



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

2026年 1 月版



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

国家传染病医学中心  
复旦大学附属华山医院

上海市传染病临床诊治 (IDC) 示范中心

上海感染与免疫科技创新中心

上海市传染病与生物安全应急响应重点实验室

复旦大学大健康信息研究中心

INFORMATION  
EXPRESS



# 目 录

<b>1 要闻速递</b> .....	<b>1</b>
1.1 国家疾控局发布 2025 年 12 月全国法定传染病疫情概况.....	1
1.2 中疾控发布 2025 年 12 月《全国新型冠状病毒感染疫情情况》 .....	2
1.3 国家疾控局等多部门印发《疾病预防控制领域强基实施方案》 .....	4
1.4 国家疾控局等多部门印发《公共卫生医师规范化培训工作方案(试行)》 .....	5
1.5 国家疾控局等多部门印发《传染病信息报告管理规范(2026 年版)》 .	6
1.6 国家疾控局联合国家卫健委印发《关于调整国家免疫规划流行性乙型脑 炎疫苗接种范围的通知》 .....	8
1.7 国家药监局附条件批准立贝韦塔单抗注射液上市.....	9
1.8 WHO 报道印度尼帕病毒感染情况 .....	10
1.9 WHO 发布艾滋病临床管理的最新建议 .....	11
1.10 国家传染病医学中心团队研发耐药基因检测新方案助力临床精准诊疗 .....	12
1.11 国际结核创新药研发团队到访国家传染病医学中心交流, 耐药结核治疗 有望迎接新突破.....	13
<b>2 文献速递</b> .....	<b>15</b>
2.1 Nature 研究发现口服 4'-氟尿苷可挽救晚期拉沙热病毒感染的非人类灵 长类动物.....	15
2.2 Nature 研究阐明 Cas12a3 为基础的细菌免疫新机制.....	17
2.3 Nature 研究利用双向 CRISPR 筛选技术解析 GLIS3 依赖性纤维化细胞回 路机制.....	20
2.4 Cell 研究阐释埃博拉病毒优势突变, 为药物研发提供依据.....	22
2.5 瑞典学者揭示 EBV 相关 ANO2 特异性 T 细胞驱动多发性硬化的分子机 制.....	25
2.6 瑞士学者发现 B 细胞通过 EBV 潜伏膜蛋白 1 介导的抗原呈递驱动中枢 脱髓鞘.....	27
2.7 中外学者合作揭示 EBV 感染导致多发性硬化症的新机制.....	31
2.8 美国学者基于人群规模测序揭示潜伏型 EBV 感染的疾病风险及遗传基 础.....	34
2.9 国家传染病医学中心团队开展国内首个针对抗流感新药玛巴洛沙韦耐药 性的大规模真实世界研究.....	36

2.10 美国学者探究口服抗病毒药物对 SARS-CoV-2 病毒脱落持续时间及病毒反弹的影响.....	39
2.11 美国学者发现 Bepirovirsen 结合位点的单核苷酸多态性对慢性乙型肝炎的治疗反应影响有限.....	41
2.12 中国学者评估恩替卡韦、聚乙二醇干扰素 $\alpha$ -2b 和粒细胞-巨噬细胞集落刺激因子联合治疗慢性乙型肝炎患者的疗效和安全性.....	45
2.13 美国学者评估立即启动抗结核治疗与高剂量给药策略的有效性与安全性.....	47
2.14 美国学者探究性别对恶性疟原虫肝阶段感染动态的影响.....	50
2.15 英国学者评估空间驱避剂在尼日利亚北部人道主义危机环境中对疟疾的防控效果.....	52
2.16 西班牙学者评估婴儿普遍接种 nirsevimab 预防呼吸道合胞病毒感染的有效性.....	54
2.17 中国学者提出呼吸道合胞病毒双广谱抗体预防方案.....	57
2.18 荷兰学者发现生物分子凝聚体的预组装驱动呼吸道合胞病毒复制.....	59
2.19 中美学者合作阐释工程化黏液锚定双特异性纳米抗体可对抗呼吸道病原体.....	62
2.20 德国学者发现长新冠单核细胞转录状态关联系统免疫失调与肺部损伤.....	65
2.21 美国学者揭示人类危重病中调节性 T 细胞通过代谢重塑获得优势并加剧免疫抑制.....	67
2.22 美国学者设计实现高精度病毒分层分类的 AI 工具 vConTACT3.....	70
2.23 美国学者发现寨卡病毒初次感染后 IgA 驱动的中性粒细胞激活而导致重症登革热.....	72
2.24 复旦大学团队研发出高效、安全、稳定的抗尼帕病毒脂肽，为应对尼帕疫情提供新利器.....	75
2.25 中国学者发现侵袭性念珠菌病预后新标志物.....	77
2.26 中国学者发现抗生素引起的肠道微生物失调加重流感病毒致死性的免疫机制.....	80

## 1 要闻速递

### 1.1 国家疾控局发布 2025 年 12 月全国法定传染病疫情概况

2026 年 1 月 9 日，国家疾病预防控制局发布 2025 年 12 月全国法定传染病疫情概况。2025 年 12 月 1 日至 12 月 31 日，全国（不含香港、澳门特别行政区和台湾地区）共报告法定传染病 7236052 例，死亡 2896 人。

甲类传染病无发病、死亡报告。乙类传染病共报告发病 274531 例，死亡 2882 人。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、新型冠状病毒感染和淋病，占乙类传染病报告病例总数的 94.3%。传染性非典型肺炎、脊髓灰质炎、白喉和新生儿破伤风无发病、死亡报告。同期，丙类传染病共报告发病 6961521 例，报告死亡 14 人。报告发病数居前 3 位的病种依次为流行性感冒、其他感染性腹泻病和手足口病，占丙类传染病报告病例总数的 99.9%。

资料来源：

[https://www.ndcpa.gov.cn/jbkzzx/yqxxxw/common/content/content\\_2009534747837370368.html](https://www.ndcpa.gov.cn/jbkzzx/yqxxxw/common/content/content_2009534747837370368.html)



## 1.2 中疾控发布 2025 年 12 月《全国新型冠状病毒感染疫情情况》

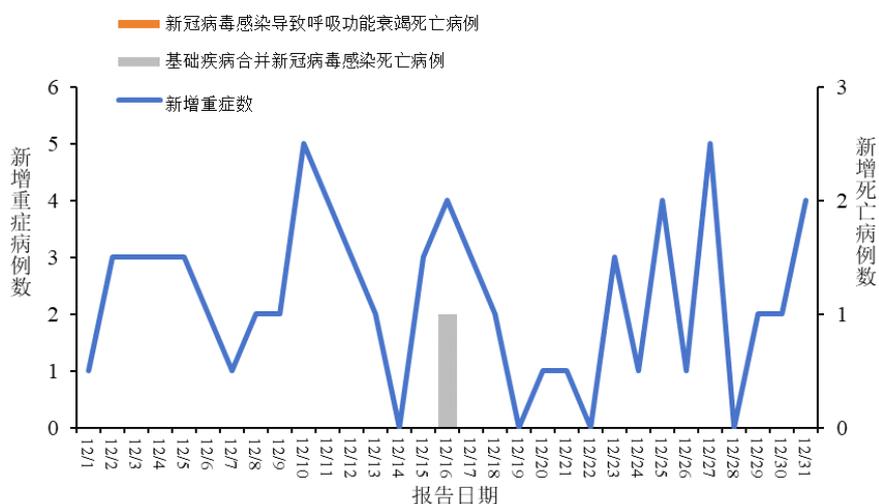
2026 年 1 月 9 日，中国疾病预防控制中心发布 2025 年 12 月《全国新型冠状病毒感染疫情情况》。

### 一、全国发热门诊（诊室）诊疗情况

2025 年 12 月 1 日-12 月 31 日，全国 31 个省（自治区、直辖市）及新疆生产建设兵团各级各类医疗机构发热门诊（诊室）诊疗量，从 12 月 1 日的 18.3 万人次波动下降至 12 月 31 日的 4.0 万人次。

### 二、全国新冠病毒感染病例报告情况

2025 年 12 月 1 日-12 月 31 日，全国 31 个省（自治区、直辖市）及新疆生产建设兵团报告新增确诊病例 15129 例，其中重症病例 70 例、死亡病例 1 例（为基础疾病合并新冠病毒感染死亡病例），报告病例数低位波动。



全国新冠病毒感染新增重症和死亡病例报告情况



资料来源:

[https://www.chinacdc.cn/jksj/xgbdyq/202601/t20260109\\_314543.html](https://www.chinacdc.cn/jksj/xgbdyq/202601/t20260109_314543.html)



### 1.3 国家疾控局等多部门印发《疾病预防控制领域强基实施方案》

为贯彻落实党中央、国务院决策部署，落实医疗卫生强基工程有关要求，加快推进疾控领域重点工作，聚焦补短板、强弱项，推动基层疾控核心能力提升，国家疾控局会同国家发展改革委、财政部、国家卫生健康委、国家医保局、国家中医药局于2026年1月27日联合印发《疾病预防控制领域强基实施方案》。

《实施方案》共包括三个部分：第一部分是总体要求。主要阐释了开展疾控领域强基工作的指导思想、工作重点和建设目标。对方案实施后2027年、2030年两个时间点的基层疾控体系、设施、能力、数字化等方面提出要求。第二部分是主要任务和措施，共包含六个方面。一是夯实基层疾控工作网络。二是促进医防协同医防融合。三是强化基层防治队伍建设。四是推动设施设备配备更新。五是加强基层“数智

疾控”建设。六是提升公共卫生服务质效。第三部分是组织实施和保障。明确了要加强疾控领域强基工作的综合监测和效果评价，适时开展实地调研、技术指导和调度。

资料来源：

[https://www.ndcpa.gov.cn/jbkzzx/c100012/common/content/content\\_2017044494358581248.html](https://www.ndcpa.gov.cn/jbkzzx/c100012/common/content/content_2017044494358581248.html)



#### 1.4 国家疾控局等多部门印发《公共卫生医师规范化培训工作方案（试行）》

为贯彻落实《国务院办公厅关于推动疾病预防控制事业高质量发展的指导意见》《国务院办公厅关于加快医学教育创新发展的指导意见》精神，高质量推进公共卫生医师规范化培训，国家疾控局联合国家卫生健康委、国家发展改革委、教育部、财政部、人力资源社会保障部、国家中医药局制定了《公共卫生医师规范化培训工作方案（试行）》，现于2026年1月28日印发。

《工作方案》共包括五个部分：第一部分为总体要求。明确了实施公共卫生医师规范化培训的总体要求和项目

标。第二部分为工作内容。明确了培训对象、培训年限、培训模式、培训招收、培训内容、培训基地、带教师资、考核认证 8 方面内容。第三部分为保障措施。明确了经费保障与使用管理，人员管理与待遇。第四部分为政策衔接。明确了执业注册与临床实践训练、协同育人、政策引导、信息化管理 4 方面内容。第五部分为有关要求。明确了加强组织领导、明确职责分工、发挥行业组织和专业技术机构作用、促进各地均衡发展、加强宣传解读 5 方面内容。

资料来源：

[https://www.ndcpa.gov.cn/jbkzzx/c100012/common/content/content\\_2017044398917193728.html](https://www.ndcpa.gov.cn/jbkzzx/c100012/common/content/content_2017044398917193728.html)



## 1.5 国家疾控局等多部门印发《传染病信息报告管理规范（2026 年版）》

传染病信息报告是传染病监测预警的重要环节。《传染病信息报告管理规范（2015 年版）》实施以来，对加强信息报告管理、提升各级各类医疗卫生机构报告质量发挥了重要作用。随着传染病防控形势的变化，对信息报告工作提出了新的更高要求。国家疾控局认真贯彻落实党中央、国务院的

决策部署，根据新修订的传染病防治法和智慧化多点触发传染病监测预警体系建设指导意见的有关要求，组织修订《传染病信息报告管理规范（2026年版）》，现于2026年1月29日印发。

《管理规范》在保持总体框架基本稳定的前提下，主要修订四个方面内容：（一）完善机构职责，依法履行报告责任。明确了机构职责和任务，遵循分级负责、属地管理原则，推动疾控业务与监督同向发力。（二）动态调整分类，适应防控新需求。调整传染病报告的情形，进一步强化了新发传染病、突发原因不明传染病、需重点监测的其他传染病等信息报告要求。（三）强化医防协同，夯实信息报告工作。明确医疗机构执行首诊负责制，加强医防协同、医防融合，健全工作制度；疾控机构加强指导，提升基层诊断报告能力。（四）加大信息化建设力度，提升智慧化水平。推进医疗机构传染病监测预警前置软件部署应用，利用大数据、人工智能等新技术，提高传染病数据分析利用水平。

资料来源：

[https://www.ndcpa.gov.cn/jbkzzx/c100014/common/content/content\\_2016776107086745600.html](https://www.ndcpa.gov.cn/jbkzzx/c100014/common/content/content_2016776107086745600.html)



## 1.6 国家疾控局联合国家卫健委印发《关于调整国家免疫规划流行性乙型脑炎疫苗接种范围的通知》

近年来，随着人口流动增加、气候和蚊媒分布特征等变化，我国流行性乙型脑炎流行范围也在发生变化。接种乙脑疫苗是防控乙脑的有效手段。为充分发挥疫苗防控传染病的重要作用，提高西藏、青海、新疆、新疆生产建设兵团人群免疫水平，国家疾控局综合司、国家卫生健康委办公厅于2026年1月30日联合印发《关于调整国家免疫规划流行性乙型脑炎疫苗接种范围的通知》，自2026年3月1日起，为西藏、青海、新疆、新疆生产建设兵团2025年6月1日以后出生的满8月龄儿童免费接种国家免疫规划乙脑疫苗，具体按照《国家免疫规划疫苗儿童免疫程序及说明(2021年版)》执行。

该通知明确了调整乙脑疫苗接种范围的时间、目标人群、免疫程序，并对组织实施提出具体要求。一是加强组织领导。卫生健康、疾控部门加强协调配合和组织领导，保障乙脑疫苗接种工作顺利实施。二是加强疫苗采购供应和储运管理。按照国家免疫规划疫苗集中采购程序，合理确定采购需求，统筹做好疫苗采购分配，严格做好疫苗储存和运输环节的冷链温度监测，做好疫苗出入库等流通信息管理。三是规范疫

苗接种实施。接种单位按照《预防接种工作规范(2023年版)》要求，规范开展疫苗接种，做好全流程服务和管理。四是强化培训及科普宣教。通过多层次培训，做好疫苗接种、病例监测报告、诊断和救治工作。积极开展科普宣传，及时回应社会关切，营造良好社会氛围。

资料来源：

[https://www.ndcpa.gov.cn/jbkzzx/c100014/common/content/content\\_2017055204379627520.html](https://www.ndcpa.gov.cn/jbkzzx/c100014/common/content/content_2017055204379627520.html)



