的临床试验申请 (IND) 获得了中国国家药品监督管理局药品审评中心 (CDE) 的默示许可。IN006 于 2024 年 1 月获得美国食品药品监督管理局 (FDA) 的 IND 批准，本次获得 CDE 的 IND 批准标志着 IN006 达成又一个重要里程碑。IN006 是首款获得中国临床试验许可的国产 RSV 疫苗产品，同时也是首款在国内获批临床的非新冠 mRNA 预防性疫苗产品。

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: CXSL2400187 [查询]

序号	受理号	药品名称	申请人名称	适应症	注册分类
1	CXSL2400187	呼吸道合胞病毒IN006二价mRNA疫苗	深圳深信生物科技有限公司	拟用于主动免疫, 以预防60岁及以上人群呼吸道合胞病毒 (RSV) 所致下呼吸道疾病 (LRTD)。	1.2

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>



1.7 国内首款重组呼吸道合胞病毒疫苗（CHO 细胞）获批临床

2024 年 6 月 28 日，国家药品监督管理局药品审评中心（CDE）已批准国内自主研发的重组呼吸道合胞病毒疫苗（CHO 细胞）的新药临床试验申请，适用于由呼吸道合胞病毒（RSV）引起的下呼吸道疾病，是首家获得 CDE 批准的采用重组蛋白技术路线的国产 RSV 疫苗。临床前研究显示，重组呼吸道合胞病毒疫苗（CHO 细胞）安全性良好，并具有良好的免疫原性，可诱导产生高滴度 RSV A 株和 B 株的中和抗体，且在动物攻毒模型中表现出良好的保护效果。



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: CXSL2400228 [查询]

序号	受理号	药品名称	申请人名称	适应症	注册分类
1	CXSL2400228	重组呼吸道合胞病毒疫苗 (CHO细胞)	上海迈科康生物科技有限公司;成都华任康生物科技有限公司	用于预防由呼吸道合胞病毒引起的下呼吸道疾病。	1.3

共 1 条 [上一页] 1 [下一页] 10 条/页 [刷新] 到第 1 页 [确定]

资料来源:

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



1.8 浙江省宁波市象山县发生野禽高致病性禽流感疫情

2024年6月17日,农业农村部接到中国动物疫病预防控制中心报告,经国家禽流感参考实验室确诊,浙江省宁波市象山县发生野禽H5亚型高致病性禽流感疫情,发病死亡野禽43只。疫情发生后,当地立即按照有关应急预案要求进行规范处置,并对周边家禽开展监测排查,未发现家禽异常情况。

资料来源:

http://www.xmsyj.moa.gov.cn/yqfb/202406/t20240617_6457306.htm



1.9 西宁市 2 名中学生因流脑离世

2024 年 7 月 3 日，青海西宁市湟中区教育局、卫生健康局发布关于湟中区第一中学 2 名学生因病死亡相关情况的通告。6 月 5 日，湟中区第一中学八年级（5）班一名学生在青海省妇女儿童医院抢救无效死亡，其血液培养脑膜炎奈瑟菌阳性。6 月 26 日，该生同班的另一名学生于青海大学附属医院抢救无效去世，医院反馈其脑膜炎奈瑟菌血培养阳性。通告中还介绍了两个病例的关联情况，称流行性脑脊髓膜炎潜伏期为 1 至 7 天，而两个病例间隔跨度为 20 天。此外，学校和疾控部门迅速响应，采取终末消毒、流行病学调查、健康监测、宣传教育等措施，并指导学校加强防控。教育局下发通知，强化晨午检、清洁消杀和宣教工作。对密接人员实施居家健康监测和预防性服药。同时，开展疫苗接种工作，确保师生安全。

资料来源：<https://mp.weixin.qq.com/s/mlthhK39EPncL5RbNvWtng>



1.10 中国超级抗原生物疫苗国际专家论证会在京召开

2024年6月27日，中国超级抗原生物疫苗国际专家论证会在北京召开，旨在推动中国生物医药事业的发展。十余位中外医学领域院士/专家对中国研发、生产的超级抗原生物疫苗的临床应用效果、毒副作用等进行了全面论证，并发布实验室研究结果。其中，全球化体系智库主席徐昌东先生，积极支持超级抗原疫苗的研发，强调疫苗对国家生物安全的重要性，并提倡制定国际标准，为中国在全球医药领域争取话语权。

资料来源：http://www.news.cn/globe/2024-06/29/c_1310779985.htm



1.11 缘聚华山感染, 2024年9月批次全国访问学者班报名即将启动

华山医院感染科发布2024年9月批次华山感染全国访问学者班报名通知。华山感染为进修学员全方位打磨、不断更新培训体系，本期将开设四个系列课程：发热待查与疑难感染性疾病系列课程、抗菌药物使用与抗感染治疗精品课程、

耐药菌感染诊治高阶课程、门脉高压精品整合课程。华山医院感染病高级研修中心依托华山感染及国家传染病医学中心（上海）优质资源，联动 Oriental ID Week 学术品牌，携手 Oriental ID Week 平台，为所有研修医生提供持续、多维的学习与成长活动。报名时间为 2024 年 7 月 1 日至 2024 年 7 月 31 日。

资料来源：<https://mp.weixin.qq.com/s/aaH9L4zNbo6KaGFBUjTX9Q>



1.12 生物反应器工程国家重点实验室—上海感染与免疫科技创新中心抗感染创新药物联合研究中心正式启动

2024 年 6 月 6 日，生物反应器工程国家重点实验室—上海感染与免疫科技创新中心抗感染创新药物联合研究中心揭牌启动仪式在华东理工大学举行。来自上海市科学技术委员会、华东理工大学、国家传染病医学中心（上海）、生物反应器工程国家重点实验室、上海感染与免疫科技创新中心的二十多位领导及专家出席。生物反应器工程国家重点实验室主任、华东理工大学生物工程学院副院长张立新教授担任主持。抗感染联合研究中心的成立旨在加强双方在抗感染创新药物研究的合作，共同推动科学研究和成果转化，通过双

方合作和优势互补，为解决抗生素耐药性这一全球性难题做出贡献。



资料来源：https://mp.weixin.qq.com/s/CIP6wYusejR-Q8Dx_a31zQ



1.13 WHO 发布多国猴痘疫情情况

2024 年 5 月 31 日，WHO 发布多国猴痘疫情，即从 2022 年 1 月 1 日至 2024 年 4 月 30 日，共有 117 个国家/地区向 WHO 报告了 97208 例实验室确诊的猴痘病例，包括 186 例

死亡。在 2024 年 4 月，全球共有 27 个国家向 WHO 报告了 528 例新的实验室确诊的猴痘病例和 1 例死亡，表明猴痘在全球范围内的低水平传播仍在继续。受影响最严重的地区依次是美洲地区、非洲地区、欧洲地区、东南亚地区和西太平洋地区。

资料来源：

<https://www.who.int/publications/m/item/multi-country-outbreak-of-mpox--external-situation-report-33--31-may-2024>



1.14 WHO 公布古巴首次报告的奥罗普切病毒疫情状况

2024 年 5 月 27 日，古巴公共卫生部向 WHO 报告了该国首次奥罗普切（Oropouche）病毒疫情，涉及圣地亚哥省和西恩富戈斯省。该病毒由 Oropouche 病毒（OROV）引起，通过蠓或蚊子叮咬传播。目前，报告的 74 例确诊病例中，症状包括发热、头痛等，但无严重或致命病例。古巴已启动公共卫生应对措施，包括病媒控制和疫情监测。6 月 11 日，WHO 评估，由于人群高度易感，存在进一步病例发现的风险，但目前无人际传播证据。WHO 建议采取预防措施，并强调实验室诊断的重要性，同时反对基于当前信息实施旅行或

贸易限制。

资料来源：

<https://www.who.int/emergencies/disease-outbreak-news/item/2024-DON521>



1.15 WHO 确认全球首例人感染 H5N2 禽流感死亡病例

2024 年 6 月 5 日，WHO 报告称已确认全球首例人感染 H5N2 型禽流感病毒的死亡病例。5 月 23 日，墨西哥向 WHO 报告了一起 59 岁墨西哥州居民感染 H5N2 型禽流感病毒的确诊病例。该患者无家禽或其他动物接触史，有多种基础疾病，发病 8 天后去世，29 名接触者均为阴性。这是全球首例实验室确认的 H5N2 型禽流感病毒感染，也是墨西哥首次报告的 H5 型禽流感病毒感染病例，但病毒暴露来源尚不清楚。

资料来源：

<https://www.who.int/emergencies/disease-outbreak-news/item/2024-DON520>



1.16 CDC 建议 6 月及以上人群接种更新的 2024-2025 年 COVID-19 疫苗和流感疫苗

2024 年 6 月 17 日，美国 CDC 宣布，建议 6 个月以上儿童、青少年和成人接种更新的 2024-2025 年 COVID-19 疫苗和流感疫苗，以预防秋季和冬季的严重 COVID-19 和流感。数据显示，疫苗接种对于预防 COVID-19 和流感的严重后果（如住院和死亡）至关重要。2023 年，超过 916300 人因 COVID-19 住院，超过 75500 人死亡。2023-2024 年流感季节期间，估计有超过 44900 人死于流感并发症。

资料来源：

<https://www.cdc.gov/media/releases/2024/s-t0627-vaccine-recommendations.html>



1.17 CDC 更新 60 岁及以上人群接种 RSV 疫苗的建议

2024 年 6 月 26 日，美国 CDC 更新了 60 岁及以上人群使用 RSV 疫苗的建议，特别针对即将到来的呼吸道病毒季节。CDC 建议 75 岁及以上的所有人应接种 RSV 疫苗；对于年龄在 60 至 74 岁之间，存在严重 RSV 感染风险增加的人

