



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9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 国家卫生健康委发布将猴痘纳入乙类传染病管理公告.....	1
1.2 国家疾控局印发《狂犬病暴露预防处置工作规范（2023 年版）》.....	2
1.3 国家疾控局发布 8 月全国法定传染病疫情概况.....	2
1.4 中疾控发布《中国流感疫苗预防接种技术指南（2023-2024）》.....	3
1.5 中疾控发布 8 月《全国新型冠状病毒感染疫情情况》.....	4
1.6 中疾控发布 8 月猴痘疫情监测情况，首次报告 5 例女性猴痘病例.....	7
1.7 国家传染病医学中心（上海） 中国利福平耐药结核病密切接触者观察性研究阶段性总结会举行.....	9
1.8 第十五届全国感染性疾病及抗微生物化疗学术会议在沪举行.....	10
1.9 美国 CDC 称新冠疫情主流毒株仍为 EG.5 及姊妹毒株.....	11
1.10 NBC 新闻：美国新冠抬头，住院和死亡都在上升.....	12
1.11 美国政府为应对新冠新变种重启免费新冠检测.....	13
1.12 Nature 新闻：新冠病毒暴露时间越长，感染几率越大.....	14
1.13 Nature 新闻：又到秋天，新冠疫苗加强针打是不打？.....	15
1.14 FDA 启动更新 COVID-19 的 mRNA 疫苗.....	16
1.15 美国学者证实新冠感染后 8 天内每分钟呼出大量病毒.....	17
1.16 WHO 倡议签署新的 COVID-19 技术许可协议.....	18
1.17 FDA 提醒：该接种流感疫苗了.....	19
1.18 美国开始新型通用流感候选疫苗的 I 期临床试验.....	20
1.19 WHO：全球约三分之一的男性已感染 HPV.....	21
1.20 上呼吸道采样可用于结核病诊断.....	22
1.21 印度报告 2 例尼帕病毒死亡病例，病死率高达 75%.....	23
1.22 孟加拉国暴发该国有记录以来最严重登革热疫情.....	24
1.23 澳大利亚报告全球首例罗伯氏蛇蛔虫感染人类的病例.....	25
2 文献速递.....	27
2.1 高福院士团队发布新一代二价新冠疫苗免疫和突破感染对新冠	

EG.5/EG.5.1 血清中和数据	27
2.2 高福院士团队研究发现我国结束动态清零后，疫苗改善了新冠感染的症状	29
2.3 国家传染病医学中心（上海）团队发表关于疫苗接种策略的研究成果	32
2.4 日本研究人员提出一款改良版的吸入式新冠疗法	35
2.5 Nature 研究发现奥密克戎变异株的中和、效应器功能和免疫印迹	36
2.6 Nature 研究揭示新冠病毒对小分子抑制剂耐药的分子机制	37
2.7 英国学者发现长新冠会使微血栓增加，堵塞血管引发认知功能障碍	39
2.8 美国学者发现感染过其他冠状病毒的风湿病患者更容易出现新冠长期后遗症	40
2.9 Nature 公布新冠相关人类遗传结构图谱 II	44
2.10 中国学者发现广谱抗新冠病毒抗体并揭示其抗病毒机理	46
2.11 美国学者鉴定出长新冠的生物标记，鉴别准确率高达 94%	49
2.12 新冠病毒感染加速大脑衰老、认知衰退并影响男性性功能	51
2.13 中国学者研究揭示基因编辑 ACE2 可阻断多种人冠状病毒感染	54
2.14 Nature 研究揭示抗病毒药物或导致新冠病毒发生新突变	55
2.15 英国学者发现新冠住院患者核磁共振显示多器官损伤	57
2.16 高福院士团队揭示 H3N8 禽流感病毒在人类中的适应性突变	58
2.17 高福院士团队揭示埃博拉病毒聚合酶复制的分子机制	60
2.18 中国学者揭示宿主特征决定野生小型哺乳动物中病毒组成和跨种间传播	63
2.19 中国研究团队发表广谱流感 mRNA 疫苗概念验证结果	66
2.20 mRNA 进入新领域：宾大团队开发靶向细菌的 mRNA 疫苗	69
2.21 中国学者发现猴痘病毒融合蛋白 mRNA 疫苗可提供对痘病毒的有效免疫	71
2.22 双管齐下增强疫苗效果，华人学者引领 mRNA 技术新突破	72
2.23 北京大学研究团队揭示宿主 RNA 结合蛋白 TIAR 调控乙型肝炎病毒	

复制的新机制	76
2.24 上海公共卫生临床中心研究团队通过单细胞 RNA 测序揭示结核感染人肺细胞图谱	78
2.25 中国学者发现抗病毒先天应答中 IRF3 的磷酸化对于诱导 I 型干扰素的产生至关重要	81
2.26 美国学者发现感染猴痘病毒所诱导的自然免疫能够预防再次感染 ..	82
2.27 英国学者揭示人类体内共存的不同猴痘病毒系谱	84
2.28 丹麦学者揭示感染和自身免疫性疾病与随后痴呆症发病率的关系 ..	85
2.29 韩国学者开发的新型 HCC 风险预测评分可预测未来 5 年 HCC 风险	87
2.30 中国学者发现将 DTG 用于 HIV 感染一线治疗后 CD4 改善显著	89
2.31 加拿大学者发现 HIV-1 病毒克隆可能在不同的组织之间循环传播 ..	92
2.32 多国学者发现休眠 HIV 可在抗逆转录病毒治疗期间产生 RNA 和蛋白质	93
2.33 中国学者揭示寨卡病毒感染影响胎盘发育的分子机制	96
2.34 中国学者在猪流行性腹泻病毒毒力基因鉴定和新型弱毒疫苗研制方面取得进展	98

1 要闻速递

1.1 国家卫生健康委发布将猴痘纳入乙类传染病管理公告

猴痘是由猴痘病毒感染所致的一种人兽共患病，既往主要发生在中非和西非。2022年5月以来，全球100多个国家和地区发生猴痘疫情。多国疫情显示，猴痘已发生人际传播，病死率约为0.1%。2022年9月我国报告首例猴痘输入病例，2023年6月开始出现本土猴痘疫情，目前全国20多个省份先后报告猴痘病例，引发新增本土续发疫情和隐匿传播。

为进一步科学规范开展猴痘疫情防控工作，切实保障人民群众生命安全和身体健康，2023年9月15日国家卫生健康委医疗应急司发布将猴痘纳入乙类传染病管理的公告。自2023年9月20日起将猴痘纳入《中华人民共和国传染病防治法》规定的乙类传染病进行管理，采取乙类传染病的预防、控制措施。

资料来源：

<http://www.nhc.gov.cn/ylyjs/pqt/202309/3680634893d341e1b933726c206c20f6.shtml>



1.2 国家疾控局印发《狂犬病暴露预防处置工作规范（2023 年版）》

为加强和规范狂犬病暴露预防处置工作，降低狂犬病发病率，保护人民群众身体健康，根据《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》等有关规定，结合我国狂犬病疫苗和被动免疫制剂研制进展，国家疾控局会同国家卫生健康委于 2023 年 9 月 13 日印发并施行了《狂犬病暴露预防处置工作规范（2023 年版）》。

新版规范明确，根据接触方式和暴露程度将狂犬病暴露分为三级：接触或者喂饲动物，或者完好的皮肤被舔舐为 I 级暴露；裸露的皮肤被轻咬，或者无明显出血的轻微抓伤、擦伤为 II 级暴露；单处或者多处贯穿性皮肤咬伤或者抓伤，或者破损皮肤被舔舐，或者开放性伤口、黏膜被唾液或者组织污染，或者直接接触蝙蝠为 III 级暴露。

资料来源：<https://mp.weixin.qq.com/s/-SV7-74xI-J1CQntJ96QjA>



1.3 国家疾控局发布 8 月全国法定传染病疫情概况

2023 年 9 月 25 日，国家疾控局发布 8 月全国法定传染

病疫情概况，8月1日0时至8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735782例，死亡2400人。

甲类传染病报告发病12例，包括霍乱8例、鼠疫4例；报告死亡1人，为鼠疫病例死亡。

乙类传染病中，除新型冠状病毒感染外，共报告发病335001例，死亡2398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、淋病及布鲁氏菌病，占乙类传染病报告病例总数的93.6%。

同期，丙类传染病共报告发病400769例，死亡1人。报告发病数居前3位的病种依次为手足口病、其他感染性腹泻病和流行性感冒，占丙类传染病报告病例总数的94.7%。

资料来源：<https://mp.weixin.qq.com/s/Sv2ZBVz5n1Co0siLVSIWKw>



1.4 中疾控发布《中国流感疫苗预防接种技术指南（2023-2024）》

每年接种流感疫苗是预防流感、降低流感相关重症和死

亡负担的有效手段，可以减少流感相关疾病带来的健康危害及对医疗资源的挤兑。为更好地指导我国流感预防控制和疫苗使用工作，2023年9月5日，中疾控在2022年版指南基础上进行了更新和修订，发布《中国流感疫苗预防接种技术指南（2023-2024）》。

新版指南更新的内容主要包括：第一，增加了新的研究证据，尤其是我国的研究结果，包括流感疾病负担、疫苗效果、疫苗安全性监测、疫苗预防接种成本效果等；第二，更新了一年來国家卫生健康委、国家疾控局发布的流感防控有关政策和措施；第三，更新了2023-2024年度国内上市使用的流感疫苗种类；第四，更新了本年度三价和四价流感疫苗组份；第五，更新了2023-2024年度的流感疫苗接种建议。

资料来源：

https://www.chinacdc.cn/jkzt/crb/bl/lxxgm/jszl_2251/202309/t20230905_269344.html

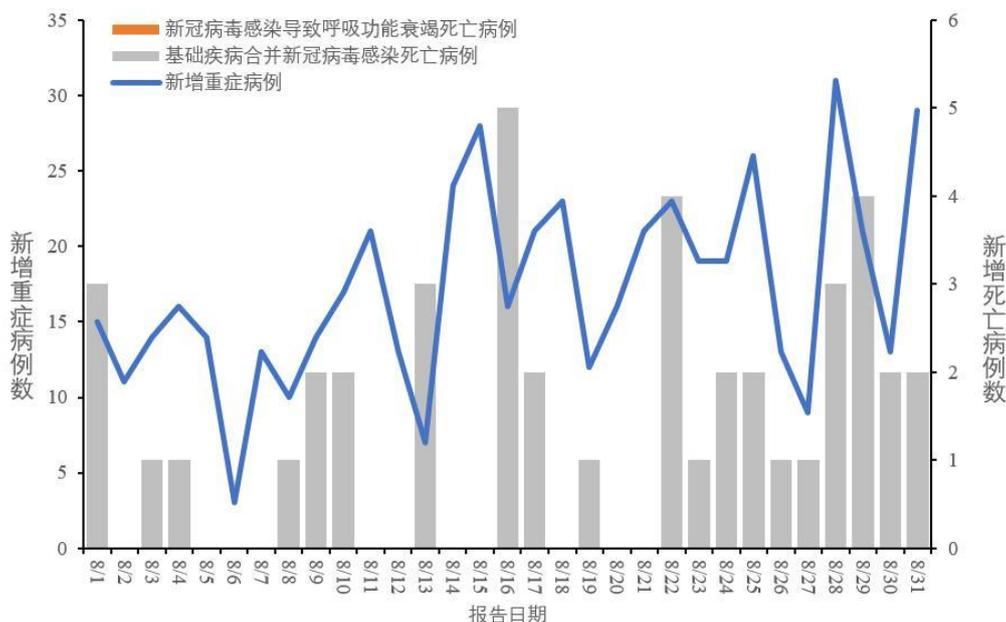


1.5 中疾控发布8月《全国新型冠状病毒感染疫情情况》

2023年9月7日，中疾控发布8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8月1日-8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532例、死亡病例43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43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8月1日-8月31日，全国31个省（自治区、直辖市）及新疆生产建设兵团日均发热门诊（诊室）诊疗量在12.5万左右波动。

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31周（7月31日-8月6日）的3.3%小幅波动上

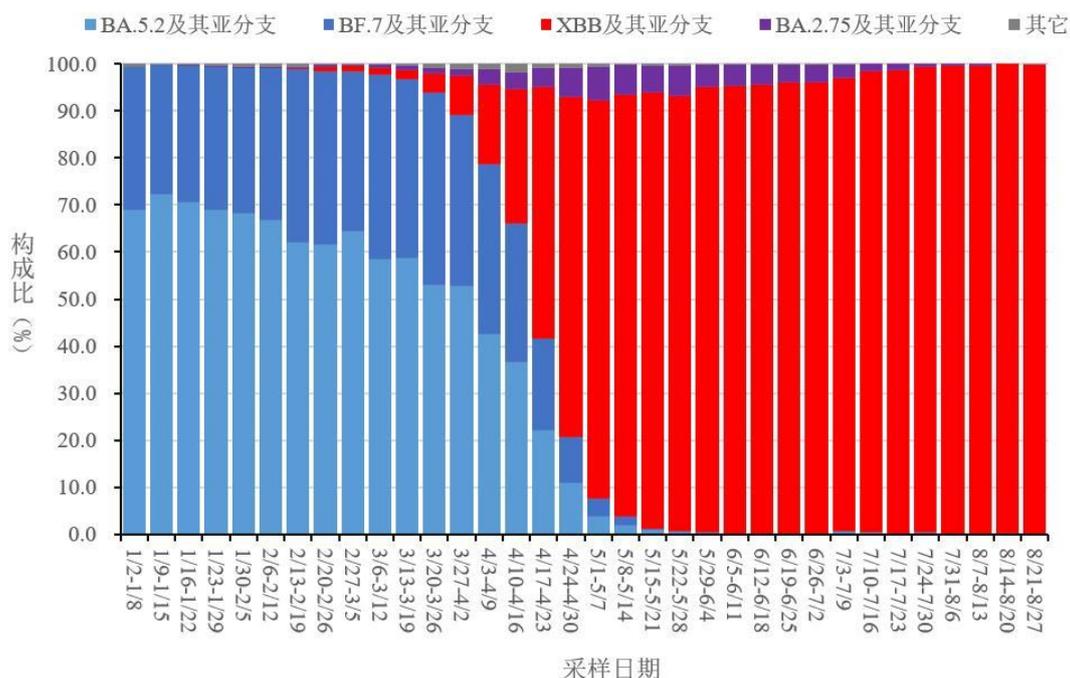
升至第 34 周（8 月 21 日-8 月 27 日）的 3.5%。

流感样病例新冠病毒阳性率从 2023 年第 31 周（7 月 31 日-8 月 6 日）的 14.4%缓慢上升至第 34 周（8 月 21 日-8 月 27 日）的 19.6%。

四、本土病例病毒变异监测情况

2023 年 8 月 1 日-8 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 9,608 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 106 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，8 月份 XBB 及其亚分支的占比小幅波动增加，2023 年第 31 周（7 月 31 日-8 月 6 日）为 99.6%，第 34 周（8 月 21 日-8 月 27 日）为 99.8%。



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_13141/202309/t20230906_269361.html



1.6 中疾控发布 8 月猴痘疫情监测情况，首次报告 5 例女性猴痘病例

2023 年 9 月 8 日，中国疾控中心发布 8 月份全国猴痘疫情监测情况：2023 年 8 月 1 日至 31 日，中国内地（不含港澳台）新增报告 501 例猴痘确诊病例，其中广东 95 例、浙江

77 例、北京 54 例、四川 54 例、上海 32 例、江苏 29 例、广西 21 例、天津 13 例、湖南 13 例、河南 13 例、重庆 12 例、安徽 12 例、云南 11 例、湖北 11 例、山东 10 例、陕西 7 例、河北 7 例、福建 7 例、黑龙江 6 例、吉林 5 例、山西 4 例、内蒙古 3 例、辽宁 2 例、贵州 2 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 98.9% 病例为男性，92.5% 病例明确为男男性行为人群。二是病例中有 5 例女性，发病前 21 天内均有异性性接触史，通过异性性接触感染可能性大，异性伴侣中 3 例为猴痘感染者、1 例近期有出疹史、1 例无猴痘相关症状。三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 1 人发生感染。四是 93.2% 病例为主动就诊发现，5.3% 为密切接触者追踪筛查发现，其他为主动报告和体检等发现。五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，无重症、死亡病例。

资料来源：

https://www.chinacdc.cn/jkzt/crb/qt/szkb_13037/gwjszl_13092/202309/t20230908_269405.html



1.7 国家传染病医学中心（上海）|中国利福平耐药结核病密切接触者观察性研究阶段性总结会举行

2023年8月31日，由国家传染病医学中心（上海）发起的“中国利福平耐药结核病密切接触者观察性研究阶段性总结会”在线上举行。

中国利福平耐药结核病密切接触者观察性研究（TCCT研究）为国家传染病医学中心（上海）牵头联合多家知名结核病诊疗中心进行的多中心耐多药/利福平耐药结核病患者密切接触者队列研究，旨在对密接者进行结核感染的筛查与活动性结核病的监测，以降低利福平耐药结核病的发病率。

此次阶段性总结会就TCCT研究开展一年多以来的阶段性成果进行了展示，讨论并总结了研究实施过程中存在的相关问题和相应解决措施，以进一步推动研究的进展。

资料来源：https://mp.weixin.qq.com/s/Zwh6KQvjDGMU_u1T1PvT9w



1.8 第十五届全国感染性疾病及抗微生物化疗学术会议在沪举行

2023年9月1日至2日，由上海市医学会、上海市医学会感染与化疗专科分会主办，复旦大学附属华山医院抗生素研究所承办的“第十五届全国感染性疾病及抗微生物化疗学术会议（IDAC）暨2023年上海市医学会感染与化疗分会学术年会”在上海圆满举行。

