



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

2023年 11 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 10 月全国法定传染病疫情概况.....	3
1.2 中疾控发布 10 月《全国新型冠状病毒感染疫情情况》.....	4
1.3 中疾控发布《2023 年 10 月猴痘疫情监测情况》.....	6
1.4 国务院发布《关于做好冬春季新冠病毒感染及其他重点传染病防控工作的通知》.....	7
1.5 全国细菌耐药监测网公布《2022 年全国细菌耐药监测报告》.....	8
1.6 国家疾控局决定在我国市县建设基层传染病应急小分队.....	9
1.7 国家传染病医学中心（上海） 第一届“青柑学者”项目结果公布.....	10
1.8 WHO 更新新冠感染治疗指南.....	11
1.9 WHO 发布《2023 年全球结核病报告》.....	12
1.10 WHO 关切我国华北儿童呼吸道疾病状况.....	13
1.11 WHO: 全球麻疹病例持续增加，威胁儿童健康.....	14
1.12 新冠毒株 BA.2.86 在美快速增长，CDC 更新其临床流行病学特征.....	16
1.13 英国报告本国首例人感染甲型 H1N2 流感病毒病例.....	17
1.14 Nature 报告我国儿童肺炎激增原因.....	18
1.15 FDA 批准全球首款基孔肯雅热疫苗.....	18
1.16 孟加拉国今年已有 1520 人死于登革热，创历史新高.....	19
1.17 AASLD2023 在美国波士顿盛大召开.....	20
1.18 The Union 2023 在法国巴黎盛大召开.....	21
2 文献速递.....	23
2.1 中国研究团队揭示妊娠早期感染 SARS-CoV-2 与胎儿内脏反位之间的关系.....	23
2.2 加拿大学者探究静脉维生素 C 能否治疗新冠病毒感染住院患者.....	25
2.3 美国学者发现新型鼻腔喷雾疫苗可抗 SARS-CoV-2 感染和传播.....	27
2.4 美国学者在新冠疫苗加强针研究中取得新进展.....	29
2.5 中国学者深入解析 Omicron 突变株入侵宿主细胞的分子机制.....	30

2.6 Nature 研究揭示新冠病毒免疫印记重塑机制	33
2.7 中国学者发现 23 个长新冠标志物	36
2.8 中国学者随访 3 年首批新冠患者，观察其长期健康状况	39
2.9 “COVID Moonshot” 联盟发现治疗 COVID-19 的新型抗病毒药物	41
2.10 中国学者揭示 SARS-CoV-1 感染体液免疫反应特征	43
2.11 日本学者发现封锁隔离会影响新冠病毒的变异进化	46
2.12 高福院士团队在新冠病毒新型广谱多特异抗体研究中取得进展	48
2.13 Nature 研究发现 CAR-T 细胞中潜伏的疱疹病毒会被重新激活	50
2.14 中国研究团队在尼帕病毒疫苗研究中取得进展	53
2.15 英国学者发现猴痘病毒自 2016 年以来在人群中持续传播	55
2.16 中国学者解析猴痘病毒 DNA 聚合酶不同功能状态	59
2.17 西班牙学者发现 IL7RA 单核苷酸多态性与 HIV 感染患者病毒控制有关	62
2.18 中国学者揭示 PRMT2 调控 HIV-1 基因转录和在宿主细胞潜伏中的功能与作用机制	64
2.19 Nature 研究捕获艾滋病毒刺突蛋白 Env 与细胞受体 CD4 膜间的非对称性结合	68
2.20 中国学者发现抑制乙肝表面抗原分泌的新策略	72
2.21 瑞典学者研究表明应重新评估后疫苗时代 HPV 筛查政策	75
2.22 中国学者研发出可高效诱发呼吸道黏膜免疫应答的微针纳米疫苗新技术	76
2.23 中国学者构建干扰素通路人源化小鼠模型并探究干扰素治愈乙肝机制	79
2.24 中国学者揭示 H9N2 亚型禽流感病毒抗原性转变的分子机制	82
2.25 中国学者揭示非洲猪瘟病毒入侵和感染的新机制	84

1. 要闻速递

1.1 国家疾控局发布 10 月全国法定传染病疫情概况

2023 年 11 月 17 日，国家疾控局发布 10 月全国法定传染病疫情概况，10 月 1 日 0 时至 10 月 31 日 24 时，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 935171 例，死亡 2501 人。

甲类传染病报告发病 2 例，均为霍乱，无死亡病例报告。

乙类传染病中，除新型冠状病毒感染外，共报告发病 305852 例，死亡 2499 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、淋病及登革热，占乙类传染病报告病例总数的 93.1%。

同期，丙类传染病共报告发病 629317 例，死亡 2 人。报告发病数居前 3 位的病种依次为流行性感冒、手足口病和其他感染性腹泻病，占丙类传染病报告病例总数的 94.9%。

资料来源：<https://mp.weixin.qq.com/s/5Cvfd2cfylMppFNYxHhRAw>

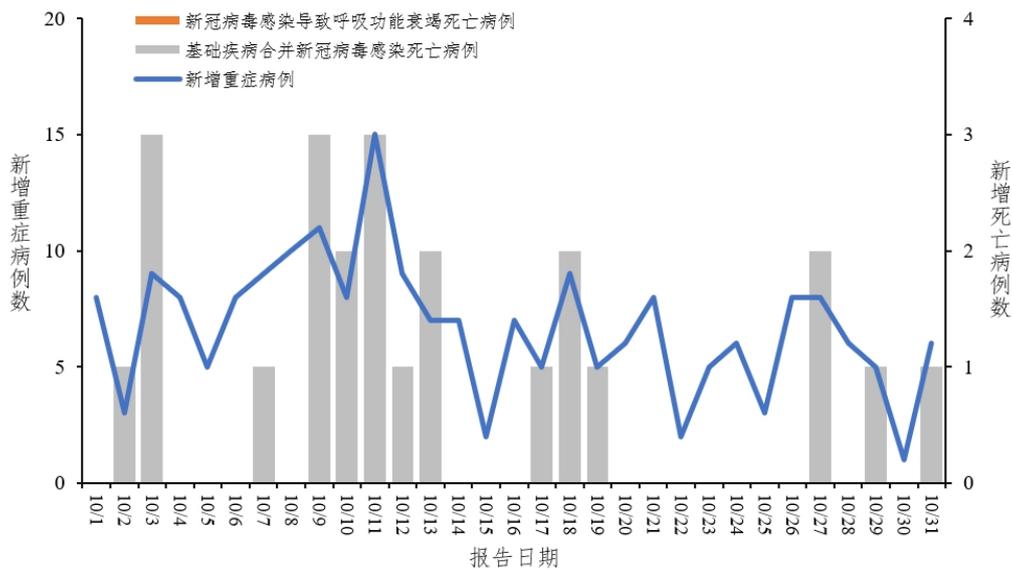


1.2 中疾控发布 10 月《全国新型冠状病毒感染疫情情况》

2023 年 11 月 10 日，中疾控发布 10 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 10 月 1 日-10 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 209 例、死亡病例 24 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 24 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 10 月 1 日-10 月 13 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）诊疗量相对稳定，波动处于 13.3 万-15.1 万之间，之后波动增加，10 月

30 日上升至 20.5 万，10 月 31 日为 19.6 万。

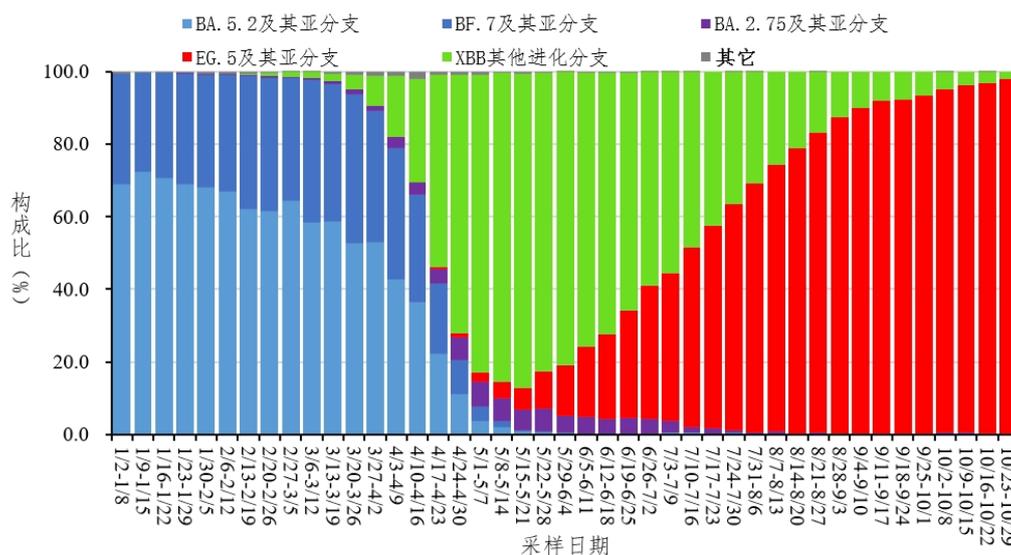
三、哨点医院监测情况

2023 年 10 月 1 日-10 月 31 日，全国哨点医院流感样病例占门（急）诊就诊人数比例小幅波动。第 40 周（10 月 2 日-10 月 8 日）为 4.5%，第 41 周（10 月 9 日-10 月 15 日，4.1%）稍有下降后连续增加，第 43 周（10 月 23 日-10 月 29 日）为 5.0%。流感样病例新冠病毒阳性率从 2023 年第 40 周的 8.7%持续下降至第 43 周的 4.0%。

四、本土病例病毒变异监测情况

2023 年 10 月 1 日-10 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 7646 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.1.22 及其亚分支、XBB.1.16 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 40 周（10 月 2 日-10 月 8 日）为 99.6%，第 41 周至第 42 周保持在 99.7%左右，第 43 周（10 月 23 日-10 月 29 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_13141/202311/t20231110_270578.html



1.3 中疾控发布《2023年10月猴痘疫情监测情况》

2023年11月16日,中疾控发布《2023年10月猴痘疫情监测情况》。10月1日至10月31日,中国内地(不含港澳台)新增报告127例猴痘确诊病例,其中广东17例、上海16例、浙江15例、北京13例、四川12例、河南8例、江苏7例、湖北6例、广西6例、湖南5例、黑龙江4例、福建4例、山东4例、天津2例、重庆2例、云南2例、河北

1 例、内蒙古 1 例、辽宁 1 例、江西 1 例，无重症、死亡病例。

根据流行病学调查分析，疫情呈现以下特点：一是 98.2% 病例为男性，90.0% 病例明确为男男性行为人群，病例中有 2 例女性。二是其他接触方式传播风险低。除性接触以外的密切接触者中仅 2 人发生感染。三是 97.2% 为主动就诊发现，1.8% 为密切接触者追踪筛查发现，其他为主动报告发现。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/zt/szkb_13037/gwjszl_13092/202311/t20231116_270634.html



1.4 国务院发布《关于做好冬春季新冠病毒感染及其他重点传染病防控工作的通知》

当前全球新冠病毒感染疫情仍在流行，新冠病毒还在不断变异。我国大部分地区已经进入冬季，今冬明春可能面临新冠、流感、肺炎支原体感染等多种呼吸道疾病叠加流行的

局面。2023年11月17日，国务院联防联控机制综合组印发《关于做好冬春季新冠病毒感染及其他重点传染病防控工作的通知》，指导各地各部门进一步做好冬春季新冠及其他重点传染病防控工作，保护人民群众身体健康。

通知主要包括七个方面，一是高度重视冬春季传染病防控工作，二是切实落实口岸疫情防控，三是持续开展疫情动态监测预警，四是加强重点机构重点人群防控，五是加强医疗救治应对准备，六是持续强化科普宣教，七是强化组织领导和责任落实。

资料来源：

<http://www.nhc.gov.cn/ylyjs/pqt/202311/b2978060a77948cdaea68bfe3059bb0c.shtml>



1.5 全国细菌耐药监测网公布《2022年全国细菌耐药监测报告》

2023年11月20日，全国细菌耐药监测网（CARSS）公布了《2022年全国细菌耐药监测报告》。本报告来自2021年10月至2022年9月的监测数据，以保留同一患者相同细菌

第一株的原则剔除重复菌株后，2022 年纳入分析的细菌总数为 4928509 株，其中革兰阳性菌占 28.5%，革兰阴性菌占 71.5%。

耐药细菌的检出率存在时间及地域性的差异，三代头孢菌素耐药肺炎克雷伯菌、碳青霉烯类耐药肺炎克雷伯菌及鲍曼不动杆菌在某些地区、某些特定病区及某些人群中较高的检出率以及较快的增长应引起重视，应加强重点区域抗菌药物合理应用的监管及医院感染防控。对重要耐药病原菌检出率的地域分布情况分析发现，各种耐药菌检出率排名前三位地区中，上海市和北京市均出现 6 次，次数最多，其次为辽宁省，出现 5 次。各项耐药率排名后三位的地区中，出现次数最多的地区为青海省，共出现 8 次，其次为宁夏回族自治区，出现 5 次，西藏自治区及甘肃省，出现 4 次。

资料来源：<http://www.carss.cn/Report/Details?aId=917>



1.6 国家疾控局决定在我国市县建设基层传染病应急小分队

2023 年 11 月 1 日，中国新闻网报道，国家卫生健康委副主任、国家疾病预防控制局局长王贺胜表示，中央财政加

大投入支持力度，支持新建 5 支国家防控队，在全国所有市县建设基层传染病应急小分队。国家疾病预防控制局持续推进智慧化多点触发监测预警体系的建设，不断提高重大疫情防控 and 应对处置能力。在监测预警方面，主要是在提质、扩面、增效上下功夫。下一步，国家疾病预防控制局将进一步加强部门联动、医防协同、多渠道互通，完善监测机制，以国家级和省统筹区域传染病监测预警和应急指挥平台为支撑，形成多点触发、反应快速、权威高效的传染病监测预警体系，持续提升国家传染病应急处置能力。

资料来源：

<https://www.chinanews.com.cn/gn/2023/11-01/10104190.shtml>



1.7 国家传染病医学中心（上海）| 第一届“青柑学者”项目结果公布

2023 年 10 月 30 日，国家传染病医学中心（上海）对第一届“青柑学者”项目终评答辩会结果进行公示。来自全国的 10 名优秀青年肝病学者进行了答辩汇报。评审专家组由中国

科学院院士贺福初、中国工程院院士王红阳、中国科学院院士樊嘉担任共同组长。会议由国家传染病医学中心主任张文宏、中国门静脉高压联盟(CHESS)创始人祁小龙共同主持。最终，来自中山大学附属第一医院戴子浩的项目入选。



