



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 10 月版



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

国家传染病医学中心
复旦大学附属华山医院

上海市传染病临床诊治 (IDC) 示范中心
上海感染与免疫科技创新中心
上海市传染病与生物安全应急响应重点实验室
复旦大学大健康信息研究中心

INFORMATION
EXPRESS



目 录

1 要闻速递.....	1
1.1 国家疾控局印发《医疗机构传染病防控责任清单》	1
1.2 国家疾控局印发《国家疾病预防控制标准委员会章程》	2
1.3 国家疾控局发布 9 月全国法定传染病疫情概况.....	2
1.4 中疾控发布 9 月《全国新型冠状病毒感染疫情情况》	3
1.5 中疾控发布 9 月猴痘疫情监测情况.....	6
1.6 中疾控发布《丙型肝炎病毒实验室检测技术规范（2023 年修订版）》	7
1.7 《中国 HIV 暴露前预防用药专家共识（2023 版）》发布.....	8
1.8 传染病防治法拟修订：把疫情防治经验上升为法律制度.....	8
1.9 中疾控提醒谨防诺如病毒感染.....	9
1.10 中国香港拟引进 XBB 新冠疫苗.....	10
1.11 国家传染病医学中心（上海） 华山医院感染病高级研修中心全国访问 学者班报名启动.....	11
1.12 南方流感病毒检测阳性率持续上升，“秋天第一针疫苗”该不该打？	11
1.13 WHO 发布《WHO 疟疾指南》	12
1.14 WHO 推荐将 R21/Matrix-M 疫苗用于疟疾预防.....	13
1.15 美国重组蛋白新冠疫苗获 FDA 紧急使用授权.....	14
1.16 美国 CDC 庆祝支持国际疫苗合作伙伴关系倡议十周年.....	15
1.17 法国新冠疫情指标上升，重启新冠疫苗接种.....	16
1.18 美国 CDC 报道柬埔寨 2 人死于甲型 H5N1 流感.....	17
1.19 美国 CDC 发布《技术报告：高致病性甲型禽流感（H5N1）病毒》修 订版.....	17
1.20 HV.1 及家族毒株成美国新冠最常见毒株.....	18
1.21 Omicron 突变株推动新冠疫情，英国监测到新一代突变株 BA.2.86.20	
1.22 新加坡出现新一轮疫情，新冠病例连续两周破万人.....	21
1.23 流行病疫情有结束的一天吗？	22

1.24	新冠 3 年，治疗嗅觉丧失的药终于找到了！	23
1.25	由于新冠疫情防控，全球近 3 年未发现这类流感毒株！	24
2	文献速递	25
2.1	Nature 研究揭示冠状病毒进入细胞的“甜蜜时刻”	25
2.2	美国学者在 SARS-CoV-2 BA.2.86 抗原性研究取得进展	26
2.3	复旦大学团队在新冠病毒变异株流行病学参数估计领域取得进展	28
2.4	中国学者揭示调控新冠病毒入侵新机制并发现广谱抗病毒靶点	31
2.5	上海交通大学团队系统阐明灭活疫苗接种剂量对奥密克戎感染免疫影响	35
2.6	美国学者发现新冠病毒感染会增加心脑血管病的风险	38
2.7	中国学者在人群移动与新冠病毒传播领域取得重要进展	40
2.8	中国学者揭示 T _{FH} 细胞在新冠自然感染和疫苗免疫后中和抗体持续性应答中的重要作用	44
2.9	英国学者探究 SARS-CoV-2 抗原之间的关系及血清学反应	45
2.10	德国学者发现新冠病毒在细胞内的复制机制	47
2.11	中国学者发现小分子化合物可靶向冠状病毒保守靶点 HR1	48
2.12	波兰学者荟萃分析评估目前临床用于新冠重症患者的药物和效果	50
2.13	美国学者开发病毒大流行早期预警系统 EVEscape	52
2.14	美国学者发现新冠病毒持续存在和血清素减少可导致长新冠症状	54
2.15	不光有长新冠，长期感冒和长期流感同样存在	56
2.16	感染新冠病毒的婴幼儿产生的抗体反应可持续长达 300 天	58
2.17	美国学者发现一种可预防三种致命冠状病毒的疫苗	60
2.18	荷兰学者开展 Mpox 病毒感染与药物治疗在人类皮肤类器官中的模型研究	62
2.19	中国学者在柯萨奇病毒 A10 与受体相互作用领域取得进展	63
2.20	国家传染病医学中心（上海）团队在慢性乙肝病毒感染的免疫治疗领域取得进展	66
2.21	中国学者发现聚乙二醇干扰素治疗慢性乙型肝炎的新靶点	67
2.22	中国学者发现结核菌阻断宿主 DNA 修复过程实现免疫逃逸的机制	70

2.23 中国学者在原核生物抗病毒免疫领域取得新进展	72
2.24 Nature 研究揭开病毒对抗细菌 CRISPR 免疫系统的全新方式	74
2.25 中国学者开展天坛株天花疫苗预防猴痘疫情有效性与必要性研究 ..	76
2.26 中国学者建立猴痘病毒快速精准检测方法	79
2.27 复旦大学团队在甲型 H1N1 流感病毒母传抗体和毒株间交叉免疫领域取得重要进展	81
2.28 中国学者发现 sarbecoviruses 构成更广泛的人畜共患病威胁	84
2.29 Nature 研究发现禽流感病毒株死灰复燃	86
2.30 中国学者研发新型 EB 病毒纳米颗粒蛋白疫苗	88
2.31 中国学者揭示人巨细胞病毒对外源性细胞凋亡与抗病毒天然免疫双重抑制的分子机制	90
2.32 中国学者发表新型冠状病毒中和抗体 A8G6 鼻喷剂用于 COVID-19 暴露后预防的临床试验数据	91

1 要闻速递

1.1 国家疾控局印发《医疗机构传染病防控责任清单》

为贯彻落实党中央、国务院关于改革完善疾病预防控制体系的决策部署，以及中共中央办公厅、国务院办公厅《关于进一步完善医疗卫生服务体系的意见》的有关要求，进一步强化医疗机构公共卫生职责，推动医疗机构落实传染病预防控制责任，依据《中华人民共和国传染病防治法》《中华人民共和国疫苗管理法》《突发公共卫生事件应急条例》等，2023年10月20日，国家疾控局、国家卫生健康委、国家中医药局联合印发《医疗机构传染病防控责任清单》。

责任清单分为7个部分33条具体任务。从传染病预防控制组织管理要求、传染病监测与信息报告管理、传染病流调与疫情控制、传染病救治防控、预防接种、传染病防控能力提升等方面对基层医疗卫生机构承担传染病防控职责进行了规定，并对其他传染病防控工作提出要求。

资料来源：<https://mp.weixin.qq.com/s/vLF1vb4qPU3FrYgzLyeAPQ>



1.2 国家疾控局印发《国家疾病预防控制标准委员会章程》

国家疾病预防控制标准委员会是国家疾病预防控制局领导下的疾病预防控制标准管理非法人组织。为加强和规范国家疾病预防控制标准委员会管理，保证和提高疾病预防控制标准质量，根据标准化法，2023年10月8日，国家疾控局制定并印发《国家疾病预防控制标准委员会章程》。根据疾病预防控制工作需要，国家疾病预防控制标准委员会下设若干标准专业委员会。专业委员会的成立、调整和撤销由国家疾控局批准公布。

资料来源：https://mp.weixin.qq.com/s/3xYFpo_zr_FJHofGt0pvcQ



1.3 国家疾控局发布9月全国法定传染病疫情概况

2023年10月23日，国家疾控局发布9月全国法定传染病疫情概况，9月1日0时至9月30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879567例，死亡2213人。

甲类传染病报告发病9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304210例，死亡2213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 92.7%。

同期，丙类传染病共报告发病 575348 例，无死亡病例报告。报告发病数居前 3 位的病种依次为流行性感、手足口病和急性出血性结膜炎，占丙类传染病报告病例总数的 80.2%。

资料来源：<https://mp.weixin.qq.com/s/wdPfAmm6F0opJbWOdDVMZA>

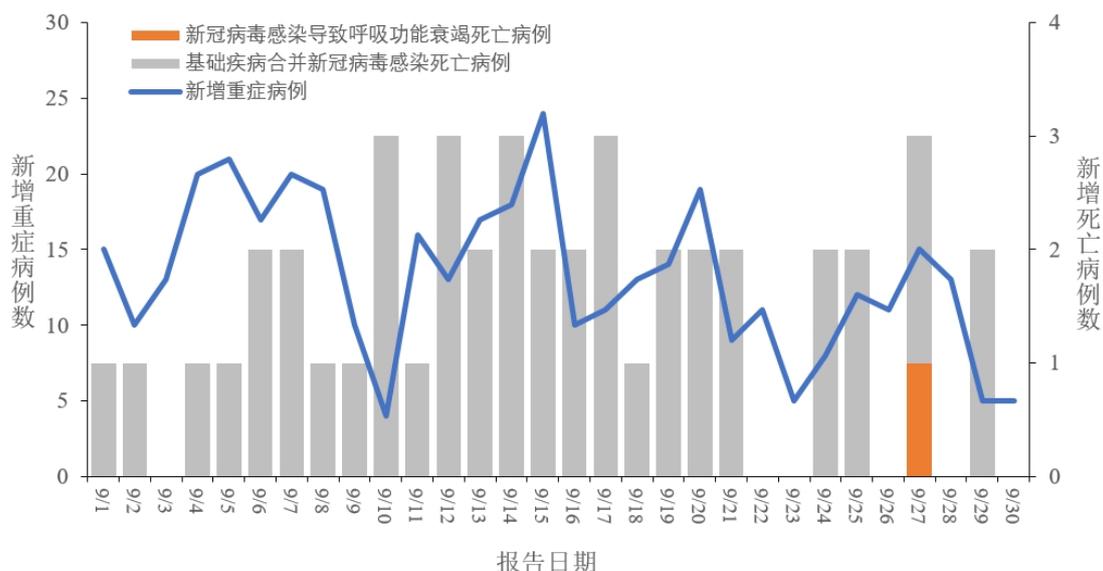


1.4 中疾控发布 9 月《全国新型冠状病毒感染疫情情况》

2023 年 10 月 9 日，中疾控发布 9 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 9 月 1 日-9 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 398 例、死亡病例 45 例（其中新冠病毒感染导致呼吸功能衰竭死亡病例 1 例、基础疾病合并新冠病毒感染死亡病例 44 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

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）诊疗量从 2023 年 9 月 1 日的 11.6 万波动上升，9 月 18 日达近期峰值 17.7 万后波动下降，9 月 30 日为 14.1 万。

三、哨点医院监测情况

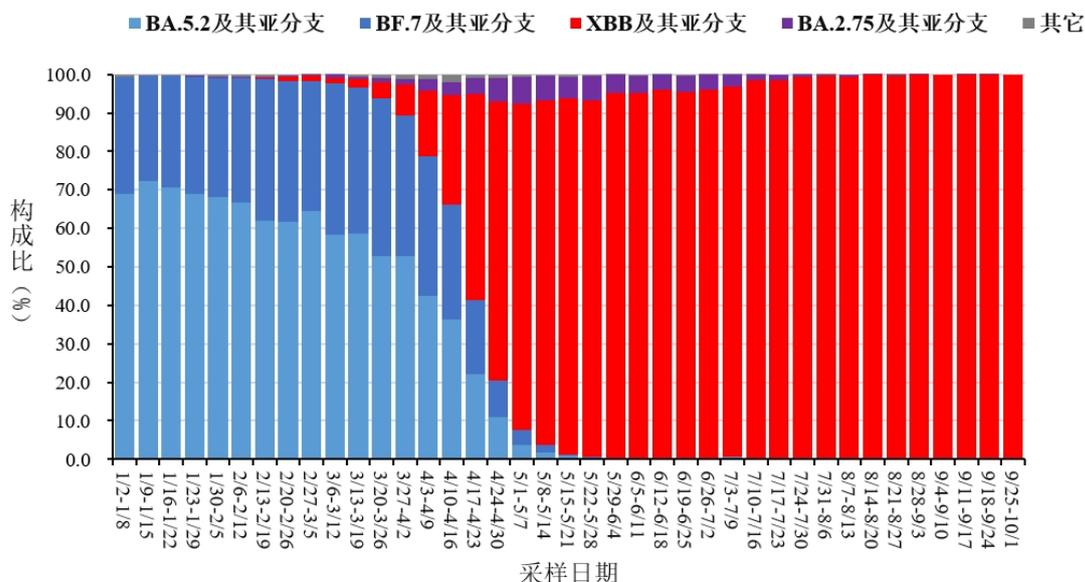
全国哨点医院流感样病例占门（急）诊就诊人数比例从 2023 年第 35 周（8 月 28 日-9 月 3 日）的 3.4% 上升至第 38 周（9 月 18 日-9 月 24 日）的 4.6%，第 39 周（9 月 25-10 月 1 日）为 4.5%。流感样病例新冠病毒阳性率从 2023 年第 35 周的 18.6% 波动下降至第 39 周的 10.5%。

四、本土病例病毒变异监测情况

2023 年 9 月 1 日-9 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 11629 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 96 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 35 周 (8 月 28 日-9 月 3 日) 为 99.7%, 36 周至 38 周保持在 99.8%, 第 39 周 (9 月 25 日-10 月 1 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_13141/202310/t20231009_269990.html



1.5 中疾控发布 9 月猴痘疫情监测情况

2023 年 10 月 16 日，中国疾控中心发布 9 月份全国猴痘疫情监测情况：2023 年 9 月 1 日-30 日，中国内地（不含港澳台）新增报告 305 例猴痘确诊病例，其中北京 42 例、广东 40 例、浙江 38 例、江苏 32 例、广西 16 例、四川 13 例、重庆 12 例、湖北 12 例、辽宁 11 例、湖南 11 例、陕西 9 例、山东 9 例、河北 8 例、天津 7 例、上海 6 例、河南 6 例、福建 6 例、黑龙江 5 例、安徽 4 例、吉林 4 例、云南 3 例、山西 3 例、江西 3 例、内蒙古 1 例、贵州 1 例、海南 1 例、宁夏 1 例、新疆 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 99% 病例为男性，92.9% 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 3 人发生感染。三是 94.3% 为主动就诊发现，3.9% 为密切接触者追踪筛查发现，其他为主动报告和入境筛查等发现。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/gwjszl_13092/202310/t20231016_270134.html



1.6 中疾控发布《丙型肝炎病毒实验室检测技术规范（2023年修订版）》

为加快实现国际社会提出的 2030 年消除病毒性肝炎的防控目标，进一步加强我国 HCV 感染检测的规范性，提高实验室检测质量，中国疾病预防控制中心于 2023 年 10 月 16 日正式印发《丙型肝炎病毒实验室检测技术规范（2023 年修订版）》，2011 年发布的《丙型肝炎病毒实验室检测技术规范（试行版）》同时废止。

本次修订立足于我国目前的丙肝病毒检测状况及实际工作需求，参考世界卫生组织和发达国家近年发布的相关指南，充分考虑了国内外 HCV 检测技术和策略的进步。在广泛征求来自疾病预防控制机构、医疗机构、采供血机构、妇幼保健机构等相关单位专家意见基础上进行修订，为从事丙肝病毒检测工作的各级人员提供全面的技术指导。

资料来源：

https://www.chinacdc.cn/zxdt/202310/t20231018_270168.html



1.7 《中国 HIV 暴露前预防用药专家共识（2023 版）》发布

为实现 2025 年全球防治艾滋病目标，将每年新发感染人数控制在 37 万以下，确保 95% 存在 HIV 感染风险的人群获得适宜、有效的预防服务。2020 年，我国发布了《中国 HIV 暴露前预防用药专家共识》。随着新型药物的获批及相关数据的更新，2023 年 9 月 26 日中国性病艾滋病防治协会药物预防与阻断专委会对第一版共识进行了修订更新，发布《中国 HIV 暴露前预防用药专家共识（2023 版）》，旨在为 HIV 暴露前预防的实施提供更规范化的指导。

资料来源：张路坤,王辉.中国 HIV 暴露前预防用药专家共识(2023 版)[J].中国艾滋病性病,2023,29(09):954-961.