### 1.7 国家药监局附条件批准立贝韦塔单抗注射液上市

2026年1月23日，国家药品监督管理局通过优先审评审批程序附条件批准华辉安健（北京）生物科技有限公司申报的立贝韦塔单抗注射液（商品名：华优诺）上市，用于治疗伴有或不伴有代偿期肝硬化的慢性丁型肝炎病毒（HDV）感染成年患者。丁肝是各类病毒性肝炎中最严重的疾病。立贝韦塔单抗的作用机制是：通过特异性结合乙肝/丁肝病毒表面的前S1蛋白区域，阻断乙肝/丁肝病毒和其受体NTCP的结合，从而阻止病毒感染或再感染肝细胞。该药将为全球患者提供更经济、更有效、更可及的治疗方案，为实现“2030年

消除病毒性肝炎公共卫生危害”目标贡献中国方案。

资料来源：

<https://www.nmpa.gov.cn/zhuanti/cxylqx/cxypxx/20260123173003174.html?sessionid=>



### 1.8 WHO 报道印度尼帕病毒感染情况

2026 年 1 月 30 日，WHO 报道称，印度国家卫生报告中心于 1 月 26 日向 WHO 通报了该国西孟加拉邦两例经实验室确诊的尼帕病毒感染病例，两名患者均为同一家私立医院的医护人员。印度浦那国家病毒研究所 13 日确诊了这两例病例。在该研究所支持下，印度当局已追踪并检测了超过 190 名密切接触者，他们的尼帕病毒检测结果均为阴性，迄今尚未发现其他病例。这是印度西孟加拉邦报告的第 3 次尼帕病毒病疫情，该邦曾在 2001 年和 2007 年报告过相关疫情。在整个印度，这是自 2001 年以来报告的第 13 次尼帕病毒病疫情。目前印度有关方面已加强监测和防控措施，并正在调查病毒源头。

WHO 评估认为，目前尼帕病毒在次国家级层面（疫情暴发特定地区）的传播风险为中等，在国家、区域和全球的

传播风险低。

资料来源：

<https://www.who.int/emergencies/disease-outbreak-news/item/2026-DON593>



## 1.9 WHO 发布艾滋病临床管理的最新建议

2026 年 1 月 7 日，WHO 发布了最新的艾滋病临床管理建议，提供了关于抗反转录病毒疗法、艾滋病垂直传播管理和艾滋病患者的结核病（TB）预防的新修订指导。这些建议旨在支持一种基于证据且具有成本效益的方法，以改善治疗效果、减少艾滋病相关死亡并加速实现终结艾滋病这一公共卫生威胁的进程。该指南反映了自 2021 年发布的上一版 WHO 综合指南以来，艾滋病治疗领域的重大进展，并回应了关于优化抗反转录病毒治疗方案和为艾滋病感染者简化结核病预防治疗选择的最新证据。

资料来源：

<https://www.who.int/news/item/07-01-2026-who-releases-updated-recommendations-on-hiv-clinical-management>



## 1.10 国家传染病医学中心团队研发耐药基因检测新方案助力临床精准诊疗

近日，国家传染病医学中心（上海）、上海感染与免疫科技创新中心张文宏教授团队携手金域医学共同研发的“睿耐安™ tNGS 耐药基因全流程检测解决方案”成功实现成果转化并投入临床应用，该方案也是业内首个碳青霉烯酶全亚型 tNGS 精准鉴定项目，为破解耐药困局提供了重要技术支撑。

该解决方案基于超多重 PCR 靶向扩增结合高通量测序（tNGS）技术开发而成，实现了对耐药基因检测性能的多重革新：覆盖临床常见的耐药病原体，帮助临床医生知菌、知酶、知毒力，实现耐药菌的早诊早治；针对关键耐药基因设计，率先实现了对碳青霉烯酶基因 KPC 和 NDM 全长的覆盖及所有已知亚型的精准鉴定；通过靶向富集策略，其对耐药基因的检测灵敏度较非靶向宏基因组测序（mNGS）提升千倍以上（检测限低至 50CFU/ml）；检测效率提高，整体检测周期优化至约 16 小时。其适用于耐药菌感染高危风险患者的初始精准用药、ICU 重症及免疫缺陷患者的感染风险管理，以及院感耐药菌传播监测，支持多种样本类型检测，临床适用性强，有助于实现临床精准诊疗，构筑全方位耐药防控网

络，守护公共卫生安全。

资料来源：<https://mp.weixin.qq.com/s/vxnu3xgjubsRTsOEU1ic1Q>



### 1.11 国际结核创新药研发团队到访国家传染病医学中心交流，耐药结核治疗有望迎接新突破

2026 年开年，结核病创新药物研发领域迎来好消息，一款全新机制的抗结核新药 Quabodepistat (OPC-167832) 国际 III 期临床研究在中国区正式启动。该药物属于 DprE1 抑制剂，作用是抑制结核分枝杆菌细胞壁阿拉伯半乳糖合成必需的十异戊二烯基磷酸核糖 2'-氧化酶，有望改良目前耐药结核的全球一线治疗方案 BPL/M 方案，并有潜力进一步缩短到 4 个月。1 月 29 日上午，该项目的国际研发团队负责人 Ramesh Dass 博士，负责临床开发的 Titus Divala 总监和临床研究管理 Laurie Debuque 总监等一行到访复旦大学附属华山医院宝山院区，与承接该项目的感染科结核病临床试验专业组进行了充分的交流和试验现场评估。

项目 PI 孙峰副教授代表结核病临床试验专业组介绍了国家传染病医学中心在传染病临床诊疗和临床研究方面的

历史和机构优势，重点分享了正在开展的中国结核病多中心临床试验的数据和项目实施经验。Ramesh Dass 博士详细介绍了该项目 III 期研究的设计与进展，这一全球多中心研究旨在评估新型治疗方案对耐多药结核的疗效与安全性，计划纳入来自全球多个高负担国家的患者，包括中国、菲律宾、南非、摩尔多瓦等国家。此后，双方重点围绕研究参与者的保留策略展开坦诚而深入的交流。Ramesh Dass 博士分享了全球其他研究中心面临的共同挑战与创新解决方案，国家传染病医学中心团队则基于中国患者的实际情况提出了本土化的实施建议。讨论涵盖了知情同意过程优化、随访安排灵活性、到患者支持体系构建等多个维度。

资料来源：<https://mp.weixin.qq.com/s/nwZ-kASBMZdNJrkS1meqSw>



## 2 文献速递

### 2.1 Nature 研究发现口服 4'-氟尿苷可挽救晚期拉沙热病毒感染非人类灵长类动物

2026 年 1 月 7 日，德克萨斯大学的 Thomas W. Geisbert 团队在 *Nature* 发表题为“Oral 4'-fluorouridine rescues nonhuman primates from advanced Lassa fever”的研究论文，旨在评估广谱口服抗病毒药物 4'-氟尿苷（4'-FIU）在非洲绿猴拉沙热模型中的治疗效果，为这一致死性出血热疾病的临床干预提供了突破性证据。

研究团队首先建立了多哥株拉沙病毒在非洲绿猴中的致死模型。五只未治疗对照猴在感染后 9 至 13 天内全部死亡，平均死亡时间为 10.8 天，其病毒血症水平高达  $11.26 \log_{10}$  基因组当量/毫升，组织病毒载量达  $13.06 \log_{10}$  基因组当量/克组织，并表现出典型的肝坏死、脾肿大等病理特征。该模型与历史食蟹猴模型生存曲线无显著差异，验证了其可靠性。在此基础上，研究团队对六只感染猴进行干预，其中五只从感染后第 6 天起每日口服 5 mg/kg 4'-FIU，连续 10 天，另一只作为阳性对照不予治疗。所有猴子在治疗开始时均出现食欲减退、发热、淋巴细胞减少等临床症状，且均处于病毒血

症状态。

治疗结果显示，所有 4'-FIU 治疗猴均存活至预设的 35 天研究终点，而未治疗对照猴在 11 天时达到人道终点而被安乐死。生存曲线分析表明，治疗组与未治疗组存在显著差异。病毒载量方面，4 只治疗猴在研究末期实现感染性病毒的完全清除，另一只猴的病毒水平也呈下降趋势；相比之下，未治疗猴在死亡时病毒载量仍居高不下。组织病理学检查揭示，未治疗猴出现广泛肝坏死、间质性肺炎等病变，且免疫组化检测到病毒抗原分布于肝、脾、脑等多器官；而治疗猴除个别出现轻微炎症外，多数组织无显著病变或病毒抗原标记。此外，治疗猴均产生了拉沙病毒特异性 IgG 抗体，中和抗体滴度虽偏低但随时间增长，提示免疫应答被激活。

转录组学分析进一步阐明了治疗机制。通过靶向转录组测序，研究人员发现未治疗猴在疾病晚期呈现强烈的干扰素反应、急性期蛋白表达上调等免疫激活状态；而治疗猴在过渡期（9~12 天）则显示血小板相关基因、单核细胞标记物上调，表明免疫调节更为可控。通路富集分析提示，4'-FIU 可能通过抑制病毒复制，缓解细胞因子风暴，从而为宿主免疫应答赢得时间。值得注意的是，一只治疗猴（Tx4）在研究中出现病毒清除延迟，其脑部检测到病毒 RNA 但无感染性病毒，推测与个体免疫应答差异有关，这提示了联合疗法或延

长治疗周期的必要性。

综上所述，该研究证实了口服 4'-FIU 在晚期拉沙热中的治疗潜力，为应对这一全球健康威胁提供了新的对策。其广谱抗病毒活性还可能适用于其他 RNA 病毒性疾病，凸显了进一步临床开发的紧迫性。未来工作需优化给药方案，并在更接近自然感染的环境中验证其有效性。

资料来源：<https://www.nature.com/articles/s41586-025-09906-y>



## 2.2 Nature 研究阐明 Cas12a3 为基础的细菌免疫新机制

2026 年 1 月 7 日，德国亥姆霍兹 RNA 感染研究所 Chase L. Beisel 团队联合美国犹他州立大学 Ryan N. Jackson 团队在 *Nature* 发表题为“RNA-triggered Cas12a3 cleaves tRNA tails to execute bacterial immunity”的研究论文。该研究首次报道了 V 型 CRISPR-Cas 系统中的一个新型效应蛋白 Cas12a3，其能够在识别靶 RNA 后特异性切割转运 RNA (tRNA) 的保守 3' CCA 尾部，从而介导细菌的生长停滞和抗噬菌体免疫。

研究团队通过生物信息学分析发现，Cas12a3 属于两个此前未报道的核酸酶分支，与已知的 Cas12a (靶向 DNA) 和 Cas12a2 (非特异性切割 RNA/DNA) 在进化树和功能上均存

在显著差异。系统发育分析显示，Cas12a3 及其旁系同源蛋白 Cas12a4 形成独立分支，其特有的 tRNA 装载结构域(tRLD)与其他 Cas12 蛋白形成明显区别。

在功能验证实验中，研究人员通过大肠杆菌模型证实，Cas12a3 被靶 RNA 激活后不会引发 DNA 损伤反应，这与能引起广泛核酸切割的 Cas12a2 形成鲜明对比。体外实验进一步表明，Cas12a3 仅切割 RNA 底物，且对 tRNA 表现出显著偏好性。当使用随机 RNA 底物库进行检测时，Cas12a3 的切割活性比 Cas12a2 低 3.8 倍，提示其可能存在特异性底物选择机制。

为明确 Cas12a3 的生理底物，研究人员采用纳米孔直接 RNA 测序技术分析细胞裂解液中的 RNA 切割模式。结果显示，Cas12a3 能特异性切割 47 种 tRNA 中 27 种的 3' CCA 尾部，切割位点位于距离末端 2~4 个核苷酸的上游区域。Northern blot 验证实验证实，tRNA<sup>Ala(UGC)</sup>等特定 tRNA 被有效切割，且截断实验表明其最小识别单元为包含反密码子环、接纳茎和 3' CCA 的简化结构 (h1)。

通过冷冻电镜技术，研究团队解析了 Cas12a3 与 crRNA、靶 RNA 及 tRNA 形成的四元复合物结构（分辨率 3.1Å）。结构分析揭示，tRLD 结构域通过静电相互作用和碱基堆叠效应将 tRNA 的 3' CCA 尾部精准定位至 RuvC 核酸酶活性中

心。比较结构学显示，从二元复合物到四元复合物的转化过程中，REC2 结构域发生约 22Å 的构象变化，为 tRNA 的结合创造通道。

在应用层面，研究团队利用 Cas12a3 对 tRNA 的特异性识别能力，开发了新型多重 RNA 检测系统。通过设计模拟 tRNA 茎环结构的报告分子，实现了与 Cas13 系统正交的检测通道。在单管反应中，Cas12a3 与 *LwaCas13a*、*PsmCas13b* 联用，可同时检测呼吸道合胞病毒、甲型流感病毒和 SARS-CoV-2 的 RNA 标志物，且在人源 RNA 背景存在下仍保持优异性能。

该研究首次阐明 CRISPR 系统通过靶向 tRNA 介导免疫防御的分子机制，突破了传统 CRISPR 效应蛋白仅切割核酸的认知边界。Cas12a3 对翻译机器的精准破坏为抗病毒治疗提供了新思路，其特异性的底物识别特性也为开发高特异性分子诊断工具奠定了理论基础。未来研究可通过蛋白质工程优化其底物亲和力与特异性，有望推动 CRISPR 技术在基因治疗和精准医疗领域的创新应用。

资料来源：<https://www.nature.com/articles/s41586-025-09852-9>



### 2.3 Nature 研究利用双向 CRISPR 筛选技术解析 GLIS3 依赖性纤维化细胞回路机制

2026 年 1 月 7 日，美国麻省总医院 Ramnik J. Xavier/Daniel B. Graham 团队在 *Nature* 发表题为“Bidirectional CRISPR screens decode a GLIS3-dependent fibrotic cell circuit”的研究论文。该研究通过整合单细胞转录组测序、空间转录组分析和功能基因组学方法，系统阐明了炎症性肠病（IBD）中纤维化形成的细胞与分子机制。他们发现肠道基质中的炎症相关成纤维细胞（IAFs）在慢性炎症驱动下被巨噬细胞激活，并通过转录因子 GLIS3 调控促纤维化细胞因子 IL-11 的表达，从而推动组织纤维化进程。利用全基因组 CRISPR 敲除和激活筛选，研究团队将 GLIS3 确定为 IAFs 基因程序的核心调控因子，并在小鼠模型中验证了成纤维细胞特异性缺失 *Glis3* 可显著缓解结肠炎相关纤维化。

为解析 IAFs 的激活机制，研究团队开展了全基因组范围的 CRISPR 敲除（CRISPRko）和 CRISPR 激活（CRISPRa）筛选。利用内源性标记 *IL11<sup>mNG</sup>* 的成纤维细胞模型，在转化生长因子- $\beta$ （TGF- $\beta$ ）和白细胞介素-1 $\beta$ （IL-1 $\beta$ ）刺激下，通过流式分选高、低 IL-11 表达细胞并测序 gRNA 富集情况，筛选出 61 个共享候选基因。转录因子 GLIS3 在筛选中显著

