



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 2 月版



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

国家传染病医学中心
复旦大学附属华山医院

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

INFORMATION
EXPRESS



目录

1 要闻速递	1
1.1 国家疾控局发布 2026 年 1 月全国法定传染病疫情概况.....	1
1.2 中疾控发布 2026 年 1 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《重大传染病疫情首发首报机构及人员通报和奖励办法（试行）》	5
1.4 国家疾控局综合司征集 2026 年度疾病预防控制标准立项建议.....	6
1.5 国家药监局药审中心发布《新药全球同步研发中基于多区域临床试验数据进行获益-风险评估的指导原则（试行）》	6
1.6 WHO 通报孟加拉国出现尼帕病毒感染病例	8
1.7 WHO 认证丹麦为欧盟首个消除艾滋病与梅毒母婴传播国家	8
1.8 WHO 更新北半球流感疫苗推荐成分，推荐优先使用三价流感疫苗	9
1.9 FDA 新药审批标准更新，只需一项关键临床试验即可申请审批.....	10
1.10 乙肝新药 bepirovirsen 在日本提交上市申请，III 期试验显示功能性治愈潜力.....	11
1.11 国内两款自主研发抗 RSV 新药上市申请获 CDE 受理	12
1.12 《发热待查诊治专家共识（2026 版）》发布.....	13
2 文献速递	15
2.1 Science 研究设计新型疫苗诱导小鼠产生针对多种呼吸道病原体的广谱保护.....	15
2.2 Science 研究揭示 DNA 折纸疫苗技术定向激活 HIV 广谱中和抗体前体17	
2.3 Nature 研究利用冷冻电镜技术解析 HIV-1 整合酶组装新机制.....	20
2.4 Nature 研究揭示 HIV 储存库免疫逃逸的关键机制.....	22
2.5 NEJM 研究探究 cabotegravir 联合 rilpivirine 治疗存在依从性挑战的 HIV 感染者的有效性.....	25
2.6 Lancet 研究评估 HIV-1 患者从 B/F/TAF 方案切换至固定剂量 doravirine/islatravir 治疗的疗效.....	28
2.7 Lancet 研究评估 HIV-1 患者从抗逆转录病毒疗法切换至固定剂量 doravirine/islatravir 治疗的疗效.....	31
2.8 国外学者合作阐明 CHAMPS 网络中 HIV 相关 5 岁以下儿童死亡的尸检特征.....	33

2.9 美国学者探究南非西开普省利福平耐药结核病患者中 Bedaquiline 耐药性的流行情况.....	35
2.10 国家传染病医学中心团队研究表明利福平耐药结核短程疗法中的获得性耐药风险不可忽视.....	38
2.11 国家传染病医学中心团队探究不同基线 HBsAg 水平患者中 HBsAg 自发清除的发生率.....	40
2.12 中国学者在乙型肝炎病毒 cccDNA 转录调控机制研究中取得新进展..	42
2.13 中国学者综述肝硬化患者细菌感染的全球流行病学特征.....	46
2.14 美国学者发现噬菌体入侵触发宿主蛋白超分子组装, 激活强力免疫应答.....	48
2.15 德国学者解析猴痘病毒从松鼠到非人灵长类的跨物种传播过程.....	51
2.16 中国学者剖析猴痘病毒关键复合物结构.....	53
2.17 中国学者揭示新冠病毒突变株诱导的 NTD 感染增强型抗体新模式 ...	55
2.18 丹麦学者探究单纯疱疹病毒 1 型脑炎的临床特征与治疗时机影响.....	58
2.19 德国学者利用 82 万人遗传图谱揭示 EBV 免疫控制的遗传基础.....	60
2.20 美国学者解析汉坦病毒糖蛋白四聚体原位结构.....	63
2.21 中国学者揭开人体免疫系统对抗禽流感的“隐形防线”	66
2.22 中国学者阐释 USP39 在流感病毒复制中的双重作用机制	68
2.23 孟加拉国学者揭示尼帕病毒幸存者队列的长期后遗症及功能影响.....	71
2.24 中国学者在基孔肯雅热候选药物研究中取得新进展.....	74

1 要闻速递

1.1 国家疾控局发布 2026 年 1 月全国法定传染病疫情概况

2026 年 2 月 9 日，国家疾病预防控制局发布 1 月全国法定传染病疫情概况。2026 年 1 月 1 日至 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 1898294 例，死亡 1930 人。

甲类传染病无发病、死亡报告。

乙类传染病共报告发病 277621 例，死亡 1927 人。报告发病数居前 5 位的病种依次为病毒性肝炎、梅毒、肺结核、新型冠状病毒感染和淋病，占乙类传染病报告病例总数的 95.2%。传染性非典型肺炎、脊髓灰质炎和白喉无发病、死亡报告。

丙类传染病共报告发病 1620673 例，报告死亡 3 人。报告发病数居前 3 位的病种依次为流行性感、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 99.6%。

同期，重点监测的其他非法定传染病共报告发病 68366 例，死亡 2 人。报告发病数居前 3 位的病种依次为水痘、肝吸虫病和人感染猪链球菌病，占重点监测的其他传染病报告病例总数的 99.99%。

资料来源:

https://www.ndcpa.gov.cn/jbkzzx/yqxxxw/common/content/content_2021025326563758080.html



1.2 中疾控发布 2026 年 1 月《全国新型冠状病毒感染疫情情况》

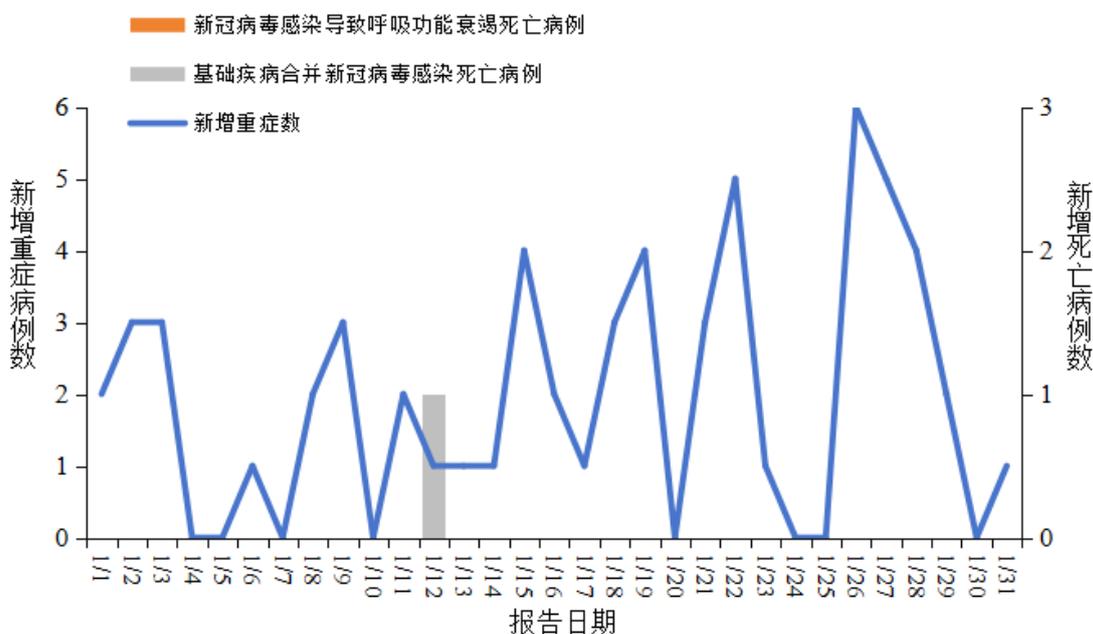
2026 年 2 月 10 日,中国疾病预防控制中心发布 1 月《全国新型冠状病毒感染疫情情况》。

一、全国发热门诊（诊室）诊疗情况

2026 年 1 月 1 日-1 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 2026 年 1 月 1 日的 4.3 万人次上升至 1 月 4 日的 5.9 万人次,随后波动下降至 1 月 31 日的 3.5 万人次。

二、全国新冠病毒感染病例报告情况

2026 年 1 月 1 日-1 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 17916 例,其中重症病例 60 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增加。



全国新冠病毒感染新增重症和死亡病例报告情况

三、哨点医院监测情况

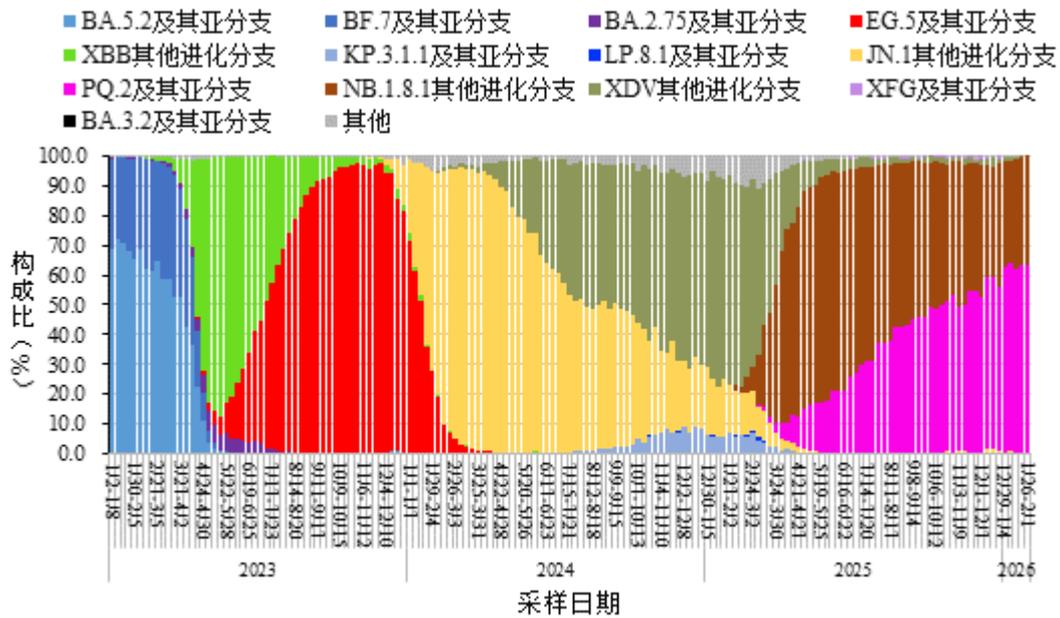
2026年第1周（2025年12月29日-2026年1月4日）至第5周（2026年1月26日-2月1日），全国哨点医院流感样病例占门(急)诊就诊人数比例呈下降趋势，分别为5.0%、4.3%、4.3%、4.0%、3.7%。

2026年第1周（2025年12月29日-2026年1月4日）至第5周（2026年1月26日-2月1日），流感样病例新冠病毒阳性率呈低位小幅增加，分别为1.0%、1.0%、1.5%、1.4%。

四、本土病例病毒变异监测情况

2026年1月1日-1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2065例本土病例新冠病毒

毒基因组有效序列，均为奥密克戎变异株。主要流行株为NB.1.8.1及其亚分支。根据采样日期，第1周（2025年12月29日-2026年1月4日）至第5周（2026年1月26日-2月1日）NB.1.8.1及其亚分支占比分别为98.6%、97.5%、99.0%、99.4%、100.0%。



全国新型冠状病毒感染本土病例变异株变化趋势

资料来源:

https://www.chinacdc.cn/jksj/xgbdyq/202602/t20260203_314905.html



1.3 国家疾控局等多部门印发《重大传染病疫情首发首报机构及人员通报和奖励办法（试行）》

为鼓励医疗卫生机构和人员持续提高传染病疫情早发现、早报告能力，提升疫情早期识别处置效果，依据《中华人民共和国传染病防治法》等法律法规有关要求，国家疾控局会同国家卫生健康委、国家中医药局，并商财政部同意，在深入调查研究、广泛听取各方意见的基础上，起草了《重大传染病疫情首发首报机构及人员通报和奖励办法（试行）》，并于2026年2月9日印发。

《重大传染病疫情首发首报机构及人员通报和奖励办法》旨在建立国家、省、地方三级联动的闭环激励机制。国家层面将对及时发现重大疫情的地区予以通报表扬；省级部门负责审核首发首报的机构与人员；地方则负责公示并落实奖励。其中，对符合条件的个人，每起疫情的最高奖励不超过1万元，并在评优评先中优先考虑。

资料来源：

https://www.ndcpa.gov.cn/jbkzzx/c100014/common/content/content_2020773511108661248.html



1.4 国家疾控局综合司征集 2026 年度疾病预防控制标准立项建议

为不断深化疾病预防控制标准工作，根据《中华人民共和国标准化法》《疾病预防控制标准管理办法》，国家疾控局综合司于 2026 年 2 月 9 日发布了征集 2026 年度疾病预防控制标准立项建议的通知。

申报范围涵盖多个重点领域：一是传染病防控，包括智慧化监测预警、新发突发传染病响应、多病同防、实验室检测及应急处置等；二是重点寄生虫病与地方病的控制与消除；三是环境与学校卫生，涉及饮用水安全、极端天气健康风险预警及学生常见病监测干预；四是消毒产品与信息化建设，包括产品质量评价、数据安全及人工智能平台构建；五是公共卫生伤害防控及其他亟需统一标准的技术要求。

资料来源：

https://www.ndcpa.gov.cn/jbkzxx/c100046/common/content/content_2021027450081153024.html



1.5 国家药监局药审中心发布《新药全球同步研发中基于多区域临床试验数据进行获益-风险评估的指导原则（试行）》

为进一步鼓励新药全球同步研发、同步申报、同步审评

和同步上市，在《E17：多区域临床试验计划与设计的一般原则》的基础上，明确基于全球新药研发临床试验数据在中国申请注册上市时进行获益-风险评估的具体技术要求，国家药品监督管理局药品审评中心组织制定了《新药全球同步研发中基于多区域临床试验数据进行获益-风险评估的指导原则（试行）》。根据《国家药监局综合司关于印发药品技术指导原则发布程序的通知》（药监综药管〔2020〕9号）要求，经国家药品监督管理局审查同意，现于2026年2月24日发布，自发布之日起施行。

