



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 3 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 2 月全国法定传染病疫情概况.....	1
1.2 国家疾控局印发《全国鼠疫监测方案（2024 年修订版）》.....	2
1.3 中疾控发布 2 月《全国新型冠状病毒感染疫情情况》.....	3
1.4 距离结核“消除”道阻且长，国传中心团队步履不停.....	6
1.5 应对“X 疾病”，检验技术的更新迭代可发挥重要作用.....	7
1.6 我国治疗性乙型肝炎病毒疫苗（YS-HBV-002）获菲律宾批准开展 I 期 临床试验.....	8
1.7 我国自主研发的 mRNA 二价 RSV 疫苗 IND 获 CDE 受理.....	9
1.8 中国医药教育协会发布《两性霉素 B 不同剂型临床合理应用多学科专 家共识（2024 版）》.....	10
1.9 WHO：2023 年全球报告霍乱病例超 70 万例.....	11
1.10 WHO 启用新的冠状病毒全球监测网络.....	12
1.11 WHO 报告艾滋病毒对多替拉韦的耐药性出现上升.....	13
1.12 WHO 发布新的慢乙肝诊疗指南.....	14
1.13 WHO 更新腮腺炎疫苗立场文件.....	15
1.14 流感-新冠二合一疫苗 mRNA-1283 临床 III 期达到终点.....	16
1.15 RSV mRNA 疫苗 STR-V003 获 FDA 临床试验许可.....	16
1.16 单剂量 9 价 HPV 疫苗 Gardasil 9 开启临床试验.....	18
1.17 首款结核病疫苗有望诞生，III 期临床试验在南非开展.....	18
1.18 德国一男子接种了 217 次新冠疫苗，未损害自身免疫系统.....	19
1.19 CRISPR 能消除培养细胞中艾滋病病毒.....	20
1.20 非洲卫生部长承诺将终结疟疾死亡.....	21
1.21 美国 CDC 更新和简化呼吸道病毒防护建议.....	22
1.22 美国 CDC 报告 Nirsevimab 预防婴儿 RSV 住院有效率达 90%.....	23
1.23 NICE 发布 2024 脑膜炎（细菌性）和脑膜炎球菌病的识别、诊断和管 理指南.....	24
1.24 IDSA 发布 2024 COVID-19 的诊断—血清学检测指南.....	25

1.25	第 33 届亚太肝脏研究协会年会 (APASL) 在日本京都召开.....	25
1.26	第 31 届反转录病毒和机会性感染会议 (CROI) 在美国丹佛举行 ..	26
2	文献速递.....	28
2.1	中国学者研发出一种既可作基础免疫又可作加强免疫的新冠-流感联合疫苗.....	28
2.2	钟南山院士团队发现在 SARS-CoV-2 感染期间气道上皮损伤和持续气道炎症中的新致病机制.....	30
2.3	高福院士团队发现长期凝血功能障碍、物质代谢和免疫失衡可能是导致 COVID 长期发展的原因.....	32
2.4	中山大学研究团队报道新冠 Omicron 免疫逃逸新机制.....	34
2.5	江苏省农科院研究团队在冠状病毒亚单位疫苗佐剂研究中取得重要进展.....	35
2.6	复旦大学研究团队在“超级真菌”耳念珠菌的致病性进化研究中取得重要进展.....	37
2.7	终止结核流行，中国学者呼吁关注亚临床结核病隐藏威胁.....	39
2.8	南方医科大学研究团队揭示包膜蛋白 gp120 在 HIV 感染及艾滋病发病中的新机制.....	40
2.9	中国学者发现 Paxlovid 可显著降低患者心血管并发症、重症和死亡风险.....	42
2.10	中国学者揭示抗病毒记忆 B 细胞中的天然免疫转录记忆.....	44
2.11	复旦大学研究团队揭示 H7N9 禽流感病毒 PB2 蛋白 473 位点通过调节病毒聚合酶活性促进对哺乳动物的致病性.....	45
2.12	中美学者联合发现麻风病药物氯法齐明可增强抗 PD-1 和 CTLA-4 免疫疗法的疗效，同时降低其毒性.....	47
2.13	美国学者发现靶向流感病毒神经氨酸酶“阴暗面”的抗体.....	49
2.14	美国国立卫生研究院发现通用抗流感药物新靶标.....	50
2.15	美国学者发现隐匿传播和大规模本土扩散导致 2022 年猴痘疫情....	52
2.16	澳大利亚学者发现接种新冠疫苗或可引起耳鸣或晕眩.....	54
2.17	美国学者发现新冠肺炎期间严重的肺部感染可能会对心脏造成损害.....	56
2.18	英国学者探究疫苗接种对新冠与心血管疾病关联的影响.....	57

2.19 国际研究团队发现 COVID-19 疫苗可降低病毒感染后心力衰竭的风险	59
2.20 美国学者对比分析因 COVID-19 住院与因流感住院的患者随后 1 年内的神经系统疾病的风险情况	61
2.21 美国学者对比 COVID-19 与季节性流感对身体器官的长期影响	63
2.22 新冠感染后 1 年内，自身免疫性炎症性风湿病风险增加	64
2.23 两项大规模研究明确显示新冠病毒感染可引起大脑认知功能下降 ..	67
2.24 新冠感染后缺铁可能是促发长新冠的关键因素	69
2.25 COVID-19 大流行期间使全球平均寿命缩短了 1.6 年	71
2.26 美国学者优化 SARS-CoV-2 木瓜样蛋白酶抑制剂的设计	73
2.27 美国学者揭示 COVID-19 XBB.1.5 mRNA 疫苗加强针后免疫印记的持续性	75
2.28 日本学者发现新冠 mRNA 疫苗加强针可诱导重塑免疫记忆	77
2.29 生成式人工智能设计出对抗超级细菌的全新抗生素	80
2.30 美国学者发现非抗生素竟也可抑菌	81
2.31 美国学者发现两种常用抗生素可诱导心脏再生	83
2.32 促进肝脏再生的潜在“first-in-class”小分子临床试验已启动	85
2.33 呼吸道合胞病毒疫苗的 III 期试验因早产风险增加而提前停止	87
2.34 口服奥巴德西韦可保护灵长类动物免受苏丹埃博拉病毒的侵害	89
2.35 美国国立卫生研究院发现 EB 病毒的弱点	90

1 要闻速递

1.1 国家疾控局发布 2024 年 2 月全国法定传染病疫情概况

2024 年 3 月 18 日，国家疾控局发布 2 月全国法定传染病疫情概况。2024 年 2 月 1 日至 2 月 29 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 1594723 例，死亡 1674 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 275681 例，死亡 1674 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、肺结核、梅毒、百日咳和淋病，占乙类传染病报告病例总数的 95.9%。同期，丙类传染病共报告发病 1319042 例，无死亡病例报告。报告发病数居前 3 位的病种依次为流行性感、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 99.6%。

资料来源：

https://www.ndcpa.gov.cn/jbkzzx/c100016/second/content/content_1769982157846650880.html



1.2 国家疾控局印发《全国鼠疫监测方案（2024年修订版）》

为适应我国当前鼠疫防控工作形势，依据当前各类鼠疫自然疫源地风险变化，国家疾控局于2024年3月25日出台了《全国鼠疫监测方案（2024年修订版）》。同时，原卫生部2005年印发的《全国鼠疫监测方案》废止。各级鼠疫监测和防治机构应当参照新要求，科学有序开展鼠疫监测工作。

该方案共分为九个部分，第一、二部分明确了我国鼠疫监测工作的目的和监测体系。第三部分明确了我国人间鼠疫监测的主体单位和两种监测形式。第四部分对动物间鼠疫监测工作的主体单位、监测形式和监测基本内容做了规定。第五至第八部分为鼠疫监测工作的组织管理和职责分工，以及监测信息的管理等。第九部分为附件，对鼠疫监测工作中常用基本概念重新进行了定义，对十二类自然疫源地的动物鼠疫监测工作明确了工作任务和指标，提出动物鼠疫预警指标，为开展人间鼠疫应急监测和开展风险评估工作提供理论支持。

资料来源：

https://www.ndcpa.gov.cn/jbkzxx/c100012/common/content/content_1772470435267125248.html

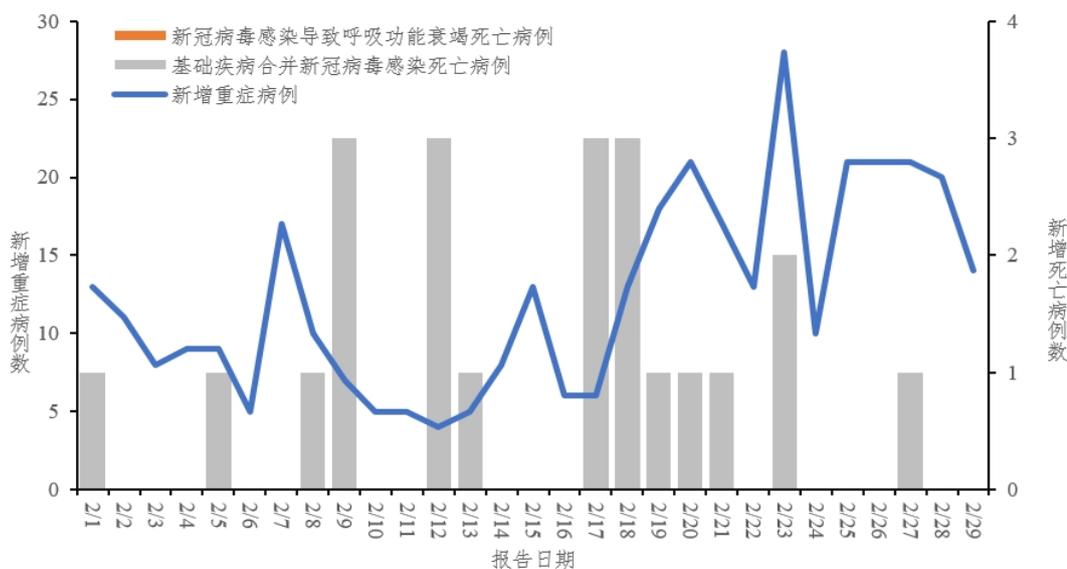


1.3 中疾控发布 2 月《全国新型冠状病毒感染疫情情况》

2024 年 3 月 11 日，中疾控发布 2 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 2 月 1 日-2 月 29 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 358 例、死亡病例 22 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 22 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

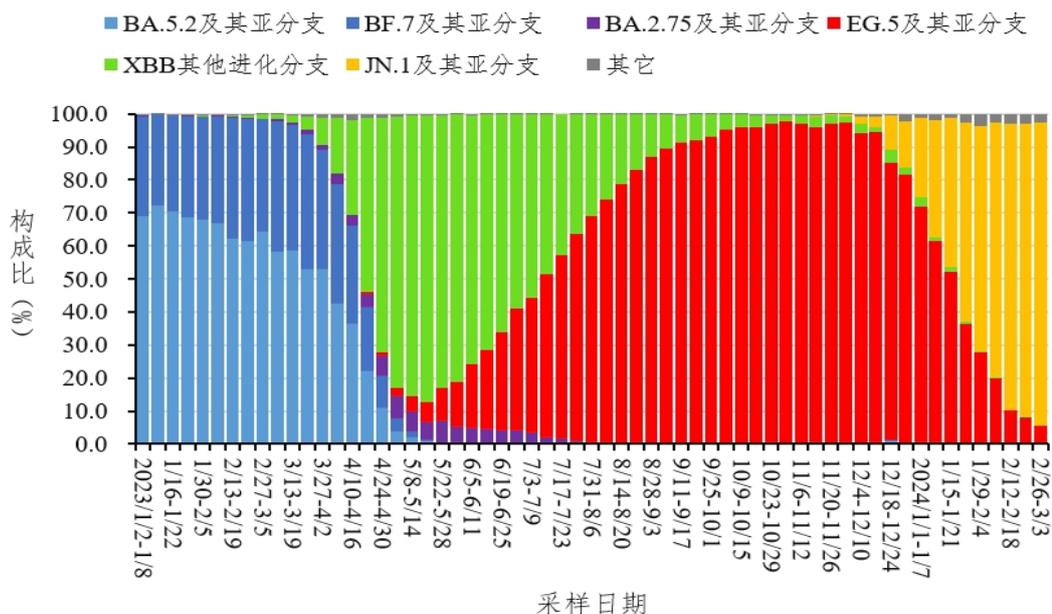
2024年2月1日-2月29日，全国31个省（自治区、直辖市）及新疆生产建设兵团发热门诊（诊室）诊疗量自2月1日的20.2万下降至2月9日的11.6万后（本月最低）波动上升，2月19日上升至本月最高的21.1万后波动下降，2月29日为15.8万。

三、哨点医院监测情况

2024年第5周（1月29日-2月4日）至第9周（2月26日-3月3日），全国哨点医院流感样病例占门（急）诊就诊人数比例呈先升后降趋势，流感样病例占比分别为6.1%、6.7%、6.8%、5.4%、5.0%。

流感样病例新冠病毒阳性率从2024年第5周（1月29日-2月4日）的3.3%上升至第9周（2月26日-3月3日）的14.3%。

四、本土病例病毒变异监测情况



全国新型冠状病毒感染本土病例变异株变化趋势

2024年2月1日-2月29日，全国31个省（自治区、直辖市）及新疆生产建设兵团共报送6653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。根据采样日期，近期XBB及其亚分支占比持续下降，JN.1及其亚分支占比持续增加。

资料来源：

https://www.chinacdc.cn/jkzt/crb/zl/szkb_11803/jszl_13141/202403/t20240311_274075.html



1.4 距离结核“消除”道阻且长，国传中心团队步履不停

2024年3月24日是第29个世界防治结核病日，WHO今年的宣传主题是“**Yes! We Can End TB**”，我国的宣传主题是“**你我共同努力，终结结核流行**”。WHO在《终止结核病策略》中提出，要在2035年“**终止全球结核病流行**”。



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长期跟踪结核防治，深知其“脾性”，他直言不讳“现在想要实现终止结核病的目标非常艰难”。近期他在WHO驻华代表处和全球健康药物研发中心举办的终止结核病研讨会上也强调：“技术层面上，我们可以完成这个目标，但是完成这个目标不止需要技术层面的努力，还需要社会方方面面的支持。”

资料来源:

<http://sh.people.com.cn/n2/2024/0325/c134768-40787714.html>



1.5 应对“X 疾病”，检验技术的更新迭代可发挥重要作用

2024 年 3 月 21 日，在第十一届中国体外诊断产业发展大会上，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介绍，在应对新冠疫情中，临床微生物识别技术能力迭代迅速检测出病原体，这为后续疫情防控中延缓感染、药物和疫苗的开发以及形成人体免疫屏障赢得了时间。

张文宏教授建议，应对“X 疾病”，如果在第一波高峰起来的时候，通过很好的检测能力，配上公共卫生的策略，就能降低第一波的暴发程度，加上疫苗、药物的开发，必然可以慢慢走出疫情。目前基层医疗机构检测水平的加强对于防控体系的布局十分重要，实验医学和体外诊断领域大有可为。