富集，且其在 IAFs 中特异性高表达。单细胞转录组时序分析显示，GLIS3 在成纤维细胞激活早期即被诱导，并与 IL-11 表达同步上调。功能实验证实，GLIS3 敲除显著抑制 IL-11 产生，而其激活则增强 IL-11 表达，且这一调控作用在成纤维细胞与 TLR2/6 活化巨噬细胞共培养体系中依然成立。

在机制层面，研究团队发现巨噬细胞来源的 TGF- $\beta$  和 IL-1 $\beta$  通过协同作用诱导 GLIS3 核转位和转录活性。体内实验中，中和 TGF- $\beta$  或 IL-1 $\beta$  可显著降低慢性葡聚糖硫酸钠(DSS)诱导结肠炎小鼠的 *Glis3* 表达和纤维化程度。通过构建成纤维细胞特异性 *Glis3* 敲除小鼠，研究团队发现缺失 *Glis3* 可有效抑制胶原沉积、组织羟脯氨酸含量上升及纤维化相关基因（如 *Colla1*、*Col5a1* 等）表达，同时改善结肠缩短和组织炎症评分。空间转录组分析显示，*Glis3* 缺失导致 IAFs 和活化巨噬细胞在纤维化区域富集度降低，且 GLIS3 特征基因模块评分下降，证实 GLIS3 在体内调控纤维化细胞龕的形成。此外，GLIS3 还通过调节 *LIF*、*FAP*、*MMP2* 等细胞外基质重构相关基因，影响成纤维细胞的活化状态和组织修复平衡。

总之，该研究通过多组学整合和功能筛选，阐明了 GLIS3 依赖性纤维化细胞回路在慢性炎症中的驱动作用，不仅深化了对 IBD 纤维化机制的认识，也为开发靶向基质细胞的抗纤维化疗法奠定了理论基础。未来工作需进一步明确 GLIS3 在

不同纤维化疾病中的保守性，并探索其调控下游效应的具体分子机制，以推动临床转化。

资料来源：<https://www.nature.com/articles/s41586-025-09907-x>



## 2.4 Cell 研究阐释埃博拉病毒优势突变，为药物研发提供依据

2026年1月22日，中山大学钱军/杨建荣团队联合广州医科大学附属市八医院刘林娜团队以及吉林大学第一医院刘全团队在 *Cell* 发表题为“Molecular characterization of Ebola virus glycoprotein V75A substitution in the 2018–2020 epidemic”的研究论文。该研究通过整合基因组流行病学、结构生物学和功能实验，系统揭示了2018-2020年刚果民主共和国(DRC)埃博拉疫情中病毒糖蛋白(GP) V75A位点替换的分子特征及其生物学效应。研究发现，GP-V75A突变在疫情早期出现并迅速成为主导变异体，通过增强病毒与宿主受体NPC1的结合亲和力、降低病毒进入细胞时对半胱氨酸蛋白酶的依赖性，显著提升了病毒的感染性和传播效率。

研究团队收集了 2018-2020 年 DRC 疫情中的 480 株 EBOV 近全长基因组序列,利用最大似然法构建系统发育树,分析病毒进化动态。通过计算非同义突变与同义突变比率 ( $dN/dS$ ) 评估选择压力,并筛选高频氨基酸替换。针对鉴定的 GP-V75A 突变,研究人员采用假病毒系统在 HEK293T、Vero、Huh-7 等多种细胞系中评估病毒感染性;通过表面等离子共振 (SPR) 技术测定 GP 与受体 NPC1 的结合亲和力;利用胱天蛋白酶抑制剂分析病毒进入机制;借助分子对接模拟突变对抑制剂结合的影响。动物实验采用 C57BL/6 小鼠模型,通过体内生物发光成像评估病毒复制效率。此外,研究还分析了 GP-V75A 对中和抗体及小分子化合物敏感性的影响,并结合流行病学数据探讨突变与疫情传播的关联。

系统发育分析显示,2018-2020 年 EBOV 序列分为两个主要分支 (Clade I 和 Clade II), GP-V75A 突变在 Clade II 中占主导地位,其频率从 2018 年的 4.5% 升至 2020 年的 100%,与疫情加速期 (2019 年 4 月后) 高度重合。功能实验表明,GP-V75A 显著提升假病毒在多种细胞 (如 HEK293T、Vero、Huh-7) 和小鼠模型中的感染性 (最高增强 7.4 倍),且病毒复制能力在传代实验中持续增强。机制上,V75A 位于 GP 受体结合域 (RBD),通过减少  $\alpha 1$  螺旋环的疏水相互作用,促进 GP 与 NPC1 受体环 2 区的结合,SPR 测得其结合亲和力

提升约 8.5 倍。同时，该突变降低病毒对细胞内胱天蛋白酶 B/L 的依赖，使病毒在蛋白酶抑制条件下仍能有效进入细胞。此外，GP-V75A 减弱了靶向 NPC1 环 2 的抑制剂的疗效，并对部分 RBD 定向中和抗体产生逃逸，但对抗 GP 其他表位的抗体影响较小。流行病学关联分析显示，GP-V75A 流行率上升与月度病例数增长呈正相关，提示其可能通过增强病毒适应性推动疫情扩散。

综上，GP-V75A 突变作为 EBOV 在 2018-2020 年疫情中适应性进化的关键分子事件，通过增强病毒进入效率和部分逃逸免疫压力，促进了疫情的持续传播。这一发现深化了对高变异病毒进化规律的理解，凸显了结合多组学数据与功能研究在传染病防控中的价值。后续研究应致力于解析 GP 突变的结构基础，开发针对病毒进入通路的广谱疗法，并建立集成基因组监测与临床数据的预警系统，以应对未来新发突发传染病的挑战。

资料来源：<https://doi.org/10.1016/j.cell.2025.12.022>



## 2.5 瑞典学者揭示 EBV 相关 ANO2 特异性 T 细胞驱动多发性硬化的分子机制

2026 年 1 月 13 日，瑞典卡罗林斯卡医学院 Olivia G. Thomas 团队在 *Cell* 发表题为“Anoctamin-2-specific T cells link Epstein-Barr virus to multiple sclerosis”的研究论文。该研究通过整合人类队列分析、动物模型实验和单细胞技术，首次揭示了 anoctamin-2(ANO2)特异性 T 细胞在多发性硬化症(MS)发病机制中的核心作用，并阐明了其与 Epstein-Barr 病毒(EBV)感染的分子模拟机制。

研究团队构建了涵盖未治疗 MS 患者、natalizumab 治疗 MS 患者、健康对照及其他神经系统疾病患者的队列，采用抗原耦联磁珠刺激与 FluoroSpot 技术，定量评估了 ANO2 特异性 T 细胞应答的频率与功能特征。在人类队列研究中，通过刺激外周血单核细胞与 ANO2 肽段耦联磁珠，检测干扰素- $\gamma$  (IFN- $\gamma$ )、白介素-17A (IL-17A) 和 IL-22 的分泌水平，发现未治疗 MS 患者中 ANO2{79-168}特异性 T 细胞应答显著高于健康对照，且 56.7%的未治疗患者呈现阳性反应。值得注意的是，natalizumab 治疗患者表现出更强的 IL-17A 和 IL-22 应答，提示调节性 T 细胞功能失衡可能增强 ANO2 导向的炎症反应。受体操作特征曲线分析显示，ANO2 T 细胞

应答对 MS 具有高区分效能。此外，ANO2 不同区域均能引发 T 细胞反应，且与 EBNA1 应答正相关，而与巨细胞病毒应答无关联，支持其特异性。胞内细胞因子染色证实，ANO2 反应性 T 细胞以 CD4<sup>+</sup> IFN- $\gamma$ <sup>+</sup> 表型为主，在 MS 患者中频率升高。

为验证交叉反应性，研究团队在 SJL/J 小鼠模型中免疫 ANO2<sub>1-275</sub> 或 EBNA1<sub>380-641</sub> 蛋白，发现两者均可诱导针对异源抗原的 CD4<sup>+</sup> T 细胞交叉应答。更重要的是，预先免疫 ANO2<sub>1-275</sub> 的小鼠在后续 PLP 诱导的 EAE 模型中表现出更早发病、更高疾病评分及更严重的神经功能缺损。组织学分析显示，ANO2 预免疫组小鼠脊髓和脑部脱髓鞘病变加重，小脑和颈髓区域 CD4<sup>+</sup> T 细胞浸润及血浆外渗显著增加。通过过继转移实验，证实 ANO2 特异性 T 细胞可直接驱动疾病恶化，且其效应依赖于 CD4<sup>+</sup> T 细胞而非抗体应答。进一步机制探讨表明，ANO2 在成年小鼠脑中特异性表达于下橄榄核、隔区和小脑的血管内皮，且 ANO2 特异性 T 细胞可识别并杀伤少突胶质细胞系细胞，提示其直接参与髓鞘损伤。

研究团队通过单细胞 T 细胞受体 (TCR) 测序，揭示了 EBNA1 与 ANO2 应答 T 细胞之间的克隆重叠。在 MS 患者中，约 17% 的 EBNA1 特异性 TCR 克隆能交叉识别 ANO2，且这些交叉反应性 T 细胞呈现活化与细胞毒性表型，高表达

IFN- $\gamma$ 、颗粒酶 B 等效应分子。表位定位实验发现，交叉反应不仅限于 EBNA1 与 ANO2 同源区域（如 EBNA1<sub>428-442</sub> 与 ANO2<sub>137-151</sub>），还涉及多个非连续表位，表明 T 细胞识别具有广泛性。表型分析显示，这些 T 细胞富集于活化簇和细胞毒性簇，高表达 CXCR3、CCR6 等归巢受体，提示其具备向中枢神经系统迁移的能力。

总之，该研究通过多维度实验证据，确立了 ANO2 特异性 T 细胞在 MS 发病中的枢纽地位，深化了对感染后自身免疫机制的理解，为精准免疫治疗提供了理论依据。未来研究应聚焦于调控这一细胞群体的具体信号通路，并探索其与现有疗法的协同作用，以期改善 MS 患者的长期预后。

资料来源：<https://doi.org/10.1016/j.cell.2025.12.032>



## 2.6 瑞士学者发现 B 细胞通过 EBV 潜伏膜蛋白 1 介导的抗原呈递驱动中枢脱髓鞘

2026 年 1 月 13 日，巴塞尔大学 Nicholas S.R. Sanderson 团队在 *Cell* 发表题为“*Myelin antigen capture in the CNS by B*

cells expressing EBV latent membrane protein 1 leads to demyelinating lesion formation”的研究论文。该研究通过构建多种转基因小鼠模型并结合活体成像、单细胞测序和神经病理学分析,首次揭示了 EB 病毒(EBV)潜伏膜蛋白 1(LMP1)如何通过挽救自身反应性 B 细胞的活化诱导细胞死亡(AICD),从而驱动多发性硬化症(MS)脱髓鞘病变形成的完整机制。

研究团队首先通过流式细胞术检测发现,在稳态条件下 B 细胞在脑组织中分布稀少,但在病毒感染后大量浸润,初期聚集于血管周隙,7 天后主要进入脑实质。利用表达 tdTomato 的 MOG 特异性 B 细胞模型,活体成像显示 B 细胞能够直接与表达 MOG 的少突胶质细胞形成紧密接触,并在接触后 2~10 分钟内开始内化抗原。体外共培养实验进一步证实,MOG 特异性 B 细胞与表达 MOG 的靶细胞共育 4 小时后,表面 BCR 表达显著下降,同时细胞内 MOG 抗原检测量持续增加,表明 B 细胞具有直接从神经胶质细胞膜上提取蛋白抗原的独特能力。值得注意的是,这种抗原捕获行为不仅发生在病毒感染区域,在实验性自身免疫性脑脊髓炎(EAE)模型中也观察到类似现象。

深入机制探讨发现,脑内抗原捕获的 B 细胞命运取决于共刺激信号的平衡。单细胞 RNA 测序分析显示,在病毒诱

导的脑膜炎模型中，捕获 MOG 抗原的 B 细胞高表达转录因子 TFEB 调控的凋亡相关基因，而抗原非特异性 B 细胞则无此现象。体外实验证实，当 MOG 特异性 B 细胞单独暴露于 MOG 抗原时，超过 80% 的细胞在 6 天内发生凋亡；而若同时提供 CD40 配体（CD40L）或异位表达 EBV LMP1，则能显著促进 B 细胞增殖和存活。特别值得注意的是，LMP1 与 BCR 信号具有协同效应：同时接受抗原刺激和 LMP1 信号的 B 细胞增殖指数较单一刺激组提高 3.2 倍，提示病毒蛋白可放大自身免疫反应。

为模拟 EBV 感染在人体中的病理作用，研究人员构建了他莫昔芬诱导的 LMP1 表达系统。发现表达 LMP1 的 MOG 特异性 B 细胞在脑内存活时间延长至 21 天以上，并形成典型的血管周套袖样浸润。组织病理学分析显示，这些 B 细胞浸润区域出现显著的补体 C1q 和 C3d 沉积，伴随明显的髓鞘脱失和轴突损伤。

研究人员还揭示了 B 细胞与 T 细胞的协同作用机制。当将 LMP1 表达的 MOG 特异性 B 细胞过继转移至 2D2 TCR 转基因小鼠（识别 MOG<sub>35-55</sub> 表位）后，脑内 CD4<sup>+</sup> T 细胞浸润数量增加 5.8 倍，且呈现效应记忆表型，并产生高水平 IFN- $\gamma$  和 IL-17。肢体不对称性测试显示，受体小鼠在细胞转移后 16 天出现显著的运动功能障碍，提示 B-T 细胞相互作用可诱

发临床症状。重要的是，这种病理过程依赖于抗原特异性识别，因为对照实验中使用流感特异性 B 细胞或非特异性 B 细胞均未诱发类似病变。临床相关性分析显示，在健康人外周血中存在 MOG 反应性 B 细胞，其 BCR 为生殖系构型且仅表达 IgM，而 SARS-CoV-2 刺突蛋白特异性 B 细胞则显示体细胞高频突变且类别转换为 IgG/IgA。

综上，该研究首次在时空维度上阐释了 EBV 感染促进 MS 发病的连锁机制：病毒感染通过 LMP1 蛋白提供组成性 CD40 信号，使进入中枢神经系统 (CNS) 的自身反应性 B 细胞突破活化诱导凋亡的临界点，进而通过抗体分泌、抗原呈递和炎症因子释放等多重途径，与局部微环境中的 T 细胞、小胶质细胞形成正反馈环路，最终导致髓鞘破坏。这一模型合理解释了 CNS 感染和头部创伤等血脑屏障破坏事件为何增加 MS 风险，也为开发针对 EBV 的预防性疫苗和 LMP1 靶向疗法提供了理论依据。未来研究需进一步明确不同 EBV 潜伏基因在病变不同阶段的动态表达，以及如何特异性清除自身反应性 B 细胞而不影响抗病毒免疫。