本指导原则在药品审评中心发布的《新药获益-风险评估技术指导原则》，以及ICHE17指导原则的基础上，主要阐述在新药全球同步研发中基于MRCT数据进行上市申请时，对单区域进行获益-风险评估的一般要求，重点关注在获益-风险评估框架下于全球同步研发临床试验数据的评估考虑。本指导原则主要适用于上市申请的获益-风险评估，也可供其他情况下的获益-风险评估参考。

资料来源：

<https://www.cde.org.cn/main/news/viewInfoCommon/1b037c59343a523838f5556b6ec42b98>



1.6 WHO 通报孟加拉国出现尼帕病毒感染病例

2026 年 2 月 6 日，WHO 报道称，孟加拉国出现 1 例尼帕病毒感染病例，目前未发现与之相关的其他病例。感染者是一名生活在孟加拉国拉杰沙希地区的女性，年龄在 40 岁至 50 岁之间。她于 1 月 21 日出现发热和神经系统症状，1 月 29 日被确诊感染尼帕病毒，孟加拉国国际卫生条例国家联络点于 2 月 3 日向 WHO 通报了该情况。这名女性近期无旅行史，但食用过生椰枣汁，其 35 名密切接触者的尼帕病毒检测结果呈阴性。孟加拉国常出现小规模尼帕病毒病疫情，12 月至 4 月之间病例相对较多，这与椰枣汁的收获和食用季节相符。

资料来源：

<https://www.who.int/emergencies/disease-outbreak-news/item/2026-DON594>



1.7 WHO 认证丹麦为欧盟首个消除艾滋病与梅毒母婴传播国家

2026 年 2 月 27 日，WHO 宣布，丹麦已正式通过艾滋病

毒与梅毒母婴传播消除（EMTCT）认证，表彰该国在确保新生儿免受此类感染方面达成了持续承诺。丹麦在 2021 至 2024 年间达到了所有既定指标，包括极高的产前检测与治疗覆盖率，并将新生儿感染率控制在每 10 万名活产儿 50 例以下。实现这一目标得益于完善的产前护理体系、可靠的数据系统以及对妇女权利的尊重。WHO 表示，将继续支持丹麦推进三重消除计划，即在现有基础上将乙型肝炎也纳入母婴传播消除行动。

资料来源：

<https://www.who.int/news/item/27-02-2026-denmark-becomes-first-country-in-the-european-union-to-eliminate-of-mother-to-child-transmission-of-hiv-and-syphilis>



1.8 WHO 更新北半球流感疫苗推荐成分，推荐优先使用三价流感疫苗

2026 年 2 月 27 日，WHO 发布《2026-2027 年北半球流感季节流感疫苗推荐成分》报告，通过血凝抑制试验、人体血清学研究等多项检测，证实 2025-2026 年度北半球疫苗株对当前流行株的保护效力存在明显不足。基于全球 2025 年 9

月至 2026 年 1 月流感监测数据及病毒遗传、抗原特性分析，对北半球流感疫苗毒株进行全面更新，A(H1N1)pdm09、A(H3N2)、B/Victoria 三大亚型疫苗株与上个流感季均不同，同时正式剔除已多年无全球自然流行的 B/Yamagata 系毒株，推荐北半球优先使用三价流感疫苗。

资料来源：

<https://www.who.int/news/item/27-02-2026-recommendations-for-influenza-vaccine-composition-for-the-2026-2027-northern-hemisphere-season>



1.9 FDA 新药审批标准更新，只需一项关键临床试验即可申请审批

2026 年 2 月 18 日，美国 FDA 局长 Marty Makary 与其生物制品评价与研究中心(CBER)主任 Vinay Prasad 在 *NEJM* 发表题为“*One pivotal trial, the new default option for FDA approval — ending the two-trial dogma*”的文章，宣布 FDA 数十年新药审批传统，即药企提交关于新药的“两项关键临床试验”数据，将让位于“单项关键试验+确认性证据”新标准。FDA 将全面审核研究设计的各环节，重点关注对照组设置、终点、

效应量及统计学方案。这一转变不仅意味着新药上市路径可能大幅加速、研发成本显著降低，更标志着药物审批理念从“数量优先”迈向“质量与整体可信度优先”。

资料来源：<https://www.nejm.org/doi/10.1056/NEJMs2517623>



1.10 乙肝新药 bepirovirsen 在日本提交上市申请, III 期试验显示功能性治愈潜力

2026 年 2 月 26 日, GSK 宣布, 其研发的乙肝新药 bepirovirsen 已获日本厚生劳动省 (MHLW) 受理新药申请 (NDA), 有望成为全球首个针对慢性乙肝 (CHB) 的功能性治愈一线疗法。该药通过三重机制抑制病毒复制、清除表面抗原并激活免疫系统, 在 III 期临床试验 (B-Well 1/2) 中展现出显著疗效: 联合标准疗法的功能性治愈率较单用标准疗法大幅提升, 尤其在基线 HBsAg ≤ 1000 IU/ml 患者中效果更优。现有疗法需终身服药且治愈率仅 1%, 而 bepirovirsen 若获批或将改变治疗格局。此药此前已获美国 FDA 快速通道、中国突破性疗法及日本 SENKU (优先审评) 认定, 预计 2026 年公布完整数据并发表科学论文。

资料来源：

<https://www.gsk.com/en-gb/media/press-releases/bepirovirsen-accepted-for-regulatory-review-in-japan/>



1.11 国内两款自主研发抗 RSV 新药上市申请获 CDE 受理

2026 年 2 月 14 日，国家药品监督管理局药品审评中心（CDE）官网显示，两款国产 1 类抗呼吸道合胞病毒（RSV）中和抗体同日获得上市申请受理，分别为：芮特韦拜单抗注射液（受理号：CXSS2600021），由珠海泰诺麦博制药股份有限公司、珠海泰诺诺麦博制药股份有限公司联合申报；库莱韦单抗注射液（受理号：CXSS2600020），由瑞阳（山东）生物制药有限公司申报。两款产品均为全人源长效抗 RSV F 蛋白中和抗体，拟用于预防婴幼儿 RSV 下呼吸道感染，若获批将填补国内长效 RSV 预防单抗的市场空白。

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

网站地图 联系我们 CDE邮箱

请输入关键词 搜索

首页 | 机构职能 | 新闻中心 | 政策法规 | 党建工作 | **信息公开** | 申请人之窗 | 办事服务 | 监督与反馈 | 登记备案平台

当前位置: 信息公开 >> 受理品种信息

受理品种目录浏览 在审品种目录浏览

年度: 2026 药品类型: 生物制品 申请类型: 新药 查询

受理号: CXSS2600021 药品名称: 请输入药品名称 企业名称: 请输入企业名称

序号	受理号	药品名称	药品类型	申请类型	注册分类	企业名称	承办日期
1	CXSS2600021	苄特韦单抗注射液	治疗用生物制品	新药	1	珠海泰诺麦博制药股份有限公司;珠海泰诺麦博制药股份有限公司;	2026-02-14

共 1 条 上一页 1 下一页 10 条/页 到第 1 页 确定

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

网站地图 联系我们 CDE邮箱

请输入关键词 搜索

首页 | 机构职能 | 新闻中心 | 政策法规 | 党建工作 | **信息公开** | 申请人之窗 | 办事服务 | 监督与反馈 | 登记备案平台

当前位置: 信息公开 >> 受理品种信息

受理品种目录浏览 在审品种目录浏览

年度: 2026 药品类型: 生物制品 申请类型: 新药 查询

受理号: CXSS2600020 药品名称: 请输入药品名称 企业名称: 请输入企业名称

序号	受理号	药品名称	药品类型	申请类型	注册分类	企业名称	承办日期
1	CXSS2600020	库莱韦单抗注射液	治疗用生物制品	新药	1	瑞阳(山东)生物制药有限公司;瑞阳(山东)生物制药有限公司;	2026-02-14

共 1 条 上一页 1 下一页 10 条/页 到第 1 页 确定

资料来源:

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



1.12 《发热待查诊治专家共识（2026版）》发布

发热待查病因复杂，诊断过程具有高度不确定性，是感

染科临床诊疗中的一大难点和挑战。《中华传染病杂志》编辑委员会于 2017 年组织编写并发表了我国第一版《发热待查诊治专家共识》。近年来，随着疾病谱变迁、影像学技术革新、病原体精准检测普及以及人工智能技术的快速发展，2017 版共识内容亟需系统性更新。基于此，国家传染病医学中心、中华医学会感染病学分会、《中华传染病杂志》编辑委员会联合修订新版共识，邀请了七十余位专家参与讨论，历经多轮深入研讨与修订，并广泛征询基层医师意见，最终形成 2026 版《发热待查诊治专家共识》。新版共识结合近年学科进展，全面优化临床诊治流程，系统整合包括二代测序技术、数字 PCR、全基因组测序等在内的多项新兴检测手段，旨在为临床医师提供科学、实用的决策参考，以应对发热待查的复杂临床场景。

资料来源：<https://rs.yiigle.com/cmaid/1663746?sessionid>



2 文献速递

2.1 Science 研究设计新型疫苗诱导小鼠产生针对多种呼吸道病原体的广谱保护

2026年2月19日，斯坦福大学 Bali Pulendran 团队在 *Science* 发表题为“Mucosal vaccination in mice provides protection from diverse respiratory threats”的研究论文。该研究通过开发一种鼻内脂质体疫苗配方，结合 Toll 样受体(TLR) 4 和 7/8 激动剂与模型抗原卵清蛋白(OVA)，在小鼠模型中诱导了广泛且持久的免疫保护，有效应对包括 SARS-CoV-2、金黄色葡萄球菌等多种病毒、细菌及过敏原的呼吸道感染。

斯坦福大学团队开发了一种含 TLR4/7/8 激动剂及模型抗原的鼻内脂质体疫苗。小鼠模型评估显示，该疫苗不仅能在接种后至少 3 个月内有效抵御 SARS-CoV-2 等多种病毒、细菌的攻击，减轻体重下降、降低肺病毒载量，还可抑制尘螨诱导的过敏性哮喘。此外，疫苗对 SARS-CoV MA15 等病毒，以及金黄色葡萄球菌、鲍曼不动杆菌等细菌感染同样有效，甚至能抑制屋尘螨诱导的过敏性哮喘。保护效果持续至少 3 个月，且不受免疫途径影响。值得注意的是，疫苗在已有免疫经验的小鼠（如预先感染 PR8 流感病毒）中仍能诱导

保护，表明其适用于非初始免疫宿主。

机制研究表明，疫苗通过激活肺泡巨噬细胞（AMs）和诱导抗原特异性组织驻留记忆 T 细胞（TRM）介导保护。单细胞 RNA 测序和染色质可及性分析揭示，疫苗接种后 AMs 表观遗传重编程持续至少 3 个月，抗原呈递相关基因（如 H2-Aa、Ccl5）染色质开放性增加，转录因子 AP-1、STATs 等模体富集，符合训练免疫特征。同时，肺内 OVA 特异性 CD4⁺ 和 CD8⁺ TRM 细胞频率显著升高，这些细胞能产生 IFN- γ 、IL-2 等细胞因子，并在感染后快速募集。T 细胞缺失实验证实，CD4⁺ 和 CD8⁺ T 细胞共同参与保护，其缺失会取消疫苗效果并削弱 AMs 的 CD86 和 MHC-II 上调。空间转录组学进一步显示，疫苗接种促进肺内三级淋巴结构（TLS）形成，增强 T 细胞-B 细胞互作及先天-适应性免疫协调。

疫苗还通过 RANKL 信号通路重塑 AMs 功能。抗 RANKL 抗体处理可消除保护作用，而干扰 CD40L、IFN- γ 或 TNF- α 信号则无影响，表明 RANKL 是 T 细胞-AMs 互作的关键介质。功能上，疫苗接种后 AMs 吞噬能力增强，对细菌、凋亡细胞及病毒感染的肺上皮细胞清除效率提升。在过敏模型中，疫苗抑制嗜酸性粒细胞浸润、Th2 细胞因子（IL-4、IL-5、IL-13）及血清 IgE 水平，减轻黏液过度分泌，凸显其抗炎与抗感染双重作用。

综上，该研究提出了一种黏膜疫苗新策略，通过 TLR 激动剂与抗原组合，协调 T 细胞与先天免疫细胞，建立肺局部“器官整合免疫”。其保护不依赖抗原特异性，而是通过训练 AMs 和 TRM 细胞实现广谱防御。相比静脉接种 BCG 等现有方案，鼻内给药更具临床转化潜力。未来可优化剂次并采用鼻喷装置，结合流感或 SARS-CoV-2 抗原，利用预存记忆 T 细胞增强应答。

资料来源：<https://www.science.org/doi/10.1126/science.aea1260>



2.2 Science 研究揭示 DNA 折纸疫苗技术定向激活 HIV 广谱中和抗体前体

2026 年 2 月 5 日，麻省理工学院生物工程系 Darrell J. Irvine/Mark Bathe 团队在 *Science* 发表题为“DNA origami vaccines program antigen-focused germinal centers”的研究论文。该研究通过理性设计 DNA 折纸病毒样颗粒 (DNA-VLPs) 作为疫苗支架，系统评估了其在小鼠和人类化模型中诱导生发中心 (GC) 反应及启动广泛中和抗体 (bnAbs) 前体 B 细胞

的能力。研究表明，优化后的 DNA-VLPs 能够显著增强抗原特异性 GC B 细胞的扩增，减少支架特异性 B 细胞的竞争，从而更有效地靶向 HIV 包膜蛋白中的 CD4 结合位点（CD4bs），为开发高效疫苗平台提供了新策略。