群，如患有慢性疾病或是居住在護理機構中的老年人，應接種 RSV 疫苗。此外，醫療提供者應向符合條件的患者推薦 RSV 疫苗，並討論他們今年秋季需要的其他疫苗，以幫助預防呼吸道感染。

資料來源：

<https://www.cdc.gov/media/releases/2024/s-0626-vaccination-adults.html>



1.18 ECDC 最新數據表明歐盟/歐洲經濟區蚊媒疾病疫情傳播不斷惡化

2024 年 6 月 11 日，根據 ECDC 的最新數據顯示，從登革熱流行地區輸入的登革熱病例數持續呈上升趨勢，歐盟/歐洲經濟區內西尼羅河病毒感染和登革熱的本地疫情也有所增加。2023 年歐盟/歐洲經濟區報告了 130 例本地感染的登革熱病例，比 2022 年的 71 例有顯著增加。在 2024 年的前幾個月，一些國家報告的輸入性登革熱病例數量大幅增加，這表明 2024 年可能會進一步增加。預計氣候變化將對歐洲蚊子傳播疾病產生重大影響，如通過創造有利於蚊子種群建立和增長的環境條件。2024 年初，西班牙塞維利亞報告了一

例西尼罗河病毒感染的本地感染人类病例，尽管是孤立病例，但表明西尼罗河病毒的传播可能因适宜的气候条件而在年初就开始。

资料来源：

<https://www.ecdc.europa.eu/en/news-events/worsening-spread-mosquito-borne-disease-outbreaks-eueea-according-latest-ecdc-figures>



1.19 “流氓抗体”可能导致长新冠

2024年6月13日，Nature News 发布一篇题为“*What causes long COVID? Case builds for rogue antibodies*”的文章，表明把从长新冠患者体内分离出的抗体注射到实验动物体内，会提高它们的疼痛敏感度、减少它们的运动活性。这些结果表明这些抗体可能是导致某些长新冠症状的原因，但具体作用机制尚不清楚，并且还需要更大型的研究来重复这些结果。但这些结论至少可以帮助政策制定者克服“决策疲劳”，促进为长新冠研究的小型动物模型开发提供资金。

资料来源：<https://www.nature.com/articles/d41586-024-02010-7>



1.20 每年 2 针长效艾滋病病毒抑制剂，预防艾滋病病毒有效性达 100%

2024 年 6 月 20 日，美国吉利德科学官网公布的 3 期 PURPOSE 1 临床试验最新结果显示，其研发的长效艾滋病病毒抑制剂 Lenacapavir，在预防艾滋病病毒方面显示出了 100% 的有效性。PURPOSE 1 是一项双盲、随机 3 期研究，旨在评估每半年一次皮下注射 Lenacapavir、每日一次口服的抗病毒疗法 Descovy 与每日一次口服 Truvada 相比，在 16-25 岁的一般女性和青春期女孩中，用于研究暴露前预防 HIV 感染的安全性和有效性。研究参与者按 2: 2: 1 的比例随机分配到 Lenacapavir 组、Descovy 组和 Truvada 组。分析显示，在 Lenacapavir 组的 2134 名女性中，无一例 HIV 感染；在 Truvada 组的 1068 名女性中，有 16 例 HIV 感染。在试验中，Lenacapavir 总体耐受性良好，没有发现显著或新的安全问题。

资料来源：

<https://www.gilead.com/news-and-press/press-room/press-releases/2024/6/gileads-twiceyearly-lenacapavir-demonstrated-100-efficacy-and-superiority-to-daily-truvada-for-hiv-prevention>



1.21 美国 FDA 专家委员会一致确定了 2024-2025 年新冠疫苗的抗原毒株谱系

2024 年 6 月 5 日，美国 FDA 组织疫苗和相关生物制品咨询委员会（vaccines and related biological products advisory committee, VRBPAC）一致确定了 2024-2025 年的新冠疫苗抗原：2024-2025 年 COVID 疫苗应针对具有 JN.1 谱系的毒株。尽管 16 位 FDA 咨询顾问本次提出了 JN.1 谱系毒株作为抗原株，但实际上仍没有确定是 JN.1 毒株的单价疫苗，还是 JN.1+FLiRT 的二价疫苗或者 JN.1 家族的其他子代毒株（如目前占优势的 KP.2 毒株）。

资料来源：<https://www.fda.gov/media/179003/download>



1.22 非洲疫苗加速器启动以满足全球对主要疾病疫苗供应的需求

2024 年 6 月 20 日，非洲 CDC 报道非洲疫苗制造加速器启动，其目标是在 10 年内投资至少 10 亿美元，以满足全球对主要疾病疫苗供应的需求。本月首例实验室确诊的 H5N2 型禽流感患者死亡的消息以及 H5N1 型禽流感在动物群体中

继续传播的消息，都在提醒人们新的传染风险是生活中不可避免的事实。传染病暴发会对每个社区，尤其是最脆弱社区的健康、福祉和繁荣造成破坏性影响。作为国家、机构和多边组织，非洲 CDC 必须继续采取具体步骤，加强防范、预防和应对疾病暴发和其他公共卫生突发事件的方式。

资料来源：

<https://africacdc.org/news-item/opinion-heres-what-todays-african-vaccine-accelerator-launch-means/>



1.23 美国国家新发传染病和人畜共患传染病中心发布战略计划

2024 年 6 月 20 日，美国国家新发传染病和人畜共患传染病中心(NCEZID)发布了《NCEZID 战略计划：2018-2025》。NCEZID 的战略计划是实现中心愿景所需工作的战略路线图，中心愿景是建立一个所有人都能免受新发传染病和人畜共患传染病危害的世界。NCEZID 的战略计划提供了该中心的战略行动，即通过预防、早期发现和控制新出现的和人畜共患的传染病威胁，实现其预防疾病和挽救生命的使命。具体包括加强公共卫生核心能力、实施高效的预防和干预方法、加强准备、疫情检测和疫情应对、创新阻止新发感染和人畜

共患感染等战略。

资料来源：<https://www.cdc.gov/ncezid/strategic-plan/index.html>



1.24 2024 年美国微生物学会年会在亚特兰大举行

2024 年美国微生物学会年会 (ASM Microbe) 于 2024 年 6 月 13 日至 17 日在美国亚特兰大举行, ASM Microbe 不仅是展示最前沿微生物科学研究成果的顶级盛会, 也是探索微生物学全谱的难得机会, 涵盖从基础科学到转化和临床应用的各个方面。会上的一项关于抗真菌药物敏感性试验 (AFST) 在毛霉菌管理中作用的研究引起了广泛关注。

研究者回顾了 2017 年 10 月 1 日至 2023 年 2 月 8 日期间培养出毛霉菌的患者的电子病历。研究分析显示, 肺部和播散性疾病的死亡风险高于鼻脑型疾病。血液系统恶性肿瘤和造血干细胞移植 (HSCT) 受者的 6 周和 12 周死亡率更高。只有血液系统恶性肿瘤和 HSCT 受者的死亡风险较高, 具有统计学意义。毛霉菌患者的死亡率极高, 与艾沙康唑相比, AFST 报告的两性霉素 B 和泊沙康唑的 MIC 值更低。然而, 具有 AFST 结果并没有显著影响抗真菌治疗选择或降低死亡

率。今后有必要开展相关研究，以评估 AFST 在毛霉菌治疗中的作用。

资料来源：<https://asm.org/Events/ASM-Microbe/Scientific-Program-1>



2 文献速递

2.1 英国学者揭示血清阴性个体对 SARS-CoV-2 的早期免疫反应

2024 年 6 月 19 日，剑桥大学物理系 Sarah A. Teichmann 团队、伦敦大学学院医学部 Marko Z. Nikolić 团队联合惠康桑格研究所 Rik G. H. Lindeboom 团队在 *Nature* 发表题为“Human SARS-CoV-2 challenge uncovers local and systemic response dynamics”的研究论文。他们利用单细胞测序，研究健康成年志愿者对 SARS-CoV-2 感染的免疫反应，结果发现并非所有暴露于病毒的参与者都感染了新冠肺炎。

研究团队通过 SARS-CoV-2 人类挑战研究，利用单细胞多组学分析技术对鼻咽拭子和血液样本进行深入分析，旨在解析 16 位血清阴性个体在接触 pre-Alpha SARS-CoV-2 病毒株后的感染过程，包括中止性、短暂性和持续性感染。他们通过分析发现了与特定时间点和感染状态紧密相关的上皮细胞和免疫细胞的快速变化，以及数十种高度动态的细胞反应状态。

研究团队观察到，在持续性感染的个体中，血液中的干扰素反应先于鼻咽部的反应。此外，鼻咽部的免疫细胞浸润

在短暂感染的个体中较早出现，而在持续性感染的个体中则较晚出现。接种前 HLA-DQA2 的高表达水平与防止持续性感染有关。纤毛细胞表现出多种免疫反应，并且是最容易被病毒复制的细胞类型，而鼻咽部的 T 细胞和巨噬细胞则以非生产性方式感染。

通过解析 54 种不同的 T 细胞状态，团队发现了急性激活的 T 细胞，它们在携带 SARS-CoV-2 病毒特异性表位时发生克隆性扩增。研究团队开发了一种新的计算流程 Cell2TCR，该流程基于基因表达特征识别激活的抗原反应 T 细胞，并将这些细胞聚集成克隆型组和表位组。总体而言，研究人员构建的时间序列数据提供了对上皮和免疫细胞反应的详细洞察情况，并揭示了与抗感染保护相关的早期动态反应。

资料来源：<https://www.nature.com/articles/s41586-024-07575-x>



2.2 中国学者首次提出新冠群体免疫构成对其他冠状病毒的“反向预存免疫”