资料来源：<https://mp.weixin.qq.com/s/0-5LLrRkRH42LTjDeJTk5Q>



1.8 WHO 更新新冠感染治疗指南

2023年11月10日，WHO在其官网更新了针对新冠感染（COVID-19）的治疗指南，并修订了针对非重症COVID-19患者的建议。此次更新是对该指南的第13次更新。

目前的COVID-19病毒变异株通常导致不太严重的疾病，

同时群体免疫水平因接种疫苗而得到提高，从而降低了大多数患者的重症与死亡风险。本次更新重新估计了非重症 COVID-19 患者的基线住院风险。新的“中度风险”类别包括以前被视为高风险的人群、老年人和/或患有慢性病、残疾和慢性病合并症的人群。

此外，WHO 强烈建议对具有高度和中度住院风险的人群使用奈玛特韦/利托那韦。该建议指出，鉴于奈玛特韦/利托那韦具有治疗益处、给药方便且对其潜在危害的担忧较少，因此被视为大多数符合条件患者的最佳选择。

资料来源：

<https://www.who.int/news/item/10-11-2023-who-updates-guidelines-on-treatments-for-covid-19>



1.9 WHO 发布《2023 年全球结核病报告》

2023 年 11 月 7 日，WHO 发布《2023 年全球结核病报告》。该报告对结核病流行以及全球、区域和国家层面在预防、诊断和治疗结核病方面的进展进行了全面的最新评估。

《2023 年全球结核病报告》汇总从 192 个国家和地区卫生部门收集的数据。报告显示，自 2000 年以来，全球抗击结核病的努力挽救了 7500 多万人的生命。2022 年全球结核病诊断和治疗服务出现显著复苏，全球共有 750 万人被诊断出患有结核病，这是 WHO 组织从 1995 年开始全球结核病监测以来的最高数字。2022 年全球有 130 万人死于与结核病相关的疾病，比 2021 年的 140 万人有所下降。当前，国际社会在研发新的结核病诊断方法、药物和疫苗方面取得了一些进展，但这些领域的整体投资水平制约了这些进展。

资料来源：

<https://www.who.int/teams/global-tuberculosis-programme/tb-reports/global-tuberculosis-report-2023>



1.10 WHO 关切我国华北儿童呼吸道疾病状况

近期，我国多家医院门急诊量均有不同程度增长。患者中儿童居多，除了肺炎支原体感染之外，其他引起呼吸道感染症状的疾病也有增多趋势。2023 年 11 月 22 日，WHO 发

文需要我国提供有关呼吸道疾病增加和儿童肺炎集群报告的详细信息。

WHO 表示，自 10 月中旬以来，华北地区报告的流感样疾病病例与前三年同期相比有所增加。针对流感病毒、流感样疾病、呼吸道合胞病毒和新冠病毒的传播趋势，中国已经建立了相关信息收集系统，并定期向 WHO 全球流感监测和应对系统（GISRS）等平台报告。

WHO 建议我国民众采取减少呼吸道疾病的措施，包括：按照建议接种疫苗；与患者保持距离；在有必要时接受检测和医疗；在适当时戴口罩；确保通风良好，并且经常洗手。

资料来源：

<https://www.who.int/news/item/22-11-2023-who-statement-on-reported-clusters-of-respiratory-illness-in-children-in-northern-china>



1.11 WHO：全球麻疹病例持续增加，威胁儿童健康

2023 年 11 月 16 日，WHO 与 CDC 发布的《2000 至 2022 年全球消除麻疹进展》报告显示，估计 2022 年全球麻疹病例

数达到约 900 万，死亡人数约 13.6 万，比 2021 年分别增加 18%和 43%，其中大多数是儿童。

报告指出，麻疹持续对儿童健康构成威胁。2022 年，全球有 37 个国家暴发了大规模或破坏性麻疹疫情，远高于 2021 年的 22 个国家。为预防麻疹，儿童应接种两剂麻疹疫苗。报告指出，虽然 2022 年全球麻疹疫苗接种率略有上升，但数据显示，2022 年仍有近 2200 万名儿童错过第一剂麻疹疫苗，另有 1100 万名儿童错过第二剂。WHO 和 CDC 敦促各国为所有儿童接种麻疹疫苗及可预防其他疾病的疫苗，并呼吁全球利益攸关方协助为脆弱的社区接种疫苗。

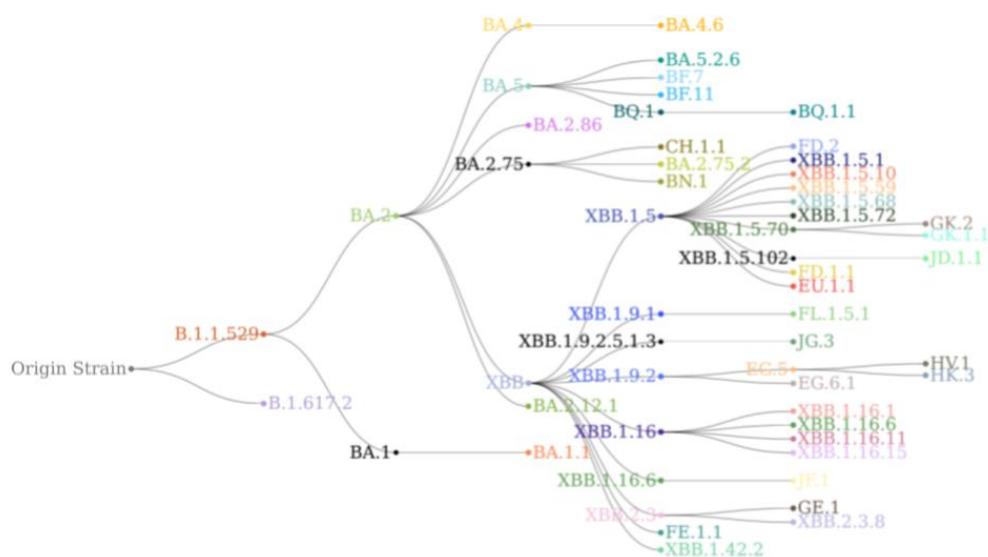
资料来源：

<https://www.who.int/news/item/16-11-2023-global-measles-threat-continues-to-grow-as-another-year-passes-with-millions-of-children-unvaccinated>



1.12 新冠毒株 BA.2.86 在美快速增长, CDC 更新其临床流行病学特征

2023 年 11 月 27 日, 美国疾控中心 (CDC) 如期发布每两周一次的新冠毒株检查报告。检测数据显示: HV.1 仍然是美国最常见检出毒株, 且已经占到 31.7%; EG.5 占比 13.1%; BA.2.86 占比 8.8%。从这些新冠毒株的进化树可以看到, 除了 BA.2.86 及其家族异军突起, 目前主流毒株几乎都来自于 XBB.1.9 家族。



针对 BA.2.86 的快速增长, 美国 CDC 更新其临床流行病学特征。美国 CDC 认为根据目前的证据, BA.2.86 并不会导致更严重的流行及更严重的临床症状。当前已有的检测手段仍能够有效检出 BA.2.86, 针对 XBB.1.5 抗原的疫苗有望提高对 BA.2.86 的预防保护。

资料来源:

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

[2] <https://www.cdc.gov/respiratory-viruses/whats-new/covid-19-variant-update-2023-11-27.html>



1.13 英国报告本国首例人感染甲型 H1N2 流感病毒病例

2023 年 11 月 27 日, 新华社报道, 英国卫生安全局当日发布公报表示, 该机构与合作单位在例行的全国流感监测中发现一例人感染甲型 H1N2 流感病毒病例, 这是首次在英国发现人感染这种流感病毒。这名患者在出现呼吸道症状后接受了全科医生检测。卫生安全局采用聚合酶链式反应检测、基因组测序等手段, 确认其感染甲型 H1N2 流感病毒。患者症状轻微, 现已康复, 感染源仍在调查中。

资料来源:

<http://world.people.com.cn/n1/2023/1129/c1002-40127922.html>



1.14 Nature 报告我国儿童肺炎激增原因

2023 年 11 月 27 日，Nature News Explainer 针对近期我国儿童中出现呼吸道感染专门发文，解释病例数激增和病情相对更重的关键机制是免疫债（immunity debt）和支原体的耐药性。科学家预料到呼吸道疾病会激增，但中国目前正在发生的情况却不同寻常。其他国家在新冠后的冬季常见的是流感和呼吸道合胞病毒感染，但在我国，却主要是肺炎支原体感染。研究表明，北京地区肺炎支原体感染对大环内酯类抗生素的耐药率在 70%~90%，这种耐药性可能是今年高住院率的原因之一，因为它会妨碍治疗并减缓细菌性肺炎感染的恢复。

资料来源：<https://www.nature.com/articles/d41586-023-03732-w>



1.15 FDA 批准全球首款基孔肯雅热疫苗

2023 年 11 月 9 日，美国 FDA 加速批准全球首款基孔肯雅热疫苗 Ixchiq 上市，用于 18 岁及以上暴露于基孔肯雅病毒（CHIKV）风险较高的人群。Ixchiq 是一种针对 CHIKV 的单次肌肉注射活体病毒减毒疫苗。它是通过删除 CHIKV 基

因组的一部分设计而成。Ixchiq 在 2018 年、2021 年和 2023 年分别获得了 FDA 授予的快速通道资格、突破性疗法认定和优先审评资格。Ixchiq 还在 2020 年被欧洲药品管理局 (EMA) 授予 PRIME 资格。

基孔肯雅热病毒主要通过受感染的蚊子叮咬传播给人类。基孔肯雅热是一个新兴的全球健康威胁，在过去 15 年中报告了至少 500 万感染病例。基孔肯雅病毒感染可能导致严重疾病和长期健康问题，特别是对于老年人和有基础疾病的个体，这个批准弥补了未得到满足的医疗需求，是预防潜在致残疾病的重要进步。

资料来源：

<https://www.fda.gov/news-events/press-announcements/fda-approves-first-vaccine-prevent-disease-caused-chikungunya-virus>



1.16 孟加拉国今年已有 1520 人死于登革热，创历史新高

2023 年 11 月 16 日，中新社报道，孟加拉国卫生服务总局当地时间 15 日称，截至当天上午，全国 24 小时内新增 24 例登革热死亡病例，该国今年累计报告登革热死亡病例达

1520 例，创历史新高。

孟加拉国官方于 2000 年开始对本国登革热疫情状况进行记录，2023 年至今的登革热确诊和死亡病例数均已创新高。孟加拉国 2022 年的登革热死亡病例为 281 例。目前尚无专门针对登革热的疫苗或药物，及早发现和适当的治疗可将死亡人数控制在感染者总数的 1% 以下。

资料来源：

<https://baijiahao.baidu.com/s?id=1782706795102744888&wfr=spider&for=pc>



1.17 AASLD2023 在美国波士顿盛大召开

2023 年 11 月 10 日至 14 日，肝病领域最具影响力的国际会议之一——美国肝病研究学会年会（AASLD2023）于美国波士顿盛大召开。今年大会的口号是 **Stronger together**。会议内容涵盖 12 大版块，包括病毒性肝炎、酒精性肝病、代谢相关脂肪性肝病、肝硬化和门静脉高压、肝脏肿瘤、肝移植、基础科学等相关主题，还有继续教育项目、儿科医生项目、患者项目、肝病学会项目，以及多元化、平等和包容性

(DE&I, 性少数人群、种族等人群) 项目等。

作为患者人群储备庞大的国家, 在乙肝领域, 中国有非常瞩目的表现。本次美肝会上, WHO 宣布即将发布 2023 更新版指南, 美洲、欧洲、亚太地区及非洲同样表示会在 2024 进行指南修订, 更新的要点主要集中在 HBV 启动治疗指征的扩大和界定、简化决策和所需要的评估内容方面。中国 2022 率先更新指南和扩大治疗指征, 在这一方面走在了世界最前沿并且获得较高的国际评价。另外, 本次会议上, 中国学者在乙肝相关内容上有近 200 份研究入选展示, 覆盖乙肝的治疗、肝癌监测、新药研发和基础机制研究等。国家传染病医学中心(上海)团队在会议上展示了两项研究, 涉及绿洲项目的阶段性结果等内容, 为乙肝患者抗病毒的个体化治疗和方案优化提供了重要信息。

资料来源: <https://mp.weixin.qq.com/s/5LuZemD7VhXT6YHtCRBp6A>



1.18 The Union 2023 在法国巴黎盛大召开

2023 年 11 月 15 日至 18 日, 全球规模最大、最具权威性的结核病和肺部健康领域的年度学术盛会——世界肺部健康大会(The Union World Conference on Lung Health 2023)

于法国巴黎盛大召开。世界肺部健康大会是全球最大的公共卫生工作者、临床医生、健康管理者、政策制定者和倡导者、研究人员的聚会，旨在消除由肺部疾病引起的痛苦，并特别关注低水平人群及其面临的挑战。

今年大会主题是 **TRANSFORMING EVIDENCE INTO PRACTICE**（将证据转化为实践），意在强调仅仅将研究项目、研究结果发表在期刊上是不够的，需要更多的“执行”，将证据转化为实践，造福更多患者。

作为全球高负担国家，中国积极参与全球结核病创新合作交流。国家传染病医学中心（上海）在本届 **Union** 大会上围绕耐药结核病治疗安全性、妊娠合并结核以及耐药结核病的诊治现状主题做了 4 项口头报告。同时，中国防痨协会邀请了来自 **TB union**、**TB alliance**、**Gates Foundation** 及国家传染病医学中心等国际国内专家，共同交流近三年国内结核病临床研究 **TB-TRUST**、**ORIENT-TB**、**TB-YOUTH** 的进展，并探讨未来共同促进国际国内的结核病临床合作，共同致力于消除结核病危害。

资料来源：https://mp.weixin.qq.com/s/vsnH3_YiCmqZyFuM_cyKXQ



2 文献速递

2.1 中国研究团队揭示妊娠早期感染 SARS-CoV-2 与胎儿内脏反位之间的关系

2023 年 11 月 2 日, 同济大学生命科学与技术学院/同济大学附属东方医院高绍荣/边杉研究团队联合上海交通大学 Bio-X 研究院贺光研究团队及湖南省妇幼保健院骆迎春研究团队在 NEJM 在线发表题为“Association of SARS-CoV-2 Infection during Early Weeks of Gestation with Situs Inversus”的研究论文, 该研究揭示了妊娠早期感染 SARS-CoV-2 与胎儿内脏反位间的关系。

内脏反位分为 2 种: 一种是全内脏反位, 左右完全颠倒, 即所谓的“镜中人”; 另一种是部分内脏反位, 多伴有其他复杂畸形。全内脏反位是一种极为少见的人体内脏解剖变异, 系指心、肺、横膈、肝、脾、胃、肠等全部内脏的位置呈 180 度反位, 似正常人的镜面像, 而循环、呼吸、消化功能均正常。全内脏反位的人通常可以活很长时间, 而部分内脏反位通常寿命短于正常人。