资料来源:

<https://m.peopledailyhealth.com/articleDetailShare?articleId=91fe29bfc374452c8c99fcb3a065c4ae>



1.6 我国治疗性乙型肝炎病毒疫苗（YS-HBV-002）获菲律宾批准开展 I 期临床试验

2024 年 3 月 4 日，依生生物宣布自主研发的治疗性乙型肝炎病毒疫苗（YS-HBV-002）在菲律宾获批开展针对慢性乙型肝炎患者的 I 期临床试验。这是一项双盲、随机、安慰剂对照、剂量递增的 I 期临床研究，旨在评估 YS-HBV-002 在感染慢性乙型肝炎病毒的成年患者体内的安全性、免疫原性及功效。

2016 年，依生生物在新加坡完成预防性皮卡乙型肝炎疫苗（YS-HBV-001）的 I 期临床试验，YS-HBV-001 疫苗在试验中展现出良好的安全性和耐受性。2023 年，依生生物研发团队完成由乙肝表面抗原、乙肝核心抗原和皮卡佐剂组成的新型治疗性皮卡乙肝疫苗（YS-HBV-002）的临床前研究。临床前安评研究结果证明，YS-HBV-002 安全性良好，无严重不良反应。

资 料 来 源 :

<https://www.bjnews.com.cn/detail/1709557752169861.html>



1.7 我国自主研发的 mRNA 二价 RSV 疫苗 IND 获 CDE 受理

2024 年 3 月 16 日，国家药品监督管理局药品审评中心（CDE）官网公示，深圳深信生物科技有限公司自主研发的二价呼吸道合胞病毒（RSV）mRNA 疫苗 IN006 的新药临床试验申请（IND）获得受理。

IN006 采用具有自主知识产权的 LNP 递送系统和 mRNA 技术平台，以及自主设计和筛选的融合前构象的 F 蛋白，含有编码 RSV-A 和 RSV-B 两个稳定融合前构象 F 蛋白的 mRNA，是同时针对 RSV-A 和 B 两种亚型的二价 mRNA 疫苗。

此外，2024 年 1 月 12 日，深信生物的二价呼吸道合胞病毒 mRNA 疫苗 IN006 获得美国食品药品监督管理局（FDA）新药临床试验申请许可。这是全球首款获得 FDA IND 许可的 mRNA 二价 RSV 疫苗，也是深信生物收获的第三个美国

FDA 的 IND 许可。

资料来源：

<https://www.cde.org.cn/main/xxgk/listpage/9f9c74c73e0f8f56a8bfb646055026d>



1.8 中国医药教育协会发布《两性霉素 B 不同剂型临床合理应用多学科专家共识（2024 版）》

2024 年 3 月 1 日，中国医药教育协会发布《两性霉素 B 不同剂型临床合理应用多学科专家共识（2024 版）》。

两性霉素 B (AmB) 是临床治疗侵袭性真菌病 (IFD) 广谱强效的多烯类抗真菌药物。目前已有两性霉素 B 脱氧胆酸盐 (AmB-D) 及 3 种 AmB 脂质剂型，包括两性霉素 B 脂质体 (L-AmB)、两性霉素 B 胶状分散体 (ABCD) 和两性霉素 B 脂质复合物 (ABLCL) 可供临床使用。根据临床在选择 AmB 不同剂型方面关注与困惑的问题，本共识结合国内外最新临床研究证据、指南、共识以及临床经验，针对 AmB 4 种不同剂型的药剂学特点、抗真菌作用机制、药代动力学/药效学、药物相互作用、适应证、用法用量、局部用药、不良反

应防治等特点，明确 AmB 在 IFD 目标治疗的剂型与剂量选择，并对特殊人群的用法用量加以规范，为该类药物的临床决策与合理应用提供指导意见。

资料来源：<https://rs.yiigle.com/cmaid/1494230>



1.9 WHO：2023 年全球报告霍乱病例超 70 万例

2024 年 3 月 20 日，WHO 报道，2023 年全球霍乱病例超过 70 万例，给全球霍乱疫苗库存带来了前所未有的压力。WHO 呼吁各国政府、疫苗制造商和相关合作方紧急扩大疫苗生产，以满足霍乱疫苗的巨大需求。霍乱是一种由霍乱弧菌引起的严重传染病，传播途径主要包括不洁水源和食物。这一报道凸显了对于预防和控制传染病的紧迫性，需要全球各方共同努力应对。

资料来源：

<https://www.who.int/news/item/20-03-2024-millions-at-risk-from-cholera-due-to-lack-of-clean-water-soap-and-toilets-and-shortage-of-cholera-vaccine>



1.10 WHO 启用新的冠状病毒全球监测网络

2024 年 3 月 27 日，WHO 报道，已启用新的冠状病毒网络（CoViNet），以促进和协调全球的专业知识和能力，以便及早准确地检测、监测和评估 SARS-CoV-2、中东呼吸综合征冠状病毒和其他可能新出现的冠状病毒。

CoViNet 由在人类、动物和环境冠状病毒监测方面具有专长的全球实验室组成。该网络目前包括 21 个国家的 36 个实验室，涵盖 WHO 划分的全球六大区域。实验室代表于 3 月 26 日至 27 日在日内瓦举行会议，最终确定了 2024 至 2025 年行动计划，以便 WHO 成员国能够更好地进行早期检测、风险评估和应对冠状病毒相关的卫生挑战。

资料来源：

<https://www.who.int/news/item/27-03-2024-who-launches-covinet--a-global-network-for-coronaviruses>



1.11 WHO 报告艾滋病毒对多替拉韦的耐药性出现上升

2024 年 3 月 5 日,WHO 最新的《艾滋病毒耐药性报告》指明了耐药性的增长点,并为各国监测和应对潜在挑战提出建议。该报告强调在接受含多替拉韦(DTG)的抗逆转录病毒疗法的人群中,艾滋病毒的病毒载量得到高度抑制(>90%)。然而,观察数据和国家调查数据显示,艾滋病毒对多替拉韦的耐药程度超出了临床试验中观察到的水平。

2022 年,在 WHO 关注的 45 个国家中,仅有 12 个国家报告称,已开展调查或将抗艾滋病毒药物耐药性早期预警指标的监测纳入常规监测和评估系统。许多国家在优化坚持护理、人群层面病毒载量抑制以及将出现病毒学失败的患者转换为不同治疗方案方面仍然没有达标。此外,抗逆转录病毒药物缺货情况不断发生,这可能对患者的治疗依从性产生负面影响。

最新的《艾滋病毒耐药性报告》强调了加强数据报告系统的重要性,以便各国能够有效监测和报告护理质量指标。报告还强调,抗逆转录病毒治疗的相关医疗机构应积极参与到使用指标数据来制定适合当地情况的可持续解决方案中来。这些努力对于优化服务质量,减少耐药性艾滋病毒的出现至关重要。

资料来源：

<https://www.who.int/news/item/05-03-2024-new-report-documents-increase-in-hiv-drug-resistance-to-dolutegravir>



1.12 WHO 发布新的慢乙肝诊疗指南

2024 年 3 月 29 日，WHO 在第 33 届亚太肝病研究学会年会（APASL）上发布更新版《慢性乙型肝炎感染预防、诊断和治疗指南》。该指南的受众不仅包括临床医生、卫生政策制定者，同时非常关注中低收入和资源有限地区。新指南在扩大治疗适应症和孕妇预防性治疗方面有重要更新。

与 2017 年版指南相比，本次更新的指南在 6 个方面进行了更新和完善，包括扩大治疗指征、增加替代性抗病毒治疗方案、增加孕妇抗病毒治疗阻断母婴传播、加强 HBV 诊断、普遍检测合并 HDV 感染和提高 HBV 管理服务等。

资 料 来 源 :

<https://www.who.int/publications/i/item/9789240090903>



1.13 WHO 更新腮腺炎疫苗立场文件

2024 年 3 月 15 日，WHO 发布了关于腮腺炎疫苗的最新立场文件，这是自 2007 年以来的首次重大更新。更新内容基于近年来腮腺炎病毒感染流行特征的变化、麻腮风(MMR)疫苗供应与使用的增加，以及新证据揭示的公共健康益处和长期保护潜力。此次更新强调了在腮腺炎流行区使用 MMR 疫苗的重要性，旨在加强全球对抗腮腺炎的努力，并推动实现更广泛的长期保护。

资料来源：

<https://www.who.int/publications/i/item/who-wer-9911-115-134>



1.14 流感-新冠二合一疫苗 mRNA-1283 临床 III 期达到终点

2024 年 3 月 26 日，Moderna 第 4 个传染病项目新冠疫苗 mRNA-1283 达到 III 期临床试验的主要终点。

III 期临床试验包含了来自美国、英国和加拿大的约 11400 名患者，注射部位疼痛是最常见的局部不良事件。最常见的全身副作用是头痛、疲劳、肌痛和发冷。在 NextCOVE (NCT05815498) III 期关键试验中，与 mRNA-1273.222 相比，mRNA-1283 被证明能够针对 Omicron BA.4/BA.5 和原始病毒株引发更高的免疫反应。这种免疫优势在 65 岁以上的高风险人群中最为明显。

资料来源：

<https://www.biospace.com/article/releases/moderna-achieves-positive-interim-results-from-phase-3-trial-of-next-generation-covid-19-vaccine/?s=89>



1.15 RSV mRNA 疫苗 STR-V003 获 FDA 临床试验许可

2024 年 3 月 8 日，星锐医药 (Starna Therapeutics) 宣布其自主研发及生产的呼吸道合胞病毒 (RSV) mRNA 疫苗

STR-V003 获得美国食品药品监督管理局（FDA）新药临床试验申请（IND）批准，并将开展 I 期临床试验研究。

STR-V003 是一种编码融合前蛋白（pre-fusion F, preF）的呼吸道合胞病毒 mRNA 疫苗，旨在预防 RSV 病毒感染。本疫苗由星锐医药自主知识产权的脂质纳米颗粒（lipid nanoparticle, LNP）及 preF mRNA 组成，并且在自建 cGMP 车间完成中试生产。在临床前的小鼠及棉鼠模型实验中，该疫苗展示出同时对 RSV A 型及 B 型病毒毒株的免疫反应及保护作用。本次临床试验研究将使用不同剂量的 STR-V003 疫苗，在健康成年受试者和老年受试者中评估其安全性和免疫原性。

目前，全球范围有两款 RSV 疫苗获批上市，分别为 GSK 的 AREXVY 和 Pfizer 的 ABRYSVO，两者均为重组蛋白疫苗。目前 Moderna mRNA-1345 已经在海外完成 III 期临床试验，但尚未有 RSV mRNA 疫苗获批上市。

资料来源：

https://mp.weixin.qq.com/s/w7vwM9PDazGYkFznAhS4qQ?poc_token=HJCU-2WjF6wFnROEU5ZG7DIDfb0OtJbBO1Zjg1Da



1.16 单剂量 9 价 HPV 疫苗 Gardasil 9 开启临床试验

2024 年 3 月 13 日，默沙东发布公告，计划对 9 价人乳头瘤病毒（HPV）疫苗（Gardasil 9）进行临床试验，旨在评估 Gardasil 9 单剂次接种与已获批 3 剂次接种方案的短期和长期保护效力以及免疫原性，明确 Gardasil 9 单剂次接种是否可提供与已获批接种方案相当的长期保护效力，并同时满足监管机构要求。相关临床试验预计将于 2024 年第四季度开始招募临床试验受试者。

资料来源：

<https://www.merck.com/news/merck-announces-plans-to-conduct-clinical-trials-of-a-novel-investigational-multi-valent-human-papillomavirus-hpv-vaccine-and-single-dose-regimen-for-gardasil-9/>



1.17 首款结核病疫苗有望诞生，III 期临床试验在南非开展

2024 年 3 月 20 日，中国新闻网报道，比尔及梅琳达·盖茨医学研究所于 19 日发表声明，宣布启动结核病候选疫苗 M72/AS01E（M72）III 期临床试验，以评估结核病候选疫苗

M72/AS01E (M72) 的有效性。如果验证耐受性良好且有效，M72 有望成为首款为青少年和成人预防最常见的肺结核的疫苗，也是逾百年来首款预防结核病的新疫苗。声明表示，如能全力推进，该试验将募集多达 2 万名参与者，包括已感染艾滋病病毒但未感染结核菌的人群，覆盖南非、赞比亚、马拉维、莫桑比克、肯尼亚、印度尼西亚和越南七个国家 60 个试验点。参与者将在双盲试验中接种 M72/AS01E 疫苗或安慰剂。

资 料 来 源 :

https://news.cnr.cn/sq/20240320/t20240320_526633689.shtml



1.18 德国一男子接种了 217 次新冠疫苗，未损害自身免疫系统

2024 年 3 月 4 日，德国埃尔朗根-纽伦堡大学 Kilian Schober 研究团队在 *The Lancet Infectious Diseases* 发表题为“Adaptive immune responses are larger and functionally preserved in a hypervaccinated individual”的研究报告。

他们观察了一名在 29 个月内私自接种 217 次新冠疫苗

的德国男子，发现该男子从未感染过新冠病毒，也未出现任何与疫苗相关的副作用。研究人员未发现此人任何免疫反应较弱的迹象，而且，他接种的第 217 次疫苗仍然有效果，接种后针对 SARS-CoV-2 的抗体数量显著增加。研究团队的进一步测试表明，他的免疫系统针对其他病原体的有效性没有变化，即此人过度接种新冠疫苗并未损害免疫系统本身。

资料来源：[https://doi.org/10.1016/S1473-3099\(24\)00134-8](https://doi.org/10.1016/S1473-3099(24)00134-8)



1.19 CRISPR 能消除培养细胞中艾滋病病毒

2024 年 3 月 21 日，科技日报报道，荷兰阿姆斯特丹大学医学院科学家开展的一项新研究证明，CRISPR-Cas 基因编辑技术能消除实验室中受感染细胞内所有 HIV 的痕迹，为治愈艾滋病带来新希望。相关研究论文将提交于 2024 年 4 月 27 日至 30 日在巴塞罗那举行的欧洲临床微生物学和传染病大会。

治疗 HIV 面临的一个重大挑战是，病毒能将其基因组整合到宿主 DNA 内，这使其极难消除。CRISPR-Cas 基因编辑工具为靶向 HIV 的 DNA 提供了一种新手段。研究团队还强

调，最新研究只是概念验证，不会立刻用于治愈 HIV。他们计划进一步优化靶向大多数 HIV 宿主细胞的递送途径，并将结合 CRISPR 疗法和受体靶向试剂，开展临床前试验。

资 料 来 源 :

http://digitalpaper.stdaily.com/http_www.kjrb.com/kjrb/html/2024-03/21/content_568925.htm?div=-1



1.20 非洲卫生部长承诺将终结疟疾死亡

2024 年 3 月 6 日，疟疾负担最重的非洲国家卫生部长承诺加快行动，终结疟疾造成的死亡。非洲区域占全球疟疾死亡人数的 95%，他们承诺将以可持续和公平的方式应对该区域的疟疾威胁。

