



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

2023年 12 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 国家疾控局印发《预防呼吸道传染病公众佩戴口罩指引(2023年版)》	1
1.2 国家疾控局发布《寒潮公众健康防护指南》	1
1.3 国家疾控局发布《预防接种工作规范(2023年版)》	2
1.4 国家疾控局发布关于《疾病预防控制机构实验室仪器设备配置和管理》 等 18 项疾病预防控制行业标准的通告	3
1.5 国家疾控局发布《关于做好 2024 年元旦春节期间新冠病毒感染及其他 重点传染病防控工作的通知》	5
1.6 中疾控发布《2023 年 11 月猴痘疫情监测情况》	6
1.7 中疾控发布 11 月《全国新型冠状病毒感染疫情情况》	7
1.8 中疾控成立慢性病毒性肝炎防控工作领导小组	10
1.9 国务院办公厅印发《关于推动疾病预防控制事业高质量发展的指导意见》	11
1.10 国家卫健委新闻发布会表示 JN.1 变异株有可能成为国内流行株	11
1.11 国家卫健委与国家中医药局联合印发鼠疫等传染病诊疗方案(2023 年 版)	12
1.12 全球首款抗破伤风毒素单抗注射液 NDA 获受理	13
1.13 2023 年上海市医学会感染病分会年会暨中国研究型医院学会感染病 学专业委员会学术年会在沪召开	14
1.14 国家传染病医学中心(上海) 《重点感染性疾病的防治》专家解读培 训周圆满落幕	15
1.15 WHO 发布新冠疫苗抗原成分的最新声明	16
1.16 WHO 解读最新发布的优先使用 COVID-19 疫苗路线图	17
1.17 WHO 表示 COVID-19 疫苗接种转向常规免疫	18
1.18 美国新冠 JN.1 变异株正在加速蔓延	19
1.19 新加坡新冠疫情激增,日均增 8000 例	19
1.20 FDA 提供为获取紧急使用授权开发靶向 SARS-CoV-2 的单克隆抗体产 品的行业指南	20
1.21 吸入式 COVID 疫苗可以阻止猴子感染新冠病毒	21

1.22 WHO 预认证第二款疟疾疫苗	22
1.23 WHO 发布《2023 年世界疟疾报告》	23
1.24 WHO 正式确认坏疽性口炎是一种被忽视的热带病	23
1.25 非洲五国暴发炭疽疫情，已报告 1100 多例疑似病例	24
1.26 ACIP 更新脊髓灰质炎灭活疫苗在成人中应用的建议	25
1.27 全球首个自扩增 mRNA 新冠疫苗获得批准	25
1.28 AI 模型发现全新抗生素类型，可安全高效杀死超级耐药菌	26
1.29 美国多地区发现新型啮齿动物病毒，人类感染可导致致命心肺疾病！	27
1.30 禽流感正向南蔓延，未来可能入侵南极大陆	28
1.31 美国检出“僵尸鹿”病，会感染人类吗？	28
2 文献速递	30
2.1 中国学者系统研究神州四价疫苗对新冠最新变异株的免疫反应水平	30
2.2 美国学者揭示广谱抗冠状病毒新策略	31
2.3 中国学者在基于基因数据的传染病时空溯源领域发表综述	33
2.4 防止 COVID-19 传播，保持社交距离比关闭国际边境更有效	35
2.5 BA.2.86 虽然面目狰狞，但并非凶禽猛兽	37
2.6 高福院士团队发现新的可中和奥密克戎抗体	38
2.7 中国学者研发了一款可吸入干粉新冠疫苗	40
2.8 中国学者开发针对三种高致病性冠状病毒的新型广谱纳米颗粒疫苗	41
2.9 钟南山院士团队公布莲花清瘟双盲随机对照临床试验结果	43
2.10 中国学者研发出可防护新冠病毒和甲流病毒的鼻内面罩	45
2.11 德国学者揭示 SARS-CoV-2 非结构蛋白 3/4 是形成复制细胞器的最小组分	47
2.12 中国学者揭秘新冠变异毒株在呼吸系统内的复制和致病性进化趋势	48
2.13 中国学者揭示新冠病毒诱发炎症风暴的分子机制	49
2.14 美国学者发现卡介苗介导的天然抗病毒免疫可抗新冠	52
2.15 中国学者揭示新冠康复者刺突蛋白特异性共享抗体图谱	53
2.16 Nature 研究发现 mRNA 疫苗会产生非预期蛋白	56
2.17 中国学者发现人源中和单抗 mRNA 的肺部靶向递送可预防并治疗新冠病毒感染	58

2.18 美国学者探究老年人接种基于 mRNA 的 RSV PreF 疫苗的效力和安全性	60
2.19 美国学者开展 65 岁以下成人接种重组和标准剂量流感疫苗的比较研究	62
2.20 美国学者开展幼儿疫苗接种后的转录分析研究	64
2.21 中国学者基于 F 蛋白 consensus 序列设计尼帕病毒疫苗	66
2.22 钟南山院士团队发现巴洛沙韦可治疗流感危重症患者	67
2.23 中国学者发现核糖体蛋白在核内识别病毒核酸并激活天然免疫	69
2.24 中国学者全面鉴定肠道病毒 D68 的中和性抗原位点	70
2.25 中国学者开发 iRIL-seq 新技术并解析肠道病原菌 RNA 互作图谱与非编码 RNA 功能	72
2.26 美国学者揭示呼吸道合胞病毒聚合酶的 RNA 合成起始机制	74
2.27 美国学者发现 HIV 疫苗诱导低抗原受体敏感性的 CD8 ⁺ T 细胞	76
2.28 中国学者发现 T 细胞免疫调控新机制	78
2.29 中国学者提出仿生纳米药物治疗和控制猴痘的新策略	80
2.30 中国学者系统综述了猴痘的发病机制、预防和治疗措施	81
2.31 中国学者揭示疫苗激活肝脏清除侵袭性病原菌的新型免疫保护机制	84
2.32 奥地利学者揭开 EB 病毒感染与多发性硬化症发展的关联	85
2.33 德国学者发现 Zika 病毒能重塑内质网膜	87
2.34 美国学者发现机体经常感染的原因	88
2.35 英国学者开发针对轮状病毒刺突蛋白 VP8* 的基于 mRNA 的候选疫苗	90

1. 要闻速递

1.1 国家疾控局印发《预防呼吸道传染病公众佩戴口罩指引（2023年版）》

科学佩戴口罩是呼吸道传染病防控的有效措施，在新冠疫情防控中发挥了重要作用。为进一步做好新冠病毒感染、流感、肺炎支原体感染、呼吸道合胞病毒感染等常见呼吸道传染病防控工作，经认真总结新冠疫情防控中科学佩戴口罩的经验做法，结合不同时期呼吸道传染病的流行形势和重点机构、重点场所、重点人群的防控需要，2023年12月9日，国务院联防联控机制疫情防控组研究制定了《预防呼吸道传染病公众佩戴口罩指引（2023年版）》，指导公众科学规范佩戴口罩，防控多种呼吸道传染病传播，有效保护公众健康。

资料来源：<https://mp.weixin.qq.com/s/bCzI8cSLOWFGXyI6eCUJ0Q>



1.2 国家疾控局发布《寒潮公众健康防护指南》

为指导公众科学应对寒潮，提升自我防护意识，降低寒潮天气可能造成的健康损害，2023年12月13日，国家疾控局组织中国疾控中心环境所等单位专家在科学研究、风险评

估的基础上，根据寒潮特点制定了《寒潮公众健康防护指南》，对不同重点人群提出防护建议，以最大限度保护公众健康。该指南由寒潮的基本概念、健康风险、重点防护人群、寒潮气象预警信息、寒潮预警分级防护措施指南五部分组成。

资料来源：<https://mp.weixin.qq.com/s/CMOVGaEMZmTGfyEChT8K2g>



1.3 国家疾控局发布《预防接种工作规范（2023年版）》

为贯彻落实《中华人民共和国疫苗管理法》有关要求，进一步强化预防接种规范化管理，提升预防接种服务质量，国家疾控局会同国家卫生健康委组织对《预防接种工作规范（2016年版）》进行修订，形成《预防接种工作规范（2023年版）》，并于2023年11月30日发布。新版预防接种工作规范的制定，对预防接种工作的高效开展有着重要的意义。

资料来源：

https://www.gov.cn/zhengce/zhengceku/202312/content_6920274.htm



1.4 国家疾控局发布关于《疾病预防控制机构实验室仪器设备配置和管理》等 18 项疾病预防控制行业标准的通告

2023 年 12 月 27 日，国家疾控局规划财务与法规司发布了国疾控通〔2023〕1 号文件，即《疾病预防控制机构实验室仪器设备配置和管理》等 18 项疾病预防控制行业标准，包括 15 项推荐性行业标准和 3 项强制性行业标准。编号和名称如下：

一、推荐性疾病预防控制行业标准

1.WS/T 10001-2023 疾病预防控制机构实验室仪器设备配置和管理

2.WS/T 10002-2023 克山病病区控制和消除

3.WS/T 10003-2023 环境健康名词术语

4.WS/T 10004-2023 公共场所集中空调通风系统卫生学评价规范（代替 WS/T 395-2012）

5.WS/T 10005-2023 公共场所集中空调通风系统清洗消毒规范（代替 WS/T 396-2012）

6.WS/T 10006-2023 环境化学污染物参考剂量推导技术指南

7.WS/T 10007-2023 中小學生体育锻炼运动负荷卫生要求（代替 WS/T 101-1998）

8.WS/T 10008-2023 7岁-18岁儿童青少年体力活动水平评价

9.WS/T 10009-2023 消毒产品检测方法

10.WS/T 10010-2023 卫生监督快速检测通用要求（代替WS/T 458-2014）

11.WS/T 10011.1-2023 公共卫生检测与评价实验室常用名词术语标准 第1部分：基础术语(部分代替WS/T 455-2014)

12.WS/T 10011.2-2023 公共卫生检测与评价实验室常用名词术语标准 第2部分：理化检测(部分代替WS/T 455-2014)

13.WS/T 10011.3-2023 公共卫生检测与评价实验室常用名词术语标准 第3部分：微生物检测(部分代替WS/T 455-2014)

14.WS/T 10011.4-2023 公共卫生检测与评价实验室常用名词术语标准 第4部分：毒理学安全性评价(部分代替WS/T 455-2014)

15.WS/T 10011.5-2023 公共卫生检测与评价实验室常用名词术语标准 第5部分：分子生物学检测

二、强制性疾病预防控制行业标准

1.WS 10012-2023 地方性砷中毒病区判定和划分(代替WS 277-2007)

2.WS 10013-2023 公共场所集中空调通风系统卫生规范

(代替 WS 394-2012)

3.WS 10014-2023 学校及托幼机构饮水设施卫生规范

上述 18 项标准自 2024 年 5 月 1 日起实施。

资料来源:

https://www.ndcpa.gov.cn/jbkzzx/c100014/common/content/content_1739920148134809600.html



1.5 国家疾控局发布《关于做好 2024 年元旦春节期间新冠病毒感染及其他重点传染病防控工作的通知》

为贯彻落实党中央、国务院决策部署，根据中共中央办公厅、国务院办公厅《关于做好 2024 年元旦春节期间有关工作的通知》要求，国务院联防联控机制疫情防控组于 2023 年 12 月 28 日印发《关于做好 2024 年元旦春节期间新冠病毒感染及其他重点传染病防控工作的通知》。通知涉及 9 个方面：高度重视元旦春节期间疫情防控、高度重视元旦春节期间疫情防控、高度重视元旦春节期间疫情防控、强化重点环节疫情防控、强化聚集性疫情和突发事件应对处置、强化重点人群疫苗接种、强化医疗救治保障、强化医疗救治保障、强化

组织领导。

资料来源：<https://mp.weixin.qq.com/s/AObJGqdItSt4WmZNVxdg3Q>



1.6 中疾控发布《2023 年 11 月猴痘疫情监测情况》

2023 年 12 月 13 日，中疾控发布《2023 年 11 月猴痘疫情监测情况》。11 月 1 日至 11 月 30 日，中国内地（不含港澳台）新增报告 80 例猴痘确诊病例，其中广东 12 例、北京 10 例、上海 8 例、江苏 7 例、浙江 5 例、湖南 5 例、四川 4 例、福建 4 例、安徽 4 例、辽宁 3 例、吉林 3 例、海南 3 例、广西 3 例、湖北 2 例、重庆 1 例、山东 1 例、内蒙古 1 例、江西 1 例、河南 1 例、贵州 1 例、甘肃 1 例，无重症、死亡病例报告。

根据流行病学调查分析，疫情呈现以下特点：一是病例均为男性，93.8%明确为男男性行为人群。二是其他方式传播风险低。除性接触以外密切接触者未发生感染。三是 96.9%病例为主动就诊发现，1.5%为密切接触者追踪筛查发现。四是绝大多数病例临床表现典型，主要为发热、疱疹、淋巴结肿大等症状。

资料来源:

https://www.chinacdc.cn/jkzt/crb/zl/szkb_13037/gnyq/202312/t20231213_271328.html

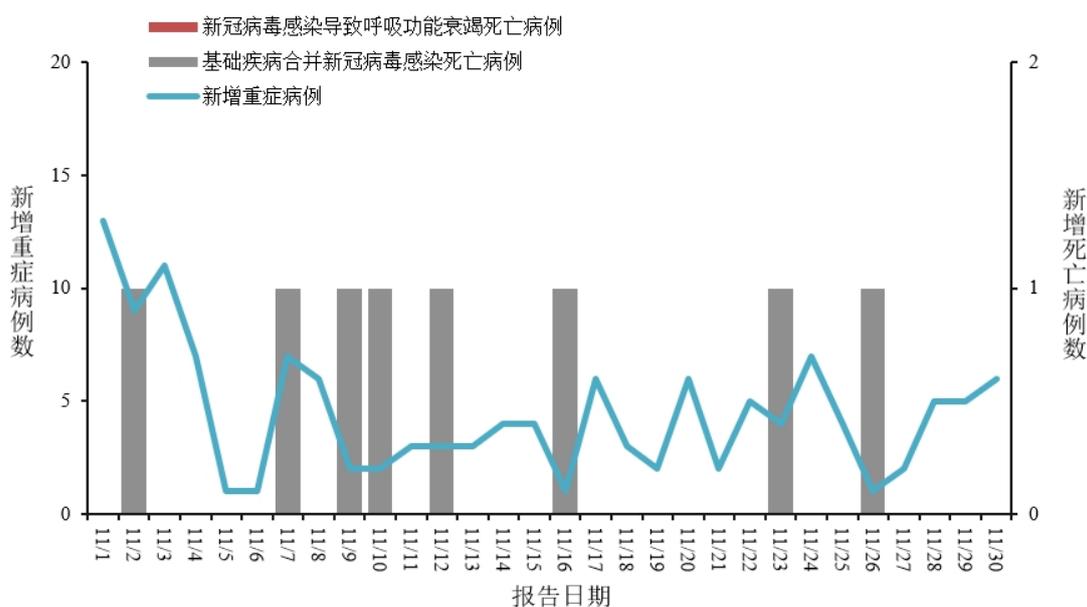


1.7 中疾控发布 11 月《全国新型冠状病毒感染疫情情况》

2023 年 12 月 12 日, 中疾控发布 11 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 11 月 1 日-11 月 30 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 135 例、死亡病例 8 例(其中新冠病毒感染导致呼吸功能衰竭死亡病例 0 例、基础疾病合并新冠病毒感染死亡病例 8 例)。