2024 年 6 月 12 日，中国疾病预防控制中心病毒病预防控制所刘军/高福团队联合石家庄市第五医院周吉坤团队在

Signal Transduction and Targeted Therapy 发表题为“Nonconserved epitopes dominate reverse preexisting T cell immunity in COVID-19 convalescents”的研究论文，该研究证明了新冠康复者对 SARS-CoV 具有较强的预存 T 细胞免疫反应，且非保守表位在交叉反应中占主导地位。

该研究发现，新冠康复半年和一年的人群对 SARS-CoV 均表现出较强的交叉 T 细胞免疫反应，阳性率分别为 89% 和 82%。在刺突蛋白（S1 和 S2）、膜蛋白（M）和核衣壳蛋白（N）中，SARS-CoV-2 的 S1、S2 和 M 蛋白引起的 T 细胞免疫反应明显高于 SARS-CoV，而 N 蛋白的免疫反应无明显差异。这说明 SARS-CoV-2 和 SARS-CoV 之间的 N 蛋白引起的交叉免疫反应可能更强。在覆盖 SARS-CoV-2 的 S、M 和 N 蛋白的重叠长肽中，该研究还鉴定了 83 条阳性的重叠长肽和 15 条阳性 CD8⁺ T 细胞表位。通过对应合成并验证 SARS-CoV 相同位置的长肽，又确认了 14 对具有交叉反应的重叠长肽。

在 14 对具有交叉反应的重叠长肽中，发现了 3 对具有交叉反应的 CD8⁺ T 细胞表位，且 3 对交叉表位位于 N 蛋白的 261-277 这一 T 细胞表位富集区“Hotspot”上。随后，通过体外复性和圆二色光谱实验发现，两对表位可以与 HLA 分子在体外结合，且突变前后的表位与 HLA 分子之间的结合

力差异不大。这说明，在两对交叉反应性表位中，无论是在 P2 还是在 P6，当氨基酸由丙氨酸 (A) 突变为谷氨酰胺 (Q) 后，HLA 分子与多肽之间的结合力都未发生明显的变化，进一步佐证了表位间的交叉反应分子基础。

总之，考虑到目前已建立的针对 SARS-CoV-2 的群体免疫，该研究揭示了 SARS-CoV-2 感染建立的对其他人类冠状病毒反向预存免疫及交叉 T 细胞免疫屏障的特征和分子机制。在 SARS-CoV-2 的 T 细胞表位中，非保守肽在交叉 T 细胞反应中起优势作用，为理解 SARS-CoV-2 群体免疫以及开发针对冠状病毒的广谱多肽疫苗提供新见解。

资料来源：<https://www.nature.com/articles/s41392-024-01876-3>



2.3 美国学者揭示感染 SARS-CoV-2 后康复的流行病学特征

2024 年 6 月 17 日，哥伦比亚大学欧文医学中心 Elizabeth C. Oelsner 团队在 *JAMA Network Open* 发表题为“Epidemiologic features of recovery from SARS-CoV-2 infection”的研究论文，旨在探究 SARS-CoV-2 感染后的恢复时间及其

相关影响因素。

这项前瞻性队列研究从 2020 年 4 月 1 日开始，涵盖了 14 个正在进行的、由国立卫生研究院资助的队列，这些队列自 1971 年以来一直在招募和跟踪参与者。本报告包括截至 2023 年 2 月 28 日收集的数据，涉及 18 岁及以上的成年人，他们自我报告 SARS-CoV-2 感染情况。研究使用 Kaplan-Meier 曲线和 Cox 比例风险回归模型来估计 90 天内未恢复的概率和评估与恢复相关的多变量调整风险比。结果显示，感染后 90 天内未恢复的参与者比例为 22.5%，中位恢复时间为 20 天。研究发现，女性和有心血管病史的个体恢复时间更长。而接种疫苗和在 Omicron 变异株流行期间感染的个体恢复时间较短。

研究的结论强调了疫苗接种在减轻 COVID-19 的长期影响中的潜在作用，特别是在有心血管病史的高风险群体中。同时，研究指出需要进一步调查长新冠的长期预后和机制，以指导治疗和预防策略的制定。

资料来源：

<https://jamanetwork.com/journals/jamanetworkopen/fullarticle/2820087>



2.4 Nature 研究表明疫苗接种提醒有效提升接种率，但免费乘车未增额外效果

2024年6月26日,宾夕法尼亚大学沃顿商学院 Katherine L. Milkman 团队在 *Nature* 发表题为“Megastudy shows that reminders boost vaccination but adding free rides does not”的研究论文,旨在评估促进 COVID-19 疫苗接种的不同干预措施的有效性。研究采用了大型实地实验的方法,在美国 CVS 药房的超过 366 万患者中测试了八种不同的干预措施。这些干预措施包括提供往返 CVS 药房的免费 Lyft 乘车服务,以及发送七组基于行为学原理的不同疫苗接种提醒信息。

研究结果显示,与仅发送提醒信息相比,提供免费乘车服务并没有额外提高疫苗接种率。具体来说,发送行为学原理的提醒信息能够将 30 天内 COVID-19 加强针的接种率提高 21%,并且这种效应还溢出到了流感疫苗的接种,使 30 天内流感疫苗接种率提高了 8%。相反,提供免费乘车服务的干预措施并没有比标准提醒信息更有效。

研究团队还探讨了不同患者亚群对干预措施的反应是否存在差异。结果显示,干预措施在老年人、拥有医疗保险的个体、男性以及之前接种过加强针的个体中更为有效。同时,干预措施在低收入社区、教育水平较低的社区以及白人

居民比例较低的社区中也表现出更好的效果。

研究的局限性在于，它只关注了在美国 CVS 药房的患者群体，并仅考虑通过短信进行干预的情况。因此，研究结果可能无法推广到其他人群或干预方式。尽管如此，这项研究提供了有力的证据，表明基于行为学原理的提醒信息是一种成本效益高的方法，可以提高疫苗接种率，并且有助于减少 COVID-19 相关的住院和死亡。

资料来源：<https://www.nature.com/articles/s41586-024-07591-x>



2.5 中国学者在广谱抗新冠病毒疫苗研究中取得重要进展

2024 年 6 月 27 日，病毒学国家重点实验室崔宗强/李炜团队在 *ACS Nano* 发表题为“A nanoparticle vaccine displaying conserved epitopes of the preexisting neutralizing antibody confers broad protection against SARS-CoV-2 variants”的研究论文。该研究提出一种纳米颗粒展示新冠预存中和抗体保守表位的疫苗策略，成功研制了一种新型广谱抗新冠病毒候选纳米疫苗。

以往研究在未感染新冠病毒的人体中发现了可识别 SARS-CoV-2 的预存中和抗体，这些抗体对应靶向 S 蛋白 S2

亚基的保守表位。本研究中，研究人员将预存中和抗体对应的多个 S2 保守抗原表位（如 S810-816、S817-824、S851-856 等）与幽门螺旋杆菌铁蛋白融合表达，基于铁蛋白自组装制备了一种表面展示 SARS-CoV-2 保守抗原表位的铁蛋白纳米颗粒 CePnF。CePnF 纳米颗粒经滴鼻免疫小鼠后，能诱导产生强大的体液、细胞、粘膜免疫反应，并产生持久的免疫效应。CePnF 诱导产生的抗体对不同的冠状病毒（CoV）及新冠变异株表现出交叉反应和中和活性。进而，CePnF 纳米颗粒免疫接种 hACE2 转基因小鼠，能显著抑制新冠病 Delta 毒株、WIV04 毒株和 Omicron 毒株的感染和致病，可广泛抵御新冠病毒变异毒株的感染。

总之，该研究构建了展示 SARS-COV-2 预存抗体对应保守表位的 CePnF 纳米颗粒，经鼻腔黏膜免疫可诱导强效持久的免疫效应，实现对多种新冠病毒突变株的交叉保护，为广谱抗新冠病毒疫苗研制提供新策略。CePnF 蛋白纳米颗粒能够经大肠杆菌系统快速生产、便于运输储存，并可经鼻喷自行接种，因此未来有望成为广谱抗新冠病毒的有力候选者。

资料来源：<https://doi.org/10.1021/acsnano.4c03075>



2.6 国内外学者合作揭示新冠病毒演变的新方向

2024年6月14日，中国科学院生物物理研究所王祥喜团队联合北京大学生物医学前沿创新中心曹云龙团队、剑桥大学治疗免疫学与感染病研究所 Ravindra Kumar Gupta 团队以及北京市昌平实验室王佑春团队在 *National Science Review* 发表题为“Spike N354 glycosylation augments SARS-CoV-2 fitness for human adaptation through structural plasticity”的研究论文。该研究揭示了新冠病毒（SARS-CoV-2）通过增加糖基化修饰，特别是 Spike 蛋白上的 N354 糖基化，显著增强了病毒对人类宿主的适应性。

本研究表明，N354 糖基化通过改变 Spike 蛋白的受体结合域（RBD）构象状态，降低病毒感染性，从而调整病毒在宿主中的适应性。RBD 在 SARS-CoV-2 感染过程中能够在“up”状态和“down”状态之间切换，前者允许病毒与宿主细胞受体 ACE2 结合，后者则减少这种结合以逃避宿主免疫系统的监视。N354 糖基化在 BA.2.86 亚系中促进了 RBD 的“down”状态，使病毒在与宿主细胞受体结合时更加隐蔽，降低了被宿主免疫系统识别和攻击的风险。

多种细胞系中的假病毒实验显示，带有 N354 糖基化的 BA.2.86 感染效率显著低于不带该糖基化的对照组，但当存

在硫酸乙酰肝素（HS）时，感染性可以恢复，促进 RBD 处于“up”状态，增强病毒的传染能力。研究还进一步揭示，N354 糖基化提高了 SARS-CoV-2 刺突蛋白的裂解效率和细胞融合能力。