部长们齐聚喀麦隆雅温得并签署了一项宣言，承诺将加强对疟疾控制规划的领导和增加国内资金投入；确保对数据技术进一步作出投资；使用最新的疟疾控制和消除技术指南；加强国家和国家以下各级的疟疾控制工作。

部长们还承诺增加卫生部门投资，以加强基础设施、人员和规划的实施；强化多部门合作；并在资助、研究和创新

方面建立伙伴关系。

资料来源：<https://www.who.int/news/item/06-03-2024-african-health-ministers-commit-to-end-malaria-deaths>



1.21 美国 CDC 更新和简化呼吸道病毒防护建议

2024 年 3 月 1 日，美国 CDC 发布了关于人们如何保护自己 and 社区免受呼吸道病毒（包括新冠肺炎）感染的最新建议。新指南提供了一种统一方法以应对系列常见呼吸道病毒疾病的风险，如新冠肺炎、流感和呼吸道合胞病毒，这些疾病可能会对医院和医护人员造成重大健康影响和压力。

作为指导方针的一部分，美国 CDC 就核心预防措施和战略提供建议，即及时接种疫苗，保持良好的卫生习惯，采取措施净化空气。当人们感染呼吸道病毒时，新指南建议呆在家里，远离其他人。对于新冠肺炎和流感患者，可以进行治疗来减轻症状，降低严重疾病的风险。新指南还包括针对呼吸道病毒重病高风险人群（包括免疫功能低下者、残疾人、孕妇、幼儿和老年人）的特定章节。CDC 将继续集中精力确保公众拥有信息和工具，通过保护自己、家人和社区来降低呼吸道疾病风险。更新的指南适用于社区环境，而针对医疗

机构的呼吸道病毒指南没有变化。

资料来源：

<https://www.cdc.gov/media/releases/2024/p0301-respiratory-virus.html>



1.22 美国 CDC 报告 Nirsevimab 预防婴儿 RSV 住院有效率 达 90%

2024 年 3 月 7 日,根据美国 CDC 的首次真实世界估计,长效单克隆抗体 Nirsevimab 在预防婴儿呼吸道合胞病毒 (RSV) 相关住院方面的有效性为 90%。该研究利用了 CDC 新疫苗监测网络 (NVSN) 的早期数据,在七家美国儿科医疗中心监测儿科呼吸道病毒,从 2023 年 10 月至 2024 年 2 月通过家长访谈、医疗记录和州级免疫记录收集了婴儿因 RSV 住院的人口统计、临床和免疫数据,并获取呼吸样本进行检测。数据结果显示,Nirsevimab 在预防婴儿第一个 RSV 季节的 RSV 相关住院治疗方面有 90% 的有效性。

资料来源：

<https://www.cdc.gov/media/releases/2024/s0307-rsv->

immunization.html



1.23 NICE 发布 2024 脑膜炎（细菌性）和脑膜炎球菌病的识别、诊断和管理指南

2024 年 3 月 19 日，英国国家卫生与临床优化研究所（NICE）发布了脑膜炎（细菌性）和脑膜炎球菌病的识别、诊断和管理指南（2024 版）。指南主要内容涵盖了婴儿、儿童、青年和成人的细菌性脑膜炎和脑膜炎球菌病的识别、诊断和管理。指南不包括免疫缺陷、确诊的病毒性、结核性或真菌性脑膜炎、确诊的病毒性脑炎、脑肿瘤、脑积水、颅内分流、既往神经外科手术或已知的增加细菌性脑膜炎风险的颅内或脊柱异常患者。

资料来源：<https://www.nice.org.uk/guidance/ng240>



1.24 IDSA 发布 2024 COVID-19 的诊断—血清学检测指南

2024 年 3 月 15 日，美国感染病学会（IDSA）在 *Clinical Infectious Diseases* 发布了 COVID-19 的诊断——血清学检测指南。

在大流行期间，随着全球人群中 SARS-CoV-2 血清阳性率的上升，对血清学检测作用的意见发生改变。该研究主要对 COVID-19 血清学文献进行了系统审查，并构建了与 SARS-CoV-2 血清学检测相关的最新最佳实践指南。

资料来源：

https://www.medsci.cn/guideline/show_article.do?id=2c3b61c0036a3371



1.25 第 33 届亚太肝脏研究协会年会（APASL）在日本京都召开

2024 年 3 月 27 日至 3 月 31 日，第 33 届亚太肝脏研究协会年会（Asian-Pacific Association for the Study of the Liver, APASL）于日本京都召开。本次是 APASL 自 2007 年以来，

时隔 17 年再次在日本京都举办年会，来自 80 多个国家的逾 5000 名与会者参会。APASL 是目前世界上几大主要的肝病学术协会和研究机构之一，其年会汇聚了来自亚太及全球各地的顶尖专家、学者和研究人员，共同探讨肝病领域的最新进展，分享亚洲地区在肝脏病学领域取得的卓越成就，深入探讨当前面临的诸多挑战，并展望未来肝病研究的发展方向。

本次会议涵盖三大主题：一、预防和消除亚洲流行的肝炎病毒；二、提高肝细胞癌患者的治疗质量；三、脂肪肝的药物开发与诊疗挑战。国家传染病医学中心肝病研究协作组的数十项研究成果在本次年会中以大会发言和壁报的形式与国内外专家同行交流。

资料来源：<https://www.apasl2024kyoto.org/>



1.26 第 31 届反转录病毒和机会性感染会议（CROI）在美国丹佛举行

2024 年 3 月 3 日至 6 日，第 31 届反转录病毒和机会性感染会议（CROI）在美国科罗拉多州丹佛市举办。

本次大会共设有 13 场不同主题的口头报告环节。其中，

“特别环节：临床延迟口头摘要”无疑是最受瞩目的专场，在大会最后一天压轴登场。主要内容包括“长长联合”的口服周疗方案、适合 HIV 感染者的新型乙肝疫苗、预防结核复发的新型重组疫苗、BIC/FTC/TAF 用于 HIV/TB 共感染患者、长效 CAB/RPV 成功挑战依从性不佳人群等。

中国医学科学院北京协和医院李太生教授团队的一项研究成果入选，并在第五场专题讨论会上进行汇报和讨论，向全球学者展示了解决 HIV 感染者免疫重建不全的“中国方案”。

资料来源：<https://www.croiconference.org/>



2 文献速递

2.1 中国学者研发出一种既可作基础免疫又可作加强免疫的新冠-流感联合疫苗

2024年3月21日，天津医科大学基础医学院/上海市公共卫生临床中心周东明团队联合复旦大学上海医学院蔡启良团队以及上海市公共卫生临床中心徐建青团队在 *NPJ Vaccines* 发表题为“An intranasal combination vaccine induces systemic and mucosal immunity against COVID-19 and influenza”的研究论文。

该研究开发了一款同时对抗新冠病毒和甲型流感病毒的黏膜联合疫苗。研究发现该疫苗作为基础免疫时，通过诱导特异性体液免疫和细胞免疫反应，对 SARS-CoV-2 和流感病毒感染提供保护作用。当与已获批的 COVID-19 疫苗或流感疫苗进行序贯免疫时，可显著增强获批疫苗诱导的免疫反应，产生更强劲、更全面的保护性免疫应答。

研究人员选取来源于 Alpha、Beta、Delta 和 Omicron 株的 RBD 序列，形成两个嵌合 RBD 二聚体。还选取多个保守的 T 细胞表位和流感病毒 H1N1 的 HA 序列，共同构建到黑猩猩腺病毒载体 AdC68 上，形成了新冠-流感联合疫苗 AdC68-HATRBD。在 C57BL/6J 小鼠模型中，单剂联合疫苗

滴鼻免疫可检测到同时针对多种新冠变异株及流感 H1N1 的中和抗体和结合抗体，以及肺部特异性 CD8⁺ T 细胞反应。同源加强免疫后，抗体水平进一步升高，T 细胞反应也得到加强。进行高滴度 BA.5.2 和 H1N1 攻击感染后，疫苗组小鼠 100% 存活，且几乎完全阻止小鼠体重下降，肺部和气管中的病毒载量也显著降低，没有明显的病理性损伤。

研究人员进一步评估了联合疫苗作为已获批 COVID-19 疫苗序贯免疫的可行性。结果发现，相比同源加强免疫，联合疫苗异源加强免疫产生的针对新冠病毒的抗体滴度更高，也更具广谱性，还额外诱导了肺泡灌洗液中的黏膜 IgA 抗体。

研究人员还探讨了联合疫苗作为已获批灭活流感疫苗序贯免疫的可行性。在小鼠肌肉免疫单剂灭活流感疫苗后，通过滴鼻方式免疫联合疫苗。结果发现，联合疫苗加强免疫显著提高了针对 H1N1 的中和抗体和结合抗体滴度，且额外诱导了肺泡灌洗液中的 IgG 和 IgA 抗体及肺部与脾脏中的 T 细胞免疫。

资料来源：[https://www.nature.com/articles/s41541-024-](https://www.nature.com/articles/s41541-024-00857-5)

00857-5



2.2 钟南山院士团队发现在 SARS-CoV-2 感染期间气道上皮损伤和持续气道炎症中的新致病机制

2024 年 3 月 25 日，广州医科大学钟南山院士团队在 *Signal Transduction and Targeted Therapy* 发表题为“SARS-CoV-2 envelope protein impairs airway epithelial barrier function and exacerbates airway inflammation via increased intracellular Cl^- concentration”的研究论文，证明了 E 蛋白下调紧密连接蛋白的表达，导致气道上皮屏障的破坏。

E 蛋白通过上调气道上皮细胞磷酸二酯酶 4D (PDE4D) 表达，激活 Toll 样受体 (TLR) 2/4 和下游 c-Jun N 末端激酶 (JNK) 信号，导致细胞内 Cl^- 浓度升高。通过促进血清/糖皮质激素调节激酶 1 (SGK1) 的磷酸化而导致气道炎症加剧。此外，阻断 SGK1 或 PDE4 可减轻 E 蛋白诱导的强烈炎症反应。总的来说，这些发现为 E 蛋白在 SARS-CoV-2 感染期间气道上皮损伤和持续气道炎症中的致病作用提供新见解。

SARS-CoV-2 编码四种结构蛋白——刺突蛋白 (S)、包膜蛋白 (E)、膜蛋白 (M) 和核衣壳蛋白 (N)。S 蛋白介导病毒与宿主受体血管紧张素转换酶 2 (ACE2) 的结合和病毒与细胞膜的融合。M 蛋白在病毒组装中起着至关重要的作

用，而 N 蛋白对病毒基因组的包装和存活至关重要。值得注意的是，E 蛋白是一种核心结构毒力因子，在维持病毒生命周期中起着至关重要的作用。已有研究探索了 SARS-CoV-2 S、M 和 N 蛋白的致病作用。然而，SARS-CoV-2 E 蛋白在上皮紧密连接和粘膜炎症中的作用和机制尚不清楚。

最近证据表明，细胞内 Cl^- 可能调节信号，细胞内 Cl^- 稳态的破坏可能与多种细胞功能的改变有关，如炎症和免疫紊乱。因此，细胞内 Cl^- 的积累可能在病原体感染后持续气道炎症的放大中发挥重要作用。在上皮细胞中，各种病原体的感染可导致 CFTR 表达降低或功能障碍，导致阴离子分泌受损，细胞内 Cl^- 失衡。值得注意的是，CFTR 和 TMEM16 介导的 Cl^- 外排参与了 SARS-CoV-2 的进入和复制，这表明细胞内 Cl^- 信号在 SARS-CoV-2 感染过程中发挥了作用。

Toll 样受体 (TLRs) 是一种模式识别受体 (PRRs)，通过识别病原体相关分子模式 (PAMPs) 在感染过程中启动炎症反应和先天防御反应。研究证实 TLR2 能够识别 SARS-CoV-2 的 S 蛋白和 E 蛋白，在 COVID-19 的发生发展中发挥了至关重要的作用。丝裂原活化蛋白激酶 (MAPK) 级联是高度保守的信号分子，负责将细胞外刺激转导为细胞信号。哺乳动物细胞中有三种主要的 MAPK 通路，包括细胞外信号调节激酶、c-Jun N-末端激酶和 p38 激酶。

MAPK 通路已被证明可被多种病毒激活，因此是缓解病毒诱导的炎症细胞因子风暴的关键靶点。因此，研究 TLR 信号通路和 MAPK 通路在 SARS-CoV-2 感染过程中的参与可能有助于阐明 COVID-19 的免疫发病机制，并探索有价值的抗病毒治疗靶点。因此，该研究旨在探讨 SARS-CoV-2 E 蛋白对气道上皮完整性和炎症反应的病理影响及其潜在机制。

资料来源：<https://www.nature.com/articles/s41392-024-01753-z>



2.3 高福院士团队发现长期凝血功能障碍、物质代谢和免疫失衡可能是导致 COVID 长期发展的原因

2024 年 3 月 19 日，中国科学院微生物研究所高福/赵欣团队联合中国医科大学马越云团队在 *Nature Communications* 发表题为“Long-term effects of Omicron BA.2 breakthrough infection on immunity-metabolism balance: a 6-month prospective study”的研究论文，该研究通过常规血液检查、蛋白质组学分析和单细胞 RNA 测序 (scRNA-seq) 对轻度 BA.2 BTI 恢复者进行了为期六个月的随访。研究发现主要器官表

现出短暂的功能障碍，并在 BA.2 BTI 后约 6 个月内恢复正常。

该研究还观察到针对主要循环亚变体的持久和有效的中和抗体水平，表明混合体液免疫保持活跃。然而，根据蛋白质组学分析，BA2 BTI 后 6 个月血小板可能需要较长的恢复时间，同时也表现出凝血功能紊乱和抗病原体免疫与代谢失衡。通过对激素水平异常、低血糖水平和凝血特征的回顾性分析，证实了免疫代谢失衡。长期凝血功能障碍、物质代谢和免疫失衡可能是导致 COVID 长期发展的原因，并可作为评估奥密克戎亚型 BTIs 后恢复和长期影响的有用指标。

长新冠的严重程度与疫苗接种状况呈负相关。随着各国重新开放边境，疫苗的保护作用随着时间的推移而减弱，BTIs 数量可能会上升。此外，仅接种疫苗的人数正在减少。因此，揭示奥密克戎亚变体 BTIs 和相关的长新冠，以了解这种疾病并为未来的全球应对策略提供信息，是关键、有益和实用的。

资料来源：<https://doi.org/10.1038/s41467-024-46692-z>



2.4 中山大学研究团队报道新冠 Omicron 免疫逃逸新机制

2024年3月7日，中山大学中山医学院张辉/张译文/陈然团队联合广州实验室赵金存/魏雪鹏团队在 *Nature Immunology* 发表题为“The receptor binding domain of SARS-CoV-2 Omicron subvariants targets Siglec-9 to decrease its immunogenicity by preventing macrophage phagocytosis”的研究论文。

