



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 2月版

NATIONAL MEDICAL
CENTER FOR
INFECTIOUS
DISEASES
INFORMATION
EXPRESS



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

国家传染病医学中心

复旦大学附属华山医院

上海市传染病临床诊治 (IDC) 示范中心

上海感染与免疫科技创新中心

上海市传染病与生物安全应急响应重点实验室

复旦大学大健康信息研究中心

INFORMATION
EXPRESS



目 录

1. 要闻速递	1
1.1 国家疾控局发布 2024 年 1 月全国法定传染病疫情概况	1
1.2 国家卫健委等六部门印发全国传染病应急临床试验工作方案	2
1.3 国家卫健委等三部门发布《关于成立国家脊灰病毒封存监管机构的通 知》	2
1.4 中疾控发布 1 月《全国新型冠状病毒感染疫情情况》	3
1.5 国家疾控局积极推进重大传染病规划编制工作	5
1.6 第二届东方国际感染病学术周将在上海隆重召开	6
1.7 中国生物研究院新一代脊髓灰质炎疫苗获批临床	7
1.8 中疾控周报发布《猴痘疫苗的研发现状与进展》	8
1.9 国内首例反复感染新冠病毒的 Goods 综合征患者	9
1.10 我国推广儿童多价联合疫苗的挑战和建议	9
1.11 首个全球性隐球菌病临床诊断和治疗国际指南	10
1.12 Science 发布新冠病毒起源最新调查结果	11
1.13 WHO 发布结核病预防性治疗快讯	12
1.14 WHO 发布 2024—2025 年北半球季节性流感疫苗推荐组分	13
1.15 Health Policy Watch 发布最新大流行病协议草案部分内容	13
1.16 美国 CDC 发布支原体感染报告，亦有重新抬头迹象	14
1.17 孟加拉国报告 2 例致命的尼帕病毒感染病例	15
1.18 霍乱席卷全球 30 国维持最高风险水平	16
1.19 快速应对麻疹疫情对保护数百万弱势儿童至关重要	17
1.20 多国暴增登革热病例，严重可致死	18
2 文献速递	19
2.1 中国学者发现威斯克 3 价 XBB.1.5 疫苗对 JN.1 等新冠变异株产生高水 平的中和抗体	19
2.2 中国学者开发广谱抑制多种 Omicron 突变株的强效融合多肽	20
2.3 中国学者在序贯疫苗接种者体内发现强效、广谱中和沙贝病毒的单克 隆抗体	23
2.4 中国学者发现动物 ACE2 的高亲和力可能帮助新冠跨种传播	25

2.5 中国学者开展多组学研究加速广谱抗冠状病毒药物发现	27
2.6 中国学者对比分析 Omicron BA.2 流行引起的 COVID-19 对上海和香港的不同影响	29
2.7 中国学者揭示新冠病毒非结构蛋白 NSP6 促进病毒感染的分子机制	31
2.8 中国学者发现接种疫苗可降低新冠感染者的长期健康风险	34
2.9 中国学者开展天花疫苗对猴痘病毒流行株的交叉免疫水平研究	35
2.10 中国学者揭示乙肝病毒 RNA 出核的分子机制	36
2.11 中国学者开发治疗性乙肝 mRNA 疫苗，兼具强免疫原性和持续病毒抑制作用	39
2.12 中国团队发表戊肝疫苗的 10 年监测结果	41
2.13 中国学者提出增强疫苗功效的新思路	42
2.14 中国学者揭示慢性 HBV 感染中持续大量 HBsAg 导致 B 细胞应答受损的机制	43
2.15 中国学者评估一种治疗幽门螺杆菌感染的新型抗菌药物效力	45
2.16 中国学者提出以流感病毒为载体的新型幽门螺杆菌疫苗设计新思路	48
2.17 Nature 研究揭示中国人群肝癌全基因组变异及演化特征	49
2.18 利用电子药盒开展综合干预，提高西藏肺结核病患者治疗效果	51
2.19 临床前模型证实多价 mRNA 猴痘病毒疫苗 BNT166 的交叉保护性能	54
2.20 Covid-19 检测持续阳性，警惕自身免疫病惹的祸	56
2.21 丹麦学者探究新冠疫苗接种与格林巴利综合征及其他并发症增加的联系	57
2.22 英国学者开展大规模社区监测研究观察持续 SARS-CoV-2 感染的患病率	59
2.23 英国学者基于大型社区样本数据评估 COVID-19 患者的认知能力 ..	60
2.24 英国学者探究奥司他韦对降低 COVID-19 住院患者的死亡风险的影响	62
2.25 巴西学者评估用于儿童和成人的 Butantan 登革热疫苗的预防效力 ..	63
2.26 法国学者发现吸烟会持久伤害免疫系统	65

1. 要闻速递

1.1 国家疾控局发布 2024 年 1 月全国法定传染病疫情概况

2024 年 2 月 19 日，国家疾控局发布 1 月全国法定传染病疫情概况。2024 年 1 月 1 日至 1 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 3427657 例，死亡 2198 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 317479 例，死亡 2195 人，其中传染性非典型肺炎、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、百日咳及淋病，占乙类传染病报告病例总数的 94.8%。同期，丙类传染病共报告发病 3110178 例，死亡 3 人。报告发病数居前 3 位的病种依次为流行性感冒、其他感染性腹泻病和手足口病，占丙类传染病报告病例总数的 99.7%。

资料来源：

https://www.ndcpa.gov.cn/jbkzzx/c100016/common/content/content_1759523983998267392.html



1.2 国家卫健委等六部门印发全国传染病应急临床试验工作方案

为贯彻落实党中央、国务院决策部署，推动建立统筹临床试验的公共平台，提升疫情防控科研攻关整体效能，2024年2月6日，国家卫生健康委会同科技部、国家药监局、国家中医药局、国家疾控局、国家医保局根据相关法律法规，在总结前期工作成果和深入调研基础上，制定《全国传染病应急临床试验工作方案》。该工作方案围绕建设统筹应急临床试验的公共平台、加强医疗卫生机构临床试验能力建设、提升应急状态下临床试验整体效能3个方面明确8项具体措施。

资料来源：

https://www.gov.cn/zhengce/zhengceku/202402/content_6931053.htm



1.3 国家卫健委等三部门发布《关于成立国家脊灰病毒封存监管机构的通知》

2024年2月18日，国家卫生健康委、国家疾控局、国

家药监局联合印发《关于成立国家脊灰病毒封存监管机构的通知》。该机构的主要职责是统筹推动我国必需脊灰病毒设施的认证工作，包括具体负责监管机构工作规则制定，组织摸排并更新潜在的脊灰设施清单，组织有关专家成立评审组对脊灰设施进行认证，维持专家团队力量，按职责分工与世界卫生组织保持沟通联络。

资料来源：

<http://www.nhc.gov.cn/qjjys/s7938/202401/f448db7f67404dee83d3349cef235679.shtml>



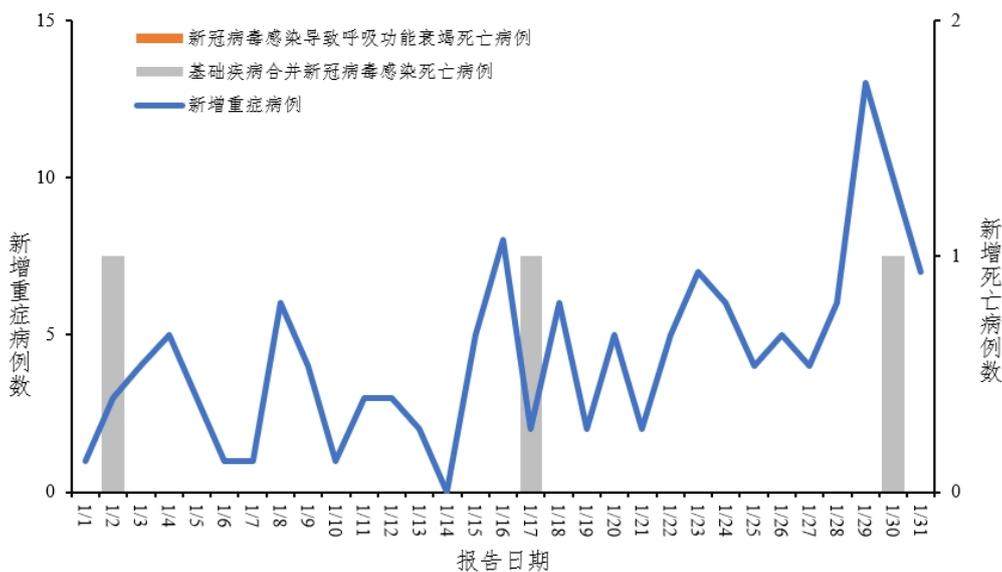
1.4 中疾控发布 1 月《全国新型冠状病毒感染疫情情况》

2024 年 2 月 6 日，中疾控发布 1 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 1 月 1 日-1 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 134 例、死亡病例 3 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 3 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 1 月 1 日-1 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）诊疗量波动下降。自 1 月 1 日的 34.7 万波动下降至 1 月 27 日的 17.5 万后（本月最低）小幅波动上升，1 月 31 日为 21.2 万。

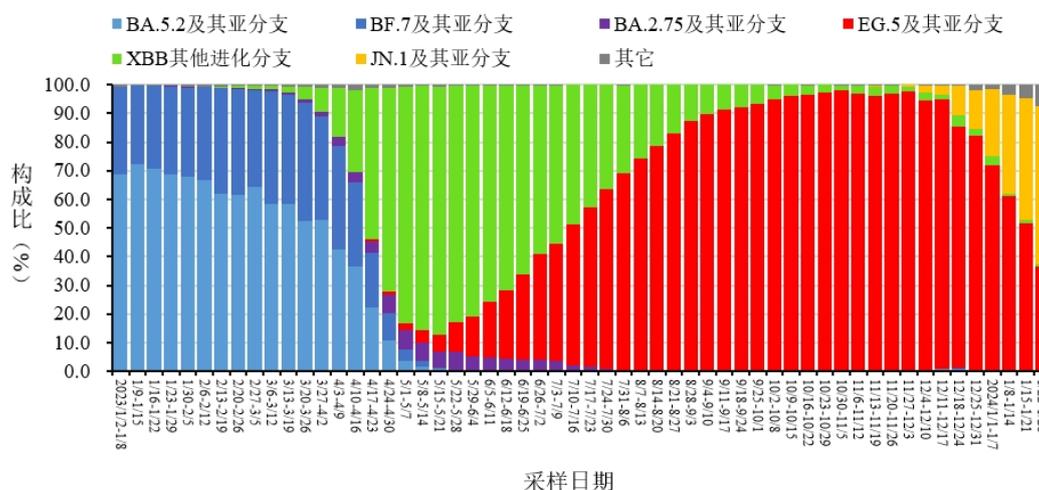
三、哨点医院监测情况

2024 年第 1-4 周（1 月 1 日-1 月 28 日），全国哨点医院流感样病例占门（急）诊就诊人数比例呈持续下降趋势，第 1-4 周流感样病例占比分别为 9.0%、8.1%、7.4%、6.2%。