1.8 传染病防治法拟修订：把疫情防治经验上升为法律制度

2023 年 10 月 20 日，新华社报道，《传染病防治法（修订草案）》提请十四届全国人大常委会第六次会议审议，旨在进一步完善我国传染病防治法律制度，强化公共卫生法治保障。

我国现行传染病防治法于 1989 年公布施行，分别于 2004 年、2013 年进行了全面修订和部分修改。此次提请审议的传

染病防治法修订草案共十章 115 条，相对于现行传染病防治法作出多处修改。修订的主要内容包括完善传染病防治体制机制、改进传染病预防监测预警报告制度、完善应急处置制度、健全疫情救治体系等方面。

资料来源：

<https://baijiahao.baidu.com/s?id=1780258185325466223&wfr=spider&for=pc>



1.9 中疾控提醒谨防诺如病毒感染

2023 年 9 月 27 日，中疾控发布诺如病毒胃肠炎健康提示。因为每年 10 月到次年 3 月是诺如病毒感染高发季节，学校和托幼机构等人群聚集场所是诺如病毒感染疫情高发场所。因此，学校等重点场所疫情防控尤为重要。中国疾控中心在此提示，做好个人防护，谨防诺如病毒感染；出现呕吐、腹泻症状及时就医。

资料来源：

https://www.chinacdc.cn/jkzt/crb/qt/nrbdjxwcy/zstd/202309/t20230927_269880.html



1.10 中国香港拟引进 XBB 新冠疫苗

2023 年 10 月 11 日，香港特别行政区政府新闻公报报道《卫生防护中心辖下科学委员会更新本港接种新冠疫苗的暂拟共识建议》。卫生署卫生防护中心辖下的疫苗可预防疾病科学委员会和新发现及动物传染病科学委员会（联合科学委员会）当日就 XBB 新冠疫苗展开讨论，并发出有关香港接种新冠疫苗的暂拟共识建议。联合科学委员会参考了世界卫生组织的最新建议、本地新冠疫情、海外做法和最新科学实证后，更新相关建议。

专家经多重审视，认为若香港能获得供应，可选用 XBB 疫苗。若 XBB 疫苗于本地供应有限，则应优先安排较高风险的人士接种。

资料来源：

<https://www.info.gov.hk/gia/general/202310/11/P2023101100581.htm>



1.11 国家传染病医学中心（上海）|华山医院感染病高级研修中心全国访问学者班报名启动

2023年10月8日，围绕“怎样做一个感染科医生？”这一主题，华山医院感染病高级研修中心2023年12月批次全国访问学者班报名正式启动！

复旦大学附属华山医院感染科始终致力于感染科高层次人才培养，已持续十多年开展进修医生培训工作，坚持理论与实践教学相结合，累计培训人员超过5000人次。

资料来源：https://mp.weixin.qq.com/s/z9SfvRb8XO_g9ivN0ywfTA



1.12 南方流感病毒检测阳性率持续上升，“秋天第一针疫苗”该不该打？

2023年10月15日，光明网报道，根据中国国家流感中心流感周报监测数据显示：截至10月1日，部分南方省份流感病毒检测阳性率持续上升，以A(H3N2)亚型为主；北方省份流感活动保持低水平。全国共报告12起流感样病例暴发疫情。

由于季节性和高发期明显，流感疫苗又被称为“秋天的第一针疫苗”。流感季节到来的3~4周是接种流感疫苗的黄金

期，即每年的 9 月、10 月是流感疫苗的最佳接种时机，专家建议在 10 月底前完成预防接种。如果在 10 月底前未接种，整个流行季仍然是可以接种的，只要本年度的流感疫苗开始供应，可尽早接种，尽早获得免疫保护。

资料来源：

<https://baijiahao.baidu.com/s?id=1779818315835157262&wfr=spider&for=pc>



1.13 WHO 发布《WHO 疟疾指南》

2023 年 10 月 16 日，WHO 发布《WHO 疟疾指南》，将关于疟疾的最新建议汇集在一个用户友好、易于浏览的在线平台上。本版指南包含了 WHO 关于使用室内滞留喷洒预防疟疾的建议以及关于在社区一级有条件不使用外用驱虫剂控制疟疾的建议的修订信息。

《WHO 疟疾指南》取代了 WHO 以前的两本出版物：

《疟疾治疗指南》第三版和《疟疾病媒控制指南》。有关疟疾的建议将继续得到审查，并酌情根据现有的最新证据进行更新。任何更新的建议都将在 MAGICapp 平台上显示最新修订的日期。每次更新后，还将在世卫组织网站上提供新的

PDF 版综合指南供下载。

资料来源：<https://www.who.int/publications/i/item/guidelines-for-malaria>



1.14 WHO 推荐将 R21/Matrix-M 疫苗用于疟疾预防

2023 年 10 月 2 日，WHO 推荐了一种可预防儿童疟疾的新疫苗，即 R21/Matrix-M。该建议遵循了世卫组织免疫战略咨询专家组和疟疾政策咨询小组的意见，并在 9 月 25-29 日专家组的半年期例会后得到世卫组织总干事的核准。

R21 疫苗是继 2021 年的 RTS、S/AS 01 疫苗之后，世卫组织推荐的第二款疟疾疫苗。这两款疫苗已被证明在预防儿童疟疾方面都安全有效，如果得到广泛接种，预计将对公众健康产生重大影响。

世卫组织半年期例会还根据免疫战略咨询专家组关于登革热和脑膜炎新疫苗的咨询意见发布了建议，并就 COVID-19 发布了免疫计划和产品建议。此外，世卫组织还发布了关于脊灰、《2030 年免疫议程》和恢复免疫规划的重要免疫接种规划建议。

资料来源：

<https://www.who.int/news/item/02-10-2023-who-recommends-r21->

matrix-m-vaccine-for-malaria-prevention-in-updated-advice-on-immunization



1.15 美国重组蛋白新冠疫苗获 FDA 紧急使用授权

2023 年 10 月 3 日，美国食品和药物管理局修订了 Novavax COVID-19 佐剂疫苗的紧急使用授权，将 2023-2024 年的配方纳入其中。Novavax COVID-19 佐剂疫苗是一种单价疫苗，已更新为包括来自 SARS-CoV-2 Omicron 变种 XBB.1.5 株系的尖峰蛋白（2023-2024 年配方），用于 12 岁及以上人群接种。Novavax COVID-19 佐剂疫苗（原单价疫苗）已不再获准在美国使用。

资料来源：

<https://www.fda.gov/vaccines-blood-biologics/coronavirus-covid-19-cber-regulated-biologics/novavax-covid-19-vaccine-adjuvanted>



1.16 美国 CDC 庆祝支持国际疫苗合作伙伴关系倡议十周年

2023 年 10 月 12 日，CDC 发文庆祝支持国际疫苗合作伙伴关系倡议（PIVI）十周年。自 2013 年成立以来，PIVI 已为 21 个中低收入国家的卫生部提供超 510 万剂流感疫苗和技术援助。预计这一数字在未来十年内还将增长，因为 PIVI 计划到 2030 年将合作伙伴扩展到 30 个国家。CDC 与 PIVI 紧密合作，作为主要的技术合作者与伙伴国家进行接触，并开展疫苗计划评估和其他相关研究，以帮助这些国家制定循证决策和政策。除提供技术援助外，CDC 仍是该计划的主要资助方。

PIVI 的前身是“流感疫苗引进合作伙伴关系”，是 CDC、全球卫生特别工作组、各国卫生部、企业合作伙伴和其他机构之间的公私合作伙伴关系，其目标是通过建立疫苗供应系统来应对季节性流行病和大流行病，从而保护全球人民免受流感和其他可通过疫苗预防的呼吸道疾病的侵袭。

资料来源：

<https://www.cdc.gov/flu/spotlights/2023-2024/cdc-celebrates-supporting-pivi.htm>



1.17 法国新冠疫情指标上升，重启新冠疫苗接种

2023年10月3日，海外网电当地时间2日，法国启动2023年秋季的新冠疫苗接种运动。法国卫生部将接种时间表提前了两个星期，以应对疫情反弹。

据《巴黎人报》报道，法国新冠疫情指标自2023年夏季开始明显上升，因此，针对奥密克戎 XBB.1.5 变种的新一轮疫苗运动从原定的10月17日提前到10月2日开始。此次新冠疫苗接种面向所有人开放，但并非强制接种。卫生部倡导65岁以上老年人、养老机构居民、共病患者、免疫抑制患者、孕妇等高风险群体以及与他们一起生活的人接种，但不在目标范围内的人如果愿意接种，也可以免费接种。新一轮疫苗接种运动旨在加强对高风险群体的保护。

资料来源：

<https://baijiahao.baidu.com/s?id=1778693184450008931&wfr=spider&for=pc>



1.18 美国 CDC 报道柬埔寨 2 人死于甲型 H5N1 流感

2023 年 10 月 12 日，美国 CDC 报道了柬埔寨近期两人死于人类甲型 H5N1 流感病毒感染的病例，这是柬埔寨今年报告的第三例和第四例感染病例。受感染的患者生活在两个不同的省份，两次感染都可能是接触了受感染的家禽。

近期，柬埔寨部分地区出现了由 H5N1 型禽流感引起的家禽死亡事件。柬埔寨巴斯德研究所（IPC）和柬埔寨国家公共卫生研究所（NIPH）对患者标本进行的基因测序，已确定这些病毒属于 H5 支系 2.3.2.1c，这类病毒多年来一直在柬埔寨的鸟类或家禽中流行。但目前，没有迹象表明这两例人类感染 H5N1 病毒事件会对美国公众构成威胁。

资料来源：

<https://www.cdc.gov/flu/avianflu/spotlights/2022-2023/cambodia-two-fatal-H5N1.htm>



1.19 美国 CDC 发布《技术报告：高致病性甲型禽流感（H5N1）病毒》修订版

2023 年 10 月 5 日，美国 CDC 发布《技术报告：高致病性甲型禽流感（H5N1）病毒》修订版，该报告对 2023 年 3

月 17 日发布的技术报告进行更新，纳入更多的零星人类病例以及野禽、家禽和其他动物活动的内容。目前，野禽和家禽中持续爆发的高致病性甲型禽流感（H5N1）病毒对人类健康造成的总体风险没有改变，仍然很低。

自 2022 年以来发现了少量零星人类感染甲型 H5N1 病毒的病例，报告的人类病例几乎都与接触家禽有关，尚未发现哺乳动物之间或人与人之间传播高致病性甲型禽流感病毒的病例。在少数病例中，高致病性甲型禽流感（H5N1）病毒的暴露来源不明。尽管当前 H5N1 病毒对公众造成的风险很低，但流感病毒有可能迅速进化，而且 H5N1 病毒在全球范围内广泛存在于野禽和家禽疫情中，因此预计仍会继续出现零星的人类感染病例。

资料来源：

https://www.cdc.gov/flu/avianflu/spotlights/2022-2023/h5n1-technical-report_september.htm

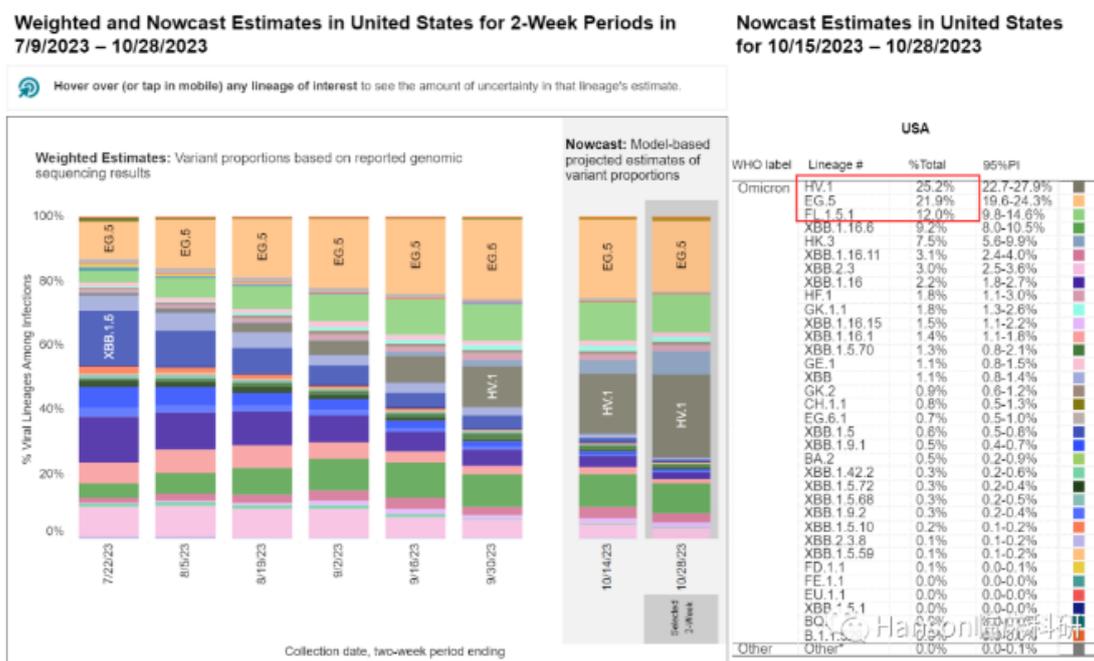


1.20 HV.1 及家族毒株成美国新冠最常见毒株

2023 年 10 月 27 日，美国疾控中心（CDC）更新了美国 COVID-19 疫情主流毒株的最新变化，数据显示：XBB.1.9.2

的子代 EG.5 检出比例达到了 21.9%，EG.5 的子代 HV.1 占 25.2%；XBB.1.9.1 的子代 FL.1.5.1 检出比例为 12.0%；这三个毒株也是美国最常检出的毒株。EG.5 还有另一个子代 HK.3 占 7.5%，由此 XBB.1.9 家族合计占检出毒株超过 66.9%。XBB.1.16 检出比例为 2.2%，其子代 XBB.1.16.6 占 9.2%、XBB.1.16.11 占 3.1%、XBB.1.16.15 占 1.5%、HF.1 占 1.8%；由此 XBB.1.16 家族合计占检出毒株超过 17.8%。XBB.2.3 比例为 3.0%，其子代 GE.1.1 占 1.8%。

总体来说，HV.1 及其家族构成了主流毒株，美国的本次报告仍未见 BA.2.86 的报告。



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



资料来源:

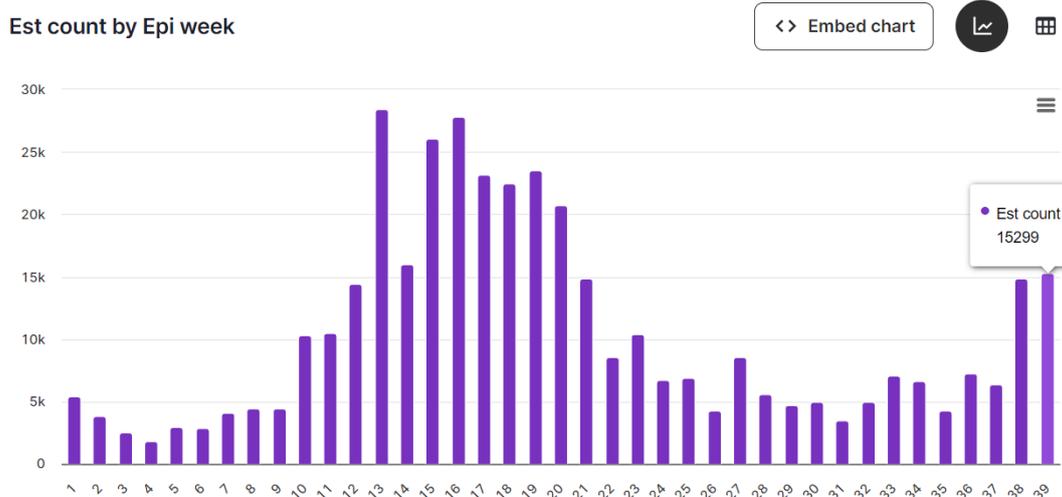
<https://www.gov.uk/government/publications/sars-cov-2-genome-sequence-prevalence-and-growth-rate/sars-cov-2-genome-sequence-prevalence-and-growth-rate-update-11-october-2023>



1.22 新加坡出现新一轮疫情，新冠病例连续两周破万人

2023年10月7日，新加坡卫生部公布的官方数据显示，在2023年9月24日至30日的一周内，COVID-19估计感染人数继续上升(15299例感染，前两周分别为14843例和6401例感染)。

Number of COVID-19 infections by Epi-week



新加坡卫生部指出，感染人数增加可能由多种因素造成，

包括人群免疫力减弱、其他新兴变种毒株增加，以及导致病毒传播的旅行和社区互动增加。据当局分析大规模传播中的主要毒株，是由两个变种（EG.5 及其亚系 HK.3）驱动，目前约占新加坡 COVID-19 病例的 75% 以上。

资料来源：<https://www.moh.gov.sg/covid-19/statistics>



1.23 流行病疫情有结束的一天吗？

该如何判断疾病大流行结束？是世界卫生组织或各国政府的公告，还是存在其他标准？2023 年 10 月 7 日，The New England Journal of Medicine 杂志以“Do pandemics ever end?”为题发表报道。通过总结过去 300 年各国政府宣布不同疫情终结的历史，最终告诉人们，强大的政治、经济、伦理和文化因素在宣布疫情结束方面发挥了极其重要的作用。

2023 年 5 月，WHO 宣布结束新冠疫情紧急状况。与此同时，欧美等许多国家也宣布结束疫情紧急状态。这些并不意味着新冠疫情已经结束，新冠传染病远未消失，事实上仍在延续中。对于新冠疫情是否结束了这一问题，借鉴已有的流感、肺结核、霍乱、艾滋病等传染病这些历史先例，该报道表示决定大流行结束的既不是流行病学公告，也不是任何

政治宣言，而是通过疾病的惯例化和地方病化将其死亡率和致病率正常化，即在 Covid-19 大流行的背景下被称为“与病毒共存”。结束疫情的声明可能是一个政治、经济和社会的决策，很难基于医学或流行病学的评判进行考量。

资料来源：<https://www.nejm.org/doi/full/10.1056/NEJMp2306631>



1.24 新冠 3 年，治疗嗅觉丧失的药终于找到了！

2020 年 10 月 18 日，Nature Briefing 发表了一则名为“Daily briefing: COVID drug helps to bring back sense of smell”的简讯，报道了在恩司特韦（Ensitrelvir）治疗新冠感染的临床试验中的发现，即恩司特韦可以快速恢复新冠患者失去的嗅觉。

感染新冠病毒后导致嗅觉失灵的研究机制还不完全清楚，但当前共识是 SARS-CoV-2 可能感染了鼻内的神经元，进而导致了嗅觉丧失。已有相关研究表明，恩司特韦有望降低出现长新冠症状的风险。在研究中，发病 5 天内开始服恩司特韦的患者与服用安慰剂的患者相比，咳嗽、倦怠感、嗅觉异常等症状持续的人的比例减少了 45%。

资料来源：<https://www.nature.com/articles/d41586-023-03273-2>



1.25 由于新冠疫情防控,全球近3年未发现这类流感毒株!