全国新冠病毒感染新增重症和死亡病例报告情况

二、全国发热门诊（诊室）诊疗情况

2023年11月1日-11月16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）诊疗量稳定波动在18.0万左右，11月17日下降至近期最低的15.3万，随后波动上升，11月27日达到本月最高的33.8万，11月30日下降至31.3万。

三、哨点医院监测情况

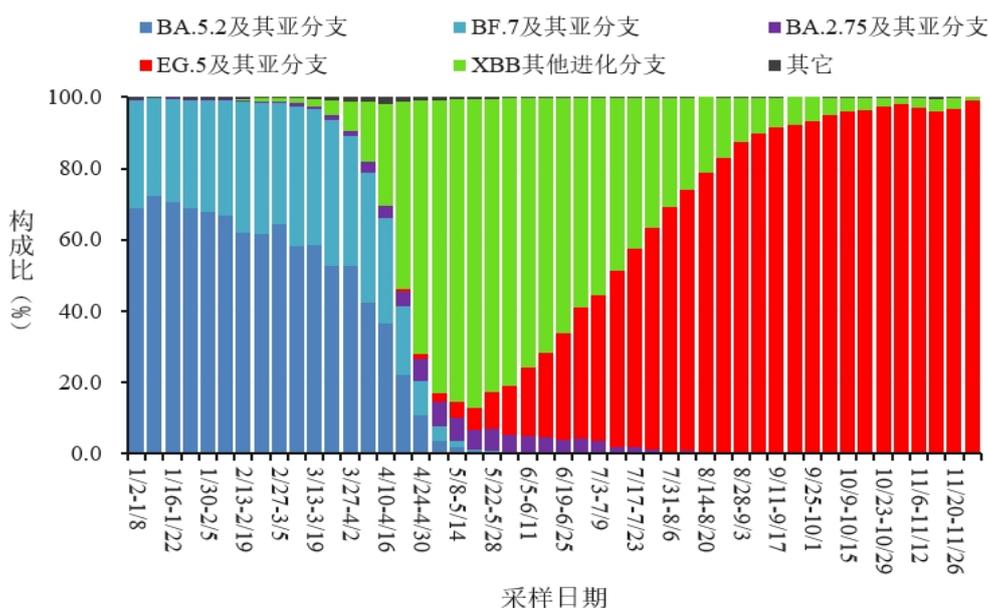
2023年11月1日-11月30日，全国哨点医院流感样病例占门（急）诊就诊人数比例持续增加。从2023年第45周（11月6日-11月12日）的5.4%较快上升至第48周（11月27日-12月3日）的8.2%。流感样病例新冠病毒核酸阳性率持续下降，从2023年第44周（10月30日-11月5日）的

3.5%下降至第 48 周的 1.2%。

四、本土病例病毒变异监测情况

2023 年 11 月 1 日-11 月 30 日，全国 31 个省（自治区、直辖市）及新疆生产建设兵团共报送 5255 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 73 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、XBB.1.22 及其亚分支。

根据采样日期，XBB 及其亚分支的占比持续高位，2023 年第 44 周（10 月 30 日-11 月 5 日）为 99.7%，第 45 周至第 47 周保持在 99.2%-99.7%之间，第 48 周（11 月 27 日-12 月 3 日）为 100.0%。



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_13141/202312/t20231212_271320.html



1.8 中疾控成立慢性病毒性肝炎防控工作领导小组

为推进慢性病毒性肝炎防控工作进程，2023年12月9日，中国疾控中心官网发文报道，已成立慢性病毒性肝炎防控工作领导小组和工作组，以统筹协调艾防中心、免疫中心、病毒病所、妇幼中心技术力量，分工协作，提升防控能力。文中介绍，2023年11月29日，领导小组在疾控中心北区召开成立会议暨第一次工作会。会议研究了领导小组和工作组工作机制，明确了成员单位职责分工，讨论了乙肝信息系统建设等近期工作重点，并对乙肝、丙肝防控工作提出工作建议。

资料来源:

https://www.chinacdc.cn/yw_9324/202312/t20231209_271257.html



1.9 国务院办公厅印发《关于推动疾病预防控制事业高质量发展的指导意见》

为深入贯彻落实党中央、国务院决策部署，国家卫生健康委、国家疾控局会同中央编办、国家发展改革委、财政部、人力资源社会保障部等有关部门，在全面梳理政策、深入调查研究、广泛听取各方意见的基础上，起草了《关于推动疾病预防控制事业高质量发展的指导意见》，经国务院常务会议审议通过，国务院办公厅于2023年12月25日印发实施。按照“整体谋划、系统重塑、全面提升”的总要求，该指导意见提出5方面22条措施，对构建强大的公共卫生体系、推动实现健康中国宏伟目标具有非常重要的意义。

资料来源：

https://www.gov.cn/zhengce/content/202312/content_6922483.htm



1.10 国家卫健委新闻发布会表示 JN.1 变异株有可能成为国内流行株

2023年12月28日，在国家卫健委举行的新闻发布会上，中国疾控中心传染病管理处呼吸道传染病室主任彭质斌

表示，近期 JN.1 变异株在国外全球范围内快速上升，已经成为主要流行株，部分国家疫情上升的幅度比较大。当前国内新冠的形势处于低水平流行，JN.1 占比较低，但也呈上升趋势，有可能逐步发展成为国内流行株。而且既往感染和接种 XBB 疫苗对其是有免疫保护的交叉作用，预判其带来的公共卫生风险较低。

资料来源：<https://mp.weixin.qq.com/s/nkCF941DQpx906GcZ5jjBw>



1.11 国家卫健委与国家中医药局联合印发鼠疫等传染病诊疗方案（2023 年版）

2023 年 12 月 28 日，医疗应急司发布《关于印发鼠疫等传染病诊疗方案（2023 年版）的通知》。

为进一步提高传染病规范化、同质化诊疗水平，指导各级各类医疗机构做好相关疾病医疗救治工作，国家卫生健康委办公厅、国家中医药局综合司组织制（修）订了鼠疫、霍乱、炭疽、细菌性痢疾、流行性脑脊髓膜炎、百日咳、猩红热、布鲁氏菌病、黑热病、水痘、发热伴血小板减少综合征等传染病诊疗方案，形成相关传染病诊疗方案（2023 年版）。

资料来源:

<http://www.nhc.gov.cn/ylyjs/pqt/202312/75cfff021a484d0c9c200f85f2bf746b.shtml>



1.12 全球首款抗破伤风毒素单抗注射液 NDA 获受理

2023 年 12 月 6 日，中国国家药品监督管理局正式受理泰诺麦博公司自主研发的 TNM002 注射液（NDA）的新药上市许可申请，并纳入优先审评程序。TNM002 注射液拟用于破伤风的紧急预防，是破伤风预防领域的全球首个重组全人源单抗。

TNM002 此前已在中国被纳入突破性治疗品种，并被美国 FDA 授予快速通道资格。这在一定程度可以窥见，药监部门对于破伤风被动免疫制剂的迫切期待。

国家药品监督管理局药品审评中心
CENTER FOR DRUG EVALUATION, NMPA

当前位置: 信息公开 >> 受理品种信息

受理品种目录浏览 | 在审品种目录浏览

年度: 2023 | 药品类型: 全部 | 申请类型: 全部 | 查询

受理号: 请输入受理号 | 药品名称: TNM002注射液 | 企业名称: 请输入企业名称

序号	受理号	药品名称	药品类型	申请类型	注册分类	企业名称	承办日期
1	CXSS2300092	TNM002注射液	治疗用生物制品	新药	1	珠海泰诺麦博制药股份有限公司;珠海泰诺麦博制药股份有限公司;	2023-12-06

共 1 条 | 上一页 | 1 | 下一页 | 10 条/页 | 刷新 | 1 | 页 | 确定

资料来源:

<https://www.cde.org.cn/main/xxgk/listpage/9f9c74c73e0f8f56a8bfbc646055026d>



1.13 2023 年上海市医学会感染病分会年会暨中国研究型医院学会感染病学专业委员会学术年会在沪召开

为促进感染病领域的临床技术进步和学术科研提升，2023 年上海市医学会感染病分会年会暨中国研究型医院学会感染病学专业委员会学术年会于 2023 年 12 月 2 日在上海隆重召开。大会邀请全国各地的感染病学专家学者，聚焦感染病最新研究成果与进展，探讨感染学科的未来发展。

本届学术年会设立了感染性疾病临床研究及转化、感染

病与肝病、青年论坛等多个分会场，分享最新的临床技术和科研成果，为提升我国感染性疾病的临床救治水平贡献智慧和力量。



资料来源：<https://mp.weixin.qq.com/s/Gmy5pLRGgeOpPY2Yd4B-sw>



1.14 国家传染病医学中心(上海)|《重点感染性疾病的防治》 专家解读培训周圆满落幕

致力于推动上海市感染（传染）性疾病应急救治临床队伍建设，夯实感染（传染）性疾病临床救治水平，2023年12月17日至12月23日，历时一周的《重点感染性疾病的防

治》（第三版）专家解读培训周圆满落下帷幕。

本次培训周由上海市卫生健康委员会指导，复旦大学附属华山医院、上海市医师协会、上海市医师协会感染科医师分会共同主办，邀请到了 18 位授课专家，围绕重点感染（传染）性疾病的防治，开展了系统、高效的线上授课，直播培训一经推出便引发了热烈反响，累计共有 3636 位医生同行的收看，直播观看人次达到 15000 次。

资料来源：https://mp.weixin.qq.com/s/QVNUrvWC3nD7N_vcvIiFoQ



1.15 WHO 发布新冠疫苗抗原成分的最新声明

WHO 新冠疫苗成分技术咨询小组 (TAG-CO-VAC) 定期召开会议，进行评估 SARS-CoV-2 的进化变异对新冠疫苗抗原成分的影响，并就未来新冠疫苗抗原成分是否需要更改向 WHO 提供建议。2023 年 12 月 13 日，WHO 根据 TAG-CO-VAC 审查结果发布关于新冠疫苗抗原成分的最新声明。

当前，SARS-CoV-2 病毒仍在持续变异，其刺突蛋白出现重要的遗传和抗原性进化。考虑到当前 SARS-CoV-2 的进化以及单价 XBB.1.5 疫苗针对流行变异株所展示的广谱免疫

反应，TAG-CO-VAC 建议维持目前的新冠疫苗抗原组成，即以单价 XBB.1.5 作为新冠疫苗抗原。此外，也可以考虑其他抗原成分和/或平台，以实现针对当前流行毒株的较强的中和抗体反应，包括 XBB 和 BA.2.86 后代亚型毒株。

资料来源：

<https://www.who.int/news/item/13-12-2023-statement-on-the-antigen-composition-of-covid-19-vaccines>



1.16 WHO 解读最新发布的优先使用 COVID-19 疫苗路线图

2023 年 12 月 1 日，WHO 对 11 月 10 日 WHO SAGE 新发布的优先使用 COVID-19 疫苗的路线图进行信息解读，为免疫规划管理人员和合作伙伴提供支持公共传播的关键信息、免疫战略咨询专家组关于更新后建议的问答，以及提高 COVID-19 疫苗接种率的规划考虑因素。针对最新线路图建议的信息和干预措施应根据当地情况进行调整，同时需要考虑到疫苗供应、服务提供平台和资源等规划考虑因素，以及数据驱动的需求创造战略的必要性。如更新的线路图建议手册强调身处北半球的民众，尤其是老人、有慢性疾病、存在

免疫功能缺陷者，应接种新冠和流感疫苗，以避免感染后重症。

资料来源：

<https://www.who.int/publications/m/item/increasing-covid-19-vaccination-uptake>



1.17 WHO 表示 COVID-19 疫苗接种转向常规免疫

2023 年 12 月 19 日，WHO 表示随着 COVAX 接近尾声，COVID-19 疫苗接种转向常规免疫。2020 年启动的全球公平获取 COVID-19 疫苗多边机制 COVAX 将于 12 月 31 日落下帷幕。该机制向 146 个经济体提供了近 20 亿剂疫苗，并在预先市场承诺的低收入参与经济体中避免了约 270 万人死亡。对于中低收入经济体，在 2024 年和 2025 年将继续获得由全球疫苗免疫联盟提供的 COVID-19 疫苗和接种支持。

资料来源：

<https://www.who.int/news/item/19-12-2023-covid-19-vaccinations-shift-to-regular-immunization-as-covax-draws-to-a-close>



1.18 美国新冠 JN.1 变异株正在加速蔓延

2023 年 12 月 8 日，美国 CDC 首次将 JN.1 单独纳入新冠临近预报（SARS-CoV-2 Nowcast），称 JN.1 是当前美国增长最快的新冠变异株。截至当日，CDC 估测 JN.1 变异株在美国流行变异株中约占 15%至 29%，而在 11 月 27 日的估测中，其占比还低于 1%，更早的 10 月底它所占的比例还不到 0.1%。

另据我国国家疾控局消息，截至 12 月 10 日，全球至少有 40 个国家/地区监测到 JN.1 变异株，在我国本土病例中共监测到 7 例 JN.1 变异株。

资料来源：

[1] <https://www.cdc.gov/respiratory-viruses/whats-new/SARS-CoV-2-variant-JN.1.html>

[2] <https://mp.weixin.qq.com/s/w149lD18E-FfxWYfDhSm1Q>



1.19 新加坡新冠疫情激增，日均增 8000 例

2023 年 12 月 15 日，新加坡卫生部发文报道当地 COVID-19 最新情况以及确保医疗保障能力的措施。12 月 3 日至 9

日，新加坡报告新增感染 56043 人，约占总人口的 1%，单周新增感染数为今年最高，住院人数和重症监护人数也在增加。新加坡卫生部宣布，将从 12 月 19 日起恢复每日的疫情数据更新。此外，数据显示 JN.1 变体病例约占到新加坡感染病例的 60%。

新加坡卫生部与公立医院合作制定应急计划，确保足够的人力和推迟非紧急手术，最大限度提高需要紧急治疗的床位容量。同时医院利用过渡护理设施等降级设施和移动住院护理等替代护理模式，以确保人员合理利用。

资料来源：

<https://www.moh.gov.sg/news-highlights/details/update-on-local-covid-19-situation-and-measures-to-protect-healthcare-capacity>



1.20 FDA 提供为获取紧急使用授权开发靶向 SARS-CoV-2 的单克隆抗体产品的行业指南

2023 年 12 月 21 日，FDA 宣布提供针对获取紧急使用授权开发靶向 SARS-CoV-2 的单克隆抗体产品的行业指南。

本指南就开发用于预防或治疗 COVID-19 的靶向 SARS-CoV-2 的单克隆抗体产品向申办者提供建议，包括应对新出现变异株的影响。这些建议的重点是可用于根据《联邦食品、药品和化妆品法》支持紧急使用授权请求的数据和信息。

资料来源：

<https://www.fda.gov/regulatory-information/search-fda-guidance-documents/development-monoclonal-antibody-products-targeting-sars-cov-2-emergency-use-authorization>