研究团队设计了四种不同尺寸和抗原价数的 DNA-VLPs（如 d30-30mer、d40-60mer），通过应变促进叠氮-炔环加成反应将 eOD-GT8 抗原共价连接至颗粒表面，并优化抗原密度以模拟天然病毒空间构象。颗粒稳定性通过凝胶电泳、动态光散射和冷冻电镜验证，功能化效率达 94%。体外实验显示，高密度抗原展示的 DNA-VLPs 可有效激活表达 Germline VRC01 BCR 的 Ramos B 细胞，引发钙信号通路响应。动物实验中，C57BL/6 小鼠皮下接种 DNA-VLPs 或对照蛋白质纳米颗粒（p60mer），联合皂苷-MPLA 纳米佐剂（SMNP），评估 28 天内 GC 动态、抗体滴度及 B 细胞受体（BCR）谱系进化。

结果显示，DNA-VLPs 在初级免疫中 GC 反应较弱，但加强免疫后血清抗 eOD-GT8 IgG 滴度较可溶性抗原提升近 1 个对数级，且未检测到抗支架抗体。在 GC B 细胞分析中，d30-60mer 设计（直径 30nm，负载 60 拷贝抗原）可显著增加抗原特异性 B 细胞频率（较 p60mer 提高 3 倍），并减少 lumazine synthase 特异性 B 细胞的竞争。通过荧光标记抗原

追踪，DNA-VLPs 主要滞留于淋巴结皮质下窦巨噬细胞，而 p60mer 因补体介导的捕获机制更易富集于滤泡树突状细胞（FDCs），但 DNA-VLPs 通过高密度抗原展示部分补偿了递送效率劣势。在人类化 VH1-2 小鼠模型中，DNA-VLPs 单次免疫即可扩增携带 5 氨基酸 CDRL3 的 VRC01 类前体 B 细胞，且 BCR 测序显示其克隆多样性优于蛋白质支架组。

机制研究表明，DNA-VLPs 的低免疫原性源于其难以有效激活甘露糖结合凝集素（MBL）途径补体沉积，而 p60mer 则通过补体介导的 FDCs 捕获增强抗原持久性。为弥补 T 细胞帮助不足，研究人员在 eOD-GT8 羧基端融合通用 T 细胞表位 PADRE，进一步将 GC B 细胞和滤泡辅助 T 细胞（TFH）数量提升 2 倍，且未引入新免疫优势表位。此外，DNase I 敲除小鼠实验证实，颗粒的血清稳定性并非限制 GC 应答的关键因素，凸显抗原密度与空间排布的核心作用。

该研究首次证实 DNA 折纸支架可通过抗原聚焦策略优化 GC 微环境，减少脱靶竞争，从而高效招募罕见 bnAb 前体。相较于蛋白质纳米颗粒，DNA-VLPs 在保持低免疫原性的同时，为理性设计多价疫苗提供了可预测平台。未来需进一步评估其长期安全性、规模化制备可行性及在灵长类模型中的效价，以推动临床转化。此研究不仅为 HIV 疫苗开发开辟新路径，对流感、冠状病毒等变异性病原体的广谱疫苗设

计亦具有借鉴意义。

资料来源：<https://doi.org/10.1126/science.adx6291>



2.3 Nature 研究利用冷冻电镜技术解析 HIV-1 整合酶组装新机制

2026 年 2 月 18 日，英国伦敦帝国理工学院 Peter Cherepanov 团队联合美国丹娜法伯癌症研究院 Alan N. Engelman 团队以及美国特拉华大学 Juan R. Perilla 团队在 *Nature* 发表题为“Integrase anchors viral RNA to the HIV-1 capsid interior”的研究论文。该研究利用高分辨率冷冻电镜技术，研究团队首次解析了 SIVtal 整合酶 (IN) 与病毒 RNA 形成的复合物结构，发现 IN 以八聚体为重复单元组装成长丝，并通过其 C 端结构域与 RNA 双链结合。该长丝结构精确匹配成熟衣壳内表面六聚体的排列，证实 IN 通过介导病毒 RNA 与衣壳蛋白的相互作用，在病毒颗粒的正确组装中发挥关键的结构性作用。

研究团队首先筛选了多种灵长类慢病毒 IN 蛋白，发现 SIVtal IN 在体外表现出优异的溶解性和稳定性，适于结构研

究。通过生物层干涉技术(BLI)和氢-氘交换质谱(HDX-MS)分析,证实 IN 与病毒转录激活响应元件 (TAR) RNA 结合后发生构象变化,形成以八聚体为重复单元的线性长丝。冷冻电镜结构显示,每个 IN 八聚体由两个同源四聚体构成,通过 C 末端结构域 (CTD) 与 RNA 双链的主要沟槽结合,其中高度保守的带正电残基(如 Arg228、Arg264 等)与 RNA 磷酸骨架形成氢键和盐桥。值得注意的是,IN 长丝的重复间距(约 91Å)与衣壳蛋白 (CA) 六聚体在成熟衣壳晶格中的排列完全匹配,提示二者在空间上的共进化适应性。

进一步对天然 HIV-1 病毒核心的冷冻电子断层扫描显示,IN 长丝沿衣壳内表面传播,每个 IN 四聚体嵌入一个 CA 六聚体中心,并通过四个关键接触区域 (CR1-CR4) 与 CA 的主要同源区 (MHR) 相互作用。分子动力学模拟发现,CA 的 Lys158、Glu159 等残基与 IN 的 Ser39-Asp41、Glu69-Lys71 等片段形成稳定的离子和疏水网络,其中 CR4 的 Phe139 与 CA 的 Pro157 之间的疏水作用尤为关键。点突变实验验证了这些界面残基的功能:IN 突变体 E69A、F139D 等导致病毒感染力下降百倍以上,并显著增加偏心病毒比例;同样,CA 的 MHR 突变体(如 Q155N、R167A)也破坏了 IN-CA 结合,证实该界面对于病毒核衣壳正确组装不可或缺。此外,研究团队通过比较 IN 与宿主因子 LEDGF/p75 的结合位点,发现

IN-CA 相互作用可能排斥 LEDGF/p75 的结合，从而在病毒进入细胞核时协调整合与脱壳的时序。这些发现不仅揭示了痘病毒与慢病毒在膜融合机制上的差异，也为开发靶向 IN-RNA 界面的新型抗病毒药物提供了理论依据。

综上所述，该研究通过多学科技术手段，首次揭示了 HIV-1 IN 在衣壳内锚定病毒 RNA 的原子结构基础，阐明了 IN 长丝作为“原整合体”前体的功能，为干预病毒复制提供了新的靶点。未来工作可进一步探索 IN 与不同 RNA 结构的结合特异性，以及如何利用这一机制设计广谱疫苗免疫原。

资料来源：<https://www.nature.com/articles/s41586-026-10154-x>



2.4 Nature 研究揭示 HIV 储存库免疫逃逸的关键机制

2026 年 2 月 24 日，美国威尔康奈尔医学院 R. Brad Jones 团队在 *Nature* 发表题为“Dynamic antigen expression and cytotoxic T cell resistance in HIV reservoir clones”的研究论文。该研究通过分离和表征艾滋病病毒（HIV）在抗逆转录病毒治疗（ART）期间持续存在的真实储存库克隆（ARCs），首

次系统揭示了 HIV 储存库细胞通过动态抗原表达和细胞内在抵抗机制逃逸宿主免疫监视的双重策略，为理解 HIV 持久性提供了新范式，并为开发免疫根除疗法指明了方向。

通过高灵敏度流式细胞术和单细胞 RNA 测序分析，研究团队发现仅有极小比例的 ARC 细胞在任何给定时刻表达 HIV 蛋白（如 Gag），即使在使用抗 CD3/CD28 抗体或 PMA/离子霉素等强效刺激剂后，病毒蛋白阳性细胞比例仍低于 5%。值得注意的是，不同 ARC 克隆的基础表达水平差异显著：例如 ARC-Chr22 中 Gag⁺细胞占比达 3.4%，而 ARC-ZNF486 则几乎检测不到表达。进一步转录组分析显示，能够高效表达病毒抗原的细胞共享一套保守的基因表达程序，包括 TNF- α -NF- κ B 信号通路上调、细胞周期 G2/M 检查点相关基因富集，以及 HIV 转录抑制因子的下调。这种动态、低频率的抗原表达模式表明，病毒库并非完全潜伏，而是通过间歇性、低水平的抗原暴露来避免免疫系统的持续攻击。

研究人员重点评估了细胞毒性 T 淋巴细胞（CTL）对增殖态 ARC 细胞的清除能力。通过建立“慢清除”（slowcure）实验体系，团队将 ARC 与 HIV 特异性 CTL 克隆共培养，发现尽管瞬时抗原表达水平较低，但持续暴露仍使部分 ARC 易受 CTL 攻击。例如，在 7 天共培养中，CTL 介导的杀伤使 ARC-ZNF721 细胞数量减少 90%以上。数学模型预测，在此

期间约 15%的细胞至少经历一次抗原表达事件，为 CTL 提供了累积的清除机会。然而，ARC 细胞对 CTL 杀伤的敏感性存在显著异质性：ARC-Chr16 等克隆表现出强烈的内在抵抗性，即使在外源肽段脉冲呈递后，CTL 仍难以有效清除它们。这种抵抗性与细胞低氧诱导因子 HIF1 α 表达降低、氧化应激反应减弱等特征相关，提示代谢静息状态可能保护细胞免于 CTL 介导的死亡。

机制研究表明，细胞内在抵抗特性可被药理干预逆转。FDA 批准药物去铁胺（DFO）可通过诱导低氧应激和活性氧积累，显著增强 CTL 对抵抗性 ARC 克隆的杀伤效率，在共培养实验中几乎完全抑制克隆扩增。相反，BCL-2 抑制剂 ABT-199 或 BCL-xL 抑制剂 A-1331852 虽能诱导病毒库细胞死亡，但未显著改变 CTL 敏感性。此外，研究还发现效应 T 细胞功能状态是关键调节因素：感染者体内分离的 HIV 特异性 CD8⁺T 细胞虽能产生 IFN- γ ，但颗粒酶 B 分泌缺陷，细胞毒性功能受损；而体外扩增的 CTL 克隆或 IL-15 预处理可恢复其杀伤能力，表明改善 CTL 质量可能提升清除效果。

该研究揭示了 HIV 储存库的双层防御策略：低频率抗原表达限制免疫识别，而细胞内在抵抗机制则直接削弱 CTL 杀伤效能。这种异质性提示单一“休克与杀死”策略的局限性，需联合靶向潜伏逆转和免疫效应功能增强的疗法。未来研究

应扩大 ARC 克隆的多样性验证，探索不同病毒亚型和宿主遗传背景下的普适性，并开展基于 CTL 功能优化的临床试验。

资料来源：<https://www.nature.com/articles/s41586-026-10298-w>



2.5 NEJM 研究探究 cabotegravir 联合 rilpivirine 治疗存在依从性挑战的 HIV 感染者的有效性

2026 年 2 月 18 日，阿拉巴马大学伯明翰分校 Aadia I. Rana 团队在 *The New England Journal of Medicine* 发表题为“Cabotegravir plus rilpivirine for persons with HIV and adherence challenges”的研究论文。该项随机临床试验旨在评估长效注射型 cabotegravir 联合 rilpivirine 相较于标准口服抗逆转录病毒疗法（ART）在 HIV 感染且存在依从性挑战患者中的有效性与安全性。

研究团队采用前瞻性、随机、开放标签设计，纳入标准包括：年龄 ≥ 18 岁、HIV 感染（无乙肝共染）、既往 ART 治疗史，且存在依从性不足证据（定义为 6 个月内持续病毒载

量 >200 copies/mL 或失访)。排除标准涵盖对利匹韦林或整合酶抑制剂耐药突变者。试验分两步实施：第一步 (Step 1) 所有受试者接受最长 24 周标准化口服 ART (含至少三种活性药物)，辅以依从性支持与条件性经济激励 (最高 675 美元)；第二步 (Step 2) 实现病毒抑制 (HIV-1 RNA ≤ 200 copies/mL) 者按 1:1 随机分组，一组转为每月注射 cabotegravir-rilpivirine (可选 4 周口服导入)，另一组继续标准口服治疗。主要终点为治疗方案失败，即确认的病毒学失败 (连续两次 HIV-1 RNA >200 copies/mL) 或永久终止试验治疗。次要终点包括病毒学失败、治疗相关不良事件、耐药突变等。

共 453 名受试者进入 Step 1，中位年龄 40 岁，63% 为黑人，29% 为女性，65% 因病毒学应答不佳入组。Step 2 阶段 306 例实现病毒抑制者完成随机化 (cabotegravir-rilpivirine 组 152 例，标准护理组 154 例)。中位随访 48 周时，数据安全监查委员会基于预设中期分析建议提前终止随机化，因注射组显示优效性。主要终点分析表明，cabotegravir-rilpivirine 组 48 周治疗方案失败累积发生率为 22.8%，显著低于标准护理组的 41.2%。病毒学失败率注射组为 3.9% (6 例)，标准组为 22.1% (34 例)；治疗相关失败率分别为 5.9% 和 25.3%。两组不良事件总发生率相近 (43.5% vs 42.4%)，但注射组注射

部位反应达 60%（主要为疼痛、结节），3 例因之停药。耐药分析显示，病毒学失败者中两组各有 2 例出现耐药突变。

亚组分析提示，注射方案优势在不同人口学、临床特征群体中保持一致。值得注意的是，5 例注射组病毒学失败者均未漏注，但存在 BMI>30 者使用较短针头（ $\leq 40\text{mm}$ ）或给药延迟 ≤ 5 天的情况，其血药浓度早期低于参考四分位数。此外，条件性经济激励仅用于 Step 1，Step 2 未提供，但结果仍显注射疗法优势。研究者指出，尽管口服导入期非强制，141 例接受注射者中 87 例选择口服导入，未增加病毒学失败风险。

