



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 6 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 5 月全国法定传染病疫情概况.....                     | 1         |
| 1.2 中疾控发布 2026 年 5 月《全国新型冠状病毒感染疫情情况》 .....                 | 2         |
| 1.3 国家疾控局印发《埃博拉病毒病防控方案（2026 年版）》 .....                     | 4         |
| 1.4 国家疾控局联合国家卫健委发布《国家免疫规划疫苗儿童免疫程序及说明（2026 年版）》 .....       | 6         |
| 1.5 中疾控发布《传染病报告规则（2026 年版）》 .....                          | 8         |
| 1.6 WHO 发布《丝状病毒病临床管理指南》 .....                              | 8         |
| 1.7 WHO 将首款本迪布焦型埃博拉病毒诊断检测产品纳入紧急使用列表 ....                   | 9         |
| 1.8 WHO 启动首个关于性传播感染流行情况的全球数据库 .....                        | 10        |
| 1.9 《2025 年全国临床呼吸道病原体三级监测年度报告》发布.....                      | 11        |
| 1.10 中国持续援助非洲埃博拉疫情防控.....                                  | 13        |
| 1.11 2026 年 ASM-复旦大学研讨会-精准微生物学将于 11 月在上海举办....             | 14        |
| <b>2 文献速递 .....</b>                                        | <b>16</b> |
| 2.1 Lancet 研究评估苄青霉素对比氟氯西林/氯唑西林治疗青霉素敏感金葡萄<br>菌血症的非劣效性.....  | 16        |
| 2.2 Lancet 研究综述 mRNA 疫苗的安全性与有效性证据 .....                    | 19        |
| 2.3 NEJM 研究对比分析头孢唑林与抗葡萄球菌青霉素治疗甲氧西林敏感金<br>黄色葡萄球菌菌血症的疗效..... | 22        |
| 2.4 NEJM 研究开展利福平耐药结核病 6 个月治疗策略的实效性试验 .....                 | 25        |
| 2.5 Nature 研究证实疫苗接种可在非人灵长类动物中诱导 HIV 广谱中和抗体<br>.....        | 28        |
| 2.6 Nature 研究揭示增强 B 细胞启动可诱导 HIV-1 V2 顶端广谱中和抗体 ..           | 31        |
| 2.7 Nature 研究发现链霉菌巨簇编码协同靶向生物素的抗生素.....                     | 33        |
| 2.8 Cell 研究建立 CRISPR 敲除小鼠文库，实现流感病毒体内功能基因组学<br>高通量筛选.....   | 36        |
| 2.9 Cell 研究构建 eORFeome 平台，系统揭示病毒免疫逃逸新机制.....               | 39        |
| 2.10 中国学者综述呼吸道黏膜免疫的机遇与挑战.....                              | 42        |
| 2.11 美国学者设计五合一重组蛋白纳米脂质体疫苗，抵御流感、新冠和 RSV<br>三大呼吸道病毒.....     | 44        |

|                                                               |    |
|---------------------------------------------------------------|----|
| 2.12 复旦大学团队揭示抗 preS1 抗体应答与慢性乙肝病毒控制及停药后持续抑制相关.....             | 47 |
| 2.13 意大利学者发现 HDAC 抑制可改善慢性乙肝病毒特异性 CD8 T 细胞功能.....              | 51 |
| 2.14 中国学者揭示肝脏硬度测量可预测伴有显著肝纤维化或肝硬化的慢性乙肝患者的肝脏相关事件.....           | 54 |
| 2.15 中国学者发现乙肝病毒通过丙酮酸依赖性方式产生活性氧诱导肝纤维化.....                     | 56 |
| 2.16 瑞典学者解析慢性丁肝的疾病进程与临床结局.....                                | 59 |
| 2.17 美国学者探究精准分层支持策略对印度注射吸毒者丙肝治疗结局的影响.....                     | 62 |
| 2.18 美国学者揭示 1990-2023 年全球结核病与耐多药结核病负担 .....                   | 65 |
| 2.19 瑞士学者评估社区结核病筛查中 CAD4TBv7 单独应用与联合 CRP 检测的成本效益.....         | 68 |
| 2.20 中国学者发表首个国产九价 HPV 疫苗 III 期临床试验结果.....                     | 70 |
| 2.21 肯尼亚学者解析 2026 年刚果民主共和国伊图里省本迪布焦病毒相关埃博拉疫情规模与跨境传播风险.....     | 73 |
| 2.22 复旦大学团队设计 STING 激动剂纳米颗粒可实现黏膜-全身协同免疫 .....                 | 76 |
| 2.23 美国学者设计 LNP-mRNA 疫苗防治诺如病毒感染 .....                         | 78 |
| 2.24 美国学者发现 mRNA 流感疫苗会扩展人体 B 细胞反应广度 .....                     | 81 |
| 2.25 中国学者构建 AI 驱动 ClonoDeep 抗体平台并从人免疫组库中识别新冠和艾滋病毒的广谱中和抗体..... | 84 |
| 2.26 中国学者开发 LucaVirus 大模型, 利用统一核苷酸-蛋白质语言模型预测病毒演化与功能.....      | 86 |
| 2.27 瑞士学者通过分析西尼罗病康复者鉴定出可预防西尼罗河病毒及相关正黄病毒感染的人源单克隆抗体.....        | 89 |
| 2.28 中国学者阐明勐腊病毒 GP 结构兼具埃博拉和马尔堡病毒特征的抗体识别表位遮蔽机制.....            | 92 |
| 2.29 华山感染团队研判亨尼帕病毒流行态势并重构应急响应体系.....                          | 95 |
| 2.30 美国学者揭示痘病毒免疫逃逸新机制.....                                    | 97 |
| 2.31 美国学者发现复发性疟疾中 mT <sub>reg</sub> 可重编程为保护性滤泡辅助 T 细胞样        |    |