资料来源：<https://doi.org/10.1016/j.cell.2025.12.031>



## 2.7 中外学者合作揭示 EBV 感染导致多发性硬化症的新机制

2026 年 1 月 13 日，中国科学技术大学生命科学与医学部王剑团队联合瑞士苏黎世大学 Roland Martin 团队在 *Cell* 发表题为“EBV infection and HLA-DR15 jointly drive multiple sclerosis by myelin peptide presentation”的研究论文。该研究通过整合转录组学、免疫肽组学和功能实验，首次揭示了 EB 病毒（EBV）感染如何改变 B 细胞的抗原呈递特征，导致髓鞘碱性蛋白（MBP）肽段在多发性硬化症（MS）相关人类白细胞抗原 HLA-DR15 分子上的呈递，从而激活自身反应性 CD4<sup>+</sup> T 细胞并驱动 MS 的发病机制。

研究团队首先通过 RNA 测序比较了原发性 B 细胞与 EBV<sub>B</sub> 细胞的转录组差异，发现 EBV 感染显著上调了抗原处理相关基因，同时下调了 B 细胞受体信号通路基因。这些变化伴随 HLA-DR15 分子表面表达量的增加。利用 DR2a 和 DR2b 特异性抗体进行免疫沉淀-质谱分析，研究人员从 EBV<sub>B</sub> 细胞的 HLA-DR15 分子上鉴定出四个 MBP 衍生肽段：MBP<sub>(78-90)</sub>、MBP<sub>(83-90)</sub>、MBP<sub>(91-106)</sub>和 MBP<sub>(91-114)</sub>，而这些肽段在原发性 B 细胞的免疫肽组中未被检测到。进一步分析显示，MBP 肽段的呈递可能源于 EBV 感染诱导的自噬激活和蛋白酶体降解途径的协同作用，其中 PSMB8 介导的蛋白

水解在 MBP 肽段生成中扮演关键角色。

为探究这些 MBP 肽段在 MS 病理中的相关性，研究团队分析了 HLA-DR15 阳性 MS 患者脑组织（伴严重炎性病变）的免疫肽组。结果发现，MS 脑组织中 DR2a 和 DR2b 分子呈递的肽段广泛来源于脑特异性蛋白（如 GFAP 和 FGF3），其中 MBP 衍生肽段占总肽段的 5.32%~5.94%，且覆盖 MBP 脑异构体的近全长序列。值得注意的是，EBV\_B 细胞中鉴定的三个 MBP 肽段（MBP<sub>(83-90)</sub>、MBP<sub>(91-106)</sub>和 MBP<sub>(91-114)</sub>）同样存在于 MS 脑组织免疫肽组中，而胸腺组织的免疫肽组中则未检出这些肽段，表明它们可能逃避胸腺阴性选择，从而允许自身反应性 T 细胞外周存活。

功能实验证实，HLA-DR15 阳性 MS 患者的外周血单核细胞（PBMC）在体外对 MBP<sub>(78-90)</sub>和 MBP<sub>(83-90)</sub>肽段产生强烈增殖反应，且反应可被 HLA-DR 阻断抗体显著抑制，提示其依赖 HLA-DR 限制性 T 细胞识别。从患者脑脊液中分离的 CD4<sup>+</sup> T 细胞同样对 MBP 肽段有反应性，且表型分析显示这些细胞以分泌 IFN- $\gamma$  的 Th1 细胞为主。通过单细胞克隆技术，研究团队从 MS 患者中获得了 MBP 肽段特异性 CD4<sup>+</sup> T 细胞克隆（TCC），其中部分克隆可交叉识别 EBV 核抗原 1（EBNA1）肽段，支持分子模拟机制的存在。然而，与经典免疫显性表位 MBP<sub>(83-99)</sub>相比，MBP<sub>(78-90)</sub>和 MBP<sub>(83-90)</sub>特异性

T 细胞克隆对 MBP<sub>(83-99)</sub> 无反应，表明二者代表不同的自身抗原表位。

机制层面，研究人员发现 MBP<sub>(83-90)</sub> 肽段的核心识别基序为 VVHF，其中缬氨酸（V86）、组氨酸（H88）和苯丙氨酸（F89）为 T 细胞受体（TCR）识别的关键残基。结构预测显示，该肽段可能以反向构象结合 DR2a 或 DR2b 分子，但其结合模式需进一步实验验证。此外，EBV 感染在 MS 脑膜三级淋巴结构中形成病毒库，感染 B 细胞表达 EBNA2、LMP1 等潜伏蛋白，可能局部呈递自身抗原并维持炎症循环。

该研究首次从免疫肽组学角度阐明了 EBV 感染与 HLA-DR15 在 MS 中的协同机制：EBV 通过重编程 B 细胞的抗原处理途径，促使 MBP 自身肽段在 HLA-DR15 分子上的呈递，进而激活外周及中枢神经系统内的自身反应性 T 细胞。未来工作需在更大队列中验证 MBP 肽段作为生物标志物的价值，并探索其与疾病活动度的动态关联。总之，该研究深化了对 MS 发病机制的理解，为开发联合靶向 EBV 和自身免疫通路的治疗策略奠定了理论基础。

资料来源：<https://doi.org/10.1016/j.cell.2025.12.046>



## 2.8 美国学者基于人群规模测序揭示潜伏型 EBV 感染的疾病风险及遗传基础

2026 年 1 月 28 日，美国斯隆-凯特琳癌症中心 Caleb A. Lareau 团队联合贝勒医学院 Ryan S. Dhindsa 团队在 *Nature* 发表题为“Population-scale sequencing resolves determinants of persistent EBV DNA”的研究论文。该研究通过整合英国生物银行（UK Biobank）和全民健康研究计划（All of Us）两大队列的 73 万余例全基因组测序数据，首次系统性揭示了 EB 病毒（EBV）在人体内持久存在的遗传基础和临床关联。

研究团队对 426563 名欧洲裔个体开展全表型组扫描，发现 EBV DNA 血症与 265 种疾病存在显著关联。除已知的霍奇金淋巴瘤和脾脏疾病外，首次在群体规模证实了与类风湿关节炎、慢性阻塞性肺疾病、系统性红斑狼疮的强关联。值得注意的是，研究人员发现 EBV DNA 血症与慢性缺血性心脏病、急性肾衰竭、抑郁发作和脑卒中等疾病显著相关，提示病毒持久存在可能通过免疫调节影响多系统功能。在 All of Us 队列中，62% 的显著关联得到验证，包括周围血管疾病、肺气肿和心动过速等新表型。此外，研究人员还发现 EBV DNA 血症与疲劳综合征相关，与磷脂酰胆碱水平下降有关，为阐明肌痛性脑脊髓炎/慢性疲劳综合征的机制提供了新线

索。

遗传学分析揭示了 EBV 持久性的多基因本质。通过全基因组关联研究，在 22 个独立位点发现与 EBV DNA 血症的显著关联，单核苷酸多态性 (SNP) 遗传力为 2.21%。优势信号集中在 6 号染色体主要组织相容性复合体 (MHC) 区域，其中 HLA II 类基因 (HLA-DP、HLA-DQ、HLA-DR) 的关联尤为显著。外显子组关联研究 (ExWAS) 进一步鉴定出 686 个错义变异，涉及 148 个基因的功能改变。通路富集分析显示，这些基因显著富集于抗原加工与呈递、MHC 蛋白复合物组装和 T 细胞调节等免疫相关通路。即使排除 HLA 基因和 6 号染色体基因后，抗原处理仍是最高度富集的通路，凸显其在病毒持久性中的核心地位。单细胞 RNA 测序分析 211000 个外周血单核细胞证实，EBV 相关基因特征在 B 细胞和树突状细胞中特异性富集，与病毒潜伏感染和抗原呈递的生物学过程一致。

深入研究 HLA 等位基因的作用机制，研究人员通过 NetMHC 算法预测了 EBV 肽段与 HLA 分子的结合亲和力。发现保护性等位基因能高效呈递病毒抗原，而风险等位基因的呈递能力较弱。基于最佳排名肽段谐波均值 (HBR) 的量化分析显示，II 类 HLA 分子的抗原呈递强度与 EBV DNA 血症风险呈负相关，提示强效的抗原呈递可促进病毒清除。此

外，研究团队还评估了 31 个 EBV 基因组的蛋白改变突变，发现其中 27 个在健康人群中频率超过 10%，可能代表地理漂变而非致癌突变，为区分致病突变和良性多态提供了新视角。

总之，这项研究通过大数据挖掘揭示了 EBV 持久性的遗传架构，为理解病毒相关疾病机制开辟了新道路。所建立的分析方法可扩展至其他病毒研究，助力构建人类病毒组的遗传图谱。这些发现不仅对 EBV 相关疾病的风险评估和预防具有临床意义，也为开发靶向宿主因素的抗病毒策略提供了理论依据。

资料来源：<https://www.nature.com/articles/s41586-025-10020-2>



## 2.9 国家传染病医学中心团队开展国内首个针对抗流感新药玛巴洛沙韦耐药性的大规模真实世界研究

2026 年 1 月 19 日，国家传染病医学中心/复旦大学附属华山医院感染科张文宏/艾静文团队联合北京大学生命科学学院陆剑团队以及复旦大学感染与健康研究院赵晓宇团队在

*Emerging Microbes & Infections* 发表题为“Emergence of the novel PA-D27G mutation conferring reduced baloxavir susceptibility in influenza A viruses circulating in China, 2018–2025”的研究论文。该研究系统评估了玛巴洛沙韦 (BXM) 在中国上市以来季节性甲型流感病毒的耐药进化动态，为临床抗病毒治疗策略的优化提供了重要的分子流行病学证据。

研究团队依托国家传染病医学中心微生物学研究网络及 GISAID 公共数据库，系统收集了 2018 年 4 月至 2025 年 1 月期间中国大陆 3938 条甲型流感病毒聚合酶酸性蛋白 (PA) 基因序列。研究团队采用严格的生物信息学质控流程，结合反向遗传学、微量复制子实验、空斑实验及人呼吸道类器官感染模型，对潜在耐药突变进行了多层次功能验证。研究首先确认了 PA 基因在流感进化中的相对保守性，其替换速率低于表面糖蛋白血凝素，但药物作用靶点 PAN 区域仍呈现出一定的遗传多样性。

在耐药突变筛查中，研究者观察到已知耐药位点 L28P、K34R 和 E198K 在上市后毒株中零星出现，但总体流行率极低，且未检测到经典的 I38T 耐药突变，提示中国大陆的 BXM 耐药尚未形成广泛传播。值得注意的是，研究团队鉴定出一种此前未报道的新型突变 D27G，该突变在 H1N1pdm09 亚型中导致药物敏感性降低约 12.4 倍。与 I38T 突变显著损害病

毒适应性不同，D27G 突变株在 MDCK 细胞和人呼吸道类器官中均表现出与野生型相当的复制动力学和空斑形成能力，甚至在药物存在条件下显示出优于 I38T 的生长优势。

为阐明 D27G 耐药的分子机制，研究者开展了 100 纳秒的分子动力学模拟。结果显示，尽管 Asp27 位点不直接与 BXA 分子相互作用，但 D27G 替换显著增加了蛋白质整体构象波动，特别是增强了第 52~73 位残基所在无序环区的柔性，导致药物-蛋白复合物结合能降低，从而削弱 BXA 的抑制效果。这一发现揭示了远端位点突变通过变构效应影响药物结合的新的耐药进化路径。

流行病学分析表明，D27G 突变于 2023 年春季首次在中国浙江省出现，四例阳性毒株具有紧密的时空聚集性，提示可能为局部进化事件。全球序列分析进一步检索了美国、加拿大、欧盟、澳大利亚、日本及中国香港等地区的 53132 条序列，发现该突变在 2024–2025 年间零星出现于美国和欧洲，总体流行率低于 0.1%，且系统发育分析显示其呈多源独立起源模式，而非单一传播链的地理扩散。

综上，该研究证实了中国大陆 BXM 相关耐药性的早期出现，并确定 PA-D27G 为一种具有保留病毒适应性的耐药相关突变，强调了持续进行基因组和流行病学监测的重要性。与实验室筛选获得的 I38T 突变相比，D27G 代表了另一种兼

顾耐药性与适应性的进化策略，其保留的病毒复制能力增加了潜在传播风险。尽管当前监测数据显示 BXM 耐药总体处于低水平，但 D27G 在多个国家和地区的持续检出提示其可能具有持续进化潜力。基于这些发现，研究者建议加强针对 BXM 治疗反应不佳或病毒排毒延长患者的耐药监测，并将常规基因组监测与临床数据整合，以实现耐药突变的早期识别和精准干预。

资料来源：<https://doi.org/10.1080/22221751.2026.2620222>



## 2.10 美国学者探究口服抗病毒药物对 SARS-CoV-2 病毒脱落持续时间及病毒反弹的影响

2026 年 1 月 9 日，美国疾病控制与预防中心 Melisa M Shah 团队在 *The Lancet Microbe* 发表题为“SARS-CoV-2 infectious shedding and rebound among adults with and without oral antiviral use: two case-ascertained prospective household studies”的研究论文。该研究通过两项前瞻性家庭传播研究（FindCOVID 和 RVTN-S），评估了 COVID-19 口服抗病毒

药物（nirmatrelvir-ritonavir 和 molnupiravir）对 SARS-CoV-2 传染性病毒脱落持续时间及病毒反弹的影响。

研究团队采用前瞻性病例确定家庭研究设计，纳入 FindCOVID（加州大学旧金山分校主导）和 RVTN-S（美国多中心网络）项目中 160 名符合抗病毒治疗指征的成人患者（年龄  $\geq 50$  岁或  $\geq 18$  岁伴基础疾病）。排除标准包括接受多种药物治疗、瑞德西韦治疗、疗程超 6 天或鼻拭子采样不足 5 次。参与者每日采集前鼻拭子，进行 qRT-PCR（靶向 N 和 E 基因）、iHealth 快速抗原检测及病毒培养分析。治疗组定义为自我报告接受口服抗病毒药者（54 人），对照组为未治疗者（106 人）。主要终点包括 qRT-PCR 病毒检测、抗原阳性和培养阳性持续时间，以及四种类型的病毒反弹（病毒 RNA、抗原、培养和症状反弹）。

研究结果显示，在 160 名高风险参与者中，口服抗病毒治疗未显著改变抗原阳性或病毒培养阳性的整体持续时间。然而，在无病毒 RNA 反弹的亚组中（ $n=122$ ），治疗组抗原阳性终止时间早于对照组（5 天 vs 8 天），培养阳性终止时间亦更早（4 天 vs 6 天）。病毒反弹分析显示，治疗组培养反弹发生率显著高于对照组（25% vs 8%），而病毒 RNA 反弹（28% vs 18%）和抗原反弹（15% vs 4%）虽数值更高但未达统计显著性。症状反弹发生率治疗组为 20%，对照组为 8%。