流感样病例新冠病毒阳性率从 2024 年第 1 周的 0.9% 持续小幅增加至第 4 周的 2.0%。

四、本土病例病毒变异监测情况

2024年1月1日-1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3145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。根据采样日期，2024年1月XBB及其亚分支的占比持续下降。同时，JN.1及其亚分支占比呈现上升趋势。



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_13141/202402/t20240206_272824.html



1.5 国家疾控局积极推进重大传染病规划编制工作

国家疾控局坚决贯彻落实习近平总书记重要指示批示精神和党中央、国务院决策部署，积极推动新时期重大传染

病防治工作。2024年2月20日，国家卫生健康委副主任、国家疾控局局长王贺胜主持召开专题会议，广泛听取专家意见，研究艾滋病、结核病防治中长期规划编制工作。

会上，传防司通报了规划编制工作阶段性进展，与会专家就国际防治策略进展、专病防控体系建设、规范诊断治疗、动员社会参与、关心关爱患者、政策有效保障、科技创新驱动等方面充分发表意见，积极建言献策。专家一致认为，经过多年努力，我国艾滋病、结核病防治取得明显成效，需聚焦防治工作中遇到的新情况新问题，进一步优化防治策略，压实防控措施，切实巩固防治成效，因此，组织编制新一轮规划，十分必要，也非常重要，对有效遏制重大传染病流行具有战略意义，将为今后一段时期全方位落实防治策略措施奠定坚实基础。

资料来源：<https://mp.weixin.qq.com/s/N2p3T71dMl4aB6YA4e4P4Q>



1.6 第二届东方国际感染病学术周将在上海隆重召开

融合研究力量，推进临床转化，为促进感染学科发展，

第二届东方国际感染病学术周将于 2024 年 4 月 19 日在上海隆重举办。

会前，主办方联合临床专家、基础科学家等感染领域领军人物就感染病的诊治及研究方向进行讨论，本次学术周将聚焦以下重大领域：感染与传染、传染病监测、结核病、病毒性肝炎、艾滋病、临床微生物与精准诊断、感染传染体系建设、感染病临床研发、细菌耐药、热带病、真菌感染等。

针对这些领域，学术周将设置圆桌论坛进行多学科讨论，共同分享前沿进展和诊疗经验。

资料来源：<https://mp.weixin.qq.com/s/zVxUW8oxCBsp1vkp33IE-w>



1.7 中国生物研究院新一代脊髓灰质炎疫苗获批临床

2024 年 2 月 19 日，中国生物公众号发文称，由国药集团中国生物研究院（新型疫苗国家工程研究中心）自主研发的重组脊髓灰质炎疫苗近日获得国家药品监督管理局颁发的临床试验批件。中国生物研究院基于成熟的、具有自主知识产权的酵母表达系统平台，应用计算结构疫苗学，攻克关

键技术壁垒，成功研发出了重组 VLP 脊髓灰质炎疫苗，实现了疫苗生产检定全流程不依赖于活病毒。该疫苗中试生产线已经获得由欧盟质量授权人（QP）签发的 QP 符合性声明，为该疫苗未来国际化进程奠定了坚实基础。

资料来源：https://mp.weixin.qq.com/s/i66GPtSP8nZDjrUcZAA_iQ



1.8 中疾控周报发布《猴痘疫苗的研发现状与进展》

2024 年 2 月 16 日，中疾控周报官网发布了一篇题为《猴痘疫苗的研发现状与进展》的综述报告，披露了我国猴痘疫苗研发的最新进展，猴痘疫苗的国内研发进展迅速，我国自主研发的猴痘 mRNA 疫苗即将进入临床试验。我国已有多家生物药企以及科研机构开展了猴痘疫苗的研发工作，主要研发类型为复制缺陷型猴痘减毒活疫苗及猴痘 mRNA 疫苗。

资料来源：

<https://weekly.chinacdc.cn/en/article/doi/10.46234/ccdcw2024.025>



1.9 国内首例反复感染新冠病毒的 Goods 综合征患者

2024 年 2 月 21 日，南国早报记者报道，广西一女子在一年时间里“阳”了 4 次。最终，她被确诊为 Goods 综合征。这是一种发病率仅为百万分之一的罕见病，也是她反复“阳”的根源。经科技查新证实，她是国内首例反复感染新冠病毒的 Goods 综合征患者。Goods 综合征是一种罕见的自身免疫缺陷疾病，主要特征是胸腺瘤和低丙种球蛋白血症，发病率只有 1.5/100 万，由于疾病的罕见性与隐匿性，往往易发生误诊、漏诊，患者最终因严重的感染而死亡。确诊后，医护团队主要针对免疫力低下给刘女士制定了治疗方案。十余天后，她的症状完全好转并顺利康复出院。后续，她还需长期地每月注射丙种球蛋白增强机体免疫力。

资料来源：https://mp.weixin.qq.com/s/yK9U16aS8Ji4DhpjNka_eA



1.10 我国推广儿童多价联合疫苗的挑战和建议

2024 年 2 月 1 日，昆山杜克大学研究团队在 *Infectious Diseases of Poverty* 发表题为“Promoting higher-valent pediatric

combination vaccines in China: challenges and recommendations for action”的研究综述，通过回顾相关研究指出我国推广儿童多价联合疫苗的挑战和建议。

我国是世界上儿童传染病负担最重的国家之一。尽管目前免疫规划疫苗的覆盖率很高，但中国可以通过使用儿童多价联合疫苗，将更多 WHO 推荐的疫苗纳入国家免疫规划。研究指出，我国推广儿童多价联合疫苗面临立法和监督、免疫程序设计、疫苗价格与认知、研发能力四方面的挑战。迫切需要优化国家免疫规划、提高疫苗认知和接受度、鼓励创新，以推广多价联合疫苗使用，帮助降低疫苗可预防疾病的发病率和死亡率。

资料来源：<https://doi.org/10.1186/s40249-024-01181-9>



1.11 首个全球性隐球菌病临床诊断和治疗国际指南

2024年2月9日，恰逢龙年新年首日，由欧洲医学真菌学联盟/国际人类和动物真菌学学会与美国微生物学会在 *Lancet Infectious Diseases* 发布首个全球性隐球菌病临床诊断和治疗国际指南。

该指南响应真菌领域“一个世界，一个指南”的号召（One World-One Guideline），成为首个全球性隐球菌病指南。此次全球隐球菌病指南的制订，针对隐球菌病的多样性和复杂性，以 17 个专题形式提炼出综合性推荐建议。指南的制订历时数年，全球专家、学者通力合作，倾注了大量心血，国家传染病医学中心、复旦大学附属华山医院感染科朱利平教授作为该指南大陆唯一参编者，为这部全球性指南编写提供了重要的中国经验。

资料来源：

[https://www.thelancet.com/journals/laninf/article/PIIS1473-3099\(23\)00731-4/fulltext](https://www.thelancet.com/journals/laninf/article/PIIS1473-3099(23)00731-4/fulltext)



1.12 Science 发布新冠病毒起源最新调查结果

2024 年 2 月 6 日，Science News 发表了一项由病毒学家和流行病学家参与的调查结果，再次支持了新冠病毒的自然起源说。最新的调查结果和科学证据表明，新冠病毒很可能起源于自然界中的动物宿主，并通过某种途径传播到人类，而非人为制造或实验室泄漏。这一结论是基于对现有科学证

据的综合分析和评估，包括病毒基因组的研究、动物宿主的寻找以及疫情传播模式的分析等。

资料来源：

<https://www.science.org/content/article/virologists-and-epidemiologists-back-natural-origin-covid-19-survey-suggests>



1.13 WHO 发布结核病预防性治疗快讯

2024 年 2 月 13 日，WHO 发布一则关于结核病预防性治疗的快讯，宣布即将在《结核病预防性治疗指南（第二版）》中作出若干更新。这将有助于各国结核病防控规划、公共和私营医疗机构医疗保健提供者、捐助方及其他利益相关者更好地应对最新指南和操作手册发布带来的变化。更新的指南将根据最新证据和最佳实践，为不同年龄段的结核病密接者提供 TPT 方案和给药时间表。此外，指南还将纳入开始 TPT 前排除结核病的筛查策略及使用结核感染检测的建议。

资料来源：<https://www.who.int/publications/i/item/9789240089723>



1.14 WHO 发布 2024—2025 年北半球季节性流感疫苗推荐组分

2024 年 2 月 19 日至 22 日，WHO 召开了 2024—2025 年北半球流感疫苗组分会议，经过对全球流感病毒流行病学、病原学及疫苗血清学分析，于 23 日公布 2024—2025 年北半球季节性流感疫苗推荐组分。主要包括四价和三价疫苗的不同类型，涉及四类主要流感病毒，分别为两种 A 类和两种 B 类病毒，以应对不同的流感变种，提高疫苗的覆盖率和效果，从而更好地预防和控制季节性流感。

资料来源：

<https://www.who.int/publications/m/item/recommended-composition-of-influenza-virus-vaccines-for-use-in-the-2024-2025-northern-hemisphere-influenza-season>



1.15 Health Policy Watch 发布最新大流行病协议草案部分内容

2024 年 2 月 15 日，Health Policy Watch 发布了大流行病

协议最新草案的部分内容，成员国在 2 月 19 日开始的第八次政府间谈判机构（INB）上就该协议进行谈判。在 INB 第八次会议上，WHO 成员国之间在一些条款上仍存在深刻分歧。最大的障碍之一与病原体获取和惠益分享有关，即各国应如何分享有关具有大流行潜力的病原体信息，以及共享病原体基因组测序数据和生物材料的人员是否或如何获得奖励。

资料来源：

<https://healthpolicy-watch.news/exclusive-read-latest-pandemic-agreement-draft-ahead-of-mondays-negotiations/>



1.16 美国 CDC 发布支原体感染报告，亦有重新抬头迹象

2024 年 2 月 22 日，CDC 发布了美国支原体感染调查报告。为了解美国肺炎支原体感染的趋势，CDC 使用全国综合症监测项目（NSSP）和新疫苗监测网络（NVSN）的数据进行分析。NSSP 数据结果表明，急诊科就诊的肺炎病例中，肺炎支原体相关诊断的百分比从疫情前的 1.15% 下降到疫情期

间的 0.35%，随后在疫情后时期上升到 0.89%。NVSNI 数据结果表明，肺炎支原体阳性检测结果的百分比从疫情前的 1.2% 下降到疫情期间的 0.04%，并在疫情后恢复到 0.53%。

监测数据显示，肺炎支原体感染在美国经历了因 COVID-19 疫情导致的检出率下降，但从 2023 年秋季开始重新上升。尽管目前肺炎支原体的检出率仍低于疫情前水平，但鉴于过去周期性流行的情况，需要对肺炎支原体感染及其大环内酯类抗生素耐药性进行持续监测。