全内脏反位器官功能往往正常, 平时通常无任何症状, 多半是在无意中或体检时发现。而部分内脏反位发生其它畸形的几率明显增高, 常需进一步检查。对引起内脏反位的原

因尚无定论，多认为与家庭遗传有关，染色体结构的畸变可能为内脏反位的基本原因。

该研究使用来自中国不同地区的两家产科中心的临床数据，确定了 2014 年 1 月至 2023 年 7 月胎儿内脏反位的发生率。在 2023 年的前 7 个月，两家中心的反位发生率是 2014 年至 2022 年平均年发病率的四倍多，发病率在 2023 年 4 月达到高峰，并在 2023 年 6 月保持高水平。

总的来说，从 2023 年 1 月到 2023 年 7 月共发现 56 例内脏反位，其中 52 例为完全反位，4 例为部分反位。这一增长是在零 COVID 政策停止后 SARS-CoV-2 感染激增之后发生的。这一激增，估计影响了中国约 82% 的人口，始于 2022 年 12 月初，在 2022 年 12 月 20 日左右达到顶峰，并于 2023 年 2 月初结束。尽管无法得出因果关系的结论，但观察表明，SARS-CoV-2 感染与胎儿内脏反位之间可能存在关系，值得进一步研究。

先天性反位与妊娠早期内脏侧化时左右组织者形态原分布异常和纤毛功能障碍有关。尽管 SARS-CoV-2 的垂直传播存在争议，但妊娠早期胎儿感染可能会影响内脏偏侧；此外，SARS-CoV-2 介导的母体炎症反应可能间接影响左右组织者功能并损害内脏侧化。在未来的研究中，有必要通过深入分析确认产前基因筛查中可能未检出的原发性纤毛运动

障碍相关基因遗传异常并非是出现这些病例的原因，并评估环境因素对内脏反位病例增加的潜在作用。值得注意的是，尽管在 SARS-CoV-2 激增后，两家产科中心的发病率有所增加，但内脏反位诊断仍然极为罕见。

资料来源：<https://www.nejm.org/doi/full/10.1056/NEJMc2309215>



2.2 加拿大学者探究静脉维生素 C 能否治疗新冠病毒感染住院患者

为确定静脉注射维生素 C 是否能改善 COVID-19 患者的预后，2023 年 10 月 25 日，加拿大 Sunnybrook 健康科学中心重症医学系/多伦多大学重症医学部 Neill K J Adhikari 研究组联合加拿大舍布鲁克大学中心医院研究中心 François Lamontagne 研究组在 JAMA 发表题为“*Intravenous Vitamin C for Patients Hospitalized With COVID-19: Two Harmonized Randomized Clinical Trials*”的研究，汇总了两项前瞻性临床试验 LOVIT-COVID 和 REMAP-CAP 的患者数据，两个试验均采用相同的干预措施、统计分析方法和报告方式。该研究旨

在探究对新冠肺炎住院患者静脉注射维生素 C 是否能改善器官支持这一问题，进行评估静脉注射维生素 C 对于新冠住院患者需器官支持（重症监护）和住院生存率的影响。

研究团队招募了 2020 年 7 月 23 日至 2022 年 7 月 15 日期间，因新冠感染住院的 1568 名危重病患者和 1022 名非危重病患者。重症患者中，1037 例接受静脉注射维生素 C 治疗，531 例为对照；非重症患者中，456 例接受静脉注射维生素 C 治疗，566 例为对照。最终结果表现为器官支持的天数的总和，即在重症监护病房存活并且无呼吸和心血管系统支持的天数，直至第 21 天，以及存活到出院。数值范围从 -1（无器官支持的住院死亡患者）到 22（不需要器官支持而存活的患者）。

通过对比重症患者与非重症患者的维生素 C 组无器官支持天数、出院存活率、90 天生存率数据，研究结果显示，在新冠住院患者中，静脉注射维生素 C 对改善无器官支持天数和出院存活的可能性很低，甚至可能恶化重症患者的结果。

资料来源：<https://jamanetwork.com/journals/jama/fullarticle/2811212>



2.3 美国学者发现新型鼻腔喷雾疫苗可抗 SARS-CoV-2 感染和传播

2023 年 11 月 6 日，美国马里兰大学朱小平教授研究团队在 *Nature Communications* 发表题为“An FcRn-targeted mucosal vaccine against SARS-CoV-2 infection and transmission”的研究，该研究团队开发出一种鼻腔喷雾疫苗，将 SARS-CoV-2 的刺突蛋白输送到小鼠和仓鼠的气道细胞中，引发免疫反应，可显著减少 COVID-19 的感染和传播。这一技术可以用来诱导对其他呼吸道疾病（如流感和呼吸道合胞病毒感染）的免疫力。

新冠病毒通过鼻腔或口腔进入体内并在上皮细胞内复制，这些细胞起到将体内与外界隔离的保护作用。注射型疫苗主要在血液中产生免疫力，这意味着病毒必须进入体内并在血液中复制，然后才能被机体的免疫系统检测到。而新的鼻腔疫苗则在鼻腔、口腔和喉咙的细胞中就能产生免疫力，从而可以更早地阻止病毒进一步传播。

研究团队利用人体的自然机制将 COVID-19 刺突蛋白输送到气道细胞中，使局部免疫系统能够识别病毒。他们利用新生儿 Fc 受体 (FcRn) 蛋白质机制，将抗体跨越上皮细胞。研究人员开发并申请了一项技术，将选择的人体抗体与 FcRn

结合，再将来自 SARS-CoV-2 的刺突蛋白与 FcRn 相结合，并喷洒到小鼠的鼻子中。然后，该研究团队将小鼠分别暴露到祖代 SARS-CoV-2、Delta 变种和 Omicron 变种病毒中。所有未接种疫苗的小鼠在暴露于 Delta 变种的情况下均死亡，而大多数接种疫苗的小鼠幸存下来。虽然暴露于主要 Omicron 变种的小鼠存活下来，但研究者发现与未接种疫苗的小鼠相比，接种疫苗的小鼠中的炎症和病毒负荷明显降低。

研究者发现，比起肌肉注射疫苗，鼻腔疫苗在气道和肺部触发了更强大的免疫反应。此外，鼻腔疫苗显著降低了 SARS-CoV-2 的空气传播。这一结果非常重要，因为吸入是 COVID-19 的主要传播途径，空气中的病毒颗粒有可能在空气中滞留长达 9 到 12 小时。

由于新变种的出现，COVID-19 病例和住院人数正再次上升。虽然经过更新的 mRNA 疫苗在预防重症和死亡方面仍有效，但它们在降低感染和传播方面的效力可能会随着时间的推移而降低。为弥补这一差距，美国政府的“NextGen 项目”旨在开发一种有效且安全的鼻腔疫苗，以控制变种的传播。

资料来源：<https://www.nature.com/articles/s41467-023-42796-0>



2.4 美国学者在新冠疫苗加强针研究中取得新进展

2023年10月31日，美国哥伦比亚大学何大一研究团队在 *The Lancet* 在线发表题为“SARS-CoV-2 neutralising antibodies after a second BA.5 bivalent booster”的研究论文，该研究评估了来自18个免疫正常个体的70个纵向样本在多次 mRNA 疫苗注射后的血清 SARS-CoV-2 中和滴度，以跟踪抗体随时间的动态。

针对 SARS-CoV-2 变体的血清中和抗体滴度 (NAb)，在二价或单价增强剂注射约1个月和3个月后浓度相似，这印证了免疫印记的存在。美国疾病控制与预防中心指南允许免疫功能低下的人群和老年人 (≥ 65 岁) 接种第二次 BA.5 二价疫苗，但额外的加强剂是否可以克服免疫印记仍然未知。

在接种 M4、B1 或 B2 疫苗约1个月后，对祖先 D614G 的 NAb 滴度没有显著差异。在接种 B1 增强疫苗约1个月后，对 BA.5 和 XBB.1.5 的 NAb 滴度有小幅增加，但这种差异不随时间持续，与先前的研究结果一致。B2 增效剂使用约1个月后，NAb 滴度峰值与 B1 增效剂使用后的浓度相似。在该队列中，B1 和 B2 增强剂对这两种 omicron 亚变体的峰值 NAb 效价仍然很低。基于这些结果的抗原制图显示，B1 增强剂缩短了 D614G、BA.5 和 XBB.1.5 之间的抗原距离，

而 B2 增强剂后没有变化。

这些数据提供了令人信服的证据，证明在某些人群中推荐的 BA.5 二价 mRNA 疫苗的重复剂量不足以扩大中和抗体反应，也不足以克服老年人的免疫印记。从未来的 COVID-19 疫苗中去除祖先刺突蛋白，可能会减轻回升，如 BA.5 感染后个体的血清 NAb 广度略有改善。总的来说，这些发现可以支持目前仅使用最新显性 omicron 亚变体的刺突蛋白更新 COVID-19 疫苗的计划。

资料来源：[https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(23\)02278-X](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(23)02278-X)



2.5 中国学者深入解析 Omircon 突变株入侵宿主细胞的分子机制

2023 年 11 月 2 日，南方科技大学医学院鄢仁鸿/曹丽伟研究团队在 Cell Discovery 在线发表最新合作研究成果，题为“Cryo-EM structures of SARS-CoV-2 BA.2-derived subvariants spike in complex with ACE2 receptor”。

与最初流行的 SARS-CoV-2 毒株相比，Omicron 株系的 S 蛋白携带了 30 多个突变。S 蛋白介导了宿主细胞受体 ACE2

的识别，促进与宿主细胞的膜融合。S 蛋白的受体结合结构域（RBD）与 ACE2 的肽酶结构域（PD）结合，触发三聚体 S 蛋白的构象变化，导致融合肽的释放，完成与宿主细胞的膜融合。Omicron 株系免疫逃逸能力相较之前的突变株有极大的增强，比如，单克隆中和抗体 S309 识别 RBD 区域 343 位氨基酸残基 Asn 上的聚糖，它失去了对 BA.2, BA.4 和 BA.5 的中和能力，但对于 BA.2 的衍生株 BA.2.75 和 XBB.1, S309 又恢复了中和能力。因此，对于 S 蛋白的糖修饰研究有需要深入探索。

为了深入探究，团队解析了来自 BA.2.75、BF.7 和 XBB.1 的 S 蛋白与其受体 PD 结合的高分辨冷冻电镜结构。在这些结构中，他们发现三聚体 S 蛋白的三个 RBD 都是“up”构象，也就是受体可结合的构象，并且每个 RBD 都结合着 PD。由于 RBD 与 S 蛋白核心区域的连接不稳定，因此 RBD 与 PD 的相互作用界面不清晰。为了解决这个问题，研究团队又解析了 ACE2-SIT1 和 RBD（BA.2.75、BF.7 和 XBB.1）结合的结构，局部分辨率分别为 2.9Å、3.2Å、和 3.6Å。在 RBD 和 PD 的相互作用界面上，三个突变株只存在 486 位残基的不同，在 BA.2.75 是 Phe，在 BF.7 中是 Val，在 XBB.1 中是 Ser。Ser 的亲水侧链破坏了原本与 PD 上 79 位残基 Leu 和 82 位残基的 Met，这为 XBB.1 的亲合力降低给出了合理解释。

针对 Omicron 株系的免疫逃避研究虽然很多，关于它们的糖修饰研究却很少，但 S 蛋白表面的糖修饰在广谱中和抗体的表位中起着至关重要的作用。RBD 区域中的糖基化位点 N343 是 S309 抗体识别表位的一部分。为了研究 N343 聚糖对抗体中和的潜在影响，研究团队探究了来自 SARS-CoV-2 WT、BA.5 和 XBB.1 突变株的 RBD 和三聚体 S 蛋白的 N-连接糖基化谱。N343 的绝大多数 N-连接聚糖是复杂型糖基化，在 RBD 和 S 蛋白中，在三个毒株中具有岩藻糖和/或唾液酸的修饰。有趣的是，与 WT 相比，在 BA.5 和/或 XBB.1 的 RBD 中观察到显著的更高水平的多岩藻糖基化和唾液酸糖基化。相反，相较于 WT，BA.5 的 RBD 中的单岩藻糖基化显著降低。在三聚体 S 蛋白中观察到类似的趋势。这些发现表明，RBD 区域中的突变可能通过改变聚糖修饰机制来影响 N343 的聚糖组成。

疫苗学研究表明，S 蛋白比单独的 RBD 可以引发更广泛的 T 细胞应答。研究人员发现在三种毒株中，与 S 蛋白相比，RBD 中 N343 的多岩藻糖基化和/或唾液酸糖基化水平显著增加。这说明 S 蛋白的四级结构对其糖基化有影响，而糖基化的这种变化会影响靶向蛋白聚糖表位的抗体结合。因此，当使用 RBD 作为疫苗时，糖基化的差异性也需要考虑。

总的来说，Omicron 突变株携带大量突变，导致了它们

很高的传播力和免疫逃逸能力。虽然携带这些突变，但是 BA.2.75、BF.7 和 XBB.1 依旧使用 ACE 作为受体，这说明模拟 ACE2 的单克隆抗体可能具有最广谱的中和效力。此外，本研究对糖基化修饰的质谱分析表明，体外重组表达的完整 S 蛋白和单独表达 RBD 区域所带有的糖基化修饰是不同的，这个结果为疫苗开发提供理论参考。

资料来源：<https://www.nature.com/articles/s41421-023-00607-2>



2.6 Nature 研究揭示新冠病毒免疫印记重塑机制

2023 年 11 月 22 日，北京大学生物医学前沿创新中心 (BIOPIC) /昌平实验室曹云龙课题组在 Nature 在线发表题为“Repeated Omicron exposures override ancestral SARS-CoV-2 immune imprinting”的研究论文，为深入了解 SARS-CoV-2 免疫印记动态提供新见解。这项研究通过高通量单细胞 V(D)J 测序以及深度突变扫描技术，揭示了在已接种新冠原始株疫苗并产生原始株免疫印记的情况下，二次暴露于奥密克戎 (Omicron) 变异株 (通过感染或者疫苗接种) 后，机体可生

成高比例的奥密克戎特异性中和抗体，极大程度上改善了单次奥密克戎变异株刺激后，由于原始株免疫印记所引起的主要产生靶向交叉结合原始株、非中和表位抗体的现象。同时，这些奥密克戎特异性抗体大多靶向全新的受体结合结构域（RBD）表位，虽然无法中和新冠病毒原始株，但对奥密克戎变异株支系具有卓越的广谱中和能力。本研究还利用深度突变扫描数据，预测了未来 XBB 支系的演化热点。该研究不仅从抗体表位层面深入理解免疫印记现象，还为全球新冠疫苗的更新和使用策略提供重要理论指导依据。