研究人员还通过小鼠模型评估 N354 糖基化显著降低刺突蛋白的免疫原性，减少抗体的产生。无论从单一免疫背景还是模拟现实世界免疫背景的小鼠实验，都发现 N354 糖基化会显著降低病毒的免疫原性，这表明其通过减少免疫系统识别来增强病毒的免疫逃逸能力。这对于理解 SARS-CoV-2 在免疫压力下的进化和传播具有重要意义。通过降低免疫原性，N354 糖基化使病毒能够在宿主体内存活更久，增加其传播机会。

资料来源：<https://doi.org/10.1093/nsr/nwae206>



2.7 中国学者揭示人群免疫背景对新冠病毒进化偏好的影响

2024 年 6 月 5 日，国家生物信息中心李明锴团队在 *National Science Review* 发表题为“Distinct SARS-CoV-2 populational immune backgrounds tolerate divergent RBD

evolutionary preferences”的研究论文。该研究比较了新冠病毒在不同国家流行过程中新生突变的分布与功能，发现人群免疫压力与病毒进化方向密切相关。

通过分析新冠病毒基因组监测数据，研究发现在中国流行的变异株主要由 BA.5.2.48、BA.5.2.49 和 BF.7.14 组成，占所有序列的 93.4%，且这三个变异株主要在中国流行（超过 92% 的序列来自我国监测数据）。同时，以上三个变异株的近缘谱系 BA.5.2 和 BF.7（与我国流行谱系具有相同的 RBD 序列）主要在国外流行。以上数据为探究不同免疫环境对病毒进化的影响提供宝贵机会。

研究人员通过构建病毒系统进化树，鉴定出奥密克戎 BA.5.2.48、BA.5.2.49、BF.7.14、BA.5.2 和 BF.7 谱系在不同国家流行过程中所产生的新生突变，再利用深度突变扫描实验数据，加权量化了突变对病毒 ACE2 受体结合力以及免疫逃逸力的影响。结果显示，与国外近缘谱系相比，新冠病毒在国内流行过程中 S 蛋白尤其是 RBD 区域突变的 dN/dS 值更接近于 1，RBD 区域新出现的突变更均匀地分布在不同的位置，表明受到的选择压力更低。此外，突变后变异株与宿主 ACE2 受体结合力更高，免疫逃逸力更低，且免疫逃逸突变在不同抗原表位的分布更加均匀，表明在群体免疫压力较高的人群中，病毒能够更快地进化出更强的免疫逃逸能力。

此外，虽然 BA.5.2.48、BA.5.2.49 和 BF.7.14 在国内流行过程中产生了大量具有免疫逃逸能力的子代变异株，但直到被后续输入毒株 XBB 取代，这些变异株都未展示出相对原始株更强的人群传播力，表明新冠病毒在较短的时间内（半年）难以进化出可逃逸之前毒株免疫背景的变异株。但是由于毒株的全球传播，在其他国家进化出的高逃逸力变异株可引发新的感染高峰。

该研究结果表明，人群免疫压力与病毒进化的方向密切相关，不断变化的免疫背景会导致新冠病毒在不同阶段受到不同的进化压力，病毒在不同人群中可能进化出具有不同特点的变异株，提示在预测及评估新冠病毒突变发生及流行趋势时应考虑人群免疫背景所带来的影响。

资料来源：<https://doi.org/10.1093/nsr/nwae196>



2.8 单细胞新生 RNA 测序揭示了全局转录的协同调控

2024 年 6 月 5 日，麻省理工学院 Phillip A. Sharp 团队在 *Nature* 发表题为“Single-cell nascent RNA sequencing unveils

coordinated global transcription”的研究论文。该研究提出了一种新的单细胞新生 RNA 测序技术——scGRO-seq，该技术通过点击化学方法，能够同时测量细胞群体中的基因和增强子活性，并揭示整个基因组范围内的协调转录情况。通过应用 scGRO-seq，研究人员发现了转录的偶发性和功能相关基因的共转录现象，这为我们理解基因表达的动态过程提供新视角。此外，scGRO-seq 还具有直接量化单个细胞中转录 RNA 聚合酶的能力，从而能够估算转录爆发的大小和频率。这一特性使得研究人员能够更深入地了解细胞周期动态，并识别出增强子和基因之间的网络关系。

研究人员尝试使用点击化学技术（click chemistry），当每个分子都标记有可以一起反应的“点击手柄”标签，这种技术就可以将两个分子连接在一起。研究人员设计了标记有一种点击柄的核苷酸，一旦这些核苷酸被整合到生长中的增强子 RNA（eRNA）链中，就可以用含有互补柄的标签将这些链捕获。基于此，研究人员能捕获 eRNA，然后对其进行纯化、扩增和测序。即使每一步都会损失一些核糖核酸，但也能成功地从特定细胞中提取出大约 10% 的 eRNA。利用这种技术，研究人员获得了细胞中某一特定时间内正在活跃转录的增强子和基因的信息。

研究人员于小鼠胚胎干细胞中运用他们的技术时察觉

到，其能够依据 RNA 链的长度以及转录 RNA 聚合酶的速率，计算得出特定区域起始转录的大致时段。如此一来，他们便能明确哪些基因和增强子在同一时刻被转录。

研究结果表明，超级增强子的转录爆发先于相关基因的转录爆发，这为理解转录调控机制提供新线索。通过 scGRO-seq 技术，不仅能够深入探究转录的动态特性，还能揭示转录信号的起源和传播，为转录调控机制和增强子在基因表达中作用的研究提供有力工具。总之，scGRO-seq 技术的提出和应用，为研究者理解基因表达的复杂性和动态性提供了新手段，也为未来的生物学研究开辟了新方向。

资料来源：<https://www.nature.com/articles/s41586-024-07517-7>



2.9 中国学者在呼吸道合胞病毒血清流行病学领域取得重要进展

2024 年 6 月 7 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余宏杰团队在 *Clinical Microbiology and Infection* 发表题为“Antibody responses to respiratory

syncytial virus: a population-based cross-sectional serological study in Southern China, 2021”的研究论文，在呼吸道合胞病毒血清流行病学研究领域取得重要进展。

研究团队于 2021 年 7 月至 11 月在湖南省安化县开展了一项基于社区的全年龄组自然人群的 RSV 血清流行病学横断面研究。共纳入 890 名当地常住居民为研究对象，中位年龄 23.9 岁。通过现场问卷调查收集研究对象的基本人口学、家庭、基础疾病和日托机构看护等信息，采集血清样本，基于 ELISA 法检测血清样本中的 RSV 特异性 pre-F IgG 抗体滴度，分析血清 RSV pre-F IgG 抗体水平和阳性率，并采用广义线性模型分析年龄、居住地、家庭人口数和基础疾病等因素对血清抗体水平的影响，对 5 岁以下儿童和 60 岁及以上老人等重点人群进行亚组分析。

研究发现，人群的 RSV pre-F IgG 抗体水平在 4 月-2 岁时最低，抗体几何平均滴度 (GMT) 仅为 3.0；2-5 岁时次之，GMT 上升到 4.3；5 岁以后趋于稳定。血清抗体阳性率亦随年龄逐渐上升，4 月-2 岁、2-5 岁、5 岁及以上儿童的抗体阳性率分别为 76.2%、93.4%和 100%，所有儿童在 5 岁时均有 RSV 感染的血清学证据，此后在整个生命周期中可维持较高抗体水平。

多因素广义线性模型及亚组分析的结果表明，5 岁以下

儿童的抗体水平显著低于其他年龄组。在此年龄段，儿童年龄每增长一岁，其血清抗体滴度平均增加 1.9 倍，家庭人口数、是否由日托机构看护等因素对儿童血清抗体水平无显著影响。60 岁及以上老年人群中，血清抗体水平与其年龄和是否患有基础疾病均无显著相关性。

综上，本研究定量评估自然人群中各年龄组的 RSV pre-F IgG 抗体水平，证实了年龄是影响自然人群 RSV 抗体水平的重要因素。相较于 5 岁及以上人群，低龄儿童的抗体水平更低，研究结果支持优先保护婴幼儿免受 RSV 感染的必要性。随着近年来 RSV 免疫预防系列措施的快速推进，本研究结果可为 RSV 主动和被动免疫策略的制定提供及时、可靠的科学依据。

资料来源：<https://doi.org/10.1016/j.cmi.2024.06.005>



2.10 Nature 研究揭示人巨细胞病毒感染中宿主与病毒互作的 CRISPR 新方法

2024 年 6 月 5 日，魏兹曼科学研究院分子遗传学系 Noam Stern-Ginossar/Michal Schwartz 团队在 *Nature* 发表题为“A virally encoded high-resolution screen of cytomegalovirus

dependencies”的研究论文。文章开发了基于病毒编码 CRISPR 的直接读出筛选 (VECOS)，这是一种敏感、通用、以病毒为中心的方法，能够以混合模式分析病毒感染的不同阶段。该技术通过改造人类巨细胞病毒 (HCMV) 使其直接从病毒基因组中表达单导向 RNA 文库，能够以池化格式对病毒感染周期的不同阶段进行剖析，帮助识别和量化大量宿主依赖性和限制性因子及其对病毒基因组复制、病毒颗粒分泌及分泌颗粒感染性方面的影响。

研究发现，许多宿主依赖性和限制因素对 HCMV 的基因组复制、病毒颗粒分泌和分泌颗粒的传染性有直接影响。此外，研究还识别了影响 HCMV 传播的宿主因子，包括一些已知的和新的限制和依赖因子，如 RRM2 和 ARL6IP6。这些发现有助于深入理解宿主与疱疹病毒互作的分子过程，并为设计有效的抗病毒干预措施提供路线图。研究团队还讨论了 VECOS 方法的验证，包括敲除特定基因的细胞实验和 siRNA 敲降实验，以及对病毒生命周期不同阶段影响的分析。研究结果强调了病毒粒子组装和完整性是 HCMV 周期中依赖细胞蛋白的关键阶段。