资料来源：

https://www.cdc.gov/mmwr/volumes/73/wr/mm7307a3.htm?s_cid=mm7307a3_w



1.17 孟加拉国报告 2 例致命的尼帕病毒感染病例

尼帕病毒感染的暴发在孟加拉国是季节性的，病例通常发生在每年 12 月至 4 月之间。自 2024 年 1 月 1 日至 2 月 9 日，孟加拉国达卡省报告了两例致命的尼帕病毒实验室确诊病例。从该病的严重程度、治疗的局限性、蝙蝠和人畜共患

传播伙伴的共同自然栖息地，以及没有获得许可的疫苗来预防尼罗病毒感染等层面来考虑，WHO 评估国家层面的总体风险为中等。

资料来源：

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

DON508



1.18 霍乱席卷全球 30 国维持最高风险水平

2024 年 2 月 12 日，WHO 报告 2024 年以来全球霍乱风险席卷 30 国并继续维持最高风险水平，WHO 继续将全球霍乱疫情列为第 3 级突发事件。仅 2024 年 1 月，非洲地区、地中海东部地区、美洲地区和东南亚地区的 17 个国家就报告了 40900 例感染病例和 775 例死亡病例。其中，赞比亚和津巴布韦的霍乱病例数激增最严重。目前，霍乱疫情最令人担忧的国家还包括埃塞俄比亚、海地和苏丹。WHO 在报告中指出，全球霍乱应对工作继续受到霍乱口服疫苗严重短缺的影响。

资料来源:

<https://www.who.int/publications/m/item/multi-country-outbreak-of-cholera--external-situation-report--11---12-february-2024>



1.19 快速应对麻疹疫情对保护数百万弱势儿童至关重要

2024年2月22日,WHO根据2023年的最新数据表明,迫切需要对世卫组织欧洲区域的麻疹疫情采取迅速和协调一致的应对措施,进一步保护麻疹易感染人群。2023年的最新数据与前3年相比迅速增加,该地区任何未受保护的人群都面临风险。尤其是5岁以下儿童的病例比例很高,这再次反映了COVID-19大流行对卫生系统的巨大影响。这导致大量易感儿童错过了针对麻疹和其他疫苗可预防疾病的常规疫苗接种。因此,2024年世卫组织欧洲区域的卫生系统需持续努力,以防止麻疹病例继续上升。

资料来源:

<https://www.who.int/europe/news/item/22-02-2024-rapid-measles-outbreak-response-critical-to-protect-millions-of-vulnerable-children>



1.20 多国暴增登革热病例，严重可致死

2024年2月28日，光明网综合报道多国登革热疫情现状。巴西卫生部于27日在巴西利亚召开新闻发布会称，2024年前八周，全国报告登革热疑似病例约97.3万例，主要集中在南部、东南部和中西部地区，已确诊死亡195例。阿根廷卫生部表示，今年已报告40137例登革热病例。巴拉圭公共卫生部在当地时间2月23日发布最新报告，从去年9月至今，该国已发现登革热确诊病例25374例，死亡病例累计达44例。据秘鲁卫生部统计，秘鲁今年已报告24981例登革热病例，其中28例死亡，感染人数比去年增长了95%。

资料来源：

<https://baijiahao.baidu.com/s?id=1792137710820828046&wfr=spider&for=pc>



2 文献速递

2.1 中国学者发现威斯克 3 价 XBB.1.5 疫苗对 JN.1 等新冠变异株产生高水平的中和抗体

2024 年 2 月 16 日，复旦大学王鹏飞团队在 bioRxiv 发表题为“Robust Neutralization of SARS-CoV-2 Variants Including JN.1 and BA.2.87.1 by Trivalent XBB Vaccine-Induced Antibodies”的文章。研究显示，威斯克 3 价 XBB.1.5 疫苗针对多种新冠变异株比 XBB 毒株感染者诱导了更强的中和抗体反应，可有效对抗广泛的新冠病毒变异株。

研究团队招募两组在接种三剂灭活新冠疫苗后出现 BA.5/BF.7 突破性感染的参与者，其中一组接种了威斯克 3 价 XBB.1.5 疫苗，而对照组则在随后经历了 XBB 毒株感染。研究者对参与者的血清中和抗体活性进行的比较分析表明，针对高度逃逸性的 JN.1、BA.2.86、BA.2.87.1 和 BA.5 变异株，接种威斯克 3 价 XBB.1.5 疫苗组可产生高水平的中和抗体几何平均滴度分别为 2567、2536、1071 和 9151，而 XBB 毒株感染组产生的中和抗体几何平均滴度分别只有 725、928、465 和 3343。

针对 BA.2.86、XBB.1.5 和 XBB.1.16 变异株，接种威斯

克 3 价 XBB.1.5 疫苗组，其中和抗体几何平均滴度增加非常明显，分别是接种前的 16.7、11.9 和 6.0 倍，而 XBB 毒株感染组的 GMT 相比接种前分别只有 6.1、0.5 和 2.7 倍。可以看到，与 XBB 毒株感染组相比，接种威斯克 3 价 XBB.1.5 疫苗组的中和抗体水平更高，对多种新冠毒株有更强的中和抗体反应。中和抗体滴度水平代表疫苗产生抗体中和病毒的能力，是国际上通用的判断疫苗有效性的重要指标，提示威斯克 3 价 XBB.1.5 疫苗具有很好的免疫原性和保护效力，是高效预防新冠病毒感染的广谱新冠疫苗。

资料来源：<https://doi.org/10.1101/2024.02.16.580615>



2.2 中国学者开发广谱抑制多种 Omicron 突变株的强效融合多肽

2024 年 2 月 9 日，西湖大学党波波/毕稳稳团队联合香港大学袁硕峰团队在 *Cell Reports Medicine* 发表题为“An enhanced broad-spectrum peptide inhibits Omicron variants in vivo”的研究论文。该研究报道了一种高效广谱的 SARS-CoV-

2 抑制剂,即 A1L35HR2m-Chol,能够有效抑制不同的 SARS-CoV-2 突变株。在预防和治疗实验中, A1L35HR2m-Chol 在 hACE2 转基因小鼠模型中能够有效抑制多种 Omicron 突变株的感染和复制。

有研究表明,将靶向 SARS-CoV-2 病毒刺突蛋白不同位点的配体结合起来可能会产生协同的抑制效果。该研究团队推测来源于 ACE2 的多肽与 RBD 结构域结合后可能会破坏病毒刺突蛋白的稳定性,最终导致 HR1 结构域的暴露。随后,来源于 HR2 的肽可能会与病毒 HR1 结构域结合,从而抑制病毒。基于这一假设,研究团队认为来源于 ACE2 和 HR2 结构域的融合肽可能具有协同的抗病毒作用。他们通过柔性连接器 7 将 ACE2 衍生的 A1 肽段引入 HR2 衍生的 HR2m 肽段中构建 A1L35HR2m 融合肽。通过实验发现, A1 肽段的引入可以增加 HR2m 自身的螺旋度以及对于靶点 HR1 肽段的结合亲和力。

研究团队评估了 A1L35HR2m-Chol 对 Omicron BA.2.12.1 和 BA.5 活病毒的抑制活性,在 VeroE6-TMPRSS2 细胞上进行微中和实验,结果显示, A1L35HR2m-Chol 能强力抑制 BA.2.12.1 和 BA.5 的复制,其 IC₅₀ 值分别为 22.0 nM 和 23.7 nM。随后,研究团队评估了 A1L35HR2m-Chol 对 K18-hACE2 转基因小鼠免受致死性的 Alpha 突变株感染的效果。

结果显示，在预防性研究中，接受 A1L35HR2m-Chol 治疗的小鼠对致死的 Alpha 突变株感染表现出完全的保护作用。

在研究过程中，Omicron EG.5.1 成为了主要流行突变株。然后，研究团队评估了 A1L35HR2m-Chol 对 Omicron EG.5.1 的抗病毒效果。结果显示，A1L35HR2m-Chol 可以显著抑制 EG.5.1 的复制，IC₅₀ 值为 14.4 nM。A1L35HR2m-Chol 还可以显著减少感染上清液中的病毒载量，IC₅₀ 值为 3.1 nM。

接下来，研究团队使用 K18-hACE2 小鼠模型评估了 A1L35HR2m-Chol 对 EG.5.1 的预防和治疗效果。相比于对照组，A1L35HR2m-Chol 在预防和治疗组中可以大幅度减少鼻甲中的病毒滴度。

综上所述，该研究建立了一种极大提升 HR2 肽段病毒抑制活性的新方法，设计构建的 A1L35HR2m-Chol 能够有效抑制不同 SARS-CoV-2 突变株、SARS-CoV 和 MERS-CoV。相信 A1L35HR2m-Chol 也很可能保持对未来出现的 SARS-CoV-2 新突变株的抑制活性。

资料来源：<https://doi.org/10.1016/j.xcrm.2024.101418>



2.3 中国学者在序贯疫苗接种者体内发现强效、广谱中和沙贝病毒的单克隆抗体

2024年2月6日,上海市重大传染病和生物安全研究院/复旦大学生命科学学院王鹏飞团队联合上海市重大传染病和生物安全研究院/复旦大学生物医学研究院孙蕾团队、香港大学微生物系朱轩团队、复旦大学生命科学学院曹志伟团队在 *Cell Discovery* 发表题为“Potent and broadly neutralizing antibodies against sarbecoviruses induced by sequential COVID-19 vaccination”的论文。研究结果表明从仅接种新冠疫苗的健康者体内能够成功分离出多个具有广谱中和活性的单克隆抗体,揭示了新冠疫苗接种可以诱导机体产生针对新冠突变株和其他泛沙贝病毒的广谱中和抗体。

本项目研究选取了一个接受特殊五针疫苗接种、具有广谱中和能力的个体,用于广谱中和抗体的分选。通过流式分选 PBMC 中与冠状病毒 S 三聚体特异性结合的记忆 B 细胞,而后进行单细胞 RNA 测序,以确定每种抗体配对的重链和轻链序列。通过计算机辅助筛选,最终选择可能对多种冠状病毒存在潜在交叉反应的 86 个单克隆抗体。而后通过假病毒中和实验筛选获得 5 个候选抗体,其中 PW5-4、PW5-5、PW5-298、PW5-534 和 PW5-535 对 SARS-CoV 和 SARS-CoV-

2 均表现出较好的中和活性；PW5-570 虽然仅中和 SARS-CoV-2，但其活性极强，IC₅₀ 为 1 ng/ml。接下来，在 Vero-E6 细胞中这 5 种候选抗体进行了活病毒中和测定。与假病毒结果类似，发现 PW5-4、PW5-5 和 PW5-535 对所有测试的 SARS-CoV 和 SARS-CoV-2 变体均有中和活性，显示很好的广度。同时，PW5-570 是 Omicron BA.5 变异株之前所有 SARS-CoV-2 毒株具有最有效的单克隆抗体。

