



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4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 2026 年 3 月全国法定传染病疫情概况.....	1
1.2 中疾控发布 2026 年 3 月《全国新型冠状病毒感染疫情情况》 .....	2
1.3 国家卫健委印发《生物医学新技术临床转化应用审批工作规范(试行)》 .....	4
1.4 孟加拉国麻疹疫情暴发促使紧急疫苗接种行动启动.....	6
1.5 全球第 8 例 HIV 治愈者详情公布 .....	7
1.6 WHO 回应邮轮汉坦病毒感染事件 .....	9
1.7 《旅行者腹泻防治中国专家共识：行前、行中与行后全流程管理建议》 发布.....	11
1.8 第 36 届欧洲临床微生物学与感染病学学会年会 (ESCMID Global) 在德国 慕尼黑圆满落幕.....	12
1.9 第 35 届亚太肝病研究学会年会 (APASL) 在土耳其伊斯坦布尔顺利举行 .....	14
1.10 第四届感染病学术周(Oriental ID Week 2026)在沪成功举办.....	15
1.11 2026 年结核病与肝病多学科论坛暨中国防痨协会结核病与肝病专业分 会学术会议在沪圆满举办.....	16
1.12 第二届华山肝衰竭论坛于沪成功举办.....	17
<b>2 文献速递</b> .....	<b>20</b>
2.1 Lancet 研究表明若不加强 HPV 疫苗接种与筛查，全球宫颈癌不平等状况 将急剧恶化.....	20
2.2 Lancet 研究显示 L9LS 单抗对肯尼亚儿童疟疾预防安全有效.....	23
2.3 NEJM 研究评估 MiniDock MTB 使用拭子样本检测肺结核的诊断准确性 .....	26
2.4 NEJM 研究表明平衡晶体液与生理盐水在儿童脓毒性休克复苏中未显示 肾脏获益.....	29
2.5 NEJM 研究评估奈玛特韦/利托那韦对已接种疫苗的高风险 COVID-19 门 诊患者的有效性.....	31
2.6 Nature 研究发现 EBV 病毒株与宿主 HLA 基因的特异性交互会增加鼻咽 癌风险.....	34

2.7 Nature 研究阐明 mRNA 疫苗以非依赖 cDC1 途径激活 CD8 <sup>+</sup> T 细胞的冗余机制.....	37
2.8 Nature 研究发现心鼻蝠甲型冠状病毒可利用人类 CEACAM6 蛋白进入细胞.....	41
2.9 Nature 研究解析冠状病毒超广谱靶点结构，阐明奥密克戎逃逸新机制.....	44
2.10 Science 研究利用 AI 语言模型系统发掘大规模细菌抗噬菌体防御系统.....	47
2.11 Cell 研究揭示原代 T 细胞中 HIV 感染的全基因组宿主因子图谱 .....	49
2.12 Cell 研究阐明非核苷类聚合酶抑制剂 ERDRP-0519 交叉抑制尼帕病毒的结构基础.....	52
2.13 STTT 研究揭示 COVID-19 性别差异驱动老药新用，非那雄胺可有效治疗雄性仓鼠重症新冠肺炎.....	55
2.14 国家传染病医学中心团队开展老年新冠轻中度感染者早期干预新探索研究.....	59
2.15 德国学者评估三基因宿主反应检测在结核病家庭接触者中的筛查与预后准确性.....	62
2.16 比利时学者发现基因组测序联合 AI 可安全缩短利福平耐药结核疗程并改善治疗结局.....	65
2.17 英国学者揭示英国肝移植后乙肝免疫球蛋白使用存在显著实践差异，无 HBIG 维持方案兼具可行性与成本效益.....	68
2.18 美国学者解析 HBeAg 阳性和 HBeAg 阴性慢性乙肝患者肝内整合 HBV DNA 模式的差异.....	71
2.19 荷兰学者揭示慢性乙型肝炎停用核苷（酸）类似物后 10 年结局.....	73
2.20 德国学者发现 CD16 <sup>+</sup> $\gamma\delta$ T 细胞介导抗体依赖性细胞毒性并与慢性乙肝病毒控制相关.....	76
2.21 中国学者证实新型肝靶向药物甲磺酸帕拉德福韦治疗慢性乙肝疗效不劣于替诺福韦.....	79
2.22 中国学者发现医院内整合管理模式有效提升乙肝筛查、转诊与治疗率并具成本效益.....	81
2.23 中国学者评估个体抗体滴度测量人群流感免疫水平的预测效用.....	84
2.24 澳大利亚学者开展高剂量重组与标准剂量流感疫苗在不同接种频率年轻成人中的免疫原性对比分析.....	88

2.25 澳大利亚学者揭示 1994 年流感疫苗对未来 30 年病毒株的交叉保护广 度.....	90
2.26 加拿大学者发现 FIB-4 指数在 HIV 感染者中漏诊大量显著肝纤维化病 例.....	93
2.27 复旦大学团队综述耳念珠菌的全球流行病学、生物学特性与耐药机制 .....	96
2.28 美国学者综述单细胞转录组学解析细菌表型异质性的技术进展与生物 学发现.....	100

## 1 要闻速递

### 1.1 国家疾控局发布 2026 年 3 月全国法定传染病疫情概况

2026 年 4 月 10 日，国家疾病预防控制局发布 3 月全国法定传染病疫情概况。2026 年 3 月 1 日至 31 日，全国共报告法定传染病 1063258 例，死亡 2000 人（未包括香港特别行政区、澳门特别行政区和台湾省数据）。

甲类传染病无发病、死亡报告。

乙类传染病共报告发病 322577 例，死亡 1996 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 95.3%。传染性非典型肺炎、脊髓灰质炎、流行性乙型脑炎和白喉无发病、死亡报告。

丙类传染病共报告发病 740681 例，报告死亡 4 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 98.8%。

同期，重点监测的其他非法定传染病共报告发病 43651 例，死亡 3 人。报告发病的病种主要为水痘和肝吸虫病，两个病种报告病例数合计占重点监测的其他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\\_2042557530108235776.html](https://www.ndcpa.gov.cn/jbkzzx/yqxxxw/common/content/content_2042557530108235776.html)



## 1.2 中疾控发布 2026 年 3 月《全国新型冠状病毒感染疫情情况》

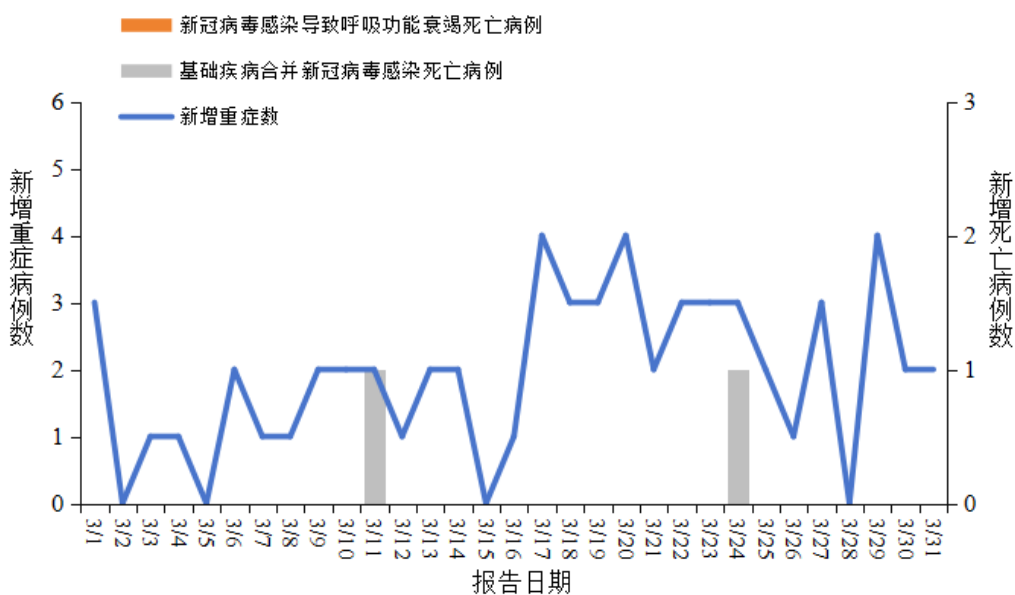
2026 年 4 月 10 日,中国疾病预防控制中心发布 3 月《全国新型冠状病毒感染疫情情况》。

### 一、全国发热门诊（诊室）诊疗情况

2026 年 3 月 1 日-3 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 3 月 1 日的 3.6 万人次波动下降至 3 月 7 日的 3.0 万人次,之后波动增加,3 月 31 日为 4.0 万人次。

### 二、全国新冠病毒感染病例报告情况

2026 年 3 月 1 日-3 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 26306 例,其中重症病例 60 例、死亡病例 2 例（均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

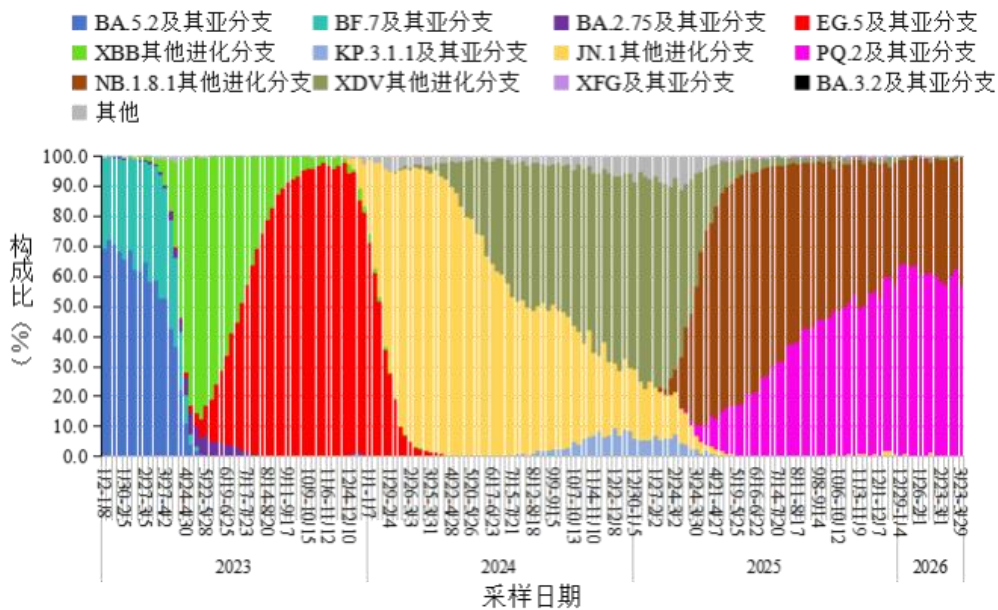
2026年第10周（2026年3月2日-2026年3月8日）至第13周（2026年3月23日-3月29日），全国哨点医院流感样病例占门（急）诊就诊人数比例呈小幅上升趋势，分别为2.8%、3.0%、3.3%、3.5%。

2026年第10周（2026年3月2日-2026年3月8日）至第13周（2026年3月23日-3月29日），流感样病例新冠病毒阳性率小幅波动增加，分别为1.9%、2.1%、2.3%、2.0%。

### 四、本土病例病毒变异监测情况

2026年3月1日-3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2714例本土病例新冠病毒基因组有效序列，均为奥密克戎变异株。主要流行株为

NB.1.8.1 及其亚分支。根据采样日期，第 10 周（2026 年 3 月 2 日-2026 年 3 月 8 日）至第 13 周（2026 年 3 月 23 日-3 月 29 日）NB.1.8.1 及其亚分支占比分别为 98.7%、99.1%、98.5%、100.0%。现有证据未提示出现可能构成额外公共卫生风险的新变异株。



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/202604/t20260407\\_316151.html](https://www.chinacdc.cn/jksj/xgbdyq/202604/t20260407_316151.html)



### 1.3 国家卫健委印发《生物医学新技术临床转化应用审批工作规范（试行）》

为贯彻落实《生物医学新技术临床研究和临床转化应用

管理条例》，规范生物医学新技术临床转化应用审批工作，促进生物医学新技术创新发展与合规转化，保障医疗质量安全，增进人民健康，国家卫生健康委员会制定了《生物医学新技术临床转化应用审批工作规范（试行）》，并于2026年4月30日印发。

《工作规范》共五章二十六条。第一章总则。明确了目的依据、适用范围、审批范围、审批原则和管理职责。第二章申请与受理。规定了生物医学新技术临床转化应用申请的条件、申请材料、形式审查与受理程序。第三章审查与决定。规定了专家评估与部门审核相结合的审查方式，详述了材料核查、技术和伦理评估、许可决定形成等核心审批工作流程，明确了优先审查审批和紧急应用等特殊审批通道。第四章临床应用管理。规定了生物医学新技术获批后临床应用管理、医疗质量安全、应用情况报告、再评估、监督管理要求。第五章附则。明确了《工作规范》的解释权和生效时间，即本规范自2026年5月1日起施行。

资料来源：

<https://www.nhc.gov.cn/qjjys/c100016/202604/6d64fdc552ee49f4abba44831d189201.shtml>



#### 1.4 孟加拉国麻疹疫情暴发促使紧急疫苗接种行动启动

2026年4月23日, *The Lancet Infectious Diseases* 官网报道, 基于疫情监测数据与现场调查, 指出孟加拉国正面临自2026年3月中旬以来急剧升级的麻疹暴发, 截至4月20日已造成220名儿童死亡, 促使孟加拉国政府于4月5日在全国范围内启动紧急疫苗接种活动, 将接种年龄下调至6月龄, 计划覆盖120万名儿童。

此次疫情的首例麻疹病例于2026年1月4日在科克斯巴扎尔的罗兴亚难民营中被报告。然而, 绝大多数病例在3月15日之后才集中涌现。截至4月20日, 孟加拉国64个县中已有61个县受到波及, 首都达卡记录的确诊病例数和死亡人数最高, 分别为13256例和107例死亡。目前共记录到37例经实验室确认的麻疹死亡病例, 另有183例疑似死亡病例; 确诊病例总计3617例, 而疑似病例数高达24776例。与2025年同期相比, 当时(2025年1月1日至4月20日)仅记录到69例病例, 全年也仅为125例, 2026年的疫情规模呈现急剧增长。为遏制疫情, 政府将疫苗接种年龄从标准的9月龄下调至6月龄, 并计划在在此次应急接种运动中为120万名6月龄至5岁的儿童接种疫苗, 在高风险地区则将接种年龄范围扩大至10岁。此次接种行动分阶段进行: 第一阶段

于 2026 年 4 月 5 日在 30 个受影响最严重的街道启动；第二阶段于 4 月 12 日在包括达卡和吉大港在内的主要城市展开；全国范围的推广则计划于 4 月 20 日启动。

资料来源：[https://doi.org/10.1016/S1473-3099\(26\)00226-4](https://doi.org/10.1016/S1473-3099(26)00226-4)



### 1.5 全球第 8 例 HIV 治愈者详情公布

2026 年 4 月 13 日，*Nature Microbiology* 发表的一篇题为“Long-term HIV-1 remission achieved through allogeneic haematopoietic stem cell transplant from a *CCR5* $\Delta$ 32/ $\Delta$ 32 sibling donor”的研究论文，公布了全球第 8 例 HIV 治愈者的详细情况。

这名患者被称为奥斯陆病人，同样通过造血干细胞移植（HSCT）实现 HIV 治愈，并且是迄今首例通过同胞捐献干细胞实现治愈的病例。在此之前，所有已记录的治愈案例，供体均为患者的非亲属。

该患者于 2006 年确诊 HIV 感染。2017 年 11 月，他出现疲劳和全血细胞减少，需要输血支持；2018 年 1 月，被确诊为伴有 5q 缺失的骨髓增生异常综合征（MDS）。2020 年

11 月，58 岁的他接受了来自兄长的造血干细胞移植。

在选择移植供体时，医疗团队系统搜寻过携带 *CCR5Δ32* 纯合突变的无关供者，希望在治疗血液癌的同时一并治愈 HIV。但是，所有携带该突变的无关供者均与患者 HLA 配型不完全 (9/10)，存在移植排斥风险。最终，团队选择了 HLA 完全匹配的患者兄长作为供体，但此前并未对其进行 *CCR5* 基因型检测。移植当天检测结果显示，患者兄长恰好携带 *CCR5Δ32* 纯合突变。

移植后 24 个月，患者启动抗逆转录病毒治疗中断 (ATI)。根据随访数据，患者已超过 36 个月病毒载量持续不可检测。在移植后 48 个月时进行的深度检测中，外周血和肠道活检均未检测到完整 HIV 前病毒 DNA；研究团队还通过定量病毒出芽实验 (qVOA) 对逾 6500 万个 CD4<sup>+</sup> T 细胞进行了高灵敏度筛查，同样未检出任何具有复制能力的病毒。此外，患者的 HIV 特异性 T 细胞应答已完全消失。

资料来源：<https://www.nature.com/articles/s41564-026-02304-8>



## 1.6 WHO 回应邮轮汉坦病毒感染事件

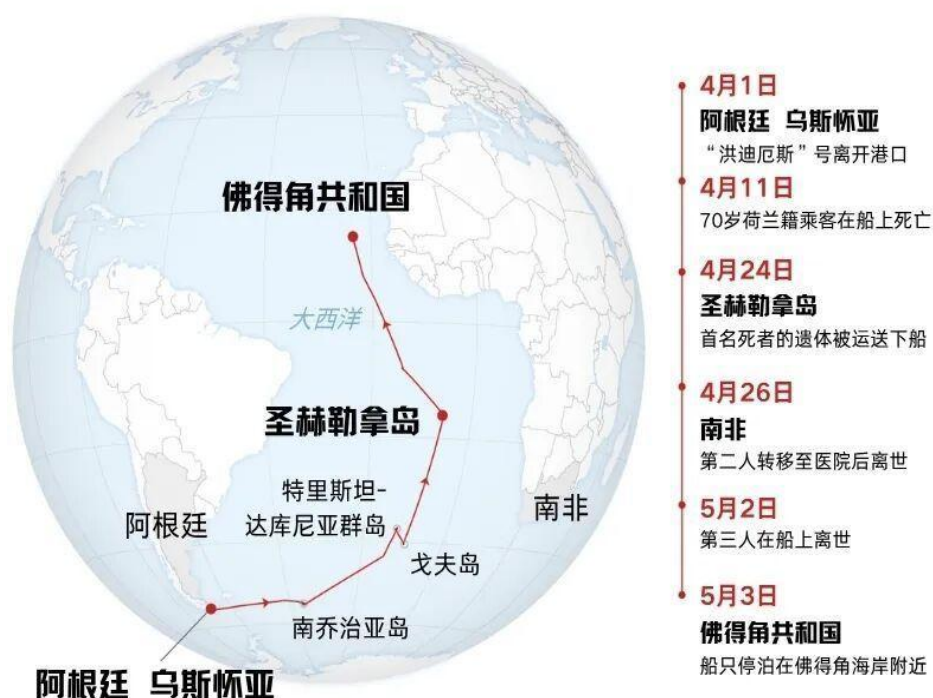
2026年5月7日，WHO就近日备受关注的“洪迪厄斯”号邮轮汉坦病毒疫情举行新闻发布会，表示迄今收到8例病例报告，本轮疫情涉及的汉坦病毒类型为安第斯病毒，疫情引发更广泛公共卫生风险依然较低。

