



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 1 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.....	3
1.1 国家疾控局发布 12 月全国法定传染病疫情概况.....	3
1.2 国家疾控局通报浙江省发现一例 H3N2 与 H10N5 混合感染病例.....	2
1.3 国家疾控局发布关于 6 款新冠病毒疫苗接种使用的通知.....	3
1.4 国家疾控局印发《全面消除麻风危害可持续发展规划(2024—2030 年)》	4
1.5 中疾控发布 12 月《全国新型冠状病毒感染疫情情况》.....	5
1.6 国新办发布会介绍我国目前新冠、流感等呼吸道传染病疫情形势.....	7
1.7 国家卫健委：部分省份乙流占比超甲流，建议高风险人群接种疫苗..	8
1.8 多地疾控发布提醒，春节期间谨防输入性疟疾.....	9
1.09 美国 CDC 发布婴儿呼吸道合胞病毒(RSV)预防策略.....	10
1.10 美国 CDC 更新 1 月份美国新冠检出毒株及比例，JN.1 成为主流毒株	11
1.11 美国 ACIP 发布 2024 年成人疫苗接种建议.....	12
1.12 WHO 声明 COVID-19 疫苗在欧洲至少挽救 140 万人生命.....	12
1.13 WHO 报告 2023 年欧洲麻疹病例激增至 42200 例.....	13
1.14 WHO 表示支持赞比亚全力遏制霍乱疫情迅速蔓延.....	14
1.15 WHO 警告比新冠致命 20 倍的“X 疾病”可能随时出现.....	15
1.16 日本卫生部门批准全球首个自复制 mRNA 疫苗.....	16
1.17 巴西卫生部宣布将启动大规模登革热疫苗接种.....	16
1.18 牛津大学启动首次针对致命尼帕病毒的人体疫苗试验.....	17
1.19 新加坡启动史上最大规模肺结核检测，超 3000 人受检.....	18
1.20 乌拉圭和阿根廷相继发现西方马脑炎人类确诊病例.....	19
2 文献速递.....	20

2.1 中国学者揭示新冠变异株 BA.2.86 的膜融合特征和对原核表达的融合抑制剂多肽的敏感性	20
2.2 中国学者发布国产抗新冠病毒药物临床试验结果	22
2.3 中国学者揭示境外新冠疫苗接种对回国人群免疫状态的影响	24
2.4 中国学者设计开发源自 IgG 单抗的二聚体和分泌型 IgA 可有效阻断 Omicron 变异株感染	25
2.5 中国学者在不同 SARS-CoV-2 变体的 RBD 域内鉴定高度保守的中和表位	27
2.6 国家传染病医学中心（上海）团队揭示结核分枝杆菌中 PAS 耐药的新机制	28
2.7 中国学者揭示乙型肝炎病毒通过调控宿主 m5C 修饰逃逸宿主抗病毒天然免疫的作用机制	30
2.8 中国学者设计了一种双价融合的“二合一”猴痘病毒重组蛋白疫苗	32
2.9 中国学者利用糖蛋白筛选文库鉴定出甲病毒新受体	33
2.10 中国学者发现 Cathelicidin 衍生肽具有良好的抗 EV71 活性	35
2.11 中国学者发现 HBV 通过调控宿主 m5C 修饰逃逸抗病毒的天然免疫作用机制	36
2.12 Nature 研究破解 HIV 潜入人类细胞核之谜	38
2.13 美国学者首次模拟显示 HIV 如何潜入细胞核	39
2.14 美国学者在开发 HIV 疫苗上取得突破性进展	41
2.15 美国学者揭示新冠病毒突变株 BA.2.86 生物学及免疫逃逸特性	42
2.16 美国学者发现长新冠患者的免疫失调	44
2.17 美国学者揭示适应性免疫细胞在新冠致病过程中的作用	46
2.18 美国学者发现肠道微生物可保护小鼠免受流感病毒感染	47
2.19 瑞士学者发现并非每个人都能从新冠感染中完全康复	49

2.20 荷兰学者揭示长新冠患者持续疲劳的原因	51
2.21 韩国学者发现感染新冠，脱发风险或增加 6.4 倍	55
2.22 法国学者表明尽早诊断并开始治疗是控制 HIV 缓解的关键.....	56
2.23 英国学者发现 14 岁前接种 HPV 疫苗的女性宫颈癌患病率为零	58
2.24 德国学者发现 SARS-CoV-2 主蛋白酶 Mpro 多个位点为潜在的药物靶点	59
2.25 德国学者发现循环 NK 细胞可在皮肤感染时驻留于组织并介导二次感染时的加速反应	61

1. 要闻速递

1.1 国家疾控局发布 12 月全国法定传染病疫情概况

2024 年 1 月 15 日，国家疾控局发布 12 月全国法定传染病疫情概况。

2023 年 12 月 1 日至 12 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 4523173 例，死亡 2938 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 284688 例，死亡 2932 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。同期，

丙类传染病共报告发病 4238485 例，死亡 6 人。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 99.7%。

资料来源：

https://www.ndcpa.gov.cn/jbkzzx/yqxxxw/common/content/content_1746750553592877056.html



1.2 国家疾控局通报浙江省发现一例 H3N2 与 H10N5 混合感染病例

2024 年 1 月 30 日，国家疾控局通报，浙江省发现一例 H3N2 与 H10N5 混合感染病例。患者，女，63 岁，安徽宣城人，既往有多种基础性疾病。2023 年 11 月 30 日出现咳嗽、咽痛、发热等症状；12 月 2 日因病情加重收入当地医疗机构救治；12 月 7 日，转至浙江省医疗机构住院治疗，后因病情严重于 12 月 16 日死亡。

国家疾控局已指导浙江、安徽两省按照相关预案方案开展防控，并组织专家进行风险评估。专家评估认为，病毒全基因分析显示，H10N5 病毒为禽源性，未具备有效的感染人

的能力，此次疫情为一次偶发的禽到人的跨种属传播。该病毒感染人的风险低，未发生人传人的情况。

资料来源：

https://www.ndcpa.gov.cn/jbkzzx/c100008/common/content/content_1752234546782195712.html



1.3 国家疾控局发布关于 6 款新冠病毒疫苗接种使用的通知

2024 年 1 月 26 日，根据国务院联防联控机制科研攻关组疫苗研发专班论证意见，经国家卫生健康委建议，国家药监局组织论证同意，国家疾控局发布关于 6 款新冠病毒疫苗接种使用的通知。即成都威斯克单价重组蛋白疫苗（WSK-V102D）、神州细胞四价（Beta+BA.1+BQ.1.1+XBB.1）重组蛋白疫苗、珠海丽珠二价重组蛋白疫苗（BV-01-QX）、军事医学科学院/康希诺吸入用重组单价疫苗（5 型腺病毒载体）、云南沃森/复旦大学/上海蓝鹊单价 mRNA 疫苗（RQ3033）、石药巨石生物二价 mRNA 疫苗（SYS6006.32）已获准紧急使用。

资料来源:

https://www.ndcpa.gov.cn/jbkzzx/c100014/common/content/content_1750716154325684224.html



1.4 国家疾控局印发《全面消除麻风危害可持续发展规划（2024—2030年）》

为进一步加强全国麻风防治工作，全力推进实现我国全面消除麻风危害的目标，切实保障人民群众身体健康，促进社会的文明进步，2024年1月28日，国家疾控局会同国家发展改革委、教育部、科技部、民政部、财政部、农业农村部、国家卫生健康委、广电总局、国家医保局、中国残联、中国红十字会总会等12部门联合印发《全面消除麻风危害可持续发展规划（2024—2030年）》。从防治现状、总体要求、防治措施、保障措施、规划评估这五个方面具体展开。

资料来源: <https://mp.weixin.qq.com/s/kFXPMWIFjWagxYjIwB4m8Q>

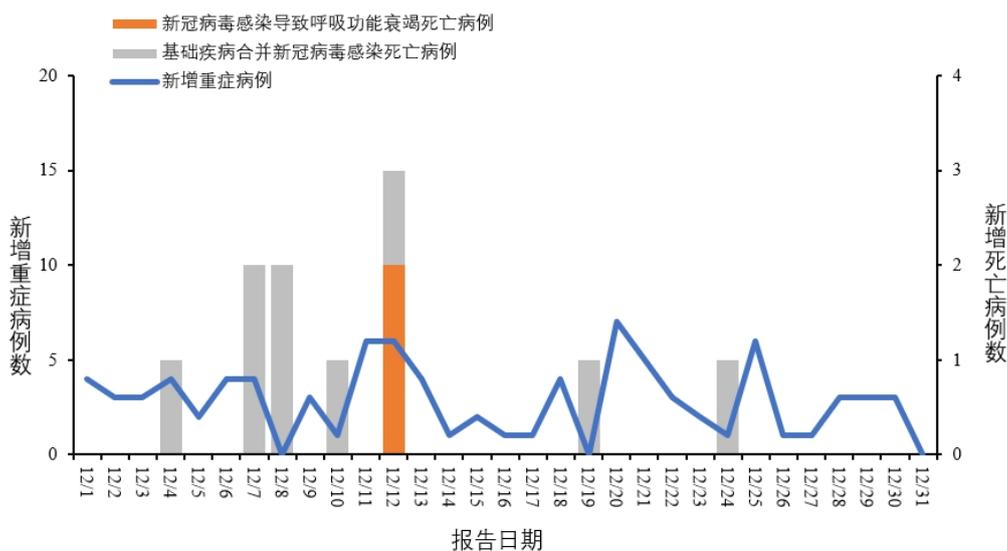


1.5 中疾控发布 12 月《全国新型冠状病毒感染疫情情况》

2024 年 1 月 10 日，中疾控发布 12 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

2023 年 12 月 1 日-12 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 88 例、死亡病例 11 例（其中新冠病毒感染导致呼吸功能衰竭死亡病例 2 例、基础疾病合并新冠病毒感染死亡病例 9 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

2023 年 12 月 1 日-12 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）诊疗量在 23.0 万-36.0 万之间波动。自 12 月 5 日的 34.8 万波动下降，12 月 16 日降至近期最低的 23.0 万后开始波动增加，12 月 28 日达