综上，该研究首次通过随机对照设计证实，对于存在依从性挑战的 HIV 感染者，长效注射方案可较标准口服治疗降低近半数治疗方案失败风险。其优势可能源于每月给药模式减少日常用药负担，并通过医疗场景直接监督提升依从性。然而，注射部位反应频发提示需优化耐受性管理，尤其针对肥胖患者需确保足够针长。局限性包括开放标签设计可能引入偏倚，且经济激励或影响结果外推，但试验设计贴近真实世界场景。结论支持将 **cabotegravir-rilpivirine** 作为依从性困难人群的一线选择，并呼吁扩大医保覆盖以惠及更多需求者。未来研究应探索双月给药方案在此群体的适用性，以及如何整合社会支持服务进一步提升长期疗效。

资料来源：<https://www.nejm.org/doi/10.1056/NEJMoa2508228>



2.6 Lancet 研究评估 HIV-1 患者从 B/F/TAF 方案切换至固定剂量 doravirine/islatravir 治疗的疗效

2026 年 2 月 5 日, *The Lancet* 发表题为“Switch to fixed-dose doravirine (100 mg) and islatravir (0.25 mg) once daily in virologically suppressed adults with HIV-1 on bictegravir, emtricitabine, and tenofovir alafenamide: 48-week results of a phase 3, multicentre, randomised, controlled, double-blind, non-inferiority trial”的研究论文。该研究旨在评估病毒抑制的 HIV-1 感染者从 bictegravir/emtricitabine/tenofovir alafenamide (B/F/TAF) 方案切换至固定剂量 doravirine (100 mg) 和 islatravir (0.25 mg) 每日一次联合疗法的疗效与安全性, 为期 48 周的结果显示, 切换方案在病毒学失败率方面非劣效于继续原方案, 且安全性特征相似, 为 HIV 治疗提供了新的两药简化方案选择。

这项 III 期随机、活性对照、双盲、非劣效性试验在六大

洲（澳大利亚、智利、以色列、日本、英国和美国）49 个研究中心开展，纳入年龄 ≥ 18 岁、接受 B/F/TAF 治疗连续 3 个月以上病毒抑制（HIV-1 RNA < 50 copies/mL）且无治疗失败史或 doravirine 耐药记录的 HIV-1 感染者。参与者按 2:1 比例随机分配至切换组（口服 doravirine 100 mg + islatravir 0.25 mg 每日一次）或对照组（继续 B/F/TAF 每日一次），采用计算机生成区组随机化方案，所有参与者和研究人员均设盲。主要终点为第 48 周时 FDA 快照法评估的病毒载量 ≥ 50 copies/mL 参与者百分比，非劣效界值设为 4%。次要终点包括病毒抑制率、耐药性发展、CD4 细胞计数变化及安全性指标。安全性评估涵盖不良事件、实验室参数和特殊关注事件。

研究结果方面，共筛查 585 例患者，514 例随机化，最终 513 例进入全分析集（切换组 342 例，对照组 171 例）。基线特征均衡，中位年龄 47 岁，79% 为男性，74% 基线 CD4 计数 ≥ 500 cells/ μ L。第 48 周时，切换组病毒失败率（HIV-1 RNA ≥ 50 copies/mL）为 1.5% (5/342)，对照组为 0.6% (1/171)，组间差异 0.9%，非劣效性成立。病毒抑制率（ < 50 copies/mL）切换组为 91.5%，对照组为 94.2%。两组 CD4 计数平均变化相似（切换组增加 30.4 cells/ μ L，对照组增加 28.2 cells/ μ L）。耐药性分析中，切换组 2 例确认病毒失败者未检测到 doravirine 或 islatravir 耐药突变，提示失败可能与依从性相

关。安全性上，切换组与对照组任何不良事件发生率分别为 74.6%和 71.3%，治疗相关不良事件分别为 10.2%和 9.4%，严重不良事件分别为 4.4%和 6.4%，无死亡案例。切换组未出现 CD4 或总淋巴细胞计数临床显著下降，血脂、肾功能、骨密度参数组间无差异，证实低剂量 islatravir 避免了先前高剂量的淋巴细胞减少风险。

综上，该研究表明在 B/F/TAF 病毒抑制的 HIV-1 感染者中，切换至 doravirine 100 mg 和 islatravir 0.25 mg 每日一次方案 48 周疗效非劣效于继续原方案，且安全性良好。结果支持该两药组合作为不含 INSTI 的简化治疗选择，尤其适用于寻求减少药物负担或担心 INSTI 耐药的患者。未来需延长随访评估持久性，并探索在更广泛人群中的应用价值。总体而言，该研究为 HIV 治疗指南更新和个体化策略制定提供了高级别证据。

资料来源：[https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(25\)01948-8](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(25)01948-8)



2.7 Lancet 研究评估 HIV-1 患者从抗逆转录病毒疗法切换至固定剂量 doravirine/islatravir 治疗的疗效

2026 年 2 月 5 日, *The Lancet* 发表题为“Switch to fixed-dose doravirine (100 mg) and islatravir (0.25 mg) once daily in virologically suppressed adults with HIV-1 on oral antiretroviral therapy: 48-week results of a phase 3, multicentre, randomised, open-label, non-inferiority trial”的研究论文。该项 III 期多中心随机开放标签非劣效性试验旨在评估病毒学抑制的 HIV-1 感染者从现有口服抗逆转录病毒疗法切换至固定剂量 doravirine (100 mg) 和 islatravir (0.25 mg) 每日一次联合方案的疗效与安全性。

研究团队采用随机、活性对照、开放标签设计, 在澳大利亚、加拿大、哥伦比亚、日本、南非、瑞士、英国和美国开展。入选标准为年龄 ≥ 18 岁、接受任何口服两药或三药抗逆转录病毒疗法连续 3 个月以上病毒学抑制(HIV-1 RNA < 50 copies/mL)、无治疗失败史或 doravirine 耐药记录的 HIV-1 感染者。受试者按 2:1 比例随机分至切换组(口服 doravirine 100 mg+islatravir 0.25 mg 每日一次)或继续原方案组, 分层因素包括基线抗逆转录病毒药物类别(INSTI、NNRTI 或蛋白酶抑制剂)。主要终点采用美国食品药品监督管理局快照

法评估第 48 周病毒载量 ≥ 50 copies/mL 的患者百分比，非劣效界值为 4%。次要终点涵盖病毒抑制率、耐药性发展、CD4 细胞计数变化及安全性指标。

研究结果方面，共筛查 614 例患者，553 例完成随机化（切换组 366 例，继续组 185 例）。基线特征均衡，中位年龄 51 岁，女性占比 40%，黑人或非裔美国人占 45%，亚洲人占 5%，体现人群多样性。第 48 周时，切换组病毒学失败率显著低于继续组（1.4% vs 4.9%），非劣效性得证（差异-3.6%）。病毒抑制率（ < 50 copies/mL）切换组达 95.6%，继续组为 91.9%。亚组分析显示，在年龄 ≥ 50 岁、女性、黑人或基线使用依非韦伦/替诺福韦酯等群体中，切换组优势更显著。耐药性评估中，切换组 5 例病毒失败者未检测到 doravirine 或 islatravir 新兴耐药，2 例基线存在 archived NNRTI 耐药突变者仍维持病毒抑制，提示组合高耐药屏障。安全性方面，治疗相关不良事件发生率切换组略高（12.0% vs 4.9%），但多为轻中度，严重不良事件（切换组 6.3% vs 继续组 4.9%）和停药率（切换组 0.5% vs 继续组 2.2%）组间无显著差异。CD4 细胞计数和总淋巴细胞计数变化组间相似，未出现剂量依赖性下降，血脂、肾功能及骨密度参数均无临床意义变化。

综上，该研究在广泛代表全球 HIV 感染者的队列中验证了 doravirine/islatravir 两药方案的疗效与安全性。其非劣效性

结果与同期双盲试验一致，共同支持该组合作为首个非 INSTI 基础的口服每日一次单一片剂方案。值得注意的是，开放标签设计可能高估主观终点（如不良事件），但客观病毒学数据可靠性强。该研究为 HIV 治疗指南更新及个体化策略制定提供了关键证据，尤其适用于对现有方案不耐受或担忧耐药的患者群体。

资料来源：[https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(25\)01945-2](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(25)01945-2)



2.8 国外学者合作阐明 CHAMPS 网络中 HIV 相关 5 岁以下儿童死亡的尸检特征

2026 年 2 月 24 日，莫桑比克马尼萨健康研究中心 Inacio Mandomando 团队联合美国疾病控制与预防中心 Zachary J Madewell 团队在 *The Lancet HIV* 发表题为“Post-mortem characterisation of HIV-associated under-5 deaths in the CHAMPS network: population-based mortality surveillance”的研究论文。本研究分析了儿童健康与死亡率预防监测（CHAMPS）网络中因艾滋病导致的死亡案例，重点关注了

并发症、共感染现象以及护理不足的问题。

研究团队对 2016 年 12 月 3 日至 2024 年 12 月 31 日期间，在埃塞俄比亚、肯尼亚、马里、莫桑比克、塞拉利昂、南非和孟加拉国七个 CHAMPS 监测点记录的 5 岁以下儿童死亡案例进行了前瞻性描述性分析。死亡原因通过标准化尸检（包括微创组织取样、组织病理学检查、分子检测、临床记录分析以及口述尸检）确定。多学科专家小组对死亡原因进行了最终判定，并利用描述性统计方法总结了人口统计、临床和实验室数据。

在 5200 例明确死因的 5 岁以下儿童死亡案例中，有 164 例（3.2%）的死亡直接由艾滋病引起（其中 2 例为新生儿死亡，162 例为婴幼儿死亡）；另有 31 例婴幼儿的死亡虽然与艾滋病有关，但艾滋病仅被列为次要因素。在各国中，艾滋病导致的死亡率最高的是莫桑比克（296 例中的 38 例，占 13%）、肯尼亚（499 例中的 41 例，占 8%）、塞拉利昂（500 例中的 39 例，占 8%）和马里（168 例中的 13 例，占 8%）；而在埃塞俄比亚（140 例中的 1 例，占 1%）和孟加拉国（15 例中无）则较为罕见。

在 162 例艾滋病相关死亡案例中，仅有 94 例（58%）在生前被确诊；其中 63 例（67%）接受了抗逆转录病毒治疗。常见并发症包括下呼吸道感染（162 例中的 84 例，占 52%）、

败血症（70 例，占 43%）、疟疾（27 例，占 17%）、腹泻病（26 例，占 16%）、贫血（22 例，占 14%）以及其他感染（22 例，占 14%）。89 例（55%）存在消瘦综合征，162 例中有 144 例（89%）存在其他感染，其中最常见的包括巨细胞病毒（48 例，占 30%）、*Klebsiella pneumoniae*（48 例，占 30%）、*Streptococcus pneumoniae*（30 例，占 19%）和 *Pneumocystis jirovecii*（24 例，占 15%）。

综上，在高艾滋病负担地区，艾滋病仍是导致 5 岁以下儿童死亡的主要因素，且常伴随其他感染和营养不良。诊断及治疗率较低反映了护理机会的缺失。加强早期检测、治疗以及母婴健康服务对于减少死亡人数和实现全球艾滋病防治目标至关重要。

资料来源：[https://doi.org/10.1016/S2352-3018\(25\)00330-3](https://doi.org/10.1016/S2352-3018(25)00330-3)



2.9 美国学者探究南非西开普省利福平耐药结核病患者中 Bedaquiline 耐药性的流行情况

2026 年 2 月 19 日，加利福尼亚大学旧金山分校 John Z

Metcalf 团队在 *The Lancet Microbe* 发表题为“Bedaquiline resistance in patients with Xpert MTB/RIF Ultra-tested rifampicin-resistant tuberculosis in the Western Cape, South Africa: a prospective study”的研究论文。该项前瞻性研究旨在评估南非西开普省经 Xpert MTB/RIF Ultra 检测为利福平耐药的结核病患者中 Bedaquiline 耐药性的流行情况，并探讨靶向下一代测序技术（如 Deeplex Myc-TB assay）在常规临床工作流程中检测耐药性的诊断准确性。

研究团队采用前瞻性设计，与南非国家卫生实验室服务合作，在西开普省五个临床研究中心开展。纳入标准为经 Xpert MTB/RIF Ultra 检测为利福平耐药的结核病患者，CD4 计数 ≥ 100 cells/ μL ，包括 HIV 感染者和非感染者。研究期间收集连续痰液样本，进行常规涂片镜检、MGIT960 培养和药敏检测。使用 Deeplex Myc-TB assay 检测基因型耐药性，其中 *mmpR5* 变体根据 Deeplex 3.0.1 扩展目录分类。对于检测到 *mmpR5* 变体的分离株，从国家卫生实验室系统和斯泰伦博斯大学获取表型药敏数据。主要结局是 HIV 感染者中第 15 天的体液免疫反应，通过几何平均滴度和几何平均倍数变化评估。安全性终点包括接种后 12 个月内不良事件。

研究结果发现，在 701 份痰液沉淀中，131 份（19%）培养阴性，570 份分离株中 139 份因工作流程优化未进行

Deeplex 检测，最终成功测序 401 份分离株。基线分离株 364 份（91%），纵向分离株 37 份（9%），中位随访时间 5.4 个月。Bedaquiline 耐药在基线分离株中检出 45 例（12%），纵向分离株中 15 例（41%）。Deeplex 检测的耐药相关和未特征化 *mmpR5* 变体与表型耐药的一致性相似（分别为 37/38 和 16/17）。Deeplex 敏感性为 93%，特异性为 99%。亚组分析显示，在利福平耐药异烟肼敏感分离株中，Bedaquiline 耐药率达 9%，且多数患者无既往治疗史，提示可能传播性耐药。此外，19%的 Xpert 阳性样本培养阴性，且 Deeplex 在低细菌载量样本中失败率较高，凸显诊断挑战。