WHO总干事谭德塞在会上说，已报告的8例病例中，5例已确诊为汉坦病毒，3例为疑似病例。本轮疫情涉及的汉坦病毒类型是安第斯病毒，这种病毒发现于拉丁美洲，是目前已知唯一能够在人与人之间有限传播的汉坦病毒类型。在以往安第斯病毒疫情中，它的人际传播与密切或长时间接触有关，尤其是家庭成员、亲密伴侣和提供医疗服务人员间的密切接触。

“洪迪厄斯”号于4月1日从阿根廷南端乌斯怀亚启航，原计划穿越大西洋前往西班牙加那利群岛，船上共载有约150名乘客和70多名船员，来自23个不同国家。启航仅5天后，一名70岁的男性乘客出现发热、头痛、腹痛和腹泻等症状，于4月11日在船上因呼吸困难去世。其69岁的妻子于4月24日携遗体在圣赫勒拿岛下船，但返程途中她也出现类似症状，于4月26日去世。5月2日，第三人在船上死亡。截至5月6日，共发现8例病例，其中3例经实验室检

测确认为汉坦病毒。

令人担忧的是，在船上病例被正式发现并采取隔离措施之前，已有 30 名乘客提前离船上岸。目前，WHO 及相关国家卫生部门已针对这批人员展开紧急追踪与健康监测，严防病毒进一步扩散。



资料来源:

- [1] <https://www.who.int/news/item/07-05-2026-who-s-response-to-hantavirus-cases-linked-to-a-cruise-ship>
- [2] <https://baijiahao.baidu.com/s?id=1864574872178438080&wfr=spider&for=pc>



## 1.7 《旅行者腹泻防治中国专家共识：行前、行中与行后全流程管理建议》发布

近日，由国家传染病医学中心联合复旦大学循证医学中心组织多学科专家制定的《旅行者腹泻防治中国专家共识：行前、行中与行后全流程管理建议》在《中华传染病杂志》正式发表。这是我国针对旅行者腹泻防治提出的系统性、场景化、可操作的专家共识之一，也是旅行医学领域“医防融合”的重要成果。共识指出，我国在旅行者腹泻的风险评估、行前咨询、预防策略、分级治疗及归国后诊治等方面长期缺乏系统、可操作的统一指导，因此亟需建立适合中国旅行者的防治方案。

这部共识最大的特点，是不再把旅行者腹泻看作“发病后再治”的单点问题，而是提出了“行前—行中—行后”的全流程管理框架。行前，要评估目的地风险、了解饮食饮水安全、准备口服补液盐和必要药物，并根据目的地情况评估疫苗或化学预防需求；行中，要坚持手卫生、避免高风险食物和饮水，并在出现腹泻时根据轻、中、重程度采取不同处置；行后，如果腹泻持续不愈、出现血便或经验治疗失败，则应及时就医，必要时进行粪便培养、多重 PCR 等病原学检测。共识围绕不同旅行情境、目的地风险和人群特征，系统提出了

15 项推荐意见。

对普通旅行者来说，共识传递了几个非常实用的信息。第一，预防永远比治疗更重要。旅行前一次专业咨询，往往可以避免很多不必要的麻烦。第二，腹泻后不能盲目使用抗菌药物。轻症患者通常以补液和对症治疗为主；中重度腹泻，特别是伴发热、血便或明显影响活动时，才需要考虑抗菌药物，并且要结合目的地耐药情况。第三，补液是核心。无论成人还是儿童，口服补液盐都是旅行者腹泻管理中最基础、也最容易被忽视的一环。共识特别强调，严重程度分级应以“是否影响既定活动”为核心，而不仅仅看一天腹泻几次，这一点非常符合旅行场景下的实际需求。

资料来源：<https://rs.yiigle.com/cmaid/1661306>



## 1.8 第 36 届欧洲临床微生物学与感染病学会年会（ESCMID Global）在德国慕尼黑圆满落幕

2026 年 ESCMID Global（第 36 届欧洲临床微生物学与感染病学会年会）于 2026 年 4 月 17 日至 21 日以线上线下结合的形式在德国慕尼黑举行。作为全球临床微生物学和感染病学领域规模最大的年度学术盛会，本届大会吸引了约

16000 名来自世界各地的专家学者参会。本次大会的学术日程极为丰富，全面覆盖了从基础研究、临床诊疗到公共卫生政策的各个维度。其核心议题紧密围绕抗菌药物耐药性、新发与再发传染病、疫苗研发、诊断技术创新和感染防控等关键领域展开。

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教授团队组团亮相此届 ESCMID 大会，团队的研究成果涵盖结核和分枝杆菌病、疱疹病毒、组学研究、宿主免疫缺陷与感染等核心领域。以多场口头报告和壁报展示向国际学界系统性输出“华山方案”，充分彰显了团队在感染病研究前沿的创新实力，汇报的具体研究方向包括多中心利福平耐药结核家庭密切接触者的结核感染队列研究、无症状并不会降低传染性：基于学校的研究使用 TMLE 方法发现无症状结核病在传播中的作用、在学校环境中比较细菌学确诊与临床诊断的肺结核的传播能力、基于临床维度构建慢性活动性 EBV 感染预后风险分层模型、基于 mNGS 的 EBV 检测结果临床判读策略等。

资料来源：<https://mp.weixin.qq.com/s/v93q6d9gAEheQpzLHVnzMQ>



## 1.9 第 35 届亚太肝病研究学会年会（APASL）在土耳其伊斯坦布尔顺利举行

2026 年 4 月 22 日至 25 日，第 35 届亚太肝病研究学会年会（APASL）在土耳其伊斯坦布尔举行。国家传染病医学中心、复旦大学附属华山医院感染科团队共 7 项研究成果入选大会口头报告和壁报展示，具体研究方向包括早期预警肝性脑病——基于 CT 影像的 3D 深度学习模型、揭示 ACLF 潜在的治疗新靶点——VISTA 分子下调加剧肝衰竭、激素联合人工肝无生存获益——倡导分层治疗精准管理、DPMAS+PE 疗效不劣于单纯 PE——血浆受限情境下的替代方案、异基因造血干细胞移植后的核心抗体转阴现象——HBV 再激活管理的盲点填补、打破 48 周标准疗程——基于基线 HBsAg 水平的干扰素（IFN）个体化疗程、IFN 停药后的动态——IFN 后效应与个体化治疗方案的参考，内容覆盖 HBV 相关慢加急性肝衰竭诊疗、乙肝特殊人群再激活管理及慢性乙型肝炎精准治疗三大关键领域，为临床决策提供了高质量循证依据。

资料来源：<https://mp.weixin.qq.com/s/JFuiRfykxxeoqZAZA15wmg>



## 1.10 第四届感染病学术周(Oriental ID Week 2026)在沪成功举办

为推动我国感染病学科高质量发展，搭建临床与基础融合、多学科协同创新的高水平学术平台，第四届感染病学术周（Oriental ID Week 2026）于2026年4月10日至12日在上海隆重举办。主旨演讲环节，王福生院士分享了细胞治疗重大传染病的临床研究进展。中国医师协会感染医师分会会长、浙江大学医学院附属第一医院传染病重症诊治全国重点实验室副主任肖永红教授以“超级细菌之耐药与高毒共进化趋势”为题作主旨演讲。国家传染病医学中心主任、复旦大学附属华山医院感染科主任张文宏教授以“创新引领，落地基层，协同打造感染学科发展路径”为题发表主旨演讲，并强调要以学会为平台融合疾控与基层，拓展亚专科发展，推进技术转化与指南制定，为我国及全球传染病防治提供坚实支撑。

作为大会重要专题分会场，TB-YOUTH（潜伏结核预防）专场同期顺利召开。本次专场聚焦校园结核潜伏感染筛查与规范化预防性治疗，汇聚全国结核防控领域权威专家、项目基层骨干与核心团队，系统总结项目进展、部署下一阶段重点任务，为我国校园结核防控与潜伏感染干预提供高质量实践经验与学术指引。项目自启动以来，以校园活动性肺结核

密切接触者为核心目标人群，创新性开展 1H<sub>3</sub>P<sub>3</sub> 超短程方案与 3HR 标准方案的大型非劣效性 III 期随机对照临床研究，覆盖贵州全省及乌鲁木齐、大连、广州等地，累计完成超 4.3 万名师生筛查、3070 例师生规范入组接受预防性治疗，学生预防性治疗接受度达 90%，整体治疗完成度近 90%，安全性数据良好，获得包括 WHO 在内的国际组织和同行的高度关注。

另一大会重磅专场——“结核病研究者大会：主动筛查现场创新技术应用研究专场”顺利召开，全国各地疾控专家、临床医师、技术研发团队齐聚上海，共话舌拭子结核筛查技术落地路径，助力终结结核病流行。此外，第四届感染病学术周开展“耐药菌感染精准诊治论坛”。本次论坛邀请了国内感染学科、临床微生物学、临床药理学等领域的著名专家学者，聚焦耐药菌感染的精准诊治策略、新型检测技术应用及创新抗菌药物研发进展，共同探讨耐药菌感染诊疗精准新路径。

资料来源：[https://mp.weixin.qq.com/s/pqt1vACXItA3bAw\\_HR8UuQ](https://mp.weixin.qq.com/s/pqt1vACXItA3bAw_HR8UuQ)



### 1.11 2026 年结核病与肝病多学科论坛暨中国防痨协会结核病与肝病专业分会学术会议在沪圆满举办

2026 年 4 月 10 日，2026 年结核病与肝病多学科论坛暨

中国防痨协会结核病与肝病专业分会学术会议在上海隆重召开。会议由中国防痨协会主办，结核病与肝病专业分会承办，国家传染病医学中心、复旦大学附属华山医院协办，汇聚行业顶尖力量，共探规范诊疗路径，共话协同防控新方向。

会上举行了《抗结核药物临床试验治疗结局定义专家共识》发布仪式。针对当前抗结核药物临床试验疗效终点定义不统一、研究间难以横向比较的关键瓶颈，该共识统一了疗效终点判定标准，为新药研发、方案评价、证据整合与荟萃分析提供了权威依据。它的发布将显著提升我国结核新药临床研究的规范性与可比性，有力推动创新治疗成果高效转化、惠及更多患者。接下来的学术报告环节汇聚了国内结核病与肝病领域顶尖专家，围绕疾病共管、临床研究、药物监测、共识解读及创新防治策略展开深入研讨，充分展现了我国在结核病与肝病交叉学科领域的最新进展与学术高度。

资料来源：<https://mp.weixin.qq.com/s/O8n3LatKrwicEJYbr-uZlIg>



## 1.12 第二届华山肝衰竭论坛于沪成功举办

2026年4月12日，依托第四届感染病学术周的大力支持，第二届华山肝衰竭论坛在复旦大学管理学院（政立院区）

成功举办。本次盛会汇聚了国内肝病领域的众多顶尖专家与资深学者，聚焦肝衰竭诊治的痛点与难点，全方位剖析该领域的最新研究进展、临床经验及核心热点议题。

学术报告环节，浙江大学医学院附属第一医院徐小微教授作了题为“肝衰竭人工肝研究进展”的主题报告，从理念、模式与材料三大维度系统盘点了领域前沿进展；复旦大学附属华山医院李瑞东教授作了题为“肝衰竭肝移植治疗进展”的专题报告；浙江大学医学院附属第一医院李君教授作了题为“COSSH 诊断预后体系在全病因 ACLF 中的优越性”的专题报告，深入阐述了慢加急性肝衰竭（ACLF）诊治的“中国标准”；上海交通大学医学院附属瑞金医院王晖教授作了题为“器官靶向新机制，临床治愈新基石”的专题汇报；首都医科大学附属北京佑安医院陈煜教授对 2025 版慢加急性肝衰竭（ACLF）指南进行了深度解读；福建医科大学附属泉州第一医院余雪平教授作了题为“肝衰竭免疫耗竭机制”的专题报告，深度剖析了 ACLF 免疫耗竭和继发感染的病理机制；复旦大学附属华山医院郑建铭教授分享了“慢加急性肝衰竭继发感染的华山经验”。从基础机制的前沿探索到临床诊疗的实战经验，从创新药物的研发到重症感染的精准防治，本次论坛不仅为与会同道奉上了多场学术报告，更为进一步推动我国肝衰竭诊治体系的规范化与高质量发展指明了方向。

资料来源：<https://mp.weixin.qq.com/s/nmNSLD9hT6N40zX2NIB3DQ>



## 2 文献速递

### 2.1 Lancet 研究表明若不加强 HPV 疫苗接种与筛查,全球宫颈癌不平等状况将急剧恶化

2026 年 4 月 30 日,加拿大魁北克大学医院中心-拉瓦尔大学研究中心 Marc Brisson 团队在 *The Lancet* 发表题为“Substantial increases in cervical cancer inequalities worldwide without enhanced human papillomavirus vaccination and screening efforts: a global modelling study”的研究论文。该研究利用 HPV-ADVISE 传播动力学模型,对 67 个中低收入国家(LMICs)和 42 个高收入国家(HICs)在不同人乳头瘤病毒(HPV)疫苗接种与筛查情景下的宫颈癌发病率进行预测,发现若维持现状,全球宫颈癌不平等状况将在本世纪内急剧恶化,而落实 WHO 消除目标或引入高覆盖率的普遍接种可显著缩小这一差距。

为量化不平等演变趋势并评估干预策略效果,研究团队采用已通过实证验证的 HPV-ADVISE 传播动力学模型,对 67 个中低收入国家和 42 个高收入国家进行百年尺度的模拟分析。模型纳入人口学特征、性行为模式、HPV 传播动态、自然史进程及现有防控策略参数,设置“现状维持”“九价疫苗

全覆盖”“女孩接种率达 90%”“实现 WHO 消除目标”“普遍接种（男女+多年龄队列）”及“WHO 目标+普遍接种”六类情景，以年龄标准化发病率比值（RR=中低收入国家发病率/高收入国家发病率）衡量不平等程度。

研究结果显示，若维持当前防控力度，全球宫颈癌不平等将呈指数级扩大。至 2105 年，高收入国家将于 2048 年实现消除目标（发病率<4 例/10 万人年），而中低收入国家发病率仅从 2022 年的 24 例/10 万人年降至 18 例/10 万人年，RR 值将从 3 飙升至 12。单一推广九价疫苗而不改变覆盖人群与筛查水平，对缩小差距几无作用；若将女孩常规接种率提升至 90%，中低收入国家发病率可降至 3 例/10 万人年（87% 降幅），于 2094 年实现消除，但 RR 值仍维持在 2，且 2065 年前不平等会短暂加剧（因高收入国家接种更早、基数效应显著）。引入“男女普遍接种+多年龄队列补种”策略可进一步将消除时间提前至 2080 年，2105 年 RR 值接近 1（基本实现平等），但该情景下 2055 年前不平等仍将阶段性上升。

研究明确指出，仅靠疫苗接种不足以快速缩小差距，必须联合筛查与治疗干预。实现 WHO 消除目标（疫苗接种 90%+筛查 70%+治疗 90%）可使中低收入国家于 2079 年消除宫颈癌，2105 年发病率降至 2 例/10 万人年，RR 值接近 1，且较单纯疫苗接种策略额外减少 600 万例宫颈癌发生。区

域分析显示，撒哈拉以南非洲作为疾病负担最重地区（2022年发病率近40例/10万人年），若维持现状，2105年RR值将达17，远高于拉丁美洲和加勒比地区（12）、南亚及欧亚中部（11）、东亚和太平洋地区（7）；唯有同时实现WHO目标与普遍接种，才能在所有区域达成消除与平等。敏感性分析证实，即使防控强化措施推迟至2030年实施，仅会延迟消除时间约5年，不改变长期结局；但若接种率仅达80%，则无法在所有区域实现消除目标。

该研究首次通过传播动力学模型系统量化了宫颈癌防控不平等的动态演变，证实若无紧急强化干预，全球将出现“高收入国家消除疾病、中低收入国家负担持续加重”的两极分化。研究提出的“普遍接种+多年龄队列补种+WHO消除目标”组合策略，为各国制定公平高效的防控路径提供了科学依据，也为全球公共卫生治理中“健康公平”目标的实现提供了实践范式。消除宫颈癌的技术工具已然成熟，亟需的是政治意愿与实施研究的落地，以避免数百万人死于本可预防的疾病。

资料来源：[https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(26\)00410-1](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(26)00410-1)



## 2.2 Lancet 研究显示 L9LS 单抗对肯尼亚儿童疟疾预防安全有效

2026 年 4 月 23 日，美国疾病控制与预防中心 Laura C. Steinhardt 团队联合美国国立卫生研究院国家过敏与传染病研究所 Peter D. Crompton 团队在 *The Lancet* 发表题为“Safety and efficacy of the monoclonal antibody L9LS for malaria prevention in children exposed to perennial malaria transmission in Kenya: a randomised, double-blind, placebo-controlled, phase 2 trial”的研究论文。这项双盲、随机、安慰剂对照的 II 期临床试验首次在肯尼亚西部疟疾常年高传播地区，评估了长效单克隆抗体 L9LS 在 5~59 月龄婴幼儿中的安全性、耐受性和保护效力，结果提示皮下注射 L9LS 可安全降低儿童疟疾感染和临床发病风险。

研究团队采用随机、双盲、安慰剂对照设计，分为安全性评估（第 1a、1b 部分）与有效性评估（第 2 部分）两个阶段。在第 1a 和 1b 部分中，研究人员采用年龄递减与剂量递增策略，将 96 名 5 个月至 10 岁的健康儿童按 3:1 的比例随机分配，分别接受皮下注射 5、10、20、30 或 40 mg/kg 剂量的 L9LS 或生理盐水安慰剂，重点监测注射后 7 天内的局部与全身不良反应及严重不良事件。在第 2 部分中，324 名 5