研究团队利用免疫小鼠和新冠奥密克戎株感染的人群队列探究新冠原始株疫苗接种所产生的免疫印记现象，并特别关注了二次感染奥密克戎变异株的人群的体液免疫反应。研究发现，从血浆游离抗体中和水平看，在原始株疫苗接种后，单次的变异株暴露（疫苗或感染）存在强烈免疫印记现象，且免疫印记的强度随着暴露变异株与原始株的抗原距离的增加而增强。然而，两次感染变异株的人群和两次接种变异株疫苗的小鼠组原始株免疫印记得得到显著改善。从特异性 B 细胞水平看，二次感染的人群有远超单次暴露人群的奥密克戎特异性记忆 B 细胞比例，且这些记忆 B 细胞所编码的抗体比单次感染具有更高的体细胞突变水平和抗原亲和力。同时，这些特异性抗体对奥密克戎支系的中和活性显著强于交

又结合原始株的抗体。

为了进一步解释二次感染后改善的免疫印记现象，该研究利用之前团队开发的深度突变扫描技术确定了奥密克戎特异性抗体在 **RBD** 上的结合位点和逃逸突变。相比于单次奥密克戎感染，二次感染者产生的抗体中针对非中和表位的比例显著降低，表明免疫印记得到了显著的缓解。研究还发现这些奥密克戎特异性抗体靶向了一些全新的 **RBD** 表位，且对 **XBB.1.5** 等最新毒株都具有高效的中和活性，从抗体表位层面解释了二次变异株感染后改善的免疫印记及良好的血清中和反应。

此外，本研究还利用深度突变扫描技术得到的大量抗体的逃逸图谱数据，预测了 **XBB.1.5** 在 **RBD** 上的演化热点，并通过实验证明了这些突变的组合可以增强 **XBB.1.5** 的免疫逃逸能力，同时保持了对受体 **ACE2** 较高的亲和力。目前多个预测突变已在真实世界新冠进化轨迹中高频出现。

由于新冠原始株组分可能会加强免疫印记的负面影响，不断激活交叉结合原始株的非中和抗体，在如今更新新冠疫苗抗原组时，该研究建议应当放弃原始株组分。目前，这一建议已经被 **WHO** 和美国 **FDA** 采纳。同时，根据研究结果，尚未感染 **Omicron** 变异株的人也应接种两剂更新的疫苗加强针，已经感染一次变异株的人群应再接种含有最新变异株的

疫苗，以引发良好的广谱中和抗体反应。

资料来源：<https://www.nature.com/articles/s41586-023-06753-7>



2.7 中国学者发现 23 个长新冠标志物

2023 年 11 月 3 日，中国昌平实验室/国家呼吸医学中心/中日友好医院曹彬教授研究团队、北京协和医院黄超兰教授研究团队以及武汉金银潭医院张定宇教授研究团队在 *eBioMedicine* 在线发表题为“**Probing long COVID through a proteomic lens: a comprehensive two-year longitudinal cohort study of hospitalised survivors**”的研究。该项研究基于蛋白组学在 COVID-19 发病后 2 年的时间维度动态评估生物过程恢复情况，总结出四种主要的恢复模式，为长新冠机制提供线索，同时以多系统表型驱动在重点通路中获得有潜在临床应用价值的长新冠标志物。

该研究纳入 181 名 2020 年 1 月至 5 月在武汉金银潭医院出院的 COVID-19 患者，以及年龄、性别 1:1 匹配的 181 名未感染 SARS-CoV-2 的社区居民对照。对 COVID-19 出院

患者发病后 6 个月、1 年、2 年三个时间点及社区对照的血浆样本进行蛋白组学检测。筛选 COVID-19 恢复期不同阶段与健康对照之间的差异蛋白，进行差异蛋白通路富集分析。对 COVID-19 恢复期不同阶段多个时间点的通路分析结果进行整合，动态描绘不同通路的变化，筛选在长新冠中可能发挥重要作用的重点通路。将重点通路中的差异蛋白与多系统表型指标进行整合分析，包括肺功能（TLC 占预计值百分比、DLCO 占预计值百分比、RV 占预计值百分比）、长新冠核心症状（疲劳、肌无力、嗅觉异常、味觉异常、呼吸困难）、运动能力（6 分钟步行距离占预计值百分比）、肾功能（eGFR）、血糖（HbA1c），获取同各个表型指标在至少两个连续随访时间点存在关联且关联方向一致的差异蛋白。

COVID-19 出院患者和社区对照的平均年龄分别为 57.7 ± 11.8 、 57.6 ± 12.0 岁，63% 的研究对象为男性。两组之间除吸烟状况、高血压和慢性肾脏疾病史外，所有标准化均数差异均低于 0.10。与 COVID-19 出院患者相比，社区对照组吸烟比例更高。高血压、慢性肾脏疾病比例在 COVID-19 出院患者中略高。在 181 名 COVID-19 出院患者中，93 人住院接受额外氧疗，49 人住院接受高流量氧疗、无创机械通气或有创机械通气，21 人入住 ICU。

通过差异蛋白分析得到，COVID-19 出院患者同社区未

感染新冠病毒的对照组之间存在 249 个差异蛋白。相较于社区对照，COVID-19 发病后 6 个月、1 年和 2 年分别有 172、109 和 73 个差异蛋白。在相应三个时间点，分别有 70、54 和 32 个蛋白在 COVID-19 出院患者中上调，102、55 和 41 个蛋白下调。71% 的差异蛋白在 2 年随访时恢复至对照水平。

根据差异蛋白 GO、KEGG 通路分析结果，揭示 COVID-19 患者发病后 2 年四种主要的生物过程恢复模式：一是与细胞-基质相互作用和细胞骨架重塑相关的通路在感染后 1 年恢复至对照水平；二是大多数免疫反应、补体和凝血以及胆固醇代谢通路在感染后 2 年恢复到与对照组相似的状态；三是 Fc 受体信号通路在发病后 2 年仍未恢复到与对照组相似的状态；四是与神经元生成和分化相关的通路在感染后 2 年内持续受到抑制。

将位于上述四种生物过程恢复模式重点通路中的 98 个差异蛋白同各个系统表型进行关联分析，共有 23 个蛋白在至少两个连续随访时间点与肺功能、长新冠核心症状、运动能力、肾功能、血糖存在关联且关联方向一致。其中，11 个蛋白与肺功能恢复有关，这些蛋白主要位于补体和凝血和肥厚/扩张性心肌病相关通路。APOA4 和 LRP1 这两个同时参与神经元和胆固醇相关通路的蛋白，与嗅觉异常存在关联。

该研究在 COVID-19 发病后 2 年的时间维度动态评估生

物过程的恢复情况，确定了四种生物过程恢复模式，为长新冠的机制提供了分子层面的线索。同时，以多系统表型驱动在四种生物过程恢复模式的重点通路中获得 23 个有潜在临床应用价值的长新冠蛋白标志物，有助于长新冠各系统累及的高危人群早期识别，以及为新干预措施的研发提供靶点。

资料来源：<https://doi.org/10.1016/j.ebiom.2023.104851>



2.8 中国学者随访 3 年首批新冠患者，观察其长期健康状况

2023 年 11 月 21 日，中国昌平实验室/国家呼吸医学中心/中日友好医院曹彬教授研究团队在 *The Lancet Respiratory Medicine* 在线发表题为“3-year outcomes of discharged survivors of COVID-19 following the SARS-CoV-2 omicron (B.1.1.529) wave in 2022 in China: a longitudinal cohort study”的研究论文。该项研究探讨了武汉最初感染新冠病毒幸存者在过去三年内的健康状况和去年底奥密克戎再次感染对健康的长期影响。

研究人员招募了武汉一家医院自 2020 年 1 月至 5 月确

诊“新冠肺炎”患者，持续随访这些患者，按照时间点分别在 6 个月、12 个月和 24 个月进行随访和相关临床体检。

此外，作为队列对比，研究人员还从武汉当地社区招募没有新冠感染史的正常人群作为对照组，并在 2022 年冬季奥密克戎感染爆发浪潮之后，继续完成了为期三年的随访。

在招募的 1359 名“新冠肺炎”幸存者中，54%在三年后和奥密克戎感染爆发之前，报告至少有一种“后遗”症状影响健康。

在 2022 年底，国内奥密克戎感染高峰期期间，这些“新冠肺炎”幸存者再感染率显著高于非感染者。再感染后三个月内，“新冠肺炎”幸存者出现新症状或症状加重的比例显著高于非感染患者和正常对照组人群。很显然，第一批“新冠肺炎”幸存者很幸运活下来了，但在接下来的三年里再次感染后，比如去年奥密克戎高峰期期间，他们感染后的症状更加严重，甚至致命。

根据 WHO 定义“长新冠”临床诊断标准，这些幸存者在三年后大多数成为了长新冠患者，症状表现为轻至中度，肺功能基本恢复正常。

但是，3 年后“新冠肺炎”幸存者的肺功能与对照组人群相似，肺部仍有不规则线、牵引性支气管扩张、胸膜下线和磨玻璃样混浊的遗留病变迹象。最重要的是，那些症状严重、

器官功能受损或体能限制的重症患者，需要在今后长期康复过程持续关注健康影响。

资料来源：[https://doi.org/10.1016/S2213-2600\(23\)00387-9](https://doi.org/10.1016/S2213-2600(23)00387-9)



2.9 “COVID Moonshot” 联盟发现治疗 COVID-19 的新型抗病毒药物

2023 年 11 月 10 日，来自 COVID Moonshot 联盟的研究人员（英国牛津大学纳菲尔德医学系 Frank von Delft/Annette von Delft 研究团队、以色列魏茨曼科学研究所 Nir London 研究团队、美国 PostEra 公司 Alpha A. Lee 研究团队以及美国纪念斯隆-凯特琳癌症中心斯隆-凯特琳研究所 John D. Chodera 研究团队）在 *Science* 发表题为“Open science discovery of potent noncovalent SARS-CoV-2 main protease inhibitors”的研究。在这项研究中，发现了一系列针对 SARS-CoV-2 的强效抗病毒氨基吡啶先导化合物，比如 MAT-POS-e194df51-1。该研究开创性地利用众包、机器学习、百亿亿次分子模拟以及高通量结构生物学和化学等方法，反映了开放科学在启动无专利的抗病毒药物发现项目方面取得的成功。

研究团队从基于片段的筛选数据开始，使用各种设计方法从志愿者众包候选抑制剂设计。接着，经验丰富的团队在计算工具的帮助下，评估提案并设计合成路线。实验中使用 Diamond 的高通量晶体学进行晶体片段筛选，在数周内筛选出 1495 浸泡在片段中的晶体，确定了 78 个密集分布在酶活性位点的片段。研究者得以绘制出 SARS-CoV-2 主蛋白酶结构可塑性的详细图谱、多种化学型 (chemotype) 的广泛结构-活性关系以及丰富的生化活性数据。这次研究活动的所有化合物设计 (>18000 个设计)、晶体学数据 (>840 个配体结合 X 射线结构)、检测数据 (>10000 个测量) 和合成分子 (>2400 个化合物) 都得到快速的公开共享，从而为未来的抗冠状病毒药物发现建立一个丰富的开放且无知识产权的知识库。

研究团队还观察到先导化合物 MAT-POS-e194df51-1 对已知的 SARS-CoV-2 变体 Alpha、Beta、Delta 和 Omicron 具有良好的交叉反应性。与这种先导化合物密切相关的分子 PET-UNK-29afea89-2 和 MAT-POS-932d1078-3 在 HeLa-ACE2 细胞病理效应测试中的 EC50 值分别为 240nM 和 331nM，在 A549-ACE2-TMPRSS2 细胞病理效应测试中的 EC50 值分别为 657nM 和 2.57 μ M。MAT-POS-e194dfM 在 A549-ACE2-TMPRSS2 细胞病理效应测试中的值分别为 657nM 和 2.57 μ M，显示细胞内病毒 RNA 和感染性病毒分泌到人类诱导性多能

干细胞衍生的肾脏类器官顶端区室的数量减少了 100 倍以上。MAT-POS-e194df51-1 表现出口服生物可用性抑制剂所需的良好特性。

此外，晶体学研究显示，MAT-POS-e194df51-1 与 SARS-CoV-2 主蛋白酶结合位点的相互作用模式与已获批准的主蛋白酶抑制剂奈玛特韦和恩司特韦截然不同，可能具有互补的耐药性特征，因此有理由进一步开发。

资料来源：<https://www.science.org/doi/10.1126/science.abo7201>



2.10 中国学者揭示 SARS-CoV-1 感染体液免疫反应特征

2023 年 11 月 3 日，清华大学医学院/清华大学艾滋病综合研究中心张林琦教授研究团队与北京协和医院李太生教授研究团队联合国家纳米科学中心杨雨荷研究团队，在 *Immunity* 发表题为“Dissecting the intricacies of human antibody responses to SARS-CoV-1 and SARS-CoV-2 infection”的研究论文。该研究利用保存了近 20 年的非典肺炎感染者康复期血样，系统分析了 SARS-CoV-1 感染者的抗体反应，

并与 SARS-CoV-2 感染者体内的抗体反应展开全面比较，为深入理解两种冠状病毒在多克隆抗体和单克隆抗体等多个维度的异同点提供全面的信息，为研发下一代广谱冠状病毒抗体药物和疫苗提出重要依据和指导。

本研究首先评估了 25 位 SARS-CoV-1 感染康复者血浆多克隆抗体反应。发现 SARS-CoV-1 血浆中和水平比重症 SARS-CoV-2 血浆更高，且持续时间更长。原因之一可能是血浆中针对 SARS-CoV-1 RBD 抗体占有更大的比例。此外，SARS-CoV-1 血浆能与 SARS-CoV-2 spike 产生较高水平的交叉结合，但交叉中和水平较低，表明两种病毒在 spike 基因序列、蛋白结构和免疫原性等方面的差异。

研究团队进而从 SARS-CoV-1 感染康复者 B 淋巴细胞中分离到了 77 株结合 spike 蛋白的单克隆抗体，其中 60 株特异性结合 RBD 区域，大多数展示超强的 SARS-CoV-1 中和活性，而另外 17 株非 RBD 抗体基本不具有中和活性或活性很弱。此外，RBD 抗体中具有中和活性的比例明显高于新冠感染者中分离得到的 RBD 抗体，与多克隆血浆抗体评估结果保持一致。77 株抗体中有 22 株具有交叉新冠 Spike 的活性，中和活性强弱不一。两种冠状病毒抗体在感染后相似时间点具有类似的高频突变率，说明抗体基因突变和成熟速率遵循人体内在的节奏，与病毒种类、感染致病的严重程度无