抗原-抗体复合物的冷冻电镜结构解析发现，PW5-570 的表位大多与 RBM 重叠，且与 ACE2 受体之间存在明显空间位阻，从而阻止 S 与受体 ACE2 结合。同时，确定了 PW5-5 和 PW-535 分别与 Omicron XBB S 和 SARS-CoV S 复合物的冷冻电镜结构。研究发现 PW5-5 和 PW5-535 结合 RBD 中的更保守的表位，且二者表位不重叠。同时，PW5-5 诱导 RBD 向外移动并进入“超开”状态，导致 RBD 构象不稳定。而 PW5-535 可以阻止 ACE2 附着，结合 RBD 内部隐形表位，该表位与 CR3022 表位部分重叠，且 PW5-535 还结合与 RBD 相邻的 SD1 前端。总的来说，PW5-5 和 PW-535 结合表位相对保守，很好的解释了它们具有广谱抗沙贝病毒中和活性的原因。

为了进一步评估抗体的体内保护作用，团队选择了病毒感染叙利亚黄金仓鼠模型进行研究。通过显著降低的病毒 RdRp 基因拷贝以及治疗后检测不到的感染性病毒和病毒 N

基因表达，证明 PW5-570 具有很强的体内抗新冠病毒能力。同时，选择 PW5-5、PW5-535 或两种抗体的组合预防性治疗 SARS-CoV-2 XBB.1 或 SARS-CoV 感染的仓鼠研究它们在体内的广谱抗病毒活性。结果表明，两种抗体及其组合均有效降低了 XBB.1 和 SARS-CoV 在仓鼠鼻甲和肺部的复制。进一步证实了 PW5-5 和 PW5-535 这两种中和抗体的广谱抗沙贝病毒作用，有望成为新冠变异株以及未来可能出现的冠状病毒的候选干预药物。

资料来源：<https://www.nature.com/articles/s41421-024-00648-1>



2.4 中国学者发现动物 ACE2 的高亲和力可能帮助新冠跨种传播

近日，山西农业大学/中科院微生物所高福团队发表了两篇研究论文，均为新冠潜在的动物源跨种传播提供分子水平的证据。第一个研究于 2024 年 2 月 14 日发表在 mBio，题为“Structural basis of increased binding affinities of spikes from SARS-CoV-2 Omicron variants to rabbit and hare ACE2s reveals

the expanding host tendency”，研究者发现兔子 ACE2 能够以高亲和力结合 BA.4/5 及后续突变株，Q34 位点对于介导病毒感染至关重要。第二个研究于 2024 年 2 月 2 日发表在 JVI，题为“Structural basis and analysis of hamster ACE2 binding to different SARS-CoV-2 spike RBDs”，该研究发现仓鼠 ACE2 具有类似人 ACE2 的刺突蛋白结合特异性，34 位和 82 位氨基酸差异解释了仓鼠 ACE2 较弱的亲和力。

在第一个研究中，研究者首先利用表面等离子共振技术测定了家兔和野兔 ACE2 与新冠不同毒株的亲和力，发现兔 ACE2 与 Omicron BA.4/5 以及 BF.7, XBB 毒株的亲和力明显高于其他毒株，KD 在 10-40nM 范围。进一步利用 Cryo-EM 解析了兔 ACE2 与 BA.4/5 刺突蛋白的复合物结构，随着 ACE2 比例的提高，刺突蛋白 RBD 呈现直立状态。兔 ACE2 与人 ACE2 结合模式仍有一定差异，如 R403、G496、L45、N330 专一性和兔 ACE2 相互作用。这主要是由于兔和人 ACE2 的差异，包括 Q/L24、D/E30、H/Q34 和 M/T82 这四个位点。

在第二个研究中，研究者利用流式分选方法分析了不同毒株刺突蛋白和仓鼠 ACE2 的结合能力，发现仓鼠 ACE2 和人 ACE2 结合能力基本类似，亲和力略弱一些，假病毒试验也证明了能够介导病毒感染。进一步解析结构，可见仓鼠

ACE2 和人 ACE2 都是通过两小块区域和 RBD 相互作用，其中关键残基是 Q34 和 N82。这两个残基对于仓鼠 ACE2 较弱的亲和力发挥重要作用。因此为了证实这一假设，研究者在仓鼠 ACE2 中引入这两个位点突变，突变蛋白与 RBD 的结合确实增强了。

资料来源：

[1] <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/38112468/>

[2] <https://doi.org/10.1128/jvi.01157-23>



2.5 中国学者开展多组学研究加速广谱抗冠状病毒药物发现

2024 年 2 月 20 日，成都中医药大学陈士林院士/宋驰教授团队联合北京化工大学童贻刚教授/范华昊教授团队在 *Nature Communications* 发表题为“Cepharanthine analogs mining and genomes of *Stephania* accelerate anti-coronavirus drug discovery”的研究论文。通过对千金藤属三种植物的基因组高质量组装、千金藤属植物中苜基异喹啉生物碱的生物合成途径推测、千金藤素等苜基异喹啉生物碱的广谱抗冠状病毒

毒活性解析，系统研究了千金藤素天然生物合成途径中系列代谢产物的广谱抗冠状病毒活性，为加速广谱抗冠状病毒药物开发提供了坚实基础。

研究团队采用本草基因组学的研究方法展开一系列研究。该研究采集了千金藤属十余个物种的样本，并挑选了千金藤、云南地不容及金线钓乌龟三个物种进行了全基因组测序及组装。通过综合 Nanopore 超长测序、Pacbio 高可信度测序、高通量染色质构象捕捉测序等多种测序手段，成功获得了上述三个物种的高质量基因组。

基于此高质量基因组组装结果，研究者通过代谢组学手段确定了一系列千金藤素上下游代谢产物，并据此推测了千金藤素潜在的生物合成途径。通过对其生物合成途径中 23 种化合物抗广西穿山甲冠状病毒、新冠病毒样颗粒、新冠病毒假病毒以及新冠病毒活病毒等活性评估，发现八种双苄基异喹啉抗新冠病毒活性显著。

整体来看，该研究通过整合基因组、代谢组等组学研究手段与抗冠状病毒活性研究，系统地揭示了千金藤素及其代谢产物的广谱抗冠状病毒能力。该研究中获得的千金藤属植物高质量基因组及代谢组亦为千金藤素等苄基异喹啉生物碱今后的生物智造提供了科学基础，为未来可能出现的冠状病毒疫情提供了潜在的治疗药物。

资料来源：<https://www.nature.com/articles/s41467-024-45690-5>



2.6 中国学者对比分析 Omicron BA.2 流行引起的 COVID-19 对上海和香港的不同影响

2024 年 2 月 14 日，复旦大学公共卫生学院/国家传染病医学中心（上海）副主任余宏杰教授课题组在 *Zoonoses* 发表题为“Factors associated with the clinical severity and disease burden of COVID-19 caused by Omicron BA.2 in Shanghai and Hong Kong, China”的研究论文，开展了一项中国上海和香港新冠病毒 Omicron BA.2 所致的 COVID-19 疾病负担和临床严重性的差异比较及影响因素分析的研究。

该研究通过收集上海和香港在 Omicron BA.2 流行期间官方报道的新冠发病和死亡病例数据、人口统计学数据、医疗卫生统计数据等，校正病例检测方法的灵敏度和特异度，估算感染率、死亡率和感染死亡风险（IFR）并进行差异性检验。结果显示，香港的感染率为 42.45/100 人，死亡率为 124.90/100000 人，IFR 为 0.29%。上海的感染率为 2.74/100

人，死亡率为 2.42/100000 人，IFR 为 0.09%。其中，香港感染率为上海感染率的 15.49 倍，香港死亡率为上海死亡率的 51.61 倍，香港 IFR 为上海 IFR 的 3.30 倍。

该研究还系统收集了其他国家/地区 Omicron BA.2 流行期间的数据，利用单因素分析法计算 Spearman 秩相关系数，并利用随机森林回归模型和 XGBoost 模型，探究多种影响因素（如新冠疫苗接种率、医疗资源、人口年龄结构、非药物干预措施）对临床严重程度和疾病负担的影响程度。结果显示，非药物干预措施的严格程度是影响感染率的主要因素，与感染率呈负相关。新冠疫苗接种率和人口年龄结构是影响死亡率、感染死亡风险的主要因素，至少 1 剂次新冠疫苗接种率、新冠疫苗基础免疫接种率、新冠疫苗加强针接种率均与死亡率呈负相关，而中位数年龄与死亡率呈正相关。至少 1 剂次新冠疫苗接种率、新冠疫苗基础免疫接种率以及新冠疫苗加强针接种率均与 IFR 呈负相关。中位数年龄和 65 岁及以上人口比例则与 IFR 呈正相关。总体而言，香港在疫情期间的医疗资源相对缺乏、较低的新冠疫苗接种率和更为严重的老龄化问题，是导致其感染率、死亡率和 IFR 较上海更高的主要原因。

该研究进行上海和香港两地的疾病负担和临床严重性的差异性定量分析，不仅有助于确定需保护的重点人群，还

可以为将来的新冠疫情暴发流行提供科学防疫证据。研究结果表明，公共卫生决策者需加强新变异株的动态监测，保证关键医疗资源充足供应，增加卫生工作者的人才储备，并在后新冠疫情的今天，尽可能提高新冠疫苗的接种率，维持较高的人群免疫水平，以应对未来的新变异株所致的暴发流行。

资料来源：

<https://www.scienceopen.com/hosted-document?doi=10.15212/ZOONOSES-2023-0055>



2.7 中国学者揭示新冠病毒非结构蛋白 NSP6 促进病毒感染的分子机制

2024年2月2日，广州实验室马显才团队联合广东省人民医院/中山大学张辉团队在 *mBio* 发表题为“NSP6 inhibits the production of ACE2-containing exosomes to promote SARS-CoV-2 infectivity”的研究成果。该研究阐明了新冠病毒非结构蛋白 NSP6 对抗宿主外泌体防御、抑制 ACE2-exos 产生、促进病毒感染的机制，为开发治疗 COVID-19 的药物提供了有

价值的新靶点。

通过对新冠病毒编码蛋白的筛选，团队发现非结构蛋白 NSP6 能够显著下调外泌体形成的关键蛋白 CD63，抑制 ACE2-exos 的产生。NSP6 以剂量依赖的方式下调 CD63 的蛋白水平，并且 NSP6 与内源性和外源性 CD63 均有相互作用。CD63 的敲除抑制了外泌体的产生和外泌体中 ACE2 的含量，而过表达 CD63 则可以增加外泌体的产生和外泌体中 ACE2 的含量。团队同时发现 NSP6 的过表达能够抑制外泌体分泌，降低外泌体上 ACE2 的水平。通过假病毒感染实验，该研究进一步发现过表达 NSP6 能够促进新冠假病毒粒子对 HEK293T-hACE2 和 A549-hACE2 细胞的感染性，过表达 CD63 能够显著抑制新冠假病毒对 HEK293T-hACE2 和 A549-hACE2 细胞的感染性。

为了阐明 NSP6 如何下调 CD63、影响 ACE2-exos 分泌，作者进行了 CoIP-MS 实验，最终筛选鉴定出 PSMD12 是参与 NSP6 对 CD63 调控的关键蛋白。PSMD12 是 26S 蛋白酶体的组分之一，通过调节蛋白质的泛素化水平，在维持蛋白稳态方面发挥着至关重要的作用。该研究发现 PSMD12 与 CD63 相互作用，抑制 CD63 的泛素化水平。NSP6 使 CD63 的泛素化增强，并且能够抑制 PSMD12 对 CD63 的去泛素化。PSMD12 对 CD63 的调控涉及 K48 和 K63 连接的泛素化类