1.21 吸入式 COVID 疫苗可以阻止猴子感染新冠病毒

2023 年 12 月 19 日，Nature news 根据三项 Nature 最新研究发现，将 COVID 疫苗直接递送到猴子肺部和鼻子可以阻止新冠病毒感染。这些研究表明，接种疫苗的方式和部位可以对产生的免疫力和提供的保护产生深远影响。最新的研究结果为提供消除性免疫的粘膜疫苗带来希望，为目前正在开发的新冠粘膜疫苗浪潮提供推动力，并为如何改进已有疫苗提供线索。

资料来源：<https://www.nature.com/articles/d41586-023-04003-4>



1.22 WHO 预认证第二款疟疾疫苗

2023 年 12 月 21 日，WHO 发文报道，R21/Matrix-M 疟疾疫苗已被列入其预认证疫苗清单。这是继 2022 年 7 月 RTS,S/AS01 疫苗获得预认证之后，WHO 列入清单的第二款疟疾疫苗。今年 10 月，WHO 根据其设立的免疫战略咨询专家组（SAGE）和疟疾政策咨询小组的建议，推荐使用由英国牛津大学研发的 R21/Matrix-M 疫苗来预防儿童疟疾。通过预认证意味着可更多地获得疫苗，将其作为预防儿童疟疾的重要工具，这是联合国儿童基金会采购疫苗和全球疫苗免疫联盟提供资金支持推广使用的先决条件。

资料来源：

<https://www.who.int/news/item/21-12-2023-who-prequalifies-a-second-malaria-vaccine-a-significant-milestone-in-prevention-of-the-disease>



1.23 WHO 发布《2023 年世界疟疾报告》

2023 年 11 月 30 日，WHO 发布《2023 年世界疟疾报告》，揭示了全球抗击疟疾面临的现状与挑战。数据显示，2022 年，全球约有 2.49 亿例疟疾病例，比 2021 年增加 500 万例，比 2019 年新冠疫情暴发前的流行水平高出 1600 万例，引发了国际社会的关注和担忧。报告强调气候变化对疟疾防治构成巨大威胁，因此全球需要采取紧急行动减缓全球变暖的步伐，降低其造成的影响。

资料来源：

<https://www.who.int/news/item/30-11-2023-who-s-annual-malaria-report-spotlights-the-growing-threat-of-climate-change>



1.24 WHO 正式确认坏疽性口炎是一种被忽视的热带病

2023 年 12 月 15 日，WHO 正式宣布将坏疽性口炎列入被忽视的热带病清单，这在解决世界上最被低估的一项卫生挑战方面迈出了关键一步。这一决定是由被忽视的热带病问题战略和技术咨询小组在第 17 次会议上建议做出的，彰显了 WHO 对于向世界上最脆弱群体扩大卫生服务的承诺。

资料来源:

<https://www.who.int/news/item/15-12-2023-who-officially-recognizes-noma-as-a-neglected-tropical-disease>



1.25 非洲五国暴发炭疽疫情，已报告 1100 多例疑似病例

2023 年 12 月 11 日，WHO 发文表示，肯尼亚、马拉维、乌干达、赞比亚和津巴布韦这五个非洲国家正在暴发炭疽疫情。到目前为止，这些国家今年已报告了 1100 多例疑似病例和 20 例死亡病例。炭疽是一种细菌性疾病，通常影响家畜和野生食草动物。人类最常通过受感染的动物尸体或受污染的动物产品（尤其是牛、绵羊和山羊）接触到这种细菌。WHO 表示，近期病例增多是由多种因素造成的，包括气候变化、粮食不安全、风险意识淡薄以及接触受感染动物。

资料来源:

<https://www.afro.who.int/countries/zambia/news/five-african-countries-report-anthrax-outbreaks-over-1100-cases-recorded>



1.26 ACIP 更新脊髓灰质炎灭活疫苗在成人中应用的建议

2023 年 12 月 8 日, CDC 报告免疫实践咨询委员会(ACIP) 针对脊髓灰质炎灭活疫苗在成人中应用更新的指导建议。

ACIP 先前对成人脊髓灰质炎灭活疫苗接种的建议仅限于已知暴露风险增加的成年人。2022 年 10 月至 2023 年 6 月期间, ACIP 脊髓灰质炎灭活疫苗工作组审查了脊髓灰质炎病毒监测和流行病学数据、脊髓灰质炎病毒灭活疫苗(IPV) 的安全性和有效性, 以及 ACIP 建议框架中列出的其他考虑因素。2023 年 6 月 21 日, ACIP 投票决定建议所有年龄 ≥ 18 岁、已知或疑似未接种或未完全接种 IPV 的美国成年人完成 IPV 初级脊髓灰质炎疫苗系列接种。本报告总结了该建议所考虑的证据, 并为成人接种 IPV 提供临床指导。

资料来源: <https://www.cdc.gov/mmwr/volumes/72/wr/mm7249a3.htm>



1.27 全球首个自扩增 mRNA 新冠疫苗获得批准

2023 年 11 月 27 日, CSL 和 Arcturus Therapeutics 宣布, 日本厚生劳动省(MHLW) 批准了 ARCT-154, 这是一种自扩增 mRNA(sa-mRNA) COVID-19 疫苗, 用于 18 岁及以上成年人的初始疫苗接种和加强剂。mRNA 疫苗技术通过利用

体内细胞制造特定蛋白质，刺激免疫反应，并留下识别和对抗未来感染的抗体来预防传染病。然而，与疫苗中同等数量的 mRNA 相比，sa-mRNA 能够自复制 mRNA，从而产生更多的蛋白质。

资料来源：

<https://newsroom.csl.com/2023-11-28-Japans-Ministry-of-Health,-Labour-and-Welfare-Approves-CSL-and-Arcturus-Therapeutics-ARCT-154,-the-first-Self-Amplifying-mRNA-vaccine-approved-for-COVID-in-adults>



1.28 AI 模型发现全新抗生素类型，可安全高效杀死超级耐药菌

2023 年 12 月 20 日，麻省理工学院 James J. Collins 研究团队在 Nature 发表题为“Discovery of a structural class of antibiotics with explainable deep learning”的文章。该研究利用人工智能 (AI) 和可解释的深度学习模型，从超过 1200 万种化合物中识别出一种革命性的新型抗生素类型，可以杀死临床上常见的超级细菌——耐甲氧西林金黄色葡萄球菌 (MRSA)。而且，这些化合物对人类细胞的毒性很低，因

此成为良好的抗生素候选者。这项研究的一个关键创新在于，研究人员弄清楚了深度学习（Deep Learning）模型使用了哪些信息来预测其抗生素效力，可进一步帮助研究人员设计出更有效的其他治疗药物。

资料来源：<https://www.nature.com/articles/s41586-023-06887-8>



1.29 美国多地区发现新型啮齿动物病毒，人类感染可导致致命心肺疾病！

2023年12月12日，美国阿肯色州立大学 Nathaniel Mull 研究团队在 *Emerging Infectious Diseases* 发表了最新研究，他们报告了发现的一种新病毒——欧扎克正汉坦病毒（Ozark orthohantavirus），该病毒属于可从啮齿动物传播到人类的病毒家族（正汉坦病毒），人类感染后可能会导致致命的心肺疾病。研究人员发现这种新发现的欧扎克病毒与已知的人类病原体有密切的系统发育关系，应将欧扎克病毒视为阿肯色州、周边各州以及其他有毛棉鼠栖息地的未来出现的人类汉坦病毒心肺综合征病例的潜在原因。

资料来源：https://wwwnc.cdc.gov/eid/article/29/12/23-0549_article



1.30 禽流感正向南蔓延，未来可能入侵南极大陆

2023 年 12 月 25 日，英国物理学家网发文报道，禽流感正向南蔓延，未来或将入侵南极大陆。10 月初，南极圈附近的南乔治亚岛和马尔维纳斯群岛上先后发现了贼鸥感染禽流感的病例。根据评估，当贼鸥迁徙时，将禽流感传入南极大陆的风险很高，特别会对帝企鹅等大量集中筑巢、繁育后代的鸟类造成威胁。数据显示，禽流感让英国巴斯岩的北方塘鹅种群数量减少了 70%，也是造成约 3 万只美洲海狮和 2500 只象海豹幼崽死亡的可能原因。目前，南极科考人员正密切关注禽流感动向，并已建议人们加强生物安全措施。

资料来源：

https://phys.org/news/2023-12-avian-influenza-millions-seabirds-world.html#google_vignette



1.31 美国检出“僵尸鹿”病，会感染人类吗？

2023 年 12 月 23 日，美国 Fox news 发文报道，美国黄

石国家公园发现了首例“僵尸鹿”病，引发科学家担忧，称该病毒可能会传染给人类。上个月，在黄石公园一具鹿的尸体上检测出一种具有高度传染性的朊病毒呈阳性，这种疾病会导致鹿的体重减轻、跌倒，并出现精神萎靡和神经系统症状，因而被称为“僵尸鹿”病。北美、加拿大、挪威和韩国等地的鹿身上都发现过这种病毒。虽然迄今为止尚无人类感染该病的报道，但一些流行病学专家认为，未出现传人病例并不意味着不会发生这种情况。

资料来源：

<https://www.foxnews.com/us/zombie-deer-disease-concerns-scientists-possible-spread-humans>



2 文献速递

2.1 中国学者系统研究神州四价疫苗对新冠最新变异株的免疫反应水平

2023 年 11 月 28 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研究团队联合南京市中医院张彦亮研究团队以及中国科学院北京基因组研究所李明锟研究团队在 *Cell Host & Microbe* 在线发表题为“Enhanced neutralization of SARS-CoV-2 variant BA.2.86 and XBB sub-lineages by a tetravalent COVID-19 vaccine booster”的研究论文，报道了神州细胞研发的四价新冠疫苗 SCTV01E 作为加强针对 30 种不同新冠变异株的交叉中和能力及细胞免疫水平。

研究首先评估了 SCTV01E 加强组、BA.5/BF.7/XBB 突破感染组、三针灭活疫苗组对以往流行的主要变异株的血清中和活性，SCTV01E 加强针接种的个体对所有测试的代表性毒株都表现出最高的中和活性。研究紧接着评估了众多 XBB 亚型的血清中和活性，结果发现它们表现出非常相似的中和滴度。与 BA.5/BF.7/ XBB 突破性感染组相比，SCTV01E 加强组对所有测试的 XBB 亚型均有显著更高的中和抗体滴度。

通过分析 B 细胞和 T 细胞应答，研究发现接种 SCTV01E 加强疫苗可显著增强对新冠变异株的记忆性 B 细胞水平，从而达到长期保护的作用。

总之，尽管新冠病毒继续进化并增强其免疫逃逸能力，目前出现的 XBB 亚型和 BA.2.86，与原始 XBB 相比，并没有明显的抗原差异。与原型株疫苗和自然感染相比，SCTV01E 疫苗加强免疫显著增强了抗体和 B 细胞反应，这充分说明了开发新型多价疫苗对有效抵御未来病毒变异的重要性。

资料来源：<https://doi.org/10.1016/j.chom.2023.11.012>



2.2 美国学者揭示广谱抗冠状病毒新策略

2023 年 12 月 6 日，美国哈佛大学医学院魏文毅研究团队联合中国武汉大学病毒学国家重点实验室蓝柯研究团队以及西奈山医学院金坚研究团队在 *Science Translational Medicine* 在线发表题为“USP2 inhibition prevents infection with ACE2-dependent coronaviruses in vitro and is protective against SARS-CoV-2 in mice”的研究论文。研究发现，USP2 是

ACE2 的去泛素化酶，通过抑制 USP2 可以降低 ACE2 蛋白水平，从而阻断 SARS-CoV-2 对细胞和小鼠的感染。研究结果还表明，通过抑制 USP2 降低 ACE2 蛋白水平可以有效抵抗其他多种利用 ACE2 作为受体进行感染的冠状病毒，表明这是一种广谱的抗病毒策略。研究团队进一步研发了一种可以口服的 USP2 抑制剂 MS102，对 ACE2 依赖的冠状病毒表现出有效的抗病毒活性。此外，MS102 在体内具有良好的药代动力学特性和抗病毒活性，有望进一步发展成为治疗依赖 ACE2 的病毒感染的抗病毒手段。

研究团队评估了 USP2 的小分子抑制剂 ML364 在治疗 SARS-CoV-2 感染中的治疗潜力。实验结果表明通过利用 ML364 抑制 USP2 来降低 ACE2 蛋白水平在细胞感染模型（体外）和活体动物研究（体内）都表现出有效抗 SARS-CoV-2 感染的活性，且不受病毒变异的影响。

虽然 ML364 显示对 ACE2 依赖冠状病毒感染的抗病毒潜力，但其现有的药代动力学特性使其无法成为有合适的临床候选药物。因此，研究团队通过全面的化学优化探索了提高其药代动力学特性并保持或增强其抗病毒效力的方法。为实现这个目标，研究人员设计并合成了大约 90 个 ML364 的衍生物。通过分析鉴定出一种特定的化合物，命名为 MS102。与 ML364 相比，MS102 具有更好的药代动力学和抗病毒活

性，并且有望进一步发展成为口服治疗药物。

综上所述，这项研究阐明了 USP2 去泛素酶在调控 ACE2 的去泛素化过程中的生理功能，从而在维持其蛋白稳定性方面发挥作用。同时，该研究提供了通过抑制 USP2 去泛素酶来控制依赖于 ACE2 冠状病毒感染的可靠证据。此外，研究团队成功开发了一种口服可利用的 USP2 抑制剂 MS102。

资料来源：<https://www.science.org/doi/10.1126/scitranslmed.adh7668>



2.3 中国学者在基于基因数据的传染病时空溯源领域发表综述

2023 年 11 月 29 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 *The Lancet Microbe* 发表题为“Approaches and challenges to inferring the geographical source of infectious disease outbreaks using genomic data”的研究论文，对基于基因数据的传染病时空溯源领域的相关研究进行系统综述。

研究团队通过对文献系统梳理，发现目前用于传染病暴发时空溯源的主要方法包括祖先性状重建法（ancestral trait

reconstruction) 和结构群落法 (structured population)。祖先性状重建法包括最大简约、最大似然和贝叶斯法；结构群落法则分为结构溯祖法 (structured coalescent) 和结构出生-死亡法 (structured birth-death)。本综述概述了各种研究方法的原理和优缺点，进一步强调了其近些年在传染病暴发溯源领域的具体应用。随后，综述概述了目前传染病时空溯源领域所面临的六大挑战。

该综述有助于理解在真实世界研究中如何进行方法的选择，如何解读分析结果，有助于提高对基因组数据如何在传染病时空溯源领域发挥作用的认知。随着重大、新发传染病在全球的不断暴发流行，利用日益增多的基因组数据可快速为公共卫生决策提供科学依据。此外，该研究概述了传染病时空溯源领域所面临的主要挑战，也为未来基因监测方案的改善和方法学的研究提供了潜在方向。

资料来源：[https://doi.org/10.1016/S2666-5247\(23\)00296-3](https://doi.org/10.1016/S2666-5247(23)00296-3)



2.4 防止 COVID-19 传播，保持社交距离比关闭国际边境更有效

2023 年 12 月 14 日，美国斯克里普斯研究所 Nathaniel L. Matteson/Kristian G. Andersen/Mark Zeller 研究团队在 Cell 发表题为“Genomic surveillance reveals dynamic shifts in the connectivity of COVID-19 epidemics”的研究论文，他们研究了在新冠疫情大流行的不同阶段，不同的强制措施（包括封锁在家、社交远离和旅行限制）在防止病毒在本地和区域传播方面的效果。