本月最高的 36.0 万后小幅下降，12 月 31 日降至 31.5 万。

三、哨点医院监测情况

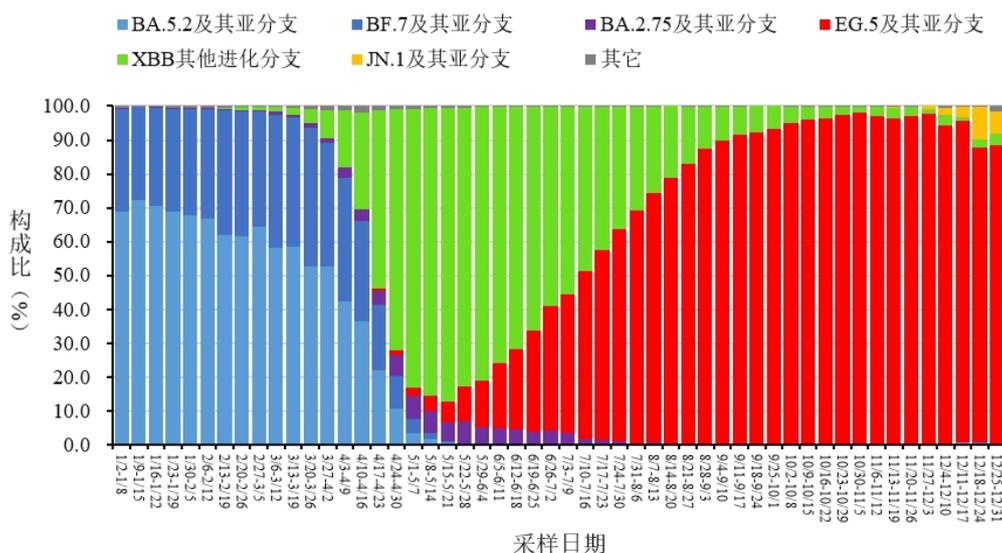
2023 年 12 月 1 日-12 月 31 日，全国哨点医院流感样病例占门（急）诊就诊人数比例从第 49 周（12 月 4 日-12 月 10 日）的 8.6% 下降至第 51 周（12 月 18-12 月 24 日）的 8.2%，第 52 周（12 月 25 日-12 月 31 日）小幅反弹至 9.1%。

流感样病例新冠病毒阳性率呈低水平波动，第 49 周-51 周连续 3 周为 1.0%，第 52 周为 0.8%。

四、本土病例病毒变异监测情况

2023 年 12 月 1 日-12 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 3779 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，涵盖 72 个进化分支，主要流行株为 XBB 系列变异株，占比前三位的分别为 XBB.1.9 及其亚分支、XBB.1.16 及其亚分支和 XBB.1.22 及其亚分支。

根据采样日期，XBB 及其亚分支的占比仍然持续高位，JN.1 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_13141/202401/t20240110_271902.html



1.6 国新办发布会介绍我国目前新冠、流感等呼吸道传染病疫情形势

2024年1月16日，国务院新闻办公室举行新闻发布会，介绍了目前新冠、流感等呼吸道传染病疫情形势。

2023年入冬以来，我国急性呼吸道传染病呈现多种病原共同流行、流行峰值交替的特征。目前，我国流感疫情处于高位波动，新冠疫情处于较低水平，流行毒株仍以 XBB 以及

亚分支为主。但是，JN.1 变异株逐步上升。预计春节假期前后，人群大规模流动，探亲访友、聚餐聚会活动增加等多种因素影响，新冠疫情可能出现一定程度的回升，全国多地可能继续呈现多种呼吸道传染病交替或共同流行的态势。

资料来源：https://mp.weixin.qq.com/s/NWisSSgUXqxrA1ALv_ml1g



1.7 国家卫健委：部分省份乙流占比超甲流，建议高风险人群接种疫苗

2024 年 1 月 14 日，国家卫生健康委召开新闻发布会，介绍冬季呼吸道疾病防治和健康提示有关情况。

我国南方省份自 10 月上旬、北方省份自 10 月下旬先后进入本次流感流行季。前期以 H3N2 亚型流感病毒为主要流行株，南方省份近 3 周乙型流感病毒占比持续上升至 36.8%，北方省份近 5 周乙型流感病毒占比持续上升至 57.7%，部分省份乙型流感病毒占比超过了甲型流感病毒。

同一个流感流行季，通常都会出现流感病毒的不同型别和亚型的共同流行，只是占比不同。得了甲型流感后产生的

免疫反应，对乙型流感不能提供有效的免疫保护。目前，流感疫苗中包含甲型 H1N1 亚型、H3N2 亚型和乙型流感的组分，建议高风险人群每年尽早接种流感疫苗。

资料来源：<https://mp.weixin.qq.com/s/fWcAXGZM3QBiLMo1Iczubg>



1.8 多地疾控发布提醒，春节期间谨防输入性疟疾

截至 2024 年 1 月 29 日，据人民日报健康客户端不完全统计发现，江苏徐州、山东烟台、广东惠州等多地疾控部门发文称鉴定出疟疾病例，其中，山东烟台疾控鉴定 1 例罕见疟疾病例，确定该病例为恶性疟和卵形疟混合感染；广东惠州鉴定了 1 例输入性疟疾病例，经镜检确定为恶性疟。

由于症状与流行性感冒相似，很多人容易将疟疾误认为感冒，所以没有引起重视从而未得到及时的药物治疗而使得病情恶化。如果不在 24 小时内予以治疗，恶性疟可能发展成重症疟疾，并且往往致命。春节临近，近期归国和假期出境游人员明显增多，同时也是输入性疟疾的高发时期，需提高警惕。

资料来源:

<https://baijiahao.baidu.com/s?id=1789478796047486688&wfr=spider&for=pc>



1.9 美国 CDC 发布婴儿呼吸道合胞病毒(RSV)预防策略

2024 年 1 月 18 日,美国 CDC 最新发布的指南详细介绍了婴儿呼吸道合胞病毒 (RSV) 的预防措施。该指南着重于两种主要的免疫产品: 母体 RSV 疫苗和婴儿 RSV 单克隆抗体, 为怀孕 32-36 周的孕妇和小于 8 个月的婴儿提供有效的预防策略。这份全面的指南旨在指导医疗专业人员和家长, 确保最脆弱的群体得到适当的保护, 减少严重 RSV 疾病的发生。

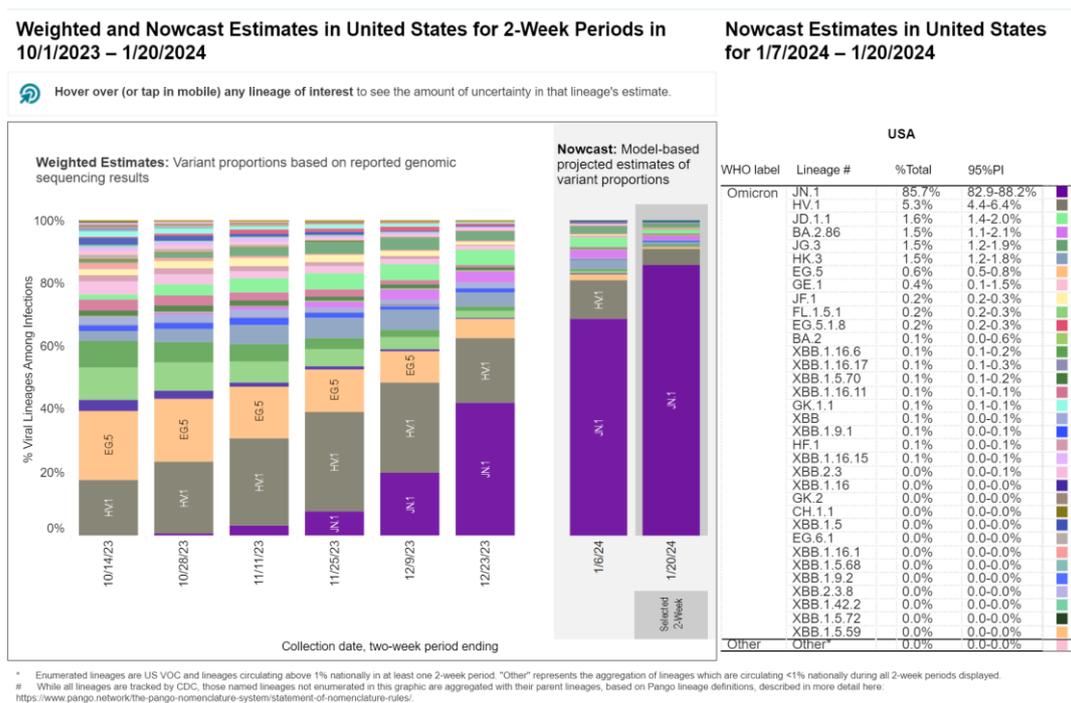
资料来源: <https://www.cdc.gov/rsv/clinical/index.html>



1.10 美国 CDC 更新 1 月份美国新冠检出毒株及比例，JN.1 成为主流毒株

2024 年 1 月 19 日，美国 CDC 更新了美国新冠病毒检出的主流毒株及其比例。数据显示，1 月 7 日至 1 月 20 日，JN.1 毒株以 85.7% 的绝对优势，成为美国最常检出的新冠毒株。

尽管还是在 Omicron 突变株的大家族内，但是新冠病毒的主流毒株已经发生极大的改变，由之前的几乎完全是 XBB 家族转移到 BA.2.86 家族。



资料来源：

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



1.11 美国 ACIP 发布 2024 年成人疫苗接种建议

2024 年 1 月 11 日，ACIP 发布 2024 年成人免疫计划，包括呼吸道合胞病毒疫苗（RSV）、流感疫苗、Mpox 疫苗、COVID-19 疫苗、脊髓灰质炎灭活疫苗（IPV）的更新版本和新型 MenACWY-MenB 疫苗。该计划旨在提高成人疫苗接种率。特别提到的是成人 RSV 疫苗，推荐 60 岁及以上个人接种 Abrysvo 或 Arexvy。此外，所有成年人应接种至少 1 剂 COVID-19 疫苗，高风险感染者应接种 2 剂 Mpox 疫苗，未完全接种 IPV 疫苗者应完成全部 3 剂接种。

资料来源：<https://www.cdc.gov/mmwr/volumes/73/wr/mm7301a3.htm>



1.12 WHO 声明 COVID-19 疫苗在欧洲至少挽救 140 万人的生命

2024 年 1 月 16 日，WHO 举办的线上记者会表示，根据一项由世卫组织欧洲区域办事处主持的研究，安全且有效的新冠疫苗至少在该区域拯救 140 万人的生命。对 34 个国家

的分析还发现，90%以上的生命挽救者是60岁以上的人。还有证据表明，仅第一剂加强针就挽救了约70万人的生命。他同时强调，在冬季有多种病原体传播的情况下，脆弱人群仍应当有针对性地加强疫苗接种。

资料来源：

<https://www.who.int/europe/news/item/16-01-2024-statement---covid-19-vaccines-saved-at-least-1.4-million-lives-in-the-european-region>