来自国内外感染、临床微生物学、临床药理学、医院感染控制等多学科领域的专家和同道相聚沪上，以病例讨论、论文报告、壁报交流等多样化形式，分享感染性疾病诊治和抗微生物耐药防治的前沿进展。



根据感染病的多学科特点，大会专题报告设立了耐药菌

感染诊治进展、抗菌药物研发、临床微生物、临床药学等板块；设立了呼吸道感染、重症感染、免疫缺陷者感染等专场，为不同专业的参会者提供丰富的展示和交流机会。此次大会共有近 800 名多学科同道线下参加会议，通过线上直播通道观看会议的人次超 3 万。

资料来源：<https://mp.weixin.qq.com/s/Obj877ve36aUoUaKCezhIg>



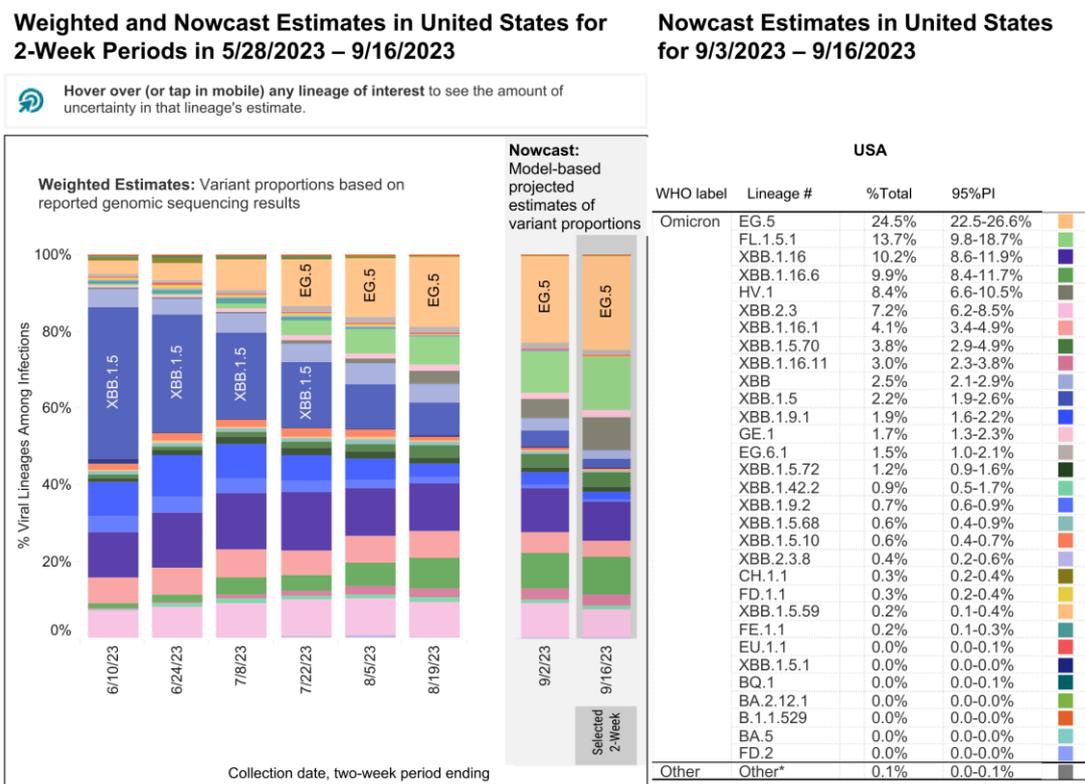
1.9 美国 CDC 称新冠疫情主流毒株仍为 EG.5 及姊妹毒株

在全球普遍放开的情况下，新冠的主流毒株也越来越趋向一致。美国尽管也已经取消了全面监测，但仍有持续的数据更新，故对其他国家仍有借鉴意义。

2023 年 9 月 16 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，数据结果显示：XBB.1.9.1 检出比例为 1.9%、XBB.1.9.2 为 0.7%；前者的子代 FL.1.5.1 检出比例为 13.7%，后者的子代 EG.5 检出比例达到了 24.5%、EG.5 的子代 HV.1 占 8.4%，XBB.1.9.2 还有一个子代 EG.6.1 占 1.5%；合计 50.7%。

总体来说，EG.5 和其姊妹株 FL.1.5.1 共同构成了新的主流毒株，但同时新冒出来一堆新的突变株；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>



1.10 NBC 新闻：美国新冠抬头，住院和死亡都在上升

2023 年 9 月 6 日，NBC 新闻报道，美国有关迹象继续表明：随着秋季的临近，新冠疫情趋势有所上升。

住院人数和死亡人数均有所上升。全美各地的实验室污水样本也检测出病毒。新冠肺炎住院患者人数在 6 月下旬创下历史新低后，目前持续上升。根据疾病预防控制中心的数

据，截至 8 月 26 日的一周，也就是可获得数据的最新日期，有超过 17400 人因感染新冠而住院，比前一周增加了近 16%。

预防新冠的建议保持不变，包括戴口罩、生病时呆在家里、接触新冠病毒或出现症状时接受新冠检测，以及及时接种疫苗。

资料来源：

<https://www.nbcnews.com/health/health-news/signs-point-rise-covid-rcna103439>



1.11 美国政府为应对新冠新变种重启免费新冠检测

中新网 2023 年 9 月 21 日电，综合外媒报道，美国政府 20 日宣布，将重启免费新冠检测项目，并将向新冠检测试剂盒制造商提供 6 亿美元资金支持。

据美联社报道，美国卫生与公众服务部 20 日称，从 25 日起，美国家庭能够再次通过政府网站申请免费的新冠检测试剂盒。美国卫生与公众服务部还宣布，将向美国 12 家新冠检测试剂盒制造商提供 6 亿美元的资金支持。相关负责人表示，根据以往经验，秋冬季节新冠病例将可能出现增长，目前家庭检测仍是减缓新冠传播的关键方法。拜登政府计划敦

促所有美国人今年秋季接种新冠疫苗加强针，以应对新一轮感染。

资料来源：<http://www.chinanews.com.cn/gj/2023/09-21/10081656.shtml>



1.12 Nature 新闻：新冠病毒暴露时间越长，感染几率越大

有证据显示，与新冠病毒感染者的大量接触比短期接触更可能促进病毒传播。

2023 年 8 月 30 日，一项标题为“COVID infection risk rises the longer you are exposed — even for vaccinated people”的研究发表在 Nature 的新闻版块。该研究显示，一个人的新冠病毒（SARS-CoV-2）暴露程度越高，就越容易感染，无论他们是否打过疫苗。研究人员一直猜测存在这种关联，该研究是对此的首次记录。

为了获得这类数据，研究者找到了康涅狄格州的 13 所监狱，这些监狱会定期对无症状的罪犯开展新冠病毒检测。文章在分析了逾 1 万名罪犯和数百例新冠病毒感染后发现，疫苗接种、既往感染，或疫苗加感染能保护没有新冠病毒暴露记录或是只有适度暴露的罪犯。但无论是疫苗还是感染史，或是两者结合都不能给近距离暴露的人提供足够保护。

资料来源：<https://www.nature.com/articles/d41586-023-02715-1>



1.13 Nature 新闻：又到秋天，新冠疫苗加强针打是不打？

许多开始入秋的国家正在向高风险人群开展加强针接种，但低风险人群并不清楚自己该作何选择。

2023 年 9 月 12 日，Nature 新闻版块发表了题为“COVID boosters are back: what scientists say about whether to get one”的文章。该文报告了一些国家针对“全民加强针”政策的态度及科学家们的观点。

如今，很多国家不再采取“全民加强针”的政策。英国卫生当局 8 月宣布，秋季加强针只向最脆弱的群体（65 岁及以上的老年人以及医务工作者）。法国不建议脆弱人群以外的群体接种加强针。德国没有今年秋季的加强针接种计划，但建议高风险人群每年打一次加强针。而美国则不同：9 月 13 日，向美国疾控中心提供建议的独立科学家以 13 比 1 的票数建议向全民提供新的疫苗。

科学家认为，即使不打最新的加强针，身体健康的年轻人以及打过疫苗的人应该仍然有防重症的保护力。但也有研究人员表示，尽管不属于高风险群体，多打一针依然能降低

再次感染的風險（雖然只能短暫保護），此外還有其他獲益。當前，科學家們對“全民加強針”政策的看法不一。

資料來源：<https://www.nature.com/articles/d41586-023-02840-x>



1.14 FDA 启动更新 COVID-19 的 mRNA 疫苗

2023 年 9 月 11 日，美國食品和藥物管理局（FDA）採取行動，批准並授權緊急使用更新的 COVID-19 疫苗，這些疫苗的配制更緊密地針對當前流行的變體，並提供更好的保護，防止 COVID-19 的嚴重後果，包括住院和死亡。與 FDA 專家顧問提供的全體證據和意見一致，這些疫苗已更新為包括與 Omicron 變體 XBB.1.5 對應的單價（單一）成分。

根據 FDA 的建議，5 歲及以上的个人，無論以前是否接種過疫苗，都應在最後一次接種任何 COVID-19 疫苗後至少 2 個月內接種單劑更新的 mRNA COVID-19 疫苗。先前接種過 COVID-19 疫苗的 6 個月至 4 歲的个体應接種一劑或兩劑更新的 mRNA COVID-19 疫苗（接種時間和劑量取決於先前接種的 COVID-19 疫苗）。6 個月至 4 歲未接種疫苗的个体應接種 3 劑更新後的授權 Pfizer-BioNTech COVID-19 疫苗或 2 劑更新後的授權 Moderna COVID-19 疫苗。

根据对全部证据的评估，受益风险概况有利于 6 个月及以上的个体接受更新的 COVID-19 mRNA 疫苗。尽管 COVID-19 造成的严重后果在年轻人中不太常见，但确实会发生，而且已经证明，最近接种 COVID-19 疫苗可以降低出现此类严重后果的风险。

资料来源：<http://1v9.xyz/1UI8ga>



1.15 美国学者证实新冠感染后 8 天内每分钟呼出大量病毒

2023 年 9 月 8 日，美国西北大学 Gregory Lane 研究团队在预印本 MedRxiv 在线发文，首次证实新冠病毒感染者在症状出现后 8 天内每分钟可能呼出超过 1000 份病毒量。这是首次直接监测和测量从新冠感染者出现症状之后，到阳康 20 天内每分钟呼出的病毒数量。到了第 8 天之后，这一病毒量急剧下降，平均每分钟仅呼出两个病毒副本。

该项研究还发现，无论感染者是否接种过疫苗、感染哪种新冠变异种（阿尔法或奥密克戎），其感染急性期间呼出的病毒量均相似。

根据此监测方法，西北大学研究人员已经开发并申请相关监测设备的技术专利，下一步将开发出简便居家使用的新

冠病毒感染者呼吸檢測器，希望能實時收集和評估呼出的新冠病毒。確保感染者及周圍人“什麼時候是安全接觸？什麼時候仍屬於高風險傳染時期？”

資料來源：<https://doi.org/10.1101/2023.09.06.23295138>



1.16 WHO 倡議簽署新的 COVID-19 技術許可協議

COVID-19 技術獲取池是在 2020 年 5 月由世衛組織和哥斯達黎加政府在 44 個會員國、聯合國開發計劃署、國際藥品採購機制、艾滋病規劃署以及藥品專利池等執行伙伴的支持下發起的。它根據團結行動呼喚的原則開展工作，目的是為 COVID-19 治療方法、診斷工具、疫苗和其他衛生產品的開發人員提供一個平台，以便自願共享其知識產權、知識和數據，以加速技術創新和擴大全球產能。據 WHO 2023 年 8 月 29 日報道，COVID-19 技術獲取池宣布通過藥品專利池獲得三項新的許可協議。

在 COVID-19 大流行最嚴重的时候，只有两个公共卫生研究机构（西班牙国家研究理事会和美国国立卫生研究院）决定与 COVID-19 技术获取池共享其关键 COVID-19 技术。

现在，增加三个新的许可为整体工作提供了重要的推动

力。这三个新的许可是全球非独占透明许可，对所有制造商开放，并且可从 COVID-19 技术获取池网站上获取。重要的是，第一个关于血清学检测的许可已促使西班牙国家研究理事会向非洲生物技术公司授予开发其诊断技术的再许可。COVID-19 技术获取池还建立了一个技术获取池数据库，并提供了一个可以搜索的技术库。

资料来源：<http://1v9.xyz/1NbVbt>



1.17 FDA 提醒：该接种流感疫苗了

2023 年 9 月 14 日，FDA 提醒人们现在是接种流感疫苗的好时机。流感病毒通常在秋季和冬季传播，活动在 12 月至 2 月达到高峰。在秋天接种疫苗可以降低患流感的几率。

FDA 建议 6 个月及以上年龄的人在 10 月底前接种流感疫苗。即使等到 10 月之后接种，疫苗仍然是有益的并提供保护。如果你在这个季节已经感染了流感而没有接种疫苗，接种流感疫苗仍然很重要，因为它有助于预防由四种不同类型的流感病毒引起的疾病。假设你只感染了一种流感病毒株，疫苗会提供保护，预防你没有感染过的病毒株。

资料来源：

<https://www.fda.gov/consumers/consumer-updates/its-good-time-get-your-flu-vaccine>



1.18 美国开始新型通用流感候选疫苗的 I 期临床试验

2023 年 9 月 15 日，美国国家卫生研究院（NIH）宣布，美国已经开始了一种新型研究性通用流感候选疫苗的 I 期临床试验。该试验由美国国家过敏和传染病研究所（NIAID）赞助，将评估名为 FluMos-v2 的研究疫苗的安全性及其引发免疫反应的能力。

这种实验性疫苗由美国过敏和传染病研究所（NIAID）疫苗研究中心（VRC）的科学家设计，通过纳米颗粒支架将流感疫苗的血凝素（HA）提供给机体，从而诱导产生针对多个流感病毒株的抗体。

预计将招募 24 位健康志愿者参与试验，他们将接受两次 FluMos-v2 肌肉注射，注射间隔 16 周。该研究希望开发出一种通用的流感疫苗，减少接种频率。

资料来源：

<https://www.nih.gov/news-events/news-releases/nih-clinical-trial->

universal-flu-vaccine-candidate-begins



1.19 WHO：全球约三分之一的男性已感染 HPV

2023 年 9 月 11 日，一项发表在 *Lancet Global Health* 的研究显示，全球 15 岁以上的男性中，约 1/3 感染了至少一种 HPV，1/5 感染了一种或多种高风险或致癌性 HPV。研究指出男性经常携带 HPV，并强调将男性纳入控制 HPV 感染和降低 HPV 相关疾病发病率的重要性。

HPV 高发于年轻人，在 25~29 岁之间达到最大值，此后略有下降。大多数感染是无症状的，但可能导致长期后遗症和死亡。每年有超过 340 万名女性死于宫颈癌。男性 HPV 感染往往表现为肛门生殖器疣，还与阴茎癌、肛门癌和口咽癌有关。

WHO 全球艾滋病毒、肝炎和性传播感染规划主任 Meg Doherty 表示：这项全球研究证实了 HPV 感染的普遍性。我们必须重视预防 HPV 感染、降低相关疾病的发病率。

资料来源：

[1]. <http://1v9.xyz/1j70I8>

[2]. [https://doi.org/10.1016/S2214-109X\(23\)00305-4](https://doi.org/10.1016/S2214-109X(23)00305-4)



1.20 上呼吸道采样可用于结核病诊断

2023年9月12日发表在 *The Lancet Microbe* 上的一项系统综述评估了上呼吸道样本诊断活动性肺结核 (TB) 与标准痰液或胃抽吸物检测相比的准确性。该研究对相关数据库进行广泛检索, 综合分析了来自不同研究的数据。

结果显示, 上呼吸道采样可以作为一种快速和微创的方式来诊断 TB, 特别是对于那些不能产生痰的人来说更为有效。尽管痰液通常被用于成人的诊断, 但也可以使用替代样本如尿液。对于儿童来说, 由于其往往无法产生痰液, 需要采用其他的替代样本采集方法, 例如诱导痰、鼻咽抽吸物、洗胃等。此外, 世界卫生组织 (WHO) 最近还推荐将粪便来作为 TB 诊断的样本, 但需要与多种检测方法兼容并且易于获取。

资料来源:

[https://www.thelancet.com/journals/lanmic/article/PIIS2666-5247\(23\)00190-8/fulltext](https://www.thelancet.com/journals/lanmic/article/PIIS2666-5247(23)00190-8/fulltext)



1.21 印度报告 2 例尼帕病毒死亡病例，病死率高达 75%

新华社新德里 2023 年 9 月 14 日电，印度卫生部长曼达维亚 13 日证实，该国南部喀拉拉邦报告两例尼帕病毒死亡病例。印度中央政府已向发现病例的地区派出一支医疗专家组开展防疫工作。

据当地媒体报道，喀拉拉邦科泽科德地区 11 日有两人因“非自然原因”死亡，其 4 名密切接触者正在当地医院接受治疗，其中包括一名死者的妻子和孩子。经位于马哈拉施特拉邦浦那市的实验室检测，死亡病例确诊感染尼帕病毒。

目前，喀拉拉邦已就尼帕病毒疫情发出警告，同时对 700 多人进行病毒检测，包括 150 多名收治感染者医院的医务人员。喀拉拉邦卫生部长维娜·乔治说，当地政府正在准备抗病毒药物并在该邦的科泽科德、卡努尔、瓦亚纳德等地区设置隔离防疫设施。