培养反弹中位时间为症状出现后 9 天，持续 2 天，且 76% 的案例未伴症状反弹。动态数据表明，治疗组反弹期病毒载量峰值更高，提示潜在传染性增强。

综上，该研究首次通过高频病毒培养证实，口服抗病毒药可加速无反弹患者的传染性病毒清除，但同步增加培养反弹风险。这一矛盾现象可能源于药物部分抑制病毒复制后免疫应答延迟激活，导致停药后残余病毒反弹。临床决策应综合考量个体传播风险与治疗获益，推动基于病毒培养的精准防控。该研究成果为完善抗病毒药物应用指南提供了关键流行病学证据，并为新药研发中传染性评估指标的纳入奠定了方法论基础。

资料来源：<https://doi.org/10.1016/j.lanmic.2025.101227>



## 2.11 美国学者发现 Bepirovirsen 结合位点的单核苷酸多态性对慢性乙型肝炎的治疗反应影响有限

2026 年 1 月 13 日，美国 GSK 公司 Jerome Bouquet 团队在 *Journal of Hepatology* 上发表题为“Single nucleotide polymorphisms in the bepirovirsen binding site have limited

impact on treatment response in chronic hepatitis B”的研究论文。该研究基于 IIb 期 B-Clear 临床试验 (NCT04449029)，通过下一代测序技术分析 457 名慢性乙型肝炎病毒 (HBV) 感染者的病毒基因组，评估了 bepirovirsen (一种靶向 HBV RNA 的反义寡核苷酸) 结合位点单核苷酸多态性 (SNPs) 的分布频率及其与病毒学应答的关联。

研究团队采用 B-Clear 试验的回顾性设计，纳入 226 名接受核苷 (酸) 类似物 (NA) 治疗 (On-NA) 和 229 名未接受 NA 治疗 (Not-on-NA) 的慢性 HBV 感染者，随机分配至四个治疗组，分别接受 24 周 bepirovirsen 300 mg、12 周 bepirovirsen 300 mg 后序贯 150 mg 或安慰剂等不同方案。通过血浆样本提取病毒 DNA/RNA，采用 Illumina 平台进行全基因组或靶向测序，覆盖 bepirovirsen 结合位点区域，设定等位基因频率  $\geq 5\%$  为 SNPs 报告阈值。病毒学应答定义为治疗结束时 HBsAg  $< \text{LLOQ}$  (下限 0.05 IU/mL) 且持续 24 周，并区分无应答 (HBsAg 降幅  $< 1 \log$ )、部分应答 (降幅  $\geq 1 \log$  但未消失) 和复发 (HBsAg 短暂消失后反弹)。此外，利用基因编辑技术将常见 SNPs 导入 HBV D 型骨架，在 HepG2 细胞和原代人肝细胞 (PHH) 模型中评估病毒适应度及药物敏感性变化。

基线测序成功率在 On-NA 组为 40% (90/226)，Not-on-

NA 组达 96% (219/229)，差异源于 NA 治疗者的病毒抑制状态。综合分析显示，7% (22/309) 的参与者基线存在结合位点 SNPs，分布于 12 个位点，其中 C1589A(23%)和 T1590G (14%) 最常见，但单个位点突变率均低于 3%。SNPs 携带者与无 SNPs 者的基线 HBsAg 水平无显著差异，但治疗结束时，无 SNPs 组的 HBsAg 平均降幅更大。值得注意的是，36.4% (8/22) 的 SNPs 携带者治疗无应答，略高于无 SNPs 组 (28.2%)，而 18% (4/22) 的携带者仍实现 HBsAg 短暂消失，表明 SNPs 并非完全阻碍临床获益。

治疗期间，8% (16/192) 的参与者出现结合位点 SNPs，其中半数 (8/16) 为治疗中新发突变，均匀分布于各治疗组。On-NA 组新发 SNPs 率为 6% (3/49)，Not-on-NA 组为 3% (5/143)，且突变等位基因频率均未超过 34%，未成为优势毒株。动态监测发现，新发 SNPs 多见于无应答者 (50%) 和部分应答者 (50%)，常伴随 HBsAg 水平反弹，但未发现其与 HBsAg 复发直接相关。例如，一例 Not-on-NA 参与者在治疗 20 周出现 C1589T 突变(频率 33.68%)，虽未实现 HBsAg 持续清除，但 HBsAg 最大降幅达 2.25 log<sub>10</sub> IU/mL，提示病毒抑制仍部分有效。

为量化 SNPs 对药物敏感性的影响，研究团队构建了 6 种临床常见 SNPs 的 HBV 变异株进行体外药效分析。结果显

示，C1589A 突变株病毒适应度与野生型相当（HBsAg 分泌量 95.1%），但 bepirovirsen 半数抑制浓度（EC50）升高约 4.1 倍；而其他突变如 G1588A、T1590G 仅导致 2.8-3.0 倍敏感性降低。对照实验中，人工构建的双突变 C1589A/T1590G 可使药物敏感性下降 11.4 倍，但该突变未在临床样本中检出。以上数据说明，单一 SNPs 引起的表型耐药程度有限，且病毒适应度可能补偿部分药效损失。

综上，该研究表明 bepirovirsen 结合位点 SNPs 在慢性 HBV 感染者中发生率低，且对治疗应答的负面影响有限。尽管 SNPs 携带者 HBsAg 降幅可能略低，但多数患者仍能获益，目前无需在用药前常规进行病毒基因分型。未来 III 期研究应扩大样本量，明确高频突变的耐药阈值，并探索免疫调节机制在克服基因变异中的作用。这一发现为反义寡核苷酸药物在病毒变异背景下的应用提供了重要循证依据，推动了慢性乙型肝炎个体化治疗的发展。

资料来源：<https://doi.org/10.1016/j.jhep.2025.12.025>



## 2.12 中国学者评估恩替卡韦、聚乙二醇干扰素 $\alpha$ -2b 和粒细胞-巨噬细胞集落刺激因子联合治疗慢性乙型肝炎患者的疗效和安全性

2025 年 12 月 9 日，华中科技大学同济医学院附属同济医院感染科宁琴/韩梅芳/严伟明团队在 *Hepatology International* 发表题为“Efficacy and safety of entecavir, peginterferon alfa-2b and GM-CSF combination therapy: the anchor randomized controlled trial”的研究论文。该多中心随机对照试验旨在评估在病毒抑制的慢性乙型肝炎（CHB）患者中，恩替卡韦（ETV）联合聚乙二醇干扰素  $\alpha$ -2b（Peg-IFN）基础上加用粒细胞-巨噬细胞集落刺激因子（GM-CSF）能否提高功能性治愈率。

研究团队纳入 249 例基线 HBsAg < 3000 IU/mL 且病毒学抑制的患者，按 1:1:1 随机分为三组：ETV 单药治疗 96 周（E 组）、ETV 联合 Peg-IFN 治疗 48 周后序贯 Peg-IFN 单药 48 周（EP 组），以及在 EP 方案基础上加用 GM-CSF（EPG 组）。主要终点为 96 周时 HBsAg 清除率。

研究结果显示，EP 组和 EPG 组的 HBsAg 清除率显著优于 ETV 单药组。具体而言，96 周时 EP 组 HBsAg 清除率达 30.12%（25/83），EPG 组为 22.35%（19/85），而 E 组无一

例实现 HBsAg 清除。HBsAg 血清学转换率呈现相似趋势，EP 组和 EPG 组分别为 25.30%和 20.00%，显著高于 E 组的 0%。治疗结束后 24 周随访显示，绝大多数应答者能够维持 HBsAg 清除状态（EP 组 88.00%，EPG 组 78.95%），且部分患者在停药期出现延迟 HBsAg 清除现象。然而，GM-CSF 的加入并未带来额外疗效获益，两组间主要和次要终点均无统计学差异。

多因素分析揭示，年龄、基线 HBsAg 水平及 24 周时 HBsAg 下降幅度与 96 周 HBsAg 清除独立相关。值得注意的是，24 周时 HBV RNA 下降程度也可预测 HBsAg 清除，而早期 HBsAb 出现与血清学转换相关。研究者进一步构建基于 HBsAg 动态变化的预测模型，该模型曲线下面积达 0.944，能准确区分 91.7%的应答者，其中有利组患者 HBsAg 清除率达 77.8%。

安全性分析显示，含 Peg-IFN 的治疗方案不良事件发生率显著更高。EP 组和 EPG 组药物相关不良事件发生率分别为 95.18%和 94.12%，远高于 E 组的 17.28%。GM-CSF 的加入虽可降低中性粒细胞减少发生率（EP 组 51.81% vs EPG 组 36.47%），但增加了发热（90.59% vs 78.31%）、头痛（54.12% vs 36.14%）等不良反应。共 10 例患者因不良事件中止治疗，严重不良事件主要与 Peg-IFN 的免疫激活作用相关。

综上，该研究为慢性乙型肝炎功能性治愈策略提供了重要循证依据。研究表明，对于经核苷（酸）类似物治疗实现病毒学抑制且 HBsAg 水平较低的患者，采用基于 Peg-IFN 的联合治疗方案可显著提升功能性治愈机会，而 GM-CSF 的加入虽安全性可控但无额外疗效优势。未来应聚焦于优化治疗人群筛选标准，并探索新型直接抗病毒药物与免疫调节剂的联合策略。

资料来源：

<https://link.springer.com/article/10.1007/s12072-025-10977-2#Abs1>



### 2.13 美国学者评估立即启动抗结核治疗与高剂量给药策略的有效性安全性

2026年1月28日，弗吉尼亚大学 Scott K Heysell 团队在 *The Lancet Infectious Diseases* 发表篇题为“Immediate or high-dose antituberculosis therapy for HIV-related sepsis in Tanzania and Uganda (ATLAS): a phase 3, open-label, randomised, controlled, 2 × 2 factorial, superiority trial”的研究论文。该研究针对非洲 HIV 感染合并脓毒症患者中结核病高

死亡率但诊断延迟的临床困境，首次通过多中心随机对照试验系统评估了立即启动抗结核治疗与高剂量给药策略的有效性 & 安全性。

研究团队在坦桑尼亚和乌干达的四家医院开展，采用 2×2 析因设计，纳入标准为 18 岁以上、HIV 阳性、因脓毒症入院且符合至少两项改良快速序贯器官衰竭评估标准（收缩压 ≤90 mmHg、格拉斯哥昏迷评分 <15 分或呼吸频率 ≥22 次/分）的患者。排除活动性结核、6 个月内抗结核治疗史、妊娠哺乳期、药物过敏等情况。通过区组随机化将患者分至四组：立即常规剂量组、立即高剂量组、诊断依赖常规剂量组（标准护理）和诊断依赖高剂量组。常规剂量组接受利福平（10 mg/kg）、异烟肼（5 mg/kg）、吡嗪酰胺、乙胺丁醇固定剂量复合制剂；高剂量组利福平增至 30 mg/kg，异烟肼增至 7.5 mg/kg。所有患者均接受 7 天头孢曲松静脉治疗。主要终点为 28 天全因死亡率，次要终点包括治疗启动时间、体温恢复正常时间等。采用改良意向治疗分析和 Cox 比例风险模型评估干预效果。

2022 年 1 月至 2024 年 12 月期间，共筛查 707 例患者，最终 395 例纳入主要分析（女性 57%，中位年龄 42 岁）。总体人群中，立即治疗组（198 例）与诊断依赖组（197 例）的 28 天死亡率均为 25%；高剂量组（199 例）与常规剂量组（196

例) 死亡率分别为 26%和 25%，均无统计学差异。然而，在预设的结核确诊亚组 (n=204, 52%) 中，立即常规剂量治疗展现出显著优势：与诊断依赖常规剂量组 (34%, 18/53) 相比，立即常规剂量组死亡率降至 12% (6/51)，需治疗人数仅为 4.4 人。立即高剂量组 (26%, 11/43) 与诊断依赖高剂量组 (20%, 11/56) 未达到显著差异。进一步分析显示，CD4 计数 $\leq 200$  细胞/ $\mu\text{L}$  的免疫抑制患者从立即常规剂量治疗中获益更显著。安全性方面，各组不良事件发生率相似(约 41%)，但立即高剂量组药物性肝损伤事件数值上更高，提示需关注高剂量方案在危重患者中的肝毒性风险。

该研究的重要发现在于揭示了抗结核治疗时机与剂量之间存在交互作用：立即常规剂量方案在结核确诊患者中产生最大生存获益，而高剂量方案未显优势且潜在风险增加。这一结果与 NewStrat-TB 和 HARVEST 试验中高剂量利福平在播散性结核和结核性脑膜炎中的阴性结果相互印证，可能源于快速杀菌引发的过度炎症反应或利福平加速内源性皮质激素代谢导致的肾上腺功能不全。此外，结核病在 HIV 脓毒症患者中的高检出率 (52%) 及血培养阳性率 (19%) 凸显其作为隐匿性病原体的重要性，而现有快速诊断技术对菌血症检测灵敏度不足，进一步支持了高危人群中经验性治疗的必要性。

ATLAS 试验证实，在结核高负担地区，对 HIV 相关脓毒症患者立即启动常规剂量抗结核治疗可显著改善结核确诊者的生存结局，且安全性可控。这一策略弥补了诊断延迟带来的治疗空隙，为资源有限地区脓毒症管理提供了新思路。未来应重点探索快速结核诊断技术的优化、基于生物标志物的治疗个体化以及抗结核治疗与其他抗菌药物的协同作用，以进一步提升危重患者的救治成功率。

资料来源：[https://doi.org/10.1016/S1473-3099\(25\)00747-9](https://doi.org/10.1016/S1473-3099(25)00747-9)



## 2.14 美国学者探究性别对恶性疟原虫肝阶段感染动态的影响

2026 年 1 月 13 日，美国华盛顿大学 Sean C. Murphy 团队在 *The Lancet Microbe* 发表题为“Sex-based differences in *Plasmodium* infection in the control groups of controlled human malaria infection trials in malaria-naive populations in the USA and the Netherlands: a pooled analysis”的研究论文。该研究通过汇总分析 2010 年至 2024 年间在美国和荷兰开展的 13 项 Controlled Human Malaria Infection (CHMI) 试验的对照组数

据，首次在疟疾 naïve 人群中系统评估了性别对恶性疟原虫肝阶段感染动态的影响。

研究团队采用汇总分析设计，纳入 2010 年 1 月 1 日至 2024 年 12 月 31 日期间在美国西雅图和荷兰莱顿开展的 CHMI 试验中疟疾 naïve 成年参与者（18~48 岁）的对照组数据。参与者需接受安慰剂或感染性对照处理，并在 CHMI 后 28 天内通过恶性疟原虫 18S 核糖体 RNA 核酸扩增检测(18S NAAT)确认出现寄生虫血症。排除标准包括接受多种抗疟药物、瑞德西韦治疗、疗程超过 6 天或采样不足 5 次。最终纳入 13 项试验的 102 名参与者（54 名男性，48 名女性），其年龄、挑战途径（蚊虫叮咬或直接静脉接种）和寄生虫株（NF54、3D7 或 7G8）在性别间无显著差异。主要结局指标为血液中检测到寄生虫的时间（TTP），定义为 CHMI 后首次 18S NAAT 阳性的天数；次要结局包括延迟寄生虫血症（TTP>7 天）的风险和血液阶段寄生虫复制率。