关。

随后，研究团队将 60 株 RBD 抗体进行结构功能分析。利用与已知表位的 ACE2 或抗体进行竞争 SPR 分析，从表位角度将 60 株抗体分为七大类，命名为 RBD-1 至 7。其中前三类 RBD-1~3 是 RBM 抗体，与 ACE2 和 80R 强竞争，对 S230、m396 和 S309 等具有不同的竞争模式，结合的位置分别在偏向 RBD 的顶部（RBD-1）、平台（mesa）偏 RBM 内缘（RBD-2）以及 RBM 偏外侧（RBD-3），这三类抗体展示出高强度的中和活性与弱的交叉活性。而 RBD-5 和 RBD-6 两类抗体，不与 ACE2 强竞争，结合部位主要包括 RBD 外侧区（RBD-5）或者内侧区（RBD-6）。RBD-6 中和活性最弱但交叉其他冠状病毒活性最强，IgG 和 Spike trimer 复合物在负染色透射电镜观察下全部形成 Spike 的二聚体（dimers-of-trimers）或 Spike 的三聚体（trimers-of-trimers）构象。RBD-7 抗体交叉活性复杂，识别 RBD 独特的顶部下侧表位，与 Spike 中相邻单体 NTD 有接触。该识别表位在已报道的人体新冠病毒抗体及其罕见，而在 SARS-CoV-1 感染者中占很大比例（21.7%），并有相同的 V 区基因使用，是 SARS-CoV-1 感染者抗体反应的突出特点之一。

最后，研究团队评估了具有新冠交叉活性的 8 株抗体对多种新冠突变株和其他 ACE2 受体冠状病毒的交叉中和活性，

并用冷冻电镜解析了两株交叉中和抗体（W328-6A1 和 W328-6E10）与 Spike 蛋白复合物的结构，为进一步理解其广谱中和机制提供了结构信息和参考。

综上所述，该研究在多克隆抗体和单克隆抗体等多个角度细致分析 SARS-CoV-1 感染康复者体内抗体的动态学变化特征，包括抗体结合、中和能力，表位和结构特征，与新冠感染抗体反应进行系统比较，并将 SARS-CoV-1 的 RBD 抗体进行系统分类，为全面认识人体对冠状病毒感染的体液免疫反应提供更加详细的解析，为研发下一代广谱新冠抗体药物和疫苗提供了重要依据与参考。

资料来源：<https://doi.org/10.1016/j.immuni.2023.10.007>



2.11 日本学者发现封锁隔离会影响新冠病毒的变异进化

一项新的研究表明，人类行为（如封锁）会影响 COVID-19 的演变，导致毒株在其生命周期的早期更具传播性。2023 年 11 月 21 日，日本北海道大学高等跨学科科学系/加拿大不列颠哥伦比亚大学动物学系和生物多样性研究中心 Ryo

Yamaguchi 研究团队联合日本名古屋大学科学研究生院/九州大学工业数学研究所/京都大学人类生物学高等研究所 Shingo Iwami 研究团队在 *Nature Communications* 发表题为 “Isolation may select for earlier and higher peak viral load but shorter duration in SARS-CoV-2 evolution” 的研究。他们利用人工智能技术和数学建模揭示人类行为，如封锁和隔离措施，会影响 COVID-19 新毒株的进化。SARS-CoV-2 是导致 COVID-19 的病毒，在其生命周期的早期发展为更具传播性。

为了根据病毒载量的时间序列模式解释和预测 SARS-CoV-2 变异株的进化模式，研究团队通过耦合群体水平的病毒传播，开发了一个多层次的群体动态模型，在利用数学模型和人工智能组件整合先前发表的新冠临床数据后，他们发现，传播最成功的 SARS-CoV-2 变种的病毒载量峰值更早、更高。随着病毒从武汉毒株进化到 Delta 毒株，最大病毒载量增加了 5 倍，病毒载量达到峰值之前的天数增加了 1.5 倍。随着病毒从 Alpha 变异株进化到 Delta 变异株，感染持续时间变短。随着病毒突变，潜伏期缩短、无症状感染者比例增加。

据此，研究人员得出结论，隔离可能在 SARS-CoV-2 进化过程中发挥人类介导的选择压力的作用，正是人类为了限制病毒传播而做出的一系列行为增加了对病毒的选择压力。

在这种隔离的压力下，新冠病毒为了更有效地传播，其传播时期大幅度提前，这直接导致 SARS-CoV-2 主要在无症状期和症状前期传播，病毒载量高峰也随之提前到无症状期和症状前期。

研究人员预计，除了隔离外，来自疫苗接种以及既往感染的免疫压力也会推动 SARS-CoV-2 的进化。这项研究表明人类行为可能以更复杂的方式促进病毒的进化，这提示学界需要重新评估病毒进化。

总而言之，这项研究表明新冠病毒株进化可能是临床症状和人类行为之间复杂的相互作用导致的，人类应加快建立针对病毒感染的适应性治疗、有效筛查制度和隔离策略。

资料来源：<https://www.nature.com/articles/s41467-023-43043-2>



2.12 高福院士团队在新冠病毒新型广谱多特异抗体研究中取得进展

2023 年 11 月 11 日，中国科学院微生物研究所高福院士/王奇慧研究团队联合昆明动物研究所姚永刚研究团队在 *Cell Discovery* 发表题为“VH-CH1 switch region-inserting

multispecific antibody designs and their efficacy against SARSCoV-2 in vitro and in vivo”的研究论文，通过模仿在疟原虫感染者体内发现的天然 VH-CH1 转换区插入抗体构型设计系列双/三特异性抗体，发现将靶向 SARS-CoV-2 S 蛋白保守表位抗体进行组合可提升抗病毒效果，为广谱高效抗体的开发提供指导，为未来抗体改造提供思路。

新冠病毒仍在持续进化，不断产生变异毒株，使现有治疗抗体的疗效下降，甚至丧失。尽管目前报道有新冠病毒广谱抗体存在，但是它们的中和活性通常不高，从而限制了进一步的临床应用。

本研究利用团队前期筛选到的 4 株新冠病毒广谱抗体，包括一株人源中和抗体 74 和三株羊驼源纳米抗体 R211、S102 和 R14，基于在疟原虫感染者体内天然存在的在 VH-CH1 转换区插入 LAIR1 结构域的抗体构型（VH-CH1 switch region-inserting antibody）以及 IgG-Fv 构型，以 74 抗体为骨架，将纳米抗体插入 VH-CH1 转换区或 CH3 之后，设计了 6 种双特异抗体和 4 种三特异抗体。中和实验结果表明，双特异抗体能够不同程度地提高广谱抗体的抗病毒活性，三特异性抗体进一步提高或维持了双特异性抗体的高中和活性。仓鼠保护实验表明，三特异抗体能够有效预防和治疗新冠病毒感染，显著降低肺部病毒载量。本研究证明天然的 VH-CH1

转换区插入抗体构型的有效性，可为未来抗体改造提供思路，同时证明将靶向新冠病毒 S 蛋白保守表位的抗体进行组合能够在维持广谱性的前提下提高抗病毒活性，为广谱高效抗体的开发提供指导。

资料来源：<https://www.nature.com/articles/s41421-023-00616-1>



2.13 Nature 研究发现 CAR-T 细胞中潜伏的疱疹病毒会被重新激活

2023 年 11 月 8 日，美国纪念斯隆-凯特琳癌症中心/斯坦福大学病理学系 Caleb A. Lareau 研究团队联合斯坦福大学病理学系 Ansuman T. Satpathy 研究团队在 Nature 发表题为“Latent human herpesvirus 6 is reactivated in CAR T cells”的研究论文。

该研究使用全面的基因组学分析，将特定的人类细胞状态与潜伏病毒再激活事件联系起来。通过对现有测序数据集的重新分析，研究团队发现，一种地方性 β 疱疹病毒——人类疱疹病毒 6 型 (HHV-6)，在标准的 $CD4^+$ T 细胞培养中被重新激活。使用单细胞基因组学，研究团队描述了一种罕见

的 CAR-T 细胞状态，在体外细胞培养和患者体内都具有 HHV-6 的高表达。

在之前的研究中，研究团队发现了 HHV-6 有可能在 T 细胞中重新激活，因此当他们注意到 2022 年发表在《新英格兰医学杂志》上的病例报告之后，他们就猜测可能是 CAR-T 细胞中的 HHV-6 再激活，导致了 CAR-T 细胞治疗之后的脑炎。由此，研究团队展开了这项研究。

研究 CAR-T 细胞之前，研究团队先基于已有数据库，了解已知具有潜伏复制周期并能在体内重新激活的多种病毒在 T 细胞中的再激活情况，结果 HHV-6 拔得头筹，激活程度最高。之后，又通过体外培养 T 细胞，证实了 HHV-6 确实可以在 T 细胞中重新激活。

随后，研究团队研究了 4 名捐献者的 CAR-T 细胞，在培养的过程中，他们发现 HHV-6 激活现象，并证实随着时间的推移，HHV-6 核酸在 T 细胞中会变得越来越多。这种现象与病毒再激活一致。

实验结果还表明，HHV-6 的再激活不是在 CAR-T 细胞中均匀地展开，而是只有一部分 CAR-T 细胞在最开始出现了 HHV-6 再激活，他们把这部分细胞称作“超级表达者”。总的来看，在不同的患者体内，大约有 0.01% 到 0.3% 的细胞（360-10000 个细胞中的 1 个）重新激活或高水平表达 HHV-

6 转录本。值得注意的是，在将 T 细胞扩增时间延到 25 天和 /或 27 天后，他们发现，与培养的第 20 天相比，HHV-6 转录本的丰度增加了约 1200-2000 倍，49%和 62%的 T 细胞（包括 CD4 或 CD8 阳性）都成了 HHV-6“超级表达者”，这表明发生了裂解再激活和病毒扩散。

但在重现 CAR-T 制作工艺的 19 天里，研究团队未观察到 HHV-6 激活。因此，他们基于自己的研究数据提出了一个模型，在这个模型中，HHV-6 的再激活是一个随机事件，可能受到细胞培养过程中各种因素和宿主细胞内在差异的影响。

同样地，在接受 FDA 批准 CAR-T 细胞治疗的患者队列中，研究团队注意到，给患者回输前的 CAR-T 细胞中，没有 HHV-6 激活，但是在回输后的 CAR-T 样本中，他们发现了 HHV-6 的激活。在将一名患者回输前的 CAR-T 细胞额外培养两周的时间里，研究团队发现，在额外培养的 5-14 天能持续检测到 HHV-6 的激活。

基于以上数据，他们认为，在 CAR-T 细胞产品制成后的 2 到 3 周之间，可在体外或体内检测到 HHV-6 的激活。即 CAR-T 细胞培养的时间，是 HHV-6 激活的关键。这个结论，也被培养时间较长的异体 CAR-T 细胞证实。

此外，研究团队基于另外一名患者的数据，发现患者体

内 HHV-6“超级表达者”CAR-T 细胞的水平变化趋势，刚好与患者症状变化相一致。但这种观察结果不能证明二者之间存在因果关系，后续仍需进一步研究证实。

总的来说，这项研究表明，在初始 T 细胞和 CAR-T 细胞中，均存在 HHV-6 再激活现象。需要指出的是，HHV-6 的再激活与 CAR 无关，而是与 T 细胞的活化、增殖和培养时间长短有关，而且有裂解活性的 HHV-6 会随着时间的推移而增加。

资料来源：<https://www.nature.com/articles/s41586-023-06704-2>



2.14 中国研究团队在尼帕病毒疫苗研究中取得进展

2023 年 11 月 4 日，中国科学院武汉病毒研究所单超/袁志明/姚艳丰研究团队联合中国科学院上海免疫与感染研究所蓝佳明研究团队在 *npj Vaccines* 发表题为“Both chimpanzee adenovirus-vectored and DNA vaccines induced long-term immunity against Nipah virus infection”的研究论文，该研究成果将有望用于进一步开发尼帕病毒候选疫苗。

尼帕病毒病是由尼帕病毒（Nipah virus, NiV）感染引起

的一种急性高度致死性人畜共患传染病，能引发人类中枢神经系统和呼吸系统疾病。患者最初表现出流感样症状，包括发烧、头痛、头晕和呕吐，可迅速发展为严重的脑炎，严重者伴随呼吸困难、呼吸衰竭等。国际病毒分类委员会（International Committee on Taxonomy of Viruses, ICTV）将其划分为副黏病毒科（Paramyxovirinae），亨尼帕病毒属（Henipavirus），属于一类病原微生物，活病毒操作需要在生物安全四级（BSL-4）实验室进行。1998年，该病毒首次暴发于马来西亚，到2023年，该病毒已相继在新加坡、孟加拉国、印度和菲律宾等多个国家出现，平均致死率为40%-75%。由于其较高的病死率、潜在的流行性以及缺乏特异性防治措施，WHO将其列入优先研究的病原体清单。我国在地理位置上与尼帕疫情频发地相近，旅游及经济贸易往来频繁，虽然目前尚未见该病例的报道，但尼帕病毒对我国公共卫生构成了潜在的威胁，且目前尚无针对该病毒的有效药物。因此，开发安全有效的疫苗对尼帕病毒的防控具有重要意义。

本研究以序列优化的NiVG为免疫原，开发了以缺陷型黑猩猩腺病毒为载体的重组疫苗（AdC68-G）和以质粒为载体的DNA疫苗（DNA-G）。在滴鼻、肌肉免疫AdC68-G、DNA-G初免/AdC68-G加强免疫的BALB/c小鼠模型中，可检测到快速强效的T细胞免疫反应和长效的中和抗体，抗体

可维持到免疫后 68 周，且无明显的下降趋势。在接下来的滴鼻、肌肉免疫 AdC68-G、DNA-G 初免/AdC68-G 加强免疫以及肌肉/电击免疫 DNA-G 的金黄地鼠攻毒模型中，也可检测到较高滴度的针对两种尼帕病毒株（NiV-Malaysia 和 NiV-Bangladesh）的中和抗体，并完全保护两种尼帕病毒株的致死性感染，没有明显的体重减轻、临床症状或组织病理性损伤，大幅度降低或完全清除了金黄地鼠肺脏、脑和脾脏中的病毒。该疫苗未来有望开发为尼帕病毒的候选疫苗，相关研究对尼帕病毒防控也具有重要意义。

资料来源：<https://www.nature.com/articles/s41541-023-00762-3>



2.15 英国学者发现猴痘病毒自 2016 年以来在人群中持续传播

2023 年 11 月 2 日，英国爱丁堡大学生态与进化研究所 Áine O'Toole/Andrew Rambaut 研究团队在 Science 发表题为“APOBEC3 deaminase editing in mpox virus as evidence for sustained human transmission since at least 2016”的论文，该研

究发现了猴痘病毒 (MPXV) 自 2016 年以来一直在人类中流行的证据。他们利用贝叶斯回归分析法对导致猴痘的病毒进行分析, 结果显示猴痘病毒正在迅速分化为几个谱系, 这一特征源自其与人类免疫系统的持续相互作用所导致的突变。