尼帕病毒病被世界卫生组织列为 2018 年需要关注的 10

种潜在高危传染病之一。尼帕病毒能攻击人和动物的肺部和大脑，可通过接触受感染的人、蝙蝠和猪的体液传播，症状包括发烧、头疼、嗜睡、昏迷、意识模糊，感染这种病的人和动物的死亡率分别高达 75%和 60%，目前并无专门针对尼帕病毒的疫苗和有效疗法。

此外，9月20日，Nature 新闻版块发表一篇报告，称对印度当地尼帕疫情暴发事件表示关注。

资料来源：

[1]. <https://baijiahao.baidu.com/s?id=1776997485315456173&wfr=spider&for=pc>

[2]. <https://doi.org/10.1038/d41586-023-02967-x>



1.22 孟加拉国暴发该国有记录以来最严重登革热疫情

新华社达卡 2023 年 9 月 17 日电，孟加拉国卫生服务总局 16 日发布数据显示，截至当日，该国今年以来已累计报告登革热病例 164,562 例，死亡病例 804 例，其中 9 月死亡病例 211 例。世界卫生组织称，这是该国有记录以来最严重的登革热疫情。

据孟加拉国媒体报道，世卫组织总干事谭德塞近日表示，

孟加拉国暴发该国有记录以来最严重的登革热疫情，仅 8 月就有超 300 例死亡病例，疫情给孟加拉国医疗系统造成巨大压力。

目前，孟加拉国所有 8 个专区下的 64 个县均报告了登革热病例。世卫组织在先前通报中说，孟加拉国今年间歇性降雨量大，高温和高湿导致全国蚊子滋生量增多。世卫组织呼吁通过使用驱蚊剂等方法遏制蚊媒传播疾病，穿长袖衣服，尽量减少人蚊接触。

资料来源：

<https://baijiahao.baidu.com/s?id=1777266602767330564&wfr=spider&for=pc>



1.23 澳大利亚报告全球首例罗伯氏蛇蛔虫感染人类的病例

当地时间 2023 年 8 月 31 日，澳大利亚国立大学 Sanjaya N. Senanayake 研究团队在美国疾病预防控制中心旗下期刊 *Emerging Infectious Disease* 发文报告了全球首个 *Ophidascaris robertsi*（罗伯氏蛇蛔虫）感染人类的病例，医生们从患者右额叶取出一条长达 8 厘米的寄生虫。

Ophidascaris robertsi 分布于澳大利亚，最终宿主是当地

的地毯蟒（*Morelia spilota*）。成年蛔虫寄生于蟒蛇的食道和胃，虫卵经粪便排出，各种小型哺乳动物为中间宿主，摄食虫卵后幼虫在体内发育，蟒蛇吃掉被感染的中间宿主后，该寄生虫的生命周期完成。而人类感染 *Ophidascaris robertsi* 此前尚未被报道过。

患者居住在地毯蟒栖息的湖泊附近，尽管没有直接接触蟒蛇，但她经常从湖泊周围收集当地的植物（*Tetragonia tetragonioides*，新西兰菠菜）用于烹饪，可能直接食用了被虫卵污染的植物或间接地通过被虫卵污染的手或厨具进入消化道。患者的临床进展过程提示幼虫向多器官迁移的动态过程，血液和组织中嗜酸性粒细胞增多提示了幼虫在内脏迁移的过程，免疫抑制治疗可能促使了其向中枢神经系统迁移。

资料来源：<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC10461669/>



2 文献速递

2.1 高福院士团队发布新一代二价新冠疫苗免疫和突破感染对新冠 EG.5/EG.5.1 血清中和数据

2023 年 9 月 4 日，中国科学院微生物研究所高福院士和徐坤研究团队在预印本 bioRxiv 在线发布了“Neutralization of SARS-CoV-2 EG.5/EG.5.1 by sera from ZF2001 RBD-dimer and its next-generation vaccines”研究论文。研究表明，新冠病毒 EG.5 和 EG.5.1 具有与 XBB.1.5 相似的免疫逃逸能力，2022 年底 BF.7/BA.5.2 流行株导致的突破感染可以诱导对 EG.5/EG.5.1 的交叉中和反应，含有 Omicron BA.5 抗原的 RBD 二聚体疫苗 ZF2202-A 加强针免疫血清对包括 EG.5/EG.5.1 在内的各 XBB 亚型具有更高的中和活性。

Omicron 变异株 EG.5 和 EG.5.1 在全球范围内出现了感染率上升的趋势，在中国已成为优势流行毒株，新冠感染者中的占比超过了 70%。2023 年 8 月 9 日，世界卫生组织将其宣布为关注变异株（VOI）。与前期流行毒株相比，EG.5 增加了 F456L 和 S486P 突变，EG.5.1 额外携带 Q52H 突变，EG.5/EG.5.1 的免疫逃逸能力值得关注。

前期研究团队一直追踪新冠蛋白亚单位疫苗对各变异株的效果，在本研究中采集了接种三剂新冠病毒灭活疫苗或

三剂蛋白亚单位疫苗（ZF2001）及新冠 BF.7/BA.5.2 流行期间突破感染的志愿者血液，使用新冠假病毒评估血清中和活性。结果表明 EG.5/EG.5.1 与 XBB.1.5 具有类似程度的免疫逃逸能力，三剂 ZF2001 疫苗接种后的突破感染刺激产生了对 XBB 亚型的交叉中和反应，其中对 EG.5 和 EG.5.1 的中和滴度几何平均值（GMT）分别为 84 和 60，血清阳性率分别为 100%和 84%。

团队同时研究了以 Delta-Omicron-BA.5 RBD 二聚体作为免疫原的二价新冠疫苗 ZF2202-A 在三剂灭活疫苗免疫后的加强针效果，与 BF.7/BA.5.2 突破感染相比，ZF2202-A 在人体内诱导了更高的针对 Omicron BA.5 和 XBB 各亚型的中和抗体反应，对 EG.5 和 EG.5.1 的中和 GMT 分别是 412 和 371，血清阳性率均为 100%。此外，研究团队通过小鼠模型研究了其它更新免疫原的新一代候选疫苗，二价的 Delta-XBB.1.5 和 XBB.1.5-BQ.1.1 RBD 二聚体疫苗刺激了对新冠病毒变异株的更加广谱的中和反应，对 EG.5 和 EG.5.1 的 GMT 在 10269 至 42890 之间。

新冠病毒持续变异和流行，老年人、免疫功能低下以及有糖尿病、高血压等慢性疾病患者等群体面临更大的感染和重症风险，开发更新免疫原的新一代新冠疫苗加强针十分关键，含有 Omicron BA.5 抗原的 ZF2202-A 当前处于临床实验

中，有望提供对流行毒株更强的免疫保护，其它更新免疫原的下一代新冠疫苗也在研究开发中。

资料来源：<https://doi.org/10.1101/2023.09.02.556038>



2.2 高福院士团队研究发现我国结束动态清零后，疫苗改善了新冠感染的症状

2023年9月11日，中国科学院微生物研究所高福院士研究团队在 *Emerging Microbes & Infections* 上在线发表了一篇题为“Assessment of vaccinations and breakthrough infections after adjustment of the dynamic zero-COVID-19 strategy in China: an online survey”的文章。

该研究主要在中国调整动态清零 COVID-19 战略后不久，进行了一项有关 SARS-CoV-2 感染的调查。其目标是研究不同疫苗接种状态与感染率、改善率、急性症状和感染后症状之间的关系。

本研究于 2023 年 1 月 22 日至 2 月 21 日期间在中国各省进行了在线问卷调查，共获取 11,897 名参与者的 SARS-CoV-2 感染情况。问卷调查包括以下问题：地点、性别、年龄、接种次数、SARS-CoV-2 感染状态、潜在医疗状况、吸烟

和饮酒习惯等。

大多数参与者已通过疫苗建立了免疫状态，吸烟与 SARS-CoV-2 感染之间存在轻微关联；饮酒与 SARS-CoV-2 感染之间存在一定关联；且患有慢性阻塞性肺病、呼吸系统疾病、糖尿病、高血压等并发症的参与者住院比例更高，康复时间更长。此外，该研究比较了不同合并症对 COVID-19 患者预后的影响。多种合并症与 COVID-19 的严重程度显著相关。患有这些合并症的 COVID-19 患者可能需要更长的恢复时间和医学监测。

参与者感染后 1-3 个月内的症状主要包括：疲劳(48.7%)、嗜睡(34.3%)、咳嗽(30.1%)、运动能力下降(23.1%)、咽部不适(19.4%)、睡眠障碍(14%)、头痛/眩晕(11.8%)、心律失常/心悸(10.4%)等。数据说明了由 SARS-CoV-2 感染引发的长期 COVID 的普遍存在，许多人需要 1-2 个月才能康复，只有少部分人需要更多时间才能完全康复。

接种一剂疫苗的参与者的 SARS-CoV-2 阳性率与未接种疫苗的参与者相当；然而，接种 2-3 剂疫苗的参与者的阳性率降低 ($p < 0.001$)，接种 4-5 剂疫苗的参与者的 SARS-CoV-2 阳性率最低。这表明，疫苗以不同程度加速了 COVID-19 症状的改善。

距离疫苗接种时间越长，感染率越高 ($p < 0.001$)。在

3 个月内接种疫苗的参与者的 SARS-CoV-2 阳性率最低。在接种疫苗超过 6 个月的参与者中，有更高比例的人需要超过 2 周才能减轻症状。在不同组中，根据最近的疫苗接种时间，重症病例的比例没有明显差异，这可能是由于数据集中重症病例数量有限所致。

不同疫苗组合和未接种疫苗的参与者之间在改善时间上存在显著差异 ($p < 0.001$)。接种 2 剂或更多剂疫苗的参与者中，有更高比例的人在 1 周内改善，而未接种疫苗的参与者中，改善较慢（症状持续 2 周以上或没有改善）的比例较高。接种 2 剂腺病毒载体疫苗的参与者中，有更高比例的人在 3 天内迅速改善。

症状在感染后 1-2 个月内趋于减轻。此外，症状与疫苗接种状态在 3 个月时没有明显的关系。与最近 3 个月内接种的参与者相比，最后一次接种时间在 7-12 个月前的参与者在感染后 1 个月头痛/眩晕、咳嗽、焦虑和睡眠障碍方面有显著较高的风险。综上所述，这些结果表明，最近一次疫苗接种剂次与感染时间之间的间隔可能会影响症状的持续时间。

资料来源：<https://doi.org/10.1080/22221751.2023.2258232>



2.3 国家传染病医学中心(上海)团队发表关于疫苗接种策略的研究成果

2023年9月5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教授研究团队和复旦大学生命科学学院王鹏飞教授研究团队在 *Emerging Microbes & Infections* 在线发表了题为“Neutralization against Omicron subvariants after BA.5/BF.7 breakthrough infection weakened as virus evolution and aging despite repeated prototype-based vaccination”的研究论文。

该研究比较了不同年龄层和不同的免疫状态(从第2/3针疫苗接种到突破感染后1月)的人群对SARS-CoV-2主要变异株的体液免疫活性,研究发现,BA.5/BF.7突破感染后的中和抗体强度随SARS-CoV-2的变异以及人体的衰老而衰减,重复接种针对原型株的疫苗不能加强对Omicron新型变异株的免疫反应活性。

在2021年初,我国开始鼓励公众接种针对SARS-CoV-2原型株的疫苗。在过去2年中,大部分居民在完善了两针灭活疫苗接种的基础上,还接受了同源(灭活)或异源(重组蛋白)的第三针加强针接种。

在2022年12月和2023年1月期间,中国大量居民在短时间内经历了BA.5/BF.7亚型的突破性感染,老年人是这

一场疫情中的重点关注人群，目前，大多数患者已经从疾病中恢复。目前急需相关研究评估现有疫苗接种策略对 BA.5/BF.7 突破性感染后的人体免疫效果，以及不同年龄层在突破感染后的免疫反应状态，为制定后续的新冠防治策略提供科学依据。

突破感染比单纯疫苗接种显示出更强的免疫原性。与加强接种相比，在突破性感染后，受试者对 BA.5、BF.7、BQ.1.1、CH.1.1 和 XBB.1.5 的抗体滴度增高倍数显著增加。这表明 BA.5/BF.7 变异株的突破感染，针对 Omicron 变异株可以刺激产生更高水平的体液免疫应答。

随着 SARS-CoV-2 病毒的不不断变异，BA.5/BF.7 突破感染后的人体对新变异株的中和能力在不断衰减。BA.5/BF.7 突破感染后，受试者对 WT、BA.2、BA.5 和 BF.7 的中和抗体滴度显示出类似的水平，而 BQ.1.1、CH.1.1 和 XBB.1.5 等新型变异株则表现出明显的免疫逃逸，提示既往疫苗接种和突破感染产生的中和抗体，针对不断变异的新毒株，其保护效果在不断衰减。

针对奥密克戎变异株的体液免疫强度会随年龄增长而减弱。在接种 2 剂及以上疫苗的人群中，除 CH.1.1 外，发现针对 WT、BA.5、BQ.1.1、XBB.1.5 的抗体滴度与年龄负相关。这一结果表明老龄人群在突破感染后仍具有较高感染风

险。

针对原始株的加强针接种不会进一步增强个体对新的 Omicron 变异株的免疫应答强度。与未接种疫苗的个体相比，对于 2 剂及以上疫苗接种的人群，对 WT 抗体滴度显著增加，同时也能提高早期奥密克戎变异株（BA.2、BA.5 和 BF.7）的中和滴度，但对于最新的变异株，如 BQ.1.1、CH.1.5、XBB.1.5，则没有显著变化。无论是同源还是异源更多剂次的加强接种，都不能进一步增强 BA.5/BF.7 突破感染后的中和抗体。

本研究凸显探索新的疫苗接种策略的必要性，因为基于原始毒株的加强接种方案的效果在不断出现的新变异株（如 CH.1.1 和 XBB.1.5）面前不断减弱。此外，尽管突破性感染可以增强对所有变异株的体液免疫反应，但老年人群仍然更容易受到再感染的影响。随着 SARS-CoV-2 变异株的不断出现和演化，了解不同疫苗接种方案效果与病毒演化之间的相互作用，将对优化不同人群的未来疫苗接种策略至关重要。

资料来源：<https://doi.org/10.1080/22221751.2023.2249121>



2.4 日本研究人员提出一款改良版的吸入式新冠疗法

由于原始新冠病毒株的后代可以灵活逃避疫苗和先前感染所产生的中和抗体。因此，科学家们正在寻找能以 SARS-CoV-2 病毒变体中保守（或不变）的部分作为靶点的新型疗法。

2023 年 8 月 30 日，日本 Urano 研究团队在 *Science Translational Medicine* 发表题为“An inhaled ACE2 decoy confers protection against SARS-CoV-2 infection in preclinical models”的研究论文。该研究提出了一款改良版的 ACE2 诱饵，它可以通过吸入给药，这是一种能更准确地反映病毒如何进入肺部的非侵入性疗法。

该团队开发出了一种 COVID-19 新冠感染的吸入式疗法，它可以中和 Omicron 奥密克戎变体，保护啮齿动物和大型动物免受其他重要变种的侵害。该疗法通过“欺骗”病毒并模仿 ACE2 来发挥作用。该诱饵可中和 Omicron 奥密克戎谱系的多个亚变体（包括 XBB 和 BQ.1 毒株），并以比静脉内注射治疗低 20 倍的剂量来减轻啮齿动物的严重感染。此外，还能改善感染 Delta 德尔塔变种的猕猴的肺炎，并且所有被测试的变种都没有表现出会对诱饵中和活性产生抗性的迹象。

资料来源：<https://www.science.org/doi/10.1126/scitranslmed.adi2623>



2.5 Nature 研究发现奥密克戎变异株的中和、效应器功能和免疫印迹

2023 年 8 月 30 日，Nature 期刊在线发表了一篇题为“Neutralization, effector function and immune imprinting of Omicron variants”的论文，研究发现目前流行的 SARS-CoV-2 Omicron 变异株的尖刺蛋白热点区域中的突变增加了其与宿主受体的结合亲和力，从而促进了更有效地与宿主细胞膜融合，同时会降低疫苗和抗体的治疗效果。

SARS-CoV-2 变异株在刺突蛋白受体结合结构域 1(RBD) 上发生了趋同突变，对病毒感染和传播以及疫苗和疗法的效果产生了影响。这项研究旨在探讨最近出现的 BQ.1.1 和 XBB.1.5 变异株与宿主细胞的结合能力，以及其对病毒融合和免疫逃避的影响。

研究表明，BQ.1.1、XBB.1 和 BN.1 变异株的 RBD 与宿主细胞的 ACE2 结合亲和力更高，相比早期的奥密克戎变异株具有更强的融合能力。这些变异株还会让疫苗和抗体的治疗效果降低。然而，sotrovimab 这种治疗性抗体与所有奥密克戎变异株都能紧密结合，并使宿主免受 BQ.1.1 和 XBB.1.5

的攻击。

研究还发现，人类血浆中由疫苗引发的抗体能够与当前的奥密克戎变异株发生交叉反应，并触发免疫效应，尽管其中和活性有所降低。这表明疫苗仍然具备预防疾病的潜力。此外，通过研究免疫印迹，研究人员发现 RBD 导向的人类记忆 B 细胞在奥密克戎尖峰暴露后仍保持优势，这对于持续的免疫保护至关重要。这些发现有助于指导未来疫苗的设计。