在 102 名参与者中，男性首次检测到寄生虫血症的平均时间为 7.59 天，女性为 7.17 天。调整后的加速失效时间分析显示，男性 TTP 比女性延迟 8%。延迟寄生虫血症（TTP>7 天）的比例在男性中为 35%，女性为 13%，男性延迟感染的调整后优势比为 5.20。亚组分析表明，在蚊虫叮咬挑战中性别差异仍显著，而直接静脉接种组无统计学意义。血液阶段

寄生虫复制率分析显示，首次阳性检测时的寄生虫密度及阳性后 1 天和 2 天的密度变化均无性别差异。敏感性分析排除单次研究或仅使用每日首次样本数据后，结果保持稳健。

综上，该研究表面性别是恶性疟原虫肝阶段感染动态的重要修饰因子，男性延迟寄生虫血症的风险显著高于女性。这一发现呼吁在疟疾防治策略中整合性别视角，尤其在肝阶段靶向疫苗和药物的临床试验中需确保性别平衡设计。进一步研究应揭示肝阶段性别差异的分子机制，并为个体化疟疾防控提供新靶点。

资料来源：<https://doi.org/10.1016/j.lanmic.2025.101265>



## 2.15 英国学者评估空间驱避剂在尼日利亚北部人道主义危机环境中对疟疾的防控效果

2026 年 1 月 8 日，英国 MENTOR 倡议组织 Richard James Allan 团队在 *The Lancet Infectious Diseases* 发表题为“*The effectiveness of long-lasting spatial repellent emanators against malaria in humanitarian crisis settings in northern Nigeria: a two-arm pragmatic, open-label, controlled trial*”的研究论文。该研究

针对全球人道主义危机中疟疾防控的迫切需求，评估了空间驱避剂在流离失所人群中的保护效果。

研究团队采用两臂实用性开放标签对照试验设计，于2023年6月至12月在尼日利亚博尔诺州的24个境内流离失所者营地开展。营地按空间聚类分为12个干预组和12个对照组，每组营地招募50户家庭，干预组家庭安装Guardian空间驱避剂（活性成分transfluthrin，每日释放量4.7毫克），对照组不进行干预。研究主要终点为6~10岁儿童经主动病例检测发现的疟疾感染发病率，次要终点包括按蚊密度、吸血率和社区接受度。共招募1655名儿童（干预组842人，对照组813人），通过月度随访采集血样进行快速诊断测试和qPCR确认，同时使用CDC光诱捕器和Prokopack吸蚊器进行昆虫学监测。

在6个月随访期间，空间驱避剂展现出显著的疟疾防护效果。干预组儿童疟疾感染发病率为每千人日1.02例，对照组为1.22例，调整后发病率比为0.713，保护效力达28.7%。首次感染风险比为0.775，对应保护效力22.5%。昆虫学监测显示，干预组雌性冈比亚按蚊复合体密度降低97.69%，吸血个体减少98.05%。进一步分析表明，空间驱避剂对拟除虫菊酯抗性蚊株（vgsc-995F突变频率61.5%）仍保持高效，且未显著改变抗药性等位基因频率。社区接受度评估中，95%的

参与者认为驱避剂使用简便且有效，并表现出支付意愿。

该研究首次在西非人道主义危机环境中验证了空间驱避剂对疟疾的防护效果，其作用机制可能通过干扰蚊虫宿主定位、抑制吸血行为等多途径实现。与传统方法相比，空间驱避剂具有轻便易部署、不依赖建筑结构等优势，尤其适合流动性强、居住条件简陋的流离失所人群。未来需在非人灵长类动物中验证治疗性用药方案，并探索与其它干预措施的协同效应。

资料来源：[https://doi.org/10.1016/S1473-3099\(25\)00684-X](https://doi.org/10.1016/S1473-3099(25)00684-X)



## 2.16 西班牙学者评估婴儿普遍接种 nirsevimab 预防呼吸道合胞病毒感染的有效性

2026年1月12日，西班牙圣地亚哥德孔波斯特拉卫生研究所 Federico Martín ó n-Torres 团队在 *The Lancet Infectious Diseases* 发表题为“Impact of universal nirsevimab prophylaxis in infants on hospital and primary care outcomes across two respiratory syncytial virus seasons in Galicia, Spain (NIRSE-

GAL): a population-based prospective observational study”的研究论文，旨在评估在西班牙加利西亚地区实施婴儿普遍呼吸道合胞病毒（RSV）预防性单克隆抗体 **nirsevimab** 接种后，对医院和初级护理结局的中期影响。

研究团队基于 **NIRSE-GAL** 项目，利用链接的医疗数据库，比较接种队列与历史对照的发病率差异，从而量化 **nirsevimab** 在减少住院和门诊就诊方面的群体级效果。此外，研究人员还探索了抗体保护作用是否延续至第二个 **RSV** 季节，以及其对反复感染和多种呼吸道结局的广度影响，为优化免疫策略提供实证依据。

研究方法上，**NIRSE-GAL** 是一项持续进行的、基于人口的、前瞻性纵向研究，覆盖加利西亚所有符合 **nirsevimab** 接种条件的婴儿。2023-2024 年 **RSV** 季节期间，共有 12492 名婴儿符合标准，其中 11796 人接受接种，覆盖率达 94.4%。研究团队设计为两臂实用性开放标签对照试验，利用历史非大流行季节（（2017-2018 至 2022-2023））的数据作为比较基准，通过泊松回归模型调整 **RSV** 季节性波动，评估三个随访时期的影响：首个 **RSV** 季节、次个 **RSV** 季节，以及最长 18 个月的累积期。主要终点是 **RSV** 相关下呼吸道感染住院发生率，次要终点包括全因住院、肺炎住院、急性支气管炎或细支气管炎住院，以及初级护理结局如喘息或哮喘、下呼

呼吸道感染、急性中耳炎等门诊就诊。

主要研究发现显示，nirsevimab 普遍接种显著降低了 RSV 相关住院负担。在首个 RSV 季节，RSV 相关下呼吸道感染住院相对历史队列减少 85.9%，效应延续至下个季节，减少幅度为 55.3%，预防一次住院的需接种人数为 123。下呼吸道感染住院在首季减少 59.8%，至 18 个月时仍减少 48.1%。急性支气管炎或细支气管炎住院在首季下降 59.0%，全因住院在首季降低 20.3%。反复住院事件也显著减少，次季 RSV 相关下呼吸道感染反复住院下降 78.2%。门诊结局方面，首季急性支气管炎或细支气管炎就诊减少 30.8%，下呼吸道感染就诊减少 33.4%，喘息或哮喘就诊减少 27.7%。效应在季节性出生和补种组中均一致，且未见不良反应信号上升。

综上所述，普遍接种 nirsevimab 在真实世界条件下展现出显著且持续的 RSV 预防效果，有效降低婴儿住院和门诊发病率，支持其作为降低 RSV 疾病负担的关键干预。该研究结果为全球免疫政策提供了高质量实证，强调了普遍预防策略在控制呼吸道传染病中的核心作用。

资料来源：[https://doi.org/10.1016/S1473-3099\(25\)00742-X](https://doi.org/10.1016/S1473-3099(25)00742-X)



## 2.17 中国学者提出呼吸道合胞病毒双广谱抗体预防方案

2026年1月14日，厦门大学夏宁邵/郑子峥/郑清炳/王思令团队在 *Science Translational Medicine* 发表题为“An antibody cocktail targeting conserved, nonoverlapping epitopes prevents viral escape and confers protection against RSV in vivo”的研究论文，旨在开发一种针对呼吸道合胞病毒（RSV）的双抗体鸡尾酒疗法，以解决当前单药治疗中存在的病毒逃逸问题。

研究团队从4名健康成人供体外周血单核细胞(PBMCs)中分离RSVF特异性记忆B细胞，利用双标记pre-F三聚体作为探针，通过流式细胞术筛选并克隆抗体基因。从91对重链序列中成功表达68个重组单抗，并初步评估其对RSV A2株的中和活性。其中，1A2和1B2表现出最强中和能力，后续通过表面等离子共振(SPR)分析其与pre-F/post-F蛋白的结合亲和力，并利用空斑减少中和试验测试对31个临床分离株(18个RSVA亚型、13个RSVB亚型)的覆盖范围。为阐明结构基础，研究人员采用冷冻电镜解析RSV A2 pre-F

与 1A2、1B6 抗原结合片段 (Fab) 的三元复合物结构, 分辨率达 3.18 埃。此外, 通过体外连续传代实验评估病毒逃逸倾向, 并对抗体进行 Fc 工程化改造以延长半衰期并消除效应功能。体内实验则采用 BALB/c 小鼠和棉鼠模型, 评估单次预防给药对 RSV A2、B18537 株及耐药变体的保护效果。

研究结果揭示, 1A2 和 1B6 分别靶向 pre-F 蛋白的离散表位: 1A2 结合位于抗原位点 IV/V 的“腰部”区域, 而 1B6 结合跨越位点 O/II/V 的“头部”区域。结构分析显示, 两者可同时结合非竞争性表位, 协同稳定 pre-F 三聚体构象。中和实验表明, 1A2 和 1B6 对 RSV A 和 B 亚型均具有纳克级半数抑制浓度 ( $IC_{50}$ ), 几何平均  $IC_{50}$  值分别为 14.1 ng/ml 和 12.6 ng/ml, 显著优于 palivizumab, 且与 nirsevimab 效力相当。值得注意的是, 抗体组合在协同指数分析中显示协同效应, 而单药治疗在传代实验中快速诱导逃逸突变, 鸡尾酒疗法则能抵抗逃逸超过 20 代。Fc 改造后, 1A2-TMYTE 和 1B6-YTE 在转基因小鼠和非人灵长类中的半衰期延长至 24 天, 与 nirsevimab 相当, 且效应功能沉默可降低抗体依赖性增强风险。

体内保护性实验证实, 1 mg/kg 剂量的抗体鸡尾酒在小鼠模型中使肺病毒滴度下降 296 倍, 并对 nirsevimab 耐药株完全有效。在棉鼠模型中, 组合疗法对 RSV A2 和 B18537 感

染均提供完全保护，且能中和单药逃逸变体，而 nirsevimab 对 RSV B 株的保护作用较弱。机制研究表明，1A2 和 1B6 通过抑制膜融合过程而非病毒附着或 IGF1R 受体竞争来阻断病毒入侵，这与其结合表位在 pre-F 到 post-F 构象变化中消失的特性一致。

综上所述，该研究提供了一种针对 RSV 的广谱预防性抗体鸡尾酒方案，通过靶向非重叠保守表位有效遏制病毒逃逸，兼具协同活性和长半衰期优势。这一策略为婴幼儿 RSV 免疫预防提供了新思路，尤其适用于耐药株流行地区，有望弥补当前单药疗法的不足。未来工作需进一步优化抗体组合的临床适用性，并扩展至其他易变病毒病原体的防控研究。

资料来源：<https://doi.org/10.1126/scitranslmed.ady2450>



## 2.18 荷兰学者发现生物分子凝聚体的预组装驱动呼吸道合胞病毒复制

2026 年 1 月 28 日，荷兰乌得勒支大学医学中心 Marvin E. Tanenbaum 团队在 *Nature* 发表题为“Pre-assembly of biomolecular condensate seeds drives RSV replication”的研究论

文。该研究深入探讨了呼吸道合胞病毒（RSV）感染早期阶段中病毒工厂（VFs）的形成机制，解决了病毒学中一个长期存在的悖论：即生物分子凝聚物的成核通常需要高蛋白浓度，但病毒感染初期病毒蛋白水平极低，难以满足这一条件。研究人员通过开发新型成像工具，实现了对单病毒核糖核蛋白（vRNP）的动态实时追踪，发现 RSV 病毒粒子内部预组装的“预复制中心”（PRCs）可作为凝聚物成核的种子，有效驱动病毒感染进程。

研究团队开发了一种名为 DARPin-P 的合成结合蛋白，这是一种能够特异性结合 RSV 磷蛋白(P)的荧光标记工具。DARPin-P 与 P 蛋白的 C 末端结构域（PCTD）具有高亲和力，可通过核磁共振（NMR）和生物层干涉技术（BLI）验证其结合特性。为实现在活细胞中对 vRNP 的动态追踪，研究团队构建了稳定表达荧光标记 DARPin-P（DARPin-P-fluoro）和外来 P 蛋白（Pexo-fluoro）的 A549 细胞系。此外，还设计了工程化 RSV 毒株，使其携带荧光报告基因，从而允许通过单分子荧光原位杂交（smFISH）和扩张显微镜（ExM）等技术定量分析病毒转录和蛋白募集过程。

研究的关键发现之一是病毒粒子内部存在异质性的 vRNP 预组装结构。通过实时成像，研究团队观察到 RSV 病毒粒子在进入宿主细胞时，其携带的 vRNP 在数量和状态上

均呈现显著异质性。仅有一小部分 vRNP（约 20%）能够被 DARPin-P 标记（称为 DARPin-P<sup>+</sup> vRNP 或 PRCs），而大多数 vRNP（约 80%）则为 DARPin-P 阴性（被动 vRNP）。进一步分析表明，单个病毒粒子可携带 1 至多个 vRNP，且这些 vRNP 通常处于同一状态（即全为 PRCs 或全为被动 vRNP）。这种异质性在不同 RSV 毒株、不同生产细胞系乃至临床分离毒株中均普遍存在，说明其是 RSV 感染的基本特征。

PRCs 的核心功能在于其能够作为生物分子凝聚物的成核种子。研究发现，与被动 vRNP 相比，PRCs 在病毒蛋白组成上具有明显优势：它们不仅含有更高水平的内源 P 蛋白和 L 聚合酶（分别高出 3.5 倍和 5.3 倍），还表现出更强的蛋白募集与保留能力。例如，在病毒进入细胞质后，PRCs 能有效维持 L 蛋白的结合，而被动 vRNP 上的 L 蛋白会快速解离。此外，PRCs 具有更高的转录活性，在感染早期便能启动高效的病毒 mRNA 合成。这种高转录活性与高蛋白亲和力共同形成一个正反馈循环，促使 PRCs 迅速生长并融合成 VFs，从而成功建立感染。

该研究还揭示了 PRCs 在感染成功中的决定性作用。通过长时间活细胞成像，团队发现所有由 PRCs 起始的感染均能成功形成 VFs 并产生子代病毒，而由被动 vRNP 起始的感染仅 35% 能够成功，且进程显著延迟。进一步分析表明，被

动 vRNP 在特定条件下（如宿主细胞共表达 N 和 P 蛋白）可向 PRCs 状态转变，说明病毒蛋白的局部浓度变化可调节 vRNP 的成核能力。此外，PRCs 对环巴胺（cyclopamine）的敏感性表明其具有类凝聚物特性，这与 VFs 的液相分离性质一致。