研究团队通过反向突变联合纳米颗粒组装技术，逐一筛选 Omicron Spike 蛋白 RBD 区域突变氨基酸对免疫原性影响。结果显示 Omicron RBD 的 375 位点，由 Omicron 苯丙氨酸 (F) 突变到 Delta 丝氨酸 (S) 时，即 F375S 显著提高 RBD 的免疫原性。接着发现 Omicron RBD 的 371-377 位置的 FAPFFAF 序列对 RBD 纳米颗粒或包含此序列的 Spike 假病毒颗粒的巨噬细胞吞噬功能具有强烈的抑制作用。研究表明，Omicron RBD 通过增强与巨噬细胞上的免疫检查点 Siglec-9 的结合，从而抑制吞噬功能和抗原呈递，发生免疫逃逸，为疫苗设计提供了克服免疫逃逸的关键理论支持。

为进一步提高疫苗免疫原性以及提高诱导广谱免疫应答，研究人员基于 RBD 结构以及位点保守性分析，设计研发 BA.5 (F375S/V486F/Q493R)，命名为 BA.5 (SR)，并于 Delta RBD 组成了 BA.5 (SR) /Delta 二价纳米颗粒疫苗，在小鼠、

新西兰兔和恒河猴的实验中，均诱导出强效而广谱的中和抗体，表明其在应对 Omicron 及其他突变株威胁方面具有显著潜力。

通过揭示 Omicron 演变出一种直接抑制巨噬细胞吞噬与抗原提呈的新功能，作为免疫逃逸的新机制，据此设计的新新冠疫苗显示出强效且广谱的保护活性，为疫苗开发提供新思路。这一研究成果有望在未来的疫苗战略中发挥关键作用，为全球公共卫生安全提供更可靠的保护。

资料来源：<https://www.nature.com/articles/s41590-024-01776-2>



2.5 江苏省农科院研究团队在冠状病毒亚单位疫苗佐剂研究中取得重要进展

2024年3月4日，江苏省农科院兽医研究所李彬/李基棕团队在 *Advanced Healthcare Materials* 发表题为“A novel polymer nanoparticle polydimethyl diallyl ammonium chloride as an adjuvant enhances the immune response of SARS-CoV-2 subunit vaccine”的研究成果。该文报道了一种新型纳米佐剂

可显著提升 SARS-CoV-2 亚单位疫苗的体液免疫和细胞免疫应答。

研究团队采用紫外光固化中常用的光引发剂、安息香双甲醚 (DMPA)、聚合二甲基二烯丙基氯化铵单体材料,合成带有正电荷的聚合物纳米颗粒 (pDMDAAC)。通过 DLS、FT-IR、¹HNMR、SEM 和 TEM 等方法对 pDMDAAC 进行表征。发现合成的纳米颗粒为表面带有正电荷,且粒径大小为 200nm 左右。根据 CCK-8 法检测结果可知,pDMDAAC 在浓度达到 200 μ g/mL 时对细胞未产生毒性,具有较好的安全性。

研究选用 SARS-CoV-2 的 S 蛋白为亚单位疫苗的候选抗原,通过静电吸附在聚合物纳米颗粒的表面,且不影响蛋白的结构,同时能更好地展示抗原,有利于抗原被 APCs 识别。通过激光共聚焦显微镜观察发现,与 S 蛋白相比,S-NPs 和 S-NPs-cGAMP 复合物能显著提高被 RAW264.7 细胞摄取水平。

通过免疫小鼠发现,S-NPs 组产生的中和抗体是 S 蛋白组的 16 倍,同时 pDMDAAC 佐剂组也能显著提升血清中 IgG 和 IgM 水平。免疫 42 天后发现,淋巴细胞增殖指数、CD3⁺CD4⁺ T 淋巴细胞亚型、CD3⁺CD8⁺ T 淋巴细胞亚型、B 淋巴细胞和 NK 细胞等均有明显的上升,证实 pDMDAAC 佐

剂能有效提升细胞免疫应答。重要的是，S-NPs 和 S-NPs-cGAMP 免疫小鼠的血清对 SARS-CoV-2 Delta 和 Omicron 突变体具有交叉中和活性。

综上所述，研究人员研制的新型纳米佐剂具有低毒性和易于被抗原递呈细胞摄取等特点，能较好地诱导产生细胞免疫和体液免疫应答。这将为 SARS-CoV-2 亚单位疫苗的研发提供重要的佐剂材料。

资料来源：<https://doi.org/10.1002/adhm.202304575>



2.6 复旦大学研究团队在“超级真菌”耳念珠菌的致病性进化研究中取得重要进展

2024 年 3 月 16 日，复旦大学生命科学学院黄广华团队联合同济大学医学院褚海青团队在 *Nature communications* 发表题为“Rapid evolution of an adaptive multicellular morphology of *Candida auris* during systemic infection”的研究论文。该研究发现耳念珠菌在宿主体内能快速进化出一种高致病性的多细胞聚集形态。这种聚集态菌株在临床感染中非常常见，通常是由于细胞分裂不完全所导致的。相比单细胞的酵母态，

聚集态细胞的耐药性和致病性都更强，而且能逃避宿主体内巨噬细胞的吞噬作用。

利用系统感染模型，将单细胞的酵母态耳念珠菌注射到小鼠体内，三天后观察发现侵染小鼠心、肝、脾、肺、肾和脑等器官的部分细胞能转换为聚集态。这种聚集态的耳念珠菌细胞富集于脑组织。基因组分析发现，聚集态细胞中很多细胞周期或细胞分裂相关基因发生了遗传突变。其中许多突变基因参与细胞壁完整性、胞质分裂、细胞骨架组装和极性等重要生物学过程的调控。在野生型耳念珠菌细胞中敲除这些基因能导致类似的细胞聚集现象。进一步研究发现，携带不同突变的多细胞聚集态细胞比酵母态细胞具有更强的致病性和宿主环境适应能力，聚集态细胞能更好地抵抗宿主巨噬细胞的吞噬作用以及抗菌肽 LL-37 和 PACAP 的杀伤作用，且低浓度的宿主抗菌肽 LL-37 和 PACAP 也能在体外快速诱导耳念珠菌酵母态细胞向聚集态转换。

病原微生物应答环境变化时，通常通过调控转录、翻译或表观遗传等过程来改变其形态和致病性。该研究发现宿主环境诱导耳念珠菌遗传突变，促进酵母态单细胞向聚集态的转换，展现了病原真菌感染过程中一种新的环境适应策略。这种宿主诱导的快速进化促进了耳念珠菌致病性和耐药性的提升，可能是其成为“超级真菌”的重要途径。这些发现将

为临床上耳念珠菌感染的诊断和治疗提供新思路。

资料来源：<https://www.nature.com/articles/s41467-024-46786-8>



2.7 终止结核流行，中国学者呼吁关注亚临床结核病隐藏威胁

2024年3月12日，在世界结核病日来临之际，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和加拿大医学科学院院士、多伦多大学 Dalla Lana 全球卫生政策终身正教授魏晓林在 *Lancet Infectious Diseases* 发表题为“The hidden threat of subclinical tuberculosis”的评论，呼吁重视结核病的隐匿性传播，加快对结核病的控制，及早达到 WHO 提出的消除结核流行的目标。

来自 12 个非洲和亚洲国家的代表性研究中的受试者数据显示，在没有持续咳嗽的肺结核患者中，有 29% 的人涂片呈阳性；在没有任何咳嗽的肺结核患者中，23% 的人涂片呈阳性。这说明结核病具有很大的隐匿性，一些临床表现不显著的亚临床肺结核成为社会上重要的结核病传染源。一项基

于基因组流行病学分析的研究表明，结核病的传播发生在症状出现之前，亚临床阶段可能占传播的 35%，甚至更多。不明显的间断咳嗽、发烧、体重减轻、盗汗或胸痛等症状在结核病高发地区均有可能提示是结核病。由于亚临床肺结核没有症状或症状较少，患者的诊断延迟时间较长，可能成为“沉默”的传播源。

总之，消除结核病流行的任务重，时间紧迫，而亚临床结核病等隐匿性结核病的存在也提示当前全球仍然处于较高的结核病流行趋势，对于 WHO 到 2035 年消除结核病的目标构成了迫在眉睫的挑战。因此，亚临床结核病需要在微生物学、公共卫生和临床护理方面开展进一步研究，以优化其诊断、治疗和管理政策。

资料来源：[https://doi.org/10.1016/S1473-3099\(24\)00069-0](https://doi.org/10.1016/S1473-3099(24)00069-0)



2.8 南方医科大学研究团队揭示包膜蛋白 gp120 在 HIV 感染及艾滋病发病中的新机制

2024 年 3 月 5 日，南方医科大学刘叔文/谭穗懿团队联合复旦大学姜世勃团队在 *Cellular & Molecular Immunology*

发表题为“gp120-derived amyloidogenic peptides form amyloid fibrils that increase HIV-1 infectivity”的研究论文。该研究揭示了 gp120 参与 HIV 感染和艾滋病发病中的新机制。

该团队发现大多数衍生于 gp120 的 β -strand 区域的多肽，能自发聚合形成淀粉样纤维。这些来源于 gp120 β -strand 区域的多肽形成的淀粉样纤维能显著促进 HIV-1 感染靶细胞。研究者把来源于 gp120 β -strand 能自发形成纤维的淀粉样多肽命名为 GAPs，而由 GAPs 形成的能促进病毒感染的淀粉样纤维命名为 GEVIs。

该团队通过体外酶促反应和病毒感染实验，证明游离的 gp120 在体外酶解和病毒感染过程中均会产生 GAPs 和 GEVIs。选取代表性的 GAPs 并进行多肽合成，GAPs 能形成淀粉样纤维并促进 HIV-1 感染，有些 GAPs 甚至比 EP2 诱导的感染性增强效果更明显。

该团队随后通过病毒 removal 实验、病毒 pull-down 实验和 zeta 电位分析，发现 GEVIs 通过表面静电特性或疏水作用，可促进病毒结合在靶细胞表面，从而增强病毒感染。同时，该团队发现 GEVIs 可以拮抗临床上各类抗艾滋病药物的抗 HIV-1 活性，可能是艾滋病药物耐药的一个重要原因。

最后，该团队对艾滋病患者体内 GAPs 和 GEVIs 是否天然存在进行验证。首先通过收集 HIV 感染者淋巴漏液，发现

了一条覆盖 $\beta 14$ 、 $\beta 15$ 和 GAP354-369 的多肽，该肽也能在体外形成淀粉样纤维并增加了 HIV-1 克隆株在 TZM-bl 细胞中的感染率。通过免疫电镜，观察到淋巴漏液中存在 GEVIs，而且样本能使 HIV-1 的感染性增加 3.5 倍。接着团队从 HIV-1/AIDS 患者的脑脊液中，检测出 GAPs 和 GEVIs。体外合成的多肽 GAP196-209 还能促进 HIV-1 感染 TZM-bl 细胞和人胶质母细胞瘤 U87 细胞。这些研究结果提示 GEVIs 和 GAPs 与艾滋病患者中枢神经系统并发症可能存在相关性。

综上所述，该研究发现 gp120 衍生的淀粉样纤维可能在加重 HIV-1 感染促进艾滋病发病进程中起着至关重要的作用，提示了一种新的疾病生物标志物、致病因素和潜在的艾滋病药物靶点，为抗病毒药物的研发提供了新思路。

资料来源：<https://www.nature.com/articles/s41423-024-01144-y>



2.9 中国学者发现 Paxlovid 可显著降低患者心血管并发症、重症和死亡风险

2024 年 3 月 13 日，中国台湾中山医科大学 James Cheng-

Chung Wei/Ching-Hua Huang 团队在 *BMC Medicine* 发表题为“Paxlovid use is associated with lower risk of cardiovascular diseases in COVID-19 patients with autoimmune rheumatic diseases: a retrospective cohort study”的研究论文。该研究基于美国合作网络的 TriNetX 数据库开展回顾性队列研究，对自身免疫性风湿病患者的早期抗病毒治疗提供新启示。该研究纳入 2022 年 1 月 1 日至 2022 年 12 月 31 日期间被诊断为新冠感染的患者 238142 例，倾向匹配评分后筛选了 8803 例接受 Paxlovid 治疗的患者，8803 例未治疗的对照组，比较接受 Paxlovid 治疗对患者心血管并发症及重症的影响。

该研究发现，在随访 1 年期间，与未治疗相比，确诊新冠感染尽早启动 Paxlovid 显著降低自身免疫风湿病患者任意心血管疾病风险达 24%，同时也显著降低其他主要心血管事件风险。

此外，Paxlovid 也显著降低患者的住院风险、重症监护室 (ICU) 和死亡风险，提示自身免疫性风湿病患者应及早启动 Paxlovid，同时亚组分析显示 Paxlovid 对男性和老年患者的疗效更显著。

资料来源：<https://doi.org/10.1186/s12916-024-03331-0>



2.10 中国学者揭示抗病毒记忆 B 细胞中的天然免疫转录记忆

2024 年 3 月 29 日，中国科学院生物物理研究所侯百东/朱冰/华兆琳团队在 *Science Advances* 发表题为“Antiviral memory B cells exhibit enhanced innate immune response facilitated by epigenetic memory”的研究论文。研究发现了表观遗传记忆帮助了记忆 B 细胞增强天然免疫反应。

为了研究抗病毒记忆 B 细胞形成的机制，本研究使用细菌噬菌体 Q β 衍生的病毒样颗粒 (Q β -VLP) 作为小鼠模型抗原。Q β -VLP 通过表面的重复表位和内部包装的单链 RNA 来模拟病毒结构。研究结果发现，抗病毒记忆 B 细胞随着 SHM (Somatic hypermutation) 的逐渐积累和亲和力的增加而进化。

本研究证明了表观遗传改变可能是 B 细胞先天免疫记忆的基础。在次级反应中受到转录增强的基因的比例要高得多，这与静息记忆 B 细胞中染色质可及性的增加有关，这支持了表观遗传变化可能引发这些基因表达的观点。还证明了 T-bet

是生成 $Q\beta^+$ MemB 所必需的。尽管在 $Q\beta^+$ MemB 中发现 T-bet 表达可能并不令人意外。

总之，本文在研究抗病毒 MemB 中的表观遗传信息时，意外发现抗病毒 MemB 同时具有适应性免疫记忆和天然免疫记忆的特征。研究结果支持表观遗传记忆是在记忆 B 细胞形成过程中建立的，这可能有助于增强抗病毒记忆 B 细胞的先天免疫反应。T-bet 可能作为表观遗传调节因子，是抗病毒记忆 B 细胞形成所必需的。

资料来源：<https://doi.org/10.1126/sciadv.adk0858>



2.11 复旦大学研究团队揭示 H7N9 禽流感病毒 PB2 蛋白 473 位点通过调节病毒聚合酶活性促进对哺乳动物的致病性

2024 年 2 月 29 日，复旦大学徐建青/张晓燕团队在 *Journal of Virology* 发表题为“PB2 residue 473 contributes to the mammalian virulence of H7N9 avian influenza virus by modulating viral polymerase activity via ANP32A”的研究论文。该研究探索了 H7N9 禽流感病毒在哺乳动物中的致病性机制。