研究人员对来自美国加州圣地亚哥市和墨西哥下加利福尼亚州的 82000 多份的 SARS-CoV-2 样本进行了测序，并将这些序列与北美和世界其他地区的 SARS-CoV-2 基因组进行比较。然后，研究者将基因组数据与空中和陆地旅行数据（基于匿名手机追踪）数据库进行整合，以估算北美不同县域之间的连通性。在研究中，研究者通过整合基因组监测数据与流动性数据，确定了疫情期间当地 COVID-19 疫情的传播发生了广泛变化。重点关注大流行的前五波，发现在大流行开始时，旅行限制和居家令等命令的实施遏制了 SARS-CoV-2 在当地的传播。

然而，伴随着政策的取消使病毒能够随旅行增加而进一

步传播。研究发现，在大流行的某些时期，与旅行相关的感染占发病率的一半，这表明当地疫情在很大程度上受到其他地区疫情的影响。通过估算 SARS-CoV-2 的跨境传播，研究发现，与无针对性的限制措施相比，关闭非必要旅行的措施在一定程度上减少了传播，但在减少传播方面的效果较差。

为了解释旅行模式的变化如何影响 COVID-19 在大流行头两年的传播，研究团队量化了在不同地点和时间点收集到的病毒序列之间的遗传相似性。在大流行病的早期阶段，COVID-19 的规定包括严格的居家和社会隔离措施，因此传播主要发生在地方和区域层面。但随着这些规定的放宽，人们开始更自由地旅行。在整个大流行的头两年里，邻县之间的流动性几乎保持不变，但从圣地亚哥到更远的县或邻州的长途流动才是真正被早期规定所破坏的。分析还显示，在整个大流行期间，圣地亚哥和附近的下加利福尼亚州之间一直存在病毒传播，这表明部分关闭美墨边境并不能有效防止病毒传播。这些发现与正在进行的基因组监测相结合，有助于指导公共卫生政策，预防未来的流行病，缓解新冠变异株的再次流行。

资料来源：<https://doi.org/10.1016/j.cell.2023.11.024>



2.5 BA.2.86 虽然面目狰狞，但并非凶禽猛兽

2023 年 11 月 30 日，上海市重大传染病/生物安全研究院姜世勃课题组在 *Signal Transduction and Targeted Therapy* 在线发表题为“SARS-CoV-2 Omicron subvariant BA.2.86: limited potential for global spread”的研究论文。

研究人员通过假病毒感染实验发现 BA.2.86 的感染性低于 XBB.1.5、EG.5 和 HK.3，但是 BA.2.86 与 ACE2 的亲合力比 EG.5 和 XBB.1.5 高 3 倍和 2.4 倍。研究团队进一步评价了免疫人群、感染人群或突破性感染人群血清对 BA.2.86 假病毒的中和效果，发现与 BA.2、XBB.1.5 相比，BA.2.86 均存在明显的逃逸。但是，相较于 XBB 未感染血清，XBB 感染后血清中和 BA.2.86 假病毒的抗体滴度更高，说明 XBB 感染可能会增强血清对 BA.2.86 的中和效果。活病毒研究结果显示 XBB 感染人群血清能有效中和 BA.2.86 感染。因此，虽然 BA.2.86 对血清的逃逸现象明显高于其他变异株，但 XBB 突破性感染或接种含新变异株的 COVID-19 加强疫苗可增强对 BA.2.86 感染的预防效果。

目前，已有 154 个国家和地区的人们感染或再次感染了 XBB 变异株，而且部分人群已经接种了含新变异株的 COVID-19 加强疫苗。因此，BA.2.86 在全球范围内可能不具

有与以前 Omicron 变异株相同的传播性。需要注意的是，当前多数研究结果并不是基于 BA.2.86 活病毒获得，可能与真实情况存在差异。

截至 2023 年 10 月 31 日，全球多个地区已经出现了 BA.2.86 感染。根据序列分析，目前已至少有 8 个不同的亚谱系，分别是 BA.2.86、BA.2.86.1、BA.2.86.2、BA.2.86.3、JQ.1、JN.3、JN.2 和 JN.1。在北美和欧洲两个地区，BA.2.86.1 是流行的主要亚谱系，但 JN.1 的占比正逐渐增加。与丹麦和以色列的 BA.2.86 参考序列相比，S 蛋白也发生了一些新的突变，包括 L455S、P1263L 和 V445Y。因此，不能排除在未来可能出现具有更高传染性和致病性的新亚谱系。因此，应该全面性地监测 BA.2.86 的进化，并对下一个威胁做好相应的准备。

资料来源：<https://www.nature.com/articles/s41392-023-01712-0>



2.6 高福院士团队发现新的可中和奥密克戎抗体

2023 年 12 月 18 日，中国科学院天津工业生物技术研究所高峰研究团队联合中国科学院微生物研究所高福研究团

队在 PNAS 在线发表题为“Defining a de novo non-RBM antibody as RBD-8 and its synergistic rescue of immune-evaded antibodies to neutralize Omicron SARS-CoV-2”的研究论文，该研究在 S 蛋白中发现了一个呼吸的隐秘表位，将其命名为 RBD-8。该研究分离到 2 株识别该抗原表位的人源单克隆抗体 BIOLS56 和 IMCAS74，它们对 SARS-CoV、穿山甲来源的冠状病毒以及所有检测到的 SARS-CoV-2 变异株均具有广泛的中和能力。

该研究报道了两株针对一个隐匿表位的人源单克隆抗体 BIOLS56 和 IMCAS74，并将其命名为 RBD-8。重要的是，该隐秘表位包含了沙粒病毒间的保守残基。因此，靶向 RBD-8 的抗体具有广谱中和杆状病毒的能力。虽然 BIOLS56 的中和作用较弱，但它拯救了免疫逃逸抗体 IMCAS-L4.65 以中和 BQ.1 和 BQ.1.1，扩大了双特异性抗体以中和所有已知的待测 VOCs。文献检索显示，许多 RBD-8 MAbs 已被不同的研究组发现，但尚未被正式命名为新的研究组。此外，该研究提供了一个模型，通过结构分析来解释为什么不同的 RBD-8 抗体对 sarbecoviruses 表现出不同程度的中和作用。这些发现表明，暴露的隐匿性表位 RBD-8 是开发通用疫苗和抗体的一个有前途的靶点。利用该表位设计的双特异性抗体，结合其他表位，是避免病毒逃逸的良好候选者。

资料来源: <https://doi.org/10.1073/pnas.2314193120>



2.7 中国学者研发了一款可吸入干粉新冠疫苗

2023年12月13日,中国科学院过程工程所/中国科学院大学化学工程学院马光辉/魏炜研究团队联合军事医学研究院王恒樑/朱力研究团队在 *Nature* 发表题为“*Inhaled SARS-CoV-2 vaccine for single-dose dry powder aerosol immunization*”的文章。

在 COVID-19 大流行的背景下,该研究开发了一种创新的吸入式、单剂量、干粉气溶胶形式的 SARS-CoV-2 疫苗。这种疫苗采用了一种独特的设计,用蛋白质霍乱毒素 B 亚基组成的纳米颗粒呈递 SARS-CoV-2 RBD 抗原,并封装在具有最佳空气动力学特性的微胶囊中,以实现有效的肺泡递送和持续的抗原释放。此疫苗不仅能在小鼠、仓鼠和非人灵长类动物中诱导强大的全身和粘膜免疫反应,还通过“镶嵌迭代”方式呈递了不同变种的 SARS-CoV-2 抗原,有效实现对多种流行菌株和变异株的免疫防护。因此,上述吸入式疫苗作为应对 COVID-19 及其他呼吸道传染病的多价平台,极具开发

应用潜力。

总之，该文章介绍的干粉气溶胶吸入式疫苗结合了重组蛋白抗原和蛋白质佐剂，提供了一种对于不同固有免疫原性和不同物种间抗原差异表达都有效的免疫反应诱导方法。这种吸入式疫苗不仅提供了一种更受公众欢迎的给药方式，而且有助于提高接受疫苗接种者的比例。此外，它的干粉形式还有助于降低储存和运输成本，具有较大的临床转化前景。

资料来源：<https://doi.org/10.1038/s41586-023-06809-8>



2.8 中国学者开发针对三种高致病性冠状病毒的新型广谱纳米颗粒疫苗

2023年12月17日，广州医科大学附属第一医院国家呼吸系统疾病临床医学研究中心赵金存团队/肇静娴/霍健东研究团队联合爱荷华大学微生物学和免疫学系 Stanley Perlman 研究团队在 *Advanced Science* 在线发表题为“Mosaic RBD nanoparticles elicit protective immunity against multiple human coronaviruses in animal models”的研究论文。研究团队构建了3种高致病性冠状病毒三联体纳米颗粒疫苗，并且在小鼠和

食蟹猴模型中评估该广谱疫苗的免疫原性及广谱保护效果。

本项目研究借助铁蛋白纳米颗粒能够多重展示抗原、增强抗原的免疫原性特征，构建 3 种高致病性冠状病毒的受体结合区域 RBD 分别与铁蛋白 ferritin 融合表达的真核表达质粒，共同转染宿主细胞后，获得 3 种高致病性冠状病毒的三联体纳米颗粒疫苗。具体将构建好的三种 RBD-ferritin 的真核表达质粒（质粒的摩尔质量按 1:1:1）通过共转染进 Freestyle 293F 悬浮细胞，利用亲和层析的方法纯化出融合蛋白，随后在体外组装成展示三种高致病性冠状病毒 RBD 的纳米颗粒，并通过负染电镜、DLS 等一系列的实验技术手段，确认了三联体纳米颗粒能够正确组装，并成功展示三种外源抗原。

此外，本研究在小鼠以及食蟹猴模型中，评估了三联体纳米颗粒疫苗的免疫原性。实验结果显示，三联体纳米颗粒疫苗免疫机体后能够有效刺激小鼠体内的抗体应答，产生针对三种高致病性冠状病毒具有广谱中和能力的抗体，并且能够刺激小鼠体内产生 Th1 型偏向性的细胞免疫应答，有效诱导机体的 Tfh 细胞及 GC 细胞的活化。

研究团队进一步分别通过三种高致病性冠状病毒感染小鼠的模型，评估了三联体纳米颗粒疫苗免疫保护效果。三种高致病性冠状病毒分别攻毒后进行各项保护效果评估。结

果显示：三联体纳米颗粒疫苗免疫 Mosaic-RBD-Ferritin 免疫后，在小鼠感染 SARS-CoV、MERS-CoV、SARS-CoV-2 WT 以及 Beta 毒株时能够明显减轻小鼠感染后的体重下降的情况，并能有效的抑制病毒在肺部的复制，同时也能显著改善小鼠肺组织因感染所引起的炎症细胞浸润情况，保护小鼠免受三种高致病性病毒的感染。

此外，本项目研究发现三联体纳米颗粒疫苗免疫小鼠刺激小鼠所产生的中和抗体具有较好的广谱性，能够有效中和 SARS-CoV-2 的多种突变株，对目前流行的 EG.5 毒株仍保留有中和能力。并且三联体纳米颗粒疫苗免疫能够对小鼠提供持久性的免疫保护，加强免疫 5 个月后，三联体纳米颗粒疫苗免疫后的小鼠依然能够有效抵御 SARS-CoV-2 WT 以及突变株的感染。

资料来源：<https://doi.org/10.1002/advs.202303366>



2.9 钟南山院士团队公布莲花清瘟双盲随机对照临床试验结果

2023 年 11 月 28 日，广州医科大学附属第一医院国家呼吸系统疾病临床医学研究中心钟南山/郑劲平研究团队在

Virology Journal 发表题为“Effects of Lianhuaqingwen Capsules in adults with mild-to-moderate coronavirus disease 2019: an international, multicenter, double-blind, randomized controlled trial”的研究论文，该研究评估了连花清瘟胶囊（LHQW）胶囊治疗成人轻中度 COVID-19 的疗效和安全性。

该研究于 2022 年 2 月-12 月期间进行，受试者分别来自中国 12 家医院、泰国 3 家医院、越南和菲律宾各 1 家医院的轻至中度 COVID-19 患者，根据生成的随机数字，将患者按照 1: 1 比例，随机分配到连花清瘟胶囊组和安慰剂组。在经过纳入标准的筛选以及一系列试验之后，最终有 410 名患者进入连花清瘟胶囊组，而安慰剂组则有 405 名患者。

两组均接受退热、镇痛药物、营养补充和输液替代等标准护理。此外，连花清瘟胶囊组连续 14 天服用连花清瘟胶囊，每天 3 次，每次 4 颗（0.35 克/胶囊），对照组则服用安慰剂。该研究的主要终点是治疗 14 天后评估鼻塞/流鼻涕、喉咙痛、咳嗽、气短、无力/易疲劳、肌痛、头疼、发冷/寒战和发热等九种主要症状的持续改善或缓解的中位时间。

实验结果显示，连花清瘟显著缩短了新冠感染者获得持续临床改善所需的中位时间（4.0 天 vs 6.7 天），连花清瘟也显著缩短了新冠感染者主要症状的缓解时间。总而言之，这项随机、双盲、国际性、多中心的临床试验证明，连花清

瘟胶囊对于治疗轻中度的 COVID-19 成年患者是安全及有效的。该研究结果进一步证实了连花清瘟胶囊可以加速轻中度 COVID-19 成年患者的症状恢复过程。

通过对已发表的几项具有不同样本量和不同设计的针对连花清瘟与新冠治疗的研究进行荟萃分析，发现连花清瘟胶囊对于轻度 COVID-19 的治疗益处显著。与安慰剂组相比，连花清瘟胶囊的效果主要体现在提高临床恢复率、降低进展为严重或危重疾病的可能性。因此，可以认为连花清瘟胶囊是一种有效的治疗轻度 COVID-19 的药物。

资料来源：<https://doi.org/10.1186/s12985-023-02144-6>



2.10 中国学者研发出可防护新冠病毒和甲流病毒的鼻内面罩

2023 年 12 月 18 日，中国科学院过程工程研究所魏炜/马光辉研究团队联合中国科学院大学化学工程学院王利民研究团队在 *Nature Communications* 发表题为“*Intranasal mask for protecting the respiratory tract against viral aerosols*”的文章。他们设计了一种创新的鼻内面罩，它由带正电荷的热敏水导

体和搭载特定病毒采集器的细胞外微囊泡组成。这种面罩能有效利用带正电荷的水导体拦截带负电荷的病毒气溶胶，同时通过囊泡捕获清除病毒。实验证明，这种鼻内面罩能够保护小鼠的鼻腔和有效抑制肺部急性呼吸综合征冠状病毒 II (SARS-COV-2) 和甲型流感病毒。研究团队通过精确的流体动力学模拟和三维打印的计算，构建了人体呼吸道模型，证明了鼻内面罩对人类的适用性，同时证明其显著降低了不同病毒变异株引起的感染风险。