1.13 WHO 报告 2023 年欧洲麻疹病例激增至 42200 例

2024 年 1 月 24 日，WHO 发文宣称，2023 年欧洲麻疹病例激增至 42200 例，与 2022 年的 941 例相比，增加近 45 倍。欧洲地区 53 个国家中，有 41 个通报了麻疹病例，其中俄罗斯和哈萨克斯坦最多。Covid-19 大流行导致许多儿童错过疫苗接种，原因是供应链中断、资源被转移等。2020 年至 2022 年间，欧洲地区约有 180 万婴儿错过麻疹疫苗接种。

WHO 呼吁紧急开展疫苗接种工作以阻止传播。

资料来源：

<https://unric.org/en/who-alarming-rise-of-measles-cases-in-europe/>



1.14 WHO 表示支持赞比亚全力遏制霍乱疫情迅速蔓延

2024 年 1 月 20 日，WHO 发文报道，其与全球疫苗免疫联盟、疫苗联盟、联合国儿童基金会等机构合作，支持赞比亚政府有效开展口服霍乱疫苗接种运动，并加强正在进行的疫情控制措施。为帮助遏制疫情，已向赞比亚运送了 140 多万剂霍乱疫苗，世卫组织疫苗供应国际协调小组批准了另外 20 万剂疫苗，总数约为 170 万剂。

赞比亚政府于 2023 年 10 月宣布在卢萨卡省开始新的疫情。截至 2024 年 1 月 18 日，全国 10 个省份中的 9 个省份报告了 10887 例病例和 432 例死亡病例。该疾病的迅速传播和报告病例的增加表明，这次疫情可能是该国近期历史上最严重的疫情之一。

资料来源：

<https://www.afro.who.int/countries/zambia/news/zambia-races-curb-fast-spreading-cholera-outbreak>



1.15 WHO 警告比新冠致命 20 倍的“X 疾病”可能随时出现

在 2024 年瑞士达沃斯世界经济论坛上，一种被命名为“X”的未知病原体成为全球领导人集中讨论的焦点。2024 年 1 月 17 日，WHO 总干事谭德塞在世界经济论坛时就“X 疾病”发出警告：一种“未知”的病理现象可能导致“比新冠大流行还要高 20 倍的死亡率”。

“X 疾病”本身不是一种特定的疾病。根据 WHO 的定义，“X 疾病”代表了对一场严重的全球流行病可能是由一种未知的病原体引起的认识。世界经济论坛指出，“X”意味着“意外”。谭德塞呼吁，各国需要针对新疾病建立更好的预警系统，卫生服务能力也需要提高，以应对医疗需求意外激增的情况。

资料来源：

<https://www.weforum.org/events/world-economic-forum-annual-meeting-2024/sessions/preparing-for-a-disease-x/>



1.16 日本卫生部门批准全球首个自复制 mRNA 疫苗

2024 年 1 月 17 日，Nature Biotechnology 发文报道，日本卫生部门批准了由美国 Arcturus Therapeutics 和日本 CSL 联合开发的 ARCT-154 疫苗，这是世界上第一个获得完全批准的自复制 mRNA (sa-mRNA) 疫苗。

sa-mRNA 疫苗的核心创新在于其能够在体内细胞中复制 mRNA，编码病毒复制酶基因以及免疫原性基因。这种自我复制的活性使得 sa-mRNA 疫苗能够以比常规 mRNA 疫苗更低的浓度使用，从而可能更安全并更容易大规模生产。

资料来源：<https://doi.org/10.1038/s41587-023-02101-2>



1.17 巴西卫生部宣布将启动大规模登革热疫苗接种

2024 年 1 月 26 日，巴西卫生部发文宣布大规模登革热疫苗接种工作的第一剂疫苗分发标准。巴西卫生部宣布将在 521 个城市开启大规模登革热疫苗接种工作，城市选定标准包括常住居民超过 10 万人以及近来当地登革热疫情较严重等。其中，10 至 14 岁群体将优先接种，因该年龄段人群感

染登革热而住院的病例数量较多。

资料来源：

<https://www.gov.br/saude/pt-br/assuntos/noticias/2024/janeiro/entenda-os-criterios-para-a-distribuicao-das-primeiras-doses-da-vacina-contra-a-dengue>



1.18 牛津大学启动首次针对致命尼帕病毒的人体疫苗试验

2024年1月11日，牛津大学的大流行科学研究所宣布启动 ChAdOx1 NipahB 疫苗的首例人体试验，这标志着在与尼帕病毒的抗争中迈出了一大步。该临床试验由牛津疫苗集团领导，由流行病防范创新联盟（CEPI）资助，共有 51 名年龄在 18 至 55 岁之间的受试者参与。该项目将在未来 18 个月内运行，预计将在受尼帕影响的国家进行进一步的试验。

资料来源：

<https://www.ox.ac.uk/news/2024-01-11-first-human-vaccine-trial-deadly-nipah-virus-launched>



1.19 新加坡启动史上最大规模肺结核检测，超 3000 人受检

2024 年 1 月 5 日，新加坡卫生部发文宣布，为了防止肺结核感染群进一步扩散，当局将对惹兰红山居住和工作的 3000 人做肺结核检测。

国家结核病规划署于 2023 年 9 月进行的基因分析显示，新发现的 10 例病例的基因组成都与武吉美拉路第 2 座的病例相似。这表明可能已经从武吉美拉路第 2 座蔓延到附近。作为预防措施，卫生部提供扩大范围的现场结核病筛查，以识别未被发现的活动性结核病病例来保护该地区居民，从而尽可能防止进一步传播。

资料来源：

<https://www.moh.gov.sg/news-highlights/details/tuberculosis-screening-for-blocks-1-and-3-jalan-bukit-merah-and-abc-brickworks-market-and-food-centre>



1.20 乌拉圭和阿根廷相继发现西方马脑炎人类确诊病例

2024年1月30日，乌拉圭公共卫生部发文报道，该国圣何塞省发现首例西方马脑炎人类确诊病例。这是自2023年11月28日邻国阿根廷暴发该疫情以来，乌拉圭发现的首例人类确诊病例。CDC于1月12日发文称在阿根廷几个省份的农村地区，发现西方马脑炎人类确诊病例。截至1月28日，阿根廷卫生部已报告39人感染，5人死亡。

资料来源：

[1]<https://wwwnc.cdc.gov/travel/notices/level1/western-equine-encephalitis-virus-argentina>

[2]<https://www.gub.uy/ministerio-salud-publica/comunicacion/comunicados/encefalitis-equina>



2 文献速递

2.1 中国学者揭示新冠变异株 BA.2.86 的膜融合特征和对原核表达的融合抑制剂多肽的敏感性

2024年1月9日,复旦大学基础医学院医学分子病毒学教育部/卫健委/医科院重点实验室陆路/姜世勃/夏帅团队联合中国科学院生物物理研究所生物大分子国家重点实验室朱赞研究团队在 *Cell Discovery* 发表题为“Fusogenicity of SARS-CoV-2 BA.2.86 subvariant and its sensitivity to the prokaryotic recombinant EK1 peptide”的研究论文。

该团队通过对 BA.2.86 膜融合动力学的分析,揭示该病毒的膜融合特征。同时,将其在前期开发出来的通用冠状病毒融合抑制剂多肽 EK1 通过原核表达技术进行制备,所产生的多肽—reEK1 具有广谱、高效的抗病毒活性,还具有可大规模生产且成本较低的潜在优势,对当前新冠病毒或未来可能爆发的其他冠状病毒引发的大流行传染病防控提供了药物研发新思路。

研究者通过建立带有 GFP 荧光的膜融合系统,评估变异株 BA.2.86 的融合动力学特征,并发现其 S2 亚单位中 S939F 突变位点对膜融合能力具有较大贡献。结果显示,在人来源

肺部细胞 Calu-3 为代表的多种靶细胞中，BA.2.86 的融合效率比其前代变异株 BA.2 明显升高。因此，具有独特突变模式的 BA.2.86 已经开启新冠病毒全新的进化方向，未来其可能进化出具有更强膜融合能力和传播能力及免疫逃逸能力的子代变异株，但目前针对该类变异株的融合抑制剂尚未有相关报道。

该研究团队利用原核表达系统，研发出广谱抗冠状病毒多肽 reEK1 及其重组原核表达工艺，为大规模抗冠状病毒药物储备提供了新方案。EK1 是一种广谱、高效的多肽类冠状病毒融合抑制剂，目前正在 II/III 期临床试验中。由于多肽药物的化学合成成本较高，限制了其在大规模疫情防控时代的应用，而本研究提供了一种经原核表达系统大量生产多肽药物的新方案。原核表达的 reEK1 多肽与化学合成 EK1 多肽序列完全一致，纯度高（多肽纯度>99%），并且兼具产量大、成本低的潜在优势。

结果表明，reEK1 可以高效抑制 BA.2.86 的 S 蛋白介导的细胞-细胞融合过程（ $IC_{50}=331\text{ nM}$ ），并在假病毒感染系统上也显示出良好的抑制活性（ $IC_{50}=298\text{ nM}$ ）。同样，在其它新冠病毒变异株 S 蛋白介导的细胞-细胞融合模型上，其 IC_{50} 均在在 243 ~ 420 nM 范围内，因而进一步表明其具有很好的广谱性，可以应对目前和未来新冠变异株或其它新发

与再现的冠状病毒感染。

为进一步探索 reEK1 在体内的抗病毒效果，研究者对 hACE2 转基因小鼠模型进行鼻腔雾化给药，试验结果表明 reEK1 可有效地预防 SARS-CoV-2 活病毒对小鼠的感染，显著降低小鼠肺部的病毒载量，从而改善肺部病理损伤，展现出良好的抗病毒临床应用前景。

资料来源：<https://www.nature.com/articles/s41421-023-00631-2>



2.2 中国学者发布国产抗新冠病毒药物临床试验结果

2024 年 1 月 18 日，中日友好医院/国家呼吸医学中心曹彬团队联合先声药业唐任宏团队以及中国医学科学院/北京协和医学院/国家呼吸医学中心王辰团队在 NEJM 发表题为“Oral simnotrelvir for adult patients with Mild-to-Moderate Covid-19”的研究论文。他们开展了 3 期随机对照临床试验，结果表明，在出现症状 3 天内口服先诺特韦/利托那韦可缩短轻中度 Covid-19 成人患者至症状消退时间，即可早恢复约 1.5 天。该研究展现了如何破局缺乏新冠抗病毒药物临床试

验疗效评价标准难题的智慧。

这项临床试验于 2021 年 8 月 8 日在 clinicaltrials.gov 注册 (NCT05506176)，是首个安慰剂对照的我国自主创新抗新冠病毒药物的 3 期临床试验。在这项 2-3 期的双盲、随机、安慰剂对照试验中，发病 3 天内的轻至中度新冠患者按 1:1 的比例随机分配到每天两次口服先诺特韦/利托那韦 (750 mg/100 mg) 或安慰剂，疗程 5 天。主要疗效终点为至 11 项核心症状持续消退的时间，即症状恢复需持续 2 天没有反弹。