型。K48 连接的泛素化主要与蛋白酶体降解相关，K63 连接的泛素化主要调控蛋白功能。该研究猜测 NSP6 与 PSMD12 结合，使其去泛素化酶活性受到限制，从而使 PSMD12 对 CD63 的去泛素化受到抑制，CD63 的泛素化增强，促进其降解。

为了进一步验证 NSP6 在 ACE2-exos 阻断病毒感染中的角色，该研究还应用了课题组前期研究中设计的生物安全性高、灵敏度高的复制子系统。研究发现，缺失 NSP6 表达的复制子系统显著增强了 ACE2-exos 对新冠假病毒感染的阻断作用，抑制了病毒的感染。而回补 NSP6 则促进了新冠假病毒的感染。

总的来说，该研究发现了新冠病毒非结构蛋白 NSP6 负向调控 ACE2-exos 介导的阻断病毒感染，抑制 ACE2-exos 产生，从而促进病毒感染旁观者细胞。这为研制靶向冠状病毒感染与复制的干预手段提供了新的病毒蛋白作用靶点。

资料来源：<https://doi.org/10.1371/journal.ppat.1011999>



2.8 中国学者发现接种疫苗可降低新冠感染者的长期健康风险

2024年2月26日，香港大学李嘉诚医学院黄志基团队在 *Nature Communications* 在线发表题为“Persistence in risk and effect of COVID-19 vaccination on long-term health consequences after SARS-CoV-2 infection”的研究论文。他们对 1175277 名 SARS-CoV-2 感染患者进行了一项回顾性全港队列研究，这些患者按疫苗接种情况和非感染对照进行分层，以评估临床后遗症、心血管和全因死亡率的风险，并使用全港公共医疗数据库和香港基于人群的疫苗接种记录。

在一年多的时间里，SARS-CoV-2 感染患者和对照组观察到全因死亡风险逐渐降低。与未接种疫苗或感染后 30-90 天未接种疫苗或疫苗接种不完全的患者相比，完全接种疫苗或已接受加强剂量的患者发生健康后果（包括主要心血管疾病和全因死亡率）的风险较低。从感染 271 天和 91 天开始，完全接种疫苗和接种加强剂疫苗的患者没有产生更高的健康后果风险，而未接种疫苗和未完全接种疫苗的患者在感染 SARS-CoV-2 后长达一年的时间里继续产生更大的临床后遗症风险。这项研究提供了真实世界的证据，支持 COVID-19 疫苗在降低 SARS-CoV-2 感染及其感染后持续存在的长期健

康后果风险方面的有效性。

资料来源：<https://www.nature.com/articles/s41467-024-45953-1>



2.9 中国学者开展天花疫苗对猴痘病毒流行株的交叉免疫水平研究

2024年1月30日，病毒学国家重点实验室陈新文/王云团队联合华中科技大学同济医学院/武汉金银滩医院黄朝林团队在 EMI 在线发表题为“*Vaccinia virus tiantan strain is inefficient in eliciting cross-reactive immunity against the emerging monkeypox virus strain*”的研究论文。

研究团队主要聚焦于正痘病毒及非洲猪瘟疫病毒等高致病性大 DNA 病毒的基础研究及防治技术。该团队通过为 BALB/c 小鼠接种天花疫苗（*Vaccinia virus Tiantan strain, VTT*），分别检测了小鼠体液免疫和细胞免疫对猴痘病毒（MPXV）流行株的交叉反应水平。研究结果发现，VTT 诱导的 MPXV 交叉中和抗体滴度相比对 VTT 自身的中和抗体滴度下降了 6.3 倍，提示 VTT 诱导产生的 MPXV 中和抗体

水平较低。在细胞免疫方面，VTT 接种后，小鼠脾细胞在 MPXV 刺激下产生的 IFN- γ 分泌细胞数量较 VTT 刺激下降了 9.3 倍，提升 VTT 诱导产生的针对 MPXV 的交叉细胞免疫水平也较低。进一步的研究发现，VTT 和 MPXV 编码的保护性抗原 H3 和 A35 虽然氨基酸相似度超过 96%，然而在 B 细胞抗原表位处存在点突变。这些点突变可能是造成 VTT 仅能诱导低水平的 MPXV 交叉中和抗体的原因。该研究为我国是否应该重启 VTT 接种用于高危人群猴痘预防提供了实验证据支持。

资料来源：<https://doi.org/10.1080/22221751.2024.2306967>



2.10 中国学者揭示乙肝病毒 RNA 出核的分子机制

2024 年 2 月 2 日，病毒学国家重点实验室/武汉大学泰康医学院/武汉大学泰康生命医学中心夏宇尘教授课题组在 PLOS Pathogens 在线发表题为“Hepatitis B virus RNAs co-opt ELAVL1 for stabilization and CRM1-dependent nuclear export”的研究论文。该研究使用 RNA Pulldown-液质联用质谱技术

筛选出潜在的乙型肝炎病毒 (hepatitis B virus, HBV) RNA 出核关键调控因子 ELAVL1。通过细胞和动物模型确认该分子在 HBV RNA 识别、稳定性维持和出核调控过程中发挥核心功能, 并对详细分子机制进行探究。

研究团队通过体外转录合成 HBV RNA 后通过 RNA Pulldown 富集其潜在互作宿主因子, 并使用液质联用质谱技术鉴定出 60 个富集因子。通路分析提示 ELAVL1 介导的 RNA 调控通路与 HBV 相关, 而蛋白互作组学和基因聚类分析则提示 ELAVL1 和 CRM1 发挥核心作用。在 HBV 感染的人肝原代细胞和 HepG2-NTCP 细胞中敲降 ELAVL1 表达会导致细胞培养上清中 HBV DNA、HBeAg 和 HBsAg 的减少。ELAVL1 敲降抑制了细胞内的 HBc 相关 HBV DNA 水平和 HBc 蛋白表达, 但不影响 HBV cccDNA 的水平。该结果在 HBV 复制小鼠模型中得到印证。这些结果提示 ELAVL1 作为促病毒宿主因子, 在 cccDNA 形成后阶段调控 HBV 复制。研究人员随后对胞内 HBV RNA 水平的进一步观察发现, ELAVL1 的敲除降低了细胞质和细胞核中的 HBV RNA 水平。RNAscope 实验证实了 ELAVL1 的敲降对 HBV RNA 亚细胞水平的抑制作用, 但这不影响病毒阳性细胞的比例。研究团队随后发现 ELAVL1 的敲降并不影响 HBV 启动子和增强子的活性, 但加速了 HBV RNA 的降解。综上所述, 这些结果

表明 ELAVL1 参与了 HBV RNA 的转录后调控。

在此基础上，研究人员解析了 ELAVL1 调控病毒 RNA 的详细分子机制。ELAVL1 是一个具有稳定 RNA 并参与其出核的分子。通过对不同基因型 HBV 序列和不同转录产物序列比对，研究人员发现除 HB_x RNA 外，HBV RNA 上存在保守的 AU-rich element (ARE) 元件。该元件突变会抑制 HBV RNA 和 ELAVL1 的相互作用。ELAVL1 在与 HBV RNA 结合后会与具有出核信号肽段的桥接分子 ANP32A 和 ANP32B 相结合，这两个蛋白进而招募 CRM1，将出核信号传递给该分子，最终介导病毒 RNA 出核。另外，研究者对 HBV RNA 的降解机制进行探究发现通过结合 HBV RNA，ELAVL1 还保护病毒 RNA 免受 DIS3+RRP6+ RNA exosome 降解的影响。团队还对 ELAVL1 成为药物靶点的可能性进行了评估。使用 ELAVL1-ARE 结合竞争性抑制剂 CMLD-2 处理会一定程度上抑制 HBV 产毒细胞中胞质和胞核中 HBV RNA 水平以及上清液中 HBV DNA、HBeAg 和 HBsAg 的水平。这些结果提示 ELAVL1 可以作为抗 HBV 的新靶点。

综上所述，研究者发现 ELAVL1 通过 CRM1 途径将 HBV RNA 从细胞核“护送”至细胞质。ELAVL1 通过病毒 RNA 中的 ARE 元件与 HBV RNA 结合，进而与 ANP32A 和 ANP32B 相结合，将出核信号传递给 CRM1，将病毒 RNA 从细胞核

运出。通过与 HBV RNA 结合, ELAVL1 还保护病毒 RNA 免受 DI3+RRP6+ RNA exosome 降解的影响。

资料来源: <https://doi.org/10.1371/journal.ppat.1011999>



2.11 中国学者开发治疗性乙肝 mRNA 疫苗, 兼具强免疫原性和持续病毒抑制作用

2024 年 2 月 3 日, 中国药科大学的杨勇/林昂团队联合山东大学药学院张建/赵华俊团队在 *npj Vaccine* 在线发表题为 “A therapeutic hepatitis B mRNA vaccine with strong immunogenicity and persistent virological suppression” 的研究论文。研究团队共同开发一种用于 CHB 治疗的 LNP-mRNA 疫苗, 编码乙型肝炎表面抗原 (HBsAg), 并借助由同样来自中国药科大学的张亮教授开发的 “LinearDesign” 人工智能算法, 设计了具有最佳折叠稳定性和密码子使用的 mRNA, 使得该疫苗兼具强免疫原性和持续病毒抑制作用的优越性。

研究利用 pAAV-HBV1.2 和 rAAV8-HBV1.3 介导的 HBV 小鼠模型评价该 mRNA 疫苗的治疗效果, 发现该疫苗 3 针免

疫后即可迅速清除 HBV，并诱导机体产生 HBsAg 特异性 T 细胞和记忆 B 细胞，实现 HBsAg 到 anti-HBs 的显著血清学转化，以及对 HBV 的长期有效保护。对比传统一线抗病毒药物恩替卡韦 (ETV) 和在研的重组 CHB 治疗性蛋白疫苗，该 mRNA 疫苗在诱导抗-HBs 抗体血清学转化或消除血清 HBsAg 方面具有明显优势。组织病理学分析显示，mRNA 疫苗的免疫接种不会引起肝毒性或肝损伤，具有良好的生物安全性，为实现慢性乙肝患者功能性治愈和预防乙肝复发提供了新的有效策略。

本研究报告了一种具有持久保护效果和强免疫原性的 HBV mRNA 候选疫苗。三剂 HBV mRNA 疫苗可以有效和持久地消除 HBV，并实现抗 HBs 抗体的长期血清转化，最重要的是显示出对随后病毒再次暴露的完全保护作用。该 mRNA 疫苗具有很强的先天免疫激活作用，能产生强大的功能性 HBV 特异性 T 细胞和 MBC，将为 CHB 的功能性治愈和预防 HBV 复发带来希望。