研究者假设观察到的 hMPXV-1 基因组的进化是由 APOBEC3 驱动。根据分析, 他们发现在参考基因组中的靶位点 (GA 和 TC 二聚体位点) 中, 大部分突变会导致氨基酸替换 (61.6%), 一部分是同义突变 (21%), 少部分会诱导终止密码子 (2.9%), 还有一部分出现在编码区之外 (14.4%)。对于分支 IIb 基因组而言, 突变类型的比例类似。值得注意的是, 与非 APOBEC3 样突变相比, APOBEC3 样突变中的同义突变数量更多, 并且靶位点的突变也更多发生在蛋白质编码区之外。这支持了一种假设, 即观察到的突变是自然选择消除了对病毒适应性成本巨大的变异后剩余的危害最小的 APOBEC3 突变。通过比较突变的分布和参考基因组中靶位点的分布, 研究者发现突变的分布不仅仅由靶位点的可用性决定。此外, 对于同义和非同义的 APOBEC3 样突变, 靶位点的密度与观察到的突变分布存在显著差异。

APOBEC3 作为一种宿主介导的抗病毒机制, 在病毒基因组复制和单链暴露时起作用。然而, 由于 APOBEC3 编辑只能在有限数量的二核苷酸环境中发生, 并且其能够诱导的

氨基酸变化也有限。因此，APOBEC3 对病毒适应性的提高并不一定有助于其传播和存活。研究还指出，MPXV 可能通过滚圈扩增在细胞质中复制，这有助于广泛的连续基因组复制。这样的机制可能使得许多 MPXV 基因组分子不受 APOBEC3 作用的影响。然而，偶尔会有经过适度突变的基因组存活并传播，这可以从 MPXV 基因组中观察到的同义突变和基因间突变相对于可用靶点的富集中看出。由于 APOBEC3 作用的不可逆性，人类群体内的持续进化可能导致对靶位点的耗竭，从而加速 MPXV 适应性的降低。这可能是由于受感染细胞产生的活子代病毒数量减少，或者由于遗传漂移积累了适度有害的突变。然而，这种情况发生的时间尺度是不确定的，其他进化力量（如重组）可能会恢复适应性。本研究并未进一步解决这个问题。

自 2017 年以来，关于 APOBEC3 型单核苷酸突变的线性积累在人类中逐渐增加。通过对基因组进行贝叶斯回归分析，发现从 2017 年开始采样的基因组中，APOBEC3 型突变的累积率大约每年增加 6.18 个，而 B.1 谱系的累积率每年增加约为 5.93 个。这表明，虽然 B.1 谱系在男性之间传播较快且广泛，但其 APOBEC3 突变的累积速度与 IIb 分支的其他部分保持一致。值得注意的是，B.1 谱系的 APOBEC3 突变累积速度显著高于 IIb 分支的其他部分，这表明该谱系在 B.1

出现之前就已经积累了许多突变。

然而，从 2021 年 11 月起，这些突变也出现在美国马里兰州的基因组中，这表明它们在 B.1 流行之前已经出现并传播了几个月。通过回溯 APOBEC3 型突变开始积累的时间，可以估计第一个 APOBEC3 突变发生在 2017 年疫情分支期间。根据假设，如果这些突变都是由人类的 APOBEC3 引起的，那估计的开始日期为 2015 年 6 月 20 日。研究人员使用 BEAST 软件包开发了一个更精确的由 APOBEC3 介导的进化模型。他们估计，APOBEC3 加速了 MPXV 群体的进化速度，其速度是正常进化速度的 28 倍。

此外，研究人员还发现，2017 年后基因组的最近共同祖先出现的时间大约为 2016 年 2 月 23 日，向持续人传人的过渡时间大约为 2015 年 9 月 14 日。另外，他们还观察到，在 2022 年出现 B.1 谱系之前，疫情中的感染人数呈指数级增长，尽管 2020 年报告的病例有所下降。这进一步支持了病例人口统计数据的迹象，即这不是一种普遍的流行病。

历史上，MPXV 被认为是一种人畜共患的疾病，病例一直被视为独立的外溢事件，在人口中循环水平较低。对于 IIb 分支，虽然一些非 B.1 谱系病例可能是新的人畜共患感染，但自 2016 年以来的大多数病例可能是人传人的结果。虽然世界各地的 B.1 谱系病例已经在减少，但尚未根除，而且它

产生的人类流行病仍有增无减。全球公共卫生对于那些被历史上认为是潜在宿主物种的国家的 MPXV 病例给予与其他地区同等的关注和关切是至关重要的。

综上，研究人员利用统计模型推断出，猴痘病毒须从 2016 年或更早开始变异，才能逃避人类免疫系统。这表明这种病毒很可能从 2016 年起就在人与人之间传播了。研究人员建议，若要在人群中消灭猴痘病毒，需在全球范围内对其加强监控，以阻止该病毒继续快速变异。

资料来源：<https://www.science.org/doi/10.1126/science.adg8116>



2.16 中国学者解析猴痘病毒 DNA 聚合酶不同功能状态

2023 年 11 月 22 日，北京大学生命科学学院/清华大学-北京大学生命科学联合中心/膜生物学国家重点实验室/昌平实验室高宁/李宁宁研究团队在 *Molecular Cell* 在线发表题为“Structural insights into the assembly and mechanism of mpox virus DNA polymerase complex F8-A22-E4-H5”的研究论文，解析了猴痘病毒 DNA 聚合酶全酶四元复合物不同功能状态

的高分辨率结构，并阐释这些病毒复制因子在 DNA 复制过程中的分子机制。

围绕 DNA 聚合酶 F8 和 UDG E4 的功能，该研究通过在复合物中加入不同 DNA 底物的方式，捕捉到 F8-A22-E4-H5 四元复合物不同的构象状态，包括聚合酶在工作过程中为维持复制保真性所需要不断转换的经典的“open”和“closed”两种构象状态，以及 UDG E4 结合特异性底物（包含 dU 碱基的 DNA）的催化后构象。研究人员对这些复合物样品分别进行了冷冻电镜结构解析，最高分辨率达到 2.7 Å。F8、A22 和 E4 以 1:1:1 形式存在，而 H5 以四聚体形式结合在复合物中。A22 含有四个结构域，呈 U 型结构分布。作为脚手架蛋白，A22 同时介导了三个功能元件 F8、E4 和 H5 的整合，是聚合酶四元复合物组装的核心元件。

UDG E4 结合在单链模板 DNA 区域，位于聚合酶 F8 酶活中心上游。在添加有 E4 特异性 DNA 底物（-7 位为尿嘧啶，dU-7）的四元复合物结构中，可以看到 U 碱基被切除，形成一个无碱基的位点，表明聚合酶中的 E4 具有 UDG 酶活性，也再次从结构证明了痘病毒中 DNA 尿嘧啶单碱基修复和 DNA 合成过程是耦合在一起的。不同状态的结构分析表明 E4 和 F8 的两个活性中心之间具有 7-10 nt 的间隔。同其它 UDG 类似，以往的 E4 结构和功能研究主要以 dsDNA 底

物为研究对象。研究人员首次获得了 E4 结合有 ssDNA 的结构，发现 E4 结合和作用于 ssDNA 的机制与 dsDNA 类似。

原核生物和真核生物经典的 DNA 聚合酶中的复制持续性因子 PCNA 结合在聚合酶活性中心下游的 dsDNA 区域，环绕 dsDNA 防止 DNA 底物的脱落。在猴痘病毒聚合酶四元复合物结构中，已知的复制持续因子 A22-E4 结合在活性中心上游的模板 ssDNA 区域，在分子机制上与 PCNA 完全不同。结构分析结果表明，A22-E4 可能一方面通过 E4 与 ssDNA 的结合特性促进聚合酶与 DNA 底物的结合，另一方面 A22、E4 以及 F8 的部分结构域共同组成了一个封闭的环，环绕 ssDNA 区域防止 DNA 底物的脱落，从而增加聚合酶的复制可持续性。

尽管 H5 是一个必需复制因子，它的分子角色一直不甚清楚。在四元复合物结构中，两个 H5 二聚体进一步形成四聚体。四聚体通过一个末端与 A22 互作从而锚定在聚合酶全酶复合物中，同时以半圆形式环绕 dsDNA。有趣的是，H5 四聚体在痘病毒聚合酶中结合 DNA 的位置与 PCNA 结合 DNA 的位置类似，都位于酶活中心下游的 dsDNA 区域，表明 H5 可能也具有促进复制可持续性的功能。该研究进一步结合生化实验验证了 H5 在复制过程中的这一功能。

该研究通过一系列高分辨率的 F8-A22-E4-H5 结构和功

能实验，揭示了 H5 四聚体增强聚合酶的持续性的分子功能，证明了 E4 在聚合酶复合物中具有碱基切除的催化活性。有趣的是，相关领域的前期工作表明痘病毒聚合酶不具备跨损伤合成活性（translesion synthesis），表明 E4 在 ssDNA 模板上切除 U 碱基后产生的无碱基位点还需要进一步修复，否则将会影响四元复合物中 F8 所介导的 DNA 合成，这暗示着病毒完整的复制体还可能包括更多的碱基切除修复通路的因子。总的来说，该研究为理解痘病毒独特的 DNA 复制分子机制提供了重要的结构和功能信息。

资料来源：<https://doi.org/10.1016/j.molcel.2023.10.038>



2.17 西班牙学者发现 IL7RA 单核苷酸多态性与 HIV 感染患者病毒控制有关

2023 年 11 月 6 日，西班牙卡洛斯三世健康研究所 Salvador Resino/María A. Jiménez-Sousa 研究团队在 *Journal of Medical Virology* 发表题为“IL7RA rs10491434 polymorphism is related to spontaneous HIV infection control in naïve HIV-infected patients: A retrospective study”的研究论文，旨在未接

受 ART 的 PLWH 队列中重新评估 IL7RA 单核苷酸多态性 (SNP) 与自发 HIV 感染控制之间的关系。

未接受抗逆转录病毒治疗 (ART) 的艾滋病毒感染者 (PLWH) 在临床病程上的差异很大,可分为三类:一是快速进展者,在艾滋病毒血清转化后的头三年迅速发展为艾滋病;二是中度进展者,在艾滋病毒血清转化后 3-10 年缓慢发展为艾滋病;三是长期非进展者,至少 8-10 年没有进展为艾滋病。IL7R 是一种异源二聚体,由 α -链 (CD127 或 IL7RA) 和共同的 γ -链 (CD132 或 IL2RG) 组成,由多种细胞因子,如 IL2、IL4、IL9、IL15 和 IL21 共享。既往报道表明,白细胞介素 7 (IL7) 及其受体 (IL7R) 通过调节 T 细胞的发育和稳态,在适应性免疫系统中发挥核心作用,有助于宿主防御 HIV。

研究人员开展了一项涉及 667 名未接受抗逆转录病毒治疗患者的回顾性队列研究。他们对调查对象的三个 IL7RA SNP 位点进行基因分型,使用序数 Logistic 回归评估 IL7RA SNP 与自发 HIV 感染控制之间的关系。结果显示,携带 rs10491434 G 等位基因的个体自发控制 HIV 感染的可能性更高。此外,由三个特定 SNP (rs6897932、rs987106 和 rs10491434) 组成的 IL7RA GCT 单倍型显示出与未经治疗的 HIV 感染控制相关。值得注意的是,rs10491434 SNP 和 IL7RA GCT 单倍型表现出相似的 aOR 值,这表明 rs10491434 可能是单倍

型观察到的效应的主要原因。IL7RA rs10491434 G 等位基因与 HIV 自发感染控制的可能性较高相关，表明其在 HIV 发病机制中具有重要作用，可能影响感染过程和病毒复制。

资料来源：<https://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1002/jmv.29214>



2.18 中国学者揭示 PRMT2 调控 HIV-1 基因转录和在宿主细胞潜伏中的功能与作用机制

2023 年 11 月 10 日，天津医科大学/天津市医学表观遗传学重点实验室/国家肿瘤临床医学研究中心/实验血液学国家重点实验室胡德庆研究团队与中国医学科学院血液病医院/国家血液病临床医学研究中心/实验血液学国家重点实验室/中国协和医科大学高欣研究团队以及南开大学附属天津市第二人民医院马萍研究团队在 *Nature Communications* 发表题为“PRMT2 promotes HIV-1 latency through preventing nucleolar exit and phase separation of Tat into the Super Elongation Complex”的研究论文，揭示了 PRMT2 优先甲基化 Tat 第 52 位精氨酸（R52）以促进其核仁定位，减弱其在核质中与 SEC 相分离的形成，从而导致 Tat 功能失活和 RNA

Pol II 在 HIV-1 LTR 上的转录暂停以促进前病毒在宿主细胞中的潜伏。该研究为 HIV-1 潜伏感染与再激活的表观遗传与转录调控机制提供新的认识，并为清除宿主细胞内潜伏感染的前病毒提供潜在的药物干预靶点。

在这项研究中，为了探讨精氨酸甲基转移酶家族对 HIV-1 转录的调控作用，研究人员利用该家族九种成员的 cDNA 进行荧光素酶实验，发现 PRMT2 导致 HIV-1 启动子转录活性显著降低，且这种降低需要 Tat 的表达。为了验证 PRMT2 的抑制效果，研究团队在多种细胞系中进行功能实验。在 HIV-1 潜伏感染的细胞模型 E4 和 2D10 中敲低 PRMT2，观察到 HIV-1 的转录水平明显增加。用 HIV-1GKO 病毒感染分离的原代初始 CD4⁺T 细胞，PRMT2 的缺失也增加了病毒的激活水平。更重要的是，研究人员分离了接受 anti-retroviral therapy (ART) 治疗的艾滋病患者的原代初始 CD4⁺T 细胞，敲低 PRMT2 后联合已知 latency reversing agents (LRAs) 刺激，检测这些细胞中 HIV-1 基因的转录水平，发现 PRMT2 的缺失能极大提高 LRAs 对病毒的激活能力。这些结果揭示了 PRMT2 是 HIV-1 转录的负向调控因子，且 PRMT2 可以作为清除宿主细胞内潜伏感染的前病毒的药物干预靶点。

随后，研究团队探讨了 PRMT2 发挥作用的分子机制，在 HIV-1 LTR 的荧光报告系统中发现 PRMT2 的表达消除了

Tat 和 SEC 对 HIV-1 启动子激活的协同作用。如使用 Flavopiridol 抑制 P-TEFb 激酶活性、敲低 AFF4 和 ELL2 或使用 KL-2 破坏 SEC 的完整性后，敲低 PRMT2 激活 HIV-1 启动子转录活性的现象消失，这表明 PRMT2 丢失后激活 HIV-1 依赖于 Tat 对 SEC 的招募。研究人员在 293T 细胞、E4 细胞和原代初始 CD4⁺ T 细胞中都验证了 PRMT2 会减弱 Tat 和 SEC 的相互作用，抑制 Tat 将 SEC 招募到 HIV-1 启动子区。