新冠疫情期间,尽管在全球范围内都执行了不同程度的防控措施,但新冠病毒一直未被消灭。然而,在疫情防疫期间却发现了一个意外收获:流感四大主要流行株中的乙型/Yamagata 谱系从人类流感监测网络里消失了,全球范围内已有三年未检测到该型病毒。

2023年10月5日,FDA发布了疫苗和相关生物制品咨询委员会(VRB PAC)当日会议公告。由疫苗专家组成的疫苗和相关生物制品咨询委员会投票一致同意,决定从未来的流感疫苗中剔除乙型/Yamagata 谱系流感病毒。

资料来源:

<https://www.fda.gov/advisory-committees/advisory-committee-calendar/vaccines-and-related-biological-products-advisory-committee-october-5-2023-meeting-announcement>



2 文献速递

2.1 Nature 研究揭示冠状病毒进入细胞的“甜蜜时刻”

2023 年 10 月 4 日，荷兰乌得勒支大学兽医学院生物分子健康科学系传染病与免疫学部病毒学组 Daniel L. Hurdiss 团队联合 Raoul J. de Groot 团队在 Nature 杂志发表题为“Sialoglycan binding triggers spike opening in a human coronavirus”的研究。这项研究使用强大的显微镜和计算机模拟，揭示了一个微小的糖分子如何与人类冠状病毒 spike 刺突结合，并触发入侵宿主细胞所需的成分暴露。该发现从根本上揭示了冠状病毒逃避免疫系统并引发感染的复杂机制。

冠状病毒 spike 刺突在病毒附着和进入细胞中起着至关重要的作用，深入了解这些蛋白质尤为重要。为了破坏宿主细胞并传递病毒基因组，spike 刺突蛋白必须从封闭状态切换到开放状态。这暴露了一个受体结合域，然后它锁定在进入所需的蛋白质受体上。

对于可导致 SARS、中东呼吸综合征和 COVID19 的冠状病毒，spike 可以在这两种状态之间自由交替。然而，来自其他人类或动物冠状病毒的刺突蛋白仅在封闭状态下可见。这让研究人员产生了一种想法，即大多数冠状病毒刺突蛋白可能不仅仅是在状态之间随机切换，而是可能有特定的生物线

索触发它们打开。

为了研究这个长期存在的难题，研究团队开始研究人类冠状病毒 HKU1 的刺突蛋白，与大多数刺突一样，它只在封闭状态下被可视化。先前的实验室研究表明，HKU1 刺突蛋白严重依赖于与特定糖分子的结合，但其原因尚不清楚。

在本研究中，研究者发现糖结合诱导刺突蛋白的打开和受体结合域的暴露，这是后续进入步骤所必需的。从病毒的角度来看，微调的糖开关是一种巧妙方法，可以隐藏致命弱点，即受体结合域，直到最合适的时机出现。本研究描绘了一幅详细的冠状病毒附着图，双受体的使用有可能成为免疫逃逸的一种手段。因此，该研究团队发现了一种迄今为止科学界未知的生物分子机制。

资料来源：<https://www.nature.com/articles/s41586-023-06599-z>



2.2 美国学者在 SARS-CoV-2 BA.2.86 抗原性研究取得进展

2023 年 10 月 23 日，美国哥伦比亚大学瓦格洛斯内外科医学院 David D. Ho 和 Lihong Liu 研究团队在 Nature 杂志在线发表题为“Antigenicity and receptor affinity of SARS-CoV-2 BA.2.86 spike”的研究论文，该研究揭示了 SARS-CoV-2

BA.2.86 刺突的抗原性和受体亲和力。

高度突变的 SARS-CoV-2 奥密克戎亚变体 BA.2.86，在遗传上与 XBB 亚谱系中的流行病毒不同。与它的前身 BA.2 的遗传距离相当于 BA.1 与 Delta 变体之间的遗传距离，当第一个奥密克戎变体于 2021 年底出现时，引起了同样的抗体逃逸问题。尽管监测有限，但已在 28 个国家发现了 430 多个 BA.2.86 序列。最近在英格兰的一家护理机构爆发的新亚型暴发，在居民和工作人员中发病率很高，表明 BA.2.86 很容易传播。但目前，很少有临床证据表明其致病性。

与 BA.2 的突变 spike 相比，BA.2.86 增加了 34 个突变，其中 B 端结构域 (NTD) 有 13 个突变，RBD 有 14 个突变，SD1 有 2 个突变，子结构域 2 (SD2) 有 3 个突变，S2 区有 2 个突变。突变 H69V70 缺失、Y144 缺失、G446S、N460K、F486P 和 R493Q 先前已被鉴定，但突变 V445H、N450D、N481K、V483 缺失和 E554K 很少在循环病毒中观察到。BA.2.86 中广泛的刺突突变序列不仅令人担忧，使得该病毒更有可能逃逸。

该研究使用人血清和单克隆抗体 (mAb) 检查了其抗原性，发现 BA.2.86 对人类血清的抵抗力并不比目前占主导地位的 XBB.1.5 和 EG.5.1 强，这表明新的亚变异在这方面没有生长优势。重要的是，来自 XBB 突破性感染患者的血清对所有测试的病毒表现出强大的中和活性，这表明 XBB.1.5 单价

疫苗也可以提供额外的保护。

虽然 BA.2.86 对 mAb 对亚结构域 1 (SD1) 和受体结合结构域 (RBD) 2 类和 3 类表位的抗性更强, 但它对 RBD“内表面”中的 1 类和 4/1 类表位的 mAb 更敏感, 该表位仅在该结构域处于“向上”位置时才暴露。研究者还发现六种介导抗体耐药性的新的刺突蛋白突变, 包括威胁临床开发中的 SD554 单克隆抗体的 E1K。BA.2.86 刺突蛋白也具有非常高的受体亲和力。这种新的 SARS-CoV-2 变种的最终轨迹将很快通过持续监测揭晓, 但其全球传播令人担忧。

资料来源: <https://www.nature.com/articles/s41586-023-06750-w>



2.3 复旦大学团队在新冠病毒变异株流行病学参数估计领域取得进展

2023 年 9 月 29 日, 复旦大学公共卫生学院/国家传染病医学中心副主任余宏杰课题组联合美国印第安纳大学公共卫生学院 Marco Ajelli 课题组在新冠病毒变异株的流行病学参数估计领域取得进展, 研究成果以“Assessing changes in incubation period, serial interval, and generation time of SARS-CoV-2 variants of concern: a systematic review and meta-analysis”

为题在线发表在 *BMC Medicine* 期刊。

自 2019 年 12 月发现新冠病毒至今，其在自然选择的压力下不断发生适应性进化，Alpha、Delta、Omicron 等变异株先后在全球或局部地区引起了多个波次的流行高峰。了解变异株的关键流行病学参数，如潜伏期、系列间隔和代际间隔等，对理解新冠病毒的进化轨迹和流行病学特征，并制定科学有效的防控措施至关重要。为此，该研究团队采用系统文献综述和荟萃分析的方法，全面阐述了新冠病毒 Alpha、Delta、Omicron 变异株的潜伏期、系列间隔和代际间隔的变化。

研究结果表明，新冠病毒各变异株的潜伏期、系列间隔和代际间隔均较原型株更短，Omicron 变异株不同亚型间的流行病学参数差异不显著。其中，新冠病毒原型株的平均潜伏期为 6.5 天，Alpha、Delta、Omicron 变异株的平均潜伏期分别为 4.9 天、4.6 天和 3.6 天，Omicron 变异株 BA.1、BA.2 和 BA.5 亚型的平均潜伏期分别为 3.5 天、4.1 天和 3.8 天。

新冠病毒原型株的平均系列间隔为 4.8 天，Alpha、Delta、Omicron 变异株的平均系列间隔分别为 3.5 天、3.6 天和 3.2 天，Omicron 变异株 BA.1、BA.2 和 BA.5 亚型的平均系列间隔分别为 3.2 天、3.3 天和 2.4 天。

考虑到干预措施、人群行为和社会环境等因素的影响，研究估计的新冠病毒原型株以及 Alpha、Delta、Omicron 变异株的平均现实代际间隔（realized generation time，表示在

现实情况下观察到的代际间隔)分别为 5.0 天、4.4 天、3.7 天和 3.0 天。

既往少有研究报告新冠病毒的固有代际间隔 (**intrinsic generation time**, 表示在没有干预措施和人群行为改变的情况下, 在完全易感的人群中观察到的代际间隔)。基于两项研究计算的 **Alpha** 和 **Delta** 变异株的平均固有代际间隔合并估计值分别为 5.9 天和 5.7 天; 仅一项研究报告了 **Omicron** 变异株的固有代际间隔, 其均值为 6.8 天。

本研究揭示了随新冠病毒的变异, 其潜伏期、系列间隔和现实代际间隔呈逐渐缩短的趋势, 可能会导致病毒传播速度更快、流行高峰更高、防控难度更大。同时, 也提示应开展深入的现场流行病学调查以监测新冠病毒变异株传播模式的变化。各变异株系列间隔的平均估计值较潜伏期更短, 提示新冠病毒存在症状前传播的特征, 即病例在症状出现前存在传染性。本研究对于深入了解新冠病毒变异株的流行病学和传播动力学特征, 以及制定和调整新冠防控策略均具有重要意义。

资料来源: <https://doi.org/10.1186/s12916-023-03070-8>



2.4 中国学者揭示调控新冠病毒入侵新机制并发现广谱抗病毒靶点

2023年10月9日，广州医科大学附属广州市妇女儿童医疗中心张玉霞教授团队与香港大学 Jasper Fuk-Woo Chan 教授团队和广州医科大学呼吸疾病国家重点实验室赵金存教授团队，在 SARS-CoV-2 入侵机制及广谱抗病毒药物研究方向取得重要进展，研究成果以“P21-activated kinase 1 (PAK1)-mediated cytoskeleton rearrangement promotes SARS-CoV-2 entry and ACE2 autophagic degradation”为题发表于 *Signal Transduction and Targeted Therapy* 期刊。

研究团队发现在新冠病毒感染人结肠腺癌（Caco-2）细胞和稳定表达 ACE2 蛋白的 293T (ACE2-293T) 细胞的过程中，新冠病毒棘突蛋白的降解和 ACE2 的降解随时间增加而加强，使用新冠病毒假病毒感染 ACE2-293T 细胞实验获得类似结果。此外，野生型、德尔塔和奥密克戎型新冠假病毒在感染 293T 细胞时同样观察到类似的现象，表明 ACE2 的降解是不同于新冠病毒亚型感染过程的一个共同机制。此过程中 ACE2 的 mRNA 水平保持不变，表明 ACE2 分子水平下降是由蛋白质降解所致。这些结果证实了新冠病毒感染可导致 ACE2 蛋白水平降低，这一现象由病毒的活性而非毒株特异性所致。

研究团队在病毒侵染细胞实验中使用了 TMPRSS2 和内吞作用抑制剂测试 ACE2 的降解情况，发现膜融合和内吞作用可促进 ACE2 的降解。

为研究棘突蛋白与 ACE2 的相互作用是否促进 ACE2 的内吞和降解，研究人员使用小鼠 Fc 融合的棘突蛋白受体结合区蛋白 (RBD-Fc) 刺激 ACE2-293T 细胞。结果发现 RBD-Fc 呈浓度依赖性促进 ACE2 的降解，使用中和抗体阻断 ACE2 与棘突蛋白的结合可阻止 ACE2 的细胞内吞和降解。

棘突蛋白如何促进 ACE2 降解具体机制尚未明确，研究人员首先在 293T 细胞中使用全长和胞外结合区 ACE2 蛋白进行实验，发现两者均可被棘突蛋白诱导降解。研究人员进而使用自噬抑制剂 3-甲基腺嘌呤、氯喹、巴佛洛霉素 A1、蛋白酶抑制剂 MG132 抑制 RBD-Fc 诱导 ACE2 降解。结果发现 3-MA、CQ 和 BafA1 可显著抑制 ACE2 的降解但 MG132 无该效果。

在细胞系中敲低自噬相关基因 ATG5 和 MAP1LC3A 同样可抑制 ACE2 的降解，提示 ACE2 通过自噬-溶酶体信号途径降解。通过免疫荧光法，研究人员进一步观察到 ACE2、棘突蛋白与自噬激活分子 LC3B 存在共定位，进而证实自噬途径参与 ACE2 和棘突蛋白复合物降解过程。

为验证棘突蛋白的侵染是否影响细胞自噬水平，研究人员共孵育 RBD-Fc 和 ACE2-293T 细胞，发现该过程中细胞自

噬标志物 LC3A/LC3B 的比值和 p62 蛋白水平随孵育时间逐渐降低，提示棘突蛋白在入侵细胞的过程促进了自噬发生。于是研究人员使用自噬抑制剂 3-MA 和 CQ、自噬激活剂雷帕霉素处理新冠假病毒感染的细胞，结果发现通过 3-MA 和 CQ 抑制自噬可显著降低病毒载量，反之雷帕霉素的处理显著增加病毒的载量，证实了 ACE2 和棘突蛋白通过自噬途径在胞内降解。

胞吞过程包括网格蛋白介导的胞吞作用、小窝蛋白介导的胞吞作用和巨胞饮三种途径。为确定新冠病毒通过何种途径进入细胞，研究人员使用了三种途径的特异性抑制剂 dynasore、nystatin 和 blebbistatin 进行抑制实验。结果发现 dynasore 通过抑制网格蛋白内吞作用途径能显著抑制病毒的入侵，同时 dynasore 可显著抑制 RBD-Fc 和 ACE2 的内吞。因此，研究人员还选择了其他网格蛋白抑制剂重复实验，发现这些抑制剂具有类似的效果。网格蛋白介导内吞过程的相关基因（CLTC、DMN1 和 DMN2）是此过程的关键基因，使用 siRNA 敲低上述基因，假病毒进入细胞的效率显著降低。

由于病毒通过细胞内吞作用进入胞内还依赖于细胞骨架重排作用，研究人员使用抑制细胞骨架重排抑制剂细胞松弛素 D 进行实验，结果显示细胞松弛素 D 具有抑制假病毒进入细胞的效果。同时使用 dynasore 和细胞松弛素 D 可将病毒入胞的效率限制至 10-20%。通过流式细胞术发现同时使用

两种抑制剂可显著阻止 ACE2 的降解。上述结果说明网格蛋白介导的内吞作用和细胞骨架重排介导新冠病毒进入细胞。

PAK1 特异性激活细胞骨架重排，能促进多种病毒（牛痘病毒、非洲猪瘟病毒和呼吸道合胞病毒）的内吞。研究人员发现 PAK1 也是促进新冠病毒内吞和感染细胞的重要分子，敲低 PAK1 可维持 ACE2 的表达并抑制 RBD-Fc 进入细胞。有报道指 CK2 α 分子促进 RAC1/CDC42 非依赖性 PAK1 激活，此外有研究提示 CK2 α 在新冠病毒感染过程中被激活。因此研究人员在细胞系中敲低了 CK2 α 分子，发现该操作显著降低 PAK1 的活化，ACE2 的水平恢复。因此，研究人员最终选择泛 PAK1 抑制剂 FRAX-486 和 CK2 α 抑制剂 silmitasertib 进行抑制实验，发现两种抑制剂均可阻断新冠假病毒的入胞和 RBD-Fc 介导的 ACE2 降解。