该试验在中国 35 个试验中心共纳入 1208 名患者，其中 603 名被分配到先诺特韦治疗组，605 名被分配到安慰剂治疗组。研究结果显示，在发病 72 小时内接受药物治疗的人群中，先诺特韦组的新冠症状持续消退时间明显短于安慰剂组。入组第 5 天时，先诺特韦组的病毒载量从基线降低的幅度大于安慰剂组。不仅如此，该研究在各次要终点和亚组人群分析结果均提示先诺特韦可以缩短新冠感染者的症状持续时间。

资料来源：<https://www.nejm.org/doi/full/10.1056/NEJMoa2301425>



2.3 中国学者揭示境外新冠疫苗接种对回国人群免疫状态的影响

2024年1月8日，广东省疾控中心孙九峰/何剑峰/李艳/李柏生团队在 *Human Vaccines & Immunotherapeutics* 发表题为“Enhanced immunity against SARS-CoV-2 in returning Chinese individuals”的研究论文。通过收集广州七个检疫站的境外归国中国人员的血液和咽拭子样本，进而确定该人群对新冠的免疫状态。

研究人员收集了 108 名境外归国人员的血清样本，参与者接种了基本剂次、同源或异源加强针。研究显示，约 90% 的参与者血清中检测到了针对 SARS-CoV-2 野生型病毒的中和抗体 (NAb)。然而，相比野生型病毒，这些参与者对 Omicron BA.5、BF.7、BQ.1 和 XBB.1 变异株的 NAb 滴度显著降低。

在 33 个样本中，通过 ELISPOT 检测了特定 IFN- γ 和 IL-2 分泌的 T 细胞数量。结果显示，在原始疫苗接种组、同源加强接种组和异源加强接种组中，分别有 75.0%、61.5% 和 33.3% 的样本中检测到特定 IFN- γ 分泌的 T 细胞。

此外，研究团队还发现吸烟、饮酒、COVID-19 感染史、SARS-CoV-2 疫苗接种情况以及最后一次接种疫苗与采样时

间间隔是 NAb 滴度的独立影响因素。

本研究对境外归国人群的免疫状态进行全面分析，揭示了全球 COVID-19 疫苗接种计划对于建立 SARS-CoV-2 免疫防御的效果。这些发现对于理解群体免疫的形成、评估疫苗的长期效果以及制定未来的公共卫生策略具有重要意义。

资料来源：<https://doi.org/10.1080/21645515.2023.2300208>



2.4 中国学者设计开发源自 IgG 单抗的二聚体和分泌型 IgA 可有效阻断 Omicron 变异株感染

2024 年 1 月 9 日，北京大学生命科学学院/昌平实验室谢晓亮院士团队联合卡罗林斯卡医学院 Qiang Pan-Hammarström 研究团队在 PNAS 发表题为“Conversion of monoclonal IgG to dimeric and secretory IgA restores neutralizing ability and prevents infection of Omicron lineages”的研究论文，设计并表征了重组单体、二聚体和分泌型 IgA1 抗体，这些抗体来源于四种靶向刺突蛋白的受体结合域的中和性 IgG 单克隆抗体。与它们的亲本 IgG 抗体相比，二聚体

和分泌型 IgA1 抗体对不同的 VOCs 变种表现出更高的中和活性，部分原因是亲和力增加。

由于在未感染的个体中，目前的疫苗策略无法有效诱导/增强针对 SARS-CoV-2 的粘膜 IgA 反应，研究团队选择四种 IgG 抗体转化为 IgA 形式。四种靶向 SARS-CoV-2 RBD 的中和 IgG 单克隆抗体 01A05、rmAb23、DXP-604 和 XG014 设计为单体 (mIgA1)、二聚体 (dIgA1, 通过 J 链共表达) 和分泌型 IgA1 抗体 (sIgA1, 通过 J 链和 SC 共表达)，以比较各种形式的 IgA1 的结合和中和特性，发现将单克隆 IgG 转化为 IgA1 抗体，特别是 IgA1 的二聚体和分泌形式，显著提高了抗体对各种 VOCs 的中和效力。此外，通过表面等离子体共振等手段表征抗体结合特性发现，二聚体 IgA1 (DXP-604 dIgA1 效果最佳) 的中和效力增加与亲和力增加有关。

最后，研究团队对 DXP-604 dIgA1 进行鼻内给药的体内实验。生物分布实验结果表明，鼻内给药的 DXP-604 dIgA1 主要靶向呼吸道，在肺部持续至少 48 小时。在 hACE2 小鼠模型中，预防性和治疗性鼻内给药 DXP-604 dIgA1 对呼吸道 Omicron 及各种变异株感染具有高度保护作用。

综上，研究人员将 IgG 转化为二聚体和分泌形式的 IgA 可恢复对 Omicron 变体的中和能力。当鼻内给药时，二聚体 IgA 抗体 DXP-604 在表达人 CE2 的转基因小鼠中提供了针

对 Omicron BA.5 的预防和治疗保护。因此，鼻喷雾剂递送二聚体或分泌型 IgA 抗体具有有效阻断病毒感染和增强对 SARS-CoV-2 的粘膜免疫的潜力。

资料来源：<https://doi.org/10.1073/pnas.2315354120>



2.5 中国学者在不同 SARS-CoV-2 变体的 RBD 域内鉴定高度保守的中和表位

2024 年 1 月 29 日，广州医科大学附属第一医院广州呼吸疾病国家重点实验室/呼吸疾病国家临床研究中心赵金存团队、南方科技大学冷冻电镜中心刘铮团队、山东博安生物科技有限公司抗体研发中心窦昌林团队与国家食品药品监督管理总局生物制品检定所王兰团队在 *Nature Communications* 在线发表题为“Identification of a highly conserved neutralizing epitope within the RBD region of diverse SARS-CoV-2 variants”的临床研究论文。他们鉴定了一种由广谱中和抗体 BA7535 靶向的高度保守的中和表位，该表位不仅对以前的变体（如 Alpha、Beta、Gamma、Delta 和 Omicron

BA.1-BA.5) 表现出很高的中和效力, 而且对最近出现的 Omicron 亚变体(包括 BF.7、CH.1.1、XBB.1、XBB.1.5、XBB.1.9.1、EG.5) 表现出很高的中和效力。

研究团队使用冷冻电镜对含有 BA7535-Fab 的 Omicron Spike 三聚体进行结构分析表明, BA7535 可识别高度保守的隐性受体结合域 (RBD) 表位, 从而避开了 RBD 中的大部分突变热点。此外, 基于 BA7535-Fab/RBD 复合物的相互作用的结构模拟剖析了 BA7535 对最新变体的广泛中和作用。单独使用 BA7535 或与 BA7208 联合治疗和预防性治疗可保护雌性小鼠免受循环的 Omicron BA.5 和 XBB.1 变体感染, 这表明高度保守的中和表位是开发高效治疗性抗体和疫苗的潜在靶点。

资料来源: <https://www.nature.com/articles/s41467-024-45050-3>



2.6 国家传染病医学中心 (上海) 团队揭示结核分枝杆菌中 PAS 耐药的新机制

2024 年 1 月 5 日, 国家传染病医学中心 (上海) / 复旦大学附属华山医院感染科张文宏教授团队在 mBio 发表题为

“Mutations in the promoter region of methionine transporter gene *metM* (Rv3253c) confer para-aminosalicylic acid (PAS) resistance in *Mycobacterium tuberculosis*”的研究论文，该研究发现甲硫氨酸转运基因 *metM* (Rv3253c) 启动子区域突变导致结核分枝杆菌 (MTB) 对氨基水杨酸 (PAS) 产生耐药性。

该研究在 7H11 固体培养基中分离出 90 株耐 PAS 的结核分枝杆菌 H37Ra 突变体，对 MTB 进行全基因组测序、基因过表达、转录水平比较和氨基酸水平测定，并利用 β -半乳糖苷酶检测结核分枝杆菌启动子活性，以阐明 PAS 耐药的机制。研究团队发现 90 个 PAS 耐药突变体中有 47 个在 *metM* (Rv3253c) 和 Rv3254 的基因间区有 9 个不同的突变。 β -半乳糖苷酶测定证实突变只增加了 *metM* 的启动子活性，而 Rv3254 没有。

在 MTB 中，通过 *MetM* 的启动子或外源表达 *MetM* 或其结核分枝杆菌同源物以蛋氨酸依赖的方式过表达诱导 PAS 抗性。因此，当使用缺乏蛋氨酸的标准 7H10 或 7H9 培养基时，*metM* 启动子突变体的药敏结果可能会产生误导。在代谢水平上，PAS 处理导致突变体细胞内蛋氨酸水平高于野生型，从而拮抗 PAS 并赋予抗性。此外，在临床结核分枝杆菌菌株中鉴定出 12 种不同的 *metM* 启动子突变。总之，该研究发现了 MTB 中 PAS 耐药的新机制。*metM* (Rv3253c) 启动

子的突变上调 *metM* 转录并提高细胞内蛋氨酸，从而拮抗 PAS。该结果揭示了 MTB 中 PAS 耐药性的机制，并突出了当前 PAS 敏感性培养基的问题。

资料来源：<https://doi.org/10.1128/mbio.02073-23>



2.7 中国学者揭示乙型肝炎病毒通过调控宿主 m5C 修饰逃逸宿主抗病毒天然免疫的作用机制

2024 年 1 月 12 日，武汉大学病毒学国家重点实验室朱帆团队联合中国科学院武汉病毒研究所关武祥团队在 *Cell Death & Disease* 在线发表题为“Epigenetic addition of m5C to HBV transcripts promotes viral replication and evasion of innate antiviral responses”的研究论文。该研究揭示了乙型肝炎病毒（HBV）利用 m5C 修饰，既抑制宿主的天然免疫反应，又促进自身复制的新机制。

在这项研究中，研究团队运用二代测序和纳米孔测序技术，识别控制 HBV 生命周期的关键 m5C 修饰位点，发现这些修饰位点不仅促进病毒复制和抗原分泌，还有助于病毒逃

避宿主免疫系统的监控。

研究发现，m5C 结合蛋白 ALYREF 能够识别并结合病毒转录本上的特定位点 nt 1291，从而促进病毒 mRNA 的核输出和蛋白翻译，并帮助病毒逃避宿主 RIG-I 蛋白的识别从而抑制干扰素及其刺激基因的产生。此外，研究还发现 HBV 通过调节 m5C 甲基转移酶 NSUN2 的表达，进一步影响宿主 RNA 的 m5C 修饰水平，其中包括抗病毒免疫通路相关基因的修饰，最终抑制 I 型干扰素的产生。研究特别指出 HBV 病毒蛋白 HBx 通过抑制 EGR1 的表达，进而影响 NSUN2 的 RNA 转录，从而导致宿主 RNA 整体 m5C 修饰水平的下降。