总之，这项研究通过创新性的成像技术揭示了 RSV 感染早期的重要机制，强调了病毒粒子内预组装结构在驱动生物分子凝聚物形成中的核心作用。该研究不仅揭示了病毒异质性的细胞间差异起源，还为理解负链 RNA 病毒的感染机制提供了新范式。未来研究可拓展至其他病毒家族，以检验该模型在更广泛病毒学背景中的适用性。

资料来源：<https://www.nature.com/articles/s41586-025-10071-5>



## 2.19 中美学者合作阐释工程化黏液锚定双特异性纳米抗体可对抗呼吸道病原体

2026 年 1 月 21 日，华中科技大学赵黎明团队联合斯坦福大学医学院 Yueh-hsiu Chien 团队、得克萨斯大学安德森癌症中心 Wen Jiang 团队以及美国国家卫生研究院 Andrea

Marzi 团队在 *Nature Nanotechnology* 发表题为“Engineered mucus-tethering bispecific nanobodies enhance mucosal immunity against respiratory pathogens”的研究论文。该研究通过工程化设计能够同时靶向病毒表面蛋白和黏液黏蛋白的双特异性纳米抗体，首次实现将呼吸道病毒锚定于黏膜层以增强先天免疫屏障功能。

研究团队基于骆驼源重链单域抗体（纳米抗体）构建平台，通过酵母表面展示技术从合成库中筛选靶向人源 MUC5AC、鼠源 *Muc5ac*、流感病毒 H1N1 血凝素（HA）蛋白和 SARS-CoV-2 刺突蛋白的纳米抗体。经多轮磁激活或荧光激活细胞分选富集结合克隆，获得 17 株人 MUC5AC 特异性、11 株鼠 *Muc5ac* 特异性、34 株 H1N1 HA 特异性及 13 株 SARS-CoV-2 刺突蛋白特异性纳米抗体。通过亲和力成熟和同源二聚化优化，最终构建双特异性纳米抗体，如靶向流感病毒 HA 与黏液 MUC5AC 的 Nb.I9-M6、靶向 SARS-CoV-2 刺突蛋白与仓鼠黏蛋白的 Nb.S13iD-M6。功能验证包括体外中和实验、免疫荧光染色、蛋白质印迹及动物模型评价。小鼠模型采用 C57BL/6 雄性鼠，仓鼠模型使用金色叙利亚雌性仓鼠，通过滴鼻给药后攻毒，评估体重变化、病毒载量、组织病理及传播效率。

在黏液依赖性保护验证中，外源添加人 Calu-3 细胞来源

黏液可显著抑制 H1N1 病毒感染 MDCK 细胞，而黏液特异性蛋白酶 StcE 处理以剂量依赖性方式消除该保护作用。内源性黏液实验显示，IL-13 刺激黏液分泌可降低病毒 RNA 载量，StcE 降解黏液则增加病毒复制。双特异性纳米抗体 Nb.I9-M6 在体外展现强效黏液结合力，并在存在黏液条件下对 H1N1 的中和保护优于非黏液锚定对照 Nb.I9-Con。小鼠模型中，单次滴鼻给药 100  $\mu\text{g}$  Nb.I9-M6，在低剂量（250 PFU）和高剂量（2500 PFU）H1N1 攻毒后均能维持体重、降低肺内病毒 RNA 水平（M1 基因表达减少约 70%）、改善肺泡塌陷和炎症浸润，且保护效应可持续至给药后 48 小时。在仓鼠 SARS-CoV-2 传播模型中，受体仓鼠预处理 Nb.S13iD-M6 可显著降低接触感染后肺内病毒 RNA 载量（下降约 50%）及鼻甲中感染性病毒滴度，表明其有效阻断病毒传播。机制上，黏液锚定纳米抗体在呼吸道滞留时间延长，光学成像显示其肺部信号持续超过 72 小时，而对照组 24 小时后即显著衰减。

该研究提出的黏液锚定策略突破传统中和抗体的局限，通过物理滞留作用增强黏膜屏障功能。双特异性设计一方面通过病毒靶向域阻断病毒与细胞受体结合，另一方面通过黏蛋白锚定域将病毒限制在黏液层，促进黏液纤毛清除。与现有黏膜疫苗相比，该策略提供即时防护，可作为疫情暴发期高危人群的暴露前预防手段。未来工作需进一步评估长期安

全性、大规模生产工艺及联合用药潜力，推动其向临床转化。

资料来源：<https://www.nature.com/articles/s41565-025-02107-8>



## 2.20 德国学者发现长新冠单核细胞转录状态关联系统免疫失调与肺部损伤

2026年1月14日，德国汉诺威医学院 Yang Li 团队在 *Nature Immunology* 发表题为“A distinct monocyte transcriptional state links systemic immune dysregulation to pulmonary impairment in long COVID”的研究论文。该研究通过整合单细胞多组学数据、免疫学分析和功能实验，首次在长新冠患者中揭示了一种独特的循环单核细胞转录状态（LC-Mo），其系统性地将免疫失调与肺损伤联系起来。

研究团队基于前瞻性队列设计，整合了来自德国汉诺威医学中心等机构的多个独立队列数据，包括 45 名长新冠患者和健康对照的 78 份外周血单核细胞样本。研究人员采用单细胞核 RNA 测序和单细胞核转座酶可及染色质测序技术，对 CD14<sup>+</sup>单核细胞、T 细胞、NK 细胞等免疫亚群进行转录

组和表观遗传学分析。同时，通过酶联免疫吸附试验和流式细胞术检测血浆细胞因子水平和细胞表面标志物表达。患者按急性感染严重程度分层（轻度至中度组 LC<sup>AM</sup> 和重度组 LC<sup>AS</sup>），并评估疲劳评分（FAS）、呼吸困难指数（mMRC）及肺功能参数。

研究结果显示，在长新冠患者中，循环单核细胞表现出独特的 LC-Mo 转录状态，其特征是 TGFβ 和 WNT-β-catenin 信号通路持续激活。与急性感染期或康复者相比，LC<sup>AM</sup> 组患者单核细胞中促纤维化基因（如 *TGFBI*、*CTNNB1*）表达显著上调，且与血浆 CCL2、CXCL11 和 TNF 水平升高相关。时序分析显示，LC-Mo 状态在感染后 3~9 个月期间逐渐增强，并与疲劳严重程度呈正相关。在严重呼吸道症状患者中，LC-Mo 特征在支气管肺泡灌洗液的巨噬细胞中富集，且与肺纤维化标志物（如 *SPPI*、*CCL2*）表达增加相关。功能实验表明，LC-Mo 高表达个体的单核细胞在体外刺激下干扰素反应受损，提示先天免疫功能紊乱。表观遗传学分析进一步证实，LC-Mo 细胞的开放染色质区域富含 AP-1 和 NF-κB1，驱动促炎和促纤维化程序。

综上，该研究首次系统揭示了长新冠中单核细胞转录重编程的核心作用，LC-Mo 状态作为连接系统性免疫失调与器官损伤的关键枢纽。其与 TNF 和 TGFβ 通路的关联提示慢性

炎症与组织修复异常共同推动疾病进展，而干扰素反应受损可能解释长新冠患者对二次感染的易感性升高。值得注意的是，LC-Mo 特征在轻度急性感染后更显著，表明初始免疫应答的强度可能影响长期结局，这为风险分层提供了潜在生物标志物。未来研究需在更大队列中验证 LC-Mo 的预测价值，并利用类器官或动物模型探讨其因果角色，最终推动长新冠的个体化防控策略提升。

资料来源：<https://www.nature.com/articles/s41590-025-02387-1>



## 2.21 美国学者揭示人类危重病中调节性 T 细胞通过代谢重塑获得优势并加剧免疫抑制

2026 年 1 月 15 日，范德比尔特大学医学院 Jeffrey C. Rathmell/Matthew T. Stier 团队在 *Nature Immunology* 发表题为“Metabolic adaptations rewire CD4<sup>+</sup> T cells in a subset-specific manner in human critical illness with and without sepsis”的研究论文。该研究通过整合单细胞多组学数据、免疫学分析和功能实验，首次系统揭示了危重病（包括脓毒症和非脓毒症）

中 CD4<sup>+</sup> T 细胞亚群的代谢重编程特征，发现调节性 T 细胞 (T<sub>reg</sub>) 优先获得糖酵解能力，且这种代谢适应与细胞适应性增强及临床疾病严重程度恶化相关。

研究团队纳入范德比尔特大学医学中心 ICU 的 156 例患者 (75 例非脓毒症危重病 CI-NS, 81 例脓毒症危重病 CI-Sep) 和 24 例健康对照 (NHC)，收集入院时及第 2、7 天的外周血单核细胞 (PBMCs)。采用嘌呤霉素掺入实验测定 CD4<sup>+</sup> T 细胞亚群的代谢依赖性 (糖酵解、线粒体功能等)，并通过单细胞 RNA 测序分析转录组特征。功能实验包括线粒体应激诱导、流式细胞术检测细胞表型及细胞因子分泌，并结合荧光激活细胞分选 (FACS) 验证代谢通量。

研究结果显示，危重病中 CD4<sup>+</sup> T 细胞呈现亚群特异性代谢可塑性。与健康对照相比，CI-Sep 患者 T<sub>reg</sub> 细胞的糖酵解能力显著增强 (中位增加 34%)，而 T<sub>EM</sub>、T<sub>h1</sub> 和 T<sub>h17</sub> 细胞变化较小；这种增强在疾病早期 (入院第 2 天) 即出现，并持续至第 7 天。代谢灵活性分析显示，T<sub>reg</sub> 细胞在线粒体应激下能稳定表达免疫抑制标志物 FOXP3 和 TIGIT，且其糖酵解能力与淋巴细胞减少症的抵抗程度正相关。单细胞转录组学进一步揭示，T<sub>reg</sub> 细胞中 ROS 通路和犬尿氨酸代谢相关基因显著富集；抑制 ROS (MitoTEMPO 处理) 或犬尿氨酸代谢 (KMO 抑制剂 GSK180) 可分别减弱糖酵解适应和免疫

抑制表型。此外， $T_{reg}$  细胞的代谢重塑与临床严重程度指标（如 SOFA 评分、血管加压药需求）正相关，且高糖酵解能力患者住院时间延长或死亡风险更高。

综上，该研究首次在人体中证实代谢重编程是危重病  $CD4^+$  T 细胞功能障碍的核心机制。 $T_{reg}$  细胞通过增强糖酵解获得生存优势，但其促免疫抑制特性可能加剧免疫失衡；相反，效应 T 细胞代谢适应性不足导致功能耗竭。ROS 和犬尿酸代谢作为关键驱动因子，不仅为疾病生物标志物开发提供候选靶点，也提示靶向代谢通路（如抑制 KMO）可能恢复免疫稳态。这一发现深化了对免疫代谢相互作用的理解，为危重病免疫治疗提供了新思路。后续研究应聚焦代谢调控的具体信号通路，并推动靶向药物临床试验，最终改善患者预后。

资料来源：<https://www.nature.com/articles/s41590-025-02390-6>



## 2.22 美国学者设计实现高精度病毒分层分类的 AI 工具 vConTACT3

2025 年 12 月 19 日，俄亥俄州立大学 Matthew B. Sullivan/Benjamin Bolduc 团队在 *Nature Biotechnology* 发表题为“Machine learning enables scalable and systematic hierarchical virus taxonomy”的研究论文。该研究开发了 vConTACT3 这一基于机器学习的工具，旨在解决病毒生态基因组学中分类工具分辨率不足、难以扩展到现代发现型数据集或分类先前未知序列空间的难题。vConTACT3 通过优化基因共享阈值和利用自适应的、领域特定的临界值，将分类范围扩展到六个官方认可病毒领域中的四个领域的真核和原核病毒，并建立了从属到目的准确分层分类学。

研究团队首先通过迭代和增量聚类评估了超过 6000 万参数组合，以确定最佳距离度量，适应修订的 ICTV 分类学，允许不同谱系中的不同阈值以解析不均匀的进化速率。优化结果显示，切割值因宿主领域和病毒领域而异，反映了 ICTV 处理病毒圈中高度变异基因组的不同分类方法和阈值。例如，原核病毒感染病毒需要四种蛋白质聚类身份和更宽的成对距离范围，而真核病毒感染病毒仅需两种蛋白质聚类身份。此外，研究人员还通过预过滤基因共享网络移除支持不足的

边缘，有效解决了多领域 LCC 的分离问题，消除了 99.99% 的跨领域边缘。

在性能评估方面，vConTACT3 在 11318 个原核病毒基因组上展示了高分类一致性，在 *Duplodnaviria*、*Monodnaviria*、*Adnaviria* 和 *Varidnaviria* 领域的属、亚科、科、目、纲和门级别平均一致性分别达到 97.6%、98.7%、100%、100%、90.6% 和 90.6%。与 vConTACT2、VPF-Class 和 geNomad 等工具相比，vConTACT3 在多数领域领先或并列领先准确度和其他性能指标。工具还能够自动为先前未识别的病毒创建分类单元，在片段化基因组实验中，vConTACT3 正确将多数片段放置到适当分类层级，分辨率取决于片段长度和基因组内容。例如，超过 10 kb 的片段近 96% 可分类到属或亚科级别。vConTACT3 在数据集扩展中也表现出高标签稳定性，使用调整兰德指数和归一化互信息评估显示，家族、亚科和属级别近乎完美的一致性。

vConTACT3 的应用为病毒分类学提供了系统性框架。工具已用于为 IMG/VR 数据库中数万未分类病毒提供分类分配，并指导了 2024 年提交给 ICTV 的 18 个科级分类提案的选择和分析。在真核病毒上的初步基准测试也显示了高准确性，在属、亚科、科、目、纲、门和领域级别的一致性分别达到 96%、95.9%、96.7%、98.7%、76%、84.4% 和 100%。然而，

工具仍存在局限，如高阶分类层级和低阶需要其他方法补充，且分类准确性取决于序列的完整性和信息内容，在稀疏采样分类单元中高阶分配不稳定。

总之，vConTACT3 现代化了病毒分类学工具，能够处理已知和先前未表征病毒圈区域。通过广泛基准测试，工具准确复现了 ICTV 分类学，帮助识别需要修订的分类区域，并为从已知病毒推断到大量未知病毒圈区域提供了统计基础系统框架。与 ICTV 成员合作开发，vConTACT3 被证明为系统形式化分类提案、阐明病毒圈中挑战性区域关系及自动为数万未分类病毒提供多层次分类分配奠定了基础。