研究人员利用体外实验比较了 FRAX-486 和 silmitasertib 的抑制病毒 RNA 复制活性，发现 FRAX-486 的抑制活性更高。于是通过新冠活病毒进行体外和体内实验进一步测定 FRAX-486 的抗病毒作用。在新冠活病毒感染细胞实验室中，FRAX-486 表现出浓度依赖性的抗病毒作用，IC₅₀ 约为 1.25 μ M，可显示降低病毒滴度、病毒 RNA 的复制、病毒蛋白量和 PAK1 的磷酸化，并且对德尔塔和奥密克戎病毒亚株同样具有抑制效果。因此，研究人员使用叙利亚仓鼠建立新冠感染模型评估 FRAX-486 的体内抗病毒活性。结果显示 FRAX-

486 具有与阳性对照 3CL 蛋白酶抑制剂 GC376 等效的抗新冠病毒效果。FRAX-486 干预组仓鼠肺部病毒 RNA 水平及病毒滴度显著降低，肺部炎症浸润和出血情况显著改善。上述结果表明泛 PAK 抑制剂 FRAX-486 是一种新型靶向宿主的治疗新型冠状病毒肺炎的候选药物分子。

综上，本研究结果发现了新冠病毒进入细胞的一种新途径，同时针对性地设计治疗新冠病毒感染的新靶点，并在动物水平上验证了可用于治疗新冠病毒感染的候选化合物，为新冠病毒的防治提供新思路。

资料来源：<https://www.nature.com/articles/s41392-023-01631-0>



2.5 上海交通大学团队系统阐明灭活疫苗接种剂量对奥密克戎感染免疫影响

2023 年 9 月 27 日，上海交通大学瞿介明/诸江/李庆云/陈赛娟研究团队在 Cell 期刊在线发表题为“Systemic immune profiling of Omicron-infected subjects inoculated with different doses of inactivated virus vaccine”的研究论文，该研究报道了对接种不同剂量灭活疫苗的 Omicron 感染受试者的全身免疫分析结果。

在 2022 年上海爆发的 Omicron 疫情期间，该研究招募了 122 名未接种或接种两剂或三剂 COVID-19 灭活疫苗的感染成人和 50 名未感染的对照组，并对他们的外周血样本进行 41-plex CyTOF、RNA-seq 和 Olink 的综合分析。由严重急性呼吸综合征冠状病毒 2 型 Omicron 变体持续引起的 COVID-19 大流行引发了对当前免疫策略有效性的担忧。Omicron 变异导致个体之间稳定的突破性感染，即使已经接种了两到三剂疫苗。然而，越来越多报告表明，第三剂灭活疫苗能够通过抑制感染突破、症状发生和疾病严重程度发挥一定程度的保护作用，但潜在的免疫机制在很大程度上尚未确定。

接种疫苗是一种正统的策略，通过使宿主具备抗原特异性的抗病毒免疫记忆来预防病毒感染的发生和传播。基于 mRNA（BNT162b2 和 mRNA-1273）或全细胞灭活病毒（CoronaVac 和 BBIBP-CorV）的疫苗能够引发 Omicron 交叉反应特异性体液反应以及 CD4⁺和 CD8⁺ T 细胞反应，mRNA 和灭活疫苗均诱导辅助性 Th1 应答，并伴有 IFN- γ 的分泌。最近研究表明，与启动体液免疫原性的明显不足形成鲜明对比的是，无活性疫苗诱导的 T 细胞反应具有更大的广度和相当的强度。然而，缺乏对灭活疫苗如何影响 Omicron 感染急性期免疫反应的系统分析。

值得一提的是，非活性疫苗在培养先天免疫方面可能发

挥作用这一点不容忽视。因此，建议接种卡介苗（*Bacillus Calmette- Guérin*, BCG）以增强对 SARS-CoV-2 感染的保护性免疫。骨髓细胞如单核细胞和巨噬细胞是先天免疫的核心角色，而经过训练的免疫系统对单核细胞或巨噬细胞进行重编程，使其对病原体或疫苗的反应更迅速、更有效，可能涉及 C/EBP β 、PU.1 和 IRFs 等基因。然而，关于 SARS-CoV-2 疫苗在 Omicron 突破感染期间诱导的训练先天免疫的确切细胞反应和相关分子机制的信息很少。

该研究检测了 2022 年上海新冠肺炎疫情期间，两剂或三剂灭活疫苗对 Omicron BA.2.2 亚谱系特异性免疫反应的细胞和分子变化及其对症状发生的保护作用。研究发现，三剂疫苗启动了单核细胞的激活和分化，否则感染 Omicron 会抑制单核细胞的激活和分化。此外，先天免疫训练基础上的单核细胞对病毒感染的反应与 CD4⁺T 细胞活化的恢复正相关，但与异常调节性 T 细胞扩增负相关。这种系统性免疫评估对于指导未来的疫苗策略以应对未来意外的 COVID-19 疫情和其他类似 COVID-19 的公共卫生威胁至关重要。

资料来源：<https://doi.org/10.1016/j.cell.2023.08.033>



2.6 美国学者发现新冠病毒感染会增加心脑血管病的风险

2023 年 9 月 28 日，纽约大学医学院 Chiara Giannarelli 研究团队在 *Nature Cardiovascular Research* 杂志发表的题为“SARS-CoV-2 infection triggers pro-atherogenic inflammatory responses in human coronary vessels”的研究论文，确定了严重新冠病毒（SARS-CoV-2）感染是否直接导致冠状动脉血管和动脉粥样硬化斑块，并评估了其对 COVID-19 患者急性心血管并发症和长期心血管风险增加的影响。

本研究利用 RNAscope 原位杂交和空间人工智能等先进方法，检查了 8 名新冠肺炎患者的尸检标本，以调查冠状动脉中 SARS-CoV-2 核糖核酸的存在。研究结果揭示分析的每个部分中病毒 RNA 的存在和复制，突出冠状动脉巨噬细胞对病毒的易感性增加，特别是病理性内膜增厚。这意味着感染者患心血管并发症的风险升高。

该研究发现了关于血管平滑肌细胞（VSMCs）和巨噬细胞对 SARS-CoV-2 敏感性的关键数据，表明巨噬细胞的脆弱性更高。研究显示，泡沫细胞表现出更大的易感性和更慢的病毒清除过程。受感染的巨噬细胞具有更高的干扰素反应，从而实现更快的病毒清除，而泡沫细胞揭示了改良的脂质代谢途径，可能有助于病毒进入和复制。

对 I 型干扰素（IFN-I）反应的更深入研究强调了干扰素

反应的动力学差异以及巨噬细胞和泡沫细胞之间 SARS-CoV-2 基因表达。结果表明，巨噬细胞中持久的干扰素反应可能导致病毒持久性下降，而泡沫细胞中 IFN-I 评分的下降会影响 SARS-CoV-2 的感染和复制过程，展示了对不同细胞类型的不同反应和影响。

对受感染巨噬细胞和泡沫细胞的炎症特征的调查显示，IL-6 和 IL-1 β 等促炎和促动脉瘤细胞因子的分泌，加剧了缺血性心血管风险。研究分别确定了受感染的巨噬细胞和泡沫细胞对 IL-18 和 IFN- α 2 的独特释放，这表明对病毒感染有不同的炎症反应。

此外，该研究阐述了 SARS-CoV-2 如何通过感染人类动脉粥样硬化血管外植体来加剧动脉粥样硬化病变内的炎症，强调了先前存在动脉粥样硬化患者的缺血性心血管事件可能增加。对各种动脉的检查显示，髓细胞亚簇中 SARS-CoV-2 进入受体和因子的高表达，NRP1 在骨髓细胞 2(TREM2+) 巨噬细胞上表达的触发受体中占主导地位，这表明其在动脉粥样硬化血管内介导感染的关键作用。检测到大量在 PIT 病变中表达 S 基因反感链的 NRP1+巨噬细胞，证实了这些病变对感染的易感性增加。

资料来源：<https://www.nature.com/articles/s44161-023-00336-5>



2.7 中国学者在人群移动与新冠病毒传播领域取得重要进展

2023年10月12日，复旦大学公共卫生学院/国家传染病医学中心副主任余宏杰课题组联合国防科技大学系统工程学院吕欣课题组在人群移动与新冠病毒传播领域取得重要进展，研究成果“Heterogeneous changes in mobility in response to the SARS-CoV-2 Omicron BA.2 outbreak in Shanghai”在线发表于美国科学院院刊 PNAS。

近年来，智能手机、GPS、APP等现代信息技术的快速发展使收集人群移动轨迹的数据成为可能，有力推动了基于时空大数据开展人群移动模式的研究。新冠疫情期间已有多项研究利用此类数据分析新冠病毒的时空传播规律。然而，以往研究多聚焦在国家或城市尺度，较少研究回答新冠疫情暴发导致的人群移动模式变化在城市内部以及不同人群间是否存在异质性。此外，由于较难获取完整、准确的新冠流行病学监测数据，尚无研究在高精度空间尺度上将新冠的流行病学与人群移动建立关联，回答不同人群移动模式的异质性，及其对新冠传播的影响。

为回答上述关键科学问题，本研究分析了上海市 SARS-CoV-2 Omicron BA.2 疫情暴发期间（2022 年 2-6 月）540 万上海联通用户的手机信令定位数据（用户在接打电话、收发短信时可记录位置信息，且最近的基站平均每隔 30 分钟也会记录其位置信息）。考虑到用户隐私，本研究的分析均基于汇总的手机信令数据，将上海市划分为 7355 个 1km×1km 的地理网格，将个体的移动轨迹数据汇总为网格之间的人群流动，不涉及每个用户的基本信息和出行轨迹。此外，通过公开来源系统收集上海市 Omicron BA.2 疫情暴发期间新冠病毒感染者（包括有症状患者和无症状感染者）的信息。为应对此次暴发疫情，上海市采取了多轮次的全市核酸筛查，极大降低了 COVID-19 的漏报率，为开展人群移动与新冠病毒传播动力学研究提供了高质量的流行病学数据。

根据上海市采取的防控措施和疫情流行情况，将疫情划分为五个阶段（2 月 15 日-2 月 28 日：疫情暴发前；3 月 1 日至 3 月 31 日：全市封锁前；4 月 1 日至 4 月 30 日：全市封锁；5 月 1 日至 5 月 31 日：部分解封；6 月 1 日至 6 月 30 日：完全解封），进而分阶段估计了出行频次和出行距离，并采用 Infromap 方法刻画移动网络特征以及社区结构的动态变化。

研究结果表明，疫情暴发前平均每人每天的出行频次为 1.365，中位出行距离为 6.035 km。移动网络中共识别出 40

个社区，其中最大的占上海市陆地面积的 8%。随着疫情进展和干预措施的变化，全市封锁期间，出行频次降至最低（下降 87.3%）；出行距离降至 1.205km，其中约 79%的出行在 3km 内。

疫情前的 40 个社区也分解成 221 个更小的社区单元，拆解了紧密连接的市中心-郊区结构。完全解封后，出行频次在一周内快速恢复至疫情前的 90.5%，其中 3km 内的短距离出行恢复最快，超过了疫情前水平；而 30km 以上的长距离出行仅恢复至疫情前的一半，社区数量也仅降至 54。

此外，研究还发现网格水平的疫情流行情况及干预措施对人群移动变化的影响存在空间异质性。3 月 28 日浦东封锁前，网格内疫情越严重，其出行降低的比例也越大。例如，感染人数超过 50 的网格内，人群移动平均降低 78.7%，而无疫情报告的网格仅降低 13.0%。5 月 16 日后的部分解封期间，高风险地区依然严格封控，主要分布在城郊和郊区的低风险地区则逐渐开始恢复出行。出行的恢复程度与网格内的新增感染人数呈显著负相关，例如，感染人数超过 50 的网格，出行仅恢复 12.6%，而无疫情报告的网格已恢复至 84.1%。

最后，研究比较了不同人群（年龄和性别）出行频次、出行距离以及移动网络社区结构的差异，并利用 3 月 1 日-25 日的新冠疫情数据分析了人群移动与新冠感染风险之间的相关性。结果发现，疫情暴发前 30-59 岁人群的出行频次最

高 (1.457)，出行距离最长 (6.195km)；而 70 岁以上老年人出行频次最低 (0.596)，出行距离最短 (4.350km)。全市封锁前，所有年龄组中，更多的出行频次与更高的感染发生率显著相关 (Pearson=0.904, $p=0.035$)，更长的出行距离与更大范围的感染面积也显著相关 (Pearson=0.894, $p=0.040$)。各年龄组人群的移动网络特征也存在显著差异。例如，30-59 岁人群的平均度 (考虑流入与流出的连边总数) 是 16-18 岁人群的 40 倍，其社区结构连接最为紧密 (社区大小排名前 10 的社区所占面积为 37.250%)、社区数量最少 (141)。同样发现男性比女性出行距离更长、出行频次更高、社区结构更为紧密以及社区数量也更少，相应地其感染发生率更高、感染的面积更大。

综上，本研究利用高精度的手机信令数据和新冠流行病学疫情数据，结合空间尺度及人口学特征，对上海市 SARS-CoV-2 Omicron BA.2 疫情暴发期间人群移动行为的变化进行了深入评估，阐明了移动行为的变化与实际感染风险之间的相互作用。研究结果有助于设计城市内的空间靶向干预措施，为呼吸道传染病的精准防控提供重要参考。此外，基于实时、准确的人口流动信息，可及时评估和调整疫情防控策略，为疫情防控的精准分析、精准施策等提供重要的科学决策证据，减少对人群生活和社会经济的影响。

资料来源: <https://doi.org/10.1073/pnas.2306710120>



2.8 中国学者揭示 T_{FH} 细胞在新冠自然感染和疫苗免疫后中和抗体持续性应答中的重要作用

2023 年 10 月 6 日, 南华大学基础医学院瞿小旺研究团队联合中山大学中山医学院李义平研究团队与中国食品药品检定研究院王佑春研究团队合作在国际权威学术期刊 *Signal Transduction and Targeted Therapy* 发表了最新的研究成果 “SARS-CoV-2 spike-specific T_{FH} cells exhibit unique responses in infected and vaccinated individuals”。

T_{FH} 细胞是专职的 B 细胞辅助性 CD4⁺T 细胞, 其高表达趋化因子受体 CXCR5 和 PD-1。T_{FH} 细胞分泌的 IL-21 在共刺激分子 ICOS、CD40L、OX40 等及 TCR 信号下与同源 B 细胞相互作用, 在二级淋巴器官滤泡 (follicular) 与 B 细胞形成生发中心。在生发中心, 抗原特异的 T_{FH} 细胞进一步筛选 B 细胞, 促进 B 细胞抗体基因重排、类别转换、体细胞高频突变, 最终形成分泌高亲和力抗体的浆细胞和记忆性 B 细胞。研究表明, T_{FH} 细胞在病毒感染过程中扮演重要角色, 其反应强度与分化程度决定病毒感染后抗体产生的时效与强

度，直接影响病毒感染的转归。

该研究发现新冠自然感染和灭活疫苗诱导了 **spike** 特异性 $CXCR3^+ T_{FH}$ 细胞和 $CXCR3^- T_{FH}$ 细胞应答，并且这两种细胞亚群表现出不同的应答特点。与 $CXCR3^- T_{FH}$ 细胞相比， $CXCR3^+ T_{FH}$ 表现出更强和更持久的应答反应，且 $CXCR3^+ T_{FH}$ 应答与抗体反应呈正相关。第三剂加强免疫增强了两剂灭活疫苗诱导的 **spike** 特异性 $CXCR3^+ T_{FH}$ 细胞亚群应答，促进抗体成熟和效力。功能上，**spike** 特异性 $CXCR3^+ T_{FH}$ 细胞比 **spike** 特异的 $CXCR3^+ T_{FH}$ 细胞表现出更强的诱导 **spike** 特异性抗体分泌细胞 (ASC) 分化的能力。该研究揭示了 T_{FH} 细胞在新冠自然感染和疫苗免疫后中和抗体持续性应答中的重要作用，为新冠长效疫苗研制提供了重要思路。

资料来源：<https://www.nature.com/articles/s41392-023-01650-x>



2.9 英国学者探究 SARS-CoV-2 抗原之间的关系及血清学反应

2023 年 10 月 6 日，英国剑桥大学动物学系病原体进化研究中心 Samuel H. Wilks 团队、Derek J. Smith 团队联合美国杜克大学医学院外科学系 David C. Montefiori 团队在

Science 发表了一项题为“Mapping SARS-CoV-2 antigenic relationships and serological responses”的研究。该研究分析了 21 种 SARS-CoV-2 突变株与 15 种免疫情况的人体血清的相互作用，这些血清为感染不同突变株患者的康复血清，或者接种 D614G 及 Beta 突变株特异性疫苗后的受试者血清。

这项研究首先试图阐明受试者在接种 2 或 3 剂疫苗后 4 周及 3 个月以上的抗体反应。研究发现，接种第 2 剂后可以显著提高疫苗诱导的中和抗体滴度和广谱性；接种第 3 剂疫苗后可以有效提高抗体滴度，但对增强广谱性作用微弱。而后，研究用三维制图法分析了 21 种突变株氨基酸，研究发现，在 Omicron 出现之前，SARS-CoV-2 的突变株 Spike 的关键突变主要集中在 417、452、484 和 501，流行病学预测与实验室方法验证肯定了这些突变的决定性作用。由于每一个体初发感染的病毒突变株不同，因此，其免疫印迹表型完全不同，这导致每个个体被诱导的体液免疫对不同突变具有完全不同的应答。比如，最初感染 D614G 的患者对 Spike 484 突变十分敏感，其血清中和带有 484 突变的突变株能力会显著下降；但如果患者首先感染了含有 484 突变的 Beta 突变株，则其血清对 484 突变的变化会明显减弱。