这一发现对于理解 HBV 如何通过干扰素抑制机制维持其慢性感染提供了新的视角，并为开发新的基于 IFN- α 的治疗方法提供了重要的科学依据，也为未来的抗病毒治疗策略提供新的思路。

资料来源：<https://www.nature.com/articles/s41419-023-06412-9>



2.8 中国学者设计了一种双价融合的“二合一”猴痘病毒重组蛋白疫苗

2024年1月5日，北京大学未来技术学王寒团队联合中国科学院微生物研究所高福/王奇慧团队以及中国疾病预防控制中心病毒病研究所谭文杰团队在 *Nature Immunology* 在线发表题为“Rational design of a ‘two-in-one’ immunogen DAM drives potent immune response against monkeypox virus”的研究论文，报告了一种新型“二合一”免疫原的合理设计，该设计能够引发强效的免疫反应，并在小鼠中提供对猴痘病毒的保护。

该研究利用结构引导的多抗原融合策略，设计了一种基于单链二聚体 MPXV 胞外包膜病毒抗原 A35 与细胞内成熟病毒抗原 M1 双价融合的“二合一”猴痘病毒重组蛋白疫苗，称为 DAM。DAM 保留了两个组分的天然抗原表位构型，并展现出比共同免疫策略更强的 A35 特异性和 M1 特异性抗体反应，以及对痘苗病毒 (VACV) 的体内保护效力。DAM 诱导的 MPXV 特异性中和抗体比活疫苗诱导的高出 28 倍。铝佐剂的 DAM 疫苗在安全性方面保护了小鼠免受致命的 VACV 挑战，并且试点规模的生产证实了 DAM 的高产量和纯度。因此，这项研究提供了创新的见解和一种免疫原候选物，可用于开发针对 MPXV 和其他正痘病毒的替代疫苗。

资料来源：<https://www.nature.com/articles/s41590-023-01715-7>



2.9 中国学者利用糖蛋白筛选文库鉴定出甲病毒新受体

2024年1月20日，中山大学药学院毛洋团队与南京农业大学前沿交叉研究院翟晓凤团队在 *Nature Communications* 在线发表题为“LDLR is used as a cell entry receptor by multiple alphaviruses”的研究论文。该论文首次筛选鉴定低密度脂蛋白受体（low density lipoprotein receptor, LDLR）是多种甲病毒的新受体，为开展疫苗和药物研发提供理论基础、新靶点和新思路。

该研究利用过表达膜蛋白文库筛选技术，成功筛选发现 LDLR 糖蛋白可显著促进 GETV 的感染。通过包装表达不同甲病毒囊膜蛋白的假型病毒，发现与 GETV 亲缘关系较近的其他甲病毒——塞姆利基森林病毒（Semliki Forest virus, SFV）、贝巴鲁病毒（Bebaru Virus, BEBV）和罗斯河病毒（Ross River virus, RRV）等都可以利用 LDLR 糖蛋白入侵宿主细胞。通过荧光定量、激光共聚焦和免疫共沉淀等进一

步实验，发现病毒可与 LDLR 糖蛋白的 LBD 结构域相互作用，从而介导病毒的感染。

鉴于 GETV 利用 LDLR 糖蛋白入侵细胞，该研究还测试了阻止病毒和受体蛋白的结合这一步骤是否可以减少感染。LBD 蛋白竞争结合实验和抗体封闭实验结果表明，干扰这一过程可显著抑制病毒入侵。同时，注射 LBD 蛋白在体内也可显著降低 GETV 的致死率。这表明，在尚无可用的药物和疫苗的情况下，疫情暴发时，LDLR 糖蛋白可作为备用的应急药物进行疾病治疗，进一步防止病毒传播和扩散。此外，通过结构模拟，该研究还筛选验证了 LDLR 蛋白上发挥功能的氨基酸位点，其中 165、168、175、210、216、219 和 226 位点的突变显著降低了 LDLR 糖蛋白介导的病毒入侵。未来针对这些位点开发新型抗病毒药物对防控 GETV 及其他甲病毒的传播具有重要意义。

资料来源：<https://www.nature.com/articles/s41467-024-44872-5>



2.10 中国学者发现 Cathelicidin 衍生肽具有良好的抗 EV71 活性

2024 年 1 月 25 日，西安交通大学感染与免疫研究所王洪亮/寻萌团队在 *PLOS Pathogens* 发表题为“Cathelicidin peptide analogues inhibit EV71 infection through blocking viral entry and uncoating”的研究。该研究发现 Cathelicidin 衍生肽具有良好的抗 EV71 活性，并揭示了衍生肽抗病毒的具体机制，为 EV71 防治药物的研发奠定了理论基础。

抗菌肽（AMP）是生物体天然免疫防御系统的一个重要组成部分，具有抗菌、抗病毒、抗寄生虫、抑杀肿瘤细胞和免疫调节等生物学活性。Cathelicidin 是人体内产生的非常重要的一类 AMP，其成熟形式为蛋白 N 端的 37 个氨基酸（LL-37）。研究团队发现 LL-37 的衍生肽 LL-18、FF-18 具有明显优于 LL-37 的特异的抗 EV71 活性，而且 LL-18、FF-18 主要影响病毒早期生命周期的吸附、内化阶段。

机理研究表明，LL-18 可以直接与病毒颗粒结合，这一方面占据了病毒与宿主受体 SCARB2 的结合区域，从而阻断了病毒感染宿主细胞；另一方面也提高了病毒颗粒的稳定性，抑制了病毒的脱衣壳，使病毒感染细胞失败。此外，衍生肽在体内实验中也表现出具有抗病毒效应。

耐药性的发生也是抗病毒药物研发的难点，研究人员发现衍生肽处理病毒 30 代未能诱发病毒耐药性，表明使用多肽进行治疗具有潜在的优势，为开发新型抗病毒药物奠定基础。

资料来源：<https://doi.org/10.1371/journal.ppat.1011967>



2.11 中国学者发现 HBV 通过调控宿主 m5C 修饰逃逸抗病毒的天然免疫作用机制

2024 年 1 月 12 日，武汉大学病毒学国家重点实验室朱帆研究组联和中国科学院武汉病毒研究所关武祥研究组在 *Cell Death & Disease* 在线发表题为“Epigenetic addition of m5C to HBV transcripts promotes viral replication and evasion of innate antiviral responses”的研究论文。该研究揭示了乙型肝炎病毒 (HBV) 利用 m5C 修饰，既抑制宿主的天然免疫反应，又促进自身复制的新机制。

在这项研究中，研究团队运用二代测序和纳米孔测序技术，识别了控制 HBV 生命周期的关键 m5C 修饰位点，发现这些修饰位点不仅促进病毒复制和抗原分泌，还有助于病毒

逃避宿主免疫系统的监控。

研究团队运用 Nanopore 直接 RNA 测序 (DRS-seq) 和亚硫酸氢盐二代测序 (BS-seq)，识别了控制 HBV 生命周期的关键 m5C 修饰位点，发现这些修饰位点不仅促进病毒复制和抗原分泌，还有助于病毒逃避宿主免疫系统的监控。HBV 转录本中存在功能性的 m5C 位点，其中 nt 1291 的 m5C 修饰对 Aly/REF 输出因子 (ALYREF) 的识别和病毒蛋白 HBx 的翻译以及抑制 RIG-I 与干扰素- β (IFN- β) 的结合具有重要作用。

NSUN2 是催化 HBV 转录本 m5C 修饰的酶，其表达受到 HBx 的抑制，从而降低了 m5C 修饰的水平。NSUN2 的表达与宿主细胞中 I 型 IFN mRNA 的 m5C 修饰相关，正向调节 IFN 的表达。HBV 利用 NSUN2 和 m5C 修饰调控自身转录本的同时，降低了宿主细胞中 IFN mRNA 的 m5C 修饰水平，从而抑制 IFN 的表达。这些发现为了解 HBV 介导的 IFN 抑制机制提供了新的分子机制，并可能为开发新的 IFN- α 基础治疗提供指导。

资料来源：<https://www.nature.com/articles/s41419-023-06412-9>



2.12 Nature 研究破解 HIV 潜入人类细胞核之谜

2024 年 1 月 24 日，马克斯-普朗克研究所 Dirk Görlich 研究团队联合麻省理工学院生物系 Thomas U. Schwartz 团队在 Nature 发表题为“HIV-1 capsids enter the FG phase of nuclear pores like a transport receptor”的研究论文。该研究发现，HIV 病毒衣壳已经进化成一种核转运蛋白，它可以直接突破保护细胞核免受病毒入侵的重要屏障，不依赖核转运蛋白而穿过核孔进入细胞核。由于 HIV 病毒基因组被衣壳完全封装，这也使得 HIV 基因组逃过人类细胞的细胞质中的抗病毒传感器的识别，绕过细胞的病毒防御系统，将自己的遗传物质“偷运”进细胞核，并进一步整合到染色体中。

在这项研究中，研究团队发现，HIV 衣壳已经进化成一个具有核输入蛋白样表面的转运蛋白，这样就可以滑过核孔的 FG 相。因此，HIV 衣壳可以在没有转运蛋白帮助的情况下通过核孔进入细胞核，绕过防止病毒入侵细胞核的保护机制。

该研究团队还在实验室中成功复制了 FG 相。在显微镜下，FG 相呈现为微米大小的球体，能够完全阻止正常蛋白质进入，但能够吸附 HIV 衣壳及其封闭的基因组，从而衣壳被转运到核孔通道。即使移除细胞所有转运蛋白，这一情况仍

能发生，这进一步表明了 HIV 衣壳自身就是一类核转运蛋白。

在某种程度上，HIV 衣壳与之前研究过的通过核孔的核转运蛋白有根本不同：HIV 衣壳完全封装了其转运的货物（HIV 基因组），这也使得 HIV 基因组没有被人类细胞的细胞质中的抗病毒传感器所识别，从而绕过细胞的病毒防御系统，将自己的遗传物质“偷运”进细胞核。

研究团队表示，目前还有许多问题有待进一步解决，例如 HIV 衣壳在哪里以及如何分解并释放其中的基因组。这项研究观察到 HIV 衣壳是一种类似于核输入蛋白的转运蛋白，这或许有助于开发更好的艾滋病治疗方法。

资料来源：<https://www.nature.com/articles/s41586-023-06966-w>



2.13 美国学者首次模拟显示 HIV 如何潜入细胞核

2024 年 1 月 19 日，芝加哥大学 Gregory A. Voth 团队在 PNAS 发表题为“HIV-1 capsid shape, orientation, and entropic elasticity regulate translocation into the nuclear pore complex”的研究论文。他们首次揭示了艾滋病病毒是如何在入侵细胞时蠕动进入细胞核的。