|                                                       |     |
|-------------------------------------------------------|-----|
| 效应细胞.....                                             | 100 |
| 2.32 澳大利亚学者评估口腔护理预防住院患者非呼吸机相关医院获得性肺炎（NV-HAP）的有效性..... | 102 |

## 1 要闻速递

### 1.1 国家疾控局发布 2026 年 5 月全国法定传染病疫情概况

2026 年 6 月 10 日，国家疾病预防控制局发布 5 月全国法定传染病疫情概况。2026 年 5 月 1 日至 31 日，全国共报告法定传染病 1092528 例，死亡 1879 人（未包括香港特别行政区、澳门特别行政区和台湾省数据）。

甲类传染病共报告发病 2 例，均为霍乱病例，无死亡报告。

乙类传染病共报告发病 297309 例，死亡 1876 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 93.8%。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 795217 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 98.7%。

同期，重点监测的其他传染病共报告发病 65555 例，无死亡。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\\_2064705286520082432.html](https://www.ndcpa.gov.cn/jbkzzx/yqxxxw/common/content/content_2064705286520082432.html)



## 1.2 中疾控发布 2026 年 5 月《全国新型冠状病毒感染疫情情况》

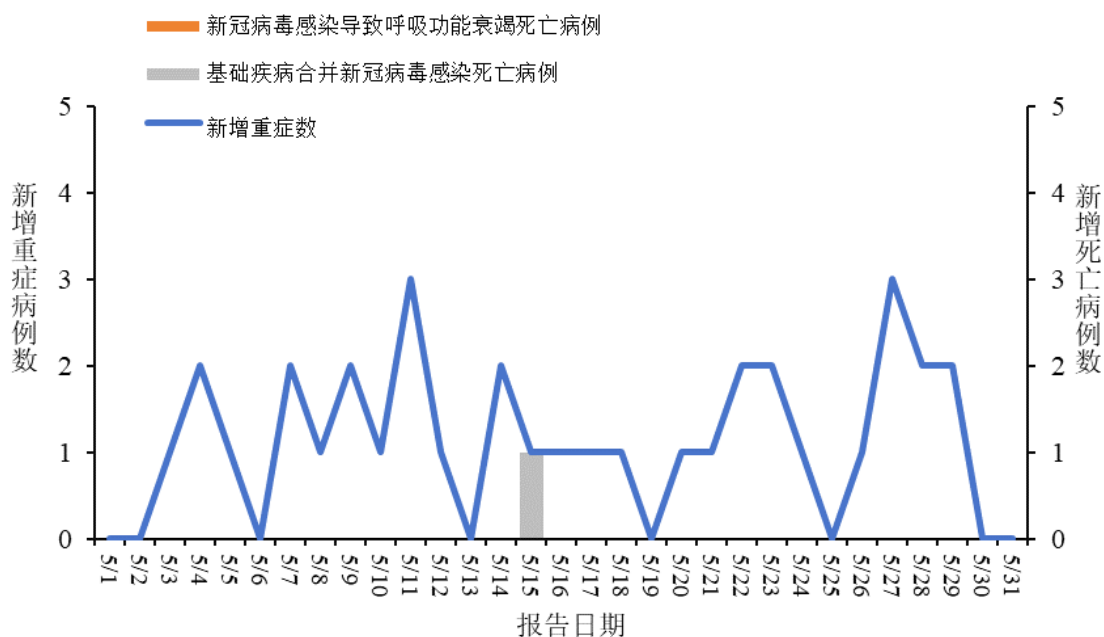
2026 年 6 月 11 日，中国疾病预防控制中心发布 5 月《全国新型冠状病毒感染疫情情况》。

### 一、全国发热门诊（诊室）诊疗情况

2026 年 5 月 1 日-5 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）诊疗量波动上升，从 2026 年 5 月 1 日的 3.9 万人次增加至 5 月 31 日的 5.9 万人次。