该研究设计的鼻内面罩，是由一种带正电荷的不可逆温敏水凝胶组成，并将工程细胞来源的微泡 (MV) 引入其中。这些 MV 含有已知的特定病毒受体，这些病毒在水泡表面过度表达。由此得到的“MV@GEL”可在常温下喷入鼻腔，在体温下迅速从液体状态转变为凝胶状态，有利于延长在鼻壁上的滞留时间。

该研究证明通过 MV@GEL 系统，热敏且带正电的水凝胶可以很容易地应用于鼻腔并拦截带负电的病毒气溶胶。嵌入水凝胶中的带有病毒受体的 MV 可以在鼻腔中保留 8 小时，并有效捕获从气溶胶中释放的病毒。利用小鼠模型、CFD 模拟和集成 HRT 模型，证明了 MV@GEL 系统的应用大大降低了呼吸道病毒感染的可能性。这种“鼻内口罩”的概念可以满足普通人群日常生活中针对病毒气溶胶的防护要求，并

且可以为一些不方便佩戴口罩的个体（如哮喘患者）提供有效的保护。此外，针对医生、护士等高危人群，这种鼻内面罩还可以与口罩结合使用，以进一步降低含有威胁病毒的气溶胶的感染风险，如 SARS-CoV-2、H1N1 和 SARS。

资料来源：<https://www.nature.com/articles/s41467-023-44134-w#citeas>



2.11 德国学者揭示 SARS-CoV-2 非结构蛋白 3/4 是形成复制细胞器的最小组分

2023 年 11 月 30 日，德国海德堡大学传染病病毒学 Schaller 研究组的 Petr Chlanda 研究团队在 Nature Communications 发表题为“SARS-CoV-2 nsp3 and nsp4 are minimal constituents of a pore spanning replication organelle”的研究论文，该研究通过原位冷冻电子断层扫描结合亚层析成像平均来研究 DMV 孔的结构，发现非结构蛋白（nsp）3 和 4 是 DMV 跨越孔形成所需的最小组分，并取决于 nsp3-4 蛋白的水解裂解。此外，该研究发现 Mac2-Mac3-DPUP-Ubl2 结构域对 nsp3 寡聚化和膜孔复合体的完整性有着至关重要的作用。

研究表明 SARS-CoV-2 nsp3 和 nsp4 足以形成膜孔且 nsp3 的 N 端结构域对 DMV 的生物发生和孔的组装至关重要。nsp3-4 PLpro 的裂解对孔的形成是必须的, nsp3 的 Ub11-Ub12 结构域对孔隙结构完整性至关重要。该研究结果显示, 虽然缺乏 N 端 Ub11Mac1 结构域的 nsp3-4 形成的孔仍然在 DMV 的凸侧形成冠状结构, 但与野生型 nsp3-4 孔相比, 这些孔在远端部分塌陷且较短, 可能是因为 nsp3 相互作用的改变导致了孔的不稳定性。

资料来源: <https://www.nature.com/articles/s41467-023-43666-5>



2.12 中国学者揭秘新冠变异毒株在呼吸系统中的复制和致病性进化趋势

2023 年 12 月 15 日, 中国香港大学李嘉诚医学院微生物系朱轩团队在 EBioMedicine 发表题为“Divergent trajectory of replication and intrinsic pathogenicity of SARS-CoV-2 Omicron post-BA.2/5 subvariants in the upper and lower respiratory tract”的研究论文。

该研究团队利用一系列 Omicron BA.2/5 子代变异毒株

(BL.1、BQ.1、BQ.1.1、XBB.1、CH.1.1、XBB.1.5) 感染小鼠和人鼻上皮细胞，证实 OmicronBA.2/5 子代变异毒株的繁殖效率和致病性在感染小鼠的肺组织中持续降低和减弱，但是在感染小鼠的鼻上皮组织中，BA.2/5 子代变异毒株的繁殖效率和致病性与 BA.2 和 BA.5 相比，并没有显著变化。更进一步研究发现，在人鼻上皮细胞模型中，Omicron XBB.1.5 和 XBB.1 的复制效率显著高于 BA.2/5。此外，OmicronXBB.1.5 在老年 C57BL/6J 小鼠肺中仍然具有较强的繁殖能力和致病性。因此，从公共卫生的角度，为特定年龄群体提供包括喷鼻疫苗等有效的防护措施，以预防新冠病毒的重症感染是至关重要的。对于 Omicron 后续变异毒株的监测也十分重要。

资料来源：<https://doi.org/10.1016/j.ebiom.2023.104916>



2.13 中国学者揭示新冠病毒诱发炎症风暴的分子机制

2023 年 12 月 20 日，中国科学院生物物理研究所薛愿超课题组联合中国医学科学院北京协和医学院王健伟课题组以及中国科学院武汉病毒研究所周溪课题组在 *Molecular Cell* 在线发表题为“SARS-CoV-2 RNA stabilizes host mRNAs

to elicit immunopathogenesis”的研究论文，首次揭示了 SARS-CoV-2 RNA 通过与宿主 mRNA 互作诱发炎症风暴产生的详细分子机制。

基于 SARS-CoV-2 在感染细胞和病人肺部组织内的 RNA-RNA 互作图谱，研究人员发现 SARS-CoV-2 RNA 结构在宿主细胞内发生显著变化，并与宿主 mRNA 发生广泛的相互作用，进而形成 RNA 双链体 (RNA duplex)。随后，研究人员利用单分子荧光原位杂交技术，证明了 SARS-CoV-2 RNA 可与 NFKBIZ、KMT2E 等靶标 mRNA 在细胞质中共定位。由于 SARS-CoV-2 倾向于结合在宿主 mRNA 的 3'UTR 区域，研究人员进而利用全转录组稳定性测序技术检测了 SARS-CoV-2 是否影响这些宿主 mRNA 的稳定性。意外发现病毒感染后，与 SARS-CoV-2 RNA 互作的宿主 mRNA 稳定性大幅提高，导致包括 NFKBIZ、KMT2E 等靶标 mRNA 的半衰期显著延长。为了证明 RNA 双链体的重要性，研究人员还利用多种实验手段，通过引入突变以破坏或者回补 SARS-CoV-2 RNA 与宿主 mRNA 的碱基互补配对，证明了 RNA-RNA 互作对宿主 mRNA 稳定性以及病毒复制的重要性。

为了进一步理解 SARS-CoV-2 如何调控宿主 mRNA 的稳定性，研究人员利用 RNA 双链体免疫共沉淀和质谱分析，

结合 CLIP-seq 技术验证,发现 RNA 结合蛋白 YBX3 可结合在 SARS-CoV-2 RNA 与宿主 mRNA 3'UTR 区形成的双链体。利用 siRNA 敲低 YBX3 之后,宿主 mRNA 的稳定性以及 SARS-CoV-2 病毒 RNA 的复制水平显著降低。这些研究结果提示 YBX3 直接参与了 SARS-CoV-2 对宿主 mRNA 的稳定性调控。

在数百个 mRNA 稳定性显著升高的转录本中,研究人员发现敲低 NFKBIZ 之后, SARS-CoV-2 感染细胞内的 I 型和 III 型干扰素表达显著升高,而 IL6、IL8 等众多炎症因子的产生则被显著抑制。这一结果表明 SARS-CoV-2 可能通过稳定宿主细胞中 NFKBIZ 的 mRNA,促进其产生更多的蛋白质,进而调控宿主的免疫失衡,从而诱发炎症风暴的形成。

综上所述,该研究首次揭示了 SARS-CoV-2 RNA 通过与宿主 mRNA 相互作用以增加宿主 mRNA 稳定性,诱发炎症风暴产生的详细分子机制,为新冠病毒防治提供了潜在的重要靶点。此外,该研究也为理解其它致病性 RNA 病毒如何通过 RNA-RNA 相互作用导致疾病发生提供新的研究范式。

资料来源: <https://doi.org/10.1016/j.molcel.2023.11.032>



2.14 美国学者发现卡介苗介导的天然抗病毒免疫可抗新冠

2023 年 11 月 30 日，斯坦福大学 Bali Pulendran 研究团队在 *Nature Immunology* 发表题为“BCG vaccination stimulates integrated organ immunity by feedback of the adaptive immune response to imprint prolonged innate antiviral resistance”的研究论文，该研究发现小鼠经静脉注射 BCG 疫苗后对 SARS-CoV-2 和 IAV 的感染呈现出保护作用。保护效果在接种后的 2-3 周内显现，并持续至 3 个月。该研究为卡介苗（Bacille Calmette–Guérin, BCG）对病毒感染的非特异性保护效应提供了重要见解。

研究人员表明，静脉注射卡介苗的小鼠在受到 SARS-CoV-2 B.1.351 或 PR8 流感病毒的感染时，体重减轻和/或病毒清除率提高。保护作用在接种后 14 至 21 天首次显现，并持续 3 个月。值得注意的是，BCG 在肺部诱导了双相的天然免疫应答和强大的抗原特异性 1 型辅助 T 细胞（TH1 细胞）反应，6 小时内会出现一个早期高峰，随后在 2-3 周时出现更为显著的第二波反应。研究发现 MyD88 信号传导对先天性和 TH1 细胞反应以及对 SARS-CoV-2 的保护至关重要。

单细胞和空间转录组学显示，在肺髓细胞和上皮细胞中，IFN 刺激基因的表达依赖于 CD4。有意思的是，BCG 还能诱

导小鼠抵抗 SARS-CoV-2 BA.5、SARS-CoV 和 SHC014 冠状病毒感染后的体重减轻。因此，BCG 可诱导综合器官免疫，CD4⁺T 细胞可反馈到组织髓系细胞和上皮细胞，从而形成持久而广泛的先天性抗病毒能力。

总之，此研究发现挑战了 BCG 和其他活疫苗异种效应仅基于训练的固有免疫的传统范式。相反，它们突显了 T 细胞反馈作为维持保护性抗病毒组织程序的关键驱动因素。关于卡介苗激发机体的非特异天然免疫应答，对新冠病毒有效的研究，该文并非首次报道，但潜在机制仍是一个谜，需要进一步的深入研究。

资料来源：<https://www.nature.com/articles/s41590-023-01700-0>



2.15 中国学者揭示新冠康复者刺突蛋白特异性共享抗体图谱

2023 年 12 月 4 日，中国科学院广州生物医药与健康研究院陈凌/熊晓犁研究团队联合广州医科大学附属第一医院赵金存/牛学锋研究团队与南华大学衡阳医学院李松研究团队在 *Emerging Microbes & Infections* 发表题为“Deep

immunoglobulin repertoire sequencing depicts a comprehensive atlas of spike-specific antibody lineages shared among COVID-19 convalescents”的研究论文。该研究基于深度抗体组库测序、抗体组学和结构分析，绘制了迄今为止最为全面新冠康复者刺突蛋白特异性共享抗体图谱。

研究团队通过将 IR-seq 与结构生物学和生物信息学相结合，建立了一种分析 IR-seq 抗体组学分析方法，用于分析靶向 SARS-CoV-2 刺突蛋白上特定中和表位的抗体谱系的丰度和人群共享度的定量关系。基于该方法，研究人员首先利用 252 个已解析结构的 Spike 特异性人源单克隆抗体，绘制了识别 Spike 的中和表位谱。研究发现中和抗体的识别位点与刺突蛋白受体结合域（RBD）上的突变热点之间高度重叠，提示中和抗体对 RBD 的强选择压力。

研究团队通过对 33 名新冠早期感染康复者和 24 名健康个体的抗体重链库进行深度测序，获得 3.6 亿条抗体重链序列。通过将 2677 个刺突蛋白特异性抗体与测序的 3.6 亿条序列进行抗体谱系聚类，鉴定出 329 个人群共享的 Spike 特异性抗体克隆型。接着，对这些共享抗体的表位进行表征，发现共享抗体不仅靶向 RBD 和 NTD 上的优势中和表位，还靶向 S2 上的非中和表位。

与健康个体的抗体组库比较，发现中和抗体反应的免疫

优势是由 Naïve B 细胞库中 Spike 特异性前体 B 细胞的频率和丰度所决定，表明评估免疫前抗体组库的组成可以预测接种疫苗后抗体应答水平的强弱。对新冠康复者的抗体组库进行长达一年的追踪，发现在 329 个 Spike 特异性抗体共享克隆型中，只有 28 个克隆型能在外周血中持续存在至少 12 个月，表明感染早期诱导的特异性抗体谱系只有 10% 左右能够形成长期的免疫记忆。另一个重要发现是长期存在的 IGHV3-53 抗体谱系经过累积体细胞超突变与奥密克戎变异株产生交叉反应性。

综上，本研究通过整合深度测序、生物信息和结构分析优化了特异性抗体组库的分析方法，绘制了高分辨率的新冠康复者 Spike 特异性抗体的人群共享图谱，该图谱促进了对新冠 Spike 特异性抗体应答机制的理解，能够为未来的疫苗设计和评估提供重要参考。

资料来源：<https://doi.org/10.1080/22221751.2023.2290841>



2.16 Nature 研究发现 mRNA 疫苗会产生非预期蛋白

2023 年 12 月 6 日，英国剑桥大学 MRC 毒理学组 Anne E. Willis/James E. D. Thaventhiran 研究团队在 Nature 发表题为“*N*¹-methylpseudouridylation of mRNA causes +1 ribosomal frameshifting”的研究论文。该研究发现，mRNA 疫苗中常用的 N¹-甲基假尿苷（m¹Ψ）修饰，会导致 mRNA 翻译时的核糖体移码，在接种新冠 mRNA 疫苗的人体内发现了这种核糖体移码导致的脱靶蛋白质的证据，而且会产生非预期免疫反应。该研究进一步提出了对 mRNA 序列的优化策略，以尽量减少未来基于 mRNA 的疫苗和疗法可能产生的潜在脱靶效应。

该研究团队分析了 m¹Ψ、5moU 和 m⁵C 这几种修饰对体外转录的 mRNA 翻译的影响。研究显示，在 mRNA 中掺入 N¹-甲基假尿苷（m¹Ψ）修饰的核苷酸，会在少数情况下（约 10%）导致 mRNA 翻译过程中的+1 核糖体移码（frameshifting），改变转录读取和翻译成蛋白的方式，从而导致在目标蛋白外产生一些改变的蛋白。研究团队表示，mRNA 编码的大多数蛋白仍然按照计划产生，从而激发 mRNA 疫苗所需的免疫反应。

为了评估这种核糖体移码的潜在影响，团队研究了辉瑞

/BioNTech 开发的新冠 mRNA 疫苗 (BNT162b2) 在小鼠体内的反应，识别出了存在与脱靶免疫反应有关的改变蛋白。

然后，研究团队比较了接种新冠 mRNA 疫苗 (BNT162b2, 21 人) 或接种阿斯利康开发的腺病毒载体新冠疫苗 (ChAdOx1 nCoV-19, 20 人) 之后的免疫反应。结果显示，和新病毒载体疫苗相比，在 mRNA 疫苗接种组中三分之一存在免疫副反应。研究团队也指出，目前还没有证据表明这些移码产物会导致不良结局。

研究团队表示，观察到的+1 核糖体移码可能是在体外转录的 mRNA 翻译期间 $m1\Psi$ 诱导核糖体停滞的结果，在核糖体滑动序列处发生移码。研究团队进一步证明了，针对这种滑动序列，重新设计 mRNA 序列，能够有效避免核糖体移码带来的脱靶效应，从而产生预期的正确蛋白质。这种设计修改可以轻松应用于未来的 mRNA 疫苗，以产生预期的效果，同时防止危险和非预期的免疫反应。