为探讨 PRMT2 甲基转移酶活性在抑制过程中的重要性，研究团队构建了 PRMT2 的酶失活突变体，发现酶失活后其抑制作用消失，说明 PRMT2 抑制 HIV-1 转录高度依赖于甲基转移酶活性。通过对 Tat 蛋白序列的保守性进行分析，找到了 Tat 序列上高度保守的精氨酸位点。对这些位点进行单独突变或联合突变，发现第 52 位和 53 位的精氨酸对 PRMT2 发挥抑制作用是必要的。后续 3H-SAM 体外甲基化和精氨酸甲基化修饰特异性抗体实验证实了 PRMT2 可以修饰 Tat 的 R52 和 R53，并优先甲基化 Tat 的 R52 位点。

目前，已知 SEC 中多个亚基如 AFF4、CCNT1、AF9 和 ENL 等都具有自发形成相分离的能力，进而磷酸化 RNA Pol II，促进转录暂停 Pol II 有效释放。Tat 与 SEC 相互作用，那 Tat 是否参与到 SEC 相分离中呢？研究人员发现 Tat 只能与

AFF4 亚基在核质中形成相分离，与其它亚基的相分离形成必须经由 AFF4 介导。研究人员纯化了 Tat 蛋白与 AFF4 N 端的 1-200aa，进行体外共孵育，发现 AFF4 促进 Tat 液滴形成，且液滴具有高度流动性。根据 AFF4 与 Tat 的晶体结构，研究人员还构建了 Tat 与 AFF4 的突变体来破坏二者之间的互作，发现互作消失后 Tat 经由 AFF4 介导的相分离也消失了，再次证明 AFF4 促进 Tat 在核质中形成相分离。

荧光漂白实验和亚细胞组分分析发现 Tat 在核仁与核质中都有分布。已有研究表明，Tat 在核仁中的定位依赖于互作蛋白 NPM1。那 Tat 如何在 NPM1 与 AFF4 的作用下实现核仁与核质的动态平衡？PRMT2 依赖 Tat 发挥转录抑制作用是否是通过影响 Tat 在细胞内的分布来实现呢？研究团队发现 AFF4 促进 Tat 定位核质，NPM1 锚定 Tat 定位核仁，而过表达 PRMT2 可以增加 Tat 与 NPM1 的互作，促进 Tat 在核仁中的定位，抑制 Tat 与 AFF4 在核质中形成相分离。当过表达酶失活突变体或 Tat 的 R52，R53 位点突变体时这种现象消失，这些结果说明 PRMT2 影响 Tat 的分布，且依赖于甲基转移酶活性。被甲基化的 Tat 与核仁蛋白 NPM1 的互作增强，更稳定存在于核仁中，与 AFF4 在核质中的相分离减少，从而抑制 HIV-1 转录。

综上，该研究筛选到 PRMT2 负向调控 HIV-1 转录，并

详细阐明了其抑制病毒基因转录的作用机制，为彻底清除宿主细胞内潜伏感染的 HIV-1 病毒提供了新的思路和药物干预的靶点。

资料来源：<https://www.nature.com/articles/s41467-023-43060-1>



2.19 Nature 研究捕获艾滋病毒刺突蛋白 Env 与细胞受体 CD4 膜间的非对称性结合

2023 年 11 月 22 日，美国耶鲁大学 Walther Mothes/李文炜研究团队在 Nature 在线发表题为“HIV-1 Env trimers asymmetrically engage CD4 receptors in membranes”的研究论文。该研究利用冷冻电镜断层成像 (cryo-electron tomography, cryo-ET) 技术捕捉艾滋病毒刺突蛋白 Env 与细胞受体 CD4 在膜间的相互作用，并首次观察到完整全长的两者在病毒颗粒与细胞膜泡之间的结合。但受限于细胞膜泡的制备以及 cryo-ET 对样品大小的限制 (<500 纳米)，所观察到的 Env-CD4 复合体不足以提供更多的结构细节。为克服这些限制，研究人员创造性地利用另一种病毒颗粒 MLV (murine leukemia virus) 展示细胞受体 CD4。相比于细胞膜泡，病毒

颗粒形状相对规则，大小相对均一，并且制备相对简单，是 cryo-ET 技术的理想样品。

利用病毒颗粒系统，研究人员捕捉到大量的 Env-CD4 膜间复合体，并对这些膜-膜界面进行分析。根据 Env-CD4 复合体的数量和分布，膜-膜界面可被分为小界面，大界面和环界面三类。其中在环界面，Env-CD4 复合体呈规则的环状分布。此外，膜间距测量结果显示其在小、大、环不同界面间逐渐缩小。这些都显示着 Env-CD4 复合体在膜与膜靠近融合过程中，其会发生聚集和位置重排。

已有研究表明，刺突蛋白在病毒表膜的位移与膜内的病毒衣壳成熟相关。于是研究人员又观察了刺突蛋白在未成熟艾滋病毒颗粒上与细胞受体 CD4 的结合情况，虽然 Env-CD4 复合体仍然能够形成，但其数量锐减，不再在膜-膜界面形成聚集。该研究提供了直接证据证明在成熟的艾滋病毒附着过程中，会促进 Env-CD4 复合体的富集和重排，以拉近病毒与细胞膜之间距离。而未成熟艾滋病毒由于刺突蛋白运动受限，其感染融合能力会大大减弱。

随后，研究人员利用局部断层平均法（subtomogram averaging）对收集到的近 6000 个 Env-CD4 复合物进行对齐得到了含有结构细节的平均结构。与此前研究相似，CD4 的结合导致了 gp120 蛋白的顶部 V1V2 区域发生了向外位移，

三聚体刺突蛋白由闭合态转变成开放态。然而，该平均结构中，三个 CD4 分子的密度强度并不一致，表明并不是所有的三聚体刺突蛋白都被三个 CD4 分子所结合。于是研究人员对数据进行了局部断层分类（subtomogram classification），并得到了两个平均结构，一个具有较大的膜间距，另一个则具有较小的膜间距。令人惊讶的是，前者显示为一个从未被报道过的结构——三聚体刺突蛋白仅结合一个 CD4 受体（Env-1_CD4）。另一个具较小膜间距的平均结构为三聚体刺突蛋白结合三个 CD4 分子，但仍然显示出不同的 CD4 分子密度。对此平均结构进一步分类，研究人员得到另一个全新的结构——三聚体刺突蛋白结合两个 CD4 受体（Env-2_CD4）。此外，仍然有约三分之一的复合物为三聚体刺突蛋白结合三个 CD4 受体（Env-3_CD4）。其中，Env-1_CD4 复合物分布在膜-膜界面中膜间距较大的外周区域，而 Env-2_CD4 和 Env-3_CD4 复合物则多富集于膜-膜界面中膜间距较小的中心区域。这些复合物结构与现有的分子结构对比结果显示，与 CD4 分子的结合对于刺突蛋白单体由闭合态转变到开放态并不是必须的，邻近的 gp120 与 CD4 分子结合依然可以促进未结合 gp120 单体转变为开放态。与由 CD4 分子结合导致的 V1V2 区域向外翻转不同，在未结合 gp120 的开放态中，V1V2 处于不同的位置。因此，Env-1_CD4 和 Env-2_CD4 复合物

中，三聚体刺突蛋白呈现出非对称性开放态。

最后，研究人员将 Env-3_CD4 复合物结构与现有分子模型进行对比，发现即便三聚体刺突蛋白结合了三个 CD4 分子，其仍然未呈完全开放态，而是部分开放态。柔性装配分子动力学（Molecular dynamics flexible fitting）方法证实由于全长 CD4 分子位于膜上，其空间位阻导致三聚体刺突蛋白未能完全打开，其与受体膜上的辅助受体距离仍然过远，不能相互作用。因此，需要其他外力相助，如 CD4 分子脱落或者表膜凸起，刺突蛋白才能与结合辅助受体结合，完成下一步构象变化促进膜融合。

这项研究揭示了艾滋病毒刺突蛋白如何与细胞受体 CD4 在膜间相互作用。为 Env-CD4 复合物在膜-膜界面的富集与重排提供了直接证据。更展示了两种从未被报道过的中间结构，三聚体刺突蛋白仅结合一个或者两个 CD4 分子。即便结合三个 CD4 分子，由于膜上的空间位阻，刺突蛋白仍然远离辅助受体。这些现象在此前可溶解蛋白结构研究中均未观察到。更重要的是，这种非对称性开放态可能是艾滋病毒的一种免疫逃逸机制，该状态可以在受体结合打开刺突蛋白顶端的同时避免将脆弱位点过早地暴露于免疫系统，从而被抗体所捕捉。该刺突蛋白状态的发现对艾滋病毒疫苗的研发提供了新的思路。

资料来源：<https://www.nature.com/articles/s41586-023-06762-6>



2.20 中国学者发现抑制乙肝表面抗原分泌的新策略

2023年11月16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/上海市重大传染病和生物安全研究院王勇翔/袁正宏研究团队联合上海交通大学医学院/中法生命科学和基因组研究中心/上海交通大学附属瑞金医院于德敏研究团队在 *Gut* 发表题为“Chimeric antigen receptors of HBV envelope proteins inhibit hepatitis B surface antigen secretion”的研究论文，在持续抑制乙肝表抗原分泌和持续降低血循环中的乙肝表面抗原领域取得新进展。

肝炎病毒感染引起的慢性乙型肝炎仍是我国主要的感染性疾病，乙肝表面抗原(hepatitis B surface antigen, HBsAg)在慢性乙型肝炎的致病过程中起重要作用。病人血液中高达300 μ g/ml的HBsAg除了吸附特异性的中和性抗体还损害人体针对乙肝病毒的免疫反应。经过一段时间的治疗促使病人外周血HBsAg持续性消失被认为是慢性乙肝功能性治愈的主要标志，其目的是降低慢性乙肝病人发生肝硬化和肝癌的

风险。但目前的药物治疗极少达到 HBsAg 持续性消失。

相关研究表明,采用 HBsAg 特异性抗体和 HBV 疫苗接种或抗病毒药物的联合治疗措施可使慢性乙肝病人 HBsAg 持续消失的比例显著提高。HBsAg 特异性抗体的抗病毒效应的机制包括:中和外周血中的游离病毒以防止感染新的肝细胞从而抑制 cccDNA 池扩增,抗体 Fc 介导的效应机制,肝细胞内吞抗体抑制 HBsAg 分泌。内吞的抗体可在细胞内吞体或其它细胞腔室与 HBsAg 结合形成免疫复合物,并抑制 HBsAg 分泌。尽管免疫复合物累积在肝细胞内但并未观察到肝脏损伤和其它副作用。目前需要频繁静脉注射 HBsAg 特异性抗体才能维持有效的血浆浓度,但也降低了病人治疗的依从性。一旦停止抗体治疗,病人血浆 HBsAg 和病毒 DNA 载量经常反弹至治疗前的水平,而且 HBsAg 特异性抗体制备仍然繁琐而且昂贵。

在该研究中,研究团队前期制备了高亲和力结合包膜蛋白抗原环 (antigenic loop, AGL) 的 G12-scFv (解离常数为 $1.77 \times 10^{-10} \text{M}$), 并发现外源 G12-scFv 可被肝细胞内吞而选择性抑制病毒体分泌,这可能由于在细胞晚期内吞体内 G12-scFv 与病毒体结合所致。因此,推测内源性表达的 G12-scFv 或靶向 PreS1 的 MA18/7-scFv 可能有效抑制病毒体或亚病毒颗粒 (subviral particle, SVP) 分泌。为验证这一假设,应用

分泌信号肽将内源表达的 G12-scFv 或 MA18/7-scFv 及其 CAR 或与 Fc 融合的衍生物转位至内质网和分泌通路，在表达 HBV 的肝癌细胞系和小鼠模型中评价它们对 HBsAg 分泌的效应。结果显示，G12-CAR 能够有效阻止病毒体和亚病毒颗粒分泌，但并不引起细胞内 cccDNA 扩增，MA18/7-scFv 及其 CAR 还能有效阻止 HBV 感染肝细胞。在 HBV 小鼠模型中，Fc 融合的 G12-scFv 和 G12-CAR 能强烈抑制血清 HBsAg（抑制效率高达 130 倍）。通过 AAV 载体表达可使抑制效应持续 8 周以上。深入研究发现，G12-scFv 和 G12-CAR 能使包膜蛋白截留在内质网而阻止 HBV 出芽，而且这些免疫复合物并不引起细胞毒性和肝脏损伤。

上述结果表明，Fc 融合的 G12-scFv 和 G12-CAR 代表了一种有效降低外周血 HBsAg 的新方法。此外，这项工作也表明 CAR 除了应用于 T 细胞治疗以外，还具有直接抗病毒活性，通过内源表达靶向包膜蛋白的 CAR 或 scFv 可用于预防其它包膜病毒感染或通过抑制病毒释放而阻止传播。

资料来源：<http://dx.doi.org/10.1136/gutjnl-2023-330537>



2.21 瑞典学者研究表明应重新评估后疫苗时代 HPV 筛查政策

2023 年 11 月 8 日, 瑞典卡罗林斯卡学院/芬兰奥卢大学医学系 Ville N. Pimenoff 研究团队在 *Cell host & microbe* 发表题为“Ecological diversity profiles of non-vaccine-targeted HPVs after gender-based community vaccination efforts”的研究论文, 该研究为年轻人接种疫苗、改变目前 HPV 相关癌症筛查方法提供依据。

研究团队对 33 个社区进行了为期 8 年的随访, 这些社区被随机分为男女均接种 HPV16/18 疫苗、仅女孩接种 HPV16/118 疫苗和未接种 HPV 疫苗的对照社区。11396 名和 5602 名参与者分别在 18 岁和 22 岁, 在他们接种疫苗后 4 年和 8 年进行了宫颈阴道取样随访。对 6/11/16/18/31/33/35/39/45/51/52/56/58/59/66/68 型 HPV 进行基因分型, 并用于社区水平的生态多样性评估。结果显示, 在女性接种和男女均接种疫苗的社区, HPV 疫苗在接种后 4 年显著减少了疫苗靶向的致癌 HPV 类型。在男女均接种疫苗的社区, 在接种后 4 至 8 年间, 癌症风险较低的非靶向 HPV 类型有所增加, 并开始“取代”疫苗靶向毒株。与仅为女孩接种疫苗的社区相比, 男女均接种的社区也有更多样化的

非靶向 HPV 感染。事实上，在男女均接种的社区，HPV 多样性水平反弹至与未接种疫苗且未感染靶向 HPV 人群相似的水平。多样性水平意味着特定的选择过程正在影响疫苗接种后的非靶向 HPV 类型的感染。