总体而言，该研究证实南非西开普省利福平耐药结核病患者中 Bedaquiline 耐药性流行率较高，尤其在既往治疗群体中，亟需规划级监测和干预。Deeplex 等分子诊断工具可实现快速耐药检测，但需优化以应对低细菌载量样本。未来应聚焦耐药机制传播动力学、诊断技术标准化和新型治疗方案开发，以遏制耐药结核病蔓延。

资料来源：<https://doi.org/10.1016/j.lanmic.2025.101293>



2.10 国家传染病医学中心团队研究表明利福平耐药结核短程疗法中的获得性耐药风险不可忽视

近日，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/李杨团队在 *Clinical Microbiology and Infection* 发表题为“Acquired resistance during short-course treatment for rifampicin-resistant tuberculosis”的研究论文。该研究聚焦利福平耐药结核病（RR-TB）短程治疗中的获得性耐药（ADR）问题，通过全基因组测序（WGS）技术系统分析了不同短程方案下耐药突变的发生规律及影响因素，为优化耐药结核治疗策略、降低耐药传播风险提供了重要临床证据。

该研究是一项基于临床试验的嵌套研究，纳入 2020 年 6 月至 2022 年 1 月期间参与 TB-TRUST 及 TB-TRUST plus 临床试验的利福平耐药肺结核患者。研究团队根据患者分子药敏结果分配治疗方案：无氟喹诺酮及二线注射剂耐药者随机接受无贝达喹啉口服方案或含注射剂方案；氟喹诺酮耐药者接受贝达喹啉为核心的口服短程方案。所有患者规范随访并定期痰培养，对至少获得两株培养阳性菌株且成功完成 WGS 测序的 114 例患者进行核心分析。通过 WGS 技术检测耐药相关基因突变，定义获得性耐药为新发耐药突变或原有未固定突变固定化，同时分析克隆干扰（宿主内异质性耐药持续

存在)现象及与治疗依从性、临床结局的关联,随访期持续至治疗启动后78周。

研究结果显示,114例纳入分析的患者中,16例患者(14.0%)发生至少1次获得性耐药事件,共记录17例获得性耐药事件,中位发生时间为治疗启动后17天(范围14~605天),提示部分患者在治疗早期即可能出现耐药突变。获得性耐药发生率最高的药物为吡嗪酰胺(8.6%),其次为贝达喹啉(4.5%)、乙胺丁醇(4.2%)、氟喹诺酮类(4.0%)和氯法齐明(3.6%)。值得关注的是,利奈唑胺和环丝氨酸未检测到获得性耐药事件,为临床用药选择提供了参考。治疗依从性差的患者获得性耐药发生率显著高于依从性良好者(31.1% vs. 11.2%)。研究中,完成方案规定治疗的患者获得性耐药风险更低,提示规范用药是避免耐药产生的关键环节。8例患者检测到克隆干扰现象,涉及氟喹诺酮类(3例)、乙胺丁醇(2例)和吡嗪酰胺(3例),表现为宿主内耐药突变菌株与敏感菌株共存。

此外,不同治疗方案的获得性耐药特征有差异。含注射剂方案:贝达喹啉和氯法齐明获得性耐药发生率均为4.3%,吡嗪酰胺为6.1%;无贝达喹啉口服方案:吡嗪酰胺获得性耐药发生率最高(9.4%),贝达喹啉和氯法齐明均为2.1%;贝达喹啉为核心方案:氟喹诺酮类获得性耐药发生率达33.3%,

贝达喹啉为 11.1%，氯法齐明为 5.6%。研究人员还发现贝达喹啉与氯法齐明之间可能存在交叉耐药，3 例接受无贝达喹啉方案的患者仍出现了贝达喹啉耐药突变，需引起临床重视。

目前，利福平耐药结核病的短程治疗已成为全球防控的重要策略，但获得性耐药的发生可能削弱其治疗效果并加速耐药传播。该研究首次系统揭示了我国利福平耐药结核病患者短程治疗中获得性耐药的发生规律，强调了依从性管理和精准监测的重要性。未来需进一步开展更大规模研究，探索获得性耐药与治疗结局的长期关联，优化方案设计，为耐药结核的精准防控提供更坚实的科学支撑。

资料来源：<https://doi.org/10.1016/j.cmi.2025.10.027>



2.11 国家传染病医学中心团队探究不同基线 HBsAg 水平患者中 HBsAg 自发清除的发生率

2026 年 2 月 13 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/张琪然团队联合中山大学附属第五医院感染病防治中心刘曦团队在 *Hepatology International* 发

表题为“The incidence of spontaneous HBsAg loss in patients with different baseline HBsAg levels: a systematic review and meta-analysis”的研究综述，旨在量化未接受抗病毒治疗的慢性乙型肝炎（CHB）成人患者中自发性乙型肝炎表面抗原（HBsAg）清除的年发生率，并首次基于基线 HBsAg 水平进行分层评估。

研究团队检索了 PubMed、Embase 等六大数据库建库至 2025 年 5 月 12 日的文献，纳入报告基线 HBsAg 分层及年清除率的未治疗成人 CHB 研究，排除样本量 <20、合并感染 >10% 或缺乏可靠数据的研究。最终 10 项研究入选，由独立评审员提取数据，采用随机效应模型计算合并年发生率，辅以 Freeman-Tukey 双重逆正弦变换处理低发生率数据，使用 I^2 统计量评估异质性，并通过 Meta 回归分析探讨异质性来源。

该研究共纳入 10 项观察性队列研究，共涉及 17439 例患者，随访时间达 16134.82 人年，结果显示总体年 HBsAg 清除率为 1.52%，但异质性高。排除三个异质性源头研究后，修正发生率为 1.22%。分层分析显示，基线 HBsAg 水平与清除率呈强负相关：<100 IU/mL 组清除率是 >1000 IU/mL 组的 7.5 倍（3.83% vs 0.51%），中间水平组（100~1000 IU/mL）为 1.34%。异质性主要源于研究设计差异和地域因素，但 Meta 回归未发现年龄、性别或随访时间等显著影响因素。敏感性

分析证实结果稳健，剔除异质性研究后各亚组清除率保持相似趋势（<100 IU/mL 组 4.58%，100~1000 IU/mL 组 1.34%，>1000 IU/mL 组 0.42%）。

综上所述，该荟萃分析通过精细分层揭示了基线 HBsAg 水平与自发性清除的强关联，为 CHB 管理提供了循证阶梯。未来应聚焦超低水平（如<50 IU/mL）患者的清除潜力探索，并结合病毒学、宿主遗传等多维度因素构建预测模型，以优化临床决策并推动治愈策略发展。

资料来源：<https://doi.org/10.1007/s12072-025-11001-3>



2.12 中国学者在乙型肝炎病毒 cccDNA 转录调控机制研究中取得新进展

2026 年 2 月 10 日，中国科学院武汉病毒研究所裴荣娟/陈新文团队联合广州国家实验室范小英团队在 *Nucleic Acids Research* 发表题为“Chromatin remodeler BAF maintains HBV cccDNA transcriptional competence and represents a therapeutic target”的研究论文。该研究通过多组学技术首次揭示 BAF 染

色质重塑复合物作为乙型肝炎病毒共价闭环状 DNA (cccDNA) 转录活性的关键调控因子, 其通过维持 cccDNA 增强子-启动子区域的核小体缺失状态, 拮抗 SMC5/6 介导的沉默机制, 从而保障病毒转录持续性。药理抑制 BAF ATP 酶活性可诱导 cccDNA 表观遗传沉默, 在细胞模型和人源化小鼠中显著降低病毒复制指标而不影响 cccDNA 稳定性, 为乙肝功能性治愈提供了新型表观遗传靶向策略。

为系统性筛选 cccDNA 相关宿主因子, 研究团队利用 TurboID-dCas9 近距离标记技术, 靶向 HBV 核心启动子(CP) 区域, 在 HBV 感染的 Huh7-NTCP 细胞中鉴定出 135 个显著富集的宿主蛋白。其中, BAF 复合物支架亚基 SMARCC2 的功能缺失可导致 HBeAg 分泌减少 90%、细胞内 HBV RNA 降低 60%, 且不影响 cccDNA 水平, 提示其特异性调控转录而非早期复制事件。通过 siRNA 敲低和过表达实验验证, SMARCC2 以剂量依赖方式增强 CP 和 XP 启动子活性, 而对 SP1/SP2 无显著影响, 表明 BAF 复合物对病毒转录的调控具有启动子特异性。

机制研究显示, BAF 复合物通过经典亚型 (cBAF) 发挥作用: SMARCA4 (ATP 酶亚基) 和 ARID1A (cBAF 特异性亚基) 的敲低可重现 SMARCC2 缺失导致的转录抑制表型, 而 pBAF (ARID2) 或 ncBAF (BRD9) 亚基敲低无效应。染

色质免疫沉淀(ChIP)和 DNA pull-down 实验证实, SMARCC2 直接结合于 cccDNA 的 EnhI/XP 和 CP/EnhII 区域, 且 BAF 复合物的招募依赖于其 ATP 酶活性——催化死亡突变体 (SMARCA4-K785R) 无法挽救启动子活性损失。值得注意的是, ATAC-seq 分析显示, SMARCC2 过表达可特异性增强 CP/EnhII 区域的可及性, 而 BAF ATP 酶抑制剂 FHT-1015 处理则引起该区域染色质压缩, 同时意外增加 XP 开放性, 反映 BAF 对不同调控元件的差异化重塑能力。

在表观遗传层面, BAF 复合物通过双重机制维持 cccDNA 转录活性: 一方面, 其拮抗核小体在 CP 区域的沉积 (SMARCC2 敲低使 H3 密度增加 2 倍), 防止转录机器结合受阻; 另一方面, 它促进活性组蛋白标记 (AcH3/AcH4) 的富集, 并招募 RNA 聚合酶 II 和肝细胞核因子 4 α (HNF4 α) 至病毒启动子。当 BAF 功能被抑制时, cccDNA 染色质呈现压缩状态, 伴随抑制性标记 (H3K27me3、H3K9me3) 上调和 SMC5/6 复合物招募增强, 形成转录沉默环境。这种动态平衡揭示 BAF 与 SMC5/6 在 cccDNA 上存在“跷跷板”式竞争, 其中 BAF 优势状态保障病毒转录, 而其抑制则导向沉默。

该研究的治疗意义通过药理干预得到验证。BAF ATP 酶抑制剂 FHT-1015、FHT-2344 及 PROTAC 降解剂在多种模型中均能剂量依赖性地抑制病毒复制, 降低血清 HBeAg、

HBsAg 和 HBV DNA, 且不破坏 cccDNA 储备。在人源化小鼠模型中, FHT-2344 (20 mg/kg/天) 干预 14 天使肝内 HBV RNA 减少 70%, 核心相关 DNA 下降 60%, 但 cccDNA 数量不变, 证实其通过表观沉默而非清除机制发挥作用。此外, 整合的 HBV 序列转录同样受 BAF 调控, 提示其作用不限于游离 cccDNA。

综上所述, 该研究阐明 BAF 复合物是 cccDNA 转录可塑性的核心调控者, 其通过动态核小体重塑、表观标记修饰和转录因子招募维持病毒持久性。靶向 BAF 的表观遗传沉默策略突破现有核苷类似物的局限性, 为乙肝功能性治愈提供新路径。未来需探索 BAF 抑制剂与免疫调节剂或衣壳装配调节剂的联合方案, 以实现 cccDNA 的彻底清除和持久免疫控制。

资料来源: <https://doi.org/10.1093/nar/gkag073>



2.13 中国学者综述肝硬化患者细菌感染的全球流行病学特征

2026年2月16日,中国香港中文大学 Jimmy Che-To Lai 团队在 *Journal of Hepatology* 发表题为“Global epidemiology of bacterial infections in patients with cirrhosis: a systematic review and meta-analysis”的研究综述。该研究通过系统回顾和荟萃分析方法,全面揭示了肝硬化患者细菌感染的微生物特征、抗生素耐药性模式及临床结局的时空演变规律,为优化全球感染防控策略提供了关键证据。

研究团队通过检索 Embase、MEDLINE 和 Web of Science 三大数据库,纳入自建库至 2024 年 11 月期间发表的 169 项研究,涵盖全球 35180 例感染患者。研究人员采用随机效应模型进行数据整合,通过亚组分析和多元回归模型探讨时间趋势、地域差异及社会经济学因素对感染特征的影响。主要研究内容包括:①革兰氏阳性菌与阴性菌的分布变迁;②多重耐药菌(MDR)的流行现状;③特定抗菌药物的体外敏感性;④不同感染类型的临床预后差异。

研究发现,革兰氏阳性菌在总培养阳性标本中占比达 32.9%,且呈现逐年上升趋势。值得注意的是,高收入国家(HICs)和欧洲地区的革兰氏阳性菌检出率分别较中低收入

国家高出 12.1%和 9.4%。这种分布差异可能与发达国家侵袭性操作增加、喹诺酮类药物预防性使用普及等因素密切相关。

多重耐药菌的整体检出率为 33.3%，且随时间推移呈显著增长态势。在地区分布上，低中收入国家（L-LMICs）和东南亚地区的 MDR 比例最高（分别为 50.3%和 49.0%），而高收入国家和美洲地区则控制在较低水平（28.3%和 22.4%）。产超广谱 β -内酰胺酶（ESBL）的大肠埃希菌（10.4%）和肺炎克雷伯菌（3.4%）、碳青霉烯类耐药肠杆菌科（1.7%~2.6%）以及耐甲氧西林金黄色葡萄球菌（MRSA，4.1%）是主要的耐药菌株。值得注意的是，MRSA 的全球检出率较前十年下降 1.8%，提示感染防控措施初见成效。

抗菌药物敏感性数据显示，三代头孢菌素、喹诺酮类、哌拉西林/他唑巴坦和碳青霉烯类的微生物学有效率分别为 58.9%、59.6%、73.5%和 81.9%。但自 2010 年后，三代头孢和喹诺酮类药物的有效性出现显著下降，尤其在亚洲和非洲地区，提示需动态调整经验性用药方案。