资料来源：<https://www.nature.com/articles/s41586-023-06800-3>



2.17 中国学者发现人源中和单抗 mRNA 的肺部靶向递送可预防并治疗新冠病毒感染

2023 年 12 月 5 日，清华大学医学院程功/向烨研究团队联合清华大学生命有机磷化学及化学生物学教育部重点实验室喻国灿研究团队以及中国农业科学院长春兽医研究所田明尧研究团队在 *Nature Communications* 发表题为“A lung-selective delivery of mRNA encoding broadly neutralizing antibody against SARS-CoV-2 infection”的研究论文。该研究制备了用于递送编码 SARS-CoV-2 广谱中和抗体的 mRNA 肺部靶向脂质纳米颗粒(LNPs)，在肺部原位产生高滴度的抗体，在预防和治疗 SARS-CoV-2 突变株感染方面取得了显著效果。

本项研究开发了一种肺部选择性的脂质纳米颗粒，高效地向小鼠肺部递送编码广泛中和抗体的 mRNA，实现了在预防和治疗 SARS-CoV-2 变体感染方面的显著疗效。研究人员通过筛选接种灭活疫苗 (BBIBP-CorV) 的个体血浆样本，从中选择了具有高中和滴度的六个个体，利用荧光激活细胞分选 (FACS) 分离出了针对 SARS-CoV-2 受体结合域 (RBD) 的特异性记忆 B 细胞，并获得了 118 种 RBD 特异性单克隆抗体 (mAb)，其中 20 种对 SARS-CoV-2 具有强力的中和活性。

研究团队确定了 8-9D Fab 与 Omicron BA.5 刺突蛋白外域复合体的冷冻电镜结构，发现 8-9D Fab 与刺突蛋白受体结合域（RBD）结合时，存在两种主要构象，一种是刺突蛋白展示两个“向上”的 RBD，每个 RBD 都绑定了一个 8-9D Fab。在病毒中和实验中，8-9D 显示出对大多数 SARS-CoV-2 变体的强大中和活性。Omicron 变体的多个突变位于 8-9D 的表位上，这些结构细节有助于解释 8-9D 的广谱中和活性。

肺部选择性 mRNA 编码的广泛中和抗体可直接在肺部诱导对 SARS-CoV-2 的保护。肺部选择性脂质纳米颗粒（LNPs）通过调整表面电荷实现了器官特异性递送，正电荷的 LNPs 主要在小鼠肺部积累，而近中性 LNPs 则主要在肝脏积累。研究结果显示，经静脉注射后，肝脏选择性 LNPs 在小鼠腹部产生强烈荧光信号，而肺部选择性 LNPs 则在胸部产生荧光信号，显示出不同的器官选择性递送。此外，两种器官选择性 LNPs 均展现出良好的稳定性和特异性器官递送能力。

随后，研究人员通过将编码 8-9D 的 mRNA 利用肺部选择性 LNPs 递送给 K18-hACE2 小鼠，实现了对 SARS-CoV-2 Beta 变体和 Omicron BA.2 的有效预防，显著降低了小鼠气管和肺部的病毒载量，并几乎完全防护了 Beta 变体感染，对 Omicron BA.2 株感染也实现了极高效的防护。研究人员还发

现，即使在感染冠状病毒后 24 小时内进行肺部选择性 LNPs@mRNA8-9D 的治疗，也能实现接近 100% 的保护效果，减轻了在小鼠模型中由 SARS-CoV-2 感染所引发的疾病。

综上所述，这项研究成功确定了与 8-9D Fab 复合的 Omicron BA.5 刺突蛋白的冷冻电镜结构，表明 8-9D 可作为一种 Class I RBD 靶向抗体，高亲和力地阻止 ACE2 与 RBD 的结合。此外，肺部选择性 mRNA 递送系统同时具有安全性和高效性，为针对 SARS-CoV-2 感染和其他呼吸道疾病的被动免疫提供了重要参考。

资料来源：<https://www.nature.com/articles/s41467-023-43798-8>



2.18 美国学者探究老年人接种基于 mRNA 的 RSV PreF 疫苗的效力和安全性

2023 年 12 月 14 日，美国马萨诸塞州剑桥市 Moderna 公司 Eleanor Wilson 研究团队在 NEJM 发表题为“Efficacy and safety of an mRNA-Based RSV PreF vaccine in older adults”的研究论文，旨在评估基于 mRNA 的 RSV PreF 疫苗在老年人中的疗效和安全性。

此项临床试验共入组了近 3.6 万 60 岁以上老年人。期中分析显示：mRNA-1345 对伴有 2 种及以上 RSV-LRTD（RSV 感染导致的下呼吸道疾病）症状的保护率为 83.7%，对伴有 3 种及以上 RSV-LRTD 症状的保护效力为 82.4%，对于急性呼吸道疾病的保护效力为 68.4%。

在这项正在进行的随机、双盲、安慰剂对照的 2-3 期试验中，研究以 1:1 的比例随机分配 60 岁或以上的成年人接种一剂 mRNA-1345（50 μ g）或安慰剂。两个主要的疗效终点分别是预防至少出现两种体征或症状的 RSV 相关下呼吸道疾病和至少出现三种体征或症状的 RSV 相关下呼吸道疾病。一个关键的次要疗效终点是预防与 RSV 相关的急性呼吸道疾病。此外，研究还对疫苗的安全性进行了评估。

结果显示，共有 35541 人被分配接种 mRNA-1345 疫苗（n=17793）或安慰剂（n=17748）。中位随访时间为 112 天（1-379 天）。初步分析是在至少 50% 的 RSV 相关下呼吸道疾病预期病例发生时进行的。研究结果显示，疫苗对至少出现两种症状或体征的 RSV 相关下呼吸道疾病的有效率为 83.7%，对至少出现三种症状或体征的 RSV 相关下呼吸道疾病的有效率为 82.4%。疫苗对 RSV 相关急性呼吸道疾病的有效率为 68.4%。因此，疫苗对 RSV 两种亚型（A 型和 B 型）都有保护作用，并且在根据年龄和共存疾病定义的亚组中基

本一致。与安慰剂组相比，mRNA-1345 组患者的局部不良反应发生率（58.7% vs 16.2%）和全身不良反应发生率（47.7% vs 32.9%）较高，大多数反应的严重程度为轻度至中度。每个试验组有 2.8% 的受试者发生严重不良事件。

研究表明，在 60 岁或以上的成年人中，与安慰剂相比，单剂量的 mRNA-1345 疫苗没有明显的安全性问题，并且导致 RSV 相关的下呼吸道疾病和 RSV 相关的急性呼吸道疾病的发生率较低。此外，针对 mRNA-1345 疫苗未来仍然还有许多研究需要进行，如长期保护效力、对高危人群的保护效力、与其他 RSV 疫苗的比较。

资料来源：<https://www.nejm.org/doi/10.1056/NEJMoa2307079>



2.19 美国学者开展 65 岁以下成人接种重组和标准剂量流感疫苗的比较研究

2023 年 12 月 14 日，美国加利福尼亚州凯撒医疗集团疫苗研究中心（KPNC）Amber Hsiao 研究团队在 NEJM 发表题为“Recombinant or Standard-Dose influenza vaccine in adults under 65 years of age”的研究。该研究采用群随机方法，在

2018~2020 两个流感季中评估了 RIV4 在 65 岁以下人群中相对于四价标准剂量灭活流感疫苗 (SD-IIV4) 的保护效果。

研究人员依据 KPNC 旗下机构设施的服务区域和设施规模, 采用群随机方式将居民分配至 A 组或 B 组, 其中 A 组第一周先接种 RIV4, B 组第一周先接种 SD-IIV4, 此后每个机构每周交替接种这两种疫苗, 直至当年的流感季结束。该研究的主要终点是 PCR 确认的流感病例, 次要研究终点包括甲型流感、乙型流感以及流感相关的住院病例。每个机构的医生根据就诊患者的临床表现自行决定进行流感 PCR 检测, 通过电子医疗记录获取住院和门诊的诊断、实验室检测以及疫苗接种等信息。

该研究纳入 18~64 岁成人, 其中 50~64 岁为主要分析的年龄组。结果显示在 50~64 岁人群中, RIV4 相较于 SD-IIV4 对 PCR 确诊流感的相对保护效果 (rVE) 为 15.3%; 针对甲型流感的相对保护效果为 15.7%; 针对乙型流感或者流感相关住院, 未显示出具有统计学意义的相对保护效果。此外, 探索性分析显示在 18~49 岁人群中, 无论是针对流感 (rVE, 10.8%) 还是甲型流感 (rVE, 10.2%), RIV4 的保护效果均优于 SD-IIV4。

此次研究通过大规模的真实世界数据再次证明重组流感疫苗具有比传统灭活疫苗更好的保护效果, 且补充了 RIV4

在年轻人群中同样具有更好保护效果的证据。研究通过分析两组志愿者中呼吸道合胞病毒（RSV）感染的发生情况，排除了其他混杂因素的存在，且通过多项敏感性分析验证结果的稳健性。

资料来源：<https://www.nejm.org/doi/full/10.1056/NEJMoa2302099>



2.20 美国学者开展幼儿疫苗接种后的转录分析研究

2023年12月2日，美国全国儿童医院阿比盖尔·韦克斯纳研究所疫苗和免疫中心/美国俄亥俄州立大学医学院国家儿童医院儿科传染病科 Octavio Ramilo 研究团队联合美国威尔康奈尔医学院德鲁基尔儿童健康研究所 Virginia Pascual 研究团队在 *Nature Communications* 发表题为“*Young infants display heterogeneous serological responses and extensive but reversible transcriptional changes following initial immunizations*”的研究成果。该研究报道了婴儿接种疫苗后免疫系统的响应，证实了在接种后一周内干扰素刺激基因和炎症基因的显著表达变化，这些变化在接种后一个月恢复正常。该研究为深入理解对2个月大婴儿接种初期免疫反应，特别

是抗体反应的异质性和免疫细胞表达模式奠定了重要基础。

研究人员通过整体转录组分析对 2 个月大婴儿在接种疫苗前、一周后和一个月后的全血基因表达谱进行分析，发现了干扰素刺激基因和炎症相关基因的显著表达变化。接种后第 7 天观察到多个基因过表达，而到第 30 天，这些表达变化大多数恢复至基线水平。

研究人员还使用单细胞 RNA 测序 (scRNA-seq) 技术分析了接种疫苗后婴儿的 CD4⁺ T 细胞，发现了五个不同的亚群，包括天真型、调节型等。这些 CD4⁺ T 细胞在接种后一周内表现出普遍且短暂的干扰素反应，随后在一个月后恢复到基线水平。分析揭示了 2 个月大婴儿的 CD4⁺ T 细胞群体主要是天真型，但令人惊讶的是，大部分天真型亚群表达细胞毒性分子。

随后，研究人员通过单细胞 RNA 测序 (scRNA-seq) 分析了接种疫苗后的 CD8⁺ T 细胞、接种疫苗后的婴儿 B 细胞、接种疫苗后婴儿的单核细胞 (Mono)。接种疫苗后，研究人员观察到自然杀伤细胞 (NK 细胞) 的表型异质性和干扰素刺激及细胞毒性基因的变化。

此外，研究人员开发了一种称为 G2DA(基因二维增强)的分析方法，以同时考虑基因表达水平和细胞丰度。应用 G2DA 分析确认了接种疫苗后在多种细胞类型中特定基因的

过表达，特别是干扰素刺激基因（ISGs）。这种分析揭示了2个月大婴儿在接种疫苗后的免疫细胞中 ISG 的独特表达模式，其中大部分在接种后一周内增强，但在一个月后恢复至基线水平。

资料来源：<https://www.nature.com/articles/s41467-023-43758-2>



2.21 中国学者基于 F 蛋白 consensus 序列设计尼帕病毒疫苗

2023 年 12 月 8 日，中国科学院上海免疫与感染研究所蓝佳明研究团队联合中国科学院武汉病毒研究所单超/袁志明/姚艳丰研究团队以及中国科学技术大学 Sandra Chiu 研究团队在 JCI insight 发表题为“Vaccines based on the fusion protein consensus sequence protect Syrian hamsters from Nipah virus infection”的研究论文。该研究通过计算机辅助设计尼帕病毒多个毒株的 consensus 序列，基于这一序列设计的尼帕病毒疫苗有望进一步开发为尼帕病毒广谱疫苗。

目前，科学家已鉴定出尼帕病毒多个毒株，其中包括马来西亚（NiV-M）和孟加拉国（NiV-B）两个代表性毒株，它们在传播途径、感染引起的症状和病死率中均有显著差别。

本研究通过对 GenBank 上公布的尼帕病毒序列进行深入研究，针对 F 蛋白通过生物信息学分析，设计了一个潜在预防不同尼帕病毒株感染的 Consensus 序列。随后将该序列分别插入黑猩猩腺病毒载体和质粒 pVAX1 载体中，开发了重组腺病毒载体疫苗 AdC68-F 和 DNA 疫苗 pVAX1-F。动物试验结果表明，AdC68-F、pVAX1-F 单独或联合使用（pVAX1-F/AdC68-F）后，均可在小鼠体内诱导快速和高效的体液和细胞免疫应答。疫苗免疫金黄地鼠后，分别用致死量 NiV-M 和 NiV-B 感染，发现接种疫苗组地鼠至感染后 21 天均未出现任何临床症状，肺、脑和脾脏等组织均未测到病毒和核酸。这些结果表明，基于 F 蛋白 consensus 序列设计的尼帕病毒疫苗对代表性的尼帕病毒毒株提供了完全保护，有潜力进一步开发为尼帕病毒广谱疫苗。

资料来源：<https://doi.org/10.1172/jci.insight.175461>



2.22 钟南山院士团队发现巴洛沙韦可治疗流感危重症患者

2023 年 12 月 8 日，广州医科大学附属第一医院国家呼吸系统疾病临床医学研究中心钟南山/杨子峰研究团队在 Med 在线发表题为“Baloxavir marboxil use for critical human

infection of avian influenza A H5N6 virus”的研究论文，该研究对五名 H5N6 患者进行了入院后的纵向临床数据和样本收集。所有患者接受了奥司他韦和巴洛沙韦的顺序单药治疗或两种药物联合治疗。对疾病的严重程度、痰液、尿液和血液中的病毒载量以及血清和痰液中的细胞因子水平进行了序列分析。结果发现所有患者在疾病发病后 1 周内均发展为急性呼吸窘迫综合症（ARDS）和病毒性脓毒症。

当迟缓的奥司他韦疗效不佳时，给予巴洛沙韦迅速降低了病毒载量。此外，反映 ARDS 和脓毒症恶化的痰液中 IL-18、M-CSF、IL-6 和 HGF 以及血清中反映脓毒症恶化的 Mig 和 IL-18 的水平，在使用巴洛沙韦时也减少了。然而，三名患者最终死于基础疾病加重和继发性细菌感染。非幸存者有更严重的肺外器官功能障碍和不足的 H5N6 病毒特异性抗体反应。总之，对于 H5N6 感染的危重病例，巴洛沙韦显示出对病毒载量和肺/肺外细胞因子的影响，即使治疗被推迟。巴洛沙韦可被视为限制病毒持续传播的一线治疗药物，未来可能应用于禽流感人间感染和出现流感样疾病的家禽工作人员。