该研究发现 PB2 残基 473 是 H7N9 病毒及其非致病性

H9N2 病毒聚合酶的小鼠毒力和哺乳动物适应性的新决定因素。PB2-473 的变异在功能上与宿主 ANP32A 蛋白在支持病毒聚合物酶活性方面的不同选择有关，这类似于众所周知的 PB2-627 多态性，尽管两个 PB2 位置在空间上距离较远。该研究为 PB2 介导的甲型流感病毒宿主范围的确定提供新的机制见解，表明可能存在多个 PB2-ANP32 界面，这些界面可能成为开发针对 H7N9 病毒以及其他哺乳动物适应性流感病毒的新抗病毒药物的靶点。

研究人员构建了 H7N9 和 H9N2 两种禽流感病毒的杂交病毒株，通过替换不同的基因片段，包括表面蛋白基因和聚合酶基因，以比较它们在小鼠体内的致病性差异。结果发现，聚合酶基因对 H7N9 病毒在哺乳动物中的致病性起主要作用，而表面蛋白基因的贡献较小。

研究人员分析了聚合酶基因中的三个子基因（PA、PB1 和 PB2）对 H7N9 病毒的致病性的个体贡献。通过将 H9N2 病毒的相应聚合酶基因替换为 H7N9 病毒的聚合酶基因，生成了三个杂交病毒株。结果显示，替换 PB2 基因的病毒株表现出最显著的致病性减弱，几乎完全阻止了小鼠体重下降，并完全存活。与此相一致，这些病毒株在小鼠的肺部和鼻腔中的病毒滴度明显降低。

研究人员进一步验证了 PB2 基因对 H7N9 病毒在人类细

胞中的致病性的重要性。发现 M473 是一种新的 PB2 残基，支持病毒聚合酶活性，对哺乳动物适应 H7N9 IAV 至关重要。

综上所述，本研究通过比较不同基因重组的病毒株在小鼠和人类细胞中的致病性和复制能力，确定了 H7N9 禽流感病毒中 PB2 基因在哺乳动物中的致病性起关键作用。这一研究思路解决了 H7N9 病毒在哺乳动物中的致病性机制的问题，并为进一步研究和防控该病毒提供了重要的理论依据。

资料来源：<https://doi.org/10.1128/jvi.01944-23>



2.12 中美学者联合发现麻风病药物氯法齐明可增强抗 PD-1 和 CTLA-4 免疫疗法的疗效，同时降低其毒性

2024 年 3 月 21 日，美国休斯顿卫理公会癌症中心/康奈尔医学院鲁勇团队联合苏州系统医学研究所薛刚团队在 *Cancer Cell* 发表题为“Clinical drug screening reveals clofazimine potentiates the efficacy while reducing the toxicity of anti-PD-1 and CTLA-4 immunotherapy”的研究论文。该研究发现，FDA 批准的麻风病治疗药物氯法齐明（Clofazimine）能够显著增强抗 PD-1 和 CTLA-4 双重免疫检查点阻断疗法的

抗肿瘤效果，同时还能有效降低治疗中的免疫相关不良事件（irAEs）。

在这项研究中，为了在不增加 irAEs 的情况下提高抗 PD-1+CTLA-4 免疫检查点阻断疗法的疗效和克服耐药性，研究团队使用肿瘤类器官筛选了 3000 种 FDA 批准的药物库，从中确定氯法齐明可作为最有效的候选药物，克服抗 PD-1+CTLA-4 免疫检查点阻断疗法的治疗耐药性。

研究团队进一步测试了氯法齐明在抗 PD-1+CTLA-4 免疫检查点阻断疗法的抗肿瘤疗效和降低 irAE 中的作用。研究团队发现，氯法齐明在逆转免疫相关不良事件的致死性方面优于降低免疫检查点阻断疗法的治疗剂量或激素治疗，但与激素治疗对抗肿瘤疗效的不利影响不同，氯法齐明能够增强抗 PD-1+CTLA-4 免疫检查点阻断疗法的治疗效果。从机制上看，氯法齐明促进 CD8⁺T 细胞中 E2F1 的激活以克服耐药性，并对抗致病性的 Th17 细胞以消除 irAEs。

总的来说，氯法齐明增强了抗 PD-1+CTLA-4 免疫检查点阻断疗法的抗肿瘤疗效，抑制了难治性免疫相关不良事件，因此，可作为潜在的第三种药物来优化抗 PD-1+CTLA-4 免疫检查点阻断疗法，帮助提高癌症患者生存率。

资料来源：<https://doi.org/10.1016/j.ccell.2024.03.001>



2.13 美国学者发现靶向流感病毒神经氨酸酶“阴暗面”的抗体

2024年3月12日,美国国家卫生研究院 Masaru Kanekiyo 团队在 *Immunity* 发表题为“Protective human monoclonal antibodies target conserved sites of vulnerability on the underside of influenza virus neuraminidase”的研究论文。他们发现了靶向流感病毒中一个难以发现区域的抗体,从而揭示流感病毒神经氨酸酶(neuraminidase, NA)蛋白头部中这个相对未被探索的“阴暗面(dark side)”。这类抗体靶向流感病毒 NA 蛋白的一个区域,该区域在包括 H3N2 亚型在内的许多流感病毒中很常见,可能成为开发新对策的新靶点。

研究者从两个甲型流感病毒 H3N2 (季节性流感病毒的主要亚型)感染后康复的人的血液中分离出了靶向这个 NA 阴暗面的人类抗体。在实验室测试中,这些抗体抑制了 H2N2 亚型(1957-1958 年导致流感大流行的亚型)以及来自人类、猪和鸟类的 H3N2 病毒的增殖。

在小鼠感染 H3N2 前一天或感染两天后给它们注射这些

抗体，也能保护这些小鼠免受致命感染，这表明这些抗体可以在这种模型中治疗和预防流感病毒感染。研究团队利用低温电镜这一先进的显微镜技术分析了两种与 NA 结合的抗体的结构。每种抗体都靶向这个 NA 阴暗面的不同、非重叠亚区域，这表明该区域有可能帮助开发新对策的亚区域。

研究结果表明，这个 NA 阴暗面具有独特的、从未开发的表位，也许可用于开发新型疫苗和治疗策略。他们指出靶向这个 NA 阴暗面的抗体能与抗病毒药物或其他类型的抗体结合使用，并用于干预流感，因为它们对携带抗药性突变的流感病毒有效。他们还指出，这些 NA 阴暗面中的靶点也许能够被纳入下一代广泛保护性流感疫苗中。

资料来源：<https://doi.org/10.1016/j.immuni.2024.02.003>



2.14 美国国立卫生研究院发现通用抗流感药物新靶标

2024 年 3 月 1 日，美国国立卫生研究院过敏和传染性疾病预防研究所 Masaru Kanekiyo 团队在 *Immunity* 发表题为“Protective human monoclonal antibodies target conserved sites of vulnerability on the underside of influenza virus neuraminidase”

的研究论文。该研究从两名 H3N2 病毒感染者中分离并鉴定了 NA 特异性的人单克隆抗体，其中一组靶向 N2 NA 球状头底部的保守表位，有效地中和多种流感病毒株，并且具有潜在的治疗和预防流感的应用价值。

不断演变的流感病毒引起季节性流行并构成全球大流行威胁。尽管病毒神经氨酸酶 (NA) 是一种有效的药物和疫苗靶点，但对 NA 抗原的了解仍然不完整。本研究描述了靶向 NA 球形头部结构域下侧的 NA 特异性人抗体，抑制多种人类 H3N2、猪源变异 H3N2 和 H2N2 病毒的病毒传播，并在暴露前和暴露后对小鼠致命的 H3N2 感染提供保护。这两种抗体与 NA 复合物的低温电镜结构揭示了覆盖 NA 头部下侧的非重叠表位。这些位点在 N2 NA 中是高度保守的，除非 NA 头倾斜或解离，否则无法进入。该研究结果有助于通过识别 NA 底面上隐藏的保守脆弱性位点，指导制定有效的对策，以应对不断变化的流感病毒。这项研究对于理解流感病毒的免疫应答和开发新的抗流感疗法具有重要意义。

资料来源：<https://doi.org/10.1016/j.immuni.2024.02.003>



2.15 美国学者发现隐匿传播和大规模本土扩散导致 2022 年猴痘疫情

2024 年 3 月 14 日，美国华盛顿大学流行病学系 Miguel I Paredes 团队在 *Cell* 发表题为“Underdetected dispersal and extensive local transmission drove the 2022 mpox epidemic”的研究论文。研究分析显示，2022 年的猴痘疫情特点是在高危人群中隐匿、快速的局部传播。相较于旅行限制和疫苗接种活动，地方行为变化在遏制传播方面发挥了更为重要的作用。

研究人员采用系统地理学方法对猴痘在全球流行传播的调查显示，病毒扩散过程表现出明显的种群特点，一个地区的单次输入通常会导致大规模本地传播。西欧的快速传播导致大量病毒输入全球其他地区，其中北美的病毒持续时间最长。研究人员通过近似结构化聚类模型（MASCOT）和广义线性模型（GLM），结合基因组和流行病学数据，推断了不同地区的有效人口规模和迁移率。此外，研究还发现输入病例后的暴发集群更容易被控制。早期输入病例导致更大且持续时间更长的传播链，而在公共卫生检测之后的输入则导致规模较小的暴发，且消退速度较快。研究还发现，不同地区之间的航空客运量是推动国际病毒传播的重要因素。

研究人员重点关注了整个猴痘流行中病例最多的北美地区，探讨病毒输入事件对延长本地疫情以及猴痘疫苗接种

对病毒复制率（ R_t ）的影响。数据显示输入事件仅对本地病例传播贡献了 5%-15% 左右。疫苗接种对 R_t 的影响较小，研究人员发现，在北美流行病的早期阶段，即在美国开始疫苗接种之前， R_t 和病例数量已经开始下降。

此外，研究发现少部分传播事件导致持续的本地传播扩张，而大多数传播事件产生的下游感染较少。因此，病毒传播异质性的衡量对于防控工作非常重要。研究人员观察到了猴痘传播异质性的特征。他们发现，少数个体参与的多个传播事件对流行病传播的影响远远大于其他大多数传播事件。研究还强调了在设计干预措施时考虑传播异质性的重要性，在干预措施中，应该优先针对高度传播者和高风险传播事件。最后，该研究指出在不同地理区域传播异质性和后代繁殖的估计结果，以及这些结果如何与男男性行为中的性接触网络结构相关联。总之，这项研究为理解和控制猴痘传播提供了新的视角和方向。

综上所述，该研究发现 2022 年的猴痘疫情主要通过本地隐匿传播在高风险群体中迅速扩散，并且表现出传播异质性，疫苗对北美疫情的遏制作用有限。研究强调了早期疫情监测和筛查对新兴传染病控制的重要性。

资料来源：<https://doi.org/10.1016/j.cell.2024.02.003>



2.16 澳大利亚学者发现接种新冠疫苗或可引起耳鸣或晕眩

2024年3月19日，澳大利亚默多克儿童研究所/墨尔本儿童校园健康分析中心 Hazel J. Clothier/Aishwarya N. Shetty 团队在 *Vaccine* 发表题为“Audiovestibular adverse events following COVID-19 vaccinations”的研究论文。研究发现，接种 mRNA 疫苗后眩晕发生率增加，接种 Vaxzevria®腺病毒载体和 mRNA 疫苗后耳鸣发生率增加，但没有观察到疫苗接种会损害听力。这项研究强调了使用多个大型真实世界数据集支持公共卫生决策证据的价值。

该研究回顾了 2021 年 1 月 1 日至 2023 年 3 月 28 日期间分别记录在 SAEFVIC(澳大利亚免疫接种后不良事件中央自发报告服务机构)和全科医学数据集中的 45350 份报告和 4940000 份报告。其中，发病率最高的听觉前庭疾病是眩晕，其次是耳鸣和听力损失。

在 18 至 64 岁的成年人中接种 Vaxzevria®腺病毒载体和 mRNA COVID-19 疫苗后，收到了 678 份自发听觉前庭疾病报告，发病时间为 42 天。与 mRNA 疫苗相比，基于 Vaxzevria®

腺病毒载体的疫苗的发病率更高。与 Vaxzevria®腺病毒载体疫苗的第 2 剂相比，第 1 剂后的发生率更高。自身对照病例系列（SCCS）分析显示，在接种 Vaxzevria®腺病毒载体和 mRNA 疫苗后 42 天内，听力前庭疾病的风险增加，与基线期相比，mRNA 疫苗接种后 42 天内眩晕风险增加，接种 Vaxzevria®腺病毒载体疫苗和 mRNA 疫苗后 42 天内耳鸣风险增加。

综上所述，本研究的分析结合了自发报告和全科咨询数据来评估 COVID-19 疫苗与听觉前庭疾病之间的关联，发现接种 mRNA COVID-19 疫苗后眩晕表现增加，接种 mRNA COVID-19 疫苗和 Vaxzevria®腺病毒载体疫苗后耳鸣表现增加，但接种任何 COVID-19 疫苗后听力损失表现没有增加。多数据集组合方法能够解释每个数据集的结果，从而有助于最大限度地减少它们引入的偏差。医疗保健提供者应了解这些潜在的不良事件，以确保经历这些事件的人以及将来考虑接种 COVID-19 疫苗的人得到良好的咨询。

资料来源：<https://doi.org/10.1016/j.vaccine.2024.02.051>



2.17 美国学者发现新冠肺炎期间严重的肺部感染可能会对心脏造成损害

2024年3月20日，美国哈佛大学医学院附属麻省总医院 Matthias Nahrendorf/Jana Grune 团队在 *Circulation* 发表题为“Virus-Induced Acute Respiratory Distress Syndrome Causes Cardiomyopathy Through Eliciting Inflammatory Responses in the Heart”的研究论文。

新冠肺炎会增加心脏病发作、中风和长期新冠肺炎的风险，先前的影像学研究表明，超过 50% 的新冠肺炎患者会出现心脏炎症或损伤。但未知的是，这种损伤是因为病毒感染了心脏组织本身，还是因为人体对病毒的众所周知的免疫反应引发的全身炎症。这项研究探究这种严重的肺损伤与可能导致心血管并发症的炎症之间的联系。研究结果表明，通过治疗抑制炎症可能有助于将这些并发症降至最低。

研究人员分析了 21 名死于 SARS-CoV-2 相关 ARDS 的患者的心脏组织样本，并将其与 33 名死于非 COVID-19 原因的患者的样本进行了比较。他们还用 SARS-CoV-2 感染小鼠，以了解感染后巨噬细胞的情况。结果发现，在人类和小鼠身上，SARS-CoV-2 感染增加了心脏巨噬细胞的总数，也导致它们偏离正常程序，引发炎症。