至 59 个月的幼儿被随机分为三组：两组分别在基线接受 10~20 mg/kg L9LS 并在 6 个月后接受第二针或安慰剂，第三组则在两个时间点均接受安慰剂。所有儿童在为期 12 个月的随访中每月进行血涂片检查，主要终点为血涂片检出恶性疟原虫感染的累积发生率。

研究结果显示，L9LS 在婴幼儿群体中表现出极佳的安全性。在全部 384 次 L9LS 注射中，仅发生 4 次（1%）3 级或以上治疗相关不良事件，且与安慰剂组的发生率相当。局部反应极为罕见，主要为轻度注射部位肿胀或疼痛，且无剂量依赖性趋势。更重要的是，研究中未检测到针对 L9LS 的抗药抗体，表明该抗体不会引发不良的免疫反应。在有效性方面，虽然 L9LS 显示出保护作用，但效力低于此前的季节性传播研究。在第 2 部分中，接受两剂 L9LS 的儿童在 12 个月内发生疟原虫感染的比例为 66%（70/106），显著低于安慰剂组的 83%（91/110），计算得出的保护效力为 42.7%。针对临床疟疾的保护效力则为 48.3%。值得注意的是，单次接种在 6 个月内的保护效力约为 46%，但在 12 个月时效力衰减至不显著水平，提示在常年传播地区可能需要每 6 个月进行一次加强接种。

研究团队深入探讨了导致保护效力差异的潜在机制。药代动力学分析显示，L9LS 表现出预期的线性剂量反应，但在

肯尼亚幼儿体内的清除速度似乎快于美国成人或马里儿童，其血清浓度在 3 个月内即下降至较低水平，这可能是导致保护效力不如预期的主要原因。此外，基线时已存在的无症状疟原虫感染也会削弱疫苗的保护效果。研究人员推测，常年高强度暴露环境、婴幼儿特有的药代动力学特征以及潜在的免疫背景差异，共同导致了 42.7% 这一相对温和的保护率。基于此，研究指出，为了实现世界卫生组织提出的更高防控目标，未来在该人群中可能需要应用 30 mg/kg 甚至更高剂量的 L9LS。

综上所述，这项 II 期临床试验证实了单克隆抗体 L9LS 在常年疟疾传播区婴幼儿中的安全性与初步有效性。虽然目前的 10~20 mg/kg 剂量方案未能复制此前在高龄儿童中观察到的超高水平保护，但其作为一种起效迅速的生物制剂，依然具有巨大的公共卫生应用前景。未来的研究应聚焦于优化给药剂量及探索其与现有疟疾疫苗或化学预防药物的联合应用策略，以期在常年传播地区实现对婴幼儿疟疾的更高水平控制，填补现有防控体系的空白。

资料来源：[https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(26\)00258-8](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(26)00258-8)



### 2.3 NEJM 研究评估 MiniDock MTB 使用拭子样本检测肺结核的诊断准确性

2026 年 4 月 29 日，加州大学旧金山分校结核病中心 Adithya Cattamanchi 团队在 *The New England Journal of Medicine* 发表题为“Pulmonary Tuberculosis Detection with MiniDock MTB Using Swab Samples”的研究论文。该研究通过一项在 7 个结核病高负担国家开展的前瞻性、横断面多中心诊断准确性研究，评估了设计锁定版 MiniDock MTB 分子检测使用痰拭子和舌拭子样本的诊断准确性与可用性，发现该检测对痰拭子的敏感性为 85.7%、舌拭子为 79.6%，特异性均超过 97.5%，达到 WHO 针对近患者端结核病诊断工具的准确性目标，且具有良好的用户友好性，为扩大分子检测在资源有限地区的可及性提供了关键证据。

为了全面评估该设备的临床性能，研究团队跨越三大洲，在印度、尼日利亚、菲律宾、南非、乌干达、越南和赞比亚这七个结核病高负担国家的门诊中心开展了一项大规模的前瞻性横断面研究。从 2024 年 9 月至 2025 年 3 月，研究共招募了 1380 名年龄均在 12 岁及以上的疑似肺结核患者。在严格的实验设计中，研究人员不仅收集了患者自发排出的痰液或经诱导后的痰液，还创新性地采用了更为便捷、非侵入

式的舌拭子样本。所有这些样本均使用 MiniDock MTB 系统进行快速检测，其结果一方面与作为“金标准”的痰分枝杆菌液体培养结果进行对照，另一方面则与现行的痰涂片镜检和 Xpert MTB/RIF Ultra 检测进行了直接的头对头比较。

在历经数月的严密追踪与数据分析后，研究结果展现出了令人振奋的积极信号。在 1380 名参与者中（其中 18.5% 为人类免疫缺陷病毒感染者，16.4% 最终被确诊为培养阳性的结核病），MiniDock MTB 表现出了卓越且稳定的诊断准确度。具体而言，当使用痰样本进行检测时，该设备的灵敏度高达 85.7%，特异性更是超过了 97.5%；而在处理更为简便的舌拭子样本时，其灵敏度也达到了 79.6%，特异性同样维持在 97.5% 以上的高水平。尤为值得一提的是，该设备的检测结果高度吻合 WHO 针对近患结核病诊断所设定的严苛目标。在安全性方面，整个试验过程中未报告任何与 MiniDock MTB 检测相关的不良事件，充分证明了其在不同年龄段和基础健康状况人群中的应用安全性。

进一步的比较分析揭示了 MiniDock MTB 潜在优势。在灵敏度方面，MiniDock MTB 检测痰样本的结果与目前临床公认的 Xpert Ultra 系统几乎并驾齐驱（两者差异仅为 -2.8 个百分点，且在统计学无显著差异的区间范围内）。然而，当与传统痰涂片镜检相比时，MiniDock MTB 的优势显露无遗：

无论是使用痰样本还是舌拭子样本，其灵敏度均实现了大幅度跃升（分别高出 24.3 和 18.3 个百分点），这意味着它能够成功揪出大量被传统显微镜下漏掉的隐匿病例。除了硬核的诊断数据外，该设备在人性化设计上也获得了高度认可。参与操作的医护人员给出的系统可用性量表评分中位数高达 75 分，这表明该设备界面友好、操作流程精简，极其适合在资源受限、人员培训有限的基层环境中快速推广部署。

综上所述，这项涵盖多国、多中心的大规模前瞻性研究确凿地证明，MiniDock MTB 不仅能够精准、高效地检测出肺结核，更在样本采集的便捷性、设备操作的简易度以及环境适应的灵活性上实现了质的突破。它以无可辩驳的数据达到了 WHO 设定的诊断准确性与可用性双重目标，为在全球范围内，特别是偏远与贫困地区推广高质量的即时结核病检测铺平了道路。

资料来源：<https://www.nejm.org/doi/10.1056/NEJMoa2509761>



## 2.4 NEJM 研究表明平衡晶体液与生理盐水在儿童脓毒性休克复苏中未显示肾脏获益

2026年4月23日,美国托马斯杰斐逊大学 Scott L. Weiss 团队在 *The New England Journal of Medicine* 发表题为“Balanced fluid or 0.9% saline in children treated for septic shock”的研究论文。该研究通过一项在 5 个国家 47 个急诊科开展的大规模实效性随机对照试验,纳入 9041 例疑似脓毒性休克患儿,比较平衡晶体液与 0.9%生理盐水进行液体复苏和维持补液的效果,结果表明两种液体策略在 30 天内主要不良肾脏事件发生率上无显著差异,提示在儿童脓毒性休克急诊复苏中常规选用平衡液并不优于生理盐水。

研究团队采用了多中心、务实性、开放标签的随机对照试验设计。该试验横跨美国、加拿大、澳大利亚、新西兰和哥斯达黎加的 47 家急诊科,历时五年有余(2020年8月至2025年10月)。他们共筛查并随机分配了 9041 名年龄介于 2 个月至 18 岁之间、伴有灌注异常的疑似脓毒性休克患儿。受试儿童被随机分配到平衡晶体液组(4235 人)或 0.9%生理盐水组(4247 人),干预措施要求在入组后的 48 小时内,尽可能使用指定类型的晶体液进行液体推注及维持补液。研究设定的主要终点是一个复合指标,即入组后 30 天内发生

的任何主要不良肾脏事件（涵盖全因死亡、新启动肾脏替代治疗或持续性肾功能障碍）。次要终点则包括 28 天内的非住院天数、出院前及 90 天内的全因死亡率，以及电解质紊乱等安全性指标。

经过严谨的随访与数据统计，研究结果显示两组之间并未展现出预期的临床差异。在剔除撤回知情同意的受试者后，平衡晶体液组有 4235 名患儿、生理盐水组有 4247 名患儿纳入最终分析。数据表明，平衡晶体液组的主要不良肾脏事件发生率仅为 3.4%(137 例)，而生理盐水组为 3.0%(124 例)，两者在统计学上不存在显著差异。在次要终点方面，两组患儿的 28 天内非住院天数中位数均为 23 天，出院前死亡率均为 1.1%，90 天内死亡率也基本持平（2.3%对 2.1%）。尽管在生化指标上，平衡晶体液组确实表现出更低的高氯血症（31.4%对 49.0%）和高钠血症（1.8%对 3.1%）发生率，且高乳酸血症发生率略高，但这些生化异常的改变并未转化为实际的临床获益。此外，两组在血栓形成、脑水肿或其他不良事件的发生率上亦无显著差异。这意味着，尽管平衡液在纠正高氯状态上表现优异，但在挽救生命和改善肾脏硬终点方面，并未展现出比生理盐水更强的能力。

综上，本项纳入约 9000 例疑似脓毒性休克患儿的大型实效性随机试验表明，在急诊科以平衡晶体液进行液体复苏

和维持补液，未能在 30 天内降低死亡、新启动肾脏替代治疗或持续性肾功能障碍的复合终点风险。平衡液虽可减少高氯血症和高钠血症，但这一生化优势未转化为以患者为中心的临床获益。该发现表明，在资源有限或临床常规条件下，对儿童脓毒性休克急诊复苏不强制要求优先选用平衡液，生理盐水仍是可接受的合理选择。

资料来源：<https://www.nejm.org/doi/10.1056/NEJMoa2601969>



## 2.5 NEJM 研究评估奈玛特韦/利托那韦对已接种疫苗的高风险 COVID-19 门诊患者的有效性

2026 年 4 月 22 日，牛津大学 Christopher C. Butler 团队在 *The New England Journal of Medicine* 发表题为“Oral nirmatrelvir-ritonavir for Covid-19 in higher-risk outpatients”的研究论文。该研究基于英国 PANORAMIC 和加拿大 CanTreatCOVID 两项开放标签平台试验，评估了奈玛特韦/利托那韦（nirmatrelvir - ritonavir，商品名 Paxlovid）在已接种疫苗的高风险社区成人 COVID-19 患者中的有效性。结果发现，该药物未能降低住院或死亡的极低绝对风险，但可能加速症状恢复并降低病毒载量。

英国 PANORAMIC 试验和加拿大 CanTreatCOVID 试验均为全国性、多中心、在初级医疗背景下开展的前瞻性、开放标签、适应性平台临床试验。PANORAMIC 试验于 2021 年 12 月 8 日至 2024 年 3 月 28 日期间在英国开展，奈玛特韦/利托那韦组自 2022 年 4 月 20 日开始入组；CanTreatCOVID 试验于 2023 年 1 月 16 日至 2024 年 9 月 30 日期间在加拿大开展。两项试验均纳入标准高度一致：年龄  $\geq 50$  岁或  $\geq 18$  岁伴基础疾病的新冠确诊门诊患者，症状出现  $\leq 5$  天。PANORAMIC 试验招募 3516 名参与者，CanTreatCOVID 试验招募 716 名参与者，按 1:1 随机分配至奈玛特韦-利托那韦联合常规护理组或单纯常规护理组。奈玛特韦-利托那韦给药方案为 300mg/100mg 每日两次，疗程 5 天。主要结局为随机化后 28 天内全因住院或死亡，次要结局包括症状缓解时间、病毒载量变化及安全性。

研究结果显示，在已建立免疫屏障的高风险人群中，奈玛特韦-利托那韦未显著降低重症风险。PANORAMIC 试验中，奈玛特韦-利托那韦组 1698 名参与者中有 14 人（0.8%）发生主要结局，常规护理组 1673 人中有 11 人（0.7%），调整后比值比 1.18；CanTreatCOVID 试验中，奈玛特韦-利托那韦组 343 人中有 2 人（0.6%）发生主要结局，常规护理组 324 人中有 4 人（1.2%），调整后比值比 0.48。两组间差异均无

统计学意义。值得注意的是，次要结局显示药物可加速康复：PANORAMIC 试验中奈玛特韦-利托那韦组早期持续康复率为 33.0%，显著高于常规护理组的 22.1%（调整后比值比 1.74）；CanTreatCOVID 试验中两组康复率分别为 69.0% 和 53.1%（调整后比值比 1.99）。病毒学亚研究进一步证实，治疗第 5 天时奈玛特韦-利托那韦组病毒载量较常规护理组降低 87%。安全性方面，PANORAMIC 试验中 96.2% 的用药者报告不良事件，主要为味觉障碍（41.2%）和恶心（23.5%），0.6% 发生严重不良事件；CanTreatCOVID 试验中用药组严重不良事件发生率为 1.3%，与常规护理组（3.4%）无显著差异。

综上，这项覆盖英加两国的大规模随机对照试验明确表明，在已接种疫苗的高风险门诊新冠患者中，奈玛特韦-利托那韦未能进一步降低住院或死亡风险，但可显著缩短康复时间并加速病毒清除。未来研究需进一步探索药物在特定亚组（如免疫抑制人群）中的潜在获益，以优化精准用药策略。

资料来源：<https://www.nejm.org/doi/10.1056/NEJMoa2502457>



## 2.6 Nature 研究发现 EBV 病毒株与宿主 HLA 基因的特异性交互会增加鼻咽癌风险

2026 年 4 月 15 日，中山大学肿瘤防治中心徐淼教授团队联合新加坡基因组研究所刘建军团队、中科院动物研究所翟巍巍团队以及哥伦比亚大学刘中华团队在 *Nature* 发表题为“EBV strain interacts with host HLA to drive nasopharyngeal carcinoma risk”的研究论文。该研究通过一项逐步宿主-EBV 基因组相互作用分析，鉴定出宿主 HLA-I 类基因 HLA-A\*11:01 与 EB 病毒高危变异体 85841G 之间的遗传相互作用是决定鼻咽癌（NPC）风险的关键因素。

研究采用两步法全基因组互作分析框架以解决统计学效能限制。第一步在发现集（747 例病例、1251 例对照）中进行宿主全基因组扫描，筛选与高风险 EBV 感染状态存在互作效应的宿主位点，并在独立验证集（644 例病例、880 例对照）中确认信号。第二步在配对宿主-EBV 基因组数据集（324 例病例、410 例对照）中精细定位驱动互作的 EBV 变异。研究整合功能实验与病毒群体遗传学分析，阐明互作分子机制并重构互作 EBV 变异株的进化史。结果显示，宿主基因组扫描中唯一达到全基因组显著性的互作信号位于 HLA 区域，最强信号为 rs417162 ( $P_{\text{互作}}=4.45\times 10^{-10}$ )，该位点与

HLA-A\*11:01 几乎完全连锁不平衡。精细定位证实 HLA-A\*11:01 是驱动互作的核心等位基因，其在非高风险 EBV 感染中仅呈弱保护性，而在高风险 EBV 感染背景下显著修饰疾病风险：非携带者风险远高于携带者。

针对 EBV 基因组的互作扫描锁定了 EBNA3B 基因的非同义变异 85841G (Q900R) 为与 HLA-A\*11:01 互作的关键病毒位点。功能实验表明，85841G 编码的多肽 VVILENVSR 能强烈结合 HLA-A\*11:01，而 85841A 编码的多肽 VVILENVGQ 则几乎无结合能力。体外 T 细胞实验证实，VVILENVSR 能特异性激活 HLA-A\*11:01 限制性 CD8<sup>+</sup> T 细胞，并裂解表达该表位的靶细胞及 85841G EBV 转化的淋巴瘤细胞系，且在鼻咽癌患者中该类特异性 T 细胞频率显著低于健康携带者。体内数据显示，在感染 85841G EBV 的健康个体中，HLA-A\*11:01 携带者唾液 EBV 载量显著低于非携带者，提示该互作通过增强抗病毒免疫控制病毒活动。

进化分析基于 1852 个 1 型 EBV 全基因组构建的系统发育树显示，85841G 变异株分布于两个独立谱系：在中国南方主导的 C1 谱系（约占当地 EBV 感染的 31%）和北方常见的 N1 谱系。染色体涂色分析证实，C1 谱系的 85841G 所在区域源自北方 N1 谱系与南方 S1 谱系的重组渗入，且该区域显示出强烈的近期正选择信号（估计选择系数 4.3%），解释了

其在南方人群中的高频分布。这种病毒进化与宿主 HLA-A\*11:01 频率的地理梯度（南方约 28%，北方约 17%）高度吻合，共同塑造了鼻咽癌从北到南递增的发病率分布。

风险分层分析量化了互作的人群疾病负担。基线组（携带非高风险 EBV 且具有保护性 HLA 背景，约占人口 23%）仅占病例的 16%；感染 85841A 高风险 EBV 使风险中度升高，且基本独立于宿主 HLA 背景；而感染 85841G 高风险 EBV 即使在保护性 HLA 背景下风险亦达  $OR=9$ ，在易感 HLA 背景下风险进一步跃升至  $OR=18.6$ 。双重风险亚群（感染 85841G EBV 且具易感 HLA 背景）的相对超额风险（RERI）达 9.2，互作贡献了该层总超额风险的 52.6%。按南方地区鼻咽癌发病率估算，该亚群的绝对发病率高达 57.0/10 万人年，而基线组仅为 3.1/10 万人年。研究指出，针对该双重风险亚群的筛查与干预有望预防约 47% 的地区鼻咽癌病例，凸显了基于宿主-病原体互作的精准预防策略的巨大潜力。

综上，该研究通过逐步基因组到基因组交互作用分析，明确鉴定出 HLA-A\*11:01 与 EBNA3B 85841G 为驱动 NPC 风险的主要宿主-EBV 交互配对。这一发现颠覆了将宿主遗传和病毒因素视为独立风险来源的传统认知，揭示了 NPC 风险由宿主与病毒的协同交互作用所塑造。该研究还指出，从理论上消除高危 EBV 株的暴露可预防约 78% 的病例，相当

于每年在中国南方减少约 32000 例新发病例，对疫苗设计和 T 细胞免疫治疗策略的抗原靶点选择具有直接指导意义。后续研究需进一步探索高危 EBV 谱系内其他病毒变体与宿主遗传背景的交互作用，并利用新兴的 EBV 感染动物模型深入阐明致病性宿主-EBV 交互作用的分子机制及其在不同 EBV 相关疾病中的共性原理。