资料来源：<https://www.nature.com/articles/s41586-023-06487-6>



2.6 Nature 研究揭示新冠病毒对小分子抑制剂耐药的分子机制

2023 年 9 月 11 日，上海科技大学免疫化学研究所杨海涛教授研究团队与哥伦比亚大学何大一院士研究团队合作，在 Nature 期刊上发表了题为“Molecular mechanisms of SARS-CoV-2 resistance to nirmatrelvir”的研究论文，揭示新冠病毒如何利用两种截然不同的途径，对治疗药物产生耐药性的分子机制。

研究团队曾发现，在奈玛特韦的选择压力作用下，新冠病毒可以通过突变其主蛋白酶上的多个位点获得对奈玛特

韦的耐药性，但其背后的精确分子机制仍是未解之谜。利用病毒主蛋白酶的结构对突变位点进行分析发现，耐药突变 E166V、F140L 和 S144A 位于主蛋白酶底物识别口袋的 S1 位点，L50F 突变在 S2 位点附近，L167F 和 A193P 突变在 S4 位点，而 T21I 突变位于 S4' 位点。综合利用病毒学、生物化学以及结构生物学等多学科交叉手段对以上突变展开研究，首次发现了新冠病毒可以利用两种截然不同的进化途径对奈玛特韦产生耐药性。

第一条进化途径涉及主蛋白酶底物结合口袋的 S1 与 S4 位点，这些突变可以破坏奈玛特韦与这些位点的结合能力，削弱其对主蛋白酶活性的抑制能力。以其中最突出的 E166V 突变为例，这个单点突变可以严重破坏奈玛特韦与 S1 位点的结合，造成耐药水平增加超过 200 倍。但由于奈玛特韦和天然底物在蛋白酶上的结合位点高度重合，该位点突变也会严重影响病毒自身复制的速率，因此狡猾的新冠病毒同时又进化出第二条进化途径。

第二条进化途径涉及主蛋白酶底物结合口袋的 S2 与 S4' 位点，这些点突变会引起病毒主蛋白酶的活力增加。最终新冠病毒可同时采纳两种进化途径，形成 T21I/E166V 或者 L50F/E166V 双突变，在逃逸抗病毒药物攻击的同时又能够保持自身的复制和传播能力。除此之外，该研究还对另外一

种靶向主蛋白酶的抗新冠药物恩赛特韦展开了研究，发现新冠病毒也可通过上述耐药机制对恩赛特韦产生耐药，这说明该耐药机制很可能具有普适性。

为了寻求解决病毒耐药的办办法，研究团队进一步探索了各种小分子抑制剂与新冠病毒主蛋白酶的结合模式，发现以前报道过的一种天然产物抑制剂与蛋白酶的结合模式与上述临床药物的结合模式截然不同，而在后续测试中也发现上述病毒的突变体尚未对该天然产物产生耐药性。这表明为了解决当前抗新冠药物在临床使用中产生潜在耐药性问题，后续可能还需要开发针对同一靶点不同结合模式的新型抑制剂，或是针对不同靶点的抑制剂，这些发现也为今后开发新一代抗病毒药物奠定了理论基础。

资料来源：<https://www.nature.com/articles/s41586-023-06609-0>



2.7 英国学者发现长新冠会使微血栓增加，堵塞血管引发认知功能障碍

2023年8月31日，英国牛津大学 Maxime Taquet 和 Paul J. Harrison 研究团队在 *Nature Medicine* 杂志发表了题为“Acute blood biomarker profiles predict cognitive deficits 6 and

12 months after COVID-19 hospitalization”的一项新研究。研究人员调查了 1,837 名因新冠肺炎住院的人的血液检测结果, 平均年龄为 58 岁, 58% 是男性。参与者在住院后 6 个月和 12 个月接受了正式的认知测试。结果发现感染新冠病毒时蛋白质水平升高的人后来在记忆力、注意力和思维方面出现了持续和严重的问题。在受影响的长新冠患者中, 在高水平的蛋白质中发现纤维蛋白原和 D-二聚体的蛋白质片段。

研究人员也发现了 D-二聚体水平升高、疲劳和呼吸急促之间的联系, 并认为了解脑雾和其他影响长新冠患者的认知问题的原因, 是找到治疗或预防措施的重要一步。但是, 没有发现纤维蛋白原升高与非认知性长新冠症状之间有任何关系, 包括疲劳、呼吸急促、锻炼问题、疼痛、抑郁或焦虑等。

资料来源: <https://doi.org/10.1038/s41591-023-02525-y>



2.8 美国学者发现感染过其他冠状病毒的风湿病患者更容易出现新冠长期后遗症

自 2019 年底 SARS-CoV-2 出现以来, 已造成全球数亿人感染、数百万人死亡, 虽然大多数感染会在数天或数周内

缓解，但仍有约 10-50%的个体在“阳康”后出现长期症状，这类在初次感染后至少持续 4 周的各种症状被统称为 COVID-19 急性后遗症 (PASC)。有研究提出 PASC 发病的几个危险因素有女性、原有的系统性自身免疫性风湿病 (SARDs)、2 型糖尿病、哮喘和严重的 COVID-19，通过比较是否患有 PASC 的康复个体的临床数据，发现 PASC 患者的总 IgM 抗体滴度、对巨细胞病毒 (CMV) 特异性的 CD8⁺T 细胞均有所增加，但它们如何导致 PASC 的发生还不十分清楚，确定能够定义 PASC 的生物标志物可能会为确认 COVID-19 长期并发症的分子机制和治疗方案提供重要见解。

2023 年 9 月 6 日，美国 Ragon 研究所 Galit Alter、布里格姆妇女医院 Jeffrey A. Sparks 以及马萨诸塞州综合医院 Zachary S. Wallace 研究团队在 *Science Translational Medicine* 杂志上合作发表了一篇题为“Humoral immunity to an endemic coronavirus is associated with post-acute sequelae of COVID-19 in individuals with rheumatic diseases”的文章，他们将系统血清学方法应用于已患或未患 PASC 的 SARD 患者队列，观察到 PASC 患者体内独特的体液免疫特征，这些个体表现出 SARS-CoV-2 特异性抗体滴度和 FcγR 结合能力下降，而对地方性冠状病毒 OC43 的抗体反应增强，在另一个独立的验证队列中证实了靶向 OC43 刺突蛋白 S2 结构域的特异性抗体

反应的存在，这些结果表明之前获得的冠状病毒印记可能是 SARDs 患者发生 PASC 的潜在标志。

考虑到个体原有的自身免疫病是 PASC 发生的危险因素，研究者首先分析了 COVID-19 已康复的、患有或未患 PASC 的 SARDs 患者的体液免疫反应，发现 PASC 患者的 SARS-CoV-2 刺突蛋白特异性抗体滴度和 FcγR 结合活性明显低于未患个体，而在核衣壳特异性反应上未观察到两组间的差异。随后，研究者确认了两组患者对其他常见疫苗抗原（如破伤风、麻疹等）或病原体（疱疹病毒如 CMV、其他冠状病毒如 OC43 和 SARS-CoV-1 等）的反应是否存在差异，发现 OC43 刺突蛋白特异性结合抗体（FcγR2a、FcγR2b、FcγR3a 和 FcγR3b）在 PASC 患者中明显升高，相反，SARS-CoV-2 的 FcγR3a、FcγR2b、FcγR3b 和 FcγR2a 均有所降低，但当比较 OC43 刺突蛋白和单纯疱疹病毒 HSV-1 gD 抗原时，这种模式并不存在。与更高的 FcγR 结合相关，PASC 患者体内有更多的 OC43 特异性抗体，能够刺激抗体依赖性中性粒细胞吞噬（ADNP），而中性粒细胞活性较高通常与炎症和疾病严重性增强有关，对抗体的耗竭实验表明 IgG 而非 IgM 是 PASC 中 OC43 特异性抗体效应功能增强的主要驱动因素，耗竭 IgG 会导致 OC43 ADNP 显著下降。

为了确保在发现队列中观察到的现象并非偶然，研究人

员还对另一组较晚收集的 SARD 患者队列中的 OC43 和 SARS-CoV-2 体液免疫反应进行了分析。SARS-CoV-2 刺突蛋白特异性 FcγR 结合抗体以及 IgG1、IgG2 和 IgG3 滴度在两组之间没有差异，相反，在 PASC 患者中，OC43 刺突蛋白特异性和 S2 特异性 FcγR 结合抗体显著增加，但 OC43 刺突蛋白低保守的 S1 区的 FcγR 结合却没有增加，表明 S2 结构域特异性交叉反应性抗体可能驱动了强烈的 OC43 FcγR 结合抗体反应，提示免疫系统对这种之前感染过的地方性冠状病毒的“记忆”可能导致了感染类似的 SARS-CoV-2 后的控制和清除能力减弱。

研究人员推测 PASC 患者对 SARS-CoV-2 和 OC43 的反应可能是由于“抗原原罪 (original antigenic sin)”现象，也就是说在遭遇类似的病原体时，免疫系统倾向于利用初次产生的免疫记忆，虽然也能识别新的病原体，但优先识别之前遇到过的病原体，这就阻碍了产生新的特异性免疫反应的能力，因此，这些 PASC 患者之前感染过 OC43 又感染 SARS-CoV-2 的情况下，就导致免疫系统所产生的抗体中和其不同变种的能力更加有限。与此处的发现类似，也有工作表明再严重的 SARS-CoV-2 感染患者中出现了更强的针对季节性冠状病毒的抗体反应。那么最初为了增强 SARS-CoV2 免疫力的疫苗接种在部分患者中未能有效诱导出特异性抗体似乎得到

了合理解释。

总之,这项研究中发现的 OC43 刺突蛋白特异性 FcγR 结合等标记物可以识别出罹患 PASC 的高危人群,并有助于募集相关人群参与未来的 PASC 临床预防和治疗试验,为开发 PASC 疗法提供了机会。

资料来源: <http://doi.org/10.1126/scitranslmed.adf6598>



2.9 Nature 公布新冠相关人类遗传结构图谱 II

2023 年 9 月 6 日,赫尔辛基大学的 Andrea Ganna 研究团队在 Nature 期刊上发表了一项题为“A second update on mapping the human genetic architecture of COVID-19”的研究。该研究揭示了有关 COVID-19 易感性和严重程度的新遗传学见解,第二次更新确定了 51 个与 COVID-19 严重程度和 SARS-CoV-2 易感性相关的重要全基因组基因座。

该研究涉及 COVID-19 的严重程度和对 SARS-CoV-2 的感染易感性。研究人员对多达 219,692 个病例和超过 300 万个对照进行了荟萃分析,确定了 51 个不同的全基因组重要位点,在之前已有的数据发布中添加了 28 个位点。已识别位点上候选基因数量的增加有助于绘制与易感性和严重程度

相关的三个主要生物途径：病毒进入、粘液中的气道防御和 I 型干扰素。

研究人员利用之前开发的两类贝叶斯模型将基因座分类为更有可能参与感染的易感性或严重程度，确定了 36 个基因座显著更可能（高于 99%）影响疾病严重程度（住院），9 个基因座明显更可能影响严重急性新冠病毒 2 型感染的易感性，而其余 6 个基因座则无法分类。

研究人员进一步使用遗传相关性和孟德尔随机化分析来确定风险因素对 COVID-19 表型的潜在因果影响。总共获得 14 个新的遗传相关性和 10 个新的稳健暴露 COVID-19 特征对显示了因果关联的证据。特别是，开始吸烟和每天吸烟的数量与严重程度和易感性表型呈正相关；孟德尔随机化表明吸烟与 COVID-19 风险增加存在因果关系，进一步强调了健康肺组织在 COVID-19 严重程度中的作用。此外，较高肾小球滤过率（表明肾功能较好）与较低的 COVID-19 危重病风险相关，而慢性肾病与 COVID-19 危重病风险增加相关，这表明更好的肾功能有利于降低 COVID-19 严重程度的风险。

总之，进一步研究这些易感性和严重程度基因座如何映射到不同的途径，将了解 COVID-19 的人类遗传结构提供机制见解。

资料来源：<https://www.nature.com/articles/s41586-023-06355-3>



2.10 中国学者发现广谱抗新冠病毒抗体并揭示其抗病毒机理

2023年9月14日，武汉大学病毒学国家重点实验室陈宇研究团队在 *Signal Transduction and Targeted Therapy* 发表了题为“Broadly neutralizing antibodies derived from the earliest COVID-19 convalescents protect mice from SARS-CoV-2 variants challenge”的研究论文。该文报道从早期康复者体内分离了一组新冠病毒（SARS-CoV-2）中和抗体，这些抗体可以交叉中和新冠病毒的不同变异株，展现出良好的体外中和活性和体内保护效应。这批广谱单克隆抗体的存在表明，SARS-CoV-2 原始毒株感染人体后诱导的抗体具有多样性和广谱性，即使 SARS-CoV-2 突变株存在着广泛的免疫逃逸，人们依然可以从以前的感染或疫苗中受益。

为了从单克隆抗体水平揭示早期新冠康复者体内抗体免疫反应特点，研究人员深入分析了蓝柯等团队于2021年在 *The Innovation* 发表的相关论文中的血清中和数据，确定了几名来自武汉的早期新冠康复者，这些康复者感染 SARS-CoV-2 原始毒株后，其血清具有较好的广谱中和活性。研究

人员利用流式细胞分选结合单细胞 PCR 技术,成功从两名来自武汉的早期新冠康复者的外周血细胞中克隆得到了 6 株具有较好中和活性的单克隆抗体(3C4, 4G4, 7B3, 12G4, 13B2 和 14B1),其中 4G4, 7B3 和 14B1 三株抗体对 SARS-CoV-2 野生型假病毒的中和活性达到皮摩尔级别,且能够完全保护 K18-hACE2 (KI) 转基因小鼠抵抗 SARS-CoV-2 原始毒株的感染。

研究人员进一步利用假病毒和活病毒中和实验检测了这些单克隆抗体对多种 SARS-CoV-2 突变株的中和活性,发现单克隆抗体 3C4, 7B3 和 14B1 具有较好的广谱性。其中 7B3 能有效中和 Alpha、Delta 和 Omicron BA.1/BA.2 变异株。同时,14B1 可有效中和 Alpha、Beta、Gamma、Delta、Eta 和 Omicron BA.2.75 等变异株。值得注意的是 3C4 在对 Alpha、Beta、Gamma、Delta 和 Eta 等毒株中和活性并不突出的情况下,对近期流行的 Omicron XBB.1.15 依然有较好的中和活性。这些抗体针对不同 SARS-CoV-2 突变株显现出来的中和活性的多样性表明,即使 SARS-CoV-2 突变株存在着广泛的免疫逃逸,人们依然可以从既往的感染或疫苗接种中受益。

利用 7B3 和 14B1,研究人员进一步探索了单克隆抗体在转基因小鼠体内治疗冠状病毒感染的效果。K18-hACE2 (KI) 转基因小鼠在感染 Delta 株病毒 24 小时后,接受 7B3

或 14B1 单次注射治疗，可 100%存活，且肺部病毒载量、组织病变显著下降，而对照组小鼠全部死亡。类似地，在 K18-hACE2 (KI) 转基因小鼠感染 Omicron BA.1 或 BA.2 株病毒 24 小时后，接受 7B3 单次注射治疗的小鼠也 100%存活，且肺部病毒载量、组织病变显著下降，而对照组小鼠全部死亡。这些结果表明 7B3 和 14B1 在小鼠体内具有良好的治疗效果。

研究人员利用冷冻电镜技术，对 7B3 和 14B1 中和 SARS-CoV-2 及其突变株的分子机制进行了深入研究。结果表明，7B3 和 14B1 主要结合在病毒 Spike 蛋白上的受体结合域 RBD，通过竞争性阻断新冠病毒受体 ACE2 与 RBD 的相互作用，从而有效地抑制了不同新冠病毒变异株的感染。这两个抗体虽然都能够抑制病毒与受体的识别，且二者在 RBD 的结合氨基酸具有一定的重叠性，但是二者在 RBD 上的识别印记并不完全相同，这也一定程度上解释了这两个抗体虽然都能抑制 ACE2 结合 RBD，但是二者的中和广谱性并不完全相同。

该研究工作表明，虽然新出现的 SARS-CoV-2 突变株在血清水平上观察到明显的免疫逃避，但是感染 SARS-CoV-2 原始毒株的受试者体内依然存在着具有广谱中和活性的单克隆抗体，人们依然可以从既往的感染或疫苗接种中受益。同时，7B3 和 14B1 两种高效单克隆抗体从不同的角度识别

RBM，并有效保护小鼠免受致死剂量的 SARS-CoV-2 WT、Delta 甚至 Omicron 等病毒的攻击。对 SARS-CoV-2 原始毒株中和能力并不突出的 3C4，能够以更强的中和效力抑制新出现的 Omicron XBB.1.5 等变体，也体现了 SARS-CoV-2 感染诱导的抗体的多样性。这些抗体补充了现有抵抗 SARS-CoV-2 感染的单克隆抗体库，并为揭示 SARS-CoV-2 感染的体液免疫和保护机制提供了重要参考。