这项研究的结果对 SARS-CoV-2 突变株之间的抗原突变以及感染或疫苗接种后免疫反应的发展进行了全面分析。SARS-CoV-2 RBD 中的氨基酸突变不仅使病毒能够逃离预先

存在的体液免疫，而且还会影响突变后免疫应答所识别的其他表位。随着全球范围内个体越来越多地经历重复感染，根据免疫优势考虑选择疫苗抗原可能是确保在具有不同预先存在免疫模式的人群中获得高疫苗效力的一个重要方法，这意味着根据不同患者感染历程接种不同的个体化疫苗是今后的提高免疫应答的潜在方式。

资料来源：<https://www.science.org/doi/full/10.1126/science.adj0070>



2.10 德国学者发现新冠病毒在细胞内的复制机制

2023年10月3日，德国乌日堡亥姆霍兹感染研究中心 Mathias Munschauer 研究团队在 *Cell* 期刊发表题为“SND1 binds SARS-CoV-2 negative-sense RNA and promotes viral RNA synthesis through NSP9”的研究论文，该文章通过亚基因组解析的 SARSCoV-2 RNA-蛋白相互作用图谱显示，宿主蛋白 SND1 结合负链 SARS-CoV-2 RNA，并通过募集 NSP9 促进病毒 RNA 合成，NSP9 可能是 RNA 产生的蛋白质引物。这项研究揭示了病毒在细胞内复制的机制，为抗击新冠病毒提供理论基础。

该文通过生化方法鉴定了与基因组和亚基因组 SARS-

CoV-2 RNA 结合的蛋白。研究者发现宿主蛋白 SND1 结合负链病毒 RNA 的 5'端，是 SARS-CoV-2 RNA 合成所必需的。SND1 敲除的细胞系形成感染病毒后形成的复制细胞器与野生型细胞相比更小，病毒生长动力学也减弱。

该研究发现 NSP9 是一种和 SND1 的直接相互作用的病毒 RBP，它与感染过程中产生的正、负链 RNA 的 5'末端共价连接，指示蛋白启动。SND1 可调节 NSP9 与正、负链病毒 RNA 的共价连锁。该研究结果暗示 NSP9 参与了 SARS-CoV-2 RNA 合成的启动，并揭示了细胞蛋白 SND1 在调控病毒 RNA 合成中的特殊的作用。

资料来源：<https://doi.org/10.1016/j.cell.2023.09.002>



2.11 中国学者发现小分子化合物可靶向冠状病毒保守靶点 HR1

2023 年 10 月 7 日，复旦大学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姜世勃/陆路/夏帅研究团队与白俄罗斯国家科学院 Alexander V. Tuzikov 院士团队合作，在 *Journal of Medical Virology* 上发表题为“Repurposing Navitoclax to block SARS-

CoV-2 fusion and entry by targeting heptapeptide repeat sequence 1 in S2 protein”的研究论文。该研究报道了小分子化合物 Navitoclax 靶向于冠状病毒保守靶点 HR1，从而阻断病毒入侵宿主靶细胞。

在该研究中，研究团队进一步聚焦于小分子类抗病毒入侵抑制剂的研发。研究者使用 AI 药物筛选技术从 28,860 小分子化合物库中筛选到靶向于冠状病毒 HR1 的 9 种苗头化合物。再使用假病毒感染系统检测，发现其中的一个化合物——Navitoclax 可高效地阻断新冠假病毒的入侵过程。

Navitoclax 是 Bcl-2 抑制剂，目前正处于开发状态的口服抗癌药物。该研究发现 Navitoclax 可阻断 S 蛋白介导的细胞-细胞融合过程，并可有效地抑制 SARS-CoV-2 奥密克戎变异株 BA.2 亚变体活病毒的感染。免疫荧光实验证明 SARS-CoV-2 核衣壳 (N) 蛋白的表达可被 Navitoclax 完全抑制，表明其有很好的临床抗病毒应用前景。

为了阐明 Navitoclax 对 SARS-CoV-2 感染的抗病毒机制，研究团队继续进行了“Time of addition”和 Native-PAGE 实验。结果显示，Navitoclax 可有效地干扰了 HR1 和 HR2 相互作用，显著降低了 HR1P/HR2P 复合物的形成，证明 Navitoclax 作用于病毒入侵宿主细胞的早期阶段，对多种新冠变异株均有高效抑制活性。

Navitoclax 对 SARS-CoV、MERS-CoV 及 HCoV-229E 假

病毒同样具有很好的抑制作用，表明 Navitoclax 有广谱抗冠状病毒的效果。此外，还有研究报道，Navitoclax 可以显著减少 SARS-CoV-2 诱导的衰老，从而有效改善体内病理损伤，表明 Navitoclax 在治疗新冠病毒和其它冠状病毒感染的患者中将具有双重药理机制。

资料来源：<https://doi.org/10.1002/jmv.29145>



2.12 波兰学者荟萃分析评估目前临床用于新冠重症患者的药物和效果

今年秋冬无论是否接种新版新冠疫苗或流感、新冠、RSV 联合疫苗，仍会有少数人因新冠感染重症住院。2023 年 10 月 10 日，波兰罗兹医科大学医学院免疫病理学系 Rafał Pawliczak 研究团队发表在 *Scientific Reports* 的最新荟萃分析研究，标题为“Assessment of the available therapeutic approaches for severe COVID-19: a meta-analysis of randomized controlled trials”，评估了目前临床用于新冠重症患者的药物和效果。

当前关于新冠肺炎治疗方法的研究层出不穷，尽管

WHO 已发布新冠重症药物治疗指南建议，但在疾病日益变化和不同变异体病毒感染的情形下，重新评估上述药物治疗方法的有效性十分必要。研究人员认为，荟萃分析和评估结果为医护人员提供了治疗重症患者的宝贵经验和参考信息，有助于今年秋冬和未来的临床治疗决策选择。为了评估不同治疗方法对新冠重症患者的有效性，研究者对随机对照试验进行荟萃分析，并以标准护理组为对照组。

此项荟萃分析和评估的临床治疗药品包括：**anakinra**、**remdesivir**、**baricitinib**、**ivermectin**、**ritonavir**、**tocilizumab**、**sarilumab**、**sotrovimab**、**casirivimab/imdevimab**。研究者采用荟萃分析方法，并与标准治疗方法进行对比分析，评估上述药物治疗方案是否能降低重症患者死亡率、减少机械通气需求并加快患者康复出院。

考虑到相关研究提供的各种方法临床数据，研究过程中需要注意不同治疗方法之间的异质性。新冠感染重症患者同样也展现出广泛的疾病谱，合并不同基础疾病和体质状况。数据显示，其中重症患者中大约 30% 的病人需要 ICU 监护。

通过观察各项研究中不同统计分析结果，将统计的显著性和异质性值与标准治疗方法的相比，在死亡人数、机械通气需求患者人数和出院患者人数方面，托珠单抗 (**tocilizumab**) 治疗重症患者效果最好。值得注意的是，从 **remdesivir**、**anakinra** 和 **tocilizumab** 的比较结果来看，有关它们的研究结

果较为一致。这些结果与世界卫生组织针对严重 COVID-19 的治疗建议 3 契合，其中也推荐 tocilizumab。这项荟萃分析揭示了许多 COVID-19 研究的特点，不同研究使用的方法大相径庭。因此，应谨慎解释本研究的结果。尽管符合荟萃分析纳入标准的数据有限，但研究表明，现有的重症 COVID-19 治疗方案是有效的，可以安全使用。

资料来源：<https://www.nature.com/articles/s41598-023-44463-2>



2.13 美国学者开发病毒大流行早期预警系统 EVEscape

2023 年 10 月 11 日，美国哈佛医学院 Debora S. Marks 研究团队在 Nature 杂志上发表了一篇题为“Learning from pre-pandemic data to forecast viral escape”的文章，开发了一个通用的模块化框架 EVEscape，可在不依赖于大流行测序或抗体结构前提下预测病毒的逃逸潜力，不仅在预测 SARS-CoV-2 的大流行变异方面与高通量 DMS 同样准确，还可推广到其他病毒类型。这种早期预警系统可指导公共卫生进行决策以及部署准备工作，以最大限度减少大流行对人类和社会经济的影响。

抗体逃逸的病毒蛋白不会与多抗结合，但依然保留与宿

主受体结合、感染和传播所需的其它特性，该团队首先使用一种深度变分自编码器 **EVEscape**，经过进化相关蛋白质序列的训练，它可以学习给定蛋白家族结构和功能信息。为了测试模型进行早期预测的能力，研究者利用 **SARS-CoV-2** 大流行之前的可用信息进行了一项回顾性研究（对 2020 年 1 月之前可用的刺突蛋白序列进行训练），将预测结果与随后在大流行中观察到的突变进行比较。直至 2023 年 5 月，刺突蛋白 **RBD**(受体结合域)预测中 50%的突变出现在大流行中。值得注意的是，还预测到了在大流行中治疗性单抗表位中的逃逸突变，如 **N440**、**E484A/K/Q** 和 **Q493R**，证明 **EVEscape** 在 **SARS-CoV-2** 逃逸突变出现前的早期预警能力。

DMS 虽然在识别和预测导致免疫逃逸的病毒方面有重要价值，但效果依赖于感染者或疫苗接种者的血清，比如在大流行 17 个月时进行的 **DMS**（使用 36 种抗体和 55 份血清样本）比 7 个月前进行的实验（仅使用 10 种抗体）的预测能力提高了 1/3（46%对 32%）。根据 17 个月时的可用序列进行计算，**EVEscape** 在预测变异方面的能力与 **DMS** 相当，甚至更优，但两种方法均遗漏了其他方法预测的 43 或 48 个突变，表明两者可能存在互补优势。

除了 **SARS-CoV-2**，研究者进一步利用 **EVEscape** 来预测导致西非 **Lassa** 出血热爆发以及孟加拉国和马来西亚等国 **Nipah** 致命性感染的两种病毒的表面蛋白逃逸突变。值得注

意的是, Lassa 病毒已知的 3 个抗体逃逸突变均位于 EVEscape 预测的前 10% 之内, 且预测出 11 种已知 Nipah 抗体逃逸突变体中的 10 种, 说明 EVEscape 已经捕获了与这些病毒糖蛋白抗体逃逸相关的特征。

总的来说, 这项工作通过对 SARS-CoV-2 大流行的回顾性分析, 证明 EVEscape 可以预测大流行逃逸突变, 并能够预测哪些新出现的病毒株具有较高的逃逸潜力, 比依赖大流行抗体和血清实验的预测提前数月, 且准确性较高。利用这一工具对潜在逃逸突变的早期感知可以为疫苗和治疗设计提供信息, 以更好地遏制病毒传播。

资料来源: <https://www.nature.com/articles/s41586-023-06617-0>



2.14 美国学者发现新冠病毒持续存在和血清素减少可导致长新冠症状

2023 年 10 月 16 日, 美国宾夕法尼亚大学佩雷尔曼医学院 Benjamin A. Abramoff/Sara Cherry/Christoph A. Thaiss/Maayan Levy 研究团队在 Cell 期刊发表题为“Serotonin reduction in post-acute sequelae of viral infection”的论文。该研究揭示了感染 SARS-CoV-2 冠状病毒后出现的持续炎症如何

导致长期神经症状的机制。他们发现感染 SARS-CoV-2 后，数月或数年内出现脑雾、疲劳或记忆力减退等长期症状的长新冠患者的神经递质血清素（serotonin）循环水平会下降。

研究者评估了长新冠对来自多种临床研究和小动物模型的血液和粪便样本的影响。他们发现，即使在急性 SARS-CoV-2 感染数月后，一部分长新冠患者的粪便样本中仍有 SARS-CoV-2 病毒的痕迹，这表明这种病毒的成分在感染后很长时间仍残留在一些患者的肠道中。此外，这种称为病毒库（viral reservoir）的残留病毒会触发免疫系统释放对抗这种病毒的蛋白，即干扰素。这些干扰素会引起炎症，从而减少胃肠道对氨基酸色氨酸的吸收。

色氨酸是包括血清素在内的几种神经递质的构成单元，血清素主要由胃肠道产生，在大脑和全身的神经细胞之间传递信息。它在调节记忆、睡眠、消化、伤口愈合以及维持体内平衡的其他功能方面发挥着关键作用。血清素还是迷走神经（vagus nerve）的一种重要调节分子，迷走神经是一种介导身体与大脑之间交流的神经元系统。

研究还发现，当对色氨酸的吸收因持续的病毒性炎症而减少时，血清素就会被耗尽，导致迷走神经信号传递中断，进而引起与长新冠相关的一些症状，如记忆力减退。

研究者将这一见解继续向前推进，以确定为缺乏色氨酸或血清素的患者补充色氨酸或血清素是否能治疗长新冠症

状。他们证实通过使用血清素前体或选择性血清素再摄取抑制剂治疗，可以在小动物模型中恢复血清素水平，并逆转记忆障碍。

本研究揭示了病毒感染如何影响对色氨酸的吸收，为进一步研究色氨酸影响的其他过程提供更多机会。虽然这项新研究的重点是血清素，但色氨酸是许多其他重要代谢物的构成单元，如烟酸（帮助人体将食物转化为能量）和褪黑素（一种调节昼夜节律和睡眠的激素）。

资料来源：<https://doi.org/10.1016/j.cell.2023.09.013>



2.15 不光有长新冠，长期感冒和长期流感同样存在

2023年10月6日，伦敦玛丽女王大学 Giulia Vivaldi 研究团队发表在 *EClinicalMedicine* 上的一项题为“Long-term symptom profiles after COVID-19 vs other acute respiratory infections: an analysis of data from the COVIDENCE UK study”的研究论文，发现即使没有感染新冠病毒，在急性呼吸道感染后，人们同样可能会出现长期症状，如长期感冒。

这项研究将新冠肺炎发作后的长期症状的流行率和严重程度与另一例新冠肺炎检测呈阴性的急性呼吸道感染的

发生率和严重程度进行了比较。与患有非新冠肺炎呼吸道感染的人相比，那些从新冠肺炎中康复的人更有可能出现头晕以及味觉和嗅觉问题。虽然长期新冠肺炎现在是一种公认的疾病，但很少有研究将 SARS-CoV-2 冠状病毒感染后的长期症状与其他呼吸道感染进行比较。

该研究于 2020 年启动，目前仍在进行中，有超过 19000 名参与者参加调研。这项研究分析了 10171 名英国成年人的数据，通过问卷收集数据并进行统计分析，以确定症状集群。数据显示有 1343 人患有新冠肺炎，而 472 人患有另一种呼吸道疾病，如感冒、流感、扁桃体炎，并且 Covid 检测呈阴性。该研究发现，感染新冠病毒的患者中有 22% 在感染后症状延长，而患有另一种呼吸道疾病的人也存在这些症状。

研究结果表明，在目前未被识别的非新冠肺炎急性呼吸道感染（如感冒、流感或肺炎）后，可能会对健康产生长期影响。然而，研究人员尚未发现证据来表明这些症状的严重程度或持续时间与长期新冠肺炎相同。

资料来源：<https://doi.org/10.1016/j.eclinm.2023.102251>



2.16 感染新冠病毒的婴幼儿产生的抗体反应可持续长达 300 天

2023 年 10 月 12 日，美国斯坦福大学 Bali Pulendran 研究团队在 Cell 期刊发表题为“Multi-omics analysis of mucosal and systemic immunity to SARS-CoV-2 after birth”的研究论文，探究了婴儿在出生后最初几个月感染冠状病毒 SARS-CoV-2 后的免疫反应。研究发现感染这种冠状病毒的婴幼儿产生的持久抗体反应可持续长达 300 天。

在婴幼儿的免疫系统发育、抗体反应和先天性免疫激活方面，人们一直缺乏对婴幼儿如何应对 SARS-CoV-2 感染的全面、全系统、纵向分析。该研究团队收集了儿童、成人和母亲的数据，以比较了解婴儿的免疫反应。研究者从辛辛那提儿童医院医学中心 IMPRINT 队列中的婴幼儿身上采集血液和鼻拭子样本。这些儿童每周接受一次 SARS-CoV-2 检测，该队列中包括 54 名受感染的婴幼儿，其中包括 27 名具有配对感染前样本的婴儿。另外 27 名配对的对照婴幼儿代表健康对照组，他们从出生到采样期间的 SARS-CoV-2 检测结果均为阴性。

除 IMPRINT 队列外，研究者还从埃默里大学希望诊所和斯坦福大学医学中心采集了 48 名 COVID-19 成年患者的 62 份血液样本和 10 份健康对照样本。此外，还从 41 名患有