资料来源：<https://www.nature.com/articles/s41586-026-10416-8>



## 2.7 Nature 研究阐明 mRNA 疫苗以非依赖 cDC1 途径激活 CD8<sup>+</sup> T 细胞的冗余机制

2026 年 4 月 15 日，华盛顿大学圣路易斯医学院 Kenneth M. Murphy/William E. Gillanders 团队在 *Nature* 发表题为“mRNA vaccines engage unconventional pathways in CD8<sup>+</sup> T cell priming”的研究论文。该研究系统阐明了 mRNA-LNP 疫苗激活 CD8<sup>+</sup> T 细胞的全新机制：与传统蛋白和 DNA 疫苗严格依赖 1 型常规树突状细胞（cDC1）不同，mRNA 疫苗可冗余性地利用 cDC1 和 cDC2 两种亚群启动 T 细胞应答，且这

一过程主要由非造血细胞向树突状细胞转移肽-MHC-I 复合物的“交叉穿戴”（cross-dressing）途径介导，该途径依赖于 I 型干扰素信号。

为了追踪 mRNA 疫苗的免疫激活轨迹，研究人员采用了高灵敏度的体内功能分析。他们发现，尽管肌肉注射的 mRNA-LNP 主要在注射部位和引流淋巴结进行抗原翻译，但极低浓度的抗原却足以在脾脏、血液及远端淋巴结中引发强烈的 CD8<sup>+</sup> T 细胞（OT-I 细胞）增殖。实验表明，即使在远离注射部位的数个远端淋巴器官中，初始 CD8<sup>+</sup> T 细胞也能迅速上调活化标志物 CD69 并开始分裂。当使用 FTY720 阻断淋巴细胞迁出，或使用抗体阻断 CD62L 及切除脾脏以限制 T 细胞进入淋巴器官时，T 细胞的活化随即被废除。这证明 mRNA 疫苗并非由注射部位的肌肉细胞或巨噬细胞直接激活 T 细胞，而是通过抗原的系统性扩散，在次级淋巴组织中实现了全身范围内的 CD8<sup>+</sup> T 细胞启动。

通过对引流淋巴结和远端淋巴结的细胞分选与体外实验，研究人员发现，不仅 cDC1，原本被认为主要参与 CD4<sup>+</sup> T 细胞激活的 cDC2 细胞，同样具备极强的刺激 CD8<sup>+</sup> T 细胞增殖的能力。为了在体内验证这一点，团队利用了缺乏 cDC1（ $\Delta 32$  突变）或缺乏 cDC2（ $\Delta 1+2+3$  突变）的转基因小鼠。结果显示，在传统的 cDNA 或佐剂蛋白疫苗刺激下，缺失

cDC1 的小鼠完全丧失了 CD8<sup>+</sup>T 细胞反应；但在接种 mRNA-LNP 疫苗后，无论是缺失 cDC1 还是 cDC2 的小鼠，都能产生强烈且相当的 CD8<sup>+</sup>T 细胞应答。这表明，mRNA 疫苗巧妙地利用了 cDC1 和 cDC2 的双重冗余机制，只要其中一种细胞亚群存在，就足以扛起启动细胞免疫的大旗。

传统的“直接呈递”和“交叉呈递”都严格要求抗原呈递细胞自身表达 MHC-I 类分子。然而，当研究人员在 CD11c<sup>+</sup>树突状细胞中特异性敲除  $\beta$ -2-微球蛋白（B2m，MHC-I 表达的关键组分）后，mRNA 疫苗依然成功地引发了 CD8<sup>+</sup>T 细胞扩增。为了彻底排除血清中  $\beta$ 2M 补偿的可能性，团队构建了完全缺乏自身 MHC-I 的树突状细胞骨髓嵌体小鼠（MHC-ITKO）。结果同样显示，即便树突状细胞自身无法表达 MHC-I，它们仍能通过获取外源性抗原有效地激活 CD8<sup>+</sup>T 细胞。

这种打破自身 MHC 限制的现象指向了一种极为罕见的免疫学机制——交叉穿衣（cross-dressing）。在此过程中，树突状细胞并不直接处理抗原，而是直接从周围的其他非造血细胞中“掠夺”现成的肽-MHC-I 复合物并展示在自身表面。为了证实这一点，研究人员构建了完全异基因的小鼠骨髓嵌合体。流式细胞术分析清晰地揭示，在接种 mRNA 疫苗后，供体来源的树突状细胞（表达 H-2d）表面确实出现了受体的 H-2b 信号。进一步研究证实，这一过程强烈依赖于 mRNA 疫

苗诱导产生的 I 型干扰素 (IFNAR1) 信号通路。一旦阻断 I 型干扰素, 这种非经典的抗原获取途径便会大幅受限,  $CD8^+$  T 细胞的启动也会随之受损。

由非经典途径启动的  $CD8^+$  T 细胞是否具有真正的杀伤力, 研究人员利用表达卵清蛋白 (OVA) 的 1956 纤维肉瘤模型进行了验证。通常情况下, 缺乏 cDC1 的小鼠无法排斥该肿瘤; 但当接种了编码 OVA 的 mRNA-LNP 疫苗后, 即便是缺失了 cDC1 的小鼠, 也能凭借 cDC2 启动的  $CD8^+$  T 细胞完全抑制肿瘤的生长。单细胞多模态分析进一步显示, 尽管由 cDC1 或 cDC2 单独启动的 T 细胞在克隆扩增和分化轨迹上存在表型差异, 但它们都能有效介导抗肿瘤反应并形成免疫记忆。

综上所述, 这项研究系统地绘制了 mRNA-LNP 疫苗激活  $CD8^+$  T 细胞的非常规路线图: 疫苗通过肌肉注射后, 抗原在包括远端组织在内的全身多部位表达; 非造血细胞将翻译出的抗原加工成肽-MHC-I 复合物后, 在 I 型干扰素的协同作用下, 这些复合物被“转移”给 cDC1 和 cDC2 细胞 (即交叉穿戴); 最终, 获得抗原的树突状细胞在次级淋巴组织中高效地启动并扩增了具有杀伤功能的  $CD8^+$  T 细胞。这一机制的阐明不仅解答了 mRNA 疫苗高效激活细胞免疫的背后玄机, 更为下一代广谱抗癌疫苗和通用传染病疫苗的设计指

明了全新的靶向路径。

资料来源：<https://www.nature.com/articles/s41586-026-10353-6>



## 2.8 Nature 研究发现心鼻蝠甲型冠状病毒可利用人类 CEACAM6 蛋白进入细胞

2026 年 4 月 22 日，英国皮尔布赖特研究所 Dalan Bailey 团队联合剑桥大学 Stephen C. Graham 团队在 *Nature* 发表题为“*Heart-nosed bat alphacoronaviruses use human CEACAM6 to enter cells*”的研究论文。该研究首次确认源自肯尼亚心鼻蝠 (*Cardioderma cor*) 的甲型冠状病毒 CcCoV-KY43 能够利用人类癌胚抗原相关细胞黏附分子 6 (CEACAM6) 作为功能性受体入侵人类细胞，并解析了二者结合的晶体结构。

首先，研究人员运用计算生物学中的贪婪算法，从公共数据库中的 2714 条甲型冠状病毒刺突蛋白序列中，科学提取出 40 条最具系统发育多样性的代表性序列，成功构建了甲型冠状病毒假型病毒库。与此同时，团队同步建立了涵盖多种哺乳动物的氨基肽酶 N (APN) 和血管紧张素转换酶 2

(ACE2)受体表达库。为了无偏见地搜寻未知的人类冠状病毒受体，团队动用了包含 759 种人类受体胞外域的高通量亲和力筛选平台。在机制确证层面，研究人员结合了酶联免疫吸附测定 (ELISA)、等温滴定量热法 (ITC)、表面等离子共振及单细胞转录组数据挖掘等生化与生物物理技术。尤为关键的是，团队利用 X 射线晶体学技术，以原子级别的分辨率解析了病毒刺突蛋白受体结合域 (RBD) 与人类受体的复合物三维结构。最后，研究人员将实验室发现转化为实际公共卫生评估，在肯尼亚塔韦塔地区收集了 368 份人类血清样本，并结合来自俄罗斯、中国等地的蝙蝠病毒样本，进行了大规模的田间流行病学与跨物种感染验证。

研究结果取得了多项重要发现。第一，系统筛选证实，绝大多数 (约 97.5%) 的甲型冠状病毒并不使用传统的人类受体 (如 APN 或 ACE2) 进入细胞，暗示该病毒属极有可能隐藏着大量未知的细胞侵入途径。第二，研究发现，源自肯尼亚心鼻蝙蝠的冠状病毒株 CcCoV-KY43 具备直接利用人类癌胚抗原细胞黏附分子 6 (CEACAM6) 作为功能性受体入侵细胞的能力。机制解析表明，CcCoV-KY43 的 RBD 能够精准识别并结合人类 CEACAM6 分子的 N 端免疫球蛋白 V 样结构域 (IgV)，这一结合具有高度的亲和力和热力学稳定性。第三，通过在肯尼亚高危人群中的血清学调查显示，尽管当

地人群广泛接触过人类地方性感染的冠状病毒（如 HCoV-229E 和 HCoV-NL63），但并未发现针对 CcCoV-KY43 RBD 的显著抗体反应，表明该病毒近期尚未发生大规模的人间溢出事件。第四，种属扩展性实验揭示，除 CcCoV-KY43 外，同样采集自肯尼亚的另外两株 CcCoV，以及从中国、俄罗斯采集的菊头蝠甲型冠状病毒，均能以不同效率利用非人类的 CEACAM6 同源蛋白进入细胞。这说明利用 CEACAM6 作为入侵受体并非孤立事件，而是一种在地理分布上具有广泛性的病毒进化策略。

综上，本研究首次证实人类 CEACAM6 可作为源自非洲蝙蝠的甲型冠状病毒高效功能性受体的发现，显著拓展了对冠状病毒受体多样性的认知边界。在全球大流行防范的语境下，整合计算驱动的序列筛选、高通量受体鉴定、结构解析、现场流行病学及血清监测这一多维策略，为从基因组序列预测并评估病毒人畜共患潜力提供了方法学范本。该项发现也为肯尼亚乃至更广泛东非地区的区域公共卫生风险评估提供了具体靶标。鉴于 CEACAM 家族蛋白在黏膜上皮顶端表面的高丰度表达以及其作为多类革兰氏阴性菌和真菌黏附因子的先例，后续研究应重点探索其他冠状病毒属是否同样利用 CEACAM 家族成员作为进入受体，并纵向监测东非蝙蝠种群中 CEACAM6-趋性病毒的遗传漂变及人类接触人群

的血清转化动态，以在溢出事件发生前提供早期预警。此外，需深入阐明决定受体嗜种特异性的突变组合图谱，以更精准地评估当前流行株适应人类传播的进化潜能。

资料来源：<https://www.nature.com/articles/s41586-026-10394-x>



## 2.9 Nature 研究解析冠状病毒超广谱靶点结构，阐明奥密克戎逃逸新机制

2026年5月6日，上海市重大传染病和生物安全研究院孙晓玉团队联合复旦大学孙蕾/谢幼华团队以及广州医科大学王延群团队在 *Nature* 发表题为“Steric hindrance of antibody binding in an Omicron spike fusion intermediate”的研究论文。该研究阐明了靶向冠状病毒刺突蛋白 S2'位点（残基 815–825）的广谱中和抗体 76E1 识别一种开放型早期融合中间体构象的精确机制，并揭示了 Omicron 变异株通过空间位阻效应增强和内吞体组织蛋白酶依赖性入侵途径转变的双重机制实现免疫逃逸。

为了全方位解析 Omicron 变异株的免疫逃逸机制，本研究采用了一套多维度的前沿技术与实验体系。在生物化学与功能验证层面，研究人员运用了假病毒中和实验、流式细胞

术以及免疫印迹等技术，系统评估了不同分子量抗体片段（全长 IgG、Fab 片段和 scFv 片段）对野生型及各类 Omicron 变异株的中和效力与表位结合能力。在结构生物学层面，团队借助高分辨率的冷冻电镜技术，成功捕捉并解析了野生型和 XBB.1.5 S 蛋白在 ACE2 及抗体（76E1-Fab）共同作用下的早期融合中间体构象（E-FIC）。此外，为了探究病毒入侵途径对抗体中和效果的影响，研究团队引入了特异性蛋白酶抑制剂，并在依赖不同入侵途径的细胞系中进行了机制验证。通过结合定点突变技术，研究团队得以在分子层面上精确锁定导致抗体空间位阻增加的核心氨基酸残基。

研究结果表明，Omicron 变异株通过一种复杂的“双重机制”成功逃避了靶向 S2'-螺旋表位的中和抗体。首先，在结构动态层面，当 Omicron S 蛋白与 ACE2 结合后，其形成的早期融合中间体构象发生了微妙但致命的偏移：S2'螺旋发生了下移与旋转，同时与之结合的 S1-ACE2 复合物向下移动的距离受限。这导致病毒若要暴露出 S2'表位以供抗体结合，就需要将 ACE2 向外推开更大的角度，从而形成极高的能量壁垒，产生了巨大的空间位阻效应。这种位阻直接阻碍了体积较大的全长抗体或 Fab 片段的结合。其次，在细胞入侵机制层面，Omicron 因携带关键的 H655Y 突变，增强了对内体 cathepsin（特别是 CTSL）通路的依赖，削弱了对细胞表面 TMPRSS2

通路的利用。由于抗体在狭窄的内体环境中更难有效阻挡 CTSL 对 S2'位点的切割，这进一步削弱了抗体的中和能力。然而，研究巧妙地发现，通过将抗体“微小化”处理（例如减小为 scFv 片段），不仅能完美避开 Omicron 造成的立体空间阻碍，还能有效跨越内体环境的限制，从而显著恢复并大幅提升其对 Omicron 及其他人类冠状病毒的广谱中和效力。

综上所述，这项研究首次从原子分辨率层面生动描绘了 Omicron 变异株如何通过动态构象变化来“躲避”抗体识别的分子电影，确立了 S2'-螺旋微小分子靶向作为开发泛冠状病毒疗法的核心策略。该研究证明了抗体本身的物理尺寸直接关系到其能否有效触及隐藏在病毒融合机器深处的保守表位。通过巧妙的抗体微小化工程，不仅成功逆转了病毒的免疫逃逸机制，克服了因病毒突变和内吞途径改变带来的双重阻力，更展现了其对多种高致病性冠状病毒的广谱抑制潜力。

资料来源：<https://www.nature.com/articles/s41586-026-10462-2>



## 2.10 Science 研究利用 AI 语言模型系统发掘大规模细菌抗噬菌体防御系统

2026 年 4 月 2 日，法国巴斯德研究所 Aude Bernheim/Ernest Mordret 团队在 *Science* 发表题为“Protein and genomic language models uncover the unexplored diversity of bacterial immunity”的研究论文。该研究通过开发并优化三种互补的深度学习模型，从超过 32000 个细菌基因组中预测出 239 万个抗噬菌体蛋白，其中绝大多数此前与免疫防御毫无关联，表明细菌免疫系统的多样性远比现有认知更为庞大和丰富。

研究团队开发了三种互补的深度学习模型。首先是 ALBERT<sub>DF</sub> 模型，它不依赖蛋白质序列，而是通过分析基因在基因组局部环境中的排列规律来判断其防御功能；其次是 ESM<sub>DF</sub> 模型，该模型基于蛋白质语言模型，通过解析氨基酸序列的深层共进化关系来识别潜在的免疫系统；最后是 GeneCLR<sub>DF</sub> 模型，这是一种对比学习架构，能够同时整合蛋白质的一级结构与基因组的上下文信息。在基准测试中，GeneCLR<sub>DF</sub> 表现出了最优的综合性能，精确率高达 99%，召回率达到 92%。这种高精度使得研究人员能够在未经同源筛选的情况下，对整个细菌泛基因组进行系统性的防御基因预

测。

为了确保计算模型的预测结果切实可靠，研究团队在大肠杆菌和白色链霉菌中对数十个候选系统进行了严谨的实验验证。结果显示，其中有 12 个此前从未与免疫功能产生关联的遗传元件确实能够赋予细菌强大的抗病毒能力。这些新发现的系统涵盖了多种不同的结构域架构，包括脱氧核糖核酸酶和肽酶等经典防御蛋白，更令人惊喜的是，一些被验证有效的系统包含了在已知免疫机制中从未出现过的结构域。这一发现强有力地证明了深度学习模型能够捕捉到超越传统生物学认知的分子特征，成功挖掘出大量无法通过序列比对发现的“隐形”防御机制。

凭借极高的预测精度，研究人员将 **GeneCLR<sub>DF</sub>** 模型应用于全球超过 32000 个细菌基因组的泛基因组分析中，从而描绘出了一个前所未有的细菌抗病毒免疫图谱。分析结果表明，一个典型的细菌基因组中约有 1.5% 的基因致力于抗病毒防御。在整个数据集中，模型共预测出 239 万个抗病毒蛋白，其中超过 85% 的蛋白质家族此前与免疫学毫无关联。此外，这些防御基因频繁以单基因或操纵子簇的形式存在，共同构成了约 23000 个预测抗病毒操纵子家族。这意味着，我们对细菌免疫多样性的认知尚处于起步阶段，自然界中还有海量的防御机制等待发掘。

综上所述，这项研究不仅展示了深度学习与生物信息学融合的巨大潜力，也彻底刷新了人类对细菌免疫系统的传统认知。它所建立的系统性图谱揭示了细菌免疫景观比先前想象的更加广阔和复杂。更重要的是，研究团队将所有预测结果公开在一个交互式的在线可视化资源中，为全球科学家提供了宝贵的探索起点。未来，随着对这些新发现系统的深入解析，我们有望从中提取出更多像 CRISPR 一样具有革命性意义的分子工具，从而在基因治疗、生物工程以及应对耐药性感染等医学前沿领域引发新的技术突破。

资料来源：<https://doi.org/10.1126/science.adv8275>



## 2.11 Cell 研究揭示原代 T 细胞中 HIV 感染的全基因组宿主因子图谱

2026 年 4 月 20 日，格莱斯顿研究所/加州大学旧金山分校 Alexander Marson/Ujjwal Rathore 团队在 *Cell* 发表题为“Systematic discovery of pro- and anti-HIV host factors in primary human CD4<sup>+</sup> T cells”的研究论文。该研究利用全基因