资料来源：<https://www.nature.com/articles/s41392-023-01615-0>



2.11 美国学者鉴定出长新冠的生物标记，鉴别准确率高达 94%

2023 年 9 月 25 日，由美国耶鲁大学医学院 Akiko Iwasaki 团队联合西奈山伊坎医学院 David Putrino 团队在 Nature 杂志上发表了题为“Distinguishing features of Long COVID identified through immune profiling”的研究，分析了长新冠患者、感染但无后遗症的感染者（康复者对照）和未感染新冠者（健康对照）之间的生物标志物差异；发现长新冠患者出现异常的 T 细胞活性，多种潜伏病毒（包括 Epstein-Barr 病毒和其他疱疹病毒）的重新激活，以及皮质醇水平的显著降低；通过机器学习分析并做出的模型中，能以 94% 的准确度

区分长新冠患者和其他人群。

研究者共调研了来自三个医疗中心的 273 位受试者。长新冠的定义是在确诊感染 COVID-19 后至少四个月或更长时间仍有长期 COVID-19 症状的患者。每位患者均被要求完成一套关于他们的症状、病史和健康相关生活质量的详细问卷。研究人员从所有患者那里采集了血液样本，确定了不同组之间的生物标志物差异和相似性。

临床症状对于长新冠的诊断起到了关键作用，研究人员设计的一个诊断量表能够达到 94% 的准确率。研究发现，长新冠患者的血液中显示出异常的 T 细胞活性，多种潜伏病毒（包括 Epstein-Barr 病毒和其他疱疹病毒）的重新激活，以及皮质醇水平的显著降低。研究还发现，长新冠患者的血液中显示出异常的 T 细胞活性，多种潜伏病毒（包括 Epstein-Barr 病毒和其他疱疹病毒）的重新激活，以及皮质醇水平的显著降低。这项研究亦为临床诊断长新冠提供了客观指标。下一步的研究将聚焦在这些生物标记与长新冠临床症状的关系，以及如何利用这些生物标记找到更高效的治疗药物。

资料来源：<https://www.nature.com/articles/s41586-023-06651-y>



2.12 新冠病毒感染加速大脑衰老、认知衰退并影响男性性功能

2023年9月12日，法国里尔大学 S.Rasika,a 和 Vincent Prevot 研究团队在 eBioMedicine 发表了一篇题为“Long-COVID cognitive impairments and reproductive hormone deficits in men may stem from GnRH neuronal death”的研究论文，该项研究证明了促性腺激素释放激素（GnRH）丧失与病理性老化期间认知功能缺陷之间的因果关系。

研究团队首先测量了在 COVID-19 患者中 HPG 轴（下丘脑-垂体-性腺轴）的功能，HPG 轴在正常情况下工作时，性腺激素的反馈会影响 GnRH 和促性腺激素的释放，结果显示许多患者显示出 HPG 轴的功能受损，这可能与 COVID-19 感染有关。

由于 GnRH 是一种控制生殖过程的激素，而它的产生和释放受到大脑中特定细胞的调控。在一些 COVID-19 患者中，病毒可能会侵入大脑，并导致这些细胞受损，从而影响了性激素的产生和释放，导致性功能出现问题。这些细胞通常位于大脑中的特定区域，它们通过血管系统将 GnRH 激素输送到垂体腺，以控制生殖系统的工作。然而，这些细胞不是在大脑中形成的，而是在嗅觉系统中产生，然后在胚胎发育期间迁移到大脑中。因此，在某些 COVID-19 患者中，病毒可

能通过嗅觉途径或血液途径进入这些细胞，导致它们受损。

新冠病毒进入细胞需要两个关键因素：ACE2 和 TMPRSS2。ACE2 是一种能够与病毒 S 蛋白结合的蛋白质，而 TMPRSS2 则帮助 S 蛋白与 ACE2 结合。当这两个因素合作时，病毒就能够进入细胞并开始复制。为了验证 SARS-CoV-2 进入人体细胞的方式，研究人员分析了感染 COVID-19 的患者大脑组织。

研究人员使用免疫荧光标记技术观察了病毒蛋白质、ACE2 和 TMPRSS2 等细胞因子的存在，结果显示这些因子在感染患者的大脑细胞中大量存在，表明病毒成功进入并复制。作者还进一步分析了感染 COVID-19 患者的嗅觉系统，尤其是与嗅觉有关的细胞。结果显示病毒蛋白质、ACE2 和 TMPRSS2 存在于嗅觉神经层 (ONL) 中，这是嗅觉感受神经元的入口处。此外，病毒的 dsRNA 也存在于患者的嗅觉系统细胞中，而在对照组中不存在。这些结果暗示了病毒可能通过嗅觉系统进入细胞。

通过分析感染患者的大脑组织特别是 GnRH 神经元，研究团队发现，在所有研究的患者大脑中，大约三分之一的 GnRH 神经元显示出异常的形态，表明它们可能处于不健康或死亡状态。一些 GnRH 神经元还表现出 cleaved caspase-3，这是大脑中其他受感染细胞的凋亡标记物，这些现象在所有

感染的患者大脑中都存在。此外，实验还使用 RT-PCR 分析了四个 COVID-19 患者大脑中的 GnRH 转录物，结果显示与五个对照组大脑相比，GnRH 转录物几乎完全消失，总之，这些实验结果暗示 SARS-CoV-2 感染可能会对 GnRH 神经元产生负面作用，这可能对生殖和激素系统产生重要影响。

这项研究探讨了 SARS-CoV-2 感染对 GnRH 神经元的潜在影响，这些神经元在调控生殖和大脑功能中起着重要的作用。一些新冠患者在感染后仍然经历持续的低睾酮激素水平，这可能与 GnRH 神经元的功能受损有关。这为解释“长期新冠”患者出现的一系列症状，包括认知问题、疲劳和嗅觉问题，提供了新的线索。

研究同时也揭示了 GnRH 神经元与认知和代谢功能之间的潜在关联。这对于理解认知衰退和代谢疾病（如糖尿病）的机制以及它们如何与生殖功能相互作用具有重要意义。基于这项研究，进一步研究 GnRH 神经元与认知和代谢功能之间的关联，以揭示它们之间的详细机制，并开发潜在的治疗方法，可能有助于应对认知衰退和代谢疾病。

资料来源：<https://doi.org/10.1016/j.ebiom.2023.104784>



2.13 中国学者研究揭示基因编辑 ACE2 可阻断多种人冠状病毒感染

2023 年 9 月 10 日，上海科技大学免疫化学研究所杨贝课题组、生命科学与技术学院陈佳课题组与复旦大学杨力课题组、陆路课题组合作在 *Medicine communications* 期刊上发表题为“Prime editor-mediated functional reshaping of ACE2 prevents the entry of multiple human coronaviruses, including SARS-CoV-2 variants”的研究论文，报道了通过对冠状病毒的受体 ACE2 基因进行导向编辑（Primer Editing）介导的功能性重塑，可在不影响 ACE2 正常生理功能的情况下，实现广谱抑制包括新冠病毒在内的多种人冠状病毒的效果。该研究初步探索导向编辑技术在传染性疾病预防方向的应用潜力，也展现对宿主受体开展精准性功能改造策略的广谱性优势。

病毒感染依赖于病毒蛋白和宿主因子之间的一系列相互作用。因此，抗病毒策略既可以靶向病毒蛋白，也可以针对宿主因子。而与不断进化的病毒蛋白相比，靶向宿主因子的抗病毒策略具有更强的病毒进化抵御力，甚至可以达到广谱抑制不同病毒的效果。例如，人体内的血管紧张素转化酶 2（ACE2）是 SARS-CoV-2、SARS-CoV 以及 HCoV-NL63 等多种冠状病毒的共同受体，靶向宿主因子 ACE2 的抗病毒策略将有望同时阻断上述不同病毒对于宿主细胞的入侵。然而，

绝大多数宿主因子都具有重要的生理功能。

根据不影响 ACE2 受体在维持血管收缩/舒张平衡以及控制血压方面的生理功能、只阻断其与多种冠状病毒蛋白互作的原则，联合研究团队首先在结构信息的指导下选择了潜在的氨基酸编辑位点，并对所选位点开展了编辑效率的筛选。联合研究团队进一步在生化、细胞及假病毒、活病毒等不同水平对具有较高编辑效率的位点及其组合开展了编辑效果的验证。结果表明，对 ACE2 蛋白 Q24/D30/K31 和/或 K353 残基的特定编辑可以完全阻断 ACE2 与 SARS-CoV-2 及其所有主流变种、SARS-CoV 以及 HCoV-NL63 的结合，进而抑制它们入侵宿主细胞，而不影响 ACE2 的正常生理功能。该研究为基于导向编辑技术的宿主因子功能重塑策略提供了基础性探索和初步的概念验证，为病毒感染性疾病的广谱防治提供了新方法和新思路。

资料来源：<https://doi.org/10.1002/mco2.356>



2.14 Nature 研究揭示抗病毒药物或导致新冠病毒发生新突变

2023 年 9 月 25 日，剑桥大学 Christopher Ruis 和弗朗西

斯·克里克研究所 Theo Sanderson 研究团队在 Nature 期刊发表了题为“A molnupiravir-associated mutational signature in global SARS-CoV-2 genomes”的研究论文。

这项研究显示，Molnupiravir 可能诱导了新冠病毒的一种特异性突变谱。观察结果显示新冠病毒出现了一种与使用 Molnupiravir 相呼应的突变特征。但目前尚不清楚这些突变是否会影响对 Molnupiravir 的耐受，同时提示 Molnupiravir 的广泛使用可能正在推动新的新冠突变株的出现。

Molnupiravir 是对抗新冠病毒的常用药物之一，而它属于一类可以使病毒发生巨大变异从而削弱病毒的药物。这项研究发现，在一些病人身上，这个过程并没有杀死所有的新冠病毒，而产生的一些突变病毒还可以传播。当前研究表明，抗病毒药物 Molnupiravir 在新冠病毒测序数据库中产生了可识别的特征突变谱，该结果应作为评价该药物效果和安全性时的考虑因素。但研究人员也指出，目前还很难预测 Molnupiravir 是否会改变变异株产生或传播的轨迹。

资料来源：<https://www.nature.com/articles/s41586-023-06649-6>



2.15 英国学者发现新冠住院患者核磁共振显示多器官损伤

2023年9月22日,英国 C-MORE 和 PHOSP-COVID 合作团队在 *The Lancet Respiratory Medicine* 期刊上发表了一项题为“Multiorgan MRI findings after hospitalisation with COVID-19 in the UK (C-MORE): a prospective, multicentre, observational cohort study”的研究。该研究称,在因感染 COVID-19 而住院的患者中,有三分之一的人在感染数月后多个器官出现“异常”。

该研究比较了 2020-2021 年英国各地因感染 COVID-19 而住院的 259 名成年人与 52 名从未感染过该病毒的人组成的对照组的器官扫描结果。研究发现,近三分之一的 COVID-19 患者在出院后平均五个月有一个以上的器官出现异常。

研究发现,因 COVID 住院的患者肺部出现异常的几率是对照组的 14 倍,脑部出现异常的几率是对照组的 3 倍。大脑异常包括脑白质病变率较高,而脑白质病变与轻度认知能力下降有关。肺部的变化包括疤痕和炎症迹象。

但是,该研究是在大流行病的早期阶段进行的,当时疫苗接种和先前感染所产生的大规模免疫力还没有削弱 COVID-19 的整体严重性,也不包括较轻微的 Omicron 变体。此外,与对照组相比,COVID-19 组年龄稍大,总体健康状况较差。

资料来源：[https://doi.org/10.1016/S2213-2600\(23\)00262-X](https://doi.org/10.1016/S2213-2600(23)00262-X)



2.16 高福院士团队揭示 H3N8 禽流感病毒在人类中的适应性突变

2023 年 9 月 4 日，中国科学院微生物研究所高福院士和中国农业大学刘金华教授研究团队在 *Cell* 期刊发表了题为“Airborne transmission of human-isolated avian H3N8 influenza virus between ferrets”的研究论文。

该研究证明了 H3N8 亚型禽流感病毒能够在由正常人支气管上皮细胞及肺上皮细胞构建的类器官模型中有效感染和复制。与从鸡群中分离的 H3N8 毒株相比，从人类感染者中分离的 H3N8 毒株毒力更强，在小鼠和雪貂中引起了严重病理反应。

更重要的是，从出现重症肺炎症状的患者身上分离出的 H3N8 毒株可以在雪貂之间进行空气传播（气溶胶传播）。该研究进一步证实了 H3N8 的 PB2-E627K 突变对于其在雪貂中的空气传播能力至关重要。而人类即使接种了针对人 H3N2 病毒的疫苗，对这种新出现的哺乳动物适应性 H3N8 亚型禽流感病毒似乎也没有产生免疫应答，因此需要密切关

注。

为了研究新型的 H3N8 亚型禽流感病毒的人畜共患特性，研究团队从人类感染者和从鸡群中分别分离了 H3N8 毒株，并在人类呼吸道类器官模型和哺乳动物模型中进行了感染实验。从而确定该病毒的宿主-受体结合偏好、病毒的 pH 稳定性和聚合酶活性，同时进一步评估了人群对 H3N8 病毒的宿主免疫。试验结果显示，相比鸡来源的 H3N8 病毒，人源 H3N8 病毒在人呼吸道上皮细胞中表现出高效复制，在哺乳动物宿主（小鼠和雪貂）中表现出更强的毒力，并且能够在雪貂中进行空气传播，表明了其具有流行/大流行的潜力。

禽流感病毒通常在 PB2 蛋白的 627 位氨基酸为谷氨酸（E），该位置氨基酸突变为赖氨酸（K）或缬氨酸（V）是一种公认的哺乳动物适应。而来自河南病人的 H3N8 病毒也携带了 PB2-E627K 突变，表明该病毒在人体内发生适应性调整。人源 H3N8 病毒在小鼠和雪貂中引起了严重的病理变化，这与上述河南病人的重症肺炎临床表现一致。研究团队进一步证实了 H3N8 的 PB2-E627K 突变对于其在雪貂中的空气传播能力至关重要。而来自湖南病人的 H3N8 病毒则携带了 PB2-E627V 突变，携带该突变的 H3N8 病毒在鸟类和哺乳动物都具有传播性和稳定性。

这些结果表明，H3N8 似乎进化成了对包括人类在内的

哺乳动物更具致病性和传染性的病毒。该研究还发现，人类即使接种了针对人 H3N2 流感病毒的疫苗，对这种新出现的哺乳动物适应性 H3N8 亚型禽流感病毒似乎也没有产生免疫应答。

综上所述，从中国鸡群中出现的新兴 H3N8 禽流感病毒似乎表现出越来越多的哺乳动物适应性特征，从而促进了水平传播和致病性。需要及时检测病毒表型特征、诊断和通知疑似 H3N8 感染者，以确保接触者可被追踪、隔离，并在必要时进行治疗，以控制传播和防止发生流行。

资料来源：<https://doi.org/10.1016/j.cell.2023.08.011>



2.17 高福院士团队揭示埃博拉病毒聚合酶复制的分子机制

2023 年 9 月 12 日，中国科学院微生物研究所高福、施一及齐建勋研究团队在 *Nature* 在线发表题为“Molecular mechanism of de novo replication by the Ebola virus polymerase”的研究论文，该研究揭示了埃博拉病毒聚合酶从头复制的分子机制。该研究以 EBOVL 聚合酶为代表，在酶促实验中发现，L 聚合酶的 novo 复制受 EBOV 基因组特异性 3' 先导序列控制，至少 3 个碱基可以有效地驱动 RNA 合成的延伸过

程，而不依赖于特异性 RNA 序列。

该研究确定了 EBOVL-VP35-RNA 复合物的分辨率结构，并发现 3' 先导 RNA 以独特的稳定弯曲构象结合在模板进入通道中。进一步的突变研究证实了 RNA 的弯曲构象是 RNA 从头复制活性所必需，并揭示了 L 蛋白中稳定 RNA 构象的关键残基。这些发现为 nsNSV 聚合酶的 RNA 合成提供了新的机制，并揭示了抗病毒药物开发的重要靶点。

负链 RNA 病毒 (NSVs) 包括许多高度流行的人类和动物病原体，如埃博拉病毒 (EBOV)、拉沙病毒 (LASV)、尼帕病毒、狂犬病病毒 (RABV)、流感病毒和人类呼吸道合胞病毒 (HRSV)。NSVs 被认为是对全球经济和公共卫生的重大威胁。因此，更好地了解 NSV 复制的分子机制和开发新的抗 NSV 感染的抗病毒药物对于对抗这些病毒至关重要。

根据病毒基因组的组织结构，NSVs 可进一步分为包括 EBOV 在内的非节段 NSVs (nsNSVs) 和包括流感病毒在内的节段 NSVs (sNSVs)。nsNSVs 和 sNSVs 的单链 RNA 基因组都与病毒核蛋白组装成螺旋构型的病毒核糖核蛋白 (vRNP) 复合物。在 sNSVs 中，每个基因组病毒 RNA (vRNA) 片段可以通过在同一病毒群中高度保守的部分互补的 5' 和 3' 末端形成一个“伪环”。而对于 nsNSVs，vRNA 的 5' 和 3' 端通常分别位于相反的两端。