研究还发现，肝硬化细菌感染的院内死亡率、30 天死亡率和 90 天死亡率分别为 30.0%、26.4%和 42.1%。尽管整体死亡率呈现缓慢下降趋势，但长期生存改善仍不显著。多因素分析表明，医院获得性感染和重症监护病房收治是死亡风险增加的独立预测因子。值得注意的是，社区获得性感染患

者的 30 天死亡率仅为 14.9%，显著低于医疗相关感染(21.1%)和院内感染(32.8%)。这提示早期识别院外感染并给予及时干预可能改善预后。此外，呼吸道感染和血流感染患者的短期死亡率较泌尿系感染和自发性腹膜炎更高，凸显感染部位对预后的重要影响。

综上，该研究首次系统描绘了肝硬化细菌感染的全球流行病学图谱，证实了革兰氏阳性菌上升、MDR 扩散及区域经济差异等关键趋势。研究结果强调，亟需制定基于循证的差异化感染防控策略：在高收入国家关注院内感染防控和碳青霉烯类管理，在资源有限地区优先提升微生物检测能力和基本抗菌药物可及性。

资料来源：<https://doi.org/10.1016/j.jhep.2026.02.007>



2.14 美国学者发现噬菌体入侵触发宿主蛋白超分子组装，激活强力免疫应答

2026 年 2 月 4 日，美国麻省理工学院 Michael T. Laub 团队联合华盛顿大学 Alireza Ghanbarpour 团队在 *Nature* 发表题

为“Bacterial immune activation via supramolecular assembly with phage triggers”的研究论文。该研究首次揭示了一种名为 RAZR (ring-activated zinc-finger RNase) 的细菌免疫蛋白，能够通过识别噬菌体编码的环状结构蛋白，组装成兆道尔顿级的超分子复合物，从而激活其非特异性 RNA 切割活性以抑制翻译并限制噬菌体增殖。

为解析 RAZR 的激活机制，研究团队结合 AlphaFold3 结构预测、冷冻电镜 (cryo-EM) 和生物化学分析，系统评估了 RAZR 与不同噬菌体蛋白的相互作用。结果表明，RAZR 可被两种结构无关的噬菌体蛋白激活：SEC27 噬菌体的假设重组酶 Gp77 和 T3、T7、SECΦ18 噬菌体的门户蛋白。这些蛋白虽无序列同源性，但均能形成直径约 170 Å 的环状结构。通过体外重构和共纯化实验，发现 RAZR 能以 24 个单体环绕 Gp77 形成的 24 聚体环，或以 12 个二聚体环绕门户蛋白形成的 12 聚体环，组装成三层同心圆环状超分子复合物，总分子量超过 1.4 MDa。冷冻电镜结构解析显示，RAZR 的 ZFD 结构域与噬菌体蛋白环直接相互作用，而 HEPN 结构域向外延伸形成复合物外层，其活性位点 (R146 和 H154) 在组装后重新定位，从而激活 RNA 切割功能。

此外，研究结果表明，RAZR 的激活严格依赖于噬菌体蛋白环的几何特征。当 Gp77 或门户蛋白形成特定尺寸环

时，其表面拓扑结构可促进 RAZR ZFD 结构域的协同结合，诱导 HEPN 结构域发生构象变化，形成功能性 RNase 活性位点。点突变实验证实，破坏 ZFD 与噬菌体蛋白界面会显著削弱 RAZR 的防御能力，而噬菌体逃逸突变则通过改变环表面电荷或空间构象避免 RAZR 激活。进一步研究表明，RAZR 激活后可非特异性切割单链 RNA，导致宿主细胞翻译抑制，从而阻断噬菌体复制。在感染实验中，激活的 RAZR 复合物能在 30 分钟内降解 70% 以上的宿主 RNA，且该过程不需要噬菌体核酸参与，体现了其作为快速应答系统的效率。

该研究不仅阐明了 RAZR 系统的分子机制，还为抗噬菌体治疗提供了新靶点。未来工作需进一步探索 RAZR 在复杂微生物群落中的生态学作用，以及其类似机制在其他细菌防御系统中的普适性。此外，工程化改造 RAZR 的识别特异性可能启发育种抗噬菌体菌株或新型抗菌策略。总之，这项研究通过整合结构生物学与功能分析，深化了我们对细菌免疫激活原理的理解，并为跨域免疫进化研究搭建了桥梁。

资料来源：<https://www.nature.com/articles/s41586-025-10060-8>



2.15 德国学者解析猴痘病毒从松鼠到非人灵长类的跨物种传播过程

2026年2月11日，德国亥姆霍兹感染研究中心 Fabian H. Leendertz/Livia V. Patrono 团队在 *Nature* 发表题为“Transmission of MPXV from fire-footed rope squirrels to sooty mangabeys”的研究论文。该研究通过整合流行病学调查、基因组学分析和行为观察，首次提供了猴痘病毒（MPXV）从野生啮齿动物直接传播至非人灵长类动物的直接证据，揭示了病毒在自然生态系统中的跨物种传播机制，为理解人畜共患病溢出风险提供了关键见解。

该研究以科特迪瓦塔伊国家公园一个野生乌白眉猴群为对象，该猴群在2023年1月暴发MPXV感染，导致三分之一个体患病、四只幼崽死亡。为追溯病毒来源，研究团队系统分析了该地区的啮齿动物和野生动物尸体，发现一具死于2022年11月的火足绳松鼠携带MPXV，其基因组与猴群中分离的病毒高度一致（重叠区18万余碱基完全匹配）。此外，2014年的视频记录显示该猴群个体曾捕食同类松鼠，且暴发前采集的粪便样本中检测到松鼠DNA和MPXV核酸，其中一份样本同时存在两者，构成了跨物种传播的实时证据。

研究团队采用多学科方法验证传播链。通过长期健康监

测，他们在猴群暴发窗口期收集了 444 份粪便样本，MPXV 核酸检测显示 36 份阳性（涉及 19 只个体），其中 7 只有症状、12 只无症状，表明病毒可亚临床传播。高通量测序获得近完整病毒基因组，系统发育分析将塔伊国家公园的 MPXV 毒株归类于分支 IIa，与当地既往毒株亲缘最近。关键发现在于松鼠与猴群病毒基因组的高度同源性：排除插入缺失变异后，两者在 181351 个重叠位点完全一致，贝叶斯进化分析推测其最近共同祖先存在于 2021 年，支持近期传播事件。行为生态学证据进一步佐证：食性代谢条形码分析显示，暴发前两周内两只猴子的粪便中含有火足绳松鼠 DNA，其中一只恰好为首个 MPXV 阳性个体；历史影像记录亦证实猴群存在捕食松鼠行为。

这一传播事件的确认深化了对 MPXV 生态学的认识。火足绳松鼠作为潜在自然宿主，其栖息地与人类活动区重叠，狩猎、贸易和消费这些动物的习俗可能增加人类感染风险。研究强调，尽管 Omicron 等变异株在 NTD 区域的突变可逃逸部分抗体，但松鼠源病毒仍能通过直接接触实现跨种传播。此外，猴群中无症状感染者的存在提示病毒可能在群体内隐性循环，加剧防控复杂性。在疫源地加强针对松鼠等啮齿类的监测，并通过社区教育减少高危暴露行为，从而降低人畜共患溢出风险。未来需进一步探究病毒在松鼠种群中的保存

机制、变异规律及与其他宿主的相互作用，为开发精准干预策略提供科学基础。

资料来源：<https://www.nature.com/articles/s41586-025-10086-y>



2.16 中国学者剖析猴痘病毒关键复合物结构

2026年2月5日，四川大学逯光文团队在 *PNAS* 发表题为“Structural basis of mpox virus A30/H2 subcomplex formation”的研究论文。这项研究聚焦于 mpox 病毒（MPXV）的进入融合复合体（EFC）中的 A30 和 H2 亚复合体，通过晶体学方法解析了其高分辨率结构，揭示了亚复合体形成的分子基础，并评估了其作为疫苗候选的潜力。

研究团队首先设计了 MPXV A30 和 H2 的胞外域蛋白，包括全长和截短版本，并通过表面等离子共振（SPR）测定了它们的结合动力学。结果显示，全长 A30（28~146）和 H2（52~189）之间的平衡解离常数（ K_D ）为 16.33 μM ，表明结合能力有限；截短 A30（56~146）的结合亲和力显著降低，而 H2 的 N 端区域对结合影响较小。为了稳定亚复合体，研究人员构建了单链融合蛋白 H2-A30，并通过晶体学在 pH 4.0

和 6.8 条件下解析了结构，分辨率均为 2.5 埃。结构显示，A30 和 H2 以 1:1 比例形成异源二聚体，A30 在结合 H2 后发生大幅构象重排，尤其是 N 端环区域形成新的 η 1 螺旋，而 H2 的构象基本保持不变。复合体界面可划分为三个结合斑块，涉及大量保守残基，如 H2 的 R126、W132、Y172 和 A30 的 D114、F117，这些残基通过氢键、盐桥和疏水相互作用稳定结合。

进一步的体外结合实验通过点突变验证了关键残基的功能，例如 H2 的 R126A 突变使 K_D 值升至 399.33 μ M，而 A30 的 F117A 突变导致亲和力急剧下降，这些数据与结构观察高度一致。此外，研究人员还发现 A30 的 N 端元素（如残基 A54）对结合至关重要，其缺失会破坏与 H2 的氢键网络。在免疫学实验中，小鼠接种 H2-A30 融合蛋白后，产生的血清中和抗体效价显著高于单独使用 A30 或 H2+A30 混合物，表明融合蛋白能更有效地模拟天然构象，诱导更强的保护性免疫反应。这一发现为开发基于 A30/H2 的 MPXV 疫苗提供了理论依据，凸显了亚复合体作为免疫原的优越性。

综上，该研究不仅首次揭示了 mpox 病毒 A30/H2 亚复合体的原子结构，还通过功能分析阐明了其组装机理，为理解痘病毒膜融合过程提供了新视角。结构的保守性提示这一机制可能适用于其他正痘病毒，如天花病毒。未来研究可聚

焦于全长度蛋白的 TM 域作用以及不同佐剂下的免疫效果，以推动相关疗法的临床转化。

资料来源：<https://doi.org/10.1073/pnas.2524604123>



2.17 中国学者揭示新冠病毒突变株诱导的 NTD 感染增强型抗体新模式

2026 年 2 月 10 日，深圳市第三人民医院鞠斌/张政团队联合南方科技大学医学院鄢仁鸿团队在 *PLOS Pathogens* 发表题为“A SARS-CoV-2 variant-induced NTD-targeting antibody enhances viral infection via a distinctive binding mode”的研究论文。该研究首次从 Delta 变异株原发性感染供体中分离出一种感染增强抗体 (NIEA) ConD-854，并通过功能实验和冷冻电镜结构分析揭示其通过近乎垂直于原型株诱导 NIEAs 的重轻链取向结合 NTD 相似表位，从而增强病毒感染的分子机制。

研究团队从一例 Delta 变异株原发性感染者的记忆 B 细胞中分离出单克隆抗体 ConD-854。假病毒实验显示，ConD-854 可显著增强 Delta 变异株对 HEK293T-hACE2 细胞的感

染（增强率超越多数原型株诱导的 NIEAs），且这一效应在表达内源性 ACE2 的 Huh7 细胞中减弱，在低 ACE2 表达的 Caco-2 细胞中几乎消失，表明其活性依赖宿主细胞 ACE2 表达水平。机制研究表明，ConD-854 的感染增强作用需二价结合：其 IgG 和 F(ab')₂ 形式能有效促进可溶性 ACE2 及构象特异性中和抗体 H014（靶向 RBD 开放状态）与 Spike 蛋白的结合，而 Fab 形式则无此功能，印证了二价交叉连接触发 RBD 构象变化的经典模型。

为评估 ConD-854 的交叉反应性，研究人员通过流式细胞术和 ELISA 检测其与不同变异株 Spike 蛋白的结合能力。结果显示，ConD-854 可高效结合 Alpha、Delta、Lambda 等 Omicron 前变异株，但无法识别 Beta、C.1.2 及 Omicron 系列（如 BA.1、BA.2.86）的 Spike 蛋白。假病毒增强实验进一步证实，ConD-854 仅对预 Omicron 变异株具有感染增强活性，而对 Omicron 及其亚型无效。通过点突变分析，发现 NTD 的 211-215 环（Loop211-215）是关键表位：单个氨基酸突变如 K187A、V213G 或 D215G 可完全消除 ConD-854 的结合与增强活性，而 L212I 和 R214A 则显著削弱其效能。这些残多数亦为原型株诱导 NIEAs 的共有表位，提示 ConD-854 靶向相似区域。

为解析 ConD-854 的结合模式，研究团队利用冷冻电镜

解析了 Delta Spike 三聚体与 ConD-854 Fab 复合物的超分辨率结构（整体分辨率 3.4 Å）。结构显示，ConD-854 通过重链 CDRH2、CDRH3 和轻链 CDRL3 与 NTD 相互作用，其中重链的 Y53、D54 与 NTD 的 T29、N30 形成氢键，而 V213、R214、D215 等残基与重链 D101、N57 及轻链 W99 形成关键接触。与原型株诱导的 NIEA（如 DH1052）相比，ConD-854 的表位脚印高度重叠，但重轻链中心连接线与 NTD 的 211-215 环的夹角近乎垂直，旋转约 90 度。这种结合方向的差异源于 ConD-854 使用 IGHV3-30 和 IGKV2-30 基因，而原型 NIEAs 多源于其他基因谱系，体现了抗体基因多样性对结合构象的影响。

综上，该研究明确了 Delta 突变株感染可诱导产生 NIEAs，并揭示了靶向 NTD 的感染增强型抗体与病毒刺突蛋白结合的全新结构模式，丰富了对该类增强抗体作用机制多样性的认识。研究还提示，抗体结合的可塑性受靶点结构可及性、保守性及抗体铰链区灵活性共同调控，这与 HIV、流感病毒中观察到的抗体结合多样性规律一致。