资料来源：<https://www.nature.com/articles/s41587-025-02946-9>



### 2.23 美国学者发现寨卡病毒初次感染后 IgA 驱动的中性粒细胞激活而导致重症登革热

2026 年 1 月 2 日，加州大学伯克利分校公共卫生学院 Eva Harris 团队在 *Nature Immunology* 发表题为“IgA-driven neutrophil activation underlies severe dengue disease after

primary Zika virus infection in humans”的研究论文。该研究通过整合尼加拉瓜儿科登革热队列研究（PDCS）和医院基础研究（PDHS）数据，首次揭示了初次寨卡病毒（ZIKV）感染后产生的血浆抗非结构蛋白 1（NS1）免疫球蛋白 A（IgA）抗体可通过驱动中性粒细胞活化，显著增加后续登革病毒 2 型（DENV2）感染引发重症登革热（登革出血热/登革休克综合征，DHF-DSS）的风险。

研究团队依托 2004 年启动的尼加拉瓜儿科登革热队列研究（PDCS）和医院基础研究（PDHS），纳入 2016 年发生初次 ZIKV 感染、2019-2020 年经历 DENV2 感染的 24 名儿童（14 例登革热 DF 和 10 例 DHF-DSS）。采集 ZIKV 感染后、DENV2 感染前的血浆样本，采用多重微球技术检测针对 DENV1-4 和 ZIKV 的包膜蛋白（E）、E 结构域 III（EDIII）及 NS1 蛋白的抗体结合特性（包括 IgG 亚类、IgM 和 IgA）。通过体外功能实验评估抗体依赖性中性粒细胞吞噬（ADNP）和 NETosis 活性，并在急性感染期配对样本中分析中性粒细胞脱颗粒标志物与临床结局的关联。

研究结果显示，在 ZIKV 感染后的基线血浆中，抗 DENV2 NS1 IgA 抗体水平是区分后续 DF 与 DHF-DSS 的最强预测指标。DHF-DSS 患儿抗 NS1 IgA 抗体亲和力显著高于 DF 患儿，且其诱导的中性粒细胞活化程度更高：在

NETosis 实验中, IgA 抗体耗竭使 NS1 特异性 NET 形成减少, 而 IgG 抗体无此效应。急性 DENV2 感染期间, DHF-DSS 患儿早期 (发热后第 3 天) 中性粒细胞计数和脱颗粒标志物 MPO、NE 水平显著升高, 且 MPO 浓度与抗 NS1 IgA 抗体结合强度正相关。此外, 胆囊壁厚度 (血管渗漏标志物) 与 NE 水平在 PDCS 和 PDHS 队列中均呈现显著正相关, 证实中性粒细胞活化早于严重临床表现出现。

综上, 该研究揭示了 IgA 抗体在黄病毒序贯感染中的致病新机制: 初次 ZIKV 感染诱导产生的抗 NS1 IgA 抗体, 可通过形成免疫复合物激活中性粒细胞, 进而促进血管渗漏和器官损伤。这一发现挑战了以往仅关注 IgG 抗体 ADE 作用的范式, 强调了抗体同种型与抗原靶点协同作用的重要性。未来需在更多样人群中验证 IgA 抗体的预测价值, 并探索靶向中性粒细胞活化的治疗策略。

资料来源: <https://www.nature.com/articles/s41590-025-02363-9>



## 2.24 复旦大学团队研发出高效、安全、稳定的抗尼帕病毒脂肽，为应对尼帕疫情提供新利器

2026年1月12日，复旦大学基础医学院姜世勃/陆路/王茜团队在 *Emerging Microbes & Infections* 发表题为“A highly potent, stable, and safe dePEGylated lipopeptide against Nipah virus and related henipaviruses”的研究论文。该研究成功设计并优化出一种去 PEG 化脂肽融合抑制剂 VQ-P1-EK3-C16，在体外和体内均表现出对尼帕病毒（NiV）及其相关的亨德拉病毒（HeV）展现出皮摩尔级别超强的抑制活性、卓越的稳定性与广谱性，为应对此类高威胁病原体提供了极具前景的新型候选治疗策略。

研究团队首先构建了包含尼帕病毒马来西亚株（NiV-M）、孟加拉国株（NiV-B）和亨德拉病毒（HeV）的假病毒系统及细胞融合模型，用于评估脂肽抑制活性。通过定点突变技术，将 HPIV3 HR2 羧基末端片段（HR2-CF）中的 PEG 链接替换为天然氨基酸延伸，并引入 E-K 盐桥突变以增强螺旋稳定性。核心脂肽 VQ-P1-EK3-C16 在 HR2 序列中引入多重突变（如 I458E、S465K 等），形成 14 个潜在分子内盐桥。利用圆二色谱（CD）、差示扫描量热法（DSC）和生物层干涉术（BLI）分析脂肽二级结构、热稳定性及与 NiV-HR1 的结合亲和力。

通过原生聚丙烯酰胺凝胶电泳 (N-PAGE) 验证脂肽与 HR1 的复合物形成。体内实验采用新生 ICR 小鼠模型, 经颅内或胸腔注射假病毒模拟脑部和肺部感染, 通过活体成像系统 (IVIS) 量化病毒抑制效果。脂肽的药学特性包括溶解度、蛋白酶抗性 (胰蛋白酶和蛋白酶 K)、肝微粒体稳定性及药代动力学 (血清半衰期和组织分布) 通过高效液相色谱-质谱联用 (LC-MS/MS) 等技术系统评估。

研究结果显示, 去 PEG 化脂肽 VQ-P1-EK3-C16 展现出超强抗病毒活性。在假病毒感染实验中, 其对 NiV-M、NiV-B 和 HeV 的半数抑制浓度 ( $IC_{50}$ ) 分别达 0.00048 nM、0.0009 nM 和 0.0028 nM, 较 PEG 化对照脂肽 VIKI-PEG4-C16 效力提升 198~247 倍。在细胞融合模型中, VQ-P1-EK3-C16 对 NiV-M 介导融合的  $IC_{50}$  为 0.430 nM, 优于对照肽 9.2 倍。结构生物学分析表明, 该脂肽形成稳定的  $\alpha$ -螺旋结构, 与 NiV-HR1 的解离常数为 10.0 nM, 亲和力提高 2 倍, 且复合物热稳定性显著增强。体内实验证实, 单次腹腔注射 2 mg/kg VQ-P1-EK3-C16 可有效抑制新生小鼠肺部和脑部假病毒感染, 生物发光信号降低超 90%, 并首次证实其能穿越血脑屏障。药学特性方面, VQ-P1-EK3-C16 在 PBS 和去离子水中溶解度显著改善, 在 4° C、室温及 37° C 储存 90 天后活性仅下降 1.43~1.64 倍, 而对照肽下降 7.72~22.53 倍; 其对胰蛋白酶和

蛋白酶 K 的耐受性超过 80%（6 小时孵化），在肝微粒体中 24 小时残留率超 30%，血清半衰期延长至 5.92 小时（对照为 2.95 小时）。

综上，该研究成功开发了去 PEG 化脂肽 VQ-P1-EK3-C16，其通过多机制协同实现了对尼帕病毒的高效抑制，并兼具优异稳定性与安全性，标志着抗病毒肽类药物设计的重大进步。未来工作应聚焦于真病毒挑战实验、临床前毒理学评估及剂型优化，推动其成为应对亨尼帕病毒威胁的储备疗法。

资料来源：<https://doi.org/10.1080/22221751.2025.2610858>



## 2.25 中国学者发现侵袭性念珠菌病预后新标志物

2026 年 1 月 28 日，重庆医科大学第一附属医院曹俊/赖晓霏团队在 *Science Translational Medicine* 发表题为“Meteorin-like is associated with poor outcome in invasive candidiasis in mouse models and in humans”的研究论文。该研究深入探讨了细胞因子 METRNL（Meteorin-like）在侵袭性念珠菌病中的致病作用，首次揭示 METRNL 通过负向调控

巨噬细胞抗真菌免疫，促进白色念珠菌感染进展，并在人类患者中证实高循环 METRNL 水平与不良预后显著相关。

为明确 METRNL 的功能作用，研究团队利用 CRISPR-Cas9 技术构建了 METRNL 基因敲除 (METRNL-KO) 小鼠模型。在致死剂量白色念珠菌系统性感染实验中，METRNL-KO 小鼠相较于野生型 (WT) 小鼠表现出显著改善的生存率、减轻的体重下降、更优的临床评分及肾脏真菌负荷降低。组织病理学分析显示，KO 小鼠肾脏炎症浸润和菌丝形成明显减弱，血清尿素氮和肌酐水平更低，表明 METRNL 缺失能有效缓解感染相关的肾损伤。反之，通过腹腔注射重组 METRNL (rmMETRNL) 或构建 METRNL 过表达敲入 (METRNL-KI) 小鼠，均加重感染小鼠的死亡率及器官病理损伤，证明 METRNL 具有疾病促进作用。

机制层面，研究人员聚焦于巨噬细胞这一抗真菌免疫的核心效应细胞。体外实验表明，rmMETRNL 预处理可显著抑制骨髓来源巨噬细胞 (BMDMs) 对白色念珠菌的吞噬和杀伤能力，并降低活性氧 (ROS) 和一氧化氮 (NO) 的产生。RNA 测序及蛋白印迹分析发现，METRNL 通过其受体 KIT 激活 STAT3 信号，进而负向调控 C 型凝集素受体 dectin-1 (Clec7a) 的表达。Dectin-1 是识别  $\beta$ -葡聚糖的关键模式识别受体，其下游 Src/Syk、PI3K/Akt、MAPK 及 NF- $\kappa$ B 信号通路活化在

启动抗真菌免疫中至关重要。METRNL 处理可抑制白色念珠菌诱导的上述通路磷酸化，而巨噬细胞特异性 KIT 敲除则可逆转 METRNL 的免疫抑制效应。进一步使用 STAT3 抑制剂 Stattic 能恢复 METRNL 抑制的 dectin-1 表达及巨噬细胞杀菌功能，证实 METRNL-KIT-STAT3 轴通过压制 dectin-1 通路削弱先天免疫。

研究团队在两项独立临床队列（发现队列 78 例、验证队列 131 例）中验证了 METRNL 的转化价值。与健康志愿者或菌血症患者相比，念珠菌血症患者血清 METRNL 浓度显著升高，且非存活者的 METRNL 水平明显高于存活者。相关性分析显示，METRNL 与序贯器官衰竭评估（SOFA）评分、简化急性生理学评分 II（SAPS II）及炎症指标呈正相关。Cox 多因素回归分析确认基线高 METRNL 是 30 天死亡的独立危险因素，受试者工作特征（ROC）曲线下面积（AUC）达 0.720~0.739，预测效能优于传统指标。此外，人单核细胞来源巨噬细胞实验中，rhMETRNL 处理同样抑制真菌吞噬和杀伤，提示机制在人类细胞中保守。

该研究不仅首次揭示 METRNL 在真菌感染中的免疫检查点功能，还提出其作为预后生物标志物和新型治疗干预靶点的双重潜力。未来需开展多中心临床试验评估 METRNL 指导患者分层的可行性，并探索抗 METRNL 抗体作为免疫辅

助治疗的前景。总之，这项工作从分子机制到临床转化层面深化了对侵袭性念珠菌病病理生理的理解，为基于精准医学的抗真菌策略开辟了新途径。

资料来源：<https://doi.org/10.1126/scitranslmed.adw8481>



## 2.26 中国学者发现抗生素引起的肠道微生物失调加重流感病毒致死性的免疫机制

2026年1月2日,扬州大学张评浒/王晓泉/李国才团队,在 *Gut Microbes* 发表题为“*The potential immunological mechanisms of gut microbiota dysbiosis caused by antibiotics exacerbate the lethality of influenza viruses*”的研究论文。该研究以 H1N1 流感病毒感染小鼠为模型,系统探究了抗生素不同干预模式对肠道菌群结构、流感病毒致病性、肺-肠抗病毒免疫通路及抗病毒药物疗效的影响,深入阐明了抗生素干预影响流感病情进展的核心免疫机制,首次从抗病毒免疫角度科学阐明了抗生素不宜随意用于治疗流感的机理,也为临床如何合理使用抗生素防治流感提供了科学依据。

在实验设计上，研究团队采用 SPF 级雌性 ICR 小鼠，通过灌胃方式给予广谱抗生素进行预处理或治疗，并利用小鼠适应的 H1N1 病毒株（FM1）进行滴鼻感染。实验分为对照组、病毒模型组、抗生素预处理组、抗生素治疗组、抗生素预处理加治疗组、奥司他韦治疗组及其与抗生素的不同组合组。通过记录小鼠体重变化、生存率、肺组织病理评分、血清炎症因子水平及肠道菌群 16S rRNA 测序，全面评估抗生素干预对流感结局的影响。同时，采用 RT-qPCR 技术检测肺和肠道组织中 PKR、RIG-I、ISG15、TRIM25、MDA5 和 IPS-1 等关键先天免疫信号分子的 mRNA 表达水平，以揭示潜在的免疫调控机制。

研究结果首先表明，抗生素干预显著加重了 IAV 感染小鼠的疾病严重程度。与病毒模型组相比，抗生素预处理组小鼠的死亡率从 40% 升高至 75%，平均生存时间缩短，肺组织损伤评分和肺体比均显著增加，表现为更严重的肺间质水肿、炎性细胞浸润及肺泡结构破坏。此外，抗生素预处理还削弱了奥司他韦的保护作用，其单独治疗组的死亡率仅为 12.5%，而与抗生素联合使用时，死亡率回升至 37.5%，且肺病理损伤加剧。值得注意的是，若在感染后才使用抗生素，其与奥司他韦的联用反而显示出轻微的协同保护效应，提示干预时机对疗效具有决定性影响。为进一步验证肠道菌群的核心作

用，研究团队还进行了微生物移植实验，发现将健康小鼠粪便菌群移植至抗生素预处理小鼠后，可显著逆转其体重下降和高死亡率，证实肠道微生态的恢复有助于改善流感预后。

在机制层面，肠道菌群分析表明抗生素干预导致多样性降低，有益菌如乳酸杆菌被清除，条件致病菌如肺炎克雷伯菌增殖。这种失调与炎症失衡相关：抗生素预处理组血清 IL-6、TNF- $\alpha$ 、IFN- $\gamma$  和 MCP-1 等促炎因子水平升高，奥司他韦的抗炎效应被削弱。关键发现是，抗生素引起肺和肠道中 RIG-I/IPS-1 信号通路异常——PKR、RIG-I、ISG15 和 TRIM25 的 mRNA 表达上调，但关键接头蛋白 IPS-1 转录被抑制。这种“上游激活、下游抑制”的失衡可能阻碍 I 型干扰素应答，削弱病毒清除，促进病毒复制（病毒载量检测证实抗生素组拷贝数更高），从而加剧组织损伤。

综上所述，抗生素诱导的肠道菌群失调通过破坏 IPS-1 依赖的抗病毒信号，削弱宿主防御并降低奥司他韦疗效。这些发现为抗生素不宜治病毒提供免疫学依据，并提示调节微生态或可改善流感预后。未来应聚焦菌群代谢物对通路的直接调控，开发针对性干预策略。

资料来源：<https://doi.org/10.1080/19490976.2025.2609451>



# 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