核孔复合体是介导细胞质和细胞核之间货物运输的大门。研究团队利用粗粒度模拟和结构分析研究了调节完整 HIV-1 进入细胞核的因素。中央通道动态扩张以允许帽状体通过，这证明了运输大型货物所需的通道的多形性。

中央通道的限制和未凝结的内部基因组材料所引起的应力在整个衣壳表面产生了相关的晶格紊乱条纹图案，这是衡量衣壳“弹性”的一个指标。研究表明，调节衣壳晶格的弹性可以成为开发抗病毒药物的有效策略，从而阻止病毒核输入并损害感染。根据模型，呈圆锥形的艾滋病病毒帽状体将其较小的一端指向细胞核的孔隙，然后将自己伸进去。

研究人员表明，这一发现是通过模拟数千种蛋白质的相互作用得出的，它将为更好地了解艾滋病病毒指明方向，并为治疗药物提出新的靶点。该研究团队专门从事模拟研究，以揭示病毒攻击细胞时发生的复杂生物过程。核孔复合体是一个令人难以置信的机器，它严格控制者物质进出细胞核。然而，HIV 的外壳却进化出了如何潜入的办法。这项研究还对核孔本身进行了最广泛的模拟，因为核孔在许多生物过程中都非常重要。

总之，该研究对停靠在 NPC 上的完整病毒衣壳的分析表明，衣壳晶格是柔韧的，但在通过 NPC 中心通道的过程中，其结构完整性也被削弱了。该研究发现也阐明了调控病

毒衣壳从细胞质端成功通过 NPC 核端的几个关键因素。

资料来源：<https://doi.org/10.1073/pnas.2313737121>



2.14 美国学者在开发 HIV 疫苗上取得突破性进展

2024 年 1 月 4 日，杜克大学医学院 Kevin O. Saunders/Priyamvada Acharya/Barton F. Haynes 团队在 Cell 发表题为“Vaccine induction of CD4-mimicking HIV-1 broadly neutralizing antibody precursors in macaques”的研究论文，为 HIV-1 疫苗研发带来了新的曙光。

研究人员在这项突破性研究中选择猴子作为实验对象，他们设计出一种新型更有效的疫苗配方，并将其注射到猴子体内，这次他们的目标就是确定在动物体内所产生的中和性抗体在结构和遗传上是否类似于人体所需的抗体。实验结果表明，能够成功诱导产生 CD4-mimicking HIV-1 广谱中和性抗体前体，为人类 HIV 疫苗研发迈出了关键一步。该研究证实了在结构和遗传水平上，这些抗体与天然的保护性 HIV 疫苗基础的人类抗体相似。这意味着科学家们的研究方向正确，

为 HIV 疫苗的开发奠定了坚实基础。

资料来源：<https://doi.org/10.1016/j.cell.2023.12.002>



2.15 美国学者揭示新冠病毒突变株 BA.2.86 生物学及免疫逃逸特性

2024 年 1 月 8 日，美国俄亥俄州立大学刘善虑团队在 Cell 发表题为“Immune Evasion, Infectivity, and Fusogenicity of SARS-CoV-2 BA.2.86 and FLip Variants”的研究论文，揭示了 BA.2.86 的生物学特性和免疫逃逸特性。

该研究团队首先发现 BA.2.86 在感染性方面与之前的 Omicron 流行株明显不同。在 293T-ACE2 细胞里，BA.2.86 病毒滴度比所有 Omicron 变体（包括 XBB.1.5 和 EG.5.1）低 1.8~2.1 倍，而在人的肺衍生的上皮 CaLu-3 细胞里，BA.2.86 的病毒滴度比所有的 Omicron 都高，比 XBB.1.5、EG.5.1 和 FLip 增加了 1.9~2.8 倍，但还是大大低于 D614G。该结果表示与其他 Omicron 相比，BA.2.86 有可能增加感染人肺上皮细胞毒力。

在免疫逃逸方面，研究人员首先检测了 14 名接种过至少两剂单价 mRNA 疫苗和一剂双价 mRNA 加强针的健康医护工作者的血清对于 D614G 和包括 BA.2.86 在内的 Omicron 亚型的中和效果。研究人员发现，尽管 BA.2.86 的中和抗体效价低于 D614G 约 12.8 倍和低于 BA.2 约 11.7 倍，但比近期流行的 XBB 系列变异株 XBB.1.5、EG.5.1 和 FLip 高出 1.7~5.5 倍。该结果显示，相比 XBB 突变株，BA.2.86 对于接种二价疫苗健康医护工作者的血清更敏感，而 FLip 在这一队列的血清抗性最强。他们还检测了 15 名接种过三剂单价 mRNA 疫苗的健康医护工作者的血清对于这些病毒的中和能力，显示 BA.2.86、FLip 和其它 XBB.1.5 变异株几乎完全逃逸中和抗体。

综上所述，该研究发现新近出现的 Omicron 变异株 BA.2.86 和 FLip 在生物学和免疫逃避上有很大的区别。与 FLip 和其他 XBB 突变体相比，BA.2.86 的免疫逃避程度较低，这与抗原距离结果一致，即 BA.2.86 在抗原性上与早期 Omicron 变体 BA.1、BA.2 和 BA.4/5 更为相似，而与 FLip 明显不同。此外，BA.2.86 在人肺上皮传代细胞系的感染性和膜融合性比目前已知的 Omicron 都高。但是，这是否预示着新毒株在嗜肺性和毒力上增强，还有待于进一步研究。

资料来源：<https://doi.org/10.1016/j.cell.2023.12.026>



2.16 美国学者发现长新冠患者的免疫失调

2024年1月11日，美国加州大学旧金山分校泌尿学系/格拉德斯通研究所 Nadia R. Roan 团队联合加州大学旧金山分校实验医学部 Timothy J. Henrich 团队在 *Nature Immunology* 发表题为“Long COVID manifests with T cell dysregulation, inflammation and an uncoordinated adaptive immune response to SARS-CoV-2”的研究论文。他们利用飞行时间流式细胞术(CyTOF)、血浆蛋白质组学、核糖核酸(RNA)测序和单细胞 RNA 测序(scRNAseq)等高级技术，分析了患有和不患有长新冠肺炎的患者的血液样本，旨在识别与长新冠肺炎相关的免疫特征，解开这一疾病的病理之谜。

研究团队对冷冻保存的血液样本进行一次基线分析，随后通过刺激 SARS-CoV-2 刺突蛋白，再次进行分析。通过检测细胞因子染色，他们识别出抗 SARS-CoV-2 T 细胞，并对这些 T 胞进行多方面的表达分析，包括干扰素 γ 、白细胞介素、肿瘤坏死因子(TNF)等溶细胞标志物。研究结果显示，

与完全康复的 COVID-19 患者相比，长期 COVID 患者呈现出免疫失调和全身炎症的迹象。T 细胞的分布表现出整体差异，暗示持续的免疫反应。值得注意的是，长期感染新冠病毒的患者中，抗 SARS-CoV-2 CD8⁺或细胞毒性 T 细胞的频率明显较低，而 B 细胞和 T 细胞对 SARS-CoV-2 的反应存在不协调性。此外，研究发现了性别特异性差异，即女性患者中，幼稚辅助细胞和细胞毒性 T 细胞的频率较低，而终末分化效应记忆辅助细胞和表达炎症组织细胞溶解标志的细胞毒性 T 细胞水平较高。

这项研究通过组学方法全面揭示了长新冠患者的免疫变化和表型改变，为解释这一现象提供了新的线索。免疫系统中 B 细胞和 T 细胞之间的沟通或失误可能导致长新冠病毒的持续症状，包括炎症、免疫失调等。这一深刻的发现为更好地理解长新冠肺炎奠定基础，同时也为未来的研究和治疗提供有力指导。

资料来源：<https://www.nature.com/articles/s41590-023-01724-6>



2.17 美国学者揭示适应性免疫细胞在新冠致病过程中的作用

2024年1月3日，美国康奈尔大学 Avery August/Hector C. Aguilar 团队在 *Science Advances* 发表题为“Adaptive immune cells are necessary for SARS-CoV-2-induced pathology”的研究论文，使用适应小鼠的 SARS-CoV-2 MA10 病毒株，探讨适应性免疫细胞在疾病过程中的作用。

该研究团队发现缺乏 B 和 T 淋巴细胞的 *rag*^{-/-} 小鼠感染 SARS-CoV-2 MA10 后未出现严重疾病，这表明适应性免疫细胞在 SARS-CoV-2 感染的病理过程中起着重要作用。*rag*^{-/-} 小鼠在感染后第 3 天肺部中性粒细胞数量显著少于 WT 小鼠，表明 *rag*^{-/-} 小鼠的免疫反应较弱。*rag*^{-/-} 小鼠与 WT 小鼠在感染期间炎症细胞因子的表达也有所不同。例如，*rag*^{-/-} 小鼠在感染后 3 天时 IL-6 水平约为 WT 小鼠的 1/10。此外，TNF- α 和 IFN- γ 水平在 *rag*^{-/-} 小鼠中也较低。这些结果表明，适应性免疫细胞在 SARS-CoV-2 感染中可能导致更强烈的炎症反应。

辅助性 T 细胞 1 (TH1) 和细胞毒性 CD8⁺ T 细胞是参与病毒感染应答的重要 $\alpha\beta$ T 细胞亚群，它们表达高水平的抗病毒效应物，如 IFN- γ 、穿孔素和颗粒酶。缺乏 $\alpha\beta$ T 细胞的

$tcra^{-/-}$ 小鼠表现出较轻的疾病症状，并且能更快地恢复体重。此外，这些小鼠在感染后 4 天和 14 天的病毒 RNA 水平与 WT 小鼠相似，表明 $\alpha\beta$ T 细胞在病毒清除中的作用可能有限。

这项研究揭示了适应性免疫细胞在 SARS-CoV-2 感染中的双重作用：一是对清除病毒至关重要，二是可能导致增加的炎症和病理。为理解 COVID-19 病理学中免疫细胞的作用提供了新的见解，并可能对未来研究其他冠状病毒引起的传染病有重要意义。

资料来源：<https://doi.org/10.1126/sciadv.adg5461>



2.18 美国学者发现肠道微生物可保护小鼠免受流感病毒感染

2024 年 1 月 30 日，美国佐治亚州立大学 Richard K. Plempe/Andrew T. Gewirtz 团队在 *Cell Host & Microbe* 发表题为“Intestinal microbiota programming of alveolar macrophages influences severity of respiratory viral infection”的文章，他们研究了肠道微生物组成对呼吸道病毒感染的影响，并确定了分节丝状菌（SFB）能够保护小鼠免受 A 型流感病毒感染。