组 CRISPR 激活 (CRISPRa) 和 CRISPR 敲除 (CRISPRn) 筛选技术, 在原代人 CD4<sup>+</sup> T 细胞中系统鉴定了调控 HIV 感染的宿主因子图谱, 揭示了包括 PPID (Cyp40) 在内的多种强效抗病毒因子及其作用机制, 为理解 HIV-宿主互作提供了前所未有的系统生物学视角。

研究团队优化了原代 CD4<sup>+</sup> T 细胞的培养条件、刺激方式及病毒感染流程, 显著提高了原代细胞的感染效率, 使得全基因组规模的筛选成为可能。研究人员分别对超过 19100 个基因进行了 CRISPRn 筛选, 并对超过 18800 个基因进行了 CRISPRa 筛选, 使用了总计超过 19 万个 sgRNA。实验采用了带有 GFP 报告基因的复制型 HIV 病毒 (NLENG11), 通过流式细胞术分选 GFP 阳性 (感染) 和阴性 (未感染) 的细胞群体, 从而识别出正向调控 (促病毒) 和负向调控 (抗病毒) 的宿主因子。为了验证筛选结果的可靠性并解析机制, 团队进一步设计了二级子库筛选, 并开展了阵列式验证实验。

首先, 全基因组筛选鉴定出了数百个候选宿主因子。CRISPRa 筛选发现了 173 个抗病毒因子和 240 个促病毒因子, 而 CRISPRn 筛选发现了 48 个抗病毒因子和 61 个促病毒因子。值得注意的是, CRISPRa 筛选出的抗病毒因子数量远多于 CRISPRn, 这得益于其能够揭示那些在内源性低表达但过表达后能产生强烈表型的基因。二级筛选和阵列实验验

证了这些发现，并揭示了因子作用的多样性：部分因子通过调节 T 细胞活化状态（如 TBX21 促进活化），部分因子通过调控 HIV 共受体 CXCR4 的表面表达（如 ITGAL 增加表达），还有部分因子直接影响病毒生命周期。机制研究发现，PI16 是一种强效的抗病毒因子，其在静息 T 细胞中少量表达，过表达后能通过其  $G\alpha$  信号蛋白及 Arp2/3 复合物相互作用，抑制肌动蛋白重塑，从而阻断病毒膜融合。另一关键因子 PPID (Cyp40) 则是目前发现的抗病毒活性最强的因子之一。结构域分析显示，PPID 与促病毒因子 CypA (Cyclophilin A) 在结构上高度相似，但其功能截然相反。PPID 通过其亲环素结构域直接结合 HIV 衣壳蛋白，且其结合界面涉及 CypA 结合环上的特定残基（如 V86 和 H87）。不同于 CypA 促进病毒核导入，PPID 依赖其独特的 C 端 TPR 结构域（尤其是 TPR2-3 基序），阻碍病毒核心进入细胞核，从而发挥抑制作用。进化分析进一步表明，非人类灵长类的 PPID 同源蛋白在进化过程中经历了正选择，其抗病毒活性显著强于人类 PPID；通过结构引导的点突变（如 H60Y 和 E248K），可以显著提升人类 PPID 的抗病毒效力。此外，将 PPID 的 TPR 结构域融合到 CypA 上，能将促病毒的 CypA 转变为强效的抗病毒因子，证明了该结构域的功能可转移性。

综上所述，这项研究通过结合正交的 CRISPR 筛选技术，

在人原代 CD4<sup>+</sup> T 细胞中构建了全面的 HIV-宿主相互作用图谱。该研究不仅验证了已知的调控因子，更发现了大量全新的宿主靶点，特别是揭示了 PI16 通过干扰膜融合、PPID 通过阻断核导入这两种新颖的抗病毒机制。该研究强调了在原代生理相关细胞中进行功能基因组学筛选的重要性，避免了细胞系模型带来的偏差。这些发现为开发新型抗 HIV 疗法提供了多个潜在的切入点，例如通过小分子调节 PPID 的活性或设计基于 PPID-TPR 结构域的融合蛋白来阻断病毒感染。此外，该研究建立的优化平台也为未来在其他原代免疫细胞中进行病原体互作研究提供了范式。

资料来源：<https://doi.org/10.1016/j.cell.2026.03.046>



## 2.12 Cell 研究阐明非核苷类聚合酶抑制剂 ERDRP-0519 交叉抑制尼帕病毒的结构基础

2026 年 4 月 29 日，中国科学院广州生物医药与健康研究院熊晓犁团队联合山东大学展鹏团队、中国科学院武汉病毒研究所裴荣娟团队与广州国家实验室何俊/陈新文团队在

*Cell* 发表题为“Differential inhibition of *Morbillivirus* and *Henipavirus* polymerases by ERDRP-0519 and structure-guided inhibitor optimization”的研究论文。该研究基于冷冻电镜结构解析和结构导向的药物化学优化策略，揭示了麻疹病毒聚合酶抑制剂 ERDRP-0519 交叉抑制尼帕病毒聚合酶的分子机制，并成功设计出结合亲和力与抗病毒效力显著增强的优化衍生物。

在分子机制层面，研究团队利用冷冻电镜技术，以约 2.7 埃的分辨率解析了 ERDRP-0519 分别与麻疹病毒、小反刍兽疫病毒（PPRV，代表麻疹病毒属）及尼帕病毒（代表亨尼帕病毒属）聚合酶 L-P 复合物的三维结构，同时解析了三种病毒聚合酶的 apo（未结合状态）结构作为对照。在生化与功能验证层面，通过微量热泳动（MST）技术测定了化合物与聚合酶的结合亲和力（KD 值）；利用体外 RNA 合成实验，区分了化合物对病毒 RNA 从头合成和引物延伸的抑制效力；并在 BSR-T7/5 细胞中开展了迷你复制子系统检测，评估化合物的细胞内抗病毒活性。在抗病毒药效评估层面，研究人员在 BSL-4 高等级生物安全实验室中，使用尼帕病毒孟加拉株和马来西亚株进行了真实的病毒感染抑制实验，通过 RT-qPCR 定量上清液中病毒基因组 RNA 拷贝数来计算半数有效浓度。在药物优化层面，基于获得的结构信息，研究人员

对 ERDRP-0519 进行了理性设计，化学合成了两种衍生物 GL22 和 G671，并重复上述实验以验证其优化效果。

研究结果揭示了 ERDRP-0519 差异抑制的精细分子机制，并成功实现了抑制剂的优化。结构生物学数据表明，ERDRP-0519 结合在聚合酶 RdRp 结构域掌部的一个保守口袋中。对于麻疹病毒属（MeV 和 PPRV），ERDRP-0519 能形成广泛的相互作用网络，无需大幅度构象变化即可紧密结合。相比之下，尼帕病毒聚合酶结合该药物时，必须诱导其掌部基序（Motif）A 和 C 发生显著的构象重排（特别是 GDNE 环的翻转），这种构象调整带来了较高的能量消耗，导致结合亲和力和力大幅下降。抑制机制分析显示，ERDRP-0519 的结合产生了巨大的空间位阻，直接阻碍了模板 RNA、新生 RNA 链以及进入的核苷酸进入聚合酶的活性中心，从而同时抑制从头合成和延伸过程。基于上述机制，研究人员设计的衍生物 GL22 和 G671 通过在母体分子上引入额外的 R6 基团，成功与 RdRp 手指域（Motif F）建立了新的相互作用，扩展了结合口袋的深度。其中，G671 不仅保持了高结合亲和力，更在细胞水平和真实病毒实验中显著提升了抗尼帕病毒活性，解决了 GL22 因极性过大导致的细胞膜渗透性差的问题。

综上所述，这项研究首次从原子层面系统阐释了非核苷类抑制剂 ERDRP-0519 靶向副黏病毒聚合酶的“保守而独特”

的结合模式及其差异抑制机制。研究证实，病毒聚合酶口袋的微细结构差异是决定抑制剂跨属种效力的关键因素。更重要的是，该研究提供了一个成功的结构导向药物优化范例：通过精准延长药物分子骨架，增加与靶标蛋白的额外接触面，有效克服了原有抑制剂对尼帕病毒亲和力不足的缺陷。这一成果不仅为尼帕病毒这一高危病原体提供了极具潜力的临床前候选药物，也为针对其他高致病性 RNA 病毒的广谱抗病毒药物设计提供了全新的靶点和策略，具有重要的公共卫生意义和转化应用价值。

资料来源：<https://doi.org/10.1016/j.cell.2026.04.011>



### 2.13 STTT 研究揭示 COVID-19 性别差异驱动老药新用，非那雄胺可有效治疗雄性仓鼠重症新冠肺炎

2026 年 4 月 22 日，厦门大学夏宁邵/程通/袁伦志团队在 *Signal Transduction and Targeted Therapy* 发表题为“Sexual dimorphism of COVID-19 inspires drug repositioning and host-targeting immunotherapy for viral pneumonia”的研究论文。该

研究利用叙利亚仓鼠模型，系统揭示了雄性激素睾酮(TET)在 COVID-19 病程中呈剂量依赖性和多面性作用，并证实 FDA 已批准的睾酮抑制剂非那雄胺可有效预防不同 SARS-CoV-2 毒株导致的死亡和重症肺炎，为基于宿主靶向的抗病毒治疗提供了新策略。

为了全面解析睾酮在 COVID-19 中的多面性作用并评估潜在的治疗策略，本研究采用了一系列严谨的动物实验设计与多组学分析手段。研究人员首先通过鼻腔接种原型及 Beta、Delta、XBB.1.9.2.1 等多种新冠变异株，建立了雌雄仓鼠的感染模型，动态监测了存活率、体重变化、血清睾酮浓度以及肺部的病毒 RNA 水平。为了确立因果关系，团队对雄性仓鼠实施了去势手术，并设置了不同剂量的外源性睾酮（高、中、低剂量）腹腔注射干预，以观察其对两性仓鼠疾病转归的影响。在机制探索方面，研究结合了整体动物实验与体外细胞模型（原代人肺泡上皮细胞），系统分析了睾酮对病毒受体表达、炎症因子风暴、先天免疫应答以及肺组织病理损伤的具体影响。最后，为了转化应用，研究团队引入了美国 FDA 批准的睾酮抑制剂——非那雄胺，通过口服给药的方式，全面评估了其对不同毒株引起的重症新冠肺炎仓鼠模型的保护效力及相关的分子机制。

研究结果表明，血清睾酮浓度与 COVID-19 的疾病结局

密切相关，且呈现出复杂的剂量依赖性双向调节效应。在感染新冠病毒的雄性仓鼠中，血清睾酮水平显著升高，且与体重下降程度呈负相关，与肺部病毒载量呈正相关；而去势手术则能有效降低雄激素水平，显著减轻体重流失、肺部病毒复制及严重的肺损伤。外源性睾酮处理进一步证实，无论雌雄，高剂量睾酮均会导致更高的死亡率、更严重的体重丢失、更剧烈的肺部炎症浸润、更紊乱的细胞因子表达（如 IL-6、IFN- $\gamma$ 、TNF- $\alpha$  上调，IFN- $\alpha$ 、ISG15、MX1 下调）以及更高的呼吸道病毒载量；相反，低剂量睾酮对雌性仓鼠具有一定的保护作用。

在分子机制层面，肺部转录组和体外实验揭示，睾酮能够通过上调 SARS-CoV-2 进入细胞的关键受体（ACE2）和辅受体（TMPRSS2）的表达，从而增强病毒的感染性。同时，单细胞测序分析发现，睾酮会驱动肺髓样树突状细胞和间质巨噬细胞过度扩张，并激活 IL-17、HIF-1 $\alpha$  和凋亡等致病信号通路，进而加剧免疫病理损伤。基于上述机制，研究团队使用非那雄胺对重症雄性仓鼠进行了治疗。结果显示，非那雄胺不仅能有效阻断睾酮向活性更强的形式转化，还能显著降低病鼠的死亡率，减轻体重下降和肺部出血、水肿及炎性细胞浸润等病理改变，下调促炎因子并提升抗病毒基因表达。值得注意的是，非那雄胺对包括 Beta、Delta 和 XBB.1.9.2.1

在内的多种高致病性变异株均展现出广谱的治疗潜力。

综上所述，这项研究不仅清晰地证实了睾酮是驱动 COVID-19 男性偏向性重症发展的核心因素，还深刻揭示了其通过增强病毒入侵能力和扰乱宿主免疫稳态来加重病情的双重分子机制。该研究最重要的突破在于成功将基础研究发现转化为切实可行的临床治疗策略，即通过老药新用的方式，利用抗雄激素药物非那雄胺有效阻断了病毒感染与宿主免疫异常的恶性循环，在动物模型中实现了对多种新冠变异株的广谱保护。这一成果为理解性别因素在感染性疾病中的复杂作用提供了崭新的视角，更为未来开发针对重症病毒性肺炎的宿主靶向免疫治疗药物奠定了坚实的理论与实验基础。通过靶向调节宿主内分泌与免疫网络的互作，此种策略有望克服病毒快速突变带来的免疫逃逸挑战，为患者提供更长效、广谱的救治方案。

资料来源：<https://www.nature.com/articles/s41392-026-02636-1>



## 2.14 国家传染病医学中心团队开展老年新冠轻中度感染者早期干预新探索研究

2026年3月6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团队在 *BMC Infectious Diseases* 发表题为“A bidimensional early intervention strategy of standard of care in combination with corticosteroids in elderly patients with mild to moderate COVID-19 (BEAT-COV study): a multicentre, open-label, randomized controlled trial”的研究论文。该研究聚焦不小于65岁轻中度新型冠状病毒感染老年患者早期糖皮质激素干预,通过多中心、开放标签、随机对照研究设计,系统评估了在标准治疗基础上早期联合口服激素对降低重症发生率的作用及安全性,为优化老年新冠感染患者的早期治疗策略提供了重要探索性临床证据。

作为一项多中心、开放标签、随机对照临床试验, BEAT-COV 研究在中国15家医疗机构(包括14家大型中心医院和1家社区医疗中心)展开。研究纳入年龄不小于65岁、筛查前7天内 SARS-CoV-2 检测阳性且处于发病初期( $\leq 7$ 天)的轻中度 COVID-19 患者。符合条件的参与者按1:1的比例被随机分配至干预组(标准治疗联合口服皮质类固醇,如地塞米松 3mg、泼尼松龙 20mg 或甲泼尼龙 16mg, 每日一次,持

续 5 天) 或对照组 (仅接受标准治疗)。为了确保分组的科学性与均衡性, 研究采用了分层区组随机化方法, 根据患者是否接受抗病毒治疗进行分层, 并通过密封不透光的信封系统隐藏分配方案。研究设定的主要终点为 28 天内进展为重症或危重症 (包括静息状态下血氧饱和度 $\leq 93\%$ 、因病情恶化急诊就诊或住院、需要机械通气或发生休克等) 的综合发生率。

研究结果显示, 受新冠流行态势变化及重症发生率骤降的影响, 该试验被迫提前终止, 导致最终样本量远未达到预设要求。在最终入组的 344 名患者中, 193 名被随机分配至皮质类固醇组 (95 人) 或标准治疗组 (98 人), 另 151 人进入非随机观察队列。在意向治疗人群中, 皮质类固醇组有 1 名患者 (1.09%) 在 28 天内进展为重症或危重症, 而标准治疗组则有 4 名患者 (4.17%) 出现病情恶化。尽管绝对风险降低了 3.08%, 相对风险更是降至 0.26, 但由于事件总数过少, 两组间的差异未能达到统计学显著性。值得注意的是, 由于样本量严重不足, 相对风险的 95% 置信区间异常宽泛, 这在统计学上反映了结果存在极大的不确定性。此外, 两组在次要终点 (如症状缓解时间、核酸转阴时间、急诊就诊率及全因死亡率) 上同样未展现出显著差异。在安全性评估中, 所有不良药物反应均与抗病毒药物相关, 未观察到由皮质类固

醇引起的严重不良反应，初步证实了该短期干预方案的临床安全性。

综上所述，这项探索性的 BEAT-COV 研究表明，在老年非重症 COVID-19 群体中，标准治疗联合早期皮质类固醇干预虽然表现出良好的安全性，但受限于严重的统计效能不足，未能提供其可显著降低疾病重症转化率的确定性证据。这一中性结果并非意味着皮质类固醇在早期干预中毫无价值，相反，它深刻反映了在动态变化的流行病大背景下开展临床研究的艰巨挑战。由于自然感染获得的免疫屏障与疫苗接种率的提升，老年人群对新冠病毒的易感性及致病严重程度已发生根本性改变，这使得针对原始毒株威胁的干预假设难以在现行环境中得到充分验证。因此，尽管本研究未能得出具有统计学效力的肯定结论，它所揭示的低事件发生率趋势以及完备的安全性数据，仍为未来的大流行防范策略提供了宝贵的参考基线。

资料来源：<https://link.springer.com/article/10.1186/s12879-026-12637-8>



## 2.15 德国学者评估三基因宿主反应检测在结核病家庭接触者中的筛查与预后准确性

2026年4月20日，德国慕尼黑大学附属医院 Anna-Lisa Behnke 团队在 *The Lancet Infectious Diseases* 发表题为“Diagnostic and prognostic accuracy of the *Mycobacterium tuberculosis* host response 3-gene cartridge among tuberculosis household contacts in Mozambique, Tanzania, and Zimbabwe: a prospective, longitudinal, diagnostic and prognostic accuracy cohort study”的研究论文。该研究基于在莫桑比克、坦桑尼亚和津巴布韦三个非洲国家开展的前瞻性纵向队列，系统评估了 Cepheid Xpert MTB-HR 三基因宿主反应检测在结核病家庭接触者中的诊断和预后准确性，发现该检测在优化截断值下展现出中等诊断效能和短期预测价值，其阳性预测值高于现有感染检测方法，为社区结核病筛查和精准预防策略提供了新的工具选项。

WHO 已更新了目标产品特征 (TPPs)，明确了诊断、筛查和预后检测的性能标准——筛查检测需达到 90% 的灵敏度和 80% 的特异性，而预后检测则需达到 75% 以上的灵敏度和特异性。在血液转录组学领域，由 GBP5、DUSP3 和 TBP 组成的三基因标志物已被转化为全自动化的卡盒式检测

(MTB-HR)，可在 GeneXpert 平台上实现近患者端使用。然而，迄今大多数 MTB-HR 评估局限于有症状人群的诊断场景，缺乏其在以无症状为主的人群中作为筛查工具的效能数据。本研究旨在评估 MTB-HR 在结核病家庭接触者中的筛查和预后效能。