资料来源：<https://doi.org/10.1016/j.medj.2023.11.001>



2.23 中国学者发现核糖体蛋白在核内识别病毒核酸并激活天然免疫

2023年12月20日,中国医学科学院北京协和医学院曹雪涛研究团队联合南开大学生命科学学院徐贺楠研究团队在*Nature Communications* 在线发表题为“Nuclear RPSA senses viral nucleic acids to promote the innate inflammatory response”的研究论文,该研究通过功能筛选,发现40S核糖体蛋白SA (RPSA)是一种识别病毒核酸并在抗病毒先天免疫中主要促进促炎细胞因子基因表达的核蛋白。

多功能分子40S核糖体蛋白SA被认为是宿主核中的HSV-1 DNA结合蛋白候选物。该研究通过功能筛选,报道了RPSA作为一种核先天感受器的鉴定,它可以选择性地诱导依赖于NF- κ B信号传导的促炎细胞因子基因的转录。该研究发现,在感知HSV-1或IAV的核酸后,核定位的RPSA选择性地负责启动表观遗传修饰重建和增强促炎细胞因子基因启动子上P65亚基的富集,但不影响NF- κ B信号级联启动抗病毒先天反应。总之,该研究揭示了一种新的核先天感受器RPSA,它通过调节表观遗传修饰选择性地促进NF- κ B触发的促炎细胞因子的表达,从而揭示了对宿主-病毒相互作用的

理解。该研究结果也为病毒性传染病的控制提供了一个潜在的靶点。

资料来源：<https://www.nature.com/articles/s41467-023-43784-0>



2.24 中国学者全面鉴定肠道病毒 D68 的中和性抗原位点

2023 年 12 月 4 日，上海市重大传染病和生物安全研究院张超课题组在 *Journal of Virology* 发表题为“Identification of four neutralizing antigenic sites on the enterovirus D68 capsid”的论文。该研究首次全面鉴定并比较了 EV-D68 原型株和临床株病毒衣壳上的中和性抗原位点。

研究者在之前的工作中，已用重组 EV-D68 VLP（基于临床株 MO50）免疫小鼠，制备了两种中和性单抗 2H12 和 8F12，它们均结合在病毒的受体结合区 canyon 附近，可阻断唾液酸受体结合，阻止病毒吸附细胞。在本研究中，为了制备更多的 EV-D68 抗体，研究者使用原型株 Fermon 和临床株 MO47 的灭活病毒进行小鼠免疫，制备了 7 种新的单抗，单抗 1 至 7。之前开发的单抗 2H12 和 8F12，重命名为单抗 8 和 9。中和实验显示单抗 1 至 5 和 9 可以有效中和原型株

Fermon, 而单抗 6 至 9 可以有效中和临床株 MO47。此外, 发现单抗 1 至 5 可以以抗体剂量依赖性方式抑制原型株 Fermon 病毒对细胞的结合, 单抗 6 和 7 可以完全阻断或显著抑制临床株 MO47 病毒对细胞的吸附。综上, 这 9 种 EV-D68 抗体都可以抑制病毒吸附, 尽管效率不同。

通过选择和分析中和逃逸突变株来鉴定单抗的表位。单抗 1 至 5 和 9 用于从原型株 Fermon 毒种中选择中和抗性突变株, 测序分析突变位点, 然后定量测定每个突变株对每种单抗中和的抗性。单抗 6 至 9 用于从临床株 MO47 毒种中选择逃逸突变株, 测序分析突变位点, 然后定量分析每个突变株对每种单抗的中和抗性。

将原型株 Fermon 和临床株 MO47 的抗原位点综合分析结果进行汇总。Fermon 株的位点 A 和 MO47 株的位点 D 均位于 VP1 BC loop, 围绕病毒的 5 重轴, 处于受体结合区 canyon 的北缘。因此, 位点 A 和 D 实际上是 EV-D68 的同一位点, 重命名为位点 I, 包括残基 1081、1085 和 1087。Fermon 株的位点 C 和 MO47 株的位点 F 均位于 VP2 EF loop 和受体结合区 canyon 的南侧。因此, 位点 C 和 F 实际上是 EV-D68 的同一位点, 更名为位点 II, 涉及残基 2137、2139 和 2142。MO47 株的位点 E 被重命名为位点 III, 由 VP1 C 端残基 D1285 和 N1293 组成, 每个 VP1 的 C 端位于邻近结构单元

的受体结合区 canyon 的南侧。Fermon 株的位点 B 重命名为位点 IV，包含来自一个单元的残基 2070 和相邻单元的残基 3079。先前报道的保护性抗体 15C5 也靶向位点 IV，选择出 L3074S 逃逸突变。因此，位点 IV 包括残基 2070、3074 和 3079，靠近 3 重轴，可能跨越病毒五聚体之间的边界。

综上，该研究揭示了 EV-D68 病毒衣壳上存在 4 个离散的、功能上相对独立的中和性抗原位点，促进了 EV-D68 被中和抗体识别以及病毒进化和免疫逃逸分子机制的理解，还为理性开发针对 EV-D68 感染的新型疫苗和抗体药物提供重要信息。

资料来源：<https://journals.asm.org/doi/10.1128/jvi.01600-23>



2.25 中国学者开发 iRIL-seq 新技术并解析肠道病原菌 RNA 互作图谱与非编码 RNA 功能

2023 年 12 月 7 日，中国科学院上海免疫与感染研究所晁彦杰研究团队联合复旦大学上海医学院王川研究团队在 Nature Communications 发表题为“In vivo RNA interactome profiling reveals 3’UTR-processed small RNA targeting a central

regulatory hub”的研究论文。该研究开发了一项全新的 RNA 互作组高通量研究技术 (iRIL-seq)，使用该技术能在微生物活细胞内快速鉴定 RNA-RNA 分子间相互作用，在转录后水平发现新的基因调控机制。该研究首次绘制了沙门氏菌不同生长时期的 RNA 互作网络图谱，发现了许多新型非编码 RNA 和重要的 mRNA 调控中枢。

该研究开发了一种全新的体内 RNA 邻近连接技术 iRIL-seq (intracellular RNA interaction by ligation and sequencing)。该技术通过在微生物活细胞中诱导表达 T4 RNA 连接酶，促使 RNA-RNA 互作分子之间发生邻近连接；借助非编码小 RNA 结合 Hfq 伴侣蛋白的特点，使用免疫共沉淀富集 Hfq 和与之结合的众多非编码小 RNA 及其互作分子。最终通过高通量测序鉴定所有捕获的 RNA 分子与序列特征，主要实验流程可在 1 天内完成。该技术既实现了对微生物 RNA-RNA 分子互作网络的全景式解析，也能在单核苷酸水平鉴定 RNA-RNA 碱基互作位点信息，具有高度的灵敏性和特异性，为解析不同微生物中的 RNA 互作图谱提供了一种简单、快捷、准确的通用性技术，也为研究真核细胞中的 RNA 分子互作提供新思路。

利用 iRIL-seq 技术，该研究首次绘制了肠道模式病原菌——沙门菌多个生长时期的动态 RNA 互作网络图谱，鉴定了

2000 多个 RNA-RNA 互作关系，首次提出了 mRNA 调控中枢的概念，证明编码外膜桶蛋白 OmpD 的 mRNA 是目前规模最大的调控中枢，至少受到 12 个不同非编码小 RNA 的调控。

资料来源：<https://doi.org/10.1038/s41467-023-43632-1>



2.26 美国学者揭示呼吸道合胞病毒聚合酶的 RNA 合成起始机制

2023 年 12 月 20 日，美国埃默里大学医学院生物化学系梁波研究团队在 *Nature* 发表题为“Structures of the promoter-bound respiratory syncytial virus polymerase”的文章。该研究通过冷冻电镜单颗粒技术首次解析了启动子结合的呼吸道合胞病毒 RNA 聚合酶的高分辨率结构，在人类历史上首次揭示了呼吸道合胞病毒聚合酶的 RNA 合成起始机制。

研究团队通过体外酶活实验选择了 10 个核苷酸长度的 Le 和 TrC 启动子序列（简称 Le10 和 TrC10），解析了 RSV 聚合酶（L-P 复合物）分别与来自病毒 RNA 基因组和反基因组 3'端启动子 Le10 和 TrC10 的高分辨率冷冻电镜结构。RNA

启动子结合的聚合酶结构中，蛋白结构与 apo-form 的 RSV 聚合酶结构十分相似，其中 RdRp 和 Cap 结构域形成一个碗状结构，而 RNA 合成的活性口袋位于碗状结构的中间位置。Cap 结构域中的 priming loop 还是远离 RdRp 结构域中的活性位点，暗示该结构为 pre-initiation 的状态。不同的是，RSV 聚合酶 L 蛋白 RdRp 结构域中的 supporting helix 在没有 RNA 结合时是柔性的并不能被 3D 重构，而在两个启动子结合的聚合酶电镜结构中，supporting helix 可以被清楚的重构，表明 RNA 启动子的结合会导致 RSV 聚合酶的结构构象变化，使 supporting helix 的结构更稳定。

此外，研究者还发现在两个启动子结合结构中，RNA 结构在+2 和+5 催化位点处会翻转约 180°，对应与 Le10 序列中的第 5 位和第 8 位以及 TrC10 序列中的第 3 位和第 6 位，之后在+6 和+7 催化位点处会继续翻转约 90°。

为了更好地理解 RSV 聚合酶 RNA 合成起始的机制，作者在 RNA 模板和 RdRp 结构域活性氨基酸 D811 中间的-1 和 +1 催化位点处模拟了 RNA 产物的前两个核苷酸残基并与 VSV 和 RABV 聚合酶中的 priming loop 进行结构比对，发现 priming loop 上推测的 priming 氨基酸 W 的侧链吡咯基团与催化位点-1 处 RNA 产物的第 1 个核苷酸的碱基平行，可能形成 π - π 相互作用。

综上所述, 该研究解析了 RNA 聚合酶与启动子 RNA 的复合物结构, 阐明了 RSV 中两种 RNA 合成起始的分子机制, 为 RSV 的抗病毒药物研发提供了新的靶点和结构支持, 同时也为其他单负链病毒目的病毒 RNA 聚合酶的 RNA 合成机制研究奠定理论基础。

资料来源: <https://doi.org/10.1038/s41586-023-06867-y>



2.27 美国学者发现 HIV 疫苗诱导低抗原受体敏感性的 CD8⁺ T 细胞

2023 年 12 月 14 日, 美国国立健康研究院 Mark Connors 研究团队在 *Science* 在线发表题为“HIV vaccines induce CD8⁺ T cells with low antigen receptor sensitivity”的研究论文, 系统探究疫苗诱导的 HIV 特异性 CD8⁺ T 细胞的功能。

研究人员首先发现 Merck Ad5/HIV 疫苗虽然在外周血中能够诱导 CD8⁺ T 细胞扩增, 但细胞毒性能力 (27.9%) 却显著低于进展者 (44.3%) 和长期非进展者 (68.3%)。脱颗粒功能与细胞毒性能力显著正相关, 与感染后病毒载量呈显著负相关。有趣的是, Ad5/HIV 疫苗接种者 CD8⁺ T 细胞 PRF

或 GrB 含量与和长期非进展者/精英控制者 CD8⁺ T 细胞相比并无显著差异，在将 CD8⁺ T 细胞与 HIV 感染的 CD4⁺ T 细胞共孵育后，PRF 和 GrB 均表现出相当浓度的浓度和功能活性，该结果表明从 Ad5/HIV 疫苗接种者 CD8⁺ T 细胞中上调并外排的细胞毒蛋白在功能上是完好的。然而在与 HIV 感染的靶细胞重新刺激后，疫苗接种者表达脱颗粒化标记物 CD107a 的比例（8.4%）显著低于进展者（26.2%）和长期非进展者（52%），GrB 的损失也显著减少。

接着，研究人员用不同浓度的肽段刺激细胞后发现，疫苗诱导的 CD8⁺ T 细胞对特异性肽段的亲和力相对较低，这种低亲和力的相互作用导致了细胞毒性颗粒向免疫突出的极化降低。究其原因，研究人员发现疫苗接种者的 TCR 库的多样性显著高于长期非进展者/精英控制者，诱导了更多的低 TCR 敏感性的 CD8⁺ T 细胞，由单 TCR 转导实验证明。因此，Ad5/HIV 疫苗接种者 HIV 特异性 CD8⁺ T 细胞的低亲和力相互作用源于低敏感的 TCR 数量较多，导致了细胞毒性颗粒朝向免疫突触极化有限，进而难以控制病毒载量。

总的来说，本文对疫苗诱导的 HIV 特异性 CD8⁺ T 细胞的功能进行了详细研究。其细胞毒性能力显著低于 HIV 控制者，并非由于频率低或功能性细胞毒蛋白未积累，而是由于在 HIV 感染靶细胞上存在低抗原水平时的去颗粒化能力受

损所致。疫苗诱导的多克隆 TCR 库亲和力较低，功能较弱，这是疫苗诱导的抗病毒活性差的机制。该研究提示未来的疫苗策略可以在 TCR 克隆选择上进一步深化。

资料来源：<https://www.science.org/doi/10.1126/science.adg0514>



2.28 中国学者发现 T 细胞免疫调控新机制

2023 年 12 月 7 日，中国科学院上海营养与健康研究所王莹/时玉舫研究团队在 *Nature Immunology* 发表题为“Oleic acid availability impacts thymocyte preprogramming and subsequent peripheral T_{reg} cell differentiation”的研究论文。该研究发现胸腺基质微环境中油酸可利用性影响 CD4-CD8-双阴性（Double negative, DN）胸腺细胞，调控其成熟为初始 CD4⁺ T 细胞后向调节性 T 细胞（T_{reg}）分化的潜能，揭示 T 细胞免疫调控的新机制。

体内油酸合成是由硬脂酰辅酶 A 去饱和酶 1（SCD1）催化完成。本研究发现 SCD1 缺失显著提高小鼠外周血、淋巴组织及主要组织器官中 T_{reg} 的比例与数量，显著抵抗实验性自身免疫性脑脊髓炎（EAE）的发生与发展。利用条件性敲

除小鼠、骨髓移植、胸腺移植和 T 细胞体外发育等体系，研究揭示胸腺上皮细胞中 SCD1 缺失引起油酸产生障碍是影响 T 细胞发育和决定初始 CD4⁺ T 细胞向 T_{reg} 分化增加的关键，与 CD4⁺ T 细胞本身 SCD1 的缺失无关。上述作用所调控的关键环节是 DN2-DN3 胸腺细胞。在油酸缺乏胸腺基质微环境中，胸腺细胞内表观遗传修饰酶 DOT1L 活性上调，并通过 H3K79me2 修饰促进 DN3 胸腺细胞中 *Atp2a2* 基因座的染色质开放水平。这一表观遗传学印记从 DN3 阶段一直保留至外周初始 CD4⁺ T 细胞。

在 T 细胞被激活后，发育过程中缺乏油酸所形成的初始 T 细胞借以 ATP2A2-calcium-NFAT-Foxp3 信号轴促进 T_{reg} 分化。这项研究揭示了 T 细胞发育的早期阶段接受胸腺基质微环境油酸信号，对外周 T 细胞分化偏好性的产生具有决定性影响，为理解不同生理病理环境中 T 细胞免疫调控机制提供了崭新的视角。