资料来源：<https://doi.org/10.1371/journal.ppat.1013828>



2.18 丹麦学者探究单纯疱疹病毒 1 型脑炎的临床特征与治疗时机影响

2026 年 2 月 23 日, 丹麦奥尔堡大学 Jacob Bodilsen 团队在 *Clinical Infectious Diseases* 发表题为“Herpes simplex virus type 1 encephalitis: A prospective population-based cohort study”的研究论文。该研究通过丹麦脑感染研究组数据库, 对 2015 年至 2023 年期间丹麦成年单纯疱疹病毒 1 型 (HSV-1) 脑炎患者进行了全国性、前瞻性、基于人群的队列分析, 旨在描述该疾病的临床特征、治疗时间与预后关系, 以及后续自身免疫性脑炎的发生风险。

研究团队采用前瞻性队列设计, 覆盖丹麦所有成年 (≥ 18 岁) HSV-1 脑炎住院患者, 病例通过脑脊液 PCR 或鞘内抗体指数确诊, 符合国际脑炎联盟标准。数据来源于丹麦脑感染研究组数据库, 该数据库自 2015 年起持续收录全国中枢神经系统感染病例。该研究收集了人口学特征、基础疾病、临床症状、实验室结果、影像学表现、治疗时间及预后指标。主要结局为 6 个月全因死亡率, 次要结局包括出院时及随访期格拉斯哥结局扩展量表评分。统计方法采用改良泊松回归计算相对风险 (RR), 调整年龄、性别、免疫状态、意识水平及影像学异常等混杂因素, 并利用限制性立方样条处理治

疗时间的非线性关联。

该研究共纳入 154 例确诊患者，平均年发病率为 0.36/10 万。患者中位年龄 68 岁，女性占 45%，免疫抑制者占 13%。入院时常见症状包括发热史（79%）、意识模糊（78%）和头痛（57%），仅 5% 初诊怀疑中枢神经系统感染。诊断环节中，腰椎穿刺中位延迟 21 小时，老年患者（>65 岁）延迟更显著（33 小时 vs 8.5 小时）。脑脊液检查显示白细胞计数中位 $71 \times 10^6/L$ ，以单核细胞为主（98%）。影像学方面，95% 患者接受头颅 MRI，83% 存在脑炎相关异常，其中 86% 累及颞叶。所有患者均接受阿昔洛韦治疗，中位治疗延迟 24 小时，仅 28% 在入院 6 小时内给药。治疗延迟与年龄相关，老年组中位延迟达 39 小时。

预后分析显示，6 个月死亡率为 19%，出院时不良结局率 96%，至 6 个月时降至 77%。多变量回归表明，以入院为参考，阿昔洛韦延迟大于 6 小时与死亡率无独立关联；但每延迟 1 天，死亡风险增加 6%。进一步以腰椎穿刺为时间参考，延迟大于 6 小时使死亡风险显著升高 85%。此外，9 例（6%）患者在 HSV-1 脑炎后确诊抗 NMDAR 脑炎，中位间隔 45 天，其中多数接受大剂量糖皮质激素治疗。辅助皮质类固醇使用与死亡率无显著关联。

综上，该研究证实，HSV-1 脑炎临床表现不具特异性，

导致诊断和治疗延迟普遍存在，尤其老年群体更甚。阿昔洛韦延迟给药，特别是腰椎穿刺后超 6 小时，与死亡率增加显著相关，这与既往研究一致，但该研究通过细分时间窗提供了更精确的风险梯度。后续抗 NMDAR 脑炎发生率低于部分儿童为主研究（如西班牙队列 27%），可能源于人群差异和标准化诊断流程。结论强调，早期经验性阿昔洛韦治疗至关重要，且需警惕脑炎后自身免疫并发症。未来应加强临床医生培训以缩短诊断时间，并探索生物标志物助力早期识别。

资料来源：<https://doi.org/10.1093/cid/ciag136>



2.19 德国学者利用 82 万人遗传图谱揭示 EBV 免疫控制的遗传基础

2026 年 2 月 19 日，波恩大学 Kerstin U. Ludwig 团队在 *Nature* 发表题为“Host control of persistent Epstein–Barr virus infection”的研究论文。该研究通过整合英国生物样本库（UK Biobank）和全民研究计划（All of Us）中 82 万余人的基因组测序数据，首次系统揭示了 EBV 病毒载量的遗传决定因

素及其与自身免疫疾病的分子关联，为理解病毒潜伏感染的免疫调控提供了新范式。

研究团队创新性地利用人类全基因组测序（GS）数据中偶然捕获的 EBV 病毒序列（EBV-read）作为病毒载量的替代标志物。通过对 486315 名 UKB 参与者和 336123 名 All of Us 参与者数据的分析，发现 16.2% 和 21.8% 的个体存在 EBV-read 阳性，其检测灵敏度达 16.4%，特异度高达 99.4%。这种新型生物标志物与正交实验验证结果高度一致：在独立队列的 qPCR 验证中，EBV-read 数量与病毒 DNA 载量呈正相关，且 EBV-read 阳性个体的病毒转录本检测率显著升高。此外，研究还发现 EBV-read 阳性与 HIV 感染、免疫抑制剂使用、当前吸烟状态等非遗传因素显著相关，并呈现冬季采集样本中检出率更高的季节特性。

全基因组关联分析（GWAS）揭示了 EBV 病毒载量控制的复杂遗传架构。研究团队鉴定出 54 个主要组织相容性复合体（MHC）区域的独立性等位基因和 27 个非 MHC 位点与 EBV-read 显著相关。在 MHC 区域，II 类等位基因 HLA-DRB1*04:04 显示最强关联性，而 I 类等位基因 HLA-A*02:01 则表现出保护效应。值得注意的是，研究人员在 ERAP2 基因座与 MHC I 类等位基因之间发现了显著的基因上位相互作用，这从功能学角度具有合理性——因为 ERAP2 编码的内

质网氨肽酶负责在抗原肽装载到 MHC I 类分子前对其进行修剪。

通过多重遗传学分析技术，研究人员进一步阐释了 EBV 病毒载量调控的免疫机制。基因集富集分析显示，与先天性免疫错误 (IEI) 相关的基因显著富集，包括 CD70、IKZF3、CTLA4 等已知与 EBV 相关淋巴增殖性疾病相关的基因。单细胞 RNA 测序分析表明，CD8⁺T 细胞和 NK 细胞在 EBV 免疫控制中起关键作用，其中 NK^{bright} 细胞亚群显示出最高的疾病关联评分。孟德尔随机化分析提示 EBV-read 与类风湿关节炎 (RA) 和 1 型糖尿病 (T1D) 存在潜在因果关系，但这种关联主要由 MHC 区域变异驱动。

研究团队构建的多基因风险评分 (GRS) 系统揭示了 EBV 病毒控制与自身免疫疾病的复杂关联。在表型组水平上，EBV-read 相关的 GRS 与多发性硬化症 (MS)、炎症性肠病 (IBD)、甲状腺功能减退等疾病显著相关。特别是 MHC I 类 GRS 升高与 MS 风险降低相关，而 MHC II 类 GRS 升高与 RA 风险增加相关，这表明 EBV 免疫控制在不同自身免疫病中存在差异化机制。

总之，该研究通过创新性利用基因组测序的病毒序列数据，构建了 EBV 持续感染的大规模遗传学研究范式，不仅揭示了宿主遗传架构在病毒控制中的核心作用，还为 EBV 相

关疾病的风险预测、靶向治疗及疫苗设计提供了重要理论依据。同时，该策略可推广至其他慢性病毒感染研究，助力揭示宿主-病原体互作在人类疾病中的普适规律。

资料来源：<https://www.nature.com/articles/s41586-026-10274-4>



2.20 美国学者解析汉坦病毒糖蛋白四聚体原位结构

2026年2月27日，美国德克萨斯大学奥斯汀分校 Jason S. McLellan 团队在 *Cell* 发表题为“High-resolution *in situ* structures of hantavirus glycoprotein tetramers”的研究论文。该研究通过创新性地构建安第斯病毒（ANDV）的工程化病毒样颗粒（eVLP）系统，首次解析了汉坦病毒糖蛋白四聚体及其高阶寡聚体的近原子分辨率结构，揭示了病毒组装、pH 感应膜融合及抗体中和的分子基础，为广谱疫苗和抗病毒药物的设计提供了关键理论依据。

研究团队利用 ANDV-DM-eVLP 系统，获得了分辨率达 2.35 埃的糖蛋白四聚体原位结构。该结构显示，每个四聚体由四个 Gn-Gc 异源二聚体通过三重分子界面稳定组装而成：

包括 Gn1-Gc1 界面（埋藏面积 1884 \AA^2 ）、Gn1-Gn2 界面（通过 GnH1-GnH2 和 GnB1-GnB2 双界面协同），以及新发现的 Gn2-Gc1 界面（进一步分为 GnH2-Gc1、GnB2-Gc1 和跨膜区互作三个子界面）。尤为重要的是，GnB2 与 Gc1 茎肽区的反应沟槽结构首次被证实可容纳 Gc 的 N 末端片段，揭示了四聚体组装的关键锚定位点。与既往基于 TULA 病毒的模型相比，该原位结构纠正了 GnH-Gc 原体约 30° 的空间取向误差，精准呈现了介导四聚体-四聚体横向连接的分子细节。

研究团队在 Gn-Gc 互作界面中鉴定出多个组氨酸残基（如 Gc1 的 His716、His820、His935 和 His1064）与带正电荷的 Gn 残基（如 Lys21、Arg169）形成的静电网络。这些组氨酸在内涵体酸性环境下质子化后，可产生电荷斥力，破坏界面稳定性，从而触发 Gc 蛋白从预制构象向融合后构象的转变。进一步解析的四聚体二聚体显示，相邻四聚体主要通过 Gc 同源二聚化界面（埋藏面积约 490 \AA^2 ）连接，且该界面同样含有 pH 感应关键残基 His953。这种在多个关键界面嵌入组氨酸“分子开关”的策略，确保了病毒在内涵体酸化时可高效启动多步骤的融合程序。

研究人员解析了广谱中和抗体 ADI-65534 Fab 片段与 ANDV 四聚体的复合物结构（分辨率 3.3 埃）。结果显示，抗体通过重链互补决定区与 GnH1 的 Gln761 和 Gln743 形成

氢键网络，其体细胞突变 G100aV 和 T28E 分别增强了与抗原的范德华力和静电互补性。然而，全长 IgG 分子因 Fab 肘节角的空间限制，难以同时结合相邻四聚体，提示通过工程化改造铰链区可能提升中和效能。在疫苗评估中，携带 eVLP 标签的 ANDV-DM-eVLP 复方 RNA 疫苗虽可诱导高滴度结合抗体，但其中和抗体水平与野生型 GPC 疫苗相当，表明单纯提高抗原表达量不足以优化免疫应答质量，需进一步优化抗原构象稳定性。

该研究不仅阐明了汉坦病毒糖蛋白晶格组装的精确分子蓝图，还建立了适用于高致病性病毒结构解析的通用技术平台。其对 pH 感应关键残基的识别为开发阻断膜融合的小分子药物提供了新靶点；而对抗体结合模式的解析则指引了广谱疫苗抗原的理性设计。未来研究可借助该平台系统解析不同汉坦病毒属的糖蛋白结构，探究其进化规律，并为开发能够交叉中和新旧世界汉坦病毒的免疫策略奠定结构基础。此外，将 eVLP 技术与自扩增 RNA 疫苗平台结合，有望为其他包膜病毒疫苗的研发提供借鉴。

资料来源：<https://doi.org/10.1016/j.cell.2026.01.030>



2.21 中国学者揭开人体免疫系统对抗禽流感的“隐形防线”

2026年2月26日，浙江大学于晓方团队联合吉林大学魏伟团队在 *Science* 发表题为“STING–NF- κ B signaling builds an influenza spillover barrier”的研究论文。该研究通过系统的体外实验、动物模型和全基因组测序技术，揭示了宿主蛋白 STING 通过激活 NF- κ B 通路限制禽流感 A 病毒 (IAV) 向人类传播的分子机制，并发现病毒 M1 蛋白的适应性进化是突破该屏障的关键策略，为流感跨物种传播风险的预测和防治提供了新靶点。

在人类原代肺泡 II 型上皮细胞中，IAV 感染可诱导 STING Ser366 位点磷酸化，敲低 STING 则显著提升病毒滴度。STING 激动剂 diABZI-C3 处理能抑制 IAV 在多种人类细胞中的复制，而抑制剂 H-151 则产生相反效果。通过构建 90 个 STING 点突变体库，研究人员发现跨膜区 Gly90 残基对激活 NF- κ B 通路至关重要：G90A 突变体选择性丧失 NF- κ B 活化能力，但不影响 IRF3 通路或自噬功能。在 *Sting1*^{-/-} 小鼠模型中，PR8 病毒攻击导致更严重的肺损伤和病毒载量升高，证实 STING 在体内的抗病毒作用。

机制层面，研究人员揭示 STING 通过招募 TRAF6 适配蛋白激活 IKK β -p65 轴，进而诱导下游抗病毒因子表达。转

录组分析筛选出生长阻滞DNA损伤诱导蛋白34(GADD34)为关键效应分子：其在肺组织中高表达，且依赖STING-NF- κ B信号激活。GADD34通过PEST结构域直接结合IAV聚合酶组分(PB2、PB1、PA)，抑制病毒RNA合成，且该功能不依赖其经典磷酸酶活性。在*Gadd34*^{-/-}小鼠中，亚致死剂量PR8病毒引发更显著的体重下降和死亡率，而AAV介导的GADD34过表达可缓解致死性感染，证明其生理相关性。