研究团队共招募了 2079 名 10 岁及以上、与涂阳肺结核患者共同生活的家庭接触者，排除了近 4 周内使用过抗分枝杆菌药物的人群。研究人员对这些受试者进行了长达 24 个月的纵向随访，每 6 个月采集一次指尖血进行 MTB-HR 检测，并同步进行症状筛查、数字化胸片 (CAD 辅助) 及痰液微生物学检查 (Xpert Ultra 及培养)。为确保终点判定的客观性，所有结核病诊断均由独立的终点评审委员会盲法裁定，分为确诊、可能确诊、可疑及非结核四类。统计分析采用受试者工作特征曲线下面积 (AUROC) 评估诊断与预后效能，并计算不同截断值下的敏感度、特异度及预测值。

研究结果揭示了 MTB-HR 在特定场景下的优势与局限。在诊断准确性方面，针对 41 名在入组或随访 30 天内确诊的结核病患者，MTB-HR 的总体 AUROC 达到 0.86，表现出较高的判别能力。在优化的截断值下，其敏感度为 81.0%，特异度为 80.9%。值得注意的是，该检测对有症状的接触者表现更佳 (敏感度 88.2%)，但在无症状人群中敏感度骤降至

50.0%，且未能达到 WHO 2025 年筛查靶产品概况（TPP）中要求的 90% 敏感度或 80% 特异度单检标准。在预后预测方面，MTB-HR 对未来 6 个月内发病的预测 AUROC 为 0.80，对应敏感度 65.5%、特异度 88.3%，阳性预测值为 7.5%；而对 6~12 个月或更长时间的预测能力则显著下降（AUROC 0.64）。这意味着该检测能有效识别短期内即将发病的高危个体，但无法准确预测远期风险。

进一步的分析探讨了该检测在社区筛查路径中的应用价值。尽管单独使用 MTB-HR 作为初筛工具会遗漏约 20% 的病例，但它能显著减少后续确诊性检测的需求。在假设患病率为 1% 的 1000 名接触者中，先使用 MTB-HR 可将需要进一步做痰检的人数从 1000 人减少到约 197 人，极大地节约了医疗资源。此外，研究团队通过生长混合模型发现了宿主免疫反应的动态变化规律：大多数未发病者的 MTB-HR 评分随时间逐渐升高，而发病者在确诊前评分呈下降趋势；一部分基线评分极低的无症状接触者，其评分呈现上升趋势且伴随胸片上病灶的吸收，提示可能存在自发的感染清除或免疫控制。

综上，这项跨越三个非洲国家的大规模前瞻性队列研究首次在未经筛选的家庭接触者中系统评估了 MTB-HR 的筛查与预后效能，并且是为数不多将其作为社区筛查工具应用

的研究。尽管 MTB-HR 原型检测未能满足 WHO TPP 对独立筛查或预测检测的严格基准要求，但其在优化截断值下实现了相对均衡的灵敏度和特异度。指尖血采样的操作简便性和 GeneXpert 平台的广泛可及性使其具备在社区环境中用作一线筛查工具的实际优势。决策曲线分析进一步佐证了其在诊断和短期预后应用中的临床效用。未来研究需在独立外部队列中进行验证，评估该检测在不同流行病学背景下的效能泛化性，并开展成本效益分析以明确其在国家结核病防治规划中的定位和价值。

资料来源：[https://doi.org/10.1016/S1473-3099\(26\)00114-3](https://doi.org/10.1016/S1473-3099(26)00114-3)



## 2.16 比利时学者发现基因组测序联合 AI 可安全缩短利福平耐药结核疗程并改善治疗结局

2026 年 4 月 20 日，比利时安特卫普大学 Annelies Van Rie 团队在 *The Lancet Respiratory Medicine* 发表题为“Whole genome sequencing precision medicine strategy to shorten treatment for rifampicin-resistant tuberculosis (SMARTT): a

pragmatic, randomised, single-blind phase 4 trial”的研究论文。该研究通过一项实用型、随机、单盲 IV 期临床试验，评估了基于全基因组测序（WGS）和人工智能（AI）模型指导的个体化精准医疗策略在南非高负担地区耐利福平结核病（RR-TB）治疗中的临床有效性、细菌学有效性和安全性。

研究团队在南非自由邦省的 13 家医院和 35 家诊所开展了一项务实性随机对照试验。研究纳入 204 名 18 岁及以上、经 Xpert MTB/RIF Ultra 确诊的肺部 RR-TB 患者，按 1:1 随机分配至标准治疗组（接受 WHO 推荐方案）或 WGS 指导治疗组。WGS 组利用 AI 模型分析结核菌株的全基因组数据，自动生成包含 4 种有效药物的个体化方案，模型综合考虑了药物特征与方案特征，无预设用药层级。研究的主要终点为细菌学疗效（通过非线性混合效应模型评估结核菌负荷半衰期变化），次要终点包括临床治疗结局（不利结局定义为死亡、失访或细菌学失败）、安全性及操作可行性。

研究结果显示，WGS 指导的治疗策略在细菌学疗效上不劣于标准治疗，且在临床结局上具有显著优势。在改良意向治疗（mITT）人群中（162 人），两组的结核菌负荷半衰期相近（WGS 组 0.30 周 vs 标准组 0.31 周）。然而，WGS 组的不利治疗结局发生率显著更低（24% vs 42%），主要归因于失访率的大幅降低（35% vs 47%）。WGS 组的中位治疗周

期缩短了 11.2 周（31.0 周 vs 42.3 周），且严重不良事件发生率与标准组相似（27% vs 33%）。在操作层面，WGS 成功率 100%，AI 推荐方案的准确率达 99.6%，临床医生接受度为 92%，证明了该策略在真实世界中的高可行性和可接受性。

综上，该研究指出，WGS 与 AI 结合的精准医疗策略不仅能安全有效地缩短 RR-TB 治疗周期，还能显著降低患者失访风险，这对于依从性差、医疗资源匮乏的高负担地区尤为重要。尽管研究存在局限性，如未能评估复发率、因操作原因未能实现无培养 WGS 等，但其开创性地将基因组学与机器学习应用于传染病临床管理。研究者强调，这种个体化方案特别适用于对标准方案不耐受或存在广泛耐药的患者，能够弥补现有指南的不足。未来，随着无培养 WGS 技术的成熟，该策略有望进一步优化治疗流程，实现“诊断即治疗”的快速响应模式，为全球终结结核病流行的目标提供关键技术支撑。

资料来源：[https://doi.org/10.1016/S2213-2600\(26\)00095-0](https://doi.org/10.1016/S2213-2600(26)00095-0)



## 2.17 英国学者揭示英国肝移植后乙肝免疫球蛋白使用存在显著实践差异，无 HBIG 维持方案兼具可行性与成本效益

2026 年 4 月 27 日，伦敦玛丽女王大学 Almuthana Mohamed 团队在 *Gut* 发表题为“The UK experience with hepatitis B immunoglobulin use following liver transplantation: wide variation in practice despite evidence supporting cost-effective HBIG-free prophylaxis”的研究论文。该研究基于英国全国肝移植登记数据开展回顾性队列分析，系统审查了 2010 年至 2023 年间英国全部 7 家肝移植中心针对 HBV 相关肝移植术后预防 HBV 复发的管理实践，揭示了各中心在乙肝免疫球蛋白（HBIG）剂量和疗程方面存在的巨大差异，并表明 HBIG 维持治疗对 HBV 复发及生存结局无显著影响，为广泛推行免除 HBIG 维持治疗的策略提供了重要的真实世界证据。

研究团队采用回顾性队列研究设计，通过英国国家移植登记处（NHSBT）系统筛选了 2010 年至 2023 年间因乙肝接受肝移植的 299 名患者，在排除数据不全的个案后，最终将 273 名患者的完整病历纳入深度分析。研究人员不仅详细记录了患者移植前的病毒学特征、合并感染情况，还精确追踪了术后 HBIG 的具体给药剂量、疗程长短以及所使用的免疫抑制剂方案。

研究团队首先对英国肝移植术后的临床实践图景进行了描绘，结果揭示了惊人的异质性。在纳入分析的 273 名患者中，绝大多数（81.7%）属于乙肝病毒高复发风险人群，且高达 99.3% 的患者在术前就已经接受了 NA 治疗。然而，在术后预防方案的执行上，各移植中心可谓“各行其是”：尽管 85% 的患者在术后第一周接受了静脉 HBIG 治疗，但在随后的维持治疗阶段，HBIG 的使用时长中位数竟长达 119 天，且不同医院的给药频率与剂量相差悬殊。从经济学角度看，这种缺乏统一标准的做法导致了严重的医疗资源浪费，研究数据显示，在此期间英国国家医疗服务体系（NHS）仅为这 273 名患者就耗费了高达 590 万英镑用于采购 HBIG，平均每位患者的初始一周治疗成本超过 1.4 万英镑，而中位维持治疗成本更是飙升至 12.4 万英镑。

在评估临床结局时，研究人员得出了几个至关重要的发现。总体而言，患者的长期生存率极为乐观，术后 1 年、5 年和 7 年的存活率分别达到了 98.2%、88.3% 和 80.6%。在乙肝病毒控制方面，仅有 5.1% 的患者在术后 12 个月内出现了病毒复发。深入的统计学分析表明，术后采用三联免疫抑制方案（他克莫司/泼尼松龙/霉酚酸酯），会显著增加病毒复发的风险；而术前是否为高复发风险人群、病毒 DNA 是否可测，以及选用何种 NA 药物，均与复发率无显著关联。此外，无

论患者在术后接受了何种剂量、何种时长的 HBIG 治疗，其最终的病毒复发率和长期死亡率均未表现出统计学上的显著差异。唯一与 7 年死亡率产生关联的，是术后第一周内静脉 HBIG 的给药次数较少，但这并未影响无 HBIG 维持治疗的整体生存预期。

综上，本研究基于英国全国性真实世界数据，系统揭示了肝移植后 HBIG 使用实践的高度异质性，并表明 HBIG 的剂量和维持时间并不影响 HBV 复发率或患者生存结局。在以 TDF/ETV 为代表的高耐药屏障 NA 广泛应用的年代，对大多数患者而言，免除 HBIG 维持治疗的策略是可行且安全的，兼具显著的成本效益优势。该研究为 2025 年 EASL 指南中“考虑在经严格筛选的低风险患者中停用 HBIG”的推荐提供了坚实的真实世界证据支撑，并进一步提示这一策略可能推及更广泛的患者群体，包括部分 HDV 共感染者和 HCC 患者。

资料来源：

<https://gut.bmj.com/content/early/2026/04/27/gutjnl-2025-337965>



## 2.18 美国学者解析 HBeAg 阳性和 HBeAg 阴性慢性乙肝患者肝内整合 HBV DNA 模式的差异

2026 年 4 月 24 日，美国贝斯以色列女执事医疗中心 Daryl T-Y Lau 团队在 *Gut* 发表题为“Differential intrahepatic integrated HBV DNA patterns between HBeAg-positive and HBeAg-negative chronic hepatitis B”的研究论文。该研究基于北美乙肝研究网络（HBRN）队列，通过肝组织活检样本的 cccDNA 定量和 HBV 靶向二代测序技术，系统比较了 24 例 HBeAg 阳性与 32 例 HBeAg 阴性初治慢乙肝患者的肝内整合 HBV DNA (iDNA) 特征，首次揭示了两种疾病状态下 iDNA 整合断点分布的显著差异，提示 HBeAg 阴性患者中特定整合模式具有选择性优势。

研究团队从北美乙型肝炎研究网络的成人队列中筛选了 56 名未接受过抗病毒治疗且拥有配对肝活检组织及血液样本的慢乙肝患者，其中包括 24 名 HBeAg 阳性和 32 名 HBeAg 阴性受试者。研究人员采用了多项前沿技术进行精准检测：在 cccDNA 定量方面，先利用质粒安全 ATP 依赖性核酸酶（PSAD）选择性消化松弛环状 DNA (rcDNA) 和 iDNA，随后通过实时定量 PCR (qPCR) 进行绝对定量；在 iDNA 检测方面，则运用了 HBV 杂交靶向二代测序技术 (HBV-NGS)

来精准识别 HBV 与宿主基因组的连接序列 (HBV-JS)，并通过生物信息学分析其整合位点与断裂点分布。

研究结果揭示了一系列具有高度统计学显著性的关键差异。首先，在病毒活跃复制的 HBeAg 阳性组中，肝内 cccDNA 载量、血清 HBV DNA、HBV RNA、HBcrAg 及定量 HBsAg 水平均显著高于 HBeAg 阴性组；相应的，87%的 HBeAg 阳性肝组织显示出强烈的 HBcAg 染色，而 HBeAg 阴性组仅有 13%。其次，在 iDNA 的分布特征上，两组呈现出截然不同的整合模式：95.8%的 HBeAg 阳性患者肝内 iDNA 占总 HBV DNA 的比例低于 50%，且其整合断裂点在全基因组上呈随机散布；相反，78.1%的 HBeAg 阴性患者 iDNA 占比超过 50%，并且令人瞩目的是，其 52.4%的 iDNA 整合断裂点高度聚集在 HBV 基因组的直接重复区 2 (DR2) 至直接重复区 1 (DR1)。进一步机制探索发现，HBeAg 阳性肝脏中由微同源介导的末端连接 (MMEJ) 修复机制产生的 dsI DNA HBV 整合事件更为频繁。在关联性分析中，研究还证实血清 HBV RNA 和 HBcrAg 可作为反映肝内 cccDNA 活性的可靠替代标志物，尤其在 HBeAg 阳性患者中表现突出。

综上，本研究通过高分辨率的肝内整合 HBV DNA 分析，首次系统阐明了 HBeAg 阳性与 HBeAg 阴性慢乙肝患者 iDNA 整合断点分布的本质性差异——HBeAg 阳性呈随机分

布，HBeAg 阴性则富集于 DR2-DR1 热点区域。这一发现不仅解释了为何 HBeAg 阴性患者 HBsAg 主要来源于 iDNA 而难以实现功能治愈，更揭示了 iDNA 在慢性感染进程中面临的自然选择压力和克隆演化轨迹。该研究为理解慢乙肝自然史中 HBV 整合的演进规律提供了全新视角，并为针对 cccDNA 和 iDNA 清除的新型抗病毒药物研发提供了理论依据，特别提示药物开发需关注转录活跃的 DR2-DR1 整合子。研究人员强调，要想彻底攻克慢性乙肝，实现真正意义上的功能性治愈，未来的研究必须致力于开发能够同时靶向并清除 cccDNA 和 iDNA 的新型抗病毒疗法。

资料来源：<https://doi.org/10.1136/gutjnl-2025-337127>



## 2.19 荷兰学者揭示慢性乙型肝炎停用核苷（酸）类似物后 10 年结局

2026 年 3 月 30 日，荷兰伊拉斯姆斯大学医学中心 Harry Janssen 团队在 *Journal of Hepatology* 发表题为“Long-term outcomes after nucleos(t)ide analogue cessation in chronic hepatitis B – follow-up from the RETRACT-B cohort”的研究论

文。该研究基于一项全球多中心、多种族队列的延长随访数据，纳入 2029 例慢性乙型肝炎（CHB）患者，系统评估了停用核苷（酸）类似物（NA）后 10 年的 HBsAg 清除率、再治疗率及不良事件发生风险。研究发现，停药时 HBsAg 水平低于 100 IU/mL 的患者 10 年 HBsAg 累积清除率达 52%，而 HBsAg  $\geq 1000$  IU/mL 者清除率仅为 6.3%，且再治疗率高达 71%，为有限疗程 NA 治疗的临床决策提供了关键性长期证据。

研究团队纳入 2029 例符合标准的 CHB 患者，均满足病毒抑制（HBV DNA 不可测）、HBeAg 阴性且 HBsAg 阳性，排除 HIV/HCV/HDV 共感染、HCC 史及停药前 1 年内干扰素治疗者。数据来自欧洲、亚洲、北美及非洲的 58 个中心，通过标准化病例报告表收集，由荷兰伊拉斯姆斯医学中心统一进行数据清洗与分析。主要终点是停药后 10 年无治疗状态下的 HBsAg 清除率（HBsAg  $\leq 0.05$  IU/mL），次要终点包括再治疗率、HBsAg 清除的可持续性、肝衰竭、失代偿、HCC 及死亡发生率。

研究结果显示，患者停药时平均年龄 52 岁，81% 为亚洲人，11% 有肝硬化史，HBsAg 平均水平为 2.7  $\log_{10}$  IU/mL（16%  $< 100$  IU/mL，46% 为 100~1000 IU/mL，38%  $\geq 1000$  IU/mL）。中位随访时间为 65 个月，其中无治疗随访中位数

为 28 个月。10 年累计无治疗 HBsAg 清除率为 17%，且呈显著分层差异：HBsAg<100 IU/mL 组达 52%，100~1000 IU/mL 组为 13%，≥1000 IU/mL 组仅 6%。再治疗率在 10 年时达 59%，同样随 HBsAg 水平升高而增加（<100 IU/mL 组 28% vs. ≥1000 IU/mL 组 71%）。HBsAg 清除后，仅 5.3%（9/171）出现血清学逆转，其中 67%重新获得清除。停药后 5 年再治疗风险趋于稳定，但仍有 4.1%的患者在停药 5 年后发生肝衰竭。

亚组分析揭示了关键预测因素。多因素 Fine-Gray 模型显示，低 HBsAg 水平、非亚洲人种及年轻与更高的无治疗 HBsAg 清除率独立相关；基因型分析表明，基因型 D 和其他基因型的清除率显著高于基因型 B。肝衰竭风险则与高龄、男性、高 HBsAg、TDF/TAF 治疗及长疗程正相关。HCC 的 10 年累计发生率为 3.9%，肝硬化患者风险显著更高（12% vs. 2.4%），多因素 Cox 回归确认高龄、男性、肝硬化史及低血小板为主要风险因素；PAGE-B 评分可有效分层 HCC 风险（低危 0.3% vs. 高危 13%）。

综上所述，该研究为 CHB 患者 NA 停药提供了迄今最详实的长期证据：HBsAg<100 IU/mL 患者停药后 10 年 HBsAg 清除率可达 52%，是停药获益的核心人群；而 HBsAg≥1000 IU/mL 或合并肝硬化者风险远大于获益，应维

持治疗。研究结果支持将 HBsAg 水平作为停药决策的首要依据，并结合 PAGE-B 评分进行 HCC 风险分层，为个体化治疗策略的制定奠定了坚实基础。

资料来源：<https://doi.org/10.1016/j.jhep.2026.03.030>



## 2.20 德国学者发现 CD16<sup>+</sup> $\gamma\delta$ T 细胞介导抗体依赖性细胞毒性并与慢性乙型肝炎病毒控制相关

2026 年 4 月 15 日，德国汉诺威医学院 Markus Cornberg 团队在 *Gut* 发表题为“CD16<sup>+</sup>  $\gamma\delta$  T cells mediate antibody-dependent cellular cytotoxicity and associate with viral control in chronic hepatitis B virus infection”的研究论文。该研究首次系统阐明了 CD16<sup>+</sup>  $\gamma\delta$  T 细胞在 HBV 感染中的抗病毒效应功能，发现这一细胞亚群与肝内病毒复制标志物乙肝核心相关抗原（HBcrAg）水平呈显著负相关，并能在乙肝表面抗原（HBsAg）特异性抗体刺激下介导强效 ADCC 反应，为靶向天然免疫细胞的乙肝功能性治愈策略提供了新的思路。