资料来源：<https://www.nature.com/articles/s41586-024-07503-z>



2.11 英国学者发现巨噬细胞 ETS2 信号在多种炎症性疾病中起着核心作用

2024 年 6 月 5 日，伦敦大学学院医学部/弗朗西斯·克里克研究所 J. C. Lee 团队在 *Nature* 发表题为“A disease-associated gene desert directs macrophage inflammation through ETS2”的研究论文。研究者通过功能基因组学的方法，揭示了位于 21 号染色体 q22 区域 (chr21q22) 的一个与多种炎症性疾病相关的基因 ETS2，及其在调控巨噬细胞炎症反应中的关键作用。

chr21q22 区域被称为“基因荒漠”，因其缺乏编码基因而得名，但这一区域包含多个与炎症性疾病相关的风险变异。通过共定位分析，研究者确认了这一区域的遗传基础，并确定一个单核细胞/巨噬细胞特异性的增强子。进一步的研究表明，这个增强子通过调控远端的 ETS2 基因表达来影响巨噬细胞的炎症反应。

为了验证 ETS2 基因在炎症反应中的作用，研究者利用 CRISPR-Cas9 技术删除位于 chr21q22 区域的增强子，并在体

外培养的原代人类单核细胞中观察其对 ETS2 表达的影响。结果显示，删除增强子显著降低了 ETS2 的表达，并显著抑制多种炎症相关基因的表达。通过基因敲除和过表达实验，研究者发现 ETS2 能够显著调控多种炎症基因的表达，包括细胞因子、趋化因子和表面受体等。这些基因的表达在炎症性疾病患者的受损组织中显著上调，提示 ETS2 在疾病机制中具有重要作用。

研究者还发现，ETS2 通过代谢重编程来调控炎症反应。具体来说，ETS2 能够促进糖酵解和三羧酸循环 (TCA 循环) 的代谢产物生成，从而为炎症反应提供能量。通过稳定 HIF1 α (促红细胞生成素) 来促进糖酵解，ETS2 能够维持巨噬细胞的炎症状态。然而，当研究者使用 HIF1 α 稳定剂来恢复糖酵解时，发现其并不能完全恢复 ETS2 敲除对炎症反应的影响，提示 ETS2 还通过其他机制来调控炎症。

鉴于 ETS2 在多种炎症性疾病中的关键作用，研究者探讨了其作为药物靶点的潜力。利用 NIH LINCS 数据库，研究者筛选可能调控 ETS2 活性的药物，发现 MEK 抑制剂在下调 ETS2 靶基因方面具有显著效果。体外和体内实验进一步验证了 MEK 抑制剂在抑制 ETS2 介导的炎症反应中的有效性，提示这一途径可能成为治疗炎症性疾病的新策略。

资料来源：<https://www.nature.com/articles/s41586-024-07501-1>



2.12 中国学者揭示精胺通过靶向抑制 JAK1 途径发挥免疫抑制和抗炎的分子机制

2024 年 6 月 21 日，中国医学科学院基础医学研究所/南开大学免疫学研究所曹雪涛院士团队在 *Immunity* 发表题为“Cellular spermine targets JAK signaling to restrain cytokine-mediated autoimmunity”的研究论文，揭示了一种多胺分子——精胺（spermine）广谱性地抑制 JAK1 介导的 I 型及 II 型细胞因子免疫应答及其炎症效应。精胺通过直接结合 JAK1 蛋白、抑制 JAK1 与相关细胞因子受体结合，进而阻断细胞因子下游信号转导通路的激活，发挥免疫抑制与抗炎的作用。体内应用精胺能够有效缓解自身免疫性疾病小鼠模型的疾病进程。此外，团队还基于天然精胺结构自行构建合成精胺衍生物 SD1，并证明其具有广谱免疫抑制与抗炎功能，有望作为新型免疫抑制剂药物进行研发。

为了探究免疫代谢物与促炎性细胞因子应答之间的关系，研究团队利用代谢组学分析结合报告基因筛选技术等多重研究策略，发现了精胺能够显著抑制 JAK1 介导的 IFN-I、

IFN- β 、IL-6 及 IL-2 等细胞因子下游信号通路激活。研究还发现，细胞内精胺浓度受到促炎性细胞因子的精密调控，当细胞受到 IFN- α 、IL-6 及 IL-2 等细胞因子刺激后，免疫细胞及非免疫细胞均表现出细胞内精胺浓度的显著降低。通过代谢物同位素示踪分析发现，IFN- α 诱导的细胞内精胺浓度降低与其分解代谢途径增强密切相关。团队还证实了直接补充精胺是补救细胞因子压力诱发的细胞内精胺水平降低的有效策略，而非补充其上游的亚精胺，为建立基于精胺的相关临床干预策略提供有力证据。此外，通过邻位标记技术、免疫共沉淀及生物素精胺 pulldown 等实验体系，发现精胺通过直接结合 JAK1 蛋白 N 端结构域从而阻断了 JAK1 与细胞因子受体的结合，进一步在 JAK1 蛋白 N 端结构区域内鉴定到两个精胺结合的关键口袋，并通过突变验证证实了上述口袋对于精胺调控的 JAK1/受体互作起到关键作用。

接下来，团队进一步发现来自于系统性红斑狼疮(SLE)患者的外周血单个核细胞(PBMC)内精胺浓度显著降低，并且细胞内精胺浓度与经典的 JAK1 介导的信号通路如干扰素应答基因特征基因集及 IL4 应答下游基因集成显著负相关。补充精胺可以有效逆转上述来源 PBMC 中炎症通路的活化水平。

值得关注的是，团队基于天然精胺的结构，成功构建合

成了一个具有强大免疫抑制功能的新型精胺衍生物，将其命名为 SD1。他们在自发型狼疮小鼠模型中发现，经 SD1 体内治疗后，狼疮小鼠多种狼疮相关关键指标包括狼疮性肾炎、皮损、血清中自身抗体及补体水平均得到有效缓解。此外，在银屑病小鼠模型中，SD1 表现出更好的免疫抑制效果，可以观测到 SD1 能更有效地减少皮损部位免疫细胞浸润，缓解皮损病理表型。

资料来源：<https://doi.org/10.1016/j.immuni.2024.05.025>



2.13 Nature 研究发现 PD-L1 参与巨噬细胞天然免疫识别和炎症

2024 年 6 月 5 日，西达赛奈医学中心 David M. Underhill/Kai Li 团队在 *Nature* 发表题为“Profiling phagosome proteins identifies PD-L1 as a fungal-binding receptor”的研究论文。该研究使用一种名为吞噬体蛋白质组近距离标记（proximity labelling of phagosome proteomes, PhagoPL）的新技术来鉴定在含有不同微生物（包括酵母和细菌）的吞噬体中特异性富集的蛋白质，发现 PD-L1 作为识别受体参与巨噬细胞对真菌的天然免疫识别响应。

在蛋白质检测中，研究人员发现程序性死亡配体 1 (PD-L1) 作为一种众所周知的免疫检查点蛋白，在含有酿酒酵母的吞噬体中选择性富集。这一意外发现促使了进一步的研究，发现 PD-L1 在吞噬体内处理酵母颗粒时直接与酵母颗粒结合。通过一种巧妙的酵母表面展示筛选方法，研究人员将核糖体蛋白 Rpl20b 鉴定为 PD-L1 的真菌配体。

研究人员发现 PD-L1 和 Rpl20b 之间的相互作用是由 Rpl20b 的中心结构域介导的，其表现出与 PD-L1 的 IgV 结构域的特异性结合。此外，研究团队证明，这种相互作用调节巨噬细胞响应酵母刺激的细胞因子产生。利用生长素诱导的清除系统，研究人员降低了酵母中 Rpl20b 的水平，并观察到巨噬细胞在用 Rpl20b 清除的酵母刺激后 IL-10 和其他细胞因子的表达显著降低。相反，Rpl20b 在酵母表面的过表达导致 IL-10 的产生增强，这种作用在 PD-L1 缺陷的巨噬细胞中或在用抗 PD-L1 阻断抗体处理时被消除。

总之，这项研究揭示了 PD-L1 在真菌病原体天然免疫传感中先前未被认识的作用。Rpl20b 作为 PD-L1 的真菌配体的鉴定及其在调节细胞因子反应中的参与，为吞噬细胞调节其对不同微生物的免疫反应的复杂机制提供了有价值的见解。这项研究不仅扩展我们对 PD-L1 功能的理解，超越其在适应性免疫中的既定作用，还强调天然免疫识别机制的复杂性和

特异性。该研究发现为研究核糖体和其他细胞内成分在形成对真菌感染的免疫反应中的作用开辟新途径，助力新治疗策略的发展。

资料来源：<https://www.nature.com/articles/s41586-024-07499-6>



2.14 美国学者发现胞外基质调控线粒体及免疫激活新机制

2024年6月27日，加州大学伯克利分校霍华德·休斯医学研究所 Andrew Dillin 团队在 *Cell* 发表题为“The extracellular matrix integrates mitochondrial homeostasis”的研究论文。该研究发现 ECM 重塑以一种进化保守的方式改变线粒体稳态。ECM 重塑可触发 TGF- β 反应，并诱导线粒体裂变和线粒体未折叠蛋白反应 (UPRMT)。此外，研究者还发现 ECM 重塑通过增强线粒体应激反应促进动物对病原体的防御。

透明质酸 (HA) 是维持哺乳动物 ECM 完整性和功能的主要成分，透明质酸酶 TMEM2 作为细胞表面透明质酸酶可以裂解细胞外 HA。为了调节 HA 稳态，研究人员在人成纤维细胞中进行 TMEM2 的 OE 和 KO。研究者发现，TMEM2 定位于成纤维细胞的质膜上，TMEM2 的 OE 或 KO 足以减

少或增加 ECM 中 HA 的数量。进一步的研究发现, TMEM2 诱导的 ECM 重塑可导致线粒体分裂增加、氧化应激增加、呼吸减少以及对线粒体应激的敏感性增加。