资料来源：<https://www.nature.com/articles/s41541-024-00813-3>



2.12 中国团队发表戊肝疫苗的 10 年监测结果

2024 年 2 月 19 日，厦门大学/传染病疫苗国家重点实验室夏宁邵/张军团队在 *Lancet* 在线发表题为“Long-term efficacy of a recombinant hepatitis E vaccine in adults: 10-year results from a randomised, double-blind, placebo-controlled, phase 3 trial”的研究论文，该研究是在中国江苏省东台县进行的一项随机、双盲、安慰剂对照的戊型肝炎疫苗 3 期临床试验的延伸。

最初试验共包括 112604 名年龄在 16-65 岁的健康成年人入组，根据年龄和性别进行分层，并按 1:1 的比例随机分配，分别在第 0 个月、第 1 个月和第 6 个月接受三剂戊型肝炎疫苗或肌肉注射安慰剂。建立了一个敏感的戊型肝炎监测系统，包括覆盖整个研究区域的 205 个临床哨点，并在接种疫苗后维持了 10 年。

在 2007 年 8 月 22 日至 2017 年 10 月 31 日的 10 年研究期间，确定了 90 名戊型肝炎患者；疫苗组有 13 例，安慰剂组有 77 例，在改良意向治疗分析中对应的疫苗效力为 83.1%，在按方案分析中对应的疫苗效力为 86.6%。在免疫原性持续性评估的参与者亚群中，基线时血清阴性并接种三剂戊型肝炎疫苗的参与者中，秦东地区 291 名疫苗接种者中有 254 名

在 8.5 年时保持抗体浓度，安丰地区 1740 名疫苗接种者中有 1270 名在 7.5 年时保持抗体浓度。总之，该研究发现接种这种戊型肝炎疫苗可对戊型肝炎提供长达 10 年的持久保护，疫苗诱导的针对戊型肝炎的抗体至少可持续 8.5 年。

资料来源：[https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(23\)02234-1](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(23)02234-1)



2.13 中国学者提出增强疫苗功效的新思路

2024 年 2 月 28 日，浙江大学医学院免疫学研究所/海军军医大学医学免疫学国家重点实验室/中国医学科学院免疫治疗中心/南开大学生命科学学院免疫学研究所曹雪涛院士团队在 *STTT* 发表题为“Eosinophils promote CD8⁺ T cell memory generation to potentiate anti-bacterial immunity”的研究论文，本研究揭示了嗜酸性粒细胞在记忆 T 细胞生成中的新辅助作用，并为通过靶向嗜酸性粒细胞和相关细胞因子来增强疫苗功效提供新思路。

从机制上讲，嗜酸性粒细胞分泌白介素-4 (IL-4) 抑制 JNK/Caspase-3 依赖性 CD8⁺ T 细胞凋亡。此外，在体内 L.m.

感染早期，活跃的嗜酸性粒细胞被募集到脾脏并分泌更多的 IL-4 来抑制 CD8⁺ T 细胞的凋亡。将野生型 (WT) 嗜酸性粒细胞而非 IL-4 缺陷型嗜酸性粒细胞过继转移到嗜酸性粒细胞缺陷小鼠中可以恢复受损的 CD8⁺ T 细胞记忆反应。总之，该研究表明，嗜酸性粒细胞衍生的 IL-4 促进 CD8⁺ T 细胞记忆的产生，增强对 L.m. 感染的免疫防御。本研究证明嗜酸性粒细胞缺乏导致记忆生成受损和对李斯特菌感染的免疫防御减弱。嗜酸性粒细胞分泌 IL-4 抑制李斯特菌感染诱导的 CD8⁺ T 细胞凋亡，促进免疫记忆和随后对细菌感染的保护。本研究概述了通过增强 T 细胞记忆来调节嗜酸性粒细胞网络以促进疫苗功效的新思路。

资料来源：<https://www.nature.com/articles/s41392-024-01752-0>



2.14 中国学者揭示慢性 HBV 感染中持续大量 HBsAg 导致 B 细胞应答受损的机制

2023 年 2 月 7 日，厦门大学夏宁邵/张天英/袁权团队联合福建医科大学林旭团队在 *Journal of Hepatology* 发表题为

“Therapeutic vaccine-induced plasma cell differentiation is defective in the presence of persistently high HBsAg levels”的研究论文。该研究从慢性 HBV 感染中 B 细胞应答受损的机制研究出发，进而提出具有更优治疗效果的序贯联合疗法，对相关乙肝治疗新药的临床开发具有指导意义。

基于前期筛选的候选乙肝治疗性抗体 E6F6, 构建了可用于持续追踪 HBsAg 特异性 B 细胞的 E6F6-B BCR 敲入工具小鼠模型。基于 E6F6-B 细胞过继转移模型，探索了 HBsAg 特异性 B 细胞在接种治疗性疫苗后的分化轨迹和特征，发现在 HBV 携带小鼠中 HBsAg 特异性 B 细胞分化出一群功能表型失常的非典型前体样浆细胞 (atypical pre-PC)，标志物抗体分泌能力明显低于对照组。尽管此类 atypical pre-PC 表达浆细胞分化的关键转录因子 BLIMP-1，但其中对于浆细胞存活至关重要的 CD138 和 BCMA 为阴性，并且 BCR 信号、内质网压力和凋亡相关信号通路显著上调，进而在疫苗接种后的第 13 天至 20 天快速消失。为了克服该治疗性疫苗在 HBV 携带小鼠中诱导功能性 B 细胞应答受损的问题，研究团队利用治疗性抗体先持续抑制乙肝表面抗原，再进行治疗性疫苗免疫，结果显示序贯联合疗法可显著诱导更多的正常浆细胞生成，并产生更高水平的功能性抗体，进而实现最佳的 HBsAg 清除效果。

资料来源: [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(23\)02234-1](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(23)02234-1)



2.15 中国学者评估一种治疗幽门螺杆菌感染的新型抗菌药物效力

2024年2月12日,吉林大学第一医院丁艳华团队在 *The Lancet Infectious Diseases* 发表题为“Safety, pharmacokinetics, and efficacy of rifasutenizol, a novel dual-targeted antibacterial agent in healthy participants and patients in China with *Helicobacter pylori* infection: four randomised clinical trials”的研究论文。文章中系统介绍了 Rifasutenizol 的 I/II 期临床研究结果,包括两项 I 期(单剂量递增和多剂量递增)、两项 II 期(剂量探索及概念验证,以及幽门螺杆菌根除方案探索和方案确认)四项临床试验。

该系列研究的目的是评估 Rifasutenizol 在中国健康受试者和幽门螺杆菌感染者中的安全性、药代动力学和疗效。这四项临床试验共纳入了 78 例健康志愿者和 168 例幽门螺杆菌感染者。

试验 1 是一项 Ia 期、双盲、随机、安慰剂对照的单次递增剂量研究。健康受试者在一夜禁食后，接受单剂量 Rifaximin（50 mg、100 mg、200 mg、400 mg、600 mg、800 mg 或 1000 mg）或安慰剂，每组 8 名健康受试者。另外 8 名受试者被纳入 200 mg 队列，在为期 4 天的洗脱期的两期交叉研究中评估进食对 Rifaximin 的影响。

试验 2 是一项 Ib 期、双盲、随机、安慰剂对照的多重递增剂量研究，在无症状幽门螺杆菌感染者中进行。受试者随机分配接受 Rifaximin（200 mg、400 mg 或 600 mg）或安慰剂。患者在禁食状态下，每天服药两次，持续 14 天。结果表明，在 50 mg 至 800 mg 剂量范围内，Rifaximin 呈线性药代动力学特征；进食后 Rifaximin 的血药浓度-时间曲线下面积略有升高，连续给药后 Rifaximin 有轻度蓄积。

试验 3 是一项 II a 期、开放标签、随机、多剂量、剂量探索研究，旨在研究双联疗法（Rifaximin 和雷贝拉唑）或三联疗法（Rifaximin、雷贝拉唑和阿莫西林）治疗无症状幽门螺杆菌感染者的安全性、药代动力学特征和有效性。该试验共纳入了 40 名受试者。结果表明，200 mg、400 mg 或 600 mg Rifaximin 联合雷贝拉唑，每天 2 次，连续治疗 14 天，对幽门螺杆菌的根除率分别为 0%、30%和 40%，因此确定 400mg 为临床有效剂量。

试验 4 是一项 IIb 期、开放标签、随机、多剂量、方案探索研究，旨在研究双联或三联疗法治疗无症状幽门螺杆菌感染患者的安全性、药代动力学特征和疗效。结果表明，Rifasutenizol 400 mg 与雷贝拉唑 20 mg 和阿莫西林 1 g 联合，每天 2 次，连续治疗 14 天的三联疗法的幽门螺杆菌根除率为 95%。Rifasutenizol 600 mg 与雷贝拉唑 20 mg 和阿莫西林 1g 联合，每天 3 次，连续治疗 7 天的三联疗法的幽门螺杆菌根除率为 100%。

以上四项研究表明 Rifasutenizol 单药和联合治疗在健康受试者和幽门螺杆菌感染者中安全且耐受性良好。Rifasutenizol 400 mg，雷贝拉唑 20 mg，和阿莫西林 1 g，每天 2 次，连用 14 天的三联疗法，作为幽门螺杆菌感染的新治疗方案显示出了良好的疗效。

资料来源：

<https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S1473309924000033>



2.16 中国学者提出以流感病毒为载体的新型幽门螺杆菌疫苗设计新思路

2024年2月15日，病毒学国家重点实验室/武汉大学生命科学学院朱应研究组在 *Journal of Virology* 在线发表题为“An intranasal influenza virus vector vaccine protects against *Helicobacter pylori* in mice”的研究论文。该研究首次揭示了鼻喷免疫流感病毒载体疫苗在小鼠对抗幽门螺杆菌感染中发挥的重要作用，此设计思路可能为今后开发针对幽门螺杆菌感染的新型疫苗提供参考并助力人类对抗幽门螺杆菌的反复感染。

研究团队对流感病毒基因组进行改造并通过流感病毒反向遗传学系统成功拯救出可以稳定表达幽门螺杆菌中性粒细胞激活蛋白（NapA）的两种不同骨架的重组流感病毒。细胞水平和动物水平实验显示，这些重组流感病毒具有高度减毒和稳定遗传的特性。动物免疫实验显示，初免-加强免疫重组流感病毒可以在小鼠体内诱导抗原特异性的体液免疫、粘膜免疫以及 Th1 和 Th17 细胞免疫应答，这显示重组流感病毒具备良好的免疫原性。

免疫后的攻毒实验显示，免疫重组流感病毒可以在诱导相关免疫反应的同时降低小鼠胃中幽门螺杆菌载量和胃部

炎症水平。此外，对已感染幽门螺杆菌的小鼠免疫重组流感病毒仍然可以在诱导相关免疫反应的同时降低小鼠胃中幽门螺杆菌载量和胃部炎症水平。这一系列实验显示此重组流感病毒载体疫苗除了可作为保护性疫苗使用外，同时具备成为治疗性疫苗的潜力。本研究首次揭示流感病毒载体疫苗在小鼠中可提供抗幽门螺杆菌感染保护和治疗作用并且具备进行相关转化研究的潜力。