为了精准描绘  $\gamma\delta$  T 细胞在乙肝感染不同阶段的图谱并评估其与病毒控制的关联，研究团队设计了一项涵盖多队列的综合性观察与实验研究。研究人员共采集了 83 名慢性乙

肝患者、16 名急性乙肝患者、31 名健康对照组以及 3 名脐带血捐赠者的外周血样本，并获取了部分肝脏活检组织。通过运用多参数流式细胞术、单细胞 RNA 测序以及体外抗体依赖性细胞介导的细胞毒性（ADCC）功能测定等前沿技术手段，研究团队对  $\gamma\delta$  T 细胞的表型特征、转录组图谱及其效应功能进行了系统剖析。尤其值得关注的是，研究引入了乙型肝炎核心相关抗原（HBcrAg）作为肝内病毒复制活性的关键替代标志物，通过复杂的生物信息学相关性分析，成功构建了连接微观细胞表型与宏观病毒学指标的桥梁，从而得以在极高分辨率下探寻那些真正参与抗病毒免疫的  $\gamma\delta$  T 细胞特定亚群。

研究结果表明，一群高表达 CD16 分子的特定  $\gamma\delta$  T 细胞亚群在抗乙肝病毒的免疫防御中扮演着至关重要的角色。在外周血中，研究人员发现 CD16<sup>+</sup>  $\gamma\delta$  T 细胞的频率与患者的 HBcrAg 水平呈显著的负相关，即这类细胞越多，体内的病毒复制越受抑制，而这一关联在新生儿脐带血中完全缺失，揭示了其免疫功能的成熟度依赖性。单细胞测序结果进一步揭示了深刻的功能两极分化：CD16<sup>+</sup>  $\gamma\delta$  T 细胞展现出强烈的细胞毒性转录特征，高表达颗粒酶 B (GZMB)、穿孔素 (PRF1) 等杀伤性分子；而 CD16<sup>-</sup> 细胞则偏向表达炎症相关基因。在机制层面，当受到乙肝病毒表面抗原 (HBsAg) 特异性抗体

刺激时，CD16<sup>+</sup>  $\gamma\delta$  T 细胞能够迅速启动强有力的 ADCC 反应。其中，V $\delta$ 2<sup>+</sup>亚群是介导这种杀伤效应的绝对主力，并高表达激活受体 CD226，而 V $\delta$ 1<sup>+</sup> 亚群则倾向于表达抑制性受体 TIGIT，体现了精细的免疫调节。在急性乙肝感染期，这群 CD16<sup>+</sup>细胞不仅在外周血中显著扩增，而且功能高度活化，助力机体实现自发性病毒清除；但在慢性感染阶段，它们却表现为数量减少且功能部分耗竭，无法有效遏制病毒。

综上所述，这项研究首次确证了 CD16<sup>+</sup>  $\gamma\delta$  T 细胞是慢性乙肝感染中一类此前未被充分认识的关键抗病毒效应细胞，为理解乙肝病毒的免疫发病机制提供了颠覆性的视角。该研究明确了  $\gamma\delta$  T 细胞所介导的 ADCC 通路是乙肝病毒控制的关键机制，这直接为未来开发旨在实现乙肝“功能性治愈”的新型免疫疗法指明了全新靶点。通过将治疗策略侧重于体内扩增并重新激活这群 CD16<sup>+</sup>  $\gamma\delta$  T 细胞，或者靶向调节其表面的激活与抑制受体，将有望打破慢性乙肝状态下的免疫耗竭僵局。

资料来源：<https://doi.org/10.1136/gutjnl-2025-337640>



## 2.21 中国学者证实新型肝靶向药物甲磺酸帕拉德福韦治疗慢性乙肝疗效不劣于替诺福韦

2026年4月6日,吉林大学第一医院牛俊奇团队联合重庆大学吴桂成团队、郑州大学张国强团队以及郑州市第六人民医院李广明团队在 *Hepatology* 发表题为“A randomized, double-blind, phase 3, non-inferiority trial of pradefovir mesylate versus tenofovir disoproxil fumarate in Chinese patients with chronic hepatitis B”的研究论文。该研究通过一项随机、双盲、非劣效性 III 期临床试验,证实新型肝脏靶向药物甲磺酸帕拉德福韦 (pradefovir mesylate) 治疗慢性乙型肝炎 (CHB) 患者 48 周时的病毒抑制效果不劣于富马酸替诺福韦二吡呋酯 (TDF),并在 96 周时显示出更优的乙型肝炎表面抗原 (HBsAg) 下降水平、更好的骨骼与肾脏安全性,以及更低的心脏生物标志物升高风险。

研究团队在全国 58 个中心开展了这项随机、双盲、阳性药物对照的非劣效性试验。研究人员共筛选了 1170 例患者,最终 908 例符合条件的慢性乙肝患者按 2:1 的比例随机分配至帕拉德福韦组 (45mg/天) 或 TDF 组 (300mg/天),并根据 HBeAg 状态、既往治疗史进行分层。主要疗效终点是治疗 48 周时 HBV DNA 载量低于 29 IU/mL 的患者比例,预设的

非劣效界值为-12%。次要终点包括 96 周时的病毒学抑制率、HBsAg 下降幅度、ALT 复常率以及各项安全性指标，如肌酐清除率（CCR）、骨密度变化和肌酸激酶同工酶（CK-MB）水平。

研究结果充分证实了帕拉德福韦的卓越表现。在疗效方面，治疗 48 周时，帕拉德福韦组在 HBeAg 阳性和阴性患者中的病毒学抑制率分别为 59.5%和 92.6%，与 TDF 组（分别为 61.3%和 90.0%）相比，组间差异的 95%置信区间均落在预设的非劣效界值之内（分别为-9.7%至 6.1%和-5.1%至 10.3%），确证了其非劣效性。值得注意的是，随着治疗时间的延长，帕拉德福韦的优势逐渐显现。至 96 周时，HBeAg 阳性患者中帕拉德福韦组的 HBsAg 下降 $\geq 1 \log_{10}$  IU/mL 的比例显著高于 TDF 组（39.3% vs 29.9%），提示其可能具有更强的血清学转化潜力。此外，两组的 ALT 复常率在各时间点均保持在较高水平，且无统计学差异。

在安全性方面，帕拉德福韦展现出了更为优异的耐受性。至 96 周，帕拉德福韦组药物相关不良事件的发生率显著低于 TDF 组（58.6% vs 71.9%）。骨骼安全性数据显示，TDF 组在髌部和脊柱的骨密度下降幅度均显著大于帕拉德福韦组（髌部：-2.27% vs -1.10%；脊柱：-1.92% vs -0.85%）。肾脏安全性方面，虽然两组肌酐清除率均有所下降，但在 40 岁

以上的老年亚组中，帕拉德福韦对肾功能的负面影响明显小于 TDF。尤为突出的是，帕拉德福韦组 CK-MB 升高的发生率极低（4.8%），远低于 TDF 组的 50.0%，且多为无症状的一级升高，无需停药即可自行恢复。此外，帕拉德福韦组的血脂异常发生率也显著低于 TDF 组（1.8% vs 0.7%），降低了长期用药的心血管风险。

综上所述，这项迄今为止样本量最大的中国慢性乙肝 III 期临床试验确证，甲磺酸帕拉德福韦每日 45mg 在治疗慢性乙型肝炎方面，其抗病毒疗效不劣于标准剂量的 TDF，且在降低 HBsAg 水平方面显示出潜在的长期优势。更重要的是，凭借其独特的肝脏靶向机制，帕拉德福韦显著减少了传统核苷酸类药物常见的骨肾毒性及 CK-MB 升高风险，为患者提供了更安全、耐受性更好的长期治疗选择。

资料来源：<https://doi.org/10.1097/hep.0000000000001754>



## 2.22 中国学者发现医院内整合管理模式有效提升乙肝筛查、转诊与治疗率并具成本效益

2026 年 4 月 7 日，中山大学附属第三医院彭亮团队联合

澳门大学李京华团队及中山大学刘子锋团队在 *Hepatology International* 发表题为“Feasibility and cost-effectiveness of a hospital-based hepatitis B management model in China: the ‘Hot Wave Project’ experience”的研究论文。该研究基于一项名为“热浪项目”的医院内多层次综合干预，通过中断时间序列分析和决策分析马尔可夫模型，系统评估了该管理模式对慢性乙型肝炎全程管理指标的改善效果及其成本效益，表明该策略可将非肝病科转诊率提升近一倍，抗病毒治疗率达到 80.25%，增量成本效果比（ICER）为每质量调整生命年 5688 美元，为加速中国病毒性肝炎消除提供了可推广的医院内管理框架。

研究团队于 2022 年在中山大学附属第三医院开创名为“热浪计划”的多层次院内干预体系。该模式打破了以往各科室各自为战的壁垒，构建了四大核心支柱：其一，强化治理与跨部门协调，由医务科统筹监督，确保政策落地；其二，队伍建设，通过肝病专家定期开展培训，提升全员乙肝诊疗意识；其三，打造无缝衔接的服务路径，设立专门的“乙肝健康门诊”，并在检验科系统中增设强制定提示——一旦检出乙肝表面抗原（HBsAg）阳性，报告单将自动建议前往专科就诊；其四，依托大数据中心建立集中的患者登记系统，实现关键指标的实时监控与高效数字化管理。

为了科学评估这一创新模式的真实世界成效，研究团队提取了医院大数据与人工智能中心的脱敏数据，将 2021 年（干预前）与 2024 年（干预后）的院内乙肝管理指标进行了深度对比。为强化因果推断并排除长期潜在趋势的干扰，研究引入了中断时间序列（ITS）分析模型，精准锁定干预措施的即时效应与持续影响。更为亮眼的是，研究者构建了一个决策分析的马尔可夫模型（Markov model），模拟了 100 万假想院内访客终身的健康转归与成本消耗，并从医疗服务提供者的角度进行了严格的成本-效益分析（ICER 低于广东人均 GDP 即视为具有成本效益），全面剖析了该模式的经济学价值与流行病学长远影响。

研究数据表明，“热浪计划”取得了令人瞩目的成功。在短短三年内，该院的 HBsAg 筛查率从 11.75% 升至 15.25%，由此带来的最直接成果是：非肝病科室的转诊率在干预后实现了近翻倍的增长（从 9.26% 飙升至 17.87%）。随着患者源源不断地被导流至专科，全院的抗病毒治疗率从基线的 71.00% 稳步提升至 80.25%，不仅满足了 WHO 设定的 80% 治疗覆盖率目标，甚至实现了超越。马尔可夫模型进一步证实，与该院 2021 年的基线水平相比，“热浪计划”2024 年的干预水平每获得一个质量调整生命年（QALY），仅需花费 5688 美元，远低于 15652 美元的支付意愿阈值，具有极高的性价比。长

远来看，这种院内早期干预和链接护理的策略，预计每百万人中可避免 844 例乙肝相关死亡，主要通过降低肝硬化和肝细胞癌的发病率来实现。

综上所述，这项前瞻性研究不仅证明了“热浪计划”在提高筛查率、转诊率和治疗率方面的立竿见影，更从卫生经济学角度夯实了其作为可持续、可扩展方案的基石地位。该模式巧妙地化综合医院为发现和管理乙肝的前沿阵地，证明了通过系统性的院内流程再造与多学科动员，能够有效打通乙肝防控的“最后一公里”。

资料来源：<https://doi.org/10.1007/s12072-026-11083-7>



## 2.23 中国学者评估个体抗体滴度测量人群流感免疫水平的预测效用

2026 年 4 月 17 日，香港大学李嘉诚医学院公共卫生学院 Tim K Tsang 团队在 *The Lancet Infectious Diseases* 发表题为 “Measuring population immunity against influenza using individual antibody titres: a multicountry, retrospective observational study” 的研究论文。该研究基于来自中国内地、

中国香港、越南和美国的六个血清学队列共 41835 份血清样本，开发并验证了四种从个体抗体滴度构建的人群免疫估计指标，并评估了这些指标预测流感亚型优势和流行规模变化方向的能力，为流感防控提供了新的人群免疫监测框架。

本项多国、回顾性观察研究整合了六个血清学研究数据集，覆盖 2009 年至 2024 年间中国内地、中国香港、越南和美国的 27 个流感流行季。数据集包括：两个在香港开展的社区流感灭活疫苗随机对照试验（2008 - 2014 年随访）、一项香港人群纵向血清学调查（2009 - 2012 年）、一项香港纵向血清学队列（2019 - 2023 年）、一项越南系列横断面血清学调查（2009 - 2012 年）、一项美国佐治亚州纵向血清学队列（2016 - 2022 年）以及一项中国广州纵向血清学队列（2009 - 2015 年，仅含 H3N2 血清学数据）。除越南队列使用蛋白芯片检测外，其余队列均采用血凝抑制实验测定甲型流感 H1N1 和 H3N2 亚型抗体滴度。研究采用统一的阈值法定义各地区的流感流行期，即流感活动超过该地区历史非流行季监测值第 90 百分位的周次。共计分析 41835 份血清样本，每个流行季分析 147 至 4617 份血清。

研究团队从个体抗体滴度出发构建了四种互补的人群免疫估计指标：几何平均滴度（GMT）、非易感个体比例（即滴度 $\geq 10$ 者占比）、群体免疫比例（基于滴度分布加权计算

的理论保护率)以及基于下一代矩阵框架的有效再生数相对降幅。这些指标分别从传统血清流行病学、暴露史、保护概率及传播动力学四个维度量化人群免疫水平。在预测验证方面,研究采用了严格的二元分类框架,通过计算相对变化率(相较于上一季的变化百分比)来评估这些估计器对“哪一亚型将主导”及“下一季疫情是更大还是更小”的预测准确率,并使用受试者工作特征曲线下面积(AUROC)进行量化评估。

研究结果显示,在亚型主导预测方面,基于前一季的相对变化,这四个估计指标正确预测了57%至86%的H1N1主导季和100%的H3N2主导季,AUROC值介于79%至93%之间。值得注意的是,虽然H3N2的绝对抗体滴度通常高于H1N1,但正是这种“相对免疫力下降”的趋势精准预示了该亚型将占据主导。在流行规模预测上,估计指标同样表现出色,正确预测了67%至83%的更大规模疫情和90%至100%的更小规模疫情,AUROC高达83%至92%。其中,“群体免疫比例”这一指标在两项预测中均表现最优(AUROC分别达93%和92%)。此外,在香港的纵向队列分析中,所有四个估计器均与随后的H1N1累积发病率呈显著负相关,表明免疫力越低,短期发病风险越高;但这种相关性在H3N2中较弱且不显著,推测与其抗原漂移更快有关。合成模拟实验进一步证实,当有效再生数( $Re$ )较高( $\geq 1.2$ )时,估计指标与发

病率的负相关最为稳健。

综上，本研究开发并验证了四种从个体抗体滴度数据构建的、可在多种环境中预测流感亚型优势和流行规模变化方向的人群免疫估计指标，为季节性流感防控提供了标准化的血清学监测方法学框架。该框架基于血凝抑制抗体作为保护相关物的成熟证据，通过量化人群内亚型特异性免疫的季节间相对变化，有效规避了基线免疫水平、人口学特征差异和检测变异性的混杂影响，在多个人口结构和流感流行模式不同的地区中均展现出稳健的预测效能。这些人群免疫指标可指导公共卫生备灾、医疗资源调配、疫苗接种优先策略和监测重点设定，特别是 H3N2 通常导致更高死亡率且影响不同年龄群体，亚型特异性的资源规划尤为重要。该研究方法学框架理论上可拓展至具有可测量血清学保护相关物的其他呼吸道病毒（如 SARS-CoV-2），为设计常态化人群免疫监测系统以指导疫苗接种和防控策略提供了关键依据。

资料来源：[https://doi.org/10.1016/S1473-3099\(26\)00061-7](https://doi.org/10.1016/S1473-3099(26)00061-7)



## 2.24 澳大利亚学者开展高剂量重组与标准剂量流感疫苗在不同接种频率年轻成人中的免疫原性对比分析

2026年4月2日，墨尔本大学 Annette Fox 团队在 *The Lancet Infectious Diseases* 发表题为“Immunogenicity of high-dose recombinant influenza vaccine versus standard-dose egg-grown and cell-grown vaccines among frequently and infrequently vaccinated young adults in Singapore: a randomised, controlled, double-blind, single-centre, phase 4 clinical trial”的研究论文。该研究通过对 366 名健康年轻成人进行严格分层随机对照试验，首次以前瞻性方式评估了不同流感疫苗平台在重复接种史条件下的免疫原性差异，表明高剂量重组四价流感疫苗 (QIV-R) 不仅能诱导显著优于标准剂量鸡胚培养疫苗 (QIV-E) 和细胞培养疫苗 (QIV-C) 的 A(H3N2) 抗体应答，还能在长期频繁接种人群中维持与该亚型相关的免疫应答水平，有效克服了传统疫苗在重复接种者中观察到的免疫应答减弱现象。

研究团队在新加坡国家传染病中心开展了一项单中心、随机、双盲、安慰剂对照的 4 期临床试验。研究共招募了 366 名 21 至 49 岁、无免疫抑制疾病的健康成年人，其中大部分为医护人员。参与者根据过去 5 年的接种史被分层为“频繁

接种组”（接种 $\geq 3$ 次）和“不定期接种组”（接种0~1次），并按1:1:1的比例随机分配接种QIV-R、QIV-C或QIV-E。研究的主要终点是接种后14天针对A(H3N2)的血凝抑制（HI）抗体几何平均滴度（GMT），次要终点包括对其他毒株的免疫反应及安全性。

研究结果揭示了重组疫苗显著的免疫优势。在针对A(H3N2)的反应中，接种QIV-R的参与者产生的抗体滴度远高于其他两组：针对细胞培养的A(H3N2)病毒，QIV-R组的GMT为100，是QIV-C组和QIV-E组的2.9倍。更关键的是，QIV-R成功克服了重复接种的免疫衰减。在QIV-E和QIV-C组中，频繁接种者的抗体反应显著低于不定期接种者；而在QIV-R组中，频繁接种者与不定期接种者的抗体水平相当，两者比值接近1。此外，QIV-R在其他毒株（如A(H1N1)、B型流感）中也表现出更强的免疫原性，且三组的安全性相似，严重不良事件极少。