研究人员同时在小鼠中设计了一项研究，以测试他们观

察到的反应是因为 SARS-CoV-2 直接感染了心脏，还是因为肺部严重感染严重到足以使心脏巨噬细胞更具炎症性。这项研究模拟了肺部炎症信号，但没有实际的病毒存在。结果表明即使在没有病毒的情况下，小鼠也表现出足够强的免疫反应，产生与研究人员在新冠肺炎死亡患者和感染 SARS-CoV-2 的小鼠身上观察到的相同的心脏巨噬细胞转移。

这项研究表明，在感染新冠病毒后，免疫系统可以通过引发全身严重炎症对其他器官造成远程损伤，这是病毒本身直接对肺组织造成的损伤之外的。研究团队还发现，用中和抗体阻断小鼠的免疫反应可以阻止炎症性心脏巨噬细胞的流动，并保护心脏功能。

资 料 来 源 :

<https://doi.org/10.1161/circulationaha.123.066433>



2.18 英国学者探究疫苗接种对新冠与心血管疾病关联的影响

2024 年 3 月 11 日，英国布里斯托尔大学/英国西南部健康数据研究中心 Jonathan A. C. Sterne 团队在 *Nature*

Communications 发表题为“Impact of vaccination on the association of COVID-19 with cardiovascular diseases: An OpenSAFELY cohort study”的研究论文。

研究团队统计了约 40% 英国人口的健康数据情况，发现 COVID-19 感染后的第 1-4 周内每种动脉血栓形成、静脉血栓形成和其他心血管结局的发生率均显著升高。对于心血管疾病的风险，COVID-19 住院后的风险比高于非住院的，疫苗接种前和未接种疫苗的队列的风险比高于接种疫苗的队列。接种 COVID-19 疫苗可降低 COVID-19 感染后发生心血管事件的风险。在接种疫苗之前或无接种经历感染过 COVID-19 的人在至少两年内发生心血管事件的风险更高。

队列研究报告称，接种 COVID-19 疫苗后，动脉和静脉血栓事件的发生率低于未接种疫苗的人群，并且接种疫苗的人群在 COVID-19 接种后第 31 至 120 天因急性心肌梗死和缺血性中风住院的比率低于未接种疫苗的人群。随机试验表明，季节性流感疫苗接种可降低心血管事件和心血管死亡的发生率。

在英国国家医疗服务系统（NHS）的批准下，研究团队对约 40% 的英国人口量化了不同疫苗接种和变异时代的 COVID-19 诊断与心血管疾病之间的关联。在野生型/阿尔法变异株时代（2020 年 1 月至 2021 年 6 月）定义了“疫苗接种

前”队列（18210937 人），在德尔塔变异株时代（2021 年 6 月至 12 月）定义了“接种疫苗”和“未接种疫苗”队列（分别为 13572399 人和 3161485 人）。通过上述 1820 万在英国全科医生（GP）注册的成年人的匿名电子健康记录，研究人员将 COVID-19 感染后血管疾病的发病率与 COVID-19 感染之前或未感染 COVID-19 的发病率进行比较。疫苗接种前和未接种疫苗队列之间的关联差异与变异变化的影响有关，而接种疫苗和未接种疫苗队列之间的差异与疫苗接种的效果有关。

总之，研究结果表明，接种 COVID-19 疫苗可降低 COVID-19 后发生动脉血栓、静脉血栓和其他心血管事件的风险。

资料来源：<https://www.nature.com/articles/s41467-024-46497-0>



2.19 国际研究团队发现 COVID-19 疫苗可降低病毒感染后心力衰竭的风险

2024 年 3 月 12 日，英国牛津大学 Daniel Prieto-Alhambra 团队在 *Heart* 发表题为“The role of COVID-19 vaccines in

preventing post-COVID-19 thromboembolic and cardiovascular complications”的研究论文，旨在探索接种 COVID-19 疫苗与 COVID-19 感染后心血管和血栓等并发症风险之间的关联。

研究团队对来自英国、西班牙和爱沙尼亚的 1017 万名疫苗接种者和 1039 万疫苗未接种者的数据进行分析。在考虑年龄、性别和既往疾病等因素后，接种疫苗的人在感染 COVID-19 后，一年内明显降低了心脏和与血栓有关的并发症的风险。

与未接种疫苗者相比，COVID-19 疫苗接种者在感染一个月内心脏衰竭的风险降低 55%，静脉和动脉血栓的风险分别降低 78%和 47%。感染后 3 至 6 个月，接种者心脏衰竭的风险较未接种疫苗者降低 39%，静脉和动脉血栓的风险分别降低 47%和 28%。感染后 6 至 12 个月，接种疫苗的人出现相同并发症的风险分别降低了 48%、50%和 38%。尽管先前的研究得出了类似结果，但就研究人员数量和监测时间而言，这是迄今为止最全面的调查之一。

血栓会导致中风和心力衰竭，在 COVID-19 感染后更为常见。尽管研究没有明确的因果关系，但它确实表明，接种疫苗也能减少进一步并发症的风险。

研究团队承认这是一个复杂的情况，尽管 COVID-19 疫苗已被证明在大多数情况下是安全和有效的，而且利大于弊。

但他们希望进行更多深层次的研究，以更详细地了解 COVID-19 疫苗的保护效果，以及以在不同人群中接种增强剂疫苗的效果。

资料来源：<https://doi.org/10.1136/heartjnl-2023-323483>



2.20 美国学者对比分析因 COVID-19 住院与因流感住院的患者随后 1 年内的神经系统疾病的风险情况

2024 年 3 月 20 日，美国埃默里大学 Gregory J Esper 团队在 *Neurology* 发表题为“Burden of neurologic health care and incident neurologic diagnoses in the year after COVID-19 or influenza hospitalization”的大型队列研究。研究结果显示，与因 COVID-19 住院治疗相比，因流感住院者随后 1 年里患偏头痛、中风或癫痫等神经系统疾病的风险更高一些。

研究人员使用医疗保险索赔数据比较了 7.73 万名因 COVID-19 住院的患者和 7.73 万名因流感住院的患者在随后 1 年里患中风、癫痫、痴呆等神经系统疾病的风险。这项研究在对参与者选择标准中并没有包括长新冠的患者。

此项研究总共纳入 15.45 万名参与者，平均年龄为 51 岁，

58%是女性。调查人员对两组参与者进行了为期 1 年的跟踪调查，以了解他们中接受过包括偏头痛、癫痫、中风、神经病变、运动障碍和痴呆等六种最常见神经系统疾病的治疗情况。研究结果显示，因 COVID-19 住院的参与者在随后的 1 年时间里因偏头痛、癫痫、神经病变、运动障碍、中风和痴呆等神经系统疾病需要治疗护理的可能性，与流感住院者相比，显著偏低。

在因 COVID-19 或流感住院时，没有预先存在神经系统疾病诊断的参与者中，2.8%因 COVID-19 住院的患者在第二年出现了神经系统疾病，而因流感住院的患者中这一比例为 5%。

虽然这一研究结果不像研究者所预期的那样，但其结果却令人放心了不少。与因流感住院相比，因 COVID-19 住院并没有导致对常见神经系统疾病的医疗护理需求增加。

资料来源：<https://doi.org/10.1212/wnl.0000000000209248>



2.21 美国学者对比 COVID-19 与季节性流感对身体器官的长期影响

2024 年 3 月，美国华盛顿大学 Ziyad Al-Aly MD 团队在 *Lancet Infectious Diseases* 发表题为“Long-term outcomes following hospital admission for COVID-19 versus seasonal influenza: a cohort study”的一项队列研究。提示一个不容忽视的事实：新冠病毒对身体多个器官造成的影响及长期伤害远超过季节性流感。这项研究不仅深入对比了新冠与季节性流感对肺部造成的伤害，更重要的是，其揭示了新冠病毒对肺部以外的多个器官构成了更深远且易被忽视的健康威胁。

本研究经过 18 个月的随访观察发现，与季节性流感相比，COVID-19 组的死亡风险增加。通过比较分析 94 个健康结果表明：COVID-19 组风险增加了 68.1%，季节性流感组增加了 6.4%。对器官系统的分析表明：除肺部系统外，COVID-19 对所有器官系统造成的损伤风险都较高，而季节性流感造成的肺部风险更高。COVID-19 和季节性流感在急性期后对人体造成的健康损伤均高于急性期。

研究对比了因 COVID-19 与季节性流感入院的患者在 4 个时间段内 10 个器官系统 94 种预设健康结果的比较风险，4 个时间段为：0-30 天、0-180 天、0-360 天以及 0-540 天。结果显示，在整个随访期间，COVID-19 与所有预先指定的

健康结果风险显著增加相关，主要影响心血管、血液、疲劳、胃肠道、肾脏、心理健康、代谢、肌肉骨骼、神经系统和肺部。

与 COVID-19 相比，季节性流感与 94 项预先指定的健康结果中的 6 项风险增加有关，其中包括：心绞痛、心动过速、I 型糖尿病，以及肺部结果中的 3 项（咳嗽、低氧血症和呼吸急促）。与季节性流感相比，除肺部系统外，COVID-19 增加了所有器官系统的健康风险。

研究显示，除胃肠道系统外的所有器官系统中，COVID-19 和季节性流感队列中超过 50% 的健康风险增加发生在感染的后急性期阶段。其次，除肺部系统外，COVID-19 组在急性期和后急性期阶段，对所有其他器官系统造成的疾病风险均高于季节性流感组。

资料来源：[https://doi.org/10.1016/s1473-3099\(23\)00684-9](https://doi.org/10.1016/s1473-3099(23)00684-9)



2.22 新冠感染后 1 年内，自身免疫性炎症性风湿病风险增加

2024 年 3 月 5 日，韩国庆熙大学 Dong Keon Yon 团队在 *Annals of Internal Medicine* 发表题为“Long-Term autoimmune

inflammatory rheumatic outcomes of COVID-19: a binational cohort study”的一项基于亚洲人群的跨国队列研究。他们调查了 COVID-19 对长期自身免疫性炎症性风湿病 (AIRD) 发病风险的影响，并与流感感染者及未感染 COVID-19 对照组进行配对比较，同时评估了疫苗接种等可改变因素对预防长期 COVID-19 并发症的影响。

该研究基于韩国和日本两个国家开展大规模、全国范围内的队列纵向研究。目的是调查 COVID-19 对 AIRD 发病风险的影响，并与流感感染者及未感染对照组进行比较。研究对象包括来自 2 个国家大规模保险数据库的一般人群队列，韩国队列有 10027506 名参与者，日本队列有 12218680 名参与者，均为 20 岁及以上成人。他们分为 2020 年 1 月 1 日至 2021 年 12 月 31 日期间确诊的 COVID-19 感染患者，以及随机选取的流感感染患者和未感染对照组。研究通过倾向性评分匹配来平衡 COVID-19 感染者与流感感染者及未感染对照组之间的基线特征。主要结果指标是在 COVID-19 或流感感染后 1 个月、6 个月和 12 个月内的 AIRD 发病率，使用 Cox 回归分析进行比较分析。

研究发现 COVID-19 感染者在感染后的随访期内，与未感染对照组相比，出现 AIRD 的风险显著增加。与流感感染者相比，COVID-19 患者的 AIRD 风险也有所增加。尽管在

韩国队列中，与流感感染和未感染对照组患者的比较估计值相似，但在日本队列中，与未感染患者的比较风险估计值似乎更高。

AIRD 的风险似乎随着时间的推移而降低，6 个月内风险最高，6~12 个月期间次之，并在 12 个月后消散。COVID-19 的严重程度与 AIRD 发生风险呈正相关，即 COVID-19 病情越重，发生 AIRD 的风险越大。COVID-19 疫苗接种似乎可以降低感染后 AIRD 的发生风险，尤其是对于轻症和中度 COVID-19 患者，而在重症 COVID-19 患者中，疫苗的保护作用不明显。

综上所述，这项以人群为基础的队列研究揭示了一个重要发现，即新冠感染后，患者面临自身免疫性炎症性风湿疾病的风险增加，并且这种风险可能持续长达 12 个月，但会随着时间的持续而减弱。值得注意的是，接种 COVID-19 疫苗有助于降低 SARS-CoV-2 感染后发生自身免疫性疾病的风险。然而，这一保护效果在那些尽管已接种疫苗但仍发展为重症 COVID-19 的患者中并不明显。

资料来源：<https://doi.org/10.7326/m23-1831>



2.23 两项大规模研究明确显示新冠病毒感染可引起大脑认知功能下降

由 SARS-CoV-2 引起的 COVID-19 可出现认知方面的症状。但是，目前尚不清楚是否存在客观可测量的认知缺陷，以及它们会持续多长时间。2024 年 2 月 29 日，*The New England Journal of Medicine* 发表的两项大样本人群队列研究，明确地回答了 COVID-19 导致大脑认知缺陷的程度和持续时间。

第一项研究题为“Long Covid and Impaired Cognition — More Evidence and More Work to Do”。本研究邀请了 80 万英国成年人完成一项认知功能的在线评估，其中包括 8 个领域的整体认知评分。研究假设是 COVID-19 发病后出现持续症状（持续≥12 周）的参与者可能存在客观可测量的整体认知缺陷，并且在这些参与者中会观察到执行功能和记忆的损伤，特别是那些报告最近记忆力差、思维困难，或有注意力集中问题的参与者。

英国的这项前瞻性研究有近 11.3 万名参与者完成测试，结果表明无论新冠病毒感染症状是否得到缓解，认知功能评估显示，COVID-19 对大脑的影响主要体现在记忆、执行功能和逻辑推理上。与随后的 Delta 和 Omicron 变体相比，原始病毒和 Alpha 变体对认知的不利影响是最严重的，接种疫

苗有一定的保护作用。

第二项研究题为“Prospective Memory Assessment before and after Covid-19”。在 2020 年 3 月 27 日至 2023 年 4 月 26 日进行的挪威 COVID-19 队列研究的 188137 名参与者中，共有 134373 名参与者完成了至少一份日常记忆力问卷（EMQ），EMQ 有 13 个项目，总分范围为 0 到 52 分，得分越高表明记忆问题越严重。其中 111992 名参与者的记录显示检测过新冠病毒 SARS-CoV-2 抗原。使用线性混合效应模型比较参与者在检测前和检测出 SARS-CoV-2 感染阳性或阴性后的平均 EMQ 得分。近 11.2 万名接受新冠病毒检测的参与者中约有一半呈阳性。在 COVID-19 发病之前，他们的基线 EMQ 分数相同，但在延长随访期间新冠病毒检测呈阳性的参与者中，每个时间点的参与者都有 EMQ 显著下降。大脑中的小胶质细胞被新冠病毒感染激活可能在促进大脑炎症中起着关键作用。

以上这两项新研究是迄今为止规模最大的前瞻性评估 COVID-19 对认知功能影响的研究。与未感染新冠病毒的对照组相比，这两项研究都一致显示出新冠病毒感染可导致大脑认知功能下降。英国队列的认知评估更深入，但持续时间较短，并且表现出良好的新冠病毒感染症状缓解效果。相比之下，挪威的研究虽然只涉及记忆力评估，但观察时间更长，