为了验证 ECM-线粒体这一信号通路是否在物种间保守, 研究者在秀丽隐杆线虫中异位过表达人类 TMEM2 (hTMEM2), 并将其转录组与野生型动物进行比较。结果发现, hTMEM2 在秀丽隐杆线虫中诱导类似的线粒体功能下降以及线粒体应激反应, 这表明这种 ECM-线粒体通信现象可能在进化早期就出现了。

接下来, 为了揭示 ECM 的变化如何在细胞内传递从而改变线粒体的形式和功能, 研究者对位于质膜上编码蛋白质的 2073 个基因进行 CRISPR-KO 筛选, 该筛选库包括 ECM 纤维成分、结合或调节 ECM 纤维的蛋白聚糖、细胞外环境信号转导的细胞表面受体等。实验结果表明, TMEM2 在 ECM 中诱导的 HA 重塑不通过整合素或 HA 结合蛋白发出的信号调节线粒体稳态, 而是激活 ECM 相关的信号通路, 如 TGF- β , 即 TGF- β 受体介导了 ECM 和线粒体之间的通讯。

进一步的研究发现, 在 TMEM2-OE 细胞中, TGF- β -SMAD 信号通路可直接促进线粒体分裂基因的表达, 从而调节线粒体稳态, 包括增加线粒体分裂、减少线粒体呼吸、增加线粒体氧化应激。此外, 研究者发现 TMEM2 诱导的 ECM

重塑和相关的线粒体应激反应可增强动物的免疫反应并提供抗感染保护。

总的来说，该研究团队通过各种类型的应激实验进行测试，发现线粒体直接受 TMEM2 信号的调节。具体来说，TMEM2 诱导的 ECM 重塑可导致人类成纤维细胞和秀丽隐杆线虫线粒体分裂和功能下降，介导这一过程的信号通路为 TGF- β -SMAD。

资料来源：<https://doi.org/10.1016/j.cell.2024.05.057>



2.15 中国学者发现流感病毒关键受体

2024 年 6 月 7 日，中国农业科学院哈尔滨兽医研究所陈化兰/步志高团队在 *Nature Microbiology* 发表题为“*Influenza virus uses mGluR2 as an endocytic receptor to enter cells*”的研究论文，研究发现跨膜蛋白代谢型谷氨酸受体 2 (mGluR2) 是介导流感病毒进入宿主细胞的关键受体。

流感病毒感染细胞涉及多个环节，每个环节都借助和利用宿主细胞蛋白来完成。前期研究发现流感病毒利用细胞表面的唾液酸受体附着在细胞表面后，70%的病毒粒子通过网

格蛋白介导的内吞进入细胞。CME 是一个严格的受体介导的、信号调控的过程，细胞膜表面的受体与细胞外的配体结合后才能将信号传递至细胞内启动 CME。然而，传递流感病毒吸附信号、介导流感病毒 CME 的受体一直是未解之谜，这也大大限制了从宿主角度开发抗流感病毒药物的进程。

该研究发现，信号转导分子、跨膜糖蛋白 mGluR2 与流感病毒的血凝素蛋白互作，启动流感病毒的 CME。mGluR2 可溶性抗体封闭后，流感病毒感染细胞的效率大大下降。mGluR2 的表达干扰后，流感病毒仍可吸附在细胞表面，但进入细胞的效率显著下降。该研究还发现，mGluR2 与流感病毒结合后，激活钙离子激活的大电导钾离子通道 (KCa1.1)，活化后的 KCa1.1 促进 F-actin 多聚化，后者辅助完成流感病毒的 CME。mGluR2 的敲除显著提高了小鼠对不同亚型流感病毒的抵抗力。流感病毒在 mGluR2 敲除小鼠鼻甲、肺和脑等器官的复制滴度显著低于野生小鼠。H5 和 H7 亚型病毒感染后，野生对照小鼠 100% 死亡，mGluR2 敲除小鼠 70% 存活。

此外，研究还发现 mGluR2 不影响病毒吸附，mGluR2 糖基化与否不影响其发挥内吞受体作用，明确了流感病毒的吸附和内吞过程由不同受体分别介导，为流感病毒感染的认知提供重要数据。

资料来源：<https://www.nature.com/articles/s41564-024-01713-x>



2.16 美国学者鉴定麻疹病毒融合蛋白构象中和抗体

2024年6月28日，拉霍亚免疫学研究所 Erica Ollmann Saphire 团队联合哥伦比亚大学 Matteo Porotto 团队在 *Science* 发表题为“A neutralizing antibody prevents postfusion transition of measles virus fusion protein”的研究论文，鉴定了一种人嵌合单克隆抗体（mAb 77），可以通过阻止病毒融合蛋白 F 的后融合（postfusion）转变，强有力地抑制 MeV 感染。

融合蛋白 F 在病毒生命周期中扮演着至关重要的角色，它使病毒能够与宿主细胞膜融合并进入细胞内部。该研究表明，mAb 77 靶向 F 蛋白的前融合（prefusion）状态，从而防止膜融合和病毒进入所需的构象变化。研究人员利用冷冻电子显微镜（cryo-EM）阐明了前融合 F 蛋白的结构，无论是单独存在还是与 mAb 77 结合。他们发现，F 蛋白中的自然点突变允许其以前融合状态的形式产生，这对于表征抗体与病毒之间的相互作用至关重要。2.11 Å 分辨率的前融合 F 蛋白结构提供了对融合过程中发生的构象变化的见解。

此外，该研究还表明，mAb 77 与前融合 F 蛋白结合，将

其锁定在一个中间状态，并阻止其转变为后融合构象。这一发现得到后融合 F 蛋白结构的支持，该结构揭示促进膜融合显著结构重排。mAb 77 结合界面在 MeV 变体中的保存表明，这种抗体可能对广泛的 MeV 株有效。mAb 77 能够中断融合级联反应，导致三聚体解体。这种作用机制不仅中和病毒，而且还为了解病毒融合过程提供信息，这可能有助于其他利用类似融合策略的病原体治疗方法的开发。总之，该研究详细阐述了 mAb 77 如何通过靶向融合蛋白 F 的前融合状态来中和 MeV。

资料来源：<https://doi.org/10.1126/science.adm8693>



2.17 意大利学者揭示 4-1BB 可能是治疗慢性乙型肝炎的潜在靶点

2024 年 6 月 18 日，意大利 IRCCS 圣拉斐尔科学研究所 Matteo Iannacone 团队在 *Cell* 发表题为“Therapeutic potential of co-signaling receptor modulation in hepatitis B”的研究论文。该研究探索了功能失调的 HBV 特异性 CD8⁺ T 细胞的行为和潜在的治疗靶点，发现肝细胞启动可诱导功能失调的 CD8⁺ T 细胞中的关键共信号受体，长时间的 HBV 抗原刺激产生

一个自我更新的、长寿命的、异质性的 T 细胞库,在慢性 HBV 感染中,激活 4-1BB (一种 T 细胞共刺激免疫检查点分子) 显示出最高潜力的恢复功能受损的 CD8⁺ T 细胞。

研究团队分析肝细胞启动期间的共信号受体,并追踪功能受损的 HBV 特异性 CD8⁺ T 细胞的轨迹和命运。早期,这些细胞上调 PD-1、CTLA-4、LAG-3、OX40、4-1BB 和 ICOS 的表达。虽然阻断共抑制受体的效果微乎其微,但能够激活 4-1BB 和 OX40 并将它们转化为抗病毒效应器。长时间的抗原刺激导致一个自我更新、长寿命、异质性 T 细胞群体,具有独特的转录组特征,这包括功能受损的祖细胞/干细胞样 T 细胞 (TSL) 和两种不同的功能受损的组织驻留记忆 T 细胞 (TRM)。虽然 4-1BB 表达在所有细胞中都得到维持,但 OX40 表达仅限于 TSL 细胞。在慢性感染情况下,只有 4-1BB 刺激才具有抗病毒活性。在乙型肝炎病毒 E 抗原阳性 (HBeAg⁺) 慢性患者中,4-1BB 激活显示出最高潜力的恢复功能受损的 CD8⁺ T 细胞。这些结果表明,靶向所有功能受损的 T 细胞,而不是仅靶向 TSL 细胞,有望治疗慢性 HBV 感染。

资料来源: <https://doi.org/10.1016/j.cell.2024.05.038>



2.18 中国学者开发治疗乙型肝炎病毒感染的潜在新策略

2024年6月21日，复旦大学基础医学院袁正宏/占昌友团队联合上海交通大学医学院付炜团队在 *Signal Transduction and Targeted Therapy* 发表题为“Optimized RNA interference therapeutics combined with interleukin-2 mRNA for treating hepatitis B virus infection”的论文。该研究为提升慢乙肝治疗效果提供了新策略和新思路。

该研究旨在开发一种针对 HBV 的全基因型、全靶点覆盖的功能性小干扰 RNA (siHBV) 以弥补临床现阶段同类药物的不足，结合低免疫原性、低非靶细胞摄取的改良脂质纳米粒 (tLNP) 平台实现其体内高效、安全、肝细胞靶向输送，并验证了其在多种细胞系和小鼠模型中的疗效和安全性，同时探索了基于改良脂质纳米粒共同递送 siRNA 与白细胞介素-2 mRNA 联合治疗慢乙肝的新策略。

研究团队通过分析 HBV 全基因组保守序列，设计并筛选可针对 HBV 高保守序列、同时高效抑制乙肝表面抗原、HBV 整合和乙肝病毒 x 蛋白的一系列 siRNA，在多种 HBV