资料来源：<https://www.nature.com/articles/s41590-023-01672-1>



2.29 中国学者提出仿生纳米药物治疗和控制猴痘的新策略

2023 年 12 月 19 日，南方医科大学廖玉辉/沈晨光研究团队联合深圳大学材料科学与工程学院唐本忠/王东研究团队在 *Advance Materials* 在线发表题为“Aggregation-Induced Emission-Based Macrophage-Like Nanoparticles for Targeted Photothermal Therapy and Virus Transmission Blockage in Monkeypox”的研究论文，该研究报道了一种基于仿生纳米药物治疗和控制猴痘的新策略。利用病灶和病毒的双重靶向能力、NIR-II FLI 特性以及高效光热效应，实现对猴痘病毒的精确追踪和根除，从而治疗猴痘和阻断病毒传播。这是纳米药物在猴痘治疗和阻断猴痘传播的首次报道。

本研究构建了一种仿生纳米药物(称为 TBD@MNPs)，以巨噬细胞膜为涂层，并包裹装在有 TPE-BT-DPTQ 的聚合纳米粒。在猴痘替代小鼠模型(小鼠牛痘尾部划痕模型)中，静脉注射 TBD@MNPs 后，显示出病变的精确跟踪和近红外区 II 荧光成像。在激光照射后，病毒被光热效应完全杀灭，感染创面迅速愈合。

更重要的是，“TBD@MNPs+激光”治疗后，接种处理过的病变组织悬浮液不会引发健康小鼠的尾部感染或炎症激活，表明这种治疗策略能够成功阻断病毒传播，这在控制猴

痘疫情方面具有巨大潜力。

该研究团队成功开发了一种基于 AIE 分子的巨噬细胞样仿生纳米粒子 (TBD@M NPs)，通过病变和病毒双靶向、NIR-II 荧光发射和光热特性，实现了猴痘的综合治理。这些发现是关于纳米材料用于治疗 and 预防猴痘的第一份报告，将为猴痘管理开辟新的视角，并引发猴痘治疗学的最新发展。

资料来源：<https://doi.org/10.1002/adma.202305378>



2.30 中国学者系统综述了猴痘的发病机制、预防和治疗措施

2023 年 12 月 27 日，湖北文理学院附属襄阳中心医院申梁研究团队联合中国疾病预防控制中心病毒病所谭文杰研究团队以及深圳市第三人民医院杨扬研究团队在 STTT 发表题为“Mpox (formerly monkeypox): pathogenesis, prevention, and treatment”的研究论文，详细阐述了猴痘感染的病理生理、预防及治疗措施，从猴痘病毒感染的生理病理过程到抗猴痘病毒的药物最新进展，以及未来抗猴痘病毒药物开发可能面临的挑战以及可能的方向，全面概述了关于猴痘的当前知识。

猴痘病毒是痘病毒科正痘病毒属的成员，是一种线性双链 DNA 病毒，猴痘病毒的中央核心区域与其它正痘病毒具有 90% 以上的序列同源性，因此，过去接种过天花疫苗的人群可以产生一定程度的免疫保护作用，其特异性主要体现在基因组末端的可变区域内，本轮在国际上爆发的猴痘病毒属于西非分支的 B.1 谱系。B.1 谱系在与毒力、宿主识别和免疫逃避相关的基因中表现出多种突变，这种高突变率可能有助于解释猴痘病毒在非流行地区的突然出现和传播性增强。

猴痘病毒感染和复制的过程可以概括为三个不同的阶段：病毒入侵；病毒复制与合成；病毒组装、成熟和释放。针对猴痘病毒生命周期的任何阶段都有希望开发针对猴痘病毒的有效抗病毒干预措施，目前临床使用的 Cidofovir、Brincidofovir、Tecovirimat 均是针对猴痘病毒生命周期开发的抗病毒药物，Tecovirimat 更是作为 FDA 批准的猴痘治疗药物用于临床且疗效良好。猴痘感染导致的免疫变化会在临床上导致不良后果，而猴痘的免疫治疗有可能减少严重病例的产生，免疫疗法的联合使用可能带来更多的临床获益，静脉注射牛痘免疫球蛋白在一些国家批准临床使用就是一个很好的例子。

随着计算机辅助药物发现、多组学等技术的进展，抗猴痘病毒药物的开发及转化正在如火如荼的进行中，这些方法

有助于筛选更好的抗猴痘病毒药物和开发有前途的新候选分子，最终降低与药物开发相关的成本和时间，但也存在一些问题亟需突破。

除了开发治疗药物以外，一个更为重要且有效的措施是预防，预防至关重要，特别是在猴痘传播活跃的地区和艾滋病病毒感染的男男性行为者等高危人群中，接种疫苗是预防猴痘的有效策略。在国家和区域层面，必须加强公共卫生投资，包括环境卫生和消毒，并建立有效的病例识别和接触者追踪机制；在个人层面上，对猴痘知识进行自我教育、保持良好的个人卫生、采取个人防护措施以及避免接触感染源至关重要。减少猴痘发病率和传播的最经济效益的方法是采取预防措施，而不是仅仅依靠开发新型抗猴痘药物。

虽然在开发抗猴痘药物方面取得了一些进展，但不应停滞脚步，对猴痘感染的生理病理的进一步研究及猴痘药物的发现对于应对持续的全球猴痘疫情至关重要，药物开发的同时也不应当忽视预防措施。总之，多措施并举才能为公众卫生健康提供更可靠的保护！

资料来源：<https://www.nature.com/articles/s41392-023-01675-2>



2.31 中国学者揭示疫苗激活肝脏清除侵袭性病原菌的新型免疫保护机制

2023 年 12 月 20 日，清华大学医学院张敬仁/张林琦研究团队联合北京民海生物科技有限公司郑海发研究团队在 *Science Translational Medicine* 发表题为“*Liver macrophages and sinusoidal endothelial cells execute vaccine-elicited capture of invasive bacteria*”的研究论文，该研究发现疫苗引起的对侵入性细菌的免疫主要在肝脏中起作用。与目前迁移的吞噬细胞对血源性病原体执行疫苗诱导免疫的范式相反，该研究发现在接种疫苗的宿主的肝脏中，侵入性细菌通过依赖于疫苗保护效力的各种免疫机制被捕获和杀死。保护程度相对较低的疫苗仅通过诱导病原体结合免疫球蛋白 M (IgM) 或少量 IgG 激活肝内巨噬细胞库普弗细胞 (KCs)。

首先，该研究利用小鼠疫苗免疫后攻毒模型追踪到，疫苗接种的个体在极短时间内，将原本在血液循环中无法清除的致病菌捕获在肝脏。接着，在细胞水平上，通过小鼠肝脏的活体实时成像等方法证实，疫苗诱导的抗体使肝脏驻留巨噬细胞枯否细胞能够捕获并杀死原本无法被宿主识别和捕获的致病菌。枯否细胞既可以通过抗体受体 FcγR 捕获并杀灭 IgG 包裹的细菌，又可以通过补体受体 CRIg 和 CR3 捕获

IgM 抗体与补体 C3 蛋白调理结合的病原体。

出乎意料的是，能够诱导高水平 IgG 抗体的强效疫苗可以进一步使肝窦内皮细胞通过低亲和力抗体受体 FcγRIIB 结合血液循环中的致病菌。上述基于肝脏免疫功能的疫苗保护机制也在另外两种重要的侵袭性人类病原体脑膜炎奈瑟菌和肺炎克雷伯菌疫苗中适用。

综上所述，该研究在国际上首次深入系统地解释了疫苗免疫保护的作用机制，也为未来疫苗研发与评价提供了新的理论基础。

资料来源：<https://doi.org/10.1126/scitranslmed.ade0054>



2.32 奥地利学者揭开 EB 病毒感染与多发性硬化症发展的关联

2023 年 12 月 12 日，奥地利维也纳大学病毒学中心 Hannes Vietzen 研究团队在 Cell 发表题为“*Ineffective control of Epstein-Barr-virus-induced autoimmunity increases the risk for multiple sclerosis*”的研究论文。这项研究表明，多发性硬化症取决于某些遗传因素以及感染特定的 EBV 病毒变异性，

这会导致对自身反应性的免疫反应显著减弱，从而促进多发性硬化症的发展。该研究还确定了人类免疫系统中的一个自然杀伤细胞亚群，作为预防多发性硬化症的潜在关键因素。

在这项研究中，研究团队探索了对 GlialCAM370-389 产生高水平的 EBNA386-405 特异性自身免疫反应的人是否会进一步发展为多发性硬化症。

该研究显示，自身反应性细胞被独特的免疫反应所消除，这些反应是由宿主以及感染 EB 病毒和人类巨细胞病毒的遗传变异所决定的。该研究证明了强大的细胞毒性 NKG2C⁺和 NKG2D⁺自然杀伤 (NK) 细胞和独特的 EB 病毒特异性 T 细胞反应杀死了自身反应性 GlialCAM370-389 特异性细胞。此外，这些自身反应性细胞的免疫逃逸是由 EB 病毒变体特异性上调免疫调节 HLA-E 诱导的。

这些特定的 EB 病毒感染和宿主遗传倾向与高达 260 倍的多发性硬化症风险相关。因此，分析这些特定的 EB 病毒变体有助于在早期识别多发性硬化症风险患者，也为开发预防多发性硬化症的疫苗提供了新思路。

资料来源：<https://doi.org/10.1016/j.cell.2023.11.015>



2.33 德国学者发现 Zika 病毒能重塑内质网膜

2023 年 12 月 5 日，德国海德堡大学医学院综合传染病研究中心 Ralf Bartenschlager 研究团队在 Nature Communication 发表题为“Zika virus remodelled ER membranes contain proviral factors involved in redox and methylation pathways”的研究论文。在这项研究中，研究团队首次从 Zika 病毒感染的细胞中分离出内质网（ER）膜，并通过质谱分析确定了这些膜中的宿主细胞因子。他们发现，其中 46 种宿主细胞因子在 Zika 病毒改造的 ER 膜中富集，这些因子中的许多与氧化还原反应和甲基化途径有关。

这项研究深入探讨了 Zika 病毒感染细胞内质网的影响，并得出了一系列重要结论。首先，研究揭示了 ZIKV 感染对宿主细胞内氧化还原和甲基化途径的影响。通过纯化感染细胞中的内质网膜，研究人员识别了四种酶（TXNRD1、AKR1C3、BLVRB 和 AHCY），这些酶在氧化还原和甲基化过程中发挥关键作用。这突显了 ZIKV 感染引起的内质网应激和氧化应激，导致氧化还原失衡的重要性。

其次，研究揭示了这些酶在 ZIKV 生命周期的不同阶段中产生的影响。TXNRD1 参与氧化还原途径，AKR1C3 和 BLVRB 则涉及甲基化途径，而 AHCY 则参与甲基化途径的

另一方面。这表明 ZIKV 感染通过调节这些酶的活性，影响宿主细胞内的氧化还原平衡和甲基化过程，从而促进病毒的生命周期。

最后，研究结果强调了氧化还原和甲基化酶在 ZIKV 感染中的关键作用，特别是它们在病毒复制过程中的积累。这为深入理解 ZIKV 感染的分子机制提供了重要线索，为未来开发治疗和疫苗提供了潜在靶点。通过阐明这些生物化学过程，研究为疾病的防治提供了新的认识，有望为改善 ZIKV 感染的治疗手段和预防策略提供指导。

资料来源：<https://www.nature.com/articles/s41467-023-43665-6>



2.34 美国学者发现机体经常感染的原因

2023 年 11 月 30 日，印第安纳大学 Yan Yu 研究团队在 PNAS 发表题为“Propulsive cell entry diverts pathogens from immune degradation by remodeling the phagocytic synapse”的研究论文，揭示了一种以前未知的机制，即病原体能够用物理力量击败细胞。

在这项研究中，研究团队开发了一种方法，通过在病原

体内化过程中使用磁力操作来检查推进细胞进入的影响。使用弓形虫作为模型病原体，将磁性纳米颗粒附着到灭活的寄生虫上，使它们具有磁响应能力。研究团队将这些寄生虫推入巨噬细胞，同时监测它们的细胞内命运。

研究人员首先证实了活的弓形虫存在于缺乏降解功能的细胞内液泡中，而热灭活的弓形虫通过典型的吞噬溶酶体降解途径被动内化。证实了这一结果后，研究团队进一步探讨，如果可以使热灭活的寄生虫在进入细胞时发挥推进力，就像活的寄生虫一样，物理力是否可以改变其细胞内运输的命运？

研究人员随即使用磁力镊子装置诱导热灭活的弓形虫进入细胞，然后同时对它们在 RAW 264.7 细胞中的细胞内运输进行成像。研究团队设计施加的磁力大小适合吞噬被热杀死的寄生虫而不破坏质膜。吞噬体酸化和蛋白水解的结果均表明吞噬体的降解功能受到内化过程中推进力的损害。

总之，研究人员先发现活寄生虫强行进入免疫细胞并在其中繁殖。当研究人员创造了无法施加力量或产生化学物质的灭活寄生虫时，这些灭活寄生虫在细胞中迅速降解。当研究人员使用磁力镊子将灭活的寄生虫推入免疫细胞时，灭活的寄生虫现在受到模拟强力进入，避免了降解，类似于其活体寄生虫。这表明病原体的存活是由进入的力量而不是化学

物质造成的。

这项研究阐明了物理力量在免疫逃避中的作用，并强调了针对病原体运动来对抗细胞内感染的重要性。此外，这种机制是普遍的，而不是所用寄生虫所特有的。这些结果也展示了主动进入细胞过程中的物理力如何独立于毒力因子，使病原体能够规避吞噬溶酶体降解。

资料来源：<https://doi.org/10.1073/pnas.2306788120>



2.35 英国学者开发针对轮状病毒刺突蛋白 VP8* 的基于 mRNA 的候选疫苗

2023 年 12 月 22 日，伦敦国王学院 Susanne Rauch 教授团队在 *npj Vaccines* 上发表了题为“mRNA-based VP8* nanoparticle vaccines against rotavirus are highly immunogenic in rodents”的研究论文。该团队开发了针对轮状病毒刺突蛋白 VP8* 的基于 mRNA 的候选疫苗。

研究采用的单体 P2（通用 T 细胞表位）-VP8* mRNA 设计参考了目前正在临床开发中的蛋白质疫苗，而 LS（lumazine 合酶）-P2-VP8* 旨在形成纳米颗粒。数据表明，

源自 LS-P2-VP8*mRNA 的蛋白质在体外分泌并自组装成递送 VP8*的 60 聚体纳米颗粒。

mRNA 编码的 VP8*在啮齿动物中具有优异的免疫原性，可引发强大的体液和细胞反应。LS-P2-VP8*可设计为单价和三价疫苗，在豚鼠中诱导了对 P2-VP8*的强烈体液反应，并可检测到针对最普遍的 P 基因型的反应。总体而言，该研究的数据证明三价 LS-P2-VP8*代表了一种有前途的基于 mRNA 的下一代轮状病毒候选疫苗。

资料来源：[https://doi.org/ 10.1038/s41541-023-00790-z](https://doi.org/10.1038/s41541-023-00790-z)



信息 快报

INFORMATION
EXPRESS



 <https://nmcid.huashan.org/>
 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