连续评估长达 3 年。这些研究都反映出 COVID-19 长期效应对大脑的影响是明确的。

但是，目前仍有人试图忽视或低估 COVID-19 对认知功能的重要影响。自从新冠病毒大流行以来，全世界至少有 4 亿人受到影响，需要做更多的工作来找到有效的针对长期 COVID-19 的治疗方法，并了解其对人体损害的长期影响，特别是对中枢神经系统的影响。

资料来源：

[1] <https://doi.org/10.1056/nejme2400189>

[2] <https://doi.org/10.1056/nejmc2311200>



2.24 新冠感染后缺铁可能是促发长新冠的关键因素

2024 年 3 月 1 日，英国剑桥大学/澳大利亚墨尔本大学 Kenneth G. C. Smith 团队在 *Nature Immunology* 发表题为“*Iron dysregulation and inflammatory stress erythropoiesis associates with long-term outcome of COVID-19*”的研究论文。他们对 214 名感染了 SARS-CoV-2 且疾病严重程度不一的患者从 COVID-19 症状出现起一年内的情况进行评估，以确定长新

冠症状（PASC）的早期相关因素。

研究团队在 COVID-19 患者发病两周后，能够检测到的多变量特征包括未缓解的炎症、贫血、低血清铁、铁稳态基因表达异常和新出现的应激性造血。无论 COVID-19 的严重程度如何，这些特征都能区分几个月后报告 PASC 的患者。在发病后第 1-3 个月的住院患者中，全血血红蛋白代谢特征与明显的缺铁性网织红细胞增多症相吻合。淋巴细胞减少症和树突状细胞数量低的情况在 PASC 患者中持续存在，单细胞分析显示铁分布不良，表明单核细胞铁负荷和增殖淋巴细胞对铁的需求增加。

此外，研究表明，新冠肺炎导致的铁稳态缺陷、红细胞生成失调和免疫功能障碍可能导致氧气输送效率低下、炎症失衡和症状持续。这些异常可能在治疗上是可控的，为未来旨在减轻 COVID-19 长期影响的干预措施带来希望。

这项研究还揭示了全血转录特征的细胞起源，揭示了铁稳态基因和含有 IRE 的基因在骨髓来源的细胞如单核细胞和树突状细胞中优先表达。这表明单核细胞中的铁螯合可能有助于同时竞争增殖的 CD4⁺和 CD8⁺淋巴细胞的铁。

最后，研究团队还发现，早期炎症性铁失调在 PASC 中持续存在，在发病后第 15-30 天可检测到的多变量特征能够提示感染后第 3-5 个月出现 PASC，而不依赖于住院或氧疗

标准。

总之，这项研究证明铁失调和炎症应激红细胞生成在 COVID-19 的长期结果中发挥着关键作用，强调了解决这些异常对于制定有效的治疗策略来管理长期并发症的重要性。

资料来源：<https://www.nature.com/articles/s41590-024-01754-8>



2.25 COVID-19 大流行期间使全球平均寿命缩短了 1.6 年

2024 年 3 月 11 日, *The Lancet* 发表了一篇题为“Global age-sex-specific mortality, life expectancy, and population estimates in 204 countries and territories and 811 subnational locations, 1950–2021, and the impact of the COVID-19 pandemic: a comprehensive demographic analysis for the Global Burden of Disease Study 2021”的研究, 美国华盛顿大学健康指标与评估研究所 (IHME) 的数百名研究人员参与了数据分析。这是首批探究 2019-2021 年新冠大流行对全球人口趋势影响的研究之一。结果显示, 1950-2019 年的全球人群的全因死亡率 (各种原因导致的总死亡率) 持续下降了 62.8%, 而 2020 年和

2021 年的新冠疫情扭转了这一历史趋势，导致全因死亡率上升了 5.1%，全球整体预期寿命下降了 1.6 岁。

全球疾病、伤害和风险因素负担研究（GBD）是一项持续进展的研究工作，旨在量化全球健康状况。GBD 2021 提供了 1950-2021 年间 204 个国家/地区的最新人口学估计数据，特别强调了 2020-2021 年 COVID-19 大流行期间死亡率和预期寿命的变化。

数据分析结果显示，1950-2021 年，全球全因死亡率遵循两种不同的模式：1950-2019 年，年龄标化死亡率下降 62.8%；而 2020-2021 年的 COVID-19 大流行期间，年龄标化死亡率增加 5.1%，扭转了大流行前的死亡率趋势。1950 年，全球死亡总数为 4400 万，2000 年增至 5030 万，2019 年增至 5700 万，主要归因于人口增长和年龄结构的变化；2020 年和 2021 年死亡人数分别增至 6310 万和 6790 万，其中一个主要原因是 COVID-19。

总体来看，全球预期寿命在稳步增长，1950-2021 年，全球预期寿命增加了 22.7 岁，从 49.0 岁增至 71.7 岁。然而，2020 年和 2021 年，上述趋势发生了逆转。2019-2021 年，全球预期寿命下降了 1.6 岁，204 个国家/地区中只有 32 个出现预期寿命的增加。

本研究显示，2020 年和 2021 年，成人死亡率和预期寿

命的历史趋势出现了显著逆转，即出现了全球死亡率增加、预期寿命下降。COVID-19 大流行的头两年对人口统计学指标产生了重大影响，但在研究涉及的整个 72 年间，全球总体死亡率和预期寿命都有显著改善。

资料来源：[https://doi.org/10.1016/s0140-6736\(24\)00476-8](https://doi.org/10.1016/s0140-6736(24)00476-8)



2.26 美国学者优化 SARS-CoV-2 木瓜样蛋白酶抑制剂的设计

2024 年 3 月 28 日，美国罗格斯新泽西州立大学王俊 /Francesc Xavier Ruiz/Eddy Arnold 团队联合俄克拉荷马州立大学邓绪芳团队在 *Science* 发表题为“Design of a SARS-CoV-2 papain-like protease inhibitor with antiviral efficacy in a mouse model”的研究论文。他们报道了在小鼠感染实验中具有抗病毒活性的木瓜样蛋白酶 (PLpro) 抑制剂。PLpro 能够切断病毒非结构多蛋白 (Nsps)，对病毒复制起到至关重要的作用。

在这项研究中，基于已报道的非共价 PLpro 抑制剂 XR8-24 和共价 PLpro 抑制剂 Cp7，将化合物 Cp7 中的萘环替换成 3-苯基噻吩，设计了共价 PLpro 抑制剂 Jun11313，发现其可有效抑制 PLpro，因此研究将其作为起点进行后续结构优化。

进一步观察 PLpro 泛素(ubiquitin)与 Jun11313 的共晶结构,发现噻吩基占据与泛素 Val70 相同的疏水口袋。因此,将这个从未被用于 PLpro 抑制剂设计的口袋称为 Val70Ub。

基于 Jun11313 与 PLpro 的结合模式,假设可以通过同时靶向 BL2 groove 和 Val70Ub 疏水口袋来设计高效的 PLpro 抑制剂。因此,团队设计并合成了一系列双芳香基取代苯甲酰胺化合物。所有化合物先进行酶活测试和细胞毒性测试,再通过 FlipGFP 和 SARS-CoV-2 抗病毒实验中对部分化合物进行验证,再利用小鼠的体外微粒体稳定性和体内口服药代动力学(PK)对高效低毒化合物进行进一步验证。而通过多轮筛选,得到了候选化合物 Jun12682。最后,研究发现 Jun12682 对 Omicron、Delta 和三种 nirmatrelvir 耐药病毒株均具有抑制活性。

共晶结构显示 Jun12682 以及类似物同时结合到 BL2 groove 和 Val70Ub 的疏水口袋,验证了初始的理性设计。在体外 PK 实验中,Jun12682 表现出良好的代谢稳定性、高选择性和良好的溶解性;同样在体内 PK 实验中,其具有优异的口服生物利用度。Jun12682 对体内五种主要药物代谢的细胞色素 P450 酶都没有抑制效果。这预示着 Jun12682 不会有跟 Paxlovid 一样具有药物相互作用的副反应。基于此,团队对 Jun12682 进行了体内药效研究,结果显示,对 SARS-CoV-

2 感染 BALB/c 小鼠，Jun12682 口服给药不仅显著提高小鼠存活率，而且能够显著降低小鼠肺部病毒滴度和组织损伤，且降低多种炎症因子的表达。

基于新发现的 Val70Ub，团队设计了一类结构新颖、高效的 PLpro 抑制剂，其中，Jun12682 不仅能够有效抑制多种突变病毒株，且具有优异的体内活性，具有开发成为新型抗 SARS-CoV-2 新药的潜力。

资 料 来 源 :

<https://www.science.org/doi/epdf/10.1126/science.adm9724>



2.27 美国学者揭示 COVID-19 XBB.1.5 mRNA 疫苗加强针后免疫印记的持续性

2024 年 3 月 14 日，华盛顿大学 David Veessler 团队在 *Immunity* 发表题为“Persistent immune imprinting occurs after vaccination with the COVID-19 XBB.1.5 mRNA booster in humans”的研究论文，探讨通过接种更新的 XBB.1.5 COVID-19 mRNA 疫苗加强针后，免疫印记的持续性及其对记忆和血浆抗体应答的影响。

研究发现 XBB.1.5 S mRNA 疫苗加强针在接种后诱导了针对 SARS-CoV-2 变体的广泛中和抗体应答。这些应答主要通过回忆先前由 Wuhan-Hu-1 S 诱导的预存记忆 B 细胞来实现，表明免疫印记在接种 XBB.1.5 加强针后仍持续存在。XBB.1.5 加强针主要回忆了针对 Wuhan-Hu-1 RBD 的记忆 B 细胞。尽管存在少量未与 Wuhan-Hu-1 RBD 交叉反应的 XBB.1.5 RBD 特异性记忆 B 细胞，但这些细胞相对稀少，且在两个时间点（10 天和 51 天后）的频率中仅有轻微增加，说明激活针对新变体特异性应答的挑战。

研究还发现更新后的 XBB.1.5 S mRNA 疫苗加强针相较于之前的 Wuhan-Hu-1/BA.5 S 双价加强针，能够诱导更高的中和抗体水平，特别是对 XBB.1.5 及其衍生变体 HK.3。这表明 XBB.1.5 加强针可能提供更强的保护。研究结果强调了免疫印记的持续性对未来疫苗策略的影响。尽管重复接种更新的疫苗加强针有潜力诱导针对新变体的特异性应答，但需要设计能够克服免疫印记并有效激活针对新出现变体的记忆 B 细胞的疫苗。

该研究揭示了 XBB.1.5 mRNA COVID-19 疫苗加强针后免疫记忆的持续性及其对未来疫苗设计的潜在影响。结果强调了克服免疫印记、促进对新变种特异性应答的重要性，为未来 COVID-19 疫苗的开发提供了重要的科学依据。

资料来源: <https://doi.org/10.1016/j.immuni.2024.02.016>



2.28 日本学者发现新冠 mRNA 疫苗加强针可诱导重塑免疫记忆

2024 年 3 月 7 日, 日本东京理科大学 Satoshi Ueha 团队在 *Cell Reports* 发表题为“CD8⁺ T cell memory induced by successive SARS-CoV-2 mRNA vaccinations is characterized by shifts in clonal dominance”的研究论文。研究对约 40 名患者进行 TCR 测序, 结果发现, 每次接种辉瑞 mRNA 疫苗后, T 细胞数量都会发生显著变化, 而且某些刺突表位可以成为免疫显性, 还发现了疫苗反应免疫细胞克隆型的表位内变化。

研究小组对 38 名医护人员进行了研究, 他们接受了 3 针辉瑞 BNT162b2 疫苗注射, 并在 10 个时间点收集他们的 PBMC 样本。此外, 还在季节性流感疫苗接种后两周从 26 名参与者收集了样本。随即对这些样本中分离出的 CD4⁺和 CD8⁺ T 细胞进行 TCR 测序分析。为了分析 T 细胞克隆反应对 mRNA 疫苗接种的动力学, 他们还比较了时间点之间克隆型的频率, 并确定了每次疫苗接种后显著扩增的克隆型。

结果显示，初次接种 mRNA 疫苗后，T 细胞反应在 10-18 天内达到峰值。而二次注射后，T 细胞反应在约 7 天内达到峰值。第二次注射后，CD4⁺和 CD8⁺ T 细胞克隆型的总频率和多样性也达到峰值。研究结果还表明，对 mRNA 疫苗接种做出反应的 T 细胞克隆型从早期反应者转变为主要反应者。在 CD4⁺ T 细胞中也观察到了类似的响应克隆转变。

接下来分析了第二次和第三次疫苗接种后主要反应者的表型。使用了 sc-RNA 测序、scTCR 测序和蛋白质表达 (AbSeq) 分析方法对 7 名参与者的 CD8⁺ T 细胞进行研究，将传统的非初始 CD8⁺ T 细胞分为六个簇，并对这些簇进行了特征评估。分析表明，在第二次和第三次疫苗接种之间，发现了主要反应者 T_{EM} 细胞基因表达谱的变化。第三次接种后，一些与细胞周期、记忆形成和共刺激受体相关的基因表达显著下降。此外，T_{EM} 细胞在 T_{TE} 样和效应器功能方面的分数在第三次接种后表现更高。因此，主要反应者在第三次接种后更倾向于 T_{EMRA} 细胞表型。

研究进一步分析了第二次和第三次疫苗接种后主要响应者的变化。第三次接种后，主反应者的总频率和倍数扩增显著下降。研究结果表明，在 mRNA 疫苗接种过程中，疫苗反应克隆型之间的优势发生了转变，从第一次注射后迅速扩增的早期反应者到第二次注射后大幅扩增的主要反应者。然

而，克隆优势的这种转变是如何发生的仍不清楚。

为了研究疫苗克隆型的转变，选择了四个已知具有免疫显性的 SARS-CoV-2 刺突表位，分别是 S₂₆₉、S₄₄₈、S₁₂₀₈ 和 S₉₁₉。制备了四聚体并使用流式检测了这四个表位特异 CD8⁺ T 细胞的存在。结果显示，在第一次注射后，S₄₄₈ 和 S₉₁₉ 特异性细胞的阳性率增加，而 S₂₆₉ 和 S₁₂₀₈ 特异性细胞的阳性率仅在第二次注射后增加。S₄₄₈ 特异性克隆型的频率在基线时较高，而 S₂₆₉ 和 S₁₂₀₈ 特异性克隆型在第二次注射后达到高峰，并在第三次注射后重新扩展。另外，S₉₁₉ 特异性克隆型在第一次注射后迅速扩增，但在后续注射中扩增较少。

总之，这项研究表明，在 SARS-CoV-2 mRNA 疫苗接种过程中，T 细胞克隆优势会发生转变。与记忆 B 细胞和长寿浆细胞介导的体液免疫相反，T 细胞似乎能够在重复接种后重建记忆群体，这种可重塑性不仅维持了记忆 T 细胞的数量，而且还维持了能够对不同病原体变体做出反应的多样性，可能使它们能够有效地应对病毒变异株。