所有 NSVs 编码含有 RNA 依赖性 RNA 聚合酶(RdRP) 结构域的大 RNA 聚合酶, 并在 vRNPs 的背景下复制或转录 vRNA 基因组。在过去的几年中, 作者对 sNSVs 的复制和转录机制获得了实质性的结构见解, 包括正黏液病毒 A 病毒、B 病毒、C 病毒和 D 病毒。许多 sNSV RNA 聚合酶的结构表明, RNA 聚合酶通常具有一个保守的 RdRP 核心, 表现为具有拇指、手指和手掌亚结构域的右手状褶皱, 以及其他几个功能结构域, 包括核酸内切酶结构域和帽结合结构域。

nsNSVs 的聚合酶在基因组 3'端启动转录, 先导区和内部基因依次转录成先导 RNA 和具有 5'-cap 和 3'-poly (A) 尾结构的单顺反子 mRNA。据推测, nsNSVs 的转录遵循一种启停机制, 通过识别每个病毒基因侧面的基因起始 (GS) 和基因结束 (GE) 信号。每个转录本在各自的 GE 信号处终止后, 聚合酶要么与模板分离, 要么在其 GS 信号处继续下游转录本的合成。对于基因组复制, 聚合酶也在基因组的 3'端启动, 产生全长补体基因组 RNA, 忽略所有 GS 和 GE 信号。关于聚合酶如何从转录转换到复制的分子机制尚不清楚, 这种转换可能受到 P 蛋白磷酸化或其他转录激活因子状态的调节。冷冻电镜 (cryo-EM) 方法解决了 EBOVL-VP 复合物的整体结构, 并清楚地显示了 L 蛋白中与辅因子 VP35 四聚体紧密相互作用的活性位点的结构特征。

总之，该研究提供了 EBOV L 聚合酶识别基因组 RNA 的第一个结构细节，并揭示了 nsNSV 复制起始的独特机制。这些发现将极大地增强人们对 nsNSV RNA 聚合酶合成 RNA 的机制的理解，为开发针对 nsNSV 聚合酶的新型抗病毒药物开辟新的道路。

资料来源：<https://www.nature.com/articles/s41586-023-06608-1>



2.18 中国学者揭示宿主特征决定野生小型哺乳动物中病毒组成和跨种间传播

2023 年 9 月 20 日，复旦大学粤港澳大湾区精准医学研究院(广州)张永振研究团队在 Cell 上发表了题为“Host traits shape virome composition and virus transmission in wild small mammals”的研究论文。该研究在代表四种不同生态类型的浙江的温州与龙泉、湖北的荆门与五峰开展研究。

2016 年研究人员在代表了亚热带地区四种自然生境的温州、龙泉、荆门、五峰地区进行现场生态学与流行病学调查研究。研究人员从上述四个地区采集了翼手目（蝙蝠）、食虫目（鼯鼠）和啮齿目（鼠类），共计 44 种 4336 只野生小型哺乳动物。稀疏分析显示本研究采集到的三类野生小型

哺乳动物能反映采样地点的真实物种多样性及丰度。

采用研究人员实验室建立的病毒筛查发现体系，对采集自上述四个自然生境的其中 2443 只蝙蝠、鼠、鼯鼯的内脏器官和粪便样本进行了 RNA 提取、宏转录组文库构建，以及高通量测序。从共计 353 个转录组文库中，研究人员鉴定出 669 种病毒，其中包括 534 种新病毒。新发现的病毒来自于超过 40 个病毒科。大量新病毒的发现大大扩展了我们对野生小型哺乳动物携带病毒组及其多样性的认知。

为了发现野生小型哺乳动物所携带病毒在宿主个体内的分布规律，研究人员对同一物种动物的不同脏器（或粪便）分别构建文库，结果发现不同病毒科的病毒在这些野生小型哺乳动物的内脏器官分布和器官内的丰度表现出非常大的差异。例如：星状病毒科、杯状病毒科、冠状病毒科和小核糖核酸病毒科的病毒在粪便中几乎都以高丰度存在，而副粘病毒科的病毒在肾脏中的检出率与丰度最高。

对三类小型哺乳动物携带的病毒进行系统发生分析发现，新发现的病毒有很多处在重要的进化位置上。例如：在五峰黑腹绒鼠中新发现一种汉坦病毒与已知的汉坦病毒差异很大，它不但没有与绒鼠等田鼠亚科携带的病毒聚集在一起，反而与鼯鼯中发现的索托帕莱雅类病毒聚集在一起，并形成姐妹分类群，呈现出较近的亲缘关系。绒鼠中发现的这

一新病毒挑战了现有汉坦病毒进化起源的认知。因此，新发现的病毒有助于揭示相应病毒科的进化起源。

为了更好地发现病毒在这些野生小型哺乳动物中的播散规律，研究人员构建了宿主-病毒相关网络。对于蝙蝠和鼯鼠来说，病毒的跨物种传播更频繁地发生在生活在同一栖息地的不同种群间。然而，在鼠类中，超过一半的跨物种传播病毒在不同地点的种群中被发现，这与鼠类迁移能力强和地理分布广泛有关。另外，由于生境的重叠性，鼠类和鼯鼠更有可能携带相同的病毒。

为了进一步确定野生哺乳动物中病毒组成和病毒跨物种传播的生态驱动因素，研究人员进行了全子集回归分析。研究人员发现：宿主物种特征和种群大小是影响病毒组组成和病毒跨物种传播的最重要因素。鼯鼠携带有种类极为丰富的病毒，包括多种多样的无脊椎动物相关病毒，并且这些病毒中的大部分在鼯鼠体内呈现出多器官分布，提示我们鼯鼠是无脊椎动物相关病毒向脊椎动物病毒转化的重要中间宿主。而啮齿动物携带更多具有跨宿主传播能力的病毒。并且，宿主因素对病毒跨物种传播概率的影响在不同病毒科中也有所不同，而在宿主体内呈现多器官分布的病毒更有可能溢出并感染多种宿主。

综上，本文在国际上对人类传染病重要的动物传染源：

啮齿类、蝙蝠和鼯鼠等小型哺乳动物进行了全面、系统的病毒的多样性、进化生态学，以及播散规律研究，并从地理环境、类群、种群、个体、组织器官五个维度揭示了宿主特征等生态因子如何影响病毒组组成和跨物种病毒传播。研究发现大量的病毒具有跨种间传播能力，这也意味着它们具有突破物种间的遗传障碍感染人的可能。研究结果也为将来建立像天气预报一样准确的新发突发传染病预报预测系统奠定了坚实的理论与技术支撑。

资料来源：<https://doi.org/10.1016/j.cell.2023.08.029>



2.19 中国研究团队发表广谱流感 mRNA 疫苗概念验证结果

2023 年 9 月 6 日，上海生物制品研究所李秀玲及罗剑研究团队在 *Emerging Microbes & Infections* 杂志以“An mRNA-based broad-spectrum vaccine candidate confers cross-protection against heterosubtypic influenza A viruses”为题发表了新型广谱流感 mRNA 疫苗概念验证结果。

研究团队基于生物信息学分析选择在不同亚型流感病毒中高度保守的保护性抗原及其结构域，设计了可融合表达流感病毒 M2 蛋白胞外结构域 (M2e) 串联序列、HA 茎部区

域长 α 螺旋区域 (LAH) 串联序列和病毒核蛋白 (NP) 的抗原组合策略, 联合应用可全面诱导体液免疫与细胞免疫应答的 mRNA-LNP 技术, 开发出一款新型广谱流感 mRNA 疫苗。

小鼠模型的免疫原性研究结果显示, 疫苗诱导小鼠产生了较高滴度的 M2e 和 LAH 特异性抗体反应, 并能有效发挥病毒中和作用和抗体依赖的细胞介导的细胞毒作用 (ADCC)。疫苗同时还诱导产生了强烈的细胞免疫应答, 表现为分泌多种细胞因子的多功能 $CD4^+$ 和 $CD8^+$ T 细胞数量显著增加, 特别是 NP 蛋白特异性 T 细胞反应, 在介导交叉保护性免疫中发挥重要作用。

此外, 研究团队还分析了疫苗诱导的 $CD4^+$ 滤泡辅助 T 细胞 (TFH) 反应和抗原特异性生发中心 (germinal center, GC) B 细胞反应, 以及脾组织组织驻留记忆 T 细胞 (tissue-resident memory T Cell, TRM) 应答水平, 这些均为高水平抗体反应和长期免疫提供免疫机制支撑。

研究团队进一步采用单细胞测序技术从基因组、转录组等水平系统分析了疫苗诱导细胞免疫反应, 尤其是 $CD8^+$ T 细胞免疫反应的潜在机制。结果证实该 mRNA-LNP 疫苗可有效激活细胞因子-细胞因子受体相互作用、NOD 样受体信号通路、趋化因子信号通路和抗原处理/呈递通路等, 显著促进了与趋化因子配体、趋化因子受体和颗粒酶相关的基因在

CD8⁺T 细胞中的表达，进而增强了效应 T 细胞反应，介导对病毒感染细胞的杀伤作用。

研究团队最后通过病毒感染实验对疫苗诱导的交叉保护作用进行了研究，结果显示，与未注射疫苗的小鼠相比，注射疫苗的小鼠疫苗可有效抵抗甲型 H1N1、H3N2 和 H9N2 等不同亚型流感病毒的致死量攻击。细胞毒效应分子穿孔素（perforin）和颗粒酶 B（granzyme B）的快速响应，加速了病毒攻击后小鼠肺部组织病毒的清除，从而降低了肺部病毒载量，减少了肺部组织损伤，表明该疫苗具有提供广谱保护的潜力。

该研究通过合理的抗原靶点选择，开发了一种多抗原联合的新型广谱流感 mRNA 疫苗，可在小鼠模型中诱导产生全面的具有交叉反应性体液和细胞免疫反应，并通过多种机制介导有效的广谱保护作用，为新一代通用流感疫苗的研发提供新思路。

资料来源：<https://doi.org/10.1080/22221751.2023.2256422>



2.20 mRNA 进入新领域：宾大团队开发靶向细菌的 mRNA 疫苗

2023 年 9 月 6 日，宾夕法尼亚大学的 Norbert Pardi 团队联合 mRNA 疫苗先驱 Drew Weissman 教授，在 *Molecular Therapy* 期刊发表了题为“Development of an mRNA-lipid nanoparticle vaccine against Lyme disease”的研究论文。

该研究使用脂质纳米颗粒包裹修饰的 mRNA (mRNA-LNP) 平台来开发针对莱姆病的 mRNA 疫苗，使用 LNP 递送莱姆病的致病源伯氏疏螺旋体表达的抗原 OspA 的 mRNA，这种 OspA mRNA-LNP 疫苗在单次接种后，可诱导小鼠产生良好的体液免疫应答和细胞免疫应答。

这些强有力的免疫反应导致了对伯氏疏螺旋体感染的保护，这项研究表明，除了针对病毒，还可以开发针对细菌的高效 mRNA 疫苗。

该研究开发了一种针对黑腿蜱的 mRNA 疫苗，利用脂质纳米颗粒 (LNP) 递送在黑腿蜱的唾液中发现的 19 种蛋白 (19ISP) 的 mRNA，促使皮肤对蜱虫叮咬产生快速反应，限制了蜱虫吸食血液和感染宿主的时间，还会让宿主能够快速发现蜱虫叮咬，从而预防黑腿蜱传播的莱姆病。

值得一提的是，该研究开发的 mRNA 疫苗针对黑腿蜱，而不是黑腿蜱传播的特定病原体。蜱虫叮咬时，我们往往感

觉不到，这是因为蜱虫分泌了麻醉皮肤的物质。这项研究开发的 mRNA 疫苗会让免疫系统识别蜱虫，防止感染莱姆病。而且，该疫苗会让蜱虫叮咬的部位迅速发红发痒，让蜱虫叮咬变得像蚊子叮咬一样被迅速发现，从而有助于在其传播病原体前将其去除。在这项最新研究中，则开发了直接针对莱姆病的致病源伯氏疏螺旋体的 mRNA 疫苗。

相比病毒，伯氏疏螺旋体是更复杂的细菌，因此，开发针对它们的有效疫苗更具挑战性。研究团队发现了伯氏疏螺旋体中的一种蛋白质——外表面蛋白 A (OspA)，它能激发有效的免疫反应，同时是伯氏疏螺旋体多种菌株中的一种保守蛋白，使其成为预防伯氏疏螺旋体感染并发展为莱姆病的理想靶点。

研究团队使用已在新冠疫苗中得到验证的 mRNA-LNP 疫苗技术，使用 LNP 包裹和递送表达外表面蛋白 A (OspA) 的 mRNA。临床前动物模型实验显示，靶向 OspA 的 mRNA-LNP 疫苗单次接种后可诱导产生较强的抗原特异性抗体和 T 细胞应答，从而防止伯氏疏螺旋体感染。更重要的是，疫苗引起了强烈的记忆 B 细胞反应，这种反应可以在很长一段时间后被激活，以帮助预防后续的伯氏疏螺旋体感染。

研究团队表示，该研究开发的实验性 mRNA 疫苗在临床前动物模型中提供有效保护，防止伯氏疏螺旋体的感染。这

项研究提示我们，mRNA 疫苗可预防莱姆病的发生，可能是减少莱姆病病例数量和莱姆病治疗后综合征（PTLDS）的有力工具。

资料来源：<https://doi.org/10.1016/j.ymthe.2023.07.022>



2.21 中国学者发现猴痘病毒融合蛋白 mRNA 疫苗可提供对痘病毒的有效免疫

2023 年 9 月 22 日，中国生物杨晓明研究团队联合上海复诺健贾韦国研究团队在 *Nature Communications* 上发表了题为“mRNA vaccines encoding fusion proteins of monkeypox virus antigens protect mice from vaccinia virus challenge”的研究。研究团队开发了由 EEV 和 IMV 抗原组合而成的 mRNA 疫苗，能够有效诱导针对痘苗病毒的免疫，在小鼠模型上保护免受痘苗病毒致死感染。

研究者测试了四种猴痘病毒抗原编码 mRNA，包括全长 A35R，M1R，完整 A35R 胞外域融合 M1R（融合 1：SP-A35R IECD-M1R），短 A35R 胞外域融合 M1R（融合 2：SP-A35R sECD-M1R），结果发现 SP-A35R sECD-M1R 表达量最高。

将含有融合版本 A35R/M1R，全长 A35R/M1R 的 mRNA-

LNP 复合物分别注射小鼠，在致死性痘病毒感染模型下，三组疫苗都能够保护小鼠免于病毒感染导致的死亡。

研究者分析了疫苗对体液免疫和细胞免疫的作用，结果表明各组都诱导出抗 A35R 抗体，但全长 A35R/M1R 组不能有效诱导抗 M1R 抗体，而融合版本则可以诱导高水平的中和抗体。另一方面，研究者发现融合版本疫苗在第 7 天诱导了 A35R（痘苗病毒 A33R）特异性 CD4 T 细胞，在第 30 天后诱导 M1R 特异性 CD4 T 细胞。

研究者进一步发现融合版本的疫苗能够维持长期的免疫保护，在 3 个月内抗体水平仍然维持在较高水平。

资料来源：<https://www.nature.com/articles/s41467-023-41628-5>



2.22 双管齐下增强疫苗效果，华人学者引领 mRNA 技术新突破

2023 年 9 月 7 日，加拿大核酸疫苗与治疗研究主任、多伦多大学药学院助理教授李博文联合麻省理工学院 Daniel G. Anderson 研究团队在 Nature Biomedical Engineering 期刊发表了题为“Enhancing the immunogenicity of lipid-nanoparticle mRNA vaccines by adjuvanting the ionizable lipid and the

mRNA”的研究论文。该研究同时对 mRNA 本身及其递送载体 LNP 进行工程化改造,首次通过双管齐下的方式开发出了“自佐剂化”mRNA 疫苗,该疫苗通过注射接种或鼻内吸入式接种,均可大幅提高中和抗体滴度和 T 细胞应答。

如果进一步将其应用于人体,这类新型 mRNA 疫苗所需的剂量更低,从而有助于降低成本,并可能产生更持久的免疫力。该疫苗平台也可能有助于增强包括肿瘤疫苗在内的其他类型 mRNA 疫苗的免疫反应。在这项研究中,李博文等人希望进一步提高 mRNA 技术的潜力,增强 mRNA 疫苗的免疫反应。

佐剂 (Adjuvant) 是一种常用于增强疫苗免疫应答的分子,但尚未应用于 mRNA 疫苗。在这项研究中,研究团队对 mRNA 本身及其递送载体 LNP 同时进行工程改造,从而首次通过双管齐下的方式开发出“自佐剂性”的 mRNA 疫苗,让疫苗的内成分同时发挥佐剂作用,从而增强 mRNA 疫苗的免疫反应。

首先,他们将目光聚焦在了 C3d 蛋白上,这是先天免疫系统的分支——补体系统的一部分,当补体系统被外源微生物激活时,补体中的 C3d 会附着到潜在抗原上,放大机体对这些抗原的产生的免疫反应。

在这种先天免疫机制的启发下,研究团队构建了编码抗

原（新冠病毒 S 蛋白的 RBD 结合域）和三个 C3d 的融合蛋白的 mRNA，这样一来，mRNA 进入细胞后就能够表达出综合这两种功能的抗原-C3d 融合蛋白。除了对 mRNA 分子层面的修改之外，研究团队还尝试优化用于递送 mRNA 疫苗的脂质纳米颗粒（LNP），从而让 LNP 除了递送 mRNA 外，还能发挥刺激免疫反应的作用。

纳米颗粒本身可能具有刺激免疫反应作用，但并不确定什么组分能够优化这种刺激作用。为了确定最有效的组分，研究团队构建了一个包含 480 种具有不同化学性质的可电离脂质文库，通过对这一文库进行高通量筛选和评估，从中发现了一些可能提高免疫反应的脂质。