轻度 COVID-19 的母亲（包括 3 名具有感染前配对样本和 3 名具有配对对照样本）那里获取血液样本。

与成人相比，婴幼儿对 SARS-CoV-2 表现出强大而持久的抗体反应。这些抗体滴度在长达 300 天的时间里一直保持较高水平，而成人的抗体反应衰减得更快。

在血液中，儿童先天性细胞的活化标志物上调，但炎症细胞因子没有明显增加。婴儿的记忆 B 细胞和 T 细胞反应明显低于成人。不过，他们的多功能辅助性 T 细胞 17 (Th17) 和 1 型 CD4⁺ T 细胞有所增加，其特点是产生白细胞介素-2 (IL-2)、 γ 干扰素和肿瘤坏死因子 α ，使其呈现三重阳性。

婴儿产生了强烈的粘膜免疫反应，其特征是产生炎性细胞因子、干扰素 α 以及与 Th17 和中性粒细胞反应相关的标志物。这种粘膜反应在鼻粘膜中尤为明显。

虽然婴儿的多功能 CD4 T 细胞反应减少了大约两个数量级，但观察到的持久性抗体反应却持续了更长时间。研究结果有助于改善疫苗配方设计策略，以便利用这些先天免疫系统激活途径来避免引起通常与不必要炎症相关的附带免疫病理。

资料来源：<https://doi.org/10.1016/j.cell.2023.08.044>



2.17 美国学者发现一种可预防三种致命冠状病毒的疫苗

多种人畜共患病冠状病毒进化为感染人类，具有高度传染性、致病性甚至致命，并导致全球大流行。迄今为止，已有 7 种已知的冠状病毒进化到感染人类，其中有 3 种为高致病性人类冠状病毒，分别是 SARS-CoV、MERS-CoV 和 SARS-CoV-2。这三种冠状病毒疫情分别出现于 2002 年、2012 年和 2019 年，都能导致严重的呼吸系统或多器官疾病，并可能导致死亡。尤其是 SARS-CoV-2 导致的新冠大流行，给人类健康和世界经济带来了巨大影响。因此，开发针对这三种高致病性冠状病毒的有效疫苗非常重要。

2023 年 10 月 18 日，美国杜克大学医学院 Barton F. Haynes 和 Kevin O. Saunders 团队联合北卡罗来纳大学教堂山分校 Ralph S. Baric 研究团队在 Cell Reports 发表题为“Vaccine-mediated protection against Merbecovirus and Sarbecovirus challenge in mice”的研究论文。该研究开发的泛冠状病毒疫苗取得初步成功，在小鼠中成功预防了三种不同致命冠状病毒（SARS-CoV、SARS-CoV-2 和 MERS-CoV）的感染。

这三种冠状病毒都属于 beta 冠状病毒属，其中 SARS-CoV 和 SARS-CoV-2 属于 Sarbecovirus 亚属，MERS -CoV 属于 Merbecovirus 亚属。鉴于短短 20 年时间里出现了三种对

人类致命的 Sarbecovirus 亚属和 Merbecovirus 亚属冠状病毒，开发针对这些重要病毒类型的通用冠状病毒疫苗，成为全球公共卫生的优先事项。

基于 SARS-CoV-2 的刺突蛋白(S 蛋白)的 mRNA 疫苗，不能保护小鼠免受 SARS 相关人畜共患病毒和 SARS-CoV 的感染。这表明，目前使用的新冠 mRNA 疫苗不太可能对未来可能出现的 SARS 相关或 SARS-CoV-2 相关的人畜共患病毒或高度进化的 SARS-CoV-2 突变株提供强有力的保护。

在这项研究中，研究团队使用含有 SARS-CoV-2、蝙蝠相关冠状病毒 RsSHC014 和 MERS-CoV 的受体结合域(RBD)构建了三价分类酶偶联纳米颗粒 (scNP) 疫苗。该三价疫苗给小鼠接种后，诱导了针对蝙蝠 SARS 样冠状病毒、SARS-CoV、SARS-CoV-2 BA.1、SARS-CoV-2 XBB.1.5 以及 MERS-CoV 的活病毒的血清中和抗体。更重要的是，接种该疫苗的小鼠在面对感染 SARS 样病毒 (Sarbecovirus) 或 MERS 样病毒 (Merbecovirus) 感染时均不会生病。

这项研究在动物体内证明了一种疫苗同时预防 Merbecovirus 和 Sarbecovirus 感染是可以实现的目标。

资料来源: <https://doi.org/10.1016/j.celrep.2023.113248>



2.18 荷兰学者开展 Mpox 病毒感染与药物治疗在人类皮肤类器官中的模型研究

2023 年 10 月 12 日,荷兰鹿特丹伊拉斯姆斯大学 Qiuwei Pan 课题组联合莱顿大学 Karine Raymond 课题组在 *Nature Microbiology* 期刊发表题为“Mpox virus infection and drug treatment modelled in human skin organoids”的研究。他们提供了一个全新的、有效的研究 Mpox 病毒感染的方法,为未来治疗提供了有力的理论支持。

研究者深入探讨了 Mpox 病毒 (MPXV) 对人类皮肤的感染机制。MPXV 主要感染人类皮肤,导致皮肤出现损伤性病变。尽管这种病毒的影响日益凸显,但目前仍缺乏能够准确模拟其在皮肤中感染过程的模型。为了填补这一研究空白,研究团队展示了人类诱导多能干细胞衍生的皮肤类器官对 MPXV 感染的易感性,并证实这种模型可以支持病毒的传播和复制。特别是角质形成细胞,作为皮肤上皮的主要细胞类型,已被证实可以有效支持 MPXV 的感染。通过先进的传输电子显微镜技术,研究者成功观察到病毒在细胞内的四个关键阶段的组装过程。此外,转录分析揭示了 MPXV 感染如何重新配置宿主的转录组并触发大量的病毒转录。值得注意的是,使用抗病毒药物 tecovirimat 进行早期治疗可以显著抑制病毒的传播,并防止宿主转录组的重编程。这一发现为未来

的治疗策略提供了有力的理论支持。总体而言，这项研究成功地建立了人类皮肤类器官作为研究 MPXV 感染、病毒与宿主之间相互作用以及药物治疗效果的有力模型。

该研究使用人类诱导多能干细胞衍生的皮肤类器官作为研究 MPXV 感染的模型，这种模型能够更加准确模拟人类皮肤的关键特性。研究利用传输电子显微镜技术，对病毒在细胞内的组装过程进行了深入的观察和分析。此外，提出使用抗病毒药物 tecovirimat 进行早期治疗的策略，证实了其在抑制病毒传播和防止宿主转录组重编程方面的效果；并对 MPXV 感染如何影响宿主转录组进行了深入的研究，为理解病毒与宿主之间的相互作用提供了新的视角。

资料来源：<https://www.nature.com/articles/s41564-023-01489-6>



2.19 中国学者在柯萨奇病毒 A10 与受体相互作用领域取得进展

2023 年 10 月 3 日，上海市重大传染病和生物安全研究院张超课题组在 PLOS Pathogens 期刊发表了题为“VP2 residue N142 of coxsackievirus A10 is critical for the interaction with KREMEN1 receptor and neutralizing antibodies and the

pathogenicity in mice”的研究论文。该研究首次发现 CVA10 的 VP2 残基 N142 不仅在病毒吸附和感染细胞中发挥重要作用，而且在小鼠体内病毒致病力方面也发挥着作用。此外，N142 残基被证实是 CVA10 中和抗体表位中的关键残基。

细胞跨膜蛋白 KREMEN1 被报道是 CVA10 病毒的主要受体。研究者首先通过筛选对可溶性受体 KREMEN1 蛋白的中和具有抗性的 CVA10 逃逸体，发现多个衣壳变异位点，再逐一引入到 CVA10 感染性克隆中，拯救突变病毒。通过验证对受体蛋白中和的逃逸能力，最终确认，只有 VP2 残基 N142 是导致受体蛋白中和和逃逸的真正残基。

根据之前报道的 CVA10 与 KREMEN1 复合体结构分析可知，VP2 残基 N142 位于病毒表面凹陷（canyon）的南侧边缘，高度暴露，和受体蛋白存在两个氢键作用。当 N142 突变时，病毒和受体的氢键相互作用会丢失，导致病毒逃逸。

病毒生长曲线实验表明，当 N142 残基突变时能够显著减弱 CVA10 在细胞中的复制。纯化的病毒样品的蔗糖梯度分析证明 N142A 突变不会影响 CVA10 病毒组装。电镜分析也证实 N142A 突变病毒具有和野生型病毒相同的成熟病毒形态。然而，与野生型 CVA10 相比，相同质量浓度的 N142A 突变病毒的感染滴度更低。还发现，N142A 突变会损害病毒与细胞表面的结合。与细胞吸附实验结果相一致的是，N142A 突变可降低 CVA10 与 KREMEN1 受体蛋白的直接结合活性。

综上所述，N142A 突变可以通过损害受体结合来减少病毒复制和细胞表面吸附。

将相同感染剂量的野生型和 N142A 突变病毒去感染对 CVA10 易感的乳鼠，发现 N142A 突变可以显著降低 CVA10 对小鼠的致病力，表现为更低的死亡率和更轻的临床症状。这可能是由于 N142A 突变可减少被感染小鼠四肢肌肉和脊髓中的病毒载量和病理损伤水平。

此外，研究发现 N142A 突变导致 CVA10 对抗病毒血清和中和性单抗 2A11 的结合活性明显降低或丧失，暗示病毒残基 N142 是 CVA10 中和性抗体识别表位的关键部分。中和实验显示 N142A 突变赋予对 CVA10 抗血清中和作用 3.2 倍的抗性。对野生型 CVA10 具有强中和活性的单抗 2A11 丧失了对 N142A 突变病毒的中和能力。这些结果表明，N142A 突变可赋予对 CVA10 抗病毒血清和中和性单抗的中和抗性。

综上，该研究揭示了 CVA10 VP2 残基 N142 在与受体 KREMEN1 和中和抗体相互作用以及在小鼠体内致病力中的重要作用，促进了对 CVA10 感染和免疫分子机制的理解，为开发针对 CVA10 感染的抗体药物和疫苗提供了重要信息。

资料来源：<https://doi.org/10.1371/journal.ppat.1011662>



2.20 国家传染病医学中心(上海)团队在慢性乙型肝炎病毒感染的免疫治疗领域取得进展

2023年10月10日,国家传染病医学中心(上海)/复旦大学附属华山医院张文宏、仇超研究团队联合长治市人民医院吴虹团队及法国巴黎西岱大学 Pierre Charneau 团队在 *Journal of Hepatology* 在线发表题为“Therapeutic vaccination with lentiviral vector in HBV-persistent mice and two inactive HBsAg carriers”的研究论文,该研究开发了一种非整合慢病毒载体治疗性慢性乙型肝炎疫苗,并在乙肝病毒持续存在的小鼠和两名不活跃的乙肝表面抗原携带者身上测试了其抗病毒效果。

慢性乙型肝炎病毒感染是世界范围内的一个主要健康问题。尽管目前有被批准的抗病毒药物能有效抑制 HBV 复制,但治疗过程通常是无限的。因为宿主抗 HBV 免疫反应本身不足以控制 HBV 复制,而 HBV 复制是慢性 HBV 感染免疫发病机制的标志。多种调节机制在 HBV 免疫耐受中起作用,包括克隆性缺失和免疫抑制受体的上调,导致 T 细胞库受损。

该研究设计了表达 HBV 核心 (LV-core)、preS1 (LV-preS1)、或大 HBsAg (LV-LHBs) 蛋白的非整合性 LVs。在 HBV-naïve 小鼠中测试了它们的免疫原性,在 HBV 持续小鼠

中测试了它的治疗潜力。然后，对两名无活性 HBsAg 携带者进行了 LV-LHBs 的安全性、诱导 LHBs 特异性 T 细胞反应和降低血清 HBsAg 的探索性评估。

在小鼠模型中，LV-LHBs(慢病毒载体表达大 HBS 蛋白)在诱导强大的抗原特异性 T 细胞和降低血清 HBsAg 水平和病毒载量方面最有希望。在 34 周的观察期结束时，接种 LV-LHBs 的 10 只 HBV 持续小鼠中有 6 只实现了血清 HBsAg 的丢失和肝脏中 HBV 阳性肝细胞的显著消耗。

在两名不活跃的 HBsAg 携带者中，接种 LV-LHBs 诱导一名患者外周血特异性 T 细胞数量显著增加，另一名患者表现出微弱但可检测到的反应，同时 HBsAg 从基线 68 到最低点持续下降。总之，慢性 HBV 感染慢病毒载体治疗性疫苗显示出改善 HBV 特异性 T 细胞反应和消耗 HBV 阳性肝细胞的潜力，能够导致血清 HBsAg 的持续损失或减少。

资料来源：<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/37827470/>



2.21 中国学者发现聚乙二醇干扰素治疗慢性乙型肝炎的新靶点

2023 年 10 月 17 日，北京大学陈香梅/鲁凤民研究团队

联合中山大学高志良团队及首都医科大学陈新月团队在 *Journal of Hepatology* 期刊在线发表题为“Higher TP53BP2 expression is associated with HBsAg loss in peginterferon- α treated patients with chronic hepatitis B”的研究论文。该研究发现，与肝 TP53BP2 高表达相关的 SNP rs7519753 C 等位基因显著增加了接受 Peg-IFN α 治疗的 CHB 患者血清 HBsAg 清除的可能性。

GWAS 结果显示，rs7519753 C 等位基因与 Peg-IFN α 治疗后 CHB 患者血清 HBsAg 清除有显著相关性。在 110 个独立验证队列中也观察到这种关联。eQTL 分析显示，携带 rs7519753 C 等位基因的个体肝脏 TP53BP2 表达较高。Peg-IFN α 治疗后 CHB 患者的肝活检 RNA-seq 显示，HBsAg 清除组的肝脏 TP53BP2 水平显著高于 HBsAg 持续组。体外和体内实验表明，TP53BP2 的缺失降低了干扰素刺激基因 (ISGs) 水平和 IFN- α 的抗 HBV 作用。发现 TP53BP2 下调 SOCS2，从而促进 JAK/STAT 信号传导。

目前，有两种治疗 CHB 的药物被批准：核苷类似物 (NAs) 和聚乙二醇干扰素 α (Peg-IFN α)。越来越多的证据表明，慢性乙型肝炎的功能缓解和长期预后的改善与乙型肝炎表面抗原 (HBsAg) 的清除有关。根据 2019 年 EASL-AASLD HBV 指南，HBsAg 清除被认为是功能性治愈和抗病毒治疗的理想终点，应该成为适合 CHB 患者的治疗目标。尽管 Peg-IFN α

的 HBsAg 清除率和血清转化率明显高于 NAs，但只有 2%-20% 的 CHB 患者通过 Peg-IFN α 单药治疗或 NAs 与 Peg-IFN α 联合治疗达到 HBsAg 清除率。因此，在开始 Peg-IFN α 治疗之前，确定 CHB 患者是否能够实现 HBsAg 清除是至关重要的。

尽管有证据表明病毒和宿主因素都参与其中，但 Peg-IFN α 治疗反应的分子机制尚不清楚。病毒因素包括 HBV 基因型、HBV 基因组突变和病毒载量基线水平。宿主因素包括年龄、性别、基线或术后 ALT 和 AST 水平与宿主遗传背景有关。全基因组关联研究 (GWAS) 是一种鉴定与疾病或治疗结果相关的遗传因素的有效方法，已成功鉴定 SLC16A9 作为与 CHB 患者的 Peg-IFN α 反应和 HBsAg 清除相关的候选宿主因子。然而，与 Peg-IFN α 治疗中 HBsAg 清除相关的遗传因素尚未完全揭示，需要进一步探索。

该研究对 Peg-IFN α 治疗的伴有或未伴有 HBsAg 丢失的 CHB 患者进行了 GWAS，并在染色体 1q41 上发现了一个新的 HBsAg 清除相关位点 (指数 SNP rs7519753)。此外，通过表达数量性状位点 (quantitative trait locus, eQTL) 分析和功能研究，该研究进一步证实了位于 SNP 170 rs7519753 下游 18 kb 的附近基因 TP53BP2 在体外和体内均积极调控 IFN- α 反应通路的激活。这一发现为 HBsAg 清除提供了一个预测因子，而且确定了 Peg-IFN α 治疗的潜在治疗靶点。

资料来源: <https://doi.org/10.1016/j.jhep.2023.09.039>



2.22 中国学者发现结核菌阻断宿主 DNA 修复过程实现免疫逃逸的机制

2023 年 10 月 16 日, 同济大学医学院/同济大学附属上海市肺科医院戈宝学教授、王琳教授和杨华研究员团队在 *Cell Host & Microbe* 杂志在线发表题为“*Mycobacterium tuberculosis* suppresses host DNA repair to boost its intracellular survival”的研究论文, 揭示了结核菌通过干扰宿主 DNA 修复过程促进胞内存活的分子机制。