资料来源：<https://doi.org/10.1016/j.celrep.2024.113887>



2.29 生成式人工智能设计出对抗超级细菌的全新抗生素

2024年3月22日，麦克马斯特大学 Jonathan M. Stokes 团队联合斯坦福大学 James Zou 团队在 *Nature Machine Intelligence* 发表题为“Generative AI for designing and validating easily synthesizable and structurally novel antibiotics”的研究论文。该研究开发了一种新的生成式人工智能（Generative AI）模型——SyntheMol，可以从近 300 亿个分子的化学空间中设计易于合成的新型化合物。研究团队应用 SyntheMol 设计能够抑制超级细菌鲍曼不动杆菌的分子，从中合成了 58 个分子并验证了其中 6 个结构新颖的分子对鲍曼不动杆菌和其他几种系统发育不同的细菌病原体表现出抗菌活性。

研究团队开发的 SyntheMol，能够快速、低成本地访问数百亿个有前途的分子。他们从 132000 个分子片段的库中提取，这些片段就像乐高积木一样组合在一起，但本质上却非常不同。然后将这些分子片段与一组 13 个化学反应进行交叉参照，从而识别出 300 亿个片段的双向组合，以设计具有最有前途的抗菌特性的新分子。该模型设计的每个分子都被传递到另一个经过训练的 AI 模型中，以预测毒性。

接下来，研究团队合成了 58 个由 SyntheMol 生成的分子，并进行了实验验证，其中 6 个结构新颖的分子对鲍曼不

动杆菌和其他几种系统发育不同的细菌病原体（肺炎克雷伯菌、甲氧西林耐药金黄色葡萄球菌等）表现出强大的抗菌活性且无毒。这些结果表明了生成式人工智能具有从广泛的化学空间中设计结构新颖、可合成和有效的小分子抗生素候选物的潜力。

目前，SyntheMol 模型还有一些不足之处，如它没有被编程来产生高水溶性的分子，上述 6 个新分子中有 4 个水溶性不足，因此只有 2 个可以在小鼠模型中进行体内测试。

资料来源：<https://www.nature.com/articles/s42256-024-00809-7>



2.30 美国学者发现非抗生素竟也可抑菌

2024 年 3 月 14 日，马萨诸塞大学医学院 Amir Mitchell 团队在 *Science* 发表题为“Antibacterial activity of nonantibiotics is orthogonal to standard antibiotics”的重要研究成果，他们在分析了 186 种抗生素和非抗生素药物后发现，非抗生素与抗生素之间很多时候呈正交关系，即它们通过不同的机制作用于细菌。

研究团队筛选出具有抗菌活性的药物（包括 142 种抗生素和 176 种非抗生素）后，其中重点研究了 103 种抗生素和 83 种非抗生素，通过 Morgan2 Fingerprints 计算出每对药物间的谷本系数，以便测定非抗生素和抗生素之间是否具有相似的抗菌活性。

研究团队观察到同类型的抗生素之间的化学相似性很高。不同类型抗生素类的药物对或一种非抗生素和一种抗生素的药物对的化学相似性较低，不同组的化学相似系数直方图显示出高低不同的分布，由此可知非抗生素和抗生素的抑菌化学相似性较低。

随后，研究人员利用混合基因筛选方法捕获了 90 种抗生素对细菌的作用机制，并生成了针对抗生素的药物相关性网络。在将非抗生素加入到抗生素的药物相关性网络中后，研究人员发现，非抗生素与抗生素之间呈正交关系，证实了抗生素和非抗生素的抑菌机制不同。构建了非抗生素的药物相关性网络，结果共发现九个独立的网络模块，说明非抗生素之间可能存在着抑菌相关性。

研究发现包括抗生素和非抗生素会受到不同转运系统的影响，由此推断，虽然两类药物的抑菌机制不尽相同，但若是由非抗生素引起的细菌膜通透性和转运途径导致的耐药，该细菌可能通过同样的途径对抗生素产生耐药。

研究人员通过药物抗性演化实验结果揭示了三种具有代表性的适应性抗性策略：减少输入、目标突变和增加输出。从非抗生素的药物相关性网络的不同模块中选取了链脲佐菌素（Streptozotocin）、三氯苯哒唑（Triclabendazole）和舍曲林（Sertraline）这三种非抗生素，并将其放置于 5 种独立进化的大肠杆菌中。结果发现，对链脲佐菌素、三氯苯哒唑适应的演化细菌完全耐药，而对舍曲林适应的演化细菌增加了两倍以上抗药性。通过对演化细菌进行基因组测序，研究人员发现了三种非抗生素导致细菌耐药的机制。

总之，该研究通过遗传筛选和网络分析，发现一些非抗生素药物可能存在与抗生素不同的抑菌机制，这为开发新型抗菌药物提供了新的方向。

资料来源：<https://doi.org/10.1126/science.adk7368>



2.31 美国学者发现两种常用抗生素可诱导心脏再生

2024 年 3 月 11 日，德克萨斯大学西南医学中心 Hesham A. Sadek 团队在 *Nature Cardiovascular Research* 发表题为“Identification of FDA-approved drugs that induce heart regeneration in mammals”的研究论文。该研究结合生化实验

和计算筛选，确定了两种 FDA 批准的常用抗生素，即巴龙霉素（Paromomycin）和新霉素（Neomycin），可诱导心肌细胞增殖和心脏再生，二者联合使用在心肌梗死小鼠模型和心脏缺血/再灌注损伤猪模型中成功诱导了心肌细胞增殖，改善了左心室收缩功能，并减少瘢痕形成。

在这项最新研究中，研究团队使用了从 X 射线晶体学到小型和大型动物研究等多个学科的筛选工具，从已获得 FDA 批准的药物中寻找可以阻断 Meis1 和 Hoxb13 活性并刺激活体生物心肌细胞生长和心脏再生的药物。

筛选结果显示，巴龙霉素（Paromomycin）和新霉素（Neomycin）是其中最优的两个候选药物，它们能够诱导新生大鼠心室肌细胞（NRVM）有丝分裂，并能够抑制 Meis1 和 Hoxb13 的转录活性。X 射线晶体结构分析证实，这两种抗生素都与 Meis1 的 Hoxb13 相互作用结构域附近结合，进而干扰这两种转录因子与 DNA 的结合。

接下来，研究团队进一步证实了巴龙霉素和新霉素的联合使用可以刺激心肌细胞生长，并促进心脏再生。在两种心肌梗死小鼠模型中，巴龙霉素和新霉素的联合使用产生了最显著的左心室射血分数增强。

最后，研究团队在大型哺乳动物（猪）中验证了巴龙霉素和新霉素的联合使用促进心脏再生潜力。结果显示，从缺

血再灌注损伤一周后开始，每天静脉注射巴龙霉素和新霉素的混合物，使缺血再灌注损伤的猪模型的左心室短轴缩短率显著改善。此外，这种治疗还增加了心肌细胞有丝分裂的标志物，并减小了损伤后的疤痕面积。

资料来源：[https://www.nature.com/articles/s44161-024-](https://www.nature.com/articles/s44161-024-00450-y)

00450-y



2.32 促进肝脏再生的潜在“first-in-class”小分子临床试验已启动

2024年3月14日，德国图宾根大学 Lars Zender/Stefan Laufer 团队在 *Cell* 发表题为“First-in-class MKK4 inhibitors enhance liver regeneration and prevent liver failure”的研究论文。他们发现，一种名为 HRX-215 的潜在“first-in-class”小分子能够促进大型肝脏切除术后肝脏的愈合与再生。该药物已在 I 期临床试验中展现良好的安全性与药代动力学特性，有望成为预防或治疗因肝肿瘤切除等原因所造成肝衰竭的潜在疗法。

研究人员开发了针对 MKK4 的小分子抑制剂 HRX-215，

并对其进行了详尽的体外及体内研究。实验结果显示，猪模型在进行 85% 肝脏切除时会发生致命的肝切除术后肝衰竭 (PHLF)，然而手术前、后的 HRX215 治疗可成功预防 PHLF 的发生并显著提升猪的生存期，显示出 HRX215 促进肝脏再生方面的潜力。这一发现有望为肝移植后治疗人类 PHLF 和与肝移植后病理相关的小肝综合征提供新的治疗策略。

为了评估 HRX215 的安全性、耐受性及药代动力学特性，研究人员对 48 名男性健康志愿者开展了一项安慰剂对照的探索性 I 期临床试验。结果显示，HRX215 治疗组与安慰剂组，均未报告严重不良事件，且轻至中度不良反应的发生率相似，两组之间的全血细胞计数也没有显著差异。进一步分析确认，HRX215 具有良好的药代动力学特性，这些初步临床结果为未来开展针对广泛肝脏肿瘤切除术后或小体积肝移植后预防和治疗肝功能衰竭的 II 期临床研究奠定基础。

综上所述，本研究展示了 HRX215 在推进肝脏肿瘤手术方面的潜力。HRX215 的围手术期应用有望在肝脏切除后安全、有效地预防 PHLF，同时使得进行更广泛的肝脏切除手术成为可能，为众多结直肠癌肝转移患者和原发性肝癌患者带来潜在的治愈希望。

资料来源：<https://doi.org/10.1016/j.cell.2024.02.023>



2.33 呼吸道合胞病毒疫苗的 III 期试验因早产风险增加而提前停止

2024 年 3 月 15 日, *The New England Journal of Medicine* 发表的一项题为“RSV Prefusion F Protein–Based Maternal Vaccine — Preterm Birth and Other Outcomes”的研究, 讨论了 GSK 公司的呼吸道合胞病毒 (RSV) 疫苗在孕妇中的 III 期随机对照试验, 由于早产风险增加而提前停止。研究团队评估了 RSVPreF3-Mat 疫苗在 2020 年 11 月至 2022 年 2 月期间的 5328 名年龄在 18 至 49 岁之间的孕妇和 5233 名婴儿的疗效和安全性, 当发现与早产的关联后, 招募和接种工作提前停止。

该试验在六大洲的 24 个国家的各个研究点进行, 大约一半的参与者来自低收入和中等收入国家。团队以 2:1 的比例随机分配参与者, 在 24 至 34 周孕期之间接种 RSVPreF3-Mat 或安慰剂。从婴儿出生到 6 个月期间, 共有 3426 名接种疫苗和 1711 名接种安慰剂的婴儿被追踪。

RSVPreF3-Mat 是一种单价疫苗, 结果显示疫苗组早产

风险增加了 37%。疫苗组和安慰剂组分别有 16 名和 24 名婴儿被医学评估为 RSV 相关下呼吸道疾病，分别有 8 名和 14 名患有严重 RSV。疫苗组 3494 名婴儿中，237 名（6.8%）早产，而安慰剂组 1739 名中有 86 名（4.9%）早产。此外，分别有 3494 名中的 13 名（0.4%）和 1739 名中的 3 名（0.2%）死亡，这种不平衡主要在低收入和中等收入国家中出现。

这项试验的结果显示，由于安全性问题，招募工作被提前停止。与安慰剂相比，候选孕妇 RSV 疫苗对婴儿的医学评估 RSV 相关下呼吸道疾病的风险较低，但候选疫苗导致早产的风险较高。相当于每 54 名接种疫苗的婴儿中，就会多出 1 例早产，从接种到早产的时间从几周到几个月不等。

尽管进行了许多事后分析，但研究团队未能确定 RSVPreF3-Mat 接种可能增加早产风险的机制。鉴于目前试验的发现以及双价疫苗 III 期试验中早产发病率的轻微不平衡，有必要对双价疫苗进行后市场监测，也有必要权衡这一风险与孕妇 RSV 疫苗的已知益处。

资料来源：<https://doi.org/10.1056/nejmoa2305478>



2.34 口服奥巴德西韦可保护灵长类动物免受苏丹埃博拉病毒的侵害

2024 年 3 月 15 日，美国德克萨斯大学 Courtney Woolsey/Thomas W Geisbert 团队在 *Science* 发表题为“Oral administration of obeldesivir protects nonhuman primates against Sudan ebolavirus”的研究论文。研究团队测试了 Obeldesivir (ODV) 对丝状病毒 (Filovirus) 的体外抗病毒活性，并在非人灵长类动物 (NHP) 苏丹病毒病 (SVD) 模型中进行测试。

首先研究团队在 Huh7 细胞中评估了 ODV 对 EBOV、SUDV 和 Marburg 病毒的效力，并确定了所有三种 Filovirus 在体外具有相似的抗病毒活性。然后，开展两项研究来评估 ODV 在 NHPs 中的暴露后保护效果。在第一项研究中，展示了 NHPs 在 SUDV 暴露后 1 至 10 天内每天一次口服 ODV 治疗，可以提供 100% 的保护以防止致命感染。在第二项研究中，展示了 NHPs 在 SUDV 暴露后 1 至 5 天内每天一次口服 ODV 治疗，可以提供 60% 的保护以防止致命感染。转录组数据显示，ODV 治疗延迟了炎症的发作，并与抗原呈递和淋巴细胞激活相关。

尽管未来的研究将关注 ODV 的治疗效用以补充这项工作，但本研究数据显示 ODV 在管理 Filovirus 疫情中具有即时潜力。这对于快速治疗已知 SUDV 暴露的接触者至关重要，

可以打破传播链并更好地控制疫情。与亲本核苷酸相比，口服抗病毒药物在供应、储存、分发，特别是给药方面的便利性，将有助于及时启动易于开展的暴露后预防和早期疾病治疗。

资料来源：<https://doi.org/10.1126/science.adk6176>



2.35 美国国立卫生研究院发现 EB 病毒的弱点

2024 年 3 月 12 日，美国国立卫生研究院过敏和传染性 疾病研究所 Jeffrey I. Cohen/Joseph Marcotrigiano 团队在 *Immunity* 发表题为“Epstein-Barr virus gp42 antibodies reveal sites of vulnerability for receptor binding and fusion to B cells” 的研究论文。

研究人员检测了一种名为 gp42 的病毒蛋白。从理论而言，能够阻断 gp42 与 B 细胞结合或融合能力的疫苗或基于抗体的治疗方法将防止 EBV 感染，从而防止病毒在这些细胞中持续存在。该团队分离出两种 gp42 特异性 mAbs（A10 和 4C12），并使用 X 射线晶体学来可视化它们如何与 gp42 相互作用。晶体结构显示，两种 mAbs 与 gp42 上不同的非重

叠位点相互作用。单克隆抗体 A10 阻断了受体结合所需的 gp42 位点，而 4C12 则干扰了参与膜融合的不同位点。

接下来，研究人员在小鼠中测试了 A10、4C12 和其他几种单克隆抗体预防 EBV 感染和 EBV 淋巴瘤的能力。单克隆抗体 A10 对 EBV 感染提供了几乎完全的保护，并且没有小鼠发生淋巴组织增生性疾病或淋巴瘤。相比之下，几乎所有用其他单克隆抗体治疗的小鼠都被感染，有些小鼠发展为淋巴组织增生性疾病或淋巴瘤。

此外，研究小组认为鉴定 gp42 上的脆弱位点也为设计未来的疫苗铺平了道路，这些疫苗可以研发针对一个或两个新描述位点的抗体。

资料来源：<https://doi.org/10.1016/j.immuni.2024.02.008>



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