接下来，研究团队在小鼠模型中测试了基于上述发现的新型 mRNA 疫苗，其 mRNA 编码了 S 蛋白和 C3d 融合蛋白，并使用了从文库中筛选鉴定到的性能最好的可电离脂质（lipid 331）组成的 LNP 递送载体。与接种无佐剂的新冠 mRNA 疫苗的小鼠相比，接种这种新型 mRNA 疫苗的小鼠产生的中和抗体水平提高了 10 多倍，而且还产生了更强的 T 细胞反应。针对呼吸道黏膜的鼻内疫苗可能解决肌肉内接种的不足。鼻内流感疫苗的临床前研究显示，黏膜免疫可以通过 IgA 抗体和组织驻留 T 记忆细胞增强对不同亚型流感病毒的保护，并提高抗病毒免疫力的持久性。此外，鼻内疫苗对

儿童和有针头恐惧症的人更容易接受，也能规避针头和注射器或其他材料的短缺。尤其在大流行期间，使用鼻内疫苗对整个人群进行免疫将比肌肉内注射更快、更具成本效益。

考虑到鼻腔疫苗的潜在优势，团队进一步探索了将这种新型 RNA 疫苗平台进行鼻腔内接种的可行性。当将该疫苗注入小鼠鼻腔后，他们小鼠身上观察到了与注射接种类似的强烈免疫反应。如果该疫苗被开发用于人体，这种鼻内吸入式疫苗可能会提供更强的保护作用，因为它会在鼻腔和肺部的黏膜组织中产生免疫反应，在传染病毒进入血液循环之前就在黏膜处将其消灭。

除了用于传染病疫苗外，mRNA 技术的另一个重要应用是肿瘤疫苗，据悉，研究团队正在进行相应探索，还计划在大动物模型中测试这些新疫苗配方的有效性和安全性，希望最终能在人类患者上进行测试。此外，这种 mRNA 疫苗能够在较低剂量下能引起更强的免疫反应，这也有助于减少接种所需的疫苗剂量，从而降低成本，帮助疫苗覆盖到更多的人群，特别是在中低收入国家和地区。

资料来源：<https://www.nature.com/articles/s41551-023-01082-6>



2.23 北京大学研究团队揭示宿主 RNA 结合蛋白 TIAR 调控乙型肝炎病毒复制的新机制

2023 年 9 月 13 日，北京大学基础医学院、北京大学感染病研究中心鲁凤民/陈香梅研究团队联合美国 Baruch S. Blumberg 研究所郭巨涛团队在 *Signal Transduction and Targeted Therapy* 杂志在线发表题为“RNA binding protein TIAR modulates HBV replication by tipping the balance of pgRNA translation”的研究论文，发现宿主 RNA 结合蛋白 TIAR 可以调控乙型肝炎病毒(HBV)前基因组 RNA(pgRNA)的选择性翻译，首次提出了 HBV 通过与宿主互动精细调节病毒衣壳蛋白(Cp)和聚合酶(Pol)的平衡进而确保其高效复制的新机制。

慢性 HBV 感染是导致肝硬化甚至肝癌的重要病因，也是全球备受关注的公共卫生问题，但现阶段尚无有效治愈手段。了解 HBV 复制的精细调控机制，将为研发新的抗病毒药物提供靶点和思路。HBV 的 pgRNA 既是翻译产生 Cp 和 Pol 的双顺反子 mRNA，又是逆转录形成子代病毒核酸(rcDNA)的模板。Pol 形成后，可识别并结合 pgRNA 上的衣壳组装信号— ϵ 茎环，启动衣壳组装并将 pgRNA 逆转录形成子代病毒核酸。在 HBV 复制过程中，pgRNA 翻译产生 Cp 蛋白远多于 Pol。由于 Pol 对病毒衣壳组装及逆转录至关

重要，研究团队推测双顺反子 pgRNA 翻译产生 Cp 和 Pol 应该受到了病毒和宿主因素的精细调控。

考虑到调控 pgRNA 翻译的宿主蛋白更可能结合 pgRNA 并随之被包裹至 HBV 核衣壳中，该研究首先利用蔗糖密度梯度离心实验获得病毒的核衣壳，并通过蛋白质谱技术检测到 49 个核衣壳相关蛋白，将核衣壳相关蛋白的质谱结果与 pgRNA pulldown 质谱结果相交集，一共得到 15 个可能与 pgRNA 结合包入核衣壳的宿主蛋白。其中，TIA-1 相关蛋白（TIA-1 related protein, TIAR）对于 HBV 复制的影响最为显著。但有趣的是，TIAR 对 Cp 蛋白的表达呈抑制作用，与其上调 HBV DNA 水平的作用相反。鉴于 Cp 蛋白与 Pol 均翻译自 pgRNA，而 Pol 的适量增加有利于病毒的复制，研究团队推测，TIAR 可调控 pgRNA 双顺反子的翻译，使其更有利于 Pol 的翻译。由于目前尚无特异的 Pol 抗体，研究团队利用核糖体测序（Ribo-seq）及蛋白定量质谱技术验证了这一推测。进一步利用 RNA pulldown、CLIP 等技术，研究团队证实 TIAR 通过与 pgRNA 的 ϵ 茎环结合调控 pgRNA 的选择性翻译。

TIAR 本身为核定位蛋白，但其发挥 pgRNA 翻译调控作用需定位在细胞质中。利用细胞免疫荧光、胞浆胞核分离技术，研究团队证实 HBV 复制促进了 TIAR 出核。而在病毒蛋

白中，恰恰又是 Cp 蛋白可导致 TIAR 易位至细胞质，而其他病毒蛋白则无此作用。这一现象也在慢性乙型肝炎患者肝穿组织的免疫组化染色结果中得到了验证。

综上，该研究提出了 TIAR 调控 HBV 复制的新机制：在 HBV 感染肝细胞后，Cp 蛋白的大量表达诱导 TIAR 发生胞质蓄积，胞质中的 TIAR 结合 pgRNA 并调节其选择性翻译，抑制 Cp 而促进 Pol 的翻译，从而精细调节 Cp 蛋白与 Pol 的平衡，这样的负反馈调节确保了 HBV 在肝细胞内的高效复制。这项研究对加深理解 HBV 生命周期及寻找 HBV 治疗的新靶点具有重要意义。

资料来源：<https://www.nature.com/articles/s41392-023-01573-7>



2.24 上海公共卫生临床中心研究团队通过单细胞 RNA 测序揭示结核感染人肺细胞图谱

2023 年 9 月 9 日，上海市公共卫生临床中心宋言峥和黄家颖研究团队在 *Journal of Infection* 期刊上发表了题为“Single-cell RNA-sequencing reveals heterogeneity and intercellular crosstalk in human tuberculosis lung”的研究论文，公布了首份结核感染人类肺部细胞图谱。

结核病（TB）是一种由结核分枝杆菌引起的细菌感染，仍然是一个全球健康问题。了解结核病患者肺部的细胞动态和异质性对于制定有效的治疗策略至关重要，特别是能为目前备受关注的细胞治疗奠定基础。在结核病中，发炎的肺组织内存在免疫抑制细胞可能会加剧感染的慢性化，因为它们可以下调免疫系统控制结核分枝杆菌的作用。了解和管理炎症和免疫抑制之间的这种微妙平衡对于开发有效的疗法至关重要，这些疗法可以恢复平衡的免疫反应，同时最大限度地减少附带组织损伤。它强调了考虑免疫抑制细胞在健康和疾病中的特定作用的定制干预措施的重要性。

该项研究提供了有关感染者肺部细胞组成和细胞间通讯的详细信息，是结核病研究的一个重要里程碑。虽然早期的研究经常根据与结核病相关的特定病理变化或肉芽肿形成对组织进行分类，但这项研究集中在这些病变内发生的动态免疫反应。通过单细胞 RNA 测序，研究人员能够剖析不同炎症状态下的不同细胞组成和基因表达谱，揭示结核感染期间复杂的免疫相互作用。这种创新方法可以更深入地了解宿主的免疫防御机制，揭示结核病病理学背景下以前未知的领域，并提供有价值的见解，可能对基础研究和靶向治疗干预措施的开发产生深远的影响。

该研究使用单细胞 RNA 测序来分析具有不同炎症水平

的结核患者的肺组织，使研究人员能够研究这些组织中的转录组异质性。结果显示结核感染的肺部表现出多种免疫细胞，包括调节性 T 细胞（Treg）、耗竭的 CD8 T 细胞、免疫抑制性骨髓细胞、传统树突状细胞（DC）、浆细胞样 DC 和中性粒细胞。发炎肺部的免疫细胞表现出与 ATP 合成和干扰素介导的信号传导相关的基因上调，表明对感染的积极免疫反应。

值得注意的是，免疫抑制性骨髓细胞和 Treg 细胞被发现表达与结核病进展相关的基因，突显了它们在塑造疾病进程中的潜在作用。该研究还发现表达 IL4I1 的骨髓细胞和 Treg 细胞之间存在广泛的串扰，涉及各种趋化因子、共刺激分子和免疫检查点，其中一些是具有高 FDG 亲和力的肺部特有的。

综上所述，这项研究的结果揭示了结核感染肺部内复杂的细胞相互作用，有助于更好地了解疾病的进展和治疗干预的潜在目标。通过表征结核感染肺组织的转录组异质性，研究人员希望发现限制疾病进展和改善治疗结果的新策略。

资料来源：<https://doi.org/10.1016/j.jinf.2023.09.004>



2.25 中国学者发现抗病毒先天应答中 IRF3 的磷酸化对于诱导 I 型干扰素的产生至关重要

2023 年 9 月 6 日,中国医学科学院北京协和医学院曹雪涛院士研究团队在 *Cell Death & Disease* 上发表题为“Lysine methyltransferase SMYD2 inhibits antiviral innate immunity by promoting IRF3 dephosphorylation”的研究论文。该研究报道赖氨酸甲基转移酶 SMYD2 在病毒感染时抑制巨噬细胞中 IFN-I 和促炎细胞因子的表达。Smyd2 缺陷小鼠通过产生更多的 IFN-I 和促炎细胞因子来抵抗病毒感染。

在机制上,SMYD2 抑制巨噬细胞对病毒感染的 IRF3 磷酸化,而不依赖于其甲基转移酶活性。该研究发现 SMYD2 通过其插入 SET 结构域(SETi)与 IRF3 的 DNA 结合域(DBD)和 IRF 关联域(IAD)结构域相互作用,并可募集磷酸酶 PP1 α 以增强其与 IRF3 的相互作用,从而导致 IRF3 在抗病毒先天应答中的磷酸化降低。

此外,该研究证明 SMYD2 通过抑制独立于其甲基转移酶活性的 IRF3 磷酸化来抑制抗病毒 IFN-I 的产生。机制上,SMYD2 通过结合 IRF3 的 IAD 结构域与 IRF3 相互作用,并且 SMYD2 将磷酸酶 PP1 α 募集到 IRF3 以降低 IRF3 的磷酸化。总的来说,SMYD2 是先天反应中抗病毒干扰素的负调节因子。

资料来源：<https://www.nature.com/articles/s41419-023-06118-y>



2.26 美国学者发现感染猴痘病毒所诱导的自然免疫能够预防再次感染

2023年9月20日，哈佛大学医学院 Dan H. Barouch 研究团队在 *Cell* 期刊发表了题为“Mpox infection protects against re-challenge in rhesus macaques”的研究论文。该研究表明，静脉注射、皮内注射和直肠注射这三种感染猴痘病毒的途径诱导的自然免疫都能够诱导对猴痘病毒再次攻击的保护功效。这些观察结果为猴痘的发病机制和免疫提供了机制上的见解。此外，该研究还证明了这种非人灵长类动物模型可用于测试猴痘疫苗和治疗方法。

在当前猴痘疫情背景下，对猴痘病毒发病机制和免疫的理解仍然有限。特别是此次猴痘疫情主要在男男性行为群体中传播，这种非传统感染途径是否会在感染后诱导自然免疫防止再次感染，目前尚不清楚。

为了探讨这一问题，研究团队使用当前暴发的猴痘毒株构建了一种猴痘病毒感染的恒河猴模型，并评估了急性感染和对再次感染的保护性免疫的病毒学、免疫学、组织病理学、

转录组学和蛋白组学特征。

研究团队通过静脉注射、皮内注射和直肠注射途径感染了 18 只恒河猴，观察到恒河猴在这三种感染途径后出现了强大的抗体反应和 T 细胞反应。静脉注射和皮内注射感染后，观察到大量皮肤病变和高血浆猴痘病毒载量。皮肤病变在感染后第 10 天达到高峰，在感染后第 28 天消退。在第 28 天，研究团队对所有恢复期的恒河猴和 3 只此前未感染的恒河猴进行了猴痘病毒感染。结果显示，所有恢复期的恒河猴都受到了保护，不会再次感染猴痘。转录组学研究显示，在初次感染猴痘病毒时，先天免疫反应和炎症反应以及 T 细胞和 B 细胞信号转导的激活明显上调，胶原形成和细胞外基质组织下调，T 细胞和浆细胞反应快速激活，这为急性猴痘的发病机制提供了新的见解。在猴痘病毒再次攻击时，先天和炎症信号明显减少，而 T 细胞和浆细胞信号的激活非常迅速，这表明免疫记忆细胞和体液免疫反应可能是对再攻击的保护作用的关键。总的来说，这些观察结果为猴痘的发病机制和免疫提供了机制上的见解。此外，该研究还证明了这种非人灵长类动物模型可用于测试猴痘疫苗和治疗方法。

资料来源：<https://doi.org/10.1016/j.cell.2023.08.023>



2.27 英国学者揭示人类体内共存的不同猴痘病毒系谱

2023 年 9 月 14 日，英国国防科学与技术实验室 David O. Ulaeto 研究团队在 *Nature Medicine* 上发表一项题为“Distinct monkeypox virus lineages co-circulating in humans before 2022”的研究。

该研究收集了 2019-2020 年尼日利亚南部的患者中 18 个病毒序列，研究观察到这一阶段猴痘病毒（MPXV）逐渐积累对于人类抗病毒蛋白 APOBEC3 的突变。另外，研究还鉴定出了尼日利亚 A.2 谱系 MPXV，该谱系与 2022 年 MPXV B.1 谱系相互独立，但该谱系起源于尼日利亚后多次进入北美，并且在其输出之前，已在尼日利亚传播至少 2 年以上。更重要的是，研究发现尼日利亚的 MPXV A.2 谱系的 APOBEC3 逃逸突变具有特征性的 A46R 突变。上述这些发现证明虽然 MPXV 为相对稳定的 DNA 病毒，但其在人类传播通过突变建立了新的适应性，从而引起了暴发。

资料来源：<https://www.nature.com/articles/s41591-023-02456-8#Sec1>



2.28 丹麦学者揭示感染和自身免疫性疾病与随后痴呆症发病率的关系

2023年9月7日，哥本哈根大学医院 Janet Janbek 研究团队在 JAMA Network Open 期刊发表了一篇标题为“Hospital-diagnosed infections, autoimmune diseases, and subsequent dementia incidence”的论文。该研究评估了感染和自身免疫性疾病与随后痴呆症发病率的关系，并探讨免疫系统在这两种情况下可能呈现的潜在共同信号。

这项为期 40 年、约 150 万人的全国性队列研究显示，感染与痴呆症发生率增加 1.49 倍相关，并呈剂量依赖性，特别是在短期内，自身免疫性疾病与痴呆症的关联不大。这项研究是第一个使用多种方法评估所有感染部位、所有部位的长期和短期风险以及感染和自身免疫性疾病负担的研究。

这项全国性、基于人群、基于登记的队列研究于 1978 年~2018 年（40 年研究期）进行，纳入 1,493,896 例 1928 年~1953 年出生、1978 年 1 月 1 日存活并居住在丹麦、年龄为 65 岁的丹麦居民，其中 763,987 例（51%）为女性，并排除了既往为痴呆症和艾滋病病毒感染者。数据分析时间为 2022

年5月~2023年1月。研究期间，677,147例（45%）登记为感染，127,721例（9%）登记为自身免疫性疾病。75,543例（5%）登记为全因痴呆症。在感染患者中，343,504例（51%）为男性，而在自身免疫性疾病患者中，77,466例（61%）为女性。就感染后痴呆症的发生情况来看，与没有感染的人相比，任何感染患者随后发生痴呆症的风险增加（完全校正发生率比值[IRR]，1.49；95% CI，1.47~1.52）。男性和女性的痴呆症 IRR 相似，并随着感染人数的增加呈剂量依赖性增加（≥3 次感染的完全校正 IRR，1.81；95% CI，1.77~1.86）。感染后5年内（完全校正 IRR，1.83；95% CI，1.80~1.87）和5年以上（完全校正 IRR，1.34；95% CI，1.31~1.36）痴呆症 IRR 均增加。除心血管感染外，所有部位感染与痴呆症发生风险增加相关，其中泌尿系统感染相关痴呆症发生风险最高（完全校正 IRR，1.81；95% CI，1.78~1.85）。

该研究对每个部位自首次感染后的时间进行事后分析显示，短期内，所有感染部位的痴呆症发生率均增加，但长期看并非如此。痴呆症 IRR 在5年内最高，除耳部和心血管感染外，所有感染部位的痴呆症 IRR 均显著增加。在感染后5年多，痴呆症 IRR 较小，但在某些部位仍具有统计学意义。就自身免疫性疾病后的痴呆症的发生情况来看，与没有自身免疫性疾病的人相比，任何自身免疫性疾病患者发生痴呆症

的风险增加，不过增幅非常小，特别是在校正感染后（完全校正 IRR，1.04；95% CI，1.01~1.06）。女性的痴呆症 IRR 略高（完全校正 IRR，1.05；95% CI，1.02~1.08）。研究者未观察到自身免疫性疾病相关痴呆症 IRR 呈剂量依赖性增加，而仅在少数自身免疫性疾病中观察到具有统计学意义的痴呆症 IRR，但非常小，特别是在校正感染后。