综上所述，研究人员建议决策者和临床医生重新设计或停止目前用于宫颈癌预防的 HPV 筛查方法，包括检测癌症风险较低的 HPV 类型。随着接种疫苗人群中低致癌风险 HPV 类型的增加，目前的筛查很可能导致对没有癌症风险个体的过度诊断，这将是医疗系统的巨大负担。

后疫苗时代，新出现的 HPV 类型分布对相关筛查和公共卫生都很重要。该团队目前正在分析上述群体接种疫苗后 16 年随访的数据，还在研究使用新方法去测量非靶向 HPV 的癌症风险。

资料来源：<https://doi.org/10.1016/j.chom.2023.10.001>



2.22 中国学者研发出可高效诱发呼吸道黏膜免疫应答的微针纳米疫苗新技术

目前临床使用的疫苗大多通过肌肉注射给药，其诱发黏

膜免疫应答的能力较弱，且需苛刻的冷链条件进行运输和储存。此外，肌肉注射带来的疼痛等不适感也使得部分人因针头恐惧而不愿接种，从而加强疫苗犹豫现象。2023年11月22日，中山大学公共卫生学院孙彩军教授/舒跃龙教授研究团队联合中山大学药学院曾小伟副教授研究团队在 *ACS Nano* 发表题为“Rapid Induction of Long-Lasting Systemic and Mucosal Immunity via Thermostable Microneedle-Mediated Chitosan Oligosaccharide-Encapsulated DNA Nanoparticles”的研究论文。研究人员提出科学设想，即可否研发出兼顾皮肤接种高效诱导免疫应答但又不必粗暴“皮肤划痕”的新型疫苗接种方式？已有研究表明，微针载药递送系统具有常温储存、无痛、可自主给药、使用便捷等诸多优点，但尚无证据表明微针递送系统可否用于研发新型黏膜疫苗。

为探究该科学问题，该团队成员通力合作研发出一种新型微针纳米疫苗技术。孙彩军团队前期工作表明寡壳聚糖（COS）分子可在纳米尺度上修饰病毒载体疫苗，自组装成纳米颗粒，并有效诱发高水平的黏膜免疫应答（*Biomaterials*, 2021）。基于此，为提升微针疫苗诱发黏膜免疫应答的能力，研究团队利用 COS 和 DNA 自组装成纳米颗粒疫苗（DNA@COS），DNA@COS 颗粒比单独的 DNA 疫苗在哺乳动物细胞中的转染效率、摄取水平和溶酶体逃逸能力都得

到显著提升，从而有助于其持久高水平地表达目的蛋白。

随后，将 DNA@COS 纳米颗粒疫苗装载到可溶性微针针头，得到新型微针黏膜疫苗贴片。该微针贴片的力学参数良好，可有效进入小鼠背部皮肤。体内外实验数据表明，该微针针尖可在 20 秒内完全溶解并释放出其中的 DNA@COS 纳米颗粒，且这些纳米疫苗仍保留先前的生化特征和表达活性。利用体内成像技术，证明该微针贴片可在体内高效持久表达目的抗原，且递送效率达 88% 以上。更重要的是，该微针贴片疫苗在室温干燥条件下放置一个月，仍保留其物理化学特征和生物活性。

基于上述研究发现，研究团队进一步利用表达新冠抗原的核酸疫苗，在小鼠模型中验证该新策略的免疫效果。数据表明，荷载 DNA@COS 的微针贴片经皮肤接种后，可有效诱导新冠抗原特异性的结合抗体和中和抗体。而且，室温放置一个月的微针疫苗贴片亦可保持类似的免疫效果。与传统肌肉注射方式相比，该策略可在肺脏等黏膜组织诱发更强的抗原特异性细胞免疫应答。同时研究也表明，微针皮肤免疫能更高效地诱导出可分泌多种细胞因子的多功能 T 细胞，且可持续数月之久。随后，研究人员深入探索该新技术可增强细胞免疫应答的分子作用机理。数据分析表明，该策略可诱导机体细胞产生活性氧物质和应激释放出线粒体 DNA，进而通

过促进 IRF3 和 STAT1 的磷酸化以调控 cGAS-STING 信号通路，导致抗原提呈细胞的活化和成熟，从而提升所荷载疫苗的天然免疫和抗原特异性免疫应答。

总之，该团队研发出一种新型微针纳米疫苗贴片技术，可诱发高水平的系统免疫应答，并可在肺脏等呼吸道组织中产生高水平的黏膜免疫应答，并阐释其增强免疫效果的作用机理，预期这种新型“创可贴式疫苗”具有良好的有效性、便利性和依从性，有望广泛用于多种疫苗的研发。

资料来源：<https://pubs.acs.org/doi/full/10.1021/acsnano.3c09521>



2.23 中国学者构建干扰素通路人源化小鼠模型并探究干扰素治愈乙肝机制

2023 年 11 月 15 日，广州医科大学附属市八医院传染病研究所李锋教授 / 唐小平教授研究团队在 *Nature Communications* 发表慢乙肝干扰素功能性治愈研究的最新成果，题为“Interferon stimulated immune profile changes in a humanized mouse model of HBV infection”。该研究成功构建了一种能真实应答人干扰素的 huIFNAR 小鼠模型，分析得

到人干扰素的组织特异性应答谱，在该小鼠模型中证明干扰素能够降低血清 HBsAg 水平，并发现特定细胞类型可能在实现 HBV 治愈中起到重要作用。

干扰素是目前实现乙肝功能性治愈公认的临床药物。在核苷经治及儿童慢乙肝等特殊人群中，干扰素治疗可获得高比例 HBsAg 转阴，但干扰素实现乙肝功能性治愈机制未明，这主要受限于缺少相关的动物模型。干扰素具有明显种属特异性，一方面，人和小鼠干扰素氨基酸序列相去甚远，以 I 型干扰素为例，在序列上，小鼠中没有与人完全一致的干扰素。同时，临床上人 IFN α 2 在小鼠中无相同对应物。另一方面，小鼠干扰素受体与人干扰素受体在序列上相似性只有一半左右。因此，建立人干扰素功能研究的替代性模型极为迫切。

该研究首先通过基于 CRISPR/cas9 的敲入策略构建了 I 型干扰素受体人源化小鼠 (huIFNAR 小鼠)，并体外通过 huIFNAR 小鼠和人 PBMCs 对人 IFN 刺激的基因表达谱对比实验，证明该小鼠模型可模拟人对人源 IFN 刺激的免疫应答特征，支持了该 huIFNAR 小鼠可作为人干扰素研究的替代模型。

随后，该团队研究了脑、血、肺、心、肝、脾、肾、肌肉、肠 9 个主要组织对人干扰素刺激的体内应答图谱。首次揭示了健康个体对人干扰素应答的组织器官特异性，其中，

血液和肝脏免疫应答最明显，而肠道和脑免疫应答最弱。该研究所描绘的器官和组织特异性干扰素应答图谱尚未在健康人体中报道。

最后，该研究构建 AAV-HBV 慢性 HBV 感染模型，评价人干扰素的抗 HBV 作用。人长效干扰素治疗 15 周可显著降低 HBsAg 和 HBeAg，甚至实现 HBsAg 血清转化，成功模拟了干扰素在临床上的长期治疗效果。通过单细胞测序和流式细胞技术对可能的机制进行探索，研究发现干扰素激活肝内单核细胞和效应记忆 CD8T 细胞从而起到降低 HBsAg 的作用。同时该研究也发现该群 CD8T 细胞中高表达 PD-1 等抑制性分子，这也支持干扰素联合 PD-1 抑制剂可能是实现乙肝功能性治愈的潜在治疗方案。

该研究建立的 huIFNAR 小鼠能够真实地响应人干扰素刺激，同时在该模型中发现 PEG-IFN α 2 治疗成功抑制肝内 HBV 复制，实现 HBsAg 血清转化，该小鼠模型为研究干扰素体内的功能和评估干扰素实现 HBV 功能性治愈机制提供平台。

资料来源：<https://www.nature.com/articles/s41467-023-43078-5>



2.24 中国学者揭示 H9N2 亚型禽流感病毒抗原性转变的分子机制

2023 年 11 月 10 日，华南农业大学兽医学院/国家禽流感专业实验室/农业农村部重点实验室廖明教授/元文宝教授研究团队在 *Cell Reports* 在线发表题为“Mutational antigenic landscape of prevailing H9N2 influenza virus hemagglutinin spectrum”的研究论文，系统揭示了我国 H9N2 亚型禽流感病毒抗原性转变的分子机制。

H9N2 亚型禽流感病毒在全世界禽类中广泛流行，造成巨大的经济损失，并且跨物种感染人、猪等多种动物，具有重要的公共卫生意义。尤为值得关注的是，它持续为新发 H5N6、H7N9、H10N8、H3N8 等亚型禽流感病毒提供内部基因片段，威胁巨大。尽管 H9N2 亚型禽流感灭活疫苗在该病的防控中发挥了决定性作用，但是 H9N2 亚型禽流感病毒持续发生抗原变异，导致疫苗的防控效果受到了挑战，免疫机制的解析亟待进行。

血凝素 (HA) 蛋白是流感病毒的主要表面糖蛋白，是与抗体结合的主要靶向抗原。近年来，H9N2 亚型禽流感病毒的 HA 基因持续发生突变，因此，解析 HA 蛋白免疫原性改变的关键位点至关重要。研究团队前期在 *Lancet Microbe* 上

发表论文，揭示了当前国内流行的 H9N2 亚型禽流感病毒形成的 3 个新抗原群及多个独立的进化分支，并对筛选出的疫苗候选株在 SPF 鸡上进行了系统评价，表明近年来 H9N2 亚型禽流感病毒的抗原性出现了转变。

本研究首先系统分析了 H9N2 亚型禽流感病毒 3 个抗原群的 HA 差异位点，筛选出 18 个潜在抗原变异位点。进一步利用反向遗传技术拯救抗原变异位点突变毒株，通过与病毒阳性血清进行 HI 和 MN 实验，发现 149、164、166、168 和 220 位点是主要免疫逃逸位点。其中 R164Q、N166D、I220T 联合突变可以显著减低病毒结合鸡和小鼠 H9N2 亚型禽流感病毒抗体的能力。

随后，研究人员评估了不同 HA 突变病毒感染人类的风险，发现 R164Q 和 I220T 突变显著增强病毒在哺乳动物和禽源细胞的复制能力，T150A 和 R164Q 突变增强病毒的热稳定性，T150A 和 I220T 突变增强病毒对小鼠的致病性。该研究揭示了 H9N2 亚型禽流感病毒 HA 基因影响抗原性转变的分子机制，为疫苗候选毒株的选择提供了重要参考，对该病的科学防控具有重要的理论价值和指导意义。

资料来源：

<https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S2211124723014213>



2.25 中国学者揭示非洲猪瘟病毒入侵和感染的新机制

2023年11月20日，中国农业大学动物医学院兽医公共卫生安全全国重点实验室杨汉春/韩军研究团队在 PNAS 在线发表题为“Riding apoptotic bodies for cell-cell transmission by African swine fever virus”的研究论文。该研究对非洲猪瘟病毒 (ASFV) 的感染和传播途径进行分析，发现 ASFV 劫持宿主细胞胞葬途径，利用凋亡小体进行胞间传播，进而逃逸抗体中和作用。研究结果为阐释 ASFV 体液免疫逃逸机制提供了科学依据，对新型疫苗创制也具有启示作用。

非洲猪瘟病毒 (ASFV) 主要感染猪单核巨噬细胞系统，但其入侵和感染机制不清。体液免疫是宿主抗病毒感染的重要机制，然而临床上发现针对 ASFV 的特异性抗体或中和抗体有不完全中和作用，或中和抗体水平很低，病毒可与高水平抗体长期共存，并引起持续性感染，暗示该病毒可能存在可以逃逸体液免疫的特殊入侵和传播机制。在分类学上，ASFV 属于经典病毒和超大型病毒 (giant viruses) 之间的过渡性病毒，既具有经典病毒的外层囊膜结构，也享有超大型

病毒的重要特征，即病毒内膜结构，因此推测 ASFV 可能利用细胞吞噬途径（phagocytosis）途径入侵宿主细胞。

胞间传播是病毒逃避体液免疫的重要策略，其中细胞外囊泡（EVs）作为细胞间物质交换和信息传递的关键载体，主要有三种类型：外泌体（40-100 nm）、微泡（100-500 nm）和凋亡小体（ApoBDs, 500-5000 nm）。鉴于 ASFV 粒子大小 200nm 左右，且编码多种凋亡相关蛋白，严格调控宿主细胞凋亡过程，因此本研究主要聚焦凋亡小体在 ASFV 入侵和传播中的作用和机制。研究发现，ASFV 感染猪原代肺泡巨噬细胞（PAMs）诱导细胞凋亡，并在感染后期诱导大量凋亡小体，释放的凋亡小体中大量病毒粒子。利用构建的 GFP 标记的重组病毒对病毒感染过程进行示踪，活细胞成像揭示，感染 ASFV 的 PAMs 不断产生凋亡小体，GFP 阳性凋亡小体被邻近未感染的 PAMs 吞噬，并开启新一轮的感染，表明凋亡小体可能是 ASFV 在细胞间传播载体。

研究团队进一步利用差速离心方法分离得到高纯度的凋亡小体组分，分析其是否能够独立介导病毒感染。透射电镜分析揭示，细胞外病毒粒子为双层囊膜，而凋亡小体携带的为只含有内层囊膜的病毒粒子（ApoBD-ASFV）。活细胞成像观察发现，纯化的 ApoBD-ASFV 可以被 PAMs 吞噬，并且引起有效感染，且该类型病毒粒子是感染后期的主要存在

形式。Annexin V 封闭凋亡小体表面的磷脂酰丝氨酸 (PS) 或者抗体封闭细胞膜表面胞葬受体 TIM4 均可有效阻断 ApoB2-ASFV 的感染, 但对不含有外层囊膜的病毒粒子的感染无明显影响。更为重要的是, 高效价的 ASFV 阳性血清可部分阻断不含外层囊膜病毒粒子的感染, 但对凋亡小体介导的 ASFV 感染无阻断效果。然而, 采取反复冻融策略破坏凋亡小体膜的完整性后, 释放的病毒粒子对抗血清变得敏感。

综上, 该研究揭示了 ASFV 劫持宿主细胞凋亡通路, 利用凋亡小体进行感染和细胞间传播的新机制。凋亡小体携带的为无外层囊膜的病毒粒子, 可以有效逃逸抗体的中和作用, 是 ASFV 的重要感染方式。研究结果为阐释 ASFV 的“巨噬细胞嗜性”以及“中和抗体低下/无效”现象提供了部分解释, 丰富了 ASFV 免疫抑制与逃逸策略, 为新型疫苗和抗病毒药物设计提供了重要靶标和思路。

资料来源: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/37983498/>



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