病毒逃逸机制的分析显示，人IAV的基质蛋白M1能拮抗STING-NF- κ B通路。序列比对发现M1第115位残基(Val→Ile)的替换是关键适应性突变：携带Ile115的人IAV M1可有效抑制人STING功能，而禽IAV M1(Val115)则无此能力。点突变实验证实M1 I115V突变体丧失STING结合能力，导致NF- κ B通路重启和病毒复制受限。在STING G90A点突变小鼠中，表达Ile115 M1的病毒复制优势消失，表明该突变特异性地针对人STING屏障。系统进化分析进一步显示，Ile115在人类流行株中占比超过95%，而在禽源病毒中仅0.31%，且随时间推移呈上升趋势，提示自然选择压力下的渐进式进化。

综上，该研究首次阐明STING-NF- κ B-GADD34轴作为先天免疫新通路在限制IAV跨物种传播中的核心地位。不仅拓展了对DNA传感蛋白在RNA病毒防控中功能多样性的

认知,还为流感风险评估提供了分子标志物——监测 M1-115 变异频率可预警病毒人源化潜力。此外,开发靶向 M1-STING 相互作用的抑制剂(尤其是针对 Ile115 毒株),或与现有抗病毒药物联用,有望提升对新发流感疫情的防控能力。未来工作需进一步解析 STING Gly90 与 TRAF6 的互作界面,并探索该通路在其它人畜共患病毒中的普适性。

资料来源: <https://www.science.org/doi/10.1126/science.ads4405>



2.22 中国学者阐释 USP39 在流感病毒复制中的双重作用机制

2026年2月18日,扬州大学彭大新/陈素娟团队在 *Cell Reports* 发表题为“Dual roles of USP39 in stabilizing PB2 and orchestrating ribonucleoprotein assembly drive H5 influenza virus replication and pathogenicity”的研究论文。该研究首次揭示了宿主去泛素化酶 USP39 被高致病性 H5 禽流感病毒(AIV)劫持,通过催化去泛素化病毒聚合酶 PB2 蛋白及非酶促促进核糖核蛋白(RNP)复合体组装的双重机制,显著增强病毒

复制能力和致病性。

研究团队通过免疫沉淀-质谱联用技术筛选与 H5 AIV PB2 蛋白相互作用的宿主因子,成功鉴定出 USP39 与 PB2 存在直接物理结合。共免疫沉淀和免疫荧光实验证实, USP39 在病毒感染的细胞核内与 PB2 共定位,且这种相互作用不受 RNase 处理影响,表明其不依赖 RNA 中介。进一步结构域映射显示, PB2 的帽结合结构域 (CBD) 和 RNA 结合结构域 (RBD) 是结合 USP39 的关键区域,而 USP39 的 N 端 1-200 氨基酸区域负责与 PB2 互作。这种结合在不同亚型流感病毒 (包括 H5N1、H5N8 和 H1N1) 中均保守存在,提示 USP39 可能作为广谱宿主依赖因子。

功能实验表明, USP39 在 H5 AIV 复制中扮演“助推器”角色。在 A549 细胞中过表达 USP39 可显著提高病毒 NP 和 PB2 蛋白水平,并使病毒滴度提升 5~10 倍;相反,利用 shRNA 敲低或 CRISPR-Cas9 敲除 USP39 后,病毒蛋白表达和复制能力均受到明显抑制。回补实验证实,在 USP39 缺陷细胞中重新表达 USP39 可有效恢复病毒复制水平,且这一效应在多种 H5 毒株中均一致。值得注意的是,酶活死亡突变体仍能部分促进病毒复制,暗示 USP39 存在独立于去泛素化酶活性的功能。

机制研究表明, USP39 通过双重分子通路协同增强病毒

复制。一方面，USP39 发挥其去泛素化酶功能，直接作用于 PB2 蛋白的第 660 位赖氨酸（K660），特异性去除 K48 连接的多聚泛素链，从而抑制 PB2 的蛋白酶体降解途径，延长其半衰期。点突变实验证实，PB2-K660R 突变体能抵抗 USP39 介导的去泛素化，并表现出更高的稳定性。另一方面，USP39 通过非酶活方式促进 PB2 与 PB1 亚基的结合，加速 RNP 复合体的组装。迷你基因组实验显示，USP39 可显著提升病毒 RNA 依赖的 RNA 聚合酶活性，而这一效应在 USP39 缺陷细胞中完全消失，表明 USP39 是病毒转录复制的关键调控因子。

体内实验进一步验证了 USP39-PB2 轴在致病性中的核心作用。构建携带 PB2-K660R 突变的重组病毒(rYB-PB2_{K660R})感染 BALB/c 小鼠后，与野生型病毒相比，突变病毒导致更显著的体重下降和生存率降低（存活率下降 40%），肺组织病毒载量提高 1~2 个对数级，并伴随更严重的炎症浸润和组织损伤。同时，K660R 突变增强了 PB2 对 JAK1-STAT 信号通路的抑制能力，下调干扰素刺激基因（ISG15、IFIT1 等）的表达，凸显其双重免疫逃避功能。系统进化分析显示，PB2-K660R 突变在当前流行的 H5 分支中出现频率上升，提示该位点可能在病毒适应性进化中具有重要地位。

该研究揭示了 USP39 在流感病毒复制中的双重作用模

型：其酶活功能通过去泛素化稳定 PB2，而非酶活功能促进 RNP 组装，二者协同优化病毒转录复制效率。这一机制为病毒劫持宿主因子提供了新范例，同时将 USP39 确立为潜在的抗病毒靶点。未来研究可针对 USP39 开发小分子抑制剂，通过破坏病毒聚合酶功能或调节宿主免疫应答，为应对禽流感大流行提供新策略。

资料来源：<https://doi.org/10.1016/j.celrep.2026.117002>



2.23 孟加拉国学者揭示尼帕病毒幸存者队列的长期后遗症及功能影响

2026 年 2 月 11 日，孟加拉国国际腹泻病研究中心 Syed Moinuddin Satter 团队在 *The Lancet Regional Health - Southeast Asia* 发表题为“Long-term sequelae and functional outcomes in the largest cohort of Nipah virus survivors in Bangladesh”的研究论文。该研究通过横断面评估 52 名成年 Nipah 病毒(NiV) 幸存者，系统性地揭示了感染后持续的神经、肌肉骨骼和呼吸系统症状及其导致的广泛功能障碍，为理解 NiV 感染的长

期负担提供了关键证据，并强调了在流行地区加强幸存者随访和康复服务的紧迫性。

研究团队采用横断面设计，于 2021 年 11 月至 2022 年 2 月期间评估了 52 名孟加拉国成年 NiV 幸存者。参与者从全国 Nipah 病毒监测平台中筛选，入选标准为年龄 ≥ 18 岁、感染后临床稳定、可提供书面知情同意。基线资料显示，幸存者中位年龄 35 岁，54% 为男性，急性感染时中位年龄 23 岁。所有人在急性期均有发热史，常见症状包括头痛（71%）、严重虚弱（67%）和意识改变（44%）。评估工具包括结构化问卷（收集人口学、急性期病史和感染后症状）和华盛顿组功能扩展集（WG-ES），后者用于量化 10 个功能域的残疾状况。症状的严重程度和慢性度依据预设标准分类（轻度：不影响日常生活；中度：影响活动；重度：极度不适；急性： ≤ 1 个月；发作性：间断出现；慢性： ≥ 6 个月）。

研究结果显示，NiV 幸存者普遍存在多系统后遗症。感染后最常见的症状包括睡眠障碍（58%）、步态异常（54%）、慢性疲劳（52%）、记忆与专注困难（54%）及肌阵挛（48%）。神经系统症状尤为突出，如持续性共济失调（25%）和感觉异常（13%），而精神行为改变（42%）和情绪低落（37%）亦高发。症状慢性化分析表明，超过 60% 的幸存者报告慢性表现，如行走障碍、视力模糊和下肢无力。性别差异分析发

现，女性幸存者在疲劳（71% vs. 36%）、下肢无力（54% vs. 21%）和记忆障碍（71% vs. 39%）等方面发生率显著高于男性。年龄分层显示，年长幸存者（ ≥ 41 岁）更易出现视力模糊（63% vs. 25%）和呼吸困难（44% vs. 17%）。地域比较发现，达卡地区幸存者的头痛（91% vs. 43%）和腹泻（68% vs. 14%）发生率较高，可能反映医疗可及性或环境差异。

功能评估进一步揭示了生存质量受损的严重性。基于WG-ES工具，65%的幸存者在至少一个功能域出现残疾，48%存在多域残疾。焦虑是最高发的残疾领域（48%），其次为移动性（31%）和认知功能（25%）。其他领域如视力（15%）、上肢功能（23%）和沟通能力（8%）亦受影响。多变量模型显示，急性感染年龄和就诊延迟（症状发生至住院时间）与单域残疾风险呈非线性关联，每延迟一天住院，残疾几率增加18%。此外，行政分区在头痛、人格改变等症状分布上存在显著差异，提示区域特异性因素可能调节后遗症表达。

该研究是迄今对NiV幸存者最全面的临床功能评估，其发现凸显了孟加拉国流行株（NiV-B）可能导致的更沉重且持久的健康负担。该研究优势在于采用标准化工具量化残疾，并整合多维度症状数据；局限性包括横断面设计无法推断因果、回忆偏倚可能、缺乏影像学或血清学相关数据，以及无健康对照组难以区分感染特异性与年龄或共病效应。未来需

纵向追踪结合影像和生物标志物，以阐明后遗症演化机制。总之，该研究为 NiV 这一被忽视热带病的长期管理提供了科学基础，强调了在资源有限地区实施以患者为中心的综合护理模式的紧迫性。

资料来源：<https://doi.org/10.1016/j.lansea.2026.100729>



2.24 中国学者在基孔肯雅热候选药物研究中取得新进展

2026年2月11日，中国科学院武汉病毒研究所肖庚富/张磊砢团队联合上海药物研究所沈敬山团队在 *Signal Transduction and Targeted Therapy* 发表题为“Investigation of a clinical trial drug VV261 as a potent antiviral candidate against Chikungunya virus”的通讯文章。该研究通过系统筛选核苷类似物库，首次发现双前药 VV261 在体外和体内模型中均表现出显著抗基孔肯雅病毒活性，其通过模拟嘧啶核苷干扰病毒 RNA 合成，且低剂量即可有效抑制病毒复制并缓解炎症反应，为这一缺乏特效疗法的虫媒病毒感染提供了新的治疗策略。

研究团队利用重组 CHIKV-nluc 报告病毒系统，快速筛选核苷类似物库，旨在鉴定高效 CHIKV 抑制剂。初步结果显示，4'-氟尿苷（4'-FIU）、 β -d-N4-羟基胞苷（NHC）和利巴韦林在 10 μ M 浓度下对报告病毒的抑制率超过 90%，而法匹拉韦（T-705）在高达 20 μ M 时仍无显著活性，但通过空斑实验测得其 EC50 为 3.3 μ M。值得注意的是，研究首次发现一种新型核苷类似物 VV261——4'-FIU 的双前药设计化合物，在快速筛选中对 CHIKV 抑制率达 90%，展现出卓越抗病毒效能。VV261 旨在改善 4'-FIU 的水溶液不稳定性及成药性，前期研究已证实其对发热伴血小板减少综合征病毒（SFTSV）具有强效活性，并于 2024 年获准在中国开展 I 期临床试验。

细胞水平实验表明，VV261 可有效抑制 CHIKV-Asian、CHIKV-ECSA 及重组 CHIKV 在 BHK-21、HEK-293T、Huh-7 和横纹肌肉瘤（RD）细胞中的复制，并对另一种甲病毒辛德毕斯病毒（SINV）具有交叉活性。CHIKV-Rluc 复制子实验进一步证实 VV261 以剂量依赖方式阻断病毒复制，添加时间实验显示其主要作用于病毒入侵后阶段（1~12 小时），提示其靶向病毒 RNA 合成过程。核苷竞争实验发现，外源添加尿苷和胞苷可拮抗 VV261 的抗病毒效应，支持其作为嘧啶类似物干扰 CHIKV 新生 RNA 合成的机制。与 T-705 诱导 C \rightarrow U 碱基转换及提升转换/颠换比不同，VV261 处理未引

起致死性突变积累，体现了更优的遗传屏障特性。

为评估 VV261 的体内疗效，研究者在 IFNAR 基因敲除 (A129) 小鼠模型中开展实验，以 T-705 (400 mg/kg) 为阳性对照。病毒感染后 2 天，小鼠出现足垫肿胀，VV261 治疗可显著缓解肿胀程度，而 T-705 虽在早期有保护作用，但后期水肿反弹。细胞因子和炎症因子检测显示，VV261 和 T-705 均能降低踝、腕及脾脏中 IL-6、TNF- α 、IL-1 β 、CCL2、CXCL10、ISG15 和 IFNAR1 表达，但 T-705 组对侧踝关节中 IL-6 和 IL-1 β 水平仍较高。病毒载量分析表明，VV261 以剂量依赖方式显著降低同侧踝、对侧踝和同侧腕关节中的病毒滴度，10 mg/kg 剂量组病毒滴度降至检测限以下，效果与 400 mg/kg T-705 相当。血清病毒 RNA 拷贝数减少提示 VV261 和 T-705 均可缓解病毒血症，有望阻断病毒通过蚊媒传播。临床症状观察进一步证实，VV261 (5 和 10 mg/kg) 能显著改善肢体肌无力、活动减少和竖毛等症状，且急性毒性试验显示其安全窗口宽广。

综上所述，VV261 作为一种口服核苷双前药，在临床前研究中展现出卓越抗 CHIKV 潜力。其不仅通过模拟天然核苷酸精准靶向病毒复制机制，还具备优良药代动力学特性，预计人体给药 10 mg/kg 后血药浓度可达 EC₅₀ 的 9000 倍以上。鉴于基孔肯雅热治疗的迫切需求，该研究为推进 VV261

的临床转化提供了坚实证据，支持其作为高效低毒候选药物进入后续临床试验。

资料来源：<https://www.nature.com/articles/s41392-025-02567-3>



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