研究发现，这种保护不依赖于干扰素和适应性免疫，但需要驻留在肺泡的巨噬细胞（AMs）。

首先，研究人员比较了无特定病原体（SPF）小鼠和菌群排除（EF）小鼠在鼻内注射甲型 H1N1 流感病毒（CA09）后病毒感染的情况。结果表明，在 EF 小鼠中特异性排除的一种或多种微生物可能对 IAV 具有保护作用。

接下来，他们利用非靶向性方法来研究 SFB 肠道定植如何保护小鼠免受 IAV 感染。他们对未处理或给予 SFB、CA09 或两者组合的小鼠的全肺进行转录组分析，结果表明，肠道中 SFB 的存在大大减轻了 IAV 对肺组织的影响。

随后，他们使用流式细胞术检测 SFB 和 IAV 对肺免疫细胞群的影响。与其他研究一致的是，鼻内给药 CA09 本身就引起了 CD103⁺树突状细胞（cDC1）和 AMs 的明显减少，以及包括中性粒细胞、单核细胞和自然杀伤细胞在内的炎症细胞的大量增加。SFB 本身对肺白细胞水平的影响不大，略微增加 AMs 的丰度，但完全阻止了 CA09 引起的变化。同时，他们进一步的研究还发现 SFB 诱导的 AMs 重编程能够保护小鼠免受 IAV 感染。

综上所述，本研究发现肠道中发现的微生物群组成会影响小鼠对呼吸道病毒感染的易感性以及感染的严重程度。具体来说，肠道内的分节丝状菌（SFB）能够显著减弱 IAV 诱

导的 AM 促炎基因表达,同时增加 AMs 的更新和吞噬作用,从而持续保护肺上皮细胞。

资料来源: <https://doi.org/10.1016/j.chom.2024.01.002>



2.19 瑞士学者发现并非每个人都能从新冠感染中完全康复

2024 年 1 月 19 日,瑞士苏黎世大学医院免疫学系 Onur Boyman 团队在 *Science* 发表题为“Persistent complement dysregulation with signs of thromboinflammation in active Long Covid”的论文。这项研究跟踪了 COVID-19 患者和健康对照组在首次感染 SARS-CoV-2 后一年的状态,以确定与长期 COVID 相关的生物标志物。研究者使用基于适配体的蛋白质组学分析了 268 个纵向血清样本中的 6500 多种蛋白质。

研究队列包括 113 名 COVID-19 患者,其中 37 名符合世卫组织标准的重症急性 COVID-19。在 6 个月的随访中,40 名患者出现了长期 COVID 症状。另有 39 名健康成年人作为对照。蛋白质组学分析显示,在长期 COVID 患者中,补体系统的活化失调。补体系统是天然免疫的一部分,帮助

定位病原体和受损细胞。长期 COVID 患者在急性期表现出补体活化增强,这种活化在 6 个月的随访中持续存在。然而,在 6 个月随访之前康复的患者,补体水平恢复正常。

在补体活化期间,终末补体复合物 (terminal complement complex, TCC) 在细胞表面形成。长期 COVID 患者表现出 TCC 形成失衡,可见可溶性 C5bC6 复合物增加,但含有 C7 的 TCC 复合物减少,这些复合物能够整合到细胞膜中。这种失衡表明在长期 COVID 中 TCC 复合物更容易有害地插入到细胞膜中。因此,长期 COVID 患者显示出组织损伤标志物如 Willebrand 因子的升高以及红细胞裂解的迹象。在 6 个月的随访中,尤其是患有持续症状的患者,血小板活化标志物和单核细胞-血小板聚集物也增加了。

关于补体活化途径,因子 B 的增加表明替代途径的活化增加,而 C2 的增加表明经典途径的活化增加。高抗 CMV 和抗 EBV IgG 抗体水平与 C2 的增加相关。这表明病毒抗原-抗体免疫复合物可能是经典途径活化的驱动因素。血小板活化等血栓炎症反应也可以激活补体。长期 COVID 患者表现出凝血级联反应失调,抗凝血酶 III 减少。这可能允许凝血酶直接激活 C5 并启动有害的 TCC 形成。

在细胞水平上,长期 COVID 患者在 6 个月的随访中,尤其是那些持续症状的患者,单核细胞-血小板聚集物增加。

单细胞 RNA 测序显示了单核细胞转录组的变化，如 NR4A1 减少和干扰素诱导转录本的增加。

总的来说，这项纵向蛋白质组学研究发现在活动性长期 COVID 患者中存在持续的补体失调和血栓炎症的证据。研究人员表示，持续的补体活化推动组织损伤，进一步激活补体和凝血，形成了一个恶性循环。

资料来源：<https://www.science.org/doi/10.1126/science.adg7942>



2.20 荷兰学者揭示长新冠患者持续疲劳的原因

2024 年 1 月 4 日，荷兰阿姆斯特丹自由大学行为与运动科学学院人体运动科学系 Rob C. I. Wüst 团队联合阿姆斯特丹大学医学系 Michèle van Vugt 团队在 Nature Communications 发表题为“Muscle abnormalities worsen after post-exertional malaise in long COVID”的研究，揭示了长新冠患者持续疲劳的潜在机制，即肌肉细胞中的线粒体产生的能量比健康患者少。该研究中，纳入了 25 名长新冠患者和 21 名健康对照参与者，参与人员被要求进行 15 分钟的骑自行车测试。这种骑车测试导致长新冠患者症状的长期恶化，被

称为运动后疲劳（PEM）。研究人员观察了骑车测试前 1 周和测试后 1 天的血液和肌肉组织。

同时，所有参与者在自行车健身器上进行了心肺运动测试。尽管存在明显的患者间异质性，但长期 COVID 患者的最大氧摄取量（ $\dot{V}O_{2max}$ ）和峰值功率输出均明显较低。长期 COVID 患者的最大通气量和运动时最大末梢二氧化碳分压（PETCO₂）均较低，表明运动时呼吸功能较差。长期 COVID 患者的心血管系统没有受到影响，因此从心血管系统不能解释长期 COVID 患者运动能力受限的原因。在运动中，患者的最大氧脉搏、气体交换阈值以及外周氧提取降低均表明患者存在外周骨骼肌功能障碍。

接下来，研究人员评估了骨骼肌的结构和功能，以解释患者运动能力降低的原因。与健康对照相比，他们观察到长期 COVID 患者在股四头肌中具有高度易疲劳的糖酵解纤维的比例较高，仅在女性中观察到抗疲劳 I 型纤维的横截面积较小，纤维横截面积与两组中的最大功率输出呈正相关。对于相同的骨骼肌大小，长期 COVID 患者没有达到相同的峰值功率输出，这表明长期 COVID 患者的运动表现至少部分受到了骨骼肌力量和疲劳特性的内在改变的影响。数据表明，长期 COVID 患者运动能力降低与高易疲劳的糖酵解纤维比例较高、线粒体功能较低有关。

为了系统评估代谢和线粒体功能障碍是否与运动后衰弱的病理生理学有关，研究人员在运动前和运动一天后测量了骨骼肌的线粒体呼吸和代谢标志。氧化磷酸化能力在最大运动一天后在健康对照组和长期 COVID 患者中均有所下降。在运动后一天，健康对照组中的琥珀酸脱氢酶（SDH）活性没有降低，但在长期 COVID 患者中降低，这表明最大线粒体呼吸减少和线粒体含量降低是运动后疲劳的病理生理学因素之一。

为了更好地了解运动后疲劳期间的静息骨骼肌代谢，研究人员在骨骼肌中标注了 116 种代谢物，在静脉血中标注了 83 种代谢物。分析发现，长期 COVID 患者的骨骼肌和血液中 TCA 循环代谢物较低，但在运动后疲劳期间未发生变化。静脉血中的糖酵代谢物在基线和长期 COVID 较高，但在一周后减少。

为了进一步阐明长期 COVID 患者运动后出现的肌肉无力、疲劳和疼痛的病理生理学，研究人员试图确定在诱发运动后疲劳前后骨骼肌中是否存在特定的病理特征。他们发现，较大比例的长期 COVID 患者的骨骼肌表现出小的萎缩纤维和局灶性坏死，这在运动后显著增加，表明长期 COVID 患者出现了加重的组织损伤反应。

在两组的活检中都观察到中心核和嗜碱性细胞质的急

性再生纤维，即表明存在骨骼肌再生。这些结果表明，剧烈运动诱导的肌肉损伤及随后的再生与运动后疲劳的病理生理学相关，并可能解释了长期 COVID 患者在经历运动后出现的肌肉疼痛、疲劳和无力。

为了确定在长期 COVID 患者在诱发运动后疲劳时，骨骼肌中是否存在病毒残留，他们对所有肌肉切片进行了 SARS-CoV-2 核衣壳蛋白的染色。研究发现几乎所有的长期 COVID 患者和健康对照组中均存在 SARS-CoV-2 核衣壳蛋白，SARS-CoV-2 核衣壳蛋白的量在两组之间没有差异。这一结果表明，长期 COVID 患者和健康对照组之间残留 SARS-CoV-2 核衣壳蛋白的存在相似，因此不能用于解释长期 COVID 患者的有限运动能力或发展运动后衰弱。

该研究旨在剖析长期 COVID 患者运动能力下降和运动后疲劳的病理生理学，他们发现长期 COVID 患者的肌肉发生了明显的变化，肌肉细胞中线粒体产生的能量比健康患者更少。在剧烈运动后，会表现出骨骼肌线粒体酶活性降低和肌肉组织损伤的迹象。总体而言，这些发现有助于解读长期 COVID 患者疲劳和有限运动能力的潜在生理机制。

资料来源：<https://www.nature.com/articles/s41467-023-44432-3>



2.21 韩国学者发现感染新冠，脱发风险或增加 6.4 倍

2024 年 1 月 10 日,韩国全北国立大学医学院 Jin Park 团队在 JAMA Dermatology 发表题为“Risk of Alopecia Areata After COVID-19”的研究论文。

在这项研究中,研究人员分析了韩国疾病管理和预防机构中超 50 万数据,包括 259369 名新冠患者和 259369 名未感染的对照者,分析了感染新冠与斑秃发生率之间的关联。研究发现,与未感染新冠的人相比,感染过新冠病毒的人患斑秃风险增加 82%,患休止期脱发的风险增加 6.4 倍。对不同斑秃类型分析发现,在新冠患者中,局部或全部脱发的发病率分别为每 10000 人年 35.94 例和 7.24 例,而对照组发病率为每 10000 人年 19.43 例和 4.18 例,表明新冠感染者的脱发风险明显更高。