资料来源：<https://doi.org/10.1128/jvi.01923-23>



2.17 Nature 研究揭示中国人群肝癌全基因组变异及演化特征

2024年2月14日，海军军医大学王红阳院士/陈磊研究员课题组联合北京大学生物医学前沿创新中心/北京未来基因诊断高精尖创新中心白凡教授课题组、杜克-新加坡国立大学医学院 Steven G. Rozen 教授课题组以及福建和瑞基因吴琳博士团队在 Nature 发表题为“Deep whole-genome analysis of 494 hepatocellular carcinomas”的最新研究成果，完成了中

国人群肝细胞癌全基因组深度特征分析（Chinese Liver Cancer Atlas, CLCA）。

本研究对 494 例来自中国不同地区的肝细胞癌患者肿瘤组织进行了高深度的全基因组测序（平均 120x），深入分析了编码区和非编码区的驱动基因、突变印记、拷贝数变异、聚集式变异事件、染色体外环状 DNA（ecDNA）以及突变演进规律等特征，揭示了以 HBV 相关肝细胞癌为主的全基因组变异景观，为深入理解中国人群肝细胞癌的演进机理提供了重要的线索。

与 PCAWG-HCC 队列相比，本研究的 CLCA-HCC 队列具有更高的 HBV 感染率（94.5%）、Edmondson-Steiner III-IV 级分期（85.6%）和更低的 HCV 感染率（2.6%）、吸烟史（36.8%）及饮酒史（26.7%）占比，提示 CLCA-HCC 队列具有明显不同的流行病学和临床病理特征。本研究首先综合多种算法，鉴定出大量新的肝癌潜在驱动事件，包括 6 个新编码驱动事件和 28 个新非编码驱动事件。

其次，在 PCAWG 已报道的 81 种突变印记的基础上，本研究首次鉴定了 5 种新的突变印记，包括 2 种双碱基替换、2 种插入缺失和 1 种单碱基替换。

最后，研究者还选取了三个新鉴定的潜在驱动事件进行详细功能验证，综合 CRISPR 定点突变及多个细胞系敲降/敲

除实验，发现上述基因的突变足以导致基因表达水平的显著变化，并参与调控肝细胞癌的多种恶性表型，这些结果证实基于数据分析发现的新驱动事件的有效性。

综上，本研究所建立的中国肝癌人群基因组变异特征全景图谱，为深入理解不同病因肝癌的发生和演进分子机制、开发全新的个体化靶向药物提供了宝贵资源，有助于提升中国肝癌的临床精准诊疗水平，造福广大肝癌患者。

资料来源：<https://www.nature.com/articles/s41586-024-07054-3>



2.18 利用电子药盒开展综合干预，提高西藏肺结核病患者治疗效果

2024年1月31日，加拿大多伦多大学魏晓林教授团队和中国山东中医药大学胡军教授团队在 *Lancet* 在线发表题为“Effectiveness of a comprehensive package based on electronic medication monitors at improving treatment outcomes among tuberculosis patients in Tibet: a multicentre randomised controlled trial”的研究论文。这项在西藏日喀则开展的多中心

随机对照试验，通过基于电子药物监测器的综合方案，以改善结核病患者的抗结核治疗效果。

本研究采用多中心、随机对照试验的方法在西藏日喀则市的 6 个区（县）开展。结核病医生从每个区（县）的结核病门诊招募开始标准化抗结核治疗时年龄在 15 岁及以上的非耐药新发肺结核患者，根据课题组统计学专家预先确定的随机分配顺序将他们分配到干预组和对照组。

干预组患者领取 1 台电子药盒，该药盒能够存储药物、定时语音提醒患者服药，并能够将药盒打开的数据实时传输到云服务器。结核病医生及督导随访人员可以通过电脑或手机查看这些服药记录，从而实现对患者服药情况的远程监督。患者和结核病医生及督导随访人员通过微信进行文字、语音和视频沟通，课题组为患者提供通讯补贴。此外，医生为患者选择家庭成员作为治疗支持员，并对其进行相关培训以支持患者使用电子药盒和微信。

对照组患者接受常规治疗，并领取 1 个简化版电子药盒，该药盒仅可存储药物及传输药盒打开数据，无提醒服药功能，且服药记录不会发送给医务人员。对照组患者不通过微信与医务人员联系，且没有指定家庭成员作为治疗支持员。

研究的主要结果为不良服药依从率（按治疗月数统计），即某个治疗月如有 20%及以上天数漏服药物则认为当月服

药依从性差。该结果主要使用上传到云服务器的药盒打开数据，并通过门诊随访时医生对患者药盒剩余药物的计数进行核对校正。同时，该研究基于国家结核病专报系统数据分析了结核病治疗结果。研究的主要结果基于意向治疗(intention-to-treat)人群进行分析。

从2018年11月17日至2021年4月5日，本试验共纳入278例肺结核患者，其中，143例患者被随机分配至干预组，135例患者被分配至对照组。但由于干预组和对照组中分别有1例患者因随后诊断为耐多药结核病而被排除，最终干预组纳入142例患者，对照组纳入134例患者。最后1例入选患者于2021年10月4日完成治疗。

结果显示，在干预组患者的854个治疗人月里有87个人月(10%)表现为依从性差，而在对照组的795个治疗人月中则有290个人月(37%)表现为依从性差，两组调整风险差为-29.2%。6个次要治疗结果中有5个显示出明显改善，如142例干预组患者中有133例治疗成功，治疗成功率为94%，而134例对照组患者中有98例治疗成功，治疗成功率为73%，调整风险差为21%。

总之，该研究发现干预措施在改善结核病治疗依从性和结果方面有效，并且该试验表明，包括电子药物监测器在内的综合一揽子措施可能对高负担和低资源环境中的结核病

规划产生积极影响。

资料来源：[https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(23\)02270-5](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(23)02270-5)



2.19 临床前模型证实多价 mRNA 猴痘病毒疫苗 BNT166 的交叉保护性能

2024 年 2 月 15 日，德国美因茨约翰内斯古腾堡大学医学中心 Uğur Şahin 研究团队在 *Cell* 发表题为“A multivalent mRNA monkeypox virus vaccine (BNT166) protects mice and macaques from orthopoxvirus disease”的文章，他们针对 2022-2023 年全球暴发的猴痘疫情设计出一种具有高免疫原性、安全性的多价 mRNA 疫苗 BNT166，并在多种临床前模型中证实其功效，支持其在临床试验中的进一步评估。

在临床前研究中，科研人员评估了两种 BNT166 疫苗候选物：四价的 BNT166a 和三价的 BNT166c（不包括 H3 抗原）。结果显示，BNT166 疫苗能够引发强烈的免疫反应，包括产生高滴度的中和抗体和细胞免疫应答。这些免疫反应在保护动物免受病毒感染方面发挥了关键作用。特别是针对

A35、B6 和 M1 等抗原的免疫反应显示出最高的保护潜力。

尽管 H3 抗原单独使用时提供的保护效果有限，但其在拓宽免疫反应范围、增加交叉保护免疫的可能性以及诱导能够中和多种正痘病毒的中和抗体方面仍具有重要意义。因此，将 H3 纳入 BNT166 疫苗候选物中是合理的选择。研究还发现，这两种疫苗在多种动物感染模型中均引发了保护性免疫反应，包括针对 VACV、clade I MPXV 和 clade IIb MPXV 的小鼠挑战模型，以及针对 clade I MPXV 的恒河猴挑战模型。这些结果证明了多价 mRNA 疫苗在提供广泛保护方面的潜力。

BNT166 疫苗的研发成功为全球猴痘疫情的防控带来了新的希望。该疫苗不仅具有更高的安全性和有效性，而且其基于 mRNA 技术的生产平台还具有快速、可扩展的优势，有望在短时间内生产出大量疫苗以满足全球需求。

资料来源：<https://doi.org/10.1016/j.cell.2024.01.017>



2.20 Covid-19 检测持续阳性，警惕自身免疫病惹的祸

2024 年 2 月 15 日，美国马萨诸塞大学 Carly Herbert 团队在 NEJM 发表题为“Persistent false positive Covid-19 rapid antigen tests”的研究论文。

本项研究共纳入 11297 名参与者，共进行 76610 天检测；其中 1.7% 的人至少有一次快速抗原检测结果为假阳性。在出现假阳性结果的 191 名参与者中，13 人持续出现假阳性结果。在出现持续假阳性结果的参与者中，大多数是女性（12/13），并且使用的是 Quidel QuickVue 快速抗原检测试剂盒（12/13）。研究团队发现，与偶然性假阳性相比，持续性假阳性参与者报告的自身免疫病的发病率更高。持续假阳性通过不同批次检测获得，不太可能与检测质量问题有关。

这一发现具有重要的临床意义。持续假阳性可能由检测抗体与类风湿因子交叉反应所致，任何血循环中有类风湿因子的患者均可发生。由于 SARS-CoV-2 检测通常在有症状的患者中进行，因此假阳性在临床上可能不会被发现。然而，如果患者在感染后或无症状的情况下持续呈阳性，那么这种不常见但已知的现象可能会让患者感到安心。研究人员建议，检测结果持续呈假阳性且有类风湿因子自身免疫病史的患者，可使用不同品牌的快速抗原检测试剂盒进行复查。最

后，本报告可能有助于公共卫生官员和医疗服务提供者区分交叉反应假阳性和 SARS-CoV-2 反弹。

资料来源：<https://www.nejm.org/doi/full/10.1056/NEJMc2313517>



2.21 丹麦学者探究新冠疫苗接种与格林巴利综合征及其他并发症增加的联系

2024 年 2 月 12 日，丹麦哥本哈根史坦顿血清研究所流行病学研究部 K. Faksova 团队在 *Vaccine* 发表题为“COVID-19 vaccines and adverse events of special interest: A multinational Global Vaccine Data Network (GVDN) cohort study of 99 million vaccinated individuals”的研究论文，该研究确认了疫苗与某些不良反应风险增加之间的联系，包括心肌炎和格林-巴利综合征等。

这项研究由全球新冠疫苗安全项目主导进行，涵盖了 8 个国家的近一亿名接种者，这 8 个国家分别是阿根廷、澳大利亚、加拿大、丹麦、芬兰、法国、新西兰和苏格兰。

研究团队特别关注了接种辉瑞、莫德纳和阿斯利康疫苗

后的不良事件。研究人员观察到阿斯利康疫苗接种者在接种后 42 天内格林-巴利综合征病例的“显著增加”。他们还注意到，接种莫德纳疫苗首剂后急性播散性脑脊髓炎病例的发生率高于预期。然而，研究指出，在急性播散性脑脊髓炎方面，接种疫苗或接种后的时间没有一致的模式，较大的流行病学研究也未证实任何潜在关联。

辉瑞和莫德纳的 mRNA 疫苗均与心肌炎症的发生有关，该症状在研究中发生的次数超过预期，且在首剂、第二剂和第三剂后，观察到实际与预期比例有显著的统计学差异。此外，在接种莫德纳疫苗的首剂和第四剂后，观察到心包炎症状的发生率也高于预期。