结核分枝杆菌可诱导巨噬细胞形成脂滴, 进而为胞内结核菌提供营养, 但具体分子机制尚不明确。尿素酶 (Urease) 是一种能够催化尿素水解成氨和二氧化碳的介导碱化作用或作为氮源进行利用的酶。该研究发现 Mtb 通过其尿素酶分泌蛋白, 与宿主 RuvB-like protein 2 (RUVBL2) 相互作用, 进而阻碍 DNA 修复复合物的形成, 显著抑制宿主 DNA 修复过程。这种 DNA 修复途径的阻断诱导了巨噬细胞胞内微核的形成, 进而激活 cGAS/STING 通路并诱导干扰素- β (IFN- β) 的产生。而 UreC 介导的 IFN- β 通路激活会进一步诱导清

道夫受体 (SR-A1) 的表达, 最终促进巨噬细胞胞内脂滴的形成及 *Mtb* 的胞内存活。利用特异性尿素酶抑制剂 acetohydroxamic acid (AHA), 可阻断结核菌 UreC 的毒力作用, 显著抑制结核菌的胞内及体内存活, 表现出良好的抗结核活性。

精确修复 DNA 双链断裂对保持基因组完整性并抑制肿瘤发生至关重要, 但结核菌感染如何抑制宿主 DNA 修复尚不清楚。该研究通过 DNA 修复报告基因系统联合结核菌分泌蛋白表达质粒库筛选, 发现结核菌 UreC 是抑制宿主 DNA 修复最有效的分泌蛋白之一。分子机制上, 该研究揭示了 UreC 通过与宿主 RUVBL2 直接结合, 抑制 DNA 修复复合体 RUVBL1-RUVBL2-RAD51 形成, 进而阻断 DNA 修复, 导致细胞基因组不稳定产生更多微核的分子机制。

结核菌的保守病原体相关分子模式 (PAMP) 通常由固有免疫细胞的模式识别受体 (PRRs) 感知, 触发一系列先天免疫反应。该研究首次发现结核菌感染抑制宿主 DNA 修复导致基因组不稳定产生的微核识别并激活 cGAS/STING 是诱导 IFN- β 产生的重要通路。I 型干扰素是结核感染致病过程中的重要细胞因子, 但其如何调节宿主对结核菌的免疫反应仍有争议。该研究发现 IFN- β 可以通过 IFNR/STAT1/STAT2 通路诱导 SR-A1 的表达, 增强结核菌感染泡沫样巨噬细胞的形成, 其胞内的脂滴被认为是胞内结核菌的主要营养来源, 从而为

结核菌提供更有利于存活的胞内环境。综上，该研究揭示了结核菌免疫逃逸的策略，为开发抗结核疫苗和药物提供了理论基础和靶点。

资料来源：<https://doi.org/10.1016/j.chom.2023.09.010>



2.23 中国学者在原核生物抗病毒免疫领域取得新进展

2023年10月2日，中国医学科学院病原生物学研究所崔胜研究团队联合中国科学院物理研究所丁玮和朱洪涛研究团队在 *Nature* 杂志在线发表了题为“Nucleic acid-triggered NADase activation of a short prokaryotic Argonaute”的论文。该研究通过高分辨冷冻电镜技术与自主研发的自动化结构解析策略，在数百万计的冷冻电镜蛋白质颗粒中，高效地筛选并重构了五个与原核短 Ago 系统相关的高分辨率三维结构，包括自抑制的功能单元单体、载有引导 RNA/靶向 DNA 的功能单元单体、两个不同构象的功能单元的二聚体和功能单元的四聚体。

与高等生物类似，原核生物同样具有“天然免疫系统”，能抵御噬菌体感染。因此，揭示原核生物的抗病毒天然免疫机制有助于理解高等生物抗病毒免疫的起源和进化。

Argonaute (Ago) 蛋白不但存在于真核生物, 还广泛存在于细菌和古菌中。真核 Ago (eAgo) 蛋白参与 RNA 干扰, 基因表达调控以及病毒防御。原核 Ago (pAgo) 分为长-pAgo 和短-pAgo 两类。长-pAgo 和 eAgo 功能相似, 通过识别外源 RNA 或 DNA 靶序列降解入侵核酸分子, 但短-pAgo 的作用机制未知, 是国际科学竞争的热点。该研究团队围绕一种古菌的短-pAgo (Crt-SPARTA) 展开长期研究, 他们利用冷冻电镜技术成功捕获了 Crt-SPARTA 激活过程 5 个中间态的高分辨率结构。

这些电镜结构呈现了 Crt-SPARTA 如何识别核酸靶分子, 核酸靶分子如何诱导 Crt-SPARTA 二聚体及四聚体的形成并激活 Crt-SPARTA 的 TIR 多聚体的组装, 如何最终激活 Crt-SPARTA 的 NAD 酶活性, 导致细胞死亡的结构动态变化全过程。随后, 研究人员通过大量的功能实验验证了冷冻电镜结构, 提出了 Crt-SPARTA 识别外源核酸入侵, 激活宿主抗病毒免疫防御的分子模型。这些研究结果为新型基因编辑技术、基因检测技术以及药物研发提供了重要理论支持。

资料来源: <https://www.nature.com/articles/s41586-023-06665-6>



2.24 Nature 研究揭开病毒对抗细菌 CRISPR 免疫系统的全新方式

2023 年 10 月 18 日, 丹麦哥本哈根大学微生物学部 Rafael Pinilla-Redondo 研究团队和新西兰奥塔哥大学微生物与免疫学系 Peter C. Fineran 研究团队在 Nature 杂志上发表题为“Bacteriophages suppress CRISPR–Cas immunity using RNA-based anti-CRISPRs”的研究论文。该研究揭示了病毒（噬菌体）抑制细菌的 CRISPR-Cas 免疫系统的全新方法, 即基于非编码小 RNA 的抗 CRISPR (small non-coding RNA anti-CRISPR, 简称 Racr), 这也是基于 RNA 的抗 CRISPR 的第一个证据。

研究团队表示, 自然环境中的微生物动力学, 可用于提升基因编辑的安全性, 并有望带来更有效的抗生素替代品。这一发现对科学界来说是令人兴奋的, 它让我们对如何阻止细菌的 CRISPR-Cas 防御系统有更深入的了解。

CRISPR-Cas 是细菌和古菌的免疫系统, 可以保护它们免受病毒——噬菌体的感染。它的工作原理是在噬菌体入侵时获取其 DNA 片段, 并将其添加到细菌基因组中。细菌最终会拥有一个曾经噬菌体感染的记忆库, 记忆库中新增的部分被 CRISPR 重复序列分开。当噬菌体再次发动攻击时, 该系统就会快速识别和降解特定的噬菌体。

有趣的是，噬菌体也进化出不同方法来克服细菌的这种防御系统。它们之间一直在进行着进化的军备竞赛，细菌拥有 CRISPR-Cas，而噬菌体则拥有抗 CRISPR(anti-CRISPR)。早在 2013 年，多伦多大学的 Alan Davidson 教授团队就在 Nature 期刊发表论文，发现噬菌体进化出了基于蛋白质的抗 CRISPR 来克服细菌的 CRISPR-Cas 系统。

之前的研究显示，一些噬菌体的基因组中也有着 CRISPR 重复序列。而这项最新研究发现了一种基于非编码小 RNA 的抗 CRISPR (small non-coding RNA anti-CRISPR, 简称 Racr)，Racr 模拟在细菌的 CRISPR 阵列中发现的重复序列，并作为孤立重复单元编码在噬菌体基因组中。

研究团队发现，噬菌体编码的 Racr 通过与 Cas6f 和 Cas7f 特异性相互作用，强烈抑制 I-F 型 CRISPR-Cas 系统，导致异常的 Cas 亚复合物的形成，它们作为诱饵，破坏细菌的 CRISPR-Cas 防御系统。研究团队进一步确定了几乎所有由多种病毒和质粒编码的 CRISPR-Cas 类型的 Racr 候选基因，通常是在其他抗 CRISPR 基因的遗传背景下。

噬菌体自身的基因组中含有细菌 CRISPR-Cas 系统的成分，它们利用这些分子模拟物来沉默细菌的免疫系统，并允许噬菌体复制。这项发现是基于 RNA 的抗 CRISPR 的第一个证据，这比之前发现的基于蛋白质的抗 CRISPR 具有更短的基因序列。由于它们是基于已知的 CRISPR 重复序列，可

以为所有 CRISPR-Cas 系统及其特定应用设计 RNA 抗 CRISPR。

此外，噬菌体可以用作杀死致病菌的抗菌剂，作为抗生素的替代品，尤其是用于治疗超级耐药菌感染。但如果被感染的细菌具有活性 CRISPR-Cas 系统，就需要具有对应的抗 CRISPR 的噬菌体进行对付。

总的来说，该研究为噬菌体与细菌之间的“军备竞赛”提供了全新见解，这一新发现有望开发出有效调控 CRISPR-Cas 系统的开关，以提高 CRISPR-Cas 系统的安全性，也有助于开发更有效的抗生素替代品。

资料来源：<https://www.nature.com/articles/s41586-023-06612-5>



2.25 中国学者开展天坛株天花疫苗预防猴痘疫情有效性与必要性研究

2023 年 10 月 2 日，复旦大学医学分子病毒学教育部/卫健委/中国医科院重点实验室/上海市重大传染病和生物安全研究院王乔/袁正宏/陆路团队联合中科院生物与化学交叉研究中心张一小团队与 A. C. Camargo 癌症中心生物信息学与计算生物学实验室 Israel T. Silva 团队在 BMC Biology 杂志发

表了题为“Cross-reactive antibody response to Monkeypox virus surface proteins in a small proportion of individuals with and without Chinese smallpox vaccination history”的研究论文。该研究建立了针对猴痘表面蛋白的血清 ELISA 体系，发现在少部分接种或未接种过天花疫苗的人群中均存在针对猴痘病毒的交叉反应抗体；另外，通过开展痘苗病毒中和实验，进一步确认了接种天花疫苗天坛株后能诱导血清中和活性。

猴痘病毒是一种双链 DNA 病毒，与天花病毒、痘苗病毒、牛痘病毒等同属于正痘病毒属。正痘病毒之间基因组高度同源，结构蛋白保守，具有相似的抗原。我国曾将痘苗病毒天坛株作为天花疫苗，在人群中接种，从而预防天花病毒感染。1980 年后，因天花病毒被彻底消灭，我国停止天花疫苗接种。

今年六月起，我国本土猴痘疫情确诊病例数不断上升。面对猴痘疫情与防控需求，一系列问题亟待解答：（1）我国天花疫苗接种者体内是否存在抗猴痘表面蛋白的交叉抗体？（2）天花疫苗接种四十余年后是否仍有血清中和能力？（3）未接种人群是否完全不具有抗猴痘表面蛋白抗体？

猴痘病毒有成熟病毒颗粒与胞外包膜病毒颗粒两种感染形式，二者表面分别至少有 25 和 6 种表面蛋白。其中，位于成熟粒子表面的 H3L、E8L、M1R、A29L 和位于胞外包膜病毒粒子表面的 A35R、B6R 在以往基于痘苗病毒同源物的

研究中被认为是中和抗体的主要靶标。研究者建立了针对猴痘表面蛋白 A35R、B6R、M1R、A29L 的血清 ELISA 体系，并检测了 249 名志愿者的血清抗体滴度。结果显示，针对猴痘病毒 4 个代表性抗原的血清抗体反应在人群中差异极大，仅有少部分志愿者具有较强的抗猴痘病毒抗体反应。这少部分志愿者包括 1980 年前接种过天花疫苗天坛株的志愿者，也包括出生于 1980 年后从未接种过天花疫苗的志愿者。

为研究志愿者的血清中和效力，研究者采用痘苗病毒天坛株开展噬斑减少中和实验，并利用病毒造成的噬斑的数量与大小作为中和效力的评价指标。实验结果显示，在 13 名具有较强 ELISA 交叉抗体反应的志愿者中，出生于 1980 年以前接种过天花疫苗的志愿者均表现出对痘苗病毒显著的血清中和活性，而出生于 1980 年后的志愿者则并未表现出明显的血清中和效力。

综上所述，通过血清 ELISA 实验，该研究发现，即使在 40 多年前接种过天花疫苗，少部分疫苗接种者仍具有明显的针对猴痘病毒表面蛋白的血清交叉反应，和针对痘苗病毒的血清中和效力。另外，该研究还发现少部分未接种过天花疫苗的志愿者，虽然表现出较强的血清交叉反应，但并不具备明显的血清中和效力。研究者推测这些年轻志愿者有可能曾经感染过自限性的正痘病毒。这项研究一方面证实了我国天花疫苗天坛株的有效性与长效性，另一方面也揭示了在高危

人群中重新开展天花疫苗接种的必要性。

资料来源: <https://doi.org/10.1186/s12915-023-01699-8>



2.26 中国学者建立猴痘病毒快速精准检测方法

2023年10月16日,中国医学科学院病原生物学研究所郭斐/许丰雯课题组联合中国疾病预防控制中心谭文杰课题组在 *Cell Reports Methods* 期刊发表了题为“Rapid and sensitive one-tube detection of mpox virus using RPA-coupled CRISPR-Cas12 assay”的研究论文。该研究建立了一种快速精准的猴痘病毒检测方法,通过将等温扩增(RPA)与 CRISPR-Cas12a 的检测体系联合,可以实现猴痘病毒 DNA 在 30 分钟内的快速检测,检测灵敏度 1 个拷贝数,同时能够精准区分其他正痘病毒以及猴痘病毒,具有良好的实用价值。

研究团队首先设计了两个 crRNA 的检测体系池,其中一组靶向正痘病毒(包括痘苗病毒、天花、牛痘以及猴痘)的保守区 D6R 和 E9L,可以检测所有的正痘病毒;另外一组靶向猴痘病毒特有的区域 N3R 和 N4R。通过对 crRNA 的设计和筛选,建立了基于 CRISPR/Cas12a 的荧光报告体系。

研究团队针对选择的 crRNA,分别检测不同拷贝数的质

粒模板以及病毒 DNA 模板，观察到 CRISPR-Cas12a 单独检测体系的检测限约为 108 拷贝数，不同 crRNA 的联合可以将检测限提高到 107 拷贝数，同时实现了正痘病毒与猴痘病毒的区分。此外，为了实现最低检测限，研究团队将等温扩增（RPA）与 CRISPR-Cas12a 的检测体系联合，最终能够达到 1 个拷贝的最低检测限，大大提高了检测体系的灵敏度。

为了验证检测体系实际应用的可靠性与准确性，针对中国大陆第一例猴痘病例的拭子样本进行了检测。该体系同样实现了 1 个拷贝数的最低检测限，并且成功的在病人咽拭子、鼻拭子以及水泡拭子中检测到了猴痘病毒的 DNA，证实了体系应用的可靠性。同时针对猴痘病毒核酸检测试剂国家参考品的检测，阴性参考品中未检测到猴痘病毒的 DNA，进一步证实了检测体系的准确性。

最终，为了提高检测效率，研究者进一步优化反应体系到单管中，大大的缩短了检测时间以及操作步骤。在提取得到待测 DNA 后，15 分钟到 30 分钟内即可实现样本的快速检测，且灵敏度高达 1 个拷贝数。相比于传统荧光 PCR 的 2 小时，大大缩短了检测时间，提高了检测的灵敏度。

综上所述，该研究建立了猴痘病毒快速精准的检测方法，通过 crRNA 的筛选建立了一套 CRISPR 检测体系，并联合等温扩增实现了猴痘病毒快速、灵敏的精准检测。为猴痘病毒快速诊断提供了有力的技术支持。

资料来源: <https://doi.org/10.1016/j.crmeth.2023.100620>



2.27 复旦大学团队在甲型 H1N1 流感病毒母传抗体和毒株间交叉免疫领域取得重要进展

2023 年 10 月 9 日, 复旦大学公共卫生学院/国家传染病医学中心副主任余宏杰课题组在甲型 H1N1 流感病毒母传抗体和毒株间交叉免疫领域取得重要进展, 研究结果以“Transplacental transfer efficiency of maternal antibodies against influenza A(H1N1)pdm09 virus and dynamics of naturally acquired antibodies in Chinese children: a longitudinal, paired mother–neonate cohort study”为题, 于 10 月 9 日发表在 The Lancet Microbe 杂志。

研究者采用血凝抑制 (HI) 实验检测了 528 对配对母婴 (包括 523 名母亲和 528 名新生儿) 的 A(H1N1)pdm09 病毒毒株特异性抗体。选取能代表 2009-2018 年研究地点 A(H1N1)pdm09 病毒流行株的 3 株毒株, 包括 A/Hunan-Kaifu/SWL4204/2009 (SWL4204/09), A/Hunan-Daxiang/SWL1277/2016 (SWL1277/16) 和 A/Hunan-Yanfeng/SWL185/2018 (SWL185/18)。研究发现, 在已知流