总的来说，在这项为期 40 年、约 150 万人的队列研究中，除 1 个感染部位外，经医院诊断的感染均与痴呆症发生率增加相关（特别是在短期内），并呈剂量反应相关。自身免疫性疾病相关痴呆症 IRR 要小得多。研究指出，在单一环境中评估这 2 种情况，可以进一步了解它们在痴呆症中的作用。

资料来源：

<https://jamanetwork.com/journals/jamanetworkopen/article-abstract/2809056>



2.29 韩国学者开发的新型 HCC 风险预测评分可预测未来 5 年 HCC 风险

2023 年 9 月 18 日，韩国首尔国立大学 Yoon Jun Kim 研

究团队联合梨花女子大学 Minjong Lee 研究团队在 *Journal of Hepatology* 杂志在线发表了题为“PAGE-B incorporating moderate HBV DNA levels predicts risk of HCC among patients entering into HBeAg-positive chronic hepatitis B”的研究论文，开发了一种新型 HCC 风险预测评分（PAGED-B 评分）：自慢性 HBV 感染进入 HBeAg 阳性 CHB 阶段的患者，可据基线 HBV DNA 水平预测未来 HCC 发生风险。

这项多中心队列研究自韩国 23 家三级大学附属医院（2012~2020 年）招募了 3,585 名 HBeAg 阳性的非肝硬化患者，这些患者在从慢性感染转变为 CHB 阶段时，启动恩替卡韦（ETV）或富马酸替诺福韦酯（TDF）抗病毒治疗。基于多因素 Cox 模型开发了一种新的 HCC 风险评分（PAGED-B）（训练队列，n=2,367），并进行了内部验证和外部验证（验证队列，n=1,218）。中位随访 5.4 年后，60 名（1.7%）患者发生 HCC。在训练队列中，年龄、性别、血小板、糖尿病和适度 HBV DNA 水平（5.00~7.99 log₁₀ IU/mL）与 HCC 发生独立相关。PAGED-B 评分纳入了 HCC 发生的五个预测因素（血小板、年龄、性别、糖尿病和适度 HBV DNA），其 5 年 HCC 发展的时间依赖性受试者工作特征曲线下面积（AUROC）为 0.81。在验证队列中，PAGED-B 在 5 年时的 AUROC 为 0.85，显著高于其他评分（PAGE-B、mPAGE-B、

CAMD 和 REAL-B)。当按 PAGED-B 评分分层时, 高危患者的 HCC 风险显著高于低危患者(训练队列中的亚分布风险比=8.43, 验证队列中的亚分布风险比=11.59, P 值均<0.001)。评分范围从 0 到 12 分, 低风险的评分为<7, 高风险的评分为≥7。

因此, 研究者认为, 新建立的 PAGED-B 评分可以在慢性感染转变为 HBeAg 阳性 CHB 时, 预测这部分患者抗病毒治疗前五年的 HCC 发展, 是一个可靠且易于获得的风险评分。

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



2.30 中国学者发现将 DTG 用于 HIV 感染一线治疗后 CD4 改善显著

2023 年 9 月 2 日, 江苏省疾控中心傅更锋/首都医科大学附属北京佑安医院黄晓婕/深圳市第三人民医院王辉/复旦大学公共卫生学院邹华春研究团队联合在 Nature Communications 杂志上发表“Associations of modern initial antiretroviral therapy regimens with all-cause mortality in people living with HIV in resource-limited settings: a retrospective

multicenter cohort study in China”研究论文。该研究通过对中国 HIV 感染者 (PLHIV) 的大规模队列研究, 揭示了不同初始一线抗逆转录病毒治疗 (ART) 方案与全因死亡率之间的关系。研究发现, 相较于基于 NVP 的方案, 使用 DTG、LPV 和其他基于 INSTI 的方案的患者在 CD4 改善方面表现出显著优势, 而死亡率方面的差异较小。然而, 与 DTG 相比, RAL 的死亡率较高。此外, 研究还指出, NVP 和 EFV 等较少常见的药物组合在 PLHIV 中非艾滋病相关死亡率显著下降, 可能与这些药物的副作用有关, 需要进一步研究。

在中国, 国家免费抗逆转录病毒治疗计划 (NFATP) 于 2002 年启动, 已经显著降低了 PLHIV 的死亡率。2016 年 6 月, 中国实施了全面治疗政策, 允许所有 PLHIV 无论 CD4⁺ T 细胞计数如何都可以获得抗逆转录病毒治疗 (ART)。在 2009 年之前, 推荐的 ART 方案包括齐多夫定 (AZT) 或司他夫定+拉米夫定(3TC)+奈韦拉平(NVP)或依非韦伦(EFV)。

2011 年《中国艾滋病诊疗指南》采纳了世界卫生组织针对资源有限地区推荐的基于替诺福韦的抗逆转录病毒治疗 (ART) 方案, 包括替诺福韦二丙酸盐(TDF)+拉米夫定(3TC)+依非韦伦 (EFV) 的组合, 这一方案也通过 NFATP 提供。在过去的几年中, NFATP 支持的 ART 方案经过持续评估和改进。引入和在全国范围内推广新一代蛋白酶抑制剂 (PIs)

和 INSTIs 等新药物，从而大幅扩大了中国 PLHIV 接受 ART 和转换治疗的机会。

自 2015 年以来，中国的 PLHIV 开始使用拉替拉韦(RAL)和多替拉韦(DTG)。2018 年，包含恩替卡韦(FTC)/替诺福韦阿拉费那米二丙酸盐(TAF)和 INSTI 的单一治疗药片在中国广泛使用。然而，来自高收入国家的最近的真实世界研究发现，大多数现代首选一线疗法死亡率的差异几乎没有证据。因此，在实际临床实践中澄清不同 ART 方案对死亡率的影响对于实现 2030 年联合国艾滋病规划的 95-95-95 目标具有至关重要的意义。

该研究分析中包括了 2017 年 1 月至 2019 年 9 月之间开始 ART 治疗的共计 41,018 名个体。研究发现在中国的临床护理中，并未观察到 PLHIV 在多数初始 ART 方案之间在全因死亡方面存在显著差异。在调整潜在混杂因素后，只发现了 EFV 组与 NVP 组、DTG 组与 NVP 组以及 LPV 组与 NVP 组之间的差异。在按死亡原因分层后，研究人员发现初始 ART 方案之间的死亡差异主要表现在 AIDS 相关死亡方面。

在多元泊松回归分析中，与以 EFV 或 LPV 为基础的患者相比，那些以 NVP、DTG 或其他方案为基础开始治疗的患者观察到较高的 ART 切换率，这与高收入国家的以往研究不同。来自日本的一项回顾性观察性研究发现，从 2011 年到

2016 年，NNRTIs（17.8%–45.2%）和 PIs（16.2%–47.6%）的切换率不断增加，而 INSTI 的切换率保持较低水平（2.3%–7.6%）。

总之，在中国，大多数初始 ART 方案之间的死亡率差异并不明显。研究人员的发现为使用基于 INSTI 的 ART 启动的临床结果提供了更多的证据。需要进一步研究确认在临床实践中使用 INSTIs 未能显著改善死亡率的原因。

资料来源：<https://www.nature.com/articles/s41467-023-41051-w#Abs1>



2.31 加拿大学者发现 HIV-1 病毒克隆可能在不同的组织之间循环传播

2023 年 9 月 6 日，加拿大蒙特利尔大学 Nicolas Chomont 研究团队在 Cell Reports 期刊上在线发表了一篇题为“Near full-length HIV sequencing in multiple tissues collected postmortem reveals shared clonal expansions across distinct reservoirs during ART”的研究论文。这项研究通过分析为 HIV 治愈研究捐献自身尸体的两名男性的多个样本，进行病毒宿主研究。研究人员发现在淋巴器官中更容易找到遗传完整的潜伏病毒。此外，组织中一半的 HIV 基因组是克隆扩张的，

经常位于远离的隔室中。

在抗逆转录病毒治疗（ART）期间，HIV 在组织中持续存在，但不同解剖部位对人体病毒储库的相对贡献仍然未知。团队对两名长期接受抑制治疗并为 HIV 治愈研究捐献了遗体的男性进行了对 HIV 储库的研究。在所有组织中都检测到 HIV DNA，但在不同的解剖部位和不同参与者之间存在较大差异。

完整的 HIV 基因组在两位参与者中分别占据了所有潜伏病毒的 2% 和 25%，主要在二级淋巴器官中检测到，脾脏和纵隔淋巴结在两名个体中都携带了完整的病毒基因组。在所有组织中都发现了多个相同的 HIV 基因组副本，表明在解剖部位中克隆扩张是常见的。这些扩张的大多数 (>85%) 在多个组织中共享。这些发现表明，感染的细胞在解剖部位之间扩张、迁移，可能在其中循环。

资料来源：<https://doi.org/10.1016/j.celrep.2023.113053>



2.32 多国学者发现休眠 HIV 可在抗逆转录病毒治疗期间产生 RNA 和蛋白质

HIV 抗逆转录病毒治疗被认为是一种治疗方法，而不是

治愈方法，因为患者通常携带感染艾滋病毒的细胞库，如果治疗停止，这些细胞可能会重新出现。这些储存库长期以来一直被认为处于休眠状态，但两个独立的研究小组于 2023 年 9 月 13 日在 *Cell Host & Microbe* 杂志上报告称，这些细胞的一部分会自发产生 HIV RNA 和蛋白质，可能会影响患者的 HIV 特异性免疫反应。

第一篇论文是由加拿大蒙特利尔大学 Mathieu Dubé 与瑞士洛桑大学医院 Daniel E.Kaufmann 研究团队发表的题为“Spontaneous HIV expression during suppressive ART is associated with the magnitude and function of HIV-specific CD4⁺ and CD8⁺ T cells”的研究。

该研究团队采集了 18 名已接受 ART 治疗三年多的 HIV 感染者的血液样本。然后，他们使用一种名为 RNA 流式细胞术的实验室方法，根据 CD4⁺ T 细胞（HIV 选择性感染的细胞类型）是否感染了 HIV，以及它们是否积极产生 HIV RNA 或蛋白，对它们进行分类。研究结果发现，这 18 名患者中有 14 人体内感染 HIV 的细胞库自发产生病毒 RNA。这 18 名患者中有 7 人体内感染 HIV 的细胞库还产生病毒蛋白，包括 p24，其中 p24 是 HIV 外壳的一个组成部分。

虽然这些病毒 RNA 和蛋白片段是没有功能的“碎片”，但研究团队发现它们足以激发免疫反应。由于较强的 HIV 特

异性免疫反应与较活跃的艾滋病毒储库有关，他们猜测这种免疫反应可能是无益的，但还需要更多的研究来验证这一假设。

第二篇论文是由美国俄勒冈健康与科学大学 Lydie Trautmann 研究团队发表题为“An active HIV reservoir during ART is associated with maintenance of HIV-specific CD8⁺ T cell magnitude and short-lived differentiation status”的研究。该论文报告称，在抗逆转录病毒治疗过程中，CD4⁺ T 细胞的亚群会自发表达病毒 RNA，特别是在急性和慢性感染开始治疗的泰国参与者队列中。在急性感染患者中发现的病毒蛋白较少，但两组之间观察到相似的免疫反应。

研究表明抗逆转录病毒疗法中活跃的 HIV 储存库驱动的残余免疫功能障碍可能会导致分析治疗中断后病毒控制的缺乏，因为它会阻止功能性干细胞样自我更新 HIV 特异性 CD8⁺ T 细胞的分化。这些细胞可以建立有效的快速回忆反应。因此，HIV 缓解策略可能需要针对在抗逆转录病毒治疗期间产生病毒蛋白的转录活性原病毒，以利用 HIV 特异性 CD8⁺ T 细胞来控制治疗停止后病毒的反弹。

资料来源：

[1]. <https://doi.org/10.1016/j.chom.2023.08.006>

[2]. <https://doi.org/10.1016/j.chom.2023.08.012>



2.33 中国学者揭示寨卡病毒感染影响胎盘发育的分子机制

2023年9月8日,军事医学研究院秦成峰研究团队和中国科学院动物研究所王红梅团队合作在 *Nature Communications* 发表了题为“Zika virus targets human trophoblast stem cells and prevents syncytialization in placental trophoblast organoids”的研究。利用基于人胎盘滋养层干细胞(hTSCs)衍生的3D胎盘滋养层类器官建立了寨卡病毒的感染模型,揭示了未分化hTSCs是寨卡病毒感染胎盘的主要靶细胞,阐明了寨卡病毒通过抑制合体化导致胎盘发育异常的分子机制,为病原-母胎界面研究提供了全新思路。

首先,为了阐明寨卡病毒对人胎盘滋养层细胞的感染特征,该团队利用hTSCs分化的滋养层细胞建立了寨卡病毒感染模型,证明了hTSCs是寨卡病毒主要靶细胞,并随着hTSCs分化对寨卡病毒的易感性降低。研究人员进一步利用hTSCs建立了3D胎盘滋养层类器官,可模拟原代滋养层细胞基因表达、激素分泌和分化潜能,并建立了寨卡病毒感染滋养层类器官模型。研究发现,寨卡病毒可有效感染滋养层类器官,并直接破坏发育成熟的滋养层类器官的结构;随着感染剂量

的提高,寨卡病毒逐渐由类器官外周的 CTB 侵染至内层 STB。为了观察寨卡病毒对滋养层类器官发育的长期影响,研究人员在滋养层类器官发育初期 (Day1) 建立感染,在 Day8 进行观察,结果显示滋养层类器官中 STB 发育明显受限或呈散乱分布。免疫荧光染色 (IF) 和融合效率统计证明,寨卡病毒感染显著抑制了滋养层细胞合体化。

为进一步阐明寨卡病毒感染对滋养层类器官发育的影响,研究人员在单细胞水平比较了寨卡病毒感染前后滋养层类器官中各类滋养层细胞的转录组变化。首先,作者解析了滋养层类器官中细胞组成,主要包括 hTSC、CTB、CTB_Fusion 和 STB 四大类群,轨迹分析证明滋养层类器官中的细胞发育可以模拟滋养层细胞合体化的过程。作者进一步解析了寨卡病毒感染对滋养层类器官的影响。利用 MX1 作为区分被感染细胞的标志分子,分析结果表明,随着 CTB 合体化, MX1 阳性细胞比例逐渐降低,说明滋养层细胞随着分化对寨卡病毒的易感性降低。这与在神经前体细胞中观察到的现象非常类似。寨卡病毒感染后, hTSCs 中一些经典的抗病毒 IFN 和 ISG 被激活,尤其是已知具有广泛抗病毒作用的 IFITM1/3 在感染后的 hTSCs 中被激活,此前研究报道滋养层细胞中 IFITM 的高表达可能抑制滋养层细胞合体化,这提示 hTSCs 的合体化可能会因寨卡病毒感染而受到限制。过差

异表达基因和通路富集分析发现寨卡病毒感染可能抑制 hTSCs 的干性和 CTB 的增殖，并可能影响滋养层细胞的激素分泌功能，感染后 STB 中多肽类激素编码基因的变化表现出子痫前期特征。

综上所述，本文利用 hTSCs 来源的胎盘滋养层细胞和 3D 胎盘滋养层类器官模型，真实再现了寨卡病毒感染胎盘的关键节点与过程，揭示了其导致发育异常的分子机制，为深刻理解寨卡病毒的致病机制提供了全新视角，也为开发特异防治药物提供了新的靶点。

资料来源：<https://www.nature.com/articles/s41467-023-41158-0>



2.34 中国学者在猪流行性腹泻病毒毒力基因鉴定和新型弱毒疫苗研制方面取得进展

2023 年 9 月 21 日，江苏省农业科学院兽医所所长李彬研究团队在猪流行性腹泻病毒 (PEDV) 毒力基因鉴定和新型弱毒疫苗研究方向取得重要进展，研究成果以“Genetic signatures associated with the virulence of porcine epidemic diarrhea virus AH2012/12”为标题在线发表于 *Journal of Virology*。该研究发现了 PEDV 毒株新的毒力基因区域，为

新的弱毒疫苗研制奠定了重要基础。

本研究将分离的 PEDV 毒株 AH2012/12 进行体外连续传代至 102 代 (AH2012/12-P102), 通过仔猪攻毒试验证明, AH2012/12-P102 不引起仔猪发病, 表明其致病性显著降低。基因组序列分析发现, 与 AH2012/12 亲本毒株相比, AH2012/12-P102 在 S 基因存在两处氨基酸缺失, 分别位于 S 基因的 nt 164–169 和 nt 4139–4190 处。研究人员利用病毒反向遗传学平台构建了对应的重组病毒, 明确了病毒稳定的生物学特性, 进一步通过动物攻毒试验证实了 S 基因的 nt 4139–4190 缺失使 AH2012/12 毒株的毒力降低, 证明该区域是 PEDV 重要的毒力相关基因。

该团队将 S 基因 nt 4139 4190 缺失毒株制备成新型弱毒疫苗, 通过免疫效力试验发现, 新的弱毒疫苗比传统灭活疫苗能够诱导更高的中和抗体、IgG 和 IgA 抗体水平。仔猪攻毒试验证明新型弱毒疫苗能够对仔猪提供良好的免疫保护。总之, 本研究鉴定出 PEDV 新的毒力基因, 设计开发出安全高效弱毒疫苗候选毒株, 为 PED 防控提供了重要的理论基础和产品支撑。

资料来源: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/37732788/>



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