综上，本研究首次通过前瞻性、分层随机对照设计，严谨地表明高剂量重组流感疫苗QIV-R在年轻成人中不仅能诱导远超传统鸡胚和细胞培养疫苗的A(H3N2)特异性抗体水平，更关键的是能够克服长期反复接种导致的该亚型免疫应答衰减现象。这一发现为解决流感疫苗重复接种领域长期存在的核心争议提供了高级别循证依据，提示采用高剂量或重

组蛋白平台可能是维持高危人群针对遗传多变且最常发生鸡胚适应性突变的 A(H3N2)亚型保护性免疫的有效策略。然而，鉴于本研究纳入人群为 21~49 岁相对年轻的健康成人，其在免疫衰老和高合并症负担的老年群体中的适用性仍有待验证。后续研究亟需探讨 QIV-R 在多季节连续接种后的免疫应答可持续性，深入剖析其恢复频繁接种者 A(H3N2)特异性应答的分子机制，包括 HA 反应性 B 细胞谱系和抗体组库景观的动态变化，并进一步在更大规模的确证性研究中直接评估其相对于其他平台疫苗的临床保护效力差异。

资料来源：[https://doi.org/10.1016/s1473-3099\(26\)00062-9](https://doi.org/10.1016/s1473-3099(26)00062-9)



## 2.25 澳大利亚学者揭示 1994 年流感疫苗对未来 30 年病毒株的交叉保护广度

2026 年 4 月 1 日，墨尔本大学 Katherine Kedzierska 团队在 *Science Translational Medicine* 发表题为“Historic 1994 influenza vaccine cohorts define breadth of antibody and B cell responses toward future influenza A and B viruses”的研究论文。该研究指出，1994 年接种的季节性灭活流感疫苗能够诱导针对未来三十年间进化方向各异的甲型流感病毒 H1 亚型和乙

型流感病毒的抗体反应，但对 H3N2 亚型未来毒株的反应却非常微弱。

研究团队利用 1994 年针对年轻和年长人群的流感疫苗接种历史队列，系统评估了接种前的抗体反应基线以及 1994 年三价灭活流感疫苗（包含 H1N1 A/Texas/36/1991、H3N2 A/Beijing/32/1992 和 IBV Yamagata B/Panama/45/1990）针对未来三十年不同进化型流感病毒株所引发的抗体反应广度，涵盖 H1N1、H3N2 和 IBV。研究人员不仅采用血凝抑制试验（HAI）和微中和试验（MN）等传统血清学方法来检测针对血凝素（HA）的特异性抗体滴度，还结合系统血清学分析以及荧光标记的重组 HA 探针技术，深入评估了抗体反应的质量特征和 B 细胞记忆反应。其中，系统血清学通过对抗体亚型、亚类和效应功能的多维解析，揭示了免疫反应的精细特征，而重组 HA 探针则被用于追踪交叉反应性记忆 B 细胞的结合特异性。

结果显示，接种 1994 年疫苗后，年轻和年长人群对当年所有疫苗成分的抗体滴度均得到显著提升。在交叉反应方面，两组人群中均检测到了针对未来 H1N1 病毒株的抗体，包括非中和性的 HA 茎部反应。研究人员还观察到对早期 B/Yamagata/16/1988 以及未来 Yamagata 系列病毒株的显著增强反应，但针对快速进化的未来 H3N2 病毒株的抗体反应则

较为微弱。系统血清学分析进一步揭示，年轻和年长人群针对未来病毒株的抗体特征存在差异，但两组的疫苗接种后反应质量均处于较高水平，提示疫苗在功能层面诱导了有效的体液免疫。在 B 细胞层面，疫苗接种所诱导的交叉反应性 HA 特异性记忆 B 细胞能够与疫苗株及未来的 H1 和 IBV 病毒株结合，但对 H3 病毒的结合反应却非常微弱。值得关注的是，交叉反应性 H1/H5 茎部特异性 B 细胞反应介导了对未来 H1 病毒的交叉保护，而交叉反应性 H3/H7 茎部特异性 B 细胞则未被检测到，这从 B 细胞库层面解释了针对 H3 亚型交叉保护不足的潜在机制。

综上，这项研究为三十年来流感病毒持续进化背景下疫苗诱导体液免疫的广度提供了关键证据，明确了历史疫苗能够产生针对未来 H1 和 IBV 病毒株（包括新出现的流行性病毒株）的交叉免疫，同时也揭示了针对 H3N2 亚型保护效果的明显不足。这些来自历史疫苗队列的深入分析为优化未来流感疫苗设计策略提供了重要启示，尤其强调了亟需改进针对 H3N2 亚型的疫苗组分和免疫方案，以应对该亚型快速进化带来的持续挑战。

资料来源：<https://doi.org/10.1126/scitranslmed.aca8621>



## 2.26 加拿大大学者发现 FIB-4 指数在 HIV 感染者中漏诊大量显著肝纤维化病例

2026 年 5 月 1 日，加拿大麦吉尔大学健康中心 Giada Sebastiani 团队在 *Hepatology* 发表题为“FIB-4 fails to identify significant liver fibrosis in people with HIV: A large multinational screening study”的研究论文。该研究基于一项跨国多中心前瞻性队列，对 4917 例 HIV 感染者进行系统性的瞬时弹性成像（TE）筛查，评估了指南推荐的 FIB-4 指数在 HIV 感染者中检出显著肝纤维化的诊断性能。

研究方法采用大规模观察性设计。研究纳入了来自加拿大、意大利、德国、埃及、英国 7 个中心的 4917 名 HIV 感染者，所有患者均接受了 TE 检查作为金标准参照。排除标准包括活动性乙/丙肝感染、过量饮酒及其他已知肝病。该研究定义了显著肝纤维化（ $LSM \geq 8$  kPa）和晚期肝纤维化（ $LSM > 11$  kPa），并将  $FIB-4 < 1.3$  视为低风险阈值。统计分析不仅评估了 FIB-4 的诊断效能（AUROC 曲线下面积），还通过多变量回归模型分析了导致 FIB-4 假阴性的临床因素，并利用限制性立方样条探讨了非线性关系。此外，研究团队还构建了包含代谢指标和 HIV 特异性指标的新型预测模型（FIB-HIV 评分），并与传统 FIB-4 进行了头对头比较。

研究结果显示，HIV 感染者中肝纤维化负担沉重且 FIB-4 表现欠佳。在 4917 名参与者中，显著肝纤维化患病率达 12.6%，晚期肝纤维化为 6.1%，MASLD 患病率为 20.6%。FIB-4 检测显著肝纤维化的总体 AUROC 仅为 0.69，意味着其区分能力有限。更值得注意的是，高达 36% 的纤维化患者被 FIB-4 错误地归类为低风险（ $FIB-4 < 1.3$ ）。这种漏诊现象在合并 MASLD 的患者中尤为严重，其 AUROC 值低至 0.60，显著低于非 MASLD 患者（0.76）。纵向随访数据进一步表明，即便在 12 至 24 个月内重复检测 FIB-4，仍有约 15% 和 12% 的患者持续处于低风险分类但实际存在显著纤维化，提示单纯依赖 FIB-4 复查无法解决漏诊问题。

研究团队深入剖析了假阴性患者的临床特征及风险因素。与真阳性患者相比，被 FIB-4 漏诊的患者往往更年轻、血小板计数更高，且呈现出更典型的代谢异常表型——更高的体重指数（BMI）、腰围和肝脂肪变检出率。多变量分析证实，肝脂肪变和较高的 BMI 是 FIB-4 假阴性风险的独立预测因子，而既往丙肝感染和去羟肌苷等线粒体毒性药物（D-drugs）暴露则与较低的漏诊风险相关。这表明，代谢因素驱动的纤维化可能在早期不伴随传统肝损伤标志物（如 AST 升高）的显著变化，导致基于转氨酶计算的 FIB-4 失效。此外，研究人员识别出一种特殊的瘦型纤维化表型（占有纤维化

病例的 13%)，这类患者无肥胖或代谢综合征，主要与传统风险因素（如既往肝炎、吸烟）相关，极易被常规筛查遗漏。

基于上述发现，研究团队构建了优化的 FIB-HIV 评分系统。通过在传统 FIB-4 公式基础上整合性别、BMI、糖尿病、血脂异常、高血压、CD4 细胞计数、HIV 病毒载量及 D-drugs 暴露等变量，新评分的诊断效能显著提升，AUROC 达到 0.78，明显优于单独的 FIB-4 (0.69)。决策曲线分析证实，FIB-HIV 评分在临床适用的风险阈值范围内提供了更大的净获益。这表明，在常规临床实践中，采用这一综合评分能够更准确地识别出真正需要转诊进行 TE 检查的高危患者，从而优化医疗资源配置。

该研究证明，在 HIV 感染者中，特别是那些合并代谢危险因素的人群，单纯依赖 FIB-4 会导致大量肝纤维化病例被漏诊，进而延误干预时机。虽然 FIB-4 仍具有一定的排除诊断价值，但其作为“看门人”的角色需要重新评估。研究者建议，对于合并 MASLD、肥胖或代谢异常的 HIV 感染者，应考虑绕过 FIB-4 直接进行 TE 筛查，或采用包含多因素的 FIB-HIV 评分进行风险评估。这项研究不仅为临床医生提供了更精准的工具，也呼吁在未来的抗纤维化药物临床试验中纳入 HIV 感染者这一高风险人群，以改善其长期预后。

资料来源: <https://doi.org/10.1097/HEP.0000000000001773>



## 2.27 复旦大学团队综述耳念珠菌的全球流行病学、生物学特性与耐药机制

2026年4月22日, 复旦大学生命科学学院黄广华团队在 *Clinical Microbiology Reviews* 发表题为“Global emergence and rapid spread of *Candidozyma auris* (syn. *Candida auris*): epidemiology, biology, and antifungal resistance”的综述文章。该研究通过系统整合全球 82 个国家的 84941 例定植或感染病例数据, 结合病原体基因组学与分子耐药机制分析, 全面阐述了这一多重耐药真菌“超级病原体”的全球传播态势、关键生物学特征及耐药演化规律, 并揭示了 COVID-19 大流行后耳念珠菌病例的急剧加速蔓延。

为了精准描绘耳念珠菌的全球流行病学图谱并提炼其核心生物学特征, 本研究采用了系统性的文献回顾与大规模全球监测数据整合分析相结合的方法。研究者全面收集了来自多个权威渠道的数据, 包括美国国家生物技术信息中心

(NCBI) PubMed 和 Web of Science 数据库收录的同行评审文献、NCBI 序列读取档案 (SRA) 和 GenBank 数据库中隐含的未发表病例证据, 以及 WHO、美国疾控中心等国际公共卫生机构和各国国家卫生部门发布的官方监测报告。在提取了涵盖病例数、鉴定日期、患者人口统计学特征 (年龄、性别)、标本类型、遗传分支、抗真菌药敏谱及粗死亡率等关键数据后, 研究团队排除了重复报告的病例, 并以手稿提交日期作为模糊时间戳的代理变量。最终, 研究者利用 R 软件 (v4.3.1) 对这海量的多源异构数据进行了严谨的统计学处理和可视化分析, 从而确保了研究结论的客观性、准确性与前沿性。

这项研究的结果揭示了耳念珠菌令人担忧的全球蔓延态势与复杂的生物学背景。从流行病学角度看, 截至 2025 年 12 月, 耳念珠菌已在六大洲的 82 个国家累计引发 84941 例定植或感染病例。时空分布分析显示, 尽管 2007 年至 2013 年间已有零星的回顾性病例被发现, 但该真菌的真正暴发分为两个阶段: 首先是 2013 至 2016 年间的早期跨洲际播散, 随后是 2020 至 2022 年与新冠疫情高度重合的、规模更为庞大的第二轮激增。从地域分布来看, 北美 (尤其是拥有强大监测体系的美国, 占全球总病例数的 76.9%)、亚洲 (如阿联酋、沙特、印度和中国) 和欧洲 (如西班牙、意大利) 是

目前的重灾区。

流行病学分析发现，耳念珠菌感染具有显著的易感人群和地理分布特征。患者年龄分布呈现明显的“双峰”特征：1岁以下的新生儿占14.0%，而50岁以上人群占比高达55.3%，说明新生儿和高龄患者为易感人群。此外，耳念珠菌感染有明显的性别差异，约三分之二的患者为男性，三分之一的患者为女性。目前全球共发现六个耳念珠菌遗传分支，其中流行范围较广有南亚起源的I分支，感染患者占比高达53.1%；南非起源的III分支，患者占比为27.7%；南美起源的IV分支，患者占比14.8%；其他分支（II，V和VI）感染患者相对较少。耳念珠菌不同分支引起的感染具有明显的地理差异。

在生物学与耐药性方面，基于美国CDC暂定的耐药折点，超过70%的耳念珠菌临床分离株对氟康唑耐药，约30%的菌株对两性霉素B耐药，约4%的菌株对目前临床常用的三大类抗真菌药物均展示出耐药性。基于全球13838个耳念珠菌基因组的分析发现，*ERG11*基因的“热点”突变和拷贝数变异是氟康唑耐药的主要驱动因素，而*FKS1*基因的突变则与棘白菌素耐药密切相关，且热点突变率与临床耐药率基本持平，说明热点突变是耳念珠菌耐药的重要原因。此外，不同遗传分支的耐药模式存在显著差异，超过98%的分支I和III菌株对氟康唑耐药，而大多数分支II和V菌株对氟康唑

敏感。

综上所述，该综述全面呈现了耳念珠菌自 2009 年首次描述以来快速演变为全球性真菌超级病原体的流行病学轨迹与生物学基础。研究系统整合了六大洲 82 个国家近 8.5 万例病例的监测数据，明确了 COVID-19 大流行后病例的显著加速攀升，揭示了六个遗传分支的独立起源、分支特异性耐药突变谱以及多药耐药率的持续上升趋势。该工作为理解这一新兴病原体的全球传播动力学提供了迄今最全面的流行病学更新，并为抗真菌药物耐药性的分子监测提供了关键靶点和系统框架。尽管其在全球的分布看似广泛且病例数庞大，由于缺乏完善的诊断基础设施和主动监测机制，许多低收入和中等收入国家可能存在着严重的漏诊和漏报现象，真正的全球疾病负担极可能被大大低估。未来的斗争迫切需要全球范围内的通力合作，加大对基层诊断技术的投入与普及，建立更加透明、高效、标准化的全球监测网络。同时，深入理解其致病和耐药的分子机制将为研发下一代抗真菌药物和干预措施奠定基石。

资料来源：<https://doi.org/10.1128/cm.00394-25>



## 2.28 美国学者综述单细胞转录组学解析细菌表型异质性的技术进展与生物学发现

2026年5月1日,美国麻省总医院 Deborah T. Hung/Chris Smillie 团队在 *Nature Microbiology* 发表题为“Unravelling bacterial complexity at high resolution with single-cell transcriptomics”的综述文章。该研究系统梳理了细菌单细胞 RNA 测序领域的技术突破与生物学发现,指出该技术正将细菌生理学、抗生素耐药性、感染生物学及微生物群落互作等研究推向高分辨率时代。

为了突破细菌单细胞转录组学的技术壁垒,研究者们借鉴并改良了真核细胞的实验框架,开发了一系列涵盖细胞分离、mRNA 捕获与信号放大的多元化技术体系。在细胞隔离与 mRNA 捕获层面,目前主流策略包括基于荧光激活细胞分选(FACS)的 MATQ-seq、基于分裂池条形码的 PETRI-seq、microSPLiT 和 BaSSSh-seq,以及基于微流控液滴高通量封装的 BacDrop、M3-seq 和 smRandom-seq;此外,还有针对特定物种的基于探针杂交的 ProBac-seq。与此同时,基于荧光原位杂交(FISH)的空间转录组技术(如 par-seqFISH 和 Bacterial-MERFISH)也实现了细菌基因表达在空间架构上的高分辨率定位。鉴于细菌 mRNA 极度稀缺且易被占细胞总

RNA 绝大多数的 rRNA 淹没, 研究者采取了多重策略以最大化 mRNA 信号: 一是利用大肠杆菌多聚腺苷酸聚合酶(PAP)对 mRNA 进行选择性的加尾, 随后用 oligo(dT)富集; 二是通过 RNase H 消化、CRISPR-Cas9 靶向降解或 subtractive hybridization 等生物信息学或实验手段在文库构建的前后不同阶段特异性去除 rRNA。在计算分析层面, 由于细菌单细胞数据具有极高的稀疏性(通常每个细胞仅检测到基因组的 2~6%), 研究引入了针对稀疏数据调优的深度学习降噪模型(如 scVI)以及单细胞协调框架, 通过保留仅含极少数转录本的细胞并聚类数千个转录相似的细胞, 成功从稀疏数据中提取了可靠的基因共表达程序和细胞状态分布。

这些前沿技术方法的迭代与应用, 极大地拓展了我们对细菌生命活动的认知深度, 揭示了诸多传统群体测序无法窥见的生物学新图景。首先, scRNA-seq 分析证实了原本被认为均质的静态细菌种群, 实际上在毒力因子表达、前噬菌体诱导、碳代谢及精氨酸代谢等多个维度上存在着显著的异质性。例如, 研究发现携带广宿主范围质粒的细胞会根据接合基因的表达情况分离成不同的亚群, 证明质粒的携带本身就能驱动种群内部的异质性。其次, 通过高分辨率的数据分析, 研究者观察到在快速生长的细菌中, 基因剂量(由染色体复制时机驱动)对全基因组水平的基因表达模式有着可衡量的

影响。此外，这些技术已被成功应用于解析复杂的多微生物群落环境，追踪细菌与哺乳动物细胞相互作用过程中的转录重塑，从而在最接近自然的生理背景下刻画了细菌的环境适应性及致病机理。这些成果不仅验证了现有技术的有效性，更为后续探索复杂微生物生态系统奠定了坚实的方法学基础。

综上所述，尽管细菌单细胞转录组学在规模化应用方面仍面临诸多挑战，但它已展现出颠覆传统微生物学研究范式的巨大潜力。当前，该领域正处于高速发展的阶段，但要在不同研究间进行有效的横向比较，仍需建立统一的计算标准和基准测试来评估数据生成的质量、可靠性与生物学意义。未来的工作重点应致力于推进实验方案与数据分析流程的标准化，以降低技术噪音带来的系统性偏差。

资料来源：<https://doi.org/10.1038/s41564-026-02333-3>



# 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