相关细胞模型中评价序列及序列组合功效，筛选得到优选的序列和序列组合，并对其进行化学修饰筛选以提高其血液稳定性、确保疗效和安全性。所得 siHBV 序列组合具有广泛的基因型覆盖度、较低的脱靶效应和细胞毒性，且可实现同时靶向所有 cccDNA 及 intHBV 来源的 HBV RNA，为慢乙肝治疗提供了一种具有显著优势的新 siRNA 候选药物。

尽管 RNAi 和抗体介导的 HBsAg 清除可通过降低病毒负担减轻 HBsAg 所致免疫功能障碍，但都无法激活病毒特异性 T 细胞以实现长期病毒控制。临床上仅有极少数患者经 RNAi 治疗后产生 HBsAg 抗体。为有效延缓停药后抗原表达和病毒 DNA 水平回升，研究团队进一步探索 RNAi 与细胞因子白细胞介素-2(IL-2)联合使用，通过 tLNP 共包载 siHBV 和 IL-2mRNA 获得新型核酸药物，并评估其治疗乙肝病毒感染的疗效、安全性并探讨机制。结果显示，tLNP/siHBVIL2 表现出持续的 HBV 抑制和 HBV 特异性免疫调节效果。机制研究表明，tLNP/siHBVIL2 可通过 RNAi 途径抑制病毒转录复制，并通过高效表达 IL-2 促进 HBV 特异性 CD8⁺及 CD4⁺ T 细胞增殖和浸润，从而同时实现了对 HBV 病毒的抗原抑制和免疫控制。

综上所述，该研究设计了一种针对 HBV 的高效、多功能、高保守的 siRNA 序列组合，结合具有低免疫原性、低非

靶细胞吞噬等特征的改良脂质纳米粒平台，实现了 siHBV 体内高效、安全、肝细胞靶向输送，并在多种乙肝相关细胞模型和动物模型中验证了其疗效和安全性。进一步利用脂质纳米粒载体可灵活包载不同核酸的特性，将 siHBV 与编码小鼠白细胞介素-2 的 mRNA 封装在单一 tLNP 制剂中，实现病毒抗原抑制与免疫控制。该研究为开发新的抗乙肝病毒策略和治疗药物提供理论基础和技术支撑，也为该通用型低免疫反应性高性能脂质纳米粒在核酸药物治疗领域的临床推广提供新思路。

资料来源：<https://doi.org/10.1038/s41392-024-01871-8>



2.19 中国学者发现保护 B 细胞免疫记忆的关键因子

2024 年 6 月 17 日，清华大学医学院/清华大学基础医学院/清华大学免疫学研究所祁海教授团队在 *Immunity* 发表题为“High recallability of memory B cells requires ZFP318-dependent transcriptional regulation of mitochondrial function”的研究论文。该研究发现了第一个专门维持记忆 B 细胞再应

答能力的关键调控因子——ZFP318，在所有可与抗原结合的记忆 B 细胞里，只有小部分可以表达 ZFP318 的细胞才能有效参与二次免疫应答。不表达 ZFP318 的记忆 B 细胞线粒体功能缺陷，再次遇到抗原时会由于无法抵抗氧化应激而迅速死亡，无法参与再应答。缺失了 ZFP318 基因的动物，尽管可以对疫苗产生正常的一次免疫应答，但几乎完全丧失免疫记忆功能。

为了探究 ZFP318 在记忆 B 细胞中的潜在功能，研究团队构建了一个独特的 ZFP318 小鼠报告/敲除模型(ZSDAT)。这一小鼠在 ZFP318 基因原位敲入了红色荧光蛋白(tdTomato)和白喉毒素受体 (DTR) 的编码序列，当和生发中心特异表达的 AID-cre 小鼠交配后，后代小鼠既可以用来做 tdTomato 荧光示踪，又可以用来做细胞删除实验。该研究发现，当来源于生发中心且表达 ZFP318 的记忆 B 细胞被白喉毒素清除后，小鼠就丧失了二次免疫应答能力。这些结果说明，表达 ZFP318 的记忆细胞虽然只占有所有记忆 B 细胞的 10%-20%，却是二次免疫应答的最主要贡献者。

通过比较野生型和 ZFP318 基因敲除小鼠，研究团队进而发现 ZFP318 基因本身的缺失不会影响初次免疫应答与血清抗体滴度，却特异而显著地影响了小鼠二次免疫强度和抗体生成。研究团队进一步构建了 B 细胞特异的 ZFP318 可诱

导表达小鼠。他们发现，如果在不表达 ZFP318 的记忆 B 细胞中强制表达 ZFP318，就可以显著提升这些细胞的再应答能力，从而证明 ZFP318 对记忆 B 细胞的再应答能力是充分且必要的。

通过 mRNA-seq 分析，研究团队进而发现缺失 ZFP318 的记忆 B 细胞，表达线粒体相关基因不充分，尤其是活性氧（ROS）清除相关基因。与此相伴随的是线粒体膜电位和形态异常，导致它们更容易在抗原刺激后死亡。这项研究发现了 B 细胞免疫记忆力至关重要的调控分子，揭示了记忆 B 细胞再应答能力的第一个检查点。这些结果为未来优化疫苗设计、实现持久免疫保护提供了新路径和新靶点。

资料来源：<https://doi.org/10.1016/j.immuni.2024.05.022>



2.20 美国学者在 2 型经典树突状细胞多样性研究方面取得新进展

2024 年 5 月 30 日，华盛顿大学医学院 Marco Colonna 团队在 *Immunity* 发表题为“Progenitors of distinct lineages shape

the diversity of mature type 2 conventional dendritic cells”的研究论文。该研究利用 $Cd300c^{iCre-hCD2}R26^{tdTomato}$ 报告小鼠模型，标记追踪了骨髓中 2 型经典树突状细胞（cDC2）的祖细胞，并结合单细胞测序技术和多参数流式细胞术，揭示了这些祖细胞在骨髓中的多样性及其在免疫功能中的作用。

cDCs 是由 cDC1 和 cDC2 组成的抗原呈递细胞，分别负责启动原始 CD8 和 CD4 T 细胞。研究团队利用 $Cd300c^{iCre-hCD2}R26^{tdTomato}$ 报告小鼠来专门跟踪产生 cDC2 的 BM 祖细胞，并在体外和体内鉴定出了一种骨髓 pre-cDC2 祖细胞。研究者还通过单细胞分析和多参数流式细胞术显示，这些祖细胞由两个亚群组成：一个亚群对应于髓源性的 pre-cDC2，另一个亚群对应于淋巴源性的 pDC 样细胞。尽管它们的起源不同，但两个亚群都分化为转录趋同的 cDC2。且抗体对绵羊红细胞产生应答需要 Cd300c 追踪的 cDC2。另外，cDC2 异常小鼠的血液抗原响应也处于异常状态。值得注意的是，与 Ms4a3Cre 谱系追踪的 DC3 相比，Cd300c 所追踪的 cDC2 表现出不同的转录组学特征、表型和组织分布，并且，DC3 是一种绕过 CDP 的单核细胞 DC 祖细胞衍生亚群。

综上所述，研究团队通过 $Cd300c^{iCre-hCD2}R26^{tdTomato}$ 报告小鼠，确定了包括髓源性 pre-cDC2 和淋巴源性浆细胞样-preDC 样细胞两个亚群的骨髓 pre-cDC2 祖细胞，可以分化为

转录趋同的 cDC2。这也说明，来自不同谱系的祖细胞促成了成熟 cDC2 在不同组织中的多样性。

资料来源：<https://doi.org/10.1016/j.immuni.2024.05.007>



2.21 中国学者发现 CUL5 介导冠状病毒蛋白泛素化降解的新机制

2024 年 6 月 28 日，中南大学生命科学学院夏赞贤团队在 *Signal Transduction and Targeted Therapy* 发表题为“A Cullin 5-based complex serves as an essential modulator of ORF9b stability in SARS-CoV-2 replication”的研究论文。该研究从病毒蛋白泛素化修饰的角度出发，筛选宿主靶向降解 SARS-CoV-2 附属蛋白的关键 E3 连接酶，发现了宿主的 CUL5-TOM70-HSP90 α 蛋白质复合体是调控 SARS-CoV-2 附属蛋白 ORF9b 降解的关键因子，在病毒复制中发挥重要调节作用，并进一步证明了 HSP90 抑制剂具有开发为新型抗新冠病毒药物的潜力。

本研究针对 SARS-CoV-2 的附属蛋白 ORF9b，发现宿主

可通过泛素-蛋白酶体对其进行降解。随后，研究人员通过亲和纯化联合质谱分析，结果显示 CUL5 是 ORF9b 潜在的 E3 连接酶组分。经过验证，CUL5 与 ORF9b 相互作用并能够介导 ORF9b 的泛素化和降解，同时通过 qPCR 证明 CUL5 可通过调控 ORF9b 的水平影响宿主细胞的免疫应答，并进一步在新冠活病毒水平验证了 CUL5 促进了新冠病毒 ORF9b 的降解并抑制病毒的复制。

为了深入探究 CUL5 调控 ORF9b 降解的具体机制，研究人员对 ORF9b 的宿主相互作用蛋白质进行分析，结果显示 ORF9b 与 HSP90 α 存在相互作用。HSP90 α 是 HSP90 的亚型，有报道发现 HSP90 在 CUL5 介导的蛋白降解中发挥作用，但扮演稳定蛋白质的角色。研究人员对此进行了验证，结果显示 HSP90 α 确实可拮抗 CUL5 介导的 ORF9b 降解，而 HSP90 抑制剂 GA/17-AAG 则能够促进 ORF9b 的降解，这也提示 HSP90 α 是潜在的抗新冠病毒药物靶点。

此外，研究人员发现，过表达 TOM70 可促进 ORF9b 降解，而敲除 TOM70 之后，ORF9b 不再降解，这提示 TOM70 才是介导 ORF9b 的底物结合受体。随后的研究也验证了 CUL5、TOM70、HSP90 α 三者两两相互结合形成一个复合物，并调控 ORF9b 的降解。后续研究人员还利用 C57BL/6-hACE2 小鼠模型验证了 HSP90 抑制剂 GA/17-AAG 可减弱 SARS-