在 20 岁以上群体中,男性和女性感染新冠后,斑秃的发病率均显著增加。在新冠患者中,局部或全部脱发的发病率分别为每 10000 人中有 70.53 例和 12.39 例,而对照组发病率为每 10000 人中有 52.37 例和 8.97 例。

此外,研究还发现,与大流行前相比,韩国总斑秃发病率和患病率显著增加。研究人员表示,尽管心理压力等其他环境因素也可能在大流行期间促进了斑秃的发病率,但研究

结果支持了新冠感染在斑秃发生发展中的可能作用。对于其中的潜在机制，研究人员推测，新冠病毒可能会引发细胞因子风暴，从而导致斑秃等自身免疫性疾病的发生。

尽管如此，这项研究仅表明了新冠感染与斑秃之间的关联，需要进一步的研究来验证不同人群之间的关联，并阐明之间的因果关系。总之，这项基于全国性人群的研究表明，感染新冠可能会导致特定类型的脱发和秃发，仍需要进一步的研究来揭示其中的机制。

资料来源：<https://doi.org/10.1001/jamadermatol.2023.5559>



2.22 法国学者表明尽早诊断并开始治疗是控制 HIV 缓解的关键

2024 年 1 月 11 日，法国巴斯德研究所 Roger Le Grand/Asier Sáez-Cirión 团队在 Nature Communications 发表题为“Early antiretroviral therapy favors post-treatment HIV control associated with the expansion of enhanced memory CD8⁺T-cells”的研究论文。他们发现在感染四周后开始治疗，似乎可以促进在 ART 疗法中断两年后对这种病毒的长期控

制。这些结果突显了尽早诊断并开始治疗对 HIV 感染者的的重要性。

在这项研究中，研究团队使用一种 SIV 感染灵长类动物模型，这允许他们控制可能影响免疫反应产生和疾病进展的所有参数（性别、年龄、遗传学、SIV 毒株等）。他们比较了接受两年治疗的不同组别，这些组别在感染后不久（急性期）或数月后（慢性期）开始接受治疗，或者不接受治疗。

这些可重复的结果表明，在感染后四周内开始治疗可在停止 ART 治疗后极大地促进病毒控制。如果在感染五个月后才开始治疗，这种保护作用就会消失。

研究团队还证实较早治疗能促进形成有效的抗病毒免疫反应。虽然感染后最初几周形成的抗病毒 CD8⁺T 细胞的抗病毒潜能非常有限，但是较早引入长期治疗可促进具有更强抗病毒潜能的记忆 CD8⁺T 细胞的产生，因此能够有效控制治疗中断后出现的病毒反弹。

资料来源：<https://www.nature.com/articles/s41467-023-44389-3>



2.23 英国学者发现 14 岁前接种 HPV 疫苗的女性宫颈癌患病率为零

2024 年 1 月 22 日，英国爱丁堡大学 Tim J Palmer 团队在 JNCI 发表题为“*Invasive cervical cancer incidence following bivalent human papillomavirus vaccination: a population-based observational study of age at immunization, dose, and deprivation*”的研究论文。

该研究揭示了 HPV 疫苗的真实影响，从 2020 年 7 月苏格兰宫颈癌筛查系统中提取在 1988 年 1 月 1 日至 1996 年 6 月 5 日间出生的女性数据，并将这些数据与癌症登记、免疫接种和贫困数据联系起来，其中完全接种了 HPV 疫苗的那些在 12 至 13 岁之间接种的女性患宫颈癌的病例为零。这一历史性的成果强调了 HPV 疫苗的有效性，并强调了及时接种的重要性。

该研究突显了疫苗接种时机的关键作用。在性行为活跃之前接种的女性完全没有患宫颈癌的情况。这强调了遵循接种指南、在性活动开始之前接种 HPV 疫苗的重要性。

在研究期间，所使用的疫苗类型经历了演变，从双价疫苗 Cervarix 到四价疫苗 Gardasil，最后到九价疫苗 Gardasil 9。尽管存在这些变化，研究表明即使是接种过疫苗的女性也可

能患上由早期疫苗未覆盖的 HPV 亚型引起的宫颈癌。研究人员警告称，其他 HPV 亚型可能导致癌症，强调了继续进行早期检测的必要性。

研究还突显了 HPV 疫苗对社会的影响，低社会经济地位的女性表现出更高的疫苗效果。这一发现尤为重要，因为这些女性传统上报告更高的癌症发生率。已有研究结果显示，集体疫苗接种在创造免疫屏障方面是非常有效的，该研究人员也表示苏格兰的研究结果印证了前人研究，同样强调了在集体范围内接种疫苗创造强大、保护性免疫的重要性。

资料来源：<https://doi.org/10.1093/jnci/djad263>



2.24 德国学者发现 SARS-CoV-2 主蛋白酶 Mpro 多个位点为潜在的药物靶点

2024 年 1 月 9 日，德国乔治-奥古斯都-哥廷根大学/马克斯-普朗克多学科科学研究所 Kai Tittmann 团队在 Nature Communications 发表题为“Multiple redox switches of the SARS-CoV-2 main protease in vitro provide opportunities for drug design”的研究论文，该研究发现了模仿氧化还原切换并

抑制 Mpro 活性的同功能和异功能试剂。这些氧化还原开关在其他冠状病毒（如 MERS-CoV 和 SARS-CoV）的主蛋白酶中也得到保守，显示出其作为共同可药用位点的潜力。

Mpro 在非还原缓冲液中保持数天后失去酶活性，但在与 DTT 反应后可完全恢复。研究通过不同水平的过氧化氢测试和分析 Mpro 的潜在氧化还原调节，发现其酶活性在时间上逐渐但基本可逆地丧失，随后可通过 DTT 处理完全逆转。

为了鉴定参与氧化还原开关的半胱氨酸残基，研究生成 12 个半胱氨酸残基的单点半胱氨酸-丝氨酸替代变体。研究发现，大多数半胱氨酸变体的酶活性与野生型蛋白相当，但 C117S 和 C44S 变体是显著例外。C44S 变体展现出最低的剩余活性（16%），而 C117S 略有提高（42%剩余活性）。这表明 C44S 和 C117S 对活性位点的完整催化能力至关重要。

研究使用质谱和 Western 印迹分析方法来确定 Mpro 的氧化修饰，包括氧化半胱氨酸物种（单氧化的亚磺酸和三氧化的亚磺酸）、二硫键和赖氨酸-半胱氨酸 NOS/SONOS 桥。结果显示，在 H₂O₂ 浓度高达 1 mM 时，催化半胱氨酸 C145 和 C117 形成相对较小的不可逆氧化亚磺酸，与 Mpro 在这些条件下可逆的氧化还原切换相符。

最后，研究测试了是否可以通过非氧化还原交联剂模仿氧化还原切换，作为设计 Mpro 抑制剂的潜在方法。研究发

现, 异功能交联剂马来酰亚胺酸 N-羟基琥珀酰亚胺酯 (MAH) 在 1 mM 浓度下几乎完全使 Mpro 二聚体解离, 酶活性不可逆地丧失。

本研究揭示了 SARS-CoV-2 主蛋白酶在体外受到复杂的氧化还原调节, 并鉴定出其氧化还原开关的关键组成部分。这些发现不仅为理解 SARS-CoV-2 Mpro 的生物化学提供新视角, 而且为设计新型抗病毒药物提供了潜在的策略和靶点。通过揭示 Mpro 的氧化还原开关机制, 本研究为开发针对 COVID-19 及其他冠状病毒感染的新型治疗方法提供了新的可能性。

资料来源: <https://www.nature.com/articles/s41467-023-44621-0>



2.25 德国学者发现循环 NK 细胞可在皮肤感染时驻留于组织并介导二次感染时的加速反应

2024 年 1 月 9 日, 德国维尔茨堡大学 Georg Gasteiger 团队在 *Immunity* 发表题为“Circulating NK cells establish tissue residency upon acute infection of skin and mediate accelerated effector responses to secondary infection”的文章, 他们证明皮

皮肤的病毒和细菌感染触发 cNK 细胞募集并分化为 Tcf1^{hi}CD69^{hi} trNK 细胞，并能介导对继发感染的加速和增强反应。

该团队利用表达 NK 细胞激活配体的重组病毒（或金黄色葡萄球菌）感染小鼠皮肤，检测到 Lin-NK1.1⁺细胞在感染后显著增加。为确认感染诱导的 NK 细胞的来源，研究人员从皮肤、唾液腺和脾脏中分选出 Lin-NK1.1⁺细胞，标记其组织起源的同时进行 scRNA-seq，分析表明感染会在皮肤中诱导出转录独特的 NK 细胞（Tcf1^{hi}CD69^{hi}），这群细胞随感染进程逐渐上调皮肤驻留特征基因，而循环 NK 细胞特征基因表达下调。

诱导产生的 trNK 细胞和个体发育过程中在组织内建立的 trNK 细胞的产生途径可能不同，如唾液腺 trNK 细胞的发育独立于 cNK 细胞及其标志性转录因子 Eomes，敲除 Eomes 不会影响唾液腺 trNK 细胞的数量，但皮肤中的 Tcf1^{hi}CD69^{hi} NK 细胞会显著减少，此外，敲除对于唾液腺 trNK 细胞发育至关重要的 Tgfbr2 也不会改变感染诱导的皮肤 trNK 细胞的形成。由于这群细胞的特征是 Tcf1^{hi}，因此，条件性敲除 Tcf7（编码 Tcf1）会显著减少皮肤 trNK 细胞数量，已知 Blimp1 可驱动 cNK 细胞的成熟和效应分化，敲除 NK 细胞中的 Prdm1（编码 Blimp1）则明显增加皮肤中 trNK 细胞的数量。

研究团队通过对比初次感染和再次感染后 12 小时从皮肤分离的 NK 细胞时，发现后者的 IFN- γ 、Gzmb 等效应分子的含量显著增加，且重新激活的 NK 细胞表面与效应功能相关的分子表达上调，但与静息条件相比，再次感染并没有显著增加 NK 细胞数量，因而可以推测再次感染皮肤中 NK 细胞大量产生 IFN- γ 在很大程度上是由第一次遭遇病原体期间产生的 trNK 细胞的局部重新激活驱动的。

总之，这项工作证明皮肤感染期间建立组织驻留 NK 细胞的机制——NK 细胞具有分化为长寿命 trNK 细胞并在组织环境中介导即时效应功能的潜力，且这群细胞能在再感染期间加速和增强 NK 细胞反应。由于外周血中的 cNK 细胞相较于 trNK 细胞而言更易获得，它们的这种分化潜力可能为基于 NK 细胞的免疫治疗策略开辟新途径。

资料来源：<https://doi.org/10.1016/j.immuni.2023.11.018>



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



复旦大学
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