研究人员认为，应在其稀有性、严重性和临床相关性的背景下评估本研究中确定的安全信号。此外，接种疫苗的整体风险-利益评估应考虑与感染相关的风险，因为多项研究表明，与疫苗接种相比，感染新冠病毒后发生格林-巴利综合征、心肌炎或急性播散性脑脊髓炎等事件的风险更高。

资料来源：<https://doi.org/10.1016/j.vaccine.2024.01.100>



2.22 英国学者开展大规模社区监测研究观察持续 SARS-CoV-2 感染的患病率

2024 年 2 月 21 日,英国牛津大学 Mahan Ghafari/Katrina Lythgoe 团队在 Nature 发表题为“Prevalence of persistent SARS-CoV-2 in a large community surveillance study”的研究论文,描述了持续性 SARS-CoV-2 感染期间病毒动力学的特征。持续的 SARS-CoV-2 感染可能成为病毒库,可能导致未来的疫情传播,产生高度分化的谱系并导致急性 COVID-19 后遗症(长期 COVID)病例。然而,持续性感染的人口流行率、病毒载量动力学和感染过程中的进化动态在很大程度上仍然未知。

研究人员使用英国感染调查收集的部分病毒序列数据,确定了 381 名高滴度 SARS-CoV-2 RNA 持续至少 30 天的个体,其中 54 名病毒 RNA 持续至少 60 天。研究人员将这些称为“持续性感染”,因为现有证据表明它们代表了正在进行的病毒复制,尽管不能排除非复制 RNA 的持续性。

研究发现,6%的感染者在症状出现后 30 天后报告病毒脱落。确定了 60 例具有相同主要谱系的再感染(7 例 Alpha、11 例 Delta、14 例 BA.1 和 28 例 BA.2)。在原发感染和再感染时收集的被鉴定为再感染的个体的序列没有形成单系群,

大多属于远亲亚分支，支持识别再感染的方法。结果表明，基于社区的基因组监测的持续重要性，既可以监测新变异株的出现和传播，也可以从根本上了解新型病原体的自然历史和进化及其对患者的临床影响。

资料来源：<https://www.nature.com/articles/s41586-024-07029-4>



2.23 英国学者基于大型社区样本数据评估 COVID-19 患者的认知能力

2024 年 2 月 19 日，伦敦帝国理工学院 Adam Hampshire/Paul Elliott 团队在 NEJM 发表题为“Cognition and memory after Covid-19 in a large community sample”的研究论文，该研究对超过 10 万人进行了认知能力评估，发现即使轻度 Covid-19 感染且症状缓解者，其认知能力下降相当于智商下降 3 分，而送入重症监护室参与者智商下降 9 分。

这项研究纳入了 2022 年 8 月至 12 月调查的 112694 受访者，对他们进行认知和智力测验。41%的受访者没有感染过新型冠状病毒 SARS-CoV-2，41%的受访者感染后在 4 周内痊愈。2.8%的患者症状持续超过 4 周，但在 12 周内痊愈。3.5%的患者症状超过 12 周，这其中 66%的患者在接受问卷

时依然有症状。结果显示，相较于未感染或未确认 SARS-CoV-2 感染的人群，感染后 4 周内、12 周内症状康复的研究对象有相似的轻微认知功能下降（相当于 IQ 评分降低约 3 分），12 周症状仍未康复的研究对象认知功能下降更明显（相当于 IQ 评分降低约 6 分）。其中，认知功能下降以记忆、推理和执行功能任务这几个维度为主。

进一步分析发现，感染原始毒株、alpha 毒株的研究对象较感染 delta、omicron 毒株的研究对象认知功能降低更加明显，住院患者较未住院患者认知功能下降更加明显，其中送入 ICU 的患者较未感染或未确认 SARS-CoV-2 感染的人群认知功能下降更加明显，相当于 IQ 评分降低约 9 分。本研究还进一步评估了认知问卷中客观评估指标与主观认知症状之间的关系，发现仅在 Covid-19 研究对象中得到认知的客观指标与记忆下降、脑雾症状存在弱相关，而在非 Covid-19 研究对象中不存在这一关联。

资料来源：<https://www.nejm.org/doi/full/10.1056/NEJMoa2311330>



2.24 英国学者探究奥司他韦对降低 COVID-19 住院患者的死亡风险的影响

2024 年 2 月 12 日，英国莱斯特大学 Char Leung 团队在 *International Journal of Antimicrobial Agents* 发表题为“Effectiveness of oseltamivir in reducing COVID-19 related in-hospital deaths: a pharmacoepidemiologic study”的研究论文，他们发现奥司他韦对 COVID-19 住院患者的死亡风险的影响较低，尤其是已经接种过 COVID-19 疫苗的患者。

这项回顾性队列研究调查了巴西全国严重急性呼吸综合征住院数据库中的真实数据。研究团队采用倾向评分匹配法模拟随机对照试验，将“奥司他韦”和“完全不使用抗病毒药物”分别作为干预组和对照组。该研究纳入了 2020 年 2 月至 2023 年 1 月期间入院的患者，奥司他韦组有 21480 人，对照组有 268486 人。结果显示，奥司他韦组病死率 40.5%，对照组为 43.0%，奥司他韦组相对于对照组比值为 0.901。其中在接种过 COVID-19 疫苗的人群中，奥司他韦组的病死率为 29.2%，对照组为 37.8%，比值为 0.679。

总体而言，使用奥司他韦可降低 2.50% 的可归因风险。在入住重症监护室、使用无创和有创通气的患者中也观察到了类似的结果，奥司他韦可能是治疗 COVID-19 的一种低成本

本抗病毒疗法。

资料来源：<https://doi.org/10.1016/j.ijantimicag.2024.107111>



2.25 巴西学者评估用于儿童和成人的 Butantan 登革热疫苗的预防效力

2024 年 2 月 1 日，巴西圣保罗布坦坦研究所 Fernanda Castro Boulos 团队在 NEJM 发表题为“Live, Attenuated, Tetravalent Butantan-Dengue Vaccine in Children and Adults”的研究论文，旨在评估用于儿童和成人的 Butantan 登革热疫苗（Butantan-DV）的预防效力。

Butantan-DV 是一种用于预防登革热的在研单剂四价减毒活疫苗，但尚需总体预防效力数据。在巴西一项正在进行的 3 期双盲试验中，研究团队随机分配参与者接种 Butantan-DV 或安慰剂，并根据年龄进行分层（2~6 岁、7~17 岁和 18~59 岁），本试验计划进行 5 年随访。本试验的目的是不考虑基线时的血清状态，评估疫苗对于接种疫苗后 28 天之后发生的，由任何血清型引起的，经病毒学确诊的无症状登革热的总体预防效力（主要疗效终点），并描述截至第 21 天的安全性（主要安全性终点）。该研究根据每名参与者的 2 年随访

数据评估疫苗预防效力，安全性评估指标为截至注射后第 21 天报告的征集性疫苗相关不良事件，关键次要目的是根据基线时的登革热血清状态以及根据登革热病毒血清型。此外，评估参与者接种 Butantan-DV 预防效力过程中还考虑年龄的影响。

在 3 年入组期间，16235 名参与者接种了 Butantan-DV（10259 人）或安慰剂（5976 人）。2 年期间疫苗总体预防效力为 79.6%，在无既往登革热暴露证据的参与者中为 73.6%，在有登革热暴露史的参与者中为 89.2%。在 2~6 岁参与者中的疫苗预防效力为 80.1%，在 7~17 岁参与者中为 77.8%，在 18~59 岁参与者中为 90.0%。对 DENV-1 的预防效力为 89.5%，对 DENV-2 的预防效力为 69.6%。随访期间未检测到 DENV-3 和 DENV-4。注射后 21 天内，接种 Butantan-DV 后的征集性疫苗或安慰剂相关全身性不良事件发生率高于接种安慰剂后（58.3% vs. 45.6%）。

总而言之，无论基线时登革热血清状态如何，单剂 Butantan-DV 均可在 2 年随访期间预防 DENV-1 和 DENV-2 症状。

资料来源：<https://doi.org/10.1056/nejmoa2301790>



2.26 法国学者发现吸烟会持久伤害免疫系统

2024年2月14日，法国巴斯德研究所 Violaine Saint-André /Darragh Duffy 团队在 Nature 发表题为“Smoking changes adaptive immunity with persistent effects”的研究论文。该研究首次揭示了吸烟对人体免疫系统存在长期伤害，吸烟者在戒烟多年（10-15年）后仍会受到影响。

研究团队在2011年建立了 Milieu Interieur 队列，由1000名20至70岁的健康个体组成，在年龄、性别和遗传之外识别新的免疫决定因素。针对 Milieu Interieur 队列的研究已经推进了对调节免疫稳态变量的理解。

这项新研究的目的是确定年龄、性别和遗传之外哪些其他因素对免疫系统的影响最大。研究团队将 Milieu Interieur 队列中个体的血液样本暴露于各种免疫刺激物（分为细菌、脂多糖、白色念珠菌和病毒），并通过测量分泌的细胞因子水平来观察它们的免疫反应。

利用对队列中个体的大量数据的收集和分析，研究团队确定了136个调查变量（包括体重指数、吸烟、睡眠时间、运动、儿童期疾病、疫苗接种、生活环境等）中哪些对研究的免疫反应影响最大。其中三个变量脱颖而出，即吸烟、巨细胞病毒（CMV）感染和体重指数（BMI）。这三个因素对

某些免疫反应的影响可能与年龄、性别或遗传的影响相当。

对于吸烟，数据分析表明，在感染病原体后立即引发的炎症反应（先天性免疫反应）在吸烟者中被增强，而且某些参与免疫记忆的细胞的活性受到了损伤。也就是说，这项研究表明，吸烟不仅扰乱了先天免疫机制，还扰乱了一些适应性免疫机制。

研究团队对吸烟者和戒烟者的免疫反应进行比较后发现，在戒烟后，其对先天性免疫反应的影响很快消失，并与血浆 CEACAM6 水平相关，而对适应性免疫的影响长期存在，能够持续了 10 到 15 年。这是第一次证明吸烟可能对免疫反应产生长期影响。免疫系统似乎具有了类似于吸烟影响的长期记忆。但这是如何发生的呢？

研究团队立即想到了表观遗传可能在这一过程中发挥作用。研究团队进一步证实，吸烟对免疫反应的长期影响与吸烟者、戒烟者和非吸烟者之间 DNA 甲基化的差异有关，DNA 甲基化会改变免疫细胞代谢相关基因的表达。因此，吸烟似乎可以通过表观遗传机制引起免疫系统的持久性变化。

总的来说，该研究确定了三个与细胞因子分泌变化相关的新变量——吸烟、巨细胞病毒（CMV）感染和体重指数（BMI），并揭示了吸烟在免疫反应的短期和长期调节中的作用。这些结果对感染、癌症或自身免疫性疾病的风险具有

潜在的临床意义。

资料来源：<https://www.nature.com/articles/s41586-023-06968-8>



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