CoV-2 在小鼠中的毒力。

这个工作揭示了 TOM70 作为底物受体的关键作用，它将 ORF9b 与 HSP90 和 CUL5 连接起来，形成一个复合物。在这个复合物中，CUL5 触发 ORF9b 的泛素化和降解，而 HSP90 则起到稳定 ORF9b 的作用。这一研究拓宽了我们对宿主 CUL5 的底物降解机制的认识，同时提供了一个很好的药物作用靶点—HSP90，利用现有的 HSP90 抑制剂或研发特异地靶向 HSP90 的小分子化合物，可开发新型抗新冠病毒药物。

资料来源：<https://www.nature.com/articles/s41392-024-01874-5>



2.22 美国学者开发新型表观基因编辑疗法 CHARM

2024 年 6 月 28 日，麻省理工学院 Jonathan S. Weissman 团队联合麻省总医院/麻省理工学院和哈佛大学布罗德研究所 Sonia M. Vallabh 团队在 *Science* 发表题为“Brainwide silencing of prion protein by AAV-mediated delivery of an engineered compact epigenetic editor”的研究论文，介绍了一种

新型的表观遗传编辑技术——CHARM（Coupled Histone tail for Autoinhibition Release of Methyltransferase），该技术通过利用腺相关病毒（AAV）介导的方法在全脑范围内沉默肌蛋白基因的表达。

研究团队设计了一种名为 CHARM 的紧凑、无酶表观遗传编辑器。CHARM 通过与组蛋白 H3 尾部和非催化性 Dnmt31 结构域的直接融合，能够招募并激活细胞内源性表达的 DNA 甲基转移酶，对目标基因进行甲基化。CHARM 可以独立于 KRAB 转录抑制结构域，并与多种 DNA 结合方式兼容，包括 CRISPR-Cas、转录激活因子样效应物和锌指蛋白。锌指蛋白的小尺寸使得单个 AAV 中可以容纳多达三个 DNA 靶向元件，并有额外的空间用于调控元件以赋予细胞类型特异性。当与肌蛋白靶向的锌指结构域结合，并通过 AAV 传递到小鼠大脑时，CHARM 能够对肌基因启动子进行甲基化，并实现高达 80% 的全脑神经元肌蛋白减少，远远超过治疗益处所需的最小减少量。此外，团队开发了自沉默 CHARM，它们在沉默目标后能够自主地停用自己。这种方法将 CHARM 的表达限制在一定时间内，以避免潜在的抗原性和由于在非分裂神经元中长期表达而导致的非特异性活性。

这项研究代表了首次通过 AAV 介导传递表观遗传编辑器，能够在大脑中有程序地甲基化 DNA，实现目标基因的持

久且有效的沉默。CHARM 通过利用内源性 DNA 甲基化机制，避免了潜在细胞毒性催化结构域的过度表达。其紧凑的尺寸使得模块化自沉默策略成为可能，便于多重靶向，并增强与其他传递方式的兼容性，如脂质纳米颗粒。这项工作可以为朊病患者以及涉及有毒蛋白质聚集的其他神经退行性疾病患者提供有效的治疗方法。

资料来源：<https://www.science.org/doi/10.1126/science.ad07082>



2.23 中国学者提出抗生素耐药的可逆性评估方法

2024 年 6 月 10 日，广州中山大学杨建荣/田国宝/陈小舒团队在 *The Lancet Microbe* 发表题为“Assessment of the reversibility of resistance in the absence of antibiotics and its relationship with the resistance gene’s fitness cost: a genetic study with *mcr-1*”的研究论文。该研究聚焦多粘菌素耐药基因 *mcr-1*，首次提出假说：当细菌耐药基因同时符合两大条件时，禁抗策略将能有效降低耐药性的传播。这两大条件包括：（1）耐药基因具有强适应性代价；（2）耐药基因近端突变体中不

含（或少见）保留耐药性且适应性代价低的突变体。

研究人员首先构建了 *mcr-1* 基因约 15000 种突变体的质粒文库，并将其转入大肠杆菌受体菌中。将携带有野生型 *mcr-1*、*mcr-1* 突变体文库和无功能 *mcr-1* 的大肠杆菌菌株克隆混合，置于不同浓度多粘菌素培养基中进行混合培养，并利用深度测序技术分析混合培养不同时间点各种突变体频数的变化，计算它们相对于对照菌的相对生长速率。结果显示，在无多粘菌素环境中，野生型 *mcr-1* 阳性大肠杆菌的相对生长速率下降了 73.8%，表明野生型 *mcr-1* 基因具有很强的适应性代价。同时，单点突变体中，无适应性代价或低适应性代价的突变体非常罕见（约 0.1%），即使纳入进化上更难发生的多点突变体，无适应性代价或低适应性代价的突变体比例也很低（约 0.3%）。以上结果说明 *mcr-1* 基因确实符合禁抗策略奏效的两大条件。

为进一步理解上述现象，研究人员分析了带有提前终止密码子的突变体。结果表明，由于 *mcr-1* 从 N 端到 C 端依次为跨膜结构域、连接结构域和催化结构域，而 *mcr-1* 抗性的维持依赖于其编码的完整催化结构域，而适应性代价则只需要完整的跨膜结构域和连接区域，因此无义突变无法在消除适应性代价的同时保留耐药性。

最后，为了验证真实世界中 *mcr-1* 适应性代价与其流行

率变化之间的关系。研究人员通过比较我国禁用多粘菌素作为饲料添加剂的政策实施以来，住院患者中 *mcr-1* 流行率的动态变化，利用拟合群体遗传学模型，依据真实世界中 *mcr-1* 的消退速度估算其适应性代价。结果显示，真实世界的数据（生长速率比无 *mcr-1* 菌株慢 76.2%）与上述在实验室获得的数据（生长速率比对照菌株慢 73.8%）非常吻合。

综上所述，该研究阐明在没有多粘菌素抗性选择压力下 *mcr-1* 流行率会下降，且可以基于群体遗传学模型估算 *mcr-1* 流行率下降的速率。同时，该研究还揭示当耐药基因具有较高且无法被简单突变消除的适应性代价时，可以通过限制相应抗生素的使用来控制甚至逆转耐药性。

资料来源：[https://doi.org/10.1016/S2666-5247\(24\)00052-1](https://doi.org/10.1016/S2666-5247(24)00052-1)



2.24 国外学者发现大量产生 IFN- γ 的 CD8 $\alpha\beta$ $\gamma\delta$ T 细胞亚群

2024 年 5 月 27 日，伦敦玛丽女王大学 Daniel J. Pennington 团队联合里斯本大学 Gina J. Fiala 团队在 *Nature Immunology* 发表题为“Perinatal thymic-derived CD8 $\alpha\beta$ -

expressing $\gamma\delta$ T cells are innate IFN- γ producers that expand in IL-7R-STAT5B-driven neoplasms”的研究论文，发现了一种表达 CD8 $\alpha\beta$ 异二聚体的 $\gamma\delta$ T 细胞亚群。这些细胞表现出独特的发育轨迹和与独特的功能特征，揭示了 $\gamma\delta$ T 细胞的多样性。

CD8 $\alpha\beta^+$ $\gamma\delta$ T 细胞通过扩增和产生大量的干扰素 γ (IFN- γ)，对肿瘤和疟疾做出强有力的反应。值得注意的是，这一亚群占浸润性乳腺癌的能产生 IFN- γ 的 $\gamma\delta$ T 细胞的近一半数量，突出了它们在癌症免疫疗法中的潜在治疗相关性。CD8 $\alpha\beta^+$ $\gamma\delta$ T 细胞表现出稳定的天然样表型，其特征是它们能够分泌 IFN- γ 来响应 IL-12 和 IL-18 等天然免疫细胞因子，而不是通过 T 细胞受体 (TCR) 刺激。这种天然行为通过其转录因子 Eomesodermin (Eomes) 的表达和类似于天然记忆 T 细胞的独特转录特征得到了进一步证实。

追踪其发育起源，研究团队揭示了一种独特的围产期胸腺波动，可产生 CD8 $\alpha\beta^+$ $\gamma\delta$ T 细胞。该亚群出现在胚胎胸腺晚期，出生后不久达到峰值，并持续到成年，形成多个外周组织。有趣的是，CD8 $\alpha\beta^+$ $\gamma\delta$ T 细胞的最佳发育是由信号的微妙平衡所协调的，由低 TCR 信号强度、IL-4 的提供和 IL-7 的强大增殖驱动。在 T 细胞肿瘤的临床前模型中，由致癌突变或过表达驱动的正常 IL-7 受体 (IL-7R) 信号传导会导致

CD8 $\alpha\beta$ ⁺ $\gamma\delta$ T 细胞的病理性扩增。

将其与人类疾病的相关性扩展，团队确定了一个独特的儿童 T 细胞急性淋巴细胞白血病（T-ALL）患者亚群，其特征就是 CD8 β 的表达，而 CD8 β 是 CD8 $\alpha\beta$ ⁺ $\gamma\delta$ T 细胞的定义标志物。这一观察结果不仅为 T-ALL 患者的分层提供了一个新的标志物，而且强调了这种尚未了解的 $\gamma\delta$ T 细胞亚群的临床意义。

总之，这项全面研究揭示了 $\gamma\delta$ T 细胞区室中以前未被重视的复杂性，揭示了 CD8 $\alpha\beta$ ⁺ $\gamma\delta$ T 细胞的发育起源、功能特性和病理意义。这些发现为未来研究这种天然样亚群在健康和疾病中的作用奠定了基础，为癌症和传染病的免疫治疗干预开辟新的途径。

资料来源：<https://www.nature.com/articles/s41590-024-01855-4>



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