感疫苗接种史的研究对象中，无母亲（0/334）在孕前/孕期接种过流感疫苗，仅 16%（57/351）的儿童接种过流感疫苗。无论母亲年龄多大，其 SWL4204/09 株的 HI 抗体水平显著高于 SWL1277/16 株和 SWL185/18 株。通过分析母亲抗体的跨胎盘传输效率，发现不论何种毒株，母亲抗体均可通过胎盘有效传输给新生儿，且两者间同种毒株的 HI 抗体水平呈正相关。

尽管新生儿通过胎盘获得了毒株特异性的母传抗体，但各毒株的母传抗体水平和阳性率均较低。基于广义加性混合效应模型 GAMM 和 Kaplan-Meier 法，研究发现 50% 的儿童母传 HI 抗体在其 2.3 月龄时衰减到保护阈值 1:40 以下，并于 6.9 月龄时达最低抗体水平（各毒株的 GMT 均为 2.1）。

随后，结合儿童既往流感疫苗接种史，采用 GAMM 模型评估母传抗体衰减后因自然感染而导致的 A(H1N1)pdm09 病毒毒株特异性抗体的动态变化。结果发现，在 286 名未接种过流感疫苗且有完整基线资料的儿童中，毒株特异性 HI 抗体滴度呈现周期性升高和下降，与每年各毒株流行的季节性一致。基于 Kaplan-Meier 法，发现儿童自然感染所致抗体阳转概率随年龄增长而持续增加。截至 40.1 月龄，SWL1277/16 株的抗体阳转概率为 0.528，与 SWL185/18 株的抗体阳转概率接近。

采用广义线性混合效应模型，研究者分析了儿童

A(H1N1)pdm09 病毒毒株特异性抗体水平的影响因素。结果显示，新生儿与其母亲体内同种毒株的 HI 抗体水平呈正相关，而两者异种毒株的 HI 抗体水平呈负相关 ($p<0.001$)；在母传抗体衰减后，儿童体内特定毒株的抗体水平与其自身其他毒株自然感染诱导的免疫反应高度相关 ($p<0.001$)。此外，接种过流感疫苗（疫苗株为 SWL4204/09 株类似株）儿童的 SWL185/18 株特异性抗体滴度明显低于未接种者 ($p<0.001$)。

研究结果表明，未接种过流感疫苗母亲的 A(H1N1)pdm09 病毒预存抗体水平较低，但可经胎盘有效传输给其子代儿童。在新生儿出生后，母传抗体迅速衰减，难以保护其至接种流感疫苗的最低年龄（6 月龄）。鉴于当前获批的流感疫苗仅针对 6 月龄以上儿童，不能用于 6 月龄以下婴儿，因此可考虑加快开展母亲孕前/孕期接种流感疫苗，以改善儿童母传抗体水平和保护持久性，但尚需评价母亲接种流感疫苗的最优时间、安全性及其疫苗诱导抗体的持久性和跨胎盘传输效率。

资料来源：[https://doi.org/10.1016/S2666-5247\(23\)00181-7](https://doi.org/10.1016/S2666-5247(23)00181-7)



2.28 中国学者发现 sarbecoviruses 构成更广泛的人畜共患病威胁

2023 年 9 月 28 日，中国科学院武汉病毒研究所石正丽团队在 *Journal of Virology* 在线发表一篇题为“Isolation of ACE2-dependent and independent sarbecoviruses from Chinese horseshoe bats”的文章。该研究结果显示，sarbecoviruses 可构成更广泛的人畜共患病威胁，并阐明了冠状病毒分离和体外繁殖的复杂性。

2005 年，SARS-CoV 的病毒亲属在犀牛蝙蝠中被发现，表明这些动物是 β 冠状病毒 sarbecoviruses 亚属的天然宿主。但与 SARS-CoV 相比，这些病毒在其刺突糖蛋白中具有多态性，刺突糖蛋白是一种负责结合细胞受体分子并介导病毒侵入宿主细胞的病毒蛋白。

在这项研究中，为了评估胰蛋白酶介导的进入是否足以支持从野外样本中分离出 clade II 病毒，研究者首先在胰蛋白酶存在下从中华马蹄蝠中分离三种新型病毒。

研究者选择了来自武汉病毒研究所生物库的 18 个蝙蝠粪便拭子或粪便样本，这些样本是在 7 年的时间里从单个蝙蝠身上收集的。对这 18 个样本进行了 Rdrp 的既定逆转录巢式 PCR，发现 16 个呈现阳性。他们通过高浓度胰蛋白酶（100 μ g/mL）、冷培养基预洗步骤和接种期间的冷冻离心步

骤，从人肝细胞系（Huh-7）的阳性样本中分离出三种 sarbecoviruses，并将其命名为：RsYN2012、RsYN2016A 和 RsHuB2019A。研究者测试并发现在有胰蛋白酶的情况下，RsYN2012、RsYN2016A 和 RsHuB2019A 在 Caco-2、Calu-3 以及 VeroE6 细胞中可以有效复制。

为了探索三种新型蝙蝠病毒的受体用途，研究者使用表达人类和蝙蝠已知冠状病毒受体的 BHK-21 细胞进行了病毒感染性研究。实验结果显示，只有 clade I（RsYN2012 和 RsYN2016A）可以利用人的 ACE2 进入细胞，而 clade II（RsHuB2019A）无论在有或者没有胰蛋白酶的情况下，都不能使用任何已知的冠状病毒受体进入细胞。

之后，研究者通过三次病毒传代，并在传代后进行 NGS 尝试在整个病毒基因组中寻找潜在的细胞培养适应性，发现 clade II 存在随传代次数逐渐增加的碱基突变，即 V976L。他们通过细胞-细胞融合实验，发现 V967L 突变的 RsHuB2019A 尖峰的病毒融合减少；而进一步探索其进入刺突细胞的机制，发现 V967L 可能会降低该突变附近的胰蛋白酶消化，进而进入刺突细胞。综上所述，这些发现强烈表明，clade II 病毒刺突适应了病毒繁殖过程中包括的外源胰蛋白酶，而不是细胞系本身。

最后，研究者通过 30% 的蔗糖缓冲液纯化了病毒库，并通过透射电镜分析，进一步验证了三种冠状病毒并发现 clade

I 病毒粒子上的糖蛋白层比 clade I 的密度要大的多。

总而言之, 该项研究证明了 sarbecoviruses 构成了更广泛的人畜共患病威胁, 并且描述了蝙蝠 sarbecoviruses 在人类细胞中的病毒进入机制, 以及开发了一种病毒分离方法, 有助于对这些尚未研究的病毒进行探索。

资料来源: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/37655938/>



2.29 Nature 研究发现禽流感病毒株死灰复燃

2023 年 10 月 18 日, 香港大学医学院 Vijaykrishna Dhanasekaran 课题组在 Nature 杂志上发表题为“*The episodic resurgence of highly pathogenic avian influenza H5 virus*”的研究。研究人员观察了病毒基因组随时间推移发生的变化, 并利用报告的疫情数据进行追踪病毒传播。

研究发现, 2020 年, 流感病毒在野生鸟类中的传播速度是养殖家禽传播速度的三倍, 这是因为突变使病毒能够适应不同的物种。

H5N1 病毒被列为高致病性禽流感 (HPAI) 病毒, 因为它造成家禽大量死亡, 1996 年首次在中国的鸟类中发现。疫情爆发通常具有季节性, 与北半球秋季的鸟类迁徙同步。但

自 2021 年 11 月起，疫情开始持续爆发。2022 年，该病毒导致五大洲数百万只鸟类死亡，并在养殖水貂和各种海洋哺乳动物中引发疫情。

为了研究病毒行为的变化，研究者观察了 2005 年至 2022 年间向联合国粮食及农业组织和世界动物卫生组织报告的数据，并分析了 1 万多个病毒基因组。

研究团队揭示，在 2020 年中期，一种新的 H5N1 病毒株从早期的 H5N8 演变而来，H5N8 病毒株在 2016 年至 2017 年间首次出现在埃及的家禽中，并在 2020 年和 2021 年引起全球疫情——禽流感爆发。新型 H5N1 病毒是通过与 2019 年以来在欧洲野鸟中流行的非致命禽流感病毒相互作用而变异的。

它在 2021 年和 2022 年发展出两种亚型。其中一种在中欧北部沿海地区传播，最终被飞越大西洋的候鸟带到北美。另一种亚型则被带到地中海周围，并进入非洲。研究发现，许多禽流感爆发始于家禽，但蔓延到野生鸟类后，这种疾病扩散到了更大的区域，造成难以管理的全球性挑战。

持续的高致病性禽流感 H5N1 野禽疫情一再从家禽蔓延和回溢，增加了人畜共患病和大流行的风险。扑杀是遏制高致病性禽流感在家禽中传播的常用手段，为杜绝 H5 型高致病性禽流感的爆发，已扑杀了数百万只家禽。然而，由于 H5 型高致病性禽流感在野生鸟类中越来越顽固，持续扑杀是不

可持续的。野生动物的大量死亡引起了人们对生物多样性丧失和生态系统平衡被破坏的担忧。

为解决这些问题，有必要加强全球监控，改进多方面的疫情预防和应对缓解策略，并深入了解促进和维持野生鸟类传播的生态特性以及家禽疫苗接种率不一的后果，这对于缓解未来高致病性禽流感疫情至关重要。

资料来源：<https://www.nature.com/articles/s41586-023-06631-2>



2.30 中国学者研发新型 EB 病毒纳米颗粒蛋白疫苗

EB 病毒(EBV)是一个全球性的公共卫生问题，引起多种疾病，同时在病因学上也与多种上皮和淋巴细胞恶性肿瘤相关。目前，尚无针对 EB 病毒的预防性疫苗。gB 是 EBV 融合蛋白，介导病毒膜融合并参与宿主识别，对 EB 病毒感染在 B 细胞和上皮细胞中都至关重要。

2023 年 10 月 16 日，中山大学肿瘤防治中心曾木圣教授、钟茜教授团队联合南方科技大学刘铮教授团队在 *Cell Host & Microbe* 上在线发表题为“A gB nanoparticle vaccine elicits a protective neutralizing antibody response against EBV”的研究成果。该研究提出了一种 gB 纳米颗粒，即 gB-i53-50

NP，它显示了 gB 的多个拷贝。

与 gB 三聚体相比，gB-i53-50 NP 在小鼠和非人灵长类动物临床前模型中表现出更好的结构完整性和稳定性，并增强了免疫原性。免疫和被动转移显示出强大和持久的保护性抗体反应，保护人源化小鼠免受致命的 EBV 攻击。该候选疫苗在预防 EBV 感染方面显示出巨大的潜力，为开发 EBV 预防性疫苗提供了可能的平台。

EB 病毒可在 B 细胞和上皮细胞中建立原发感染。这种双向性感染需要精细的分子机器，这表明阻断任何一条途径以抑制未感染人群中的 EBV 感染的重要性。EBV 的特征还包括在其膜表面嵌入多种糖蛋白，包括 gp350、gHgL、gp42 和 gB。这些糖蛋白决定了感染机制和宿主细胞的趋向性。gp350 和 gp42 介导的 B 细胞感染和 gHgL 介导的上皮细胞感染涉及复杂多样的病毒-宿主相互作用。然而，在两种细胞类型中，gB 在最终病毒进入中起着不可或缺的作用。

本研究利用计算机辅助设计了表面展示 gB 的纳米颗粒 gB-I53-50 NP，明确该疫苗在提高 gB 抗原的抗原性的同时，具有显著的结构稳定性。随后利用小鼠和非人灵长类动物免疫实验，发现该疫苗在保持良好的免疫安全性的前提下，相比于传统的亚单位蛋白疫苗能够更高效诱导针对 EB 病毒的中和抗体，并同时抑制 EB 病毒上皮细胞和 B 细胞感染，以及诱导更强的 T 细胞激活杀伤能力。研究者进一步利用人源

化小鼠模型，发现 gB 纳米颗粒疫苗能够显著保护人源化小鼠免于 EBV 感染及淋巴瘤发生。这些结果表明该纳米颗粒蛋白疫苗是具有显著临床转化潜力的下一代 EB 病毒候选疫苗，并为其他致病性疱疹病毒疫苗研发奠定重要基础。

资料来源：<https://doi.org/10.1016/j.chom.2023.09.011>



2.31 中国学者揭示人巨细胞病毒对外源性细胞凋亡与抗病毒天然免疫双重抑制的分子机制

2023 年 10 月 4 日，中国科学院武汉病毒研究所/病毒学国家重点实验室周溪团队在 *Science Advances* 期刊发表了题为“Human cytomegalovirus UL36 inhibits IRF3-dependent immune signaling to counterbalance its immunoenhancement as apoptotic inhibitor”的研究论文。该研究揭示了人巨细胞病毒（HCMV）通过其编码的 UL36 蛋白，对天然免疫与外源性细胞凋亡双重抑制的新机制，这对揭示 HCMV 与宿主免疫相互作用及致病机制具有重要意义。

病毒感染会激发宿主细胞抗病毒天然免疫反应，而病毒也会编码一些拮抗天然免疫的蛋白或因子，从而实现免疫逃逸。此外，病毒感染会诱导细胞发生内源性和外源性凋亡，

细胞凋亡也是一种重要的抗病毒机制。目前许多病毒发现编码具有内源性或外源性凋亡抑制功能的蛋白，大量研究也表明细胞凋亡会对天然免疫信号通路产生抑制作用。那么，病毒编码的凋亡抑制蛋白是否会导致抗病毒天然免疫反应的上调，从而在细胞内产生“不利于”病毒的微环境？病毒又该如何应对这一挑战，在拮抗凋亡与逃逸免疫二者间达到平衡？

围绕这一重要科学问题，该团队通过研究发现 HCMV 编码的 UL36 蛋白所具有的外源性细胞凋亡抑制功能，会增强天然免疫反应；更有趣的是，UL36 能通过与其宿主 IRF3 蛋白直接结合来拮抗天然免疫，该拮抗效果完全抵消了其抑制外源性凋亡所导致的免疫增强效应，最终使 HCMV 实现更加有效的复制。因此，HCMV 通过其 UL36 蛋白实现了在拮抗外源性细胞凋亡与逃逸免疫二者间的平衡。

资料来源：<https://www.science.org/doi/full/10.1126/sciadv.adi6586>



2.32 中国学者发表新型冠状病毒中和抗体 A8G6 鼻喷剂用于 COVID-19 暴露后预防的临床试验数据

2023 年 10 月 23 日，重庆医科大学感染性疾病分子生物

学教育部重点实验室黄爱龙教授和唐霓教授团队在 *Signal Transduction and Targeted Therapy* 期刊在线发表题为“Real-world effectiveness of an intranasal spray A8G6 antibody cocktail in the post-exposure prophylaxis of COVID-19”的研究论文。

该团队前期研究中首创“Vmask”（液体口罩）概念，并创建相应技术与产业平台；利用两株对 SARS-CoV-2 多种变异毒株具有超强中和能力的单克隆抗体 58G6 和 55A8 的鸡尾酒疗法（命名为：A8G6）研发全球首款鼻喷新冠感染预防制剂，并获得国内首个新冠病毒抗体药物相关的新药临床研究批文。本研究首次对 A8G6 鼻喷剂在真实世界中的实际使用效果做出系统评估，为 COVID-19 密接人群的暴露后预防有效性和安全性提供直接证据。

该论文报道了一项针对 A8G6 鸡尾酒中和抗体鼻喷剂的开放标签、非随机、双臂、空白对照临床试验。SARS-CoV-2 BA.5.2 变异株在重庆地区流行期间（2022 年 11 月 27 日至 2022 年 12 月 12 日），研究团队招募了 556 名年龄在 18-65 岁范围内，且与新冠病毒感染者在 72 小时内密切接触的健康受试者纳入研究分析。用药组接受连续 7 天每天三次 A8G6 鼻喷给药（1.4mg/剂次），空白对照组不做任何处理。

药物有效性结果分析显示，在试验执行期间对照组中 44.4%（151/340）的受试者发生了新冠病毒感染，用药组中 6.9%（12/173）的受试者发生感染。A8G6 中和抗体鼻喷剂在

密接者暴露 72h 内的有效保护力为 84.4%，用药组受试者发生新冠感染的时间间隔明显长于对照组（3.4 天 vs 2.6 天）。但是 COVID-19 患者转阳时的基线病毒载量以及患者病毒清除时间在 A8G6 鼻喷剂用药组与空白对照组之间无显著差异。

安全性分析结果显示，在 161 名使用 A8G6 药物且未发生新冠病毒感染的受试者中，仅 5 人（3.1%）报告严重程度均较低的不良事件，主要表现为鼻部肿胀、喉咙干涩和味觉消失。总体而言，A8G6 在真实世界的使用中表现出了良好的安全性。

本研究通过对 A8G6 中和抗体鼻喷剂有效性和安全性的评估，将“Vmask”概念用于临床实践。根据此概念建立的相应技术与产业平台将对呼吸道相关常见与新发突发感染性疾病的防控提供了全新的手段。同时产品具备的操作简便、快速起效、价格低廉等特点也为临床应用提供了现实可能性。

资料来源：<https://www.nature.com/articles/s41392-023-01656-5>



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