### 二、全国新冠病毒感染病例报告情况

2026 年 5 月 1 日-5 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 21861 例，其中重症病例 35 例、死亡病例 1 例（基础疾病合并新冠病毒感染死亡），报告病例数低位波动上升。



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

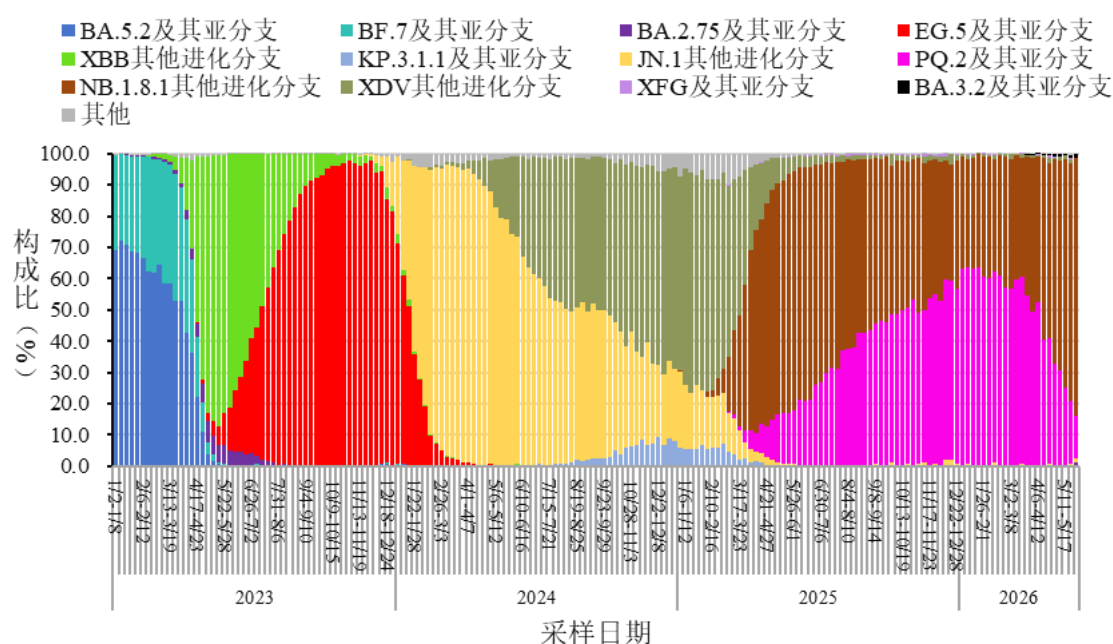
2026 年第 19 周（2026 年 5 月 4 日-2026 年 5 月 10 日）至第 22 周（2026 年 5 月 25 日-5 月 31 日），全国哨点医院流感样病例占门（急）诊就诊人数比例呈小幅上升，分别为 3.8%、3.8%、3.9%、4.3%。

2026 年第 19 周（2026 年 5 月 4 日-2026 年 5 月 10 日）至第 22 周（2026 年 5 月 25 日-5 月 31 日），流感样病例新冠病毒阳性率波动上升，分别为 1.3%、1.4%、0.4%、2.0%。

### 四、本土病例病毒变异监测情况

2026 年 5 月 1 日-5 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 1786 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 19 周（2026 年 5 月 4 日-2026 年 5 月 10 日）至第 22 周（2026 年 5 月 25 日-5 月 31 日）NB.1.8.1 及其亚分支占比分别为 97.3%、98.0%、96.1%、96.0%。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/202606/t20260605\\_1836511.html](https://www.chinacdc.cn/jksj/xgbdyq/202606/t20260605_1836511.html)



### 1.3 国家疾控局印发《埃博拉病毒病防控方案（2026 年版）》

近期，刚果（金）和乌干达发生由本迪布焦埃博拉病毒引起的埃博拉病毒病疫情。WHO 于 5 月 17 日宣布本轮埃博

拉病毒病疫情构成“国际关注的突发公共卫生事件”。我国境内尚无埃博拉病毒病病例报告，根据《中华人民共和国传染病防治法》等法律法规要求，埃博拉病毒病按照新发传染病管理。埃博拉病毒感染者早发现、早诊断、严格隔离、规范管理，以及密切接触者科学管控，是该传染病防控的关键。国家疾病预防控制局修订了《埃博拉病毒病防控方案（2026年版）》（以下简称《方案》），现于2026年6月16日发布。《方案》明确了病例发现报告、实验室检测、病例和密切接触者管理、疫区来华人员健康监测等防控措施要求，指导各地科学有序做好埃博拉病毒病防控工作，保护人民群众身体健康。

《方案》围绕“早发现、早报告、早诊断、早隔离、早处置”原则，对埃博拉病毒病防范应对提出了具体要求。对于传染源，感染埃博拉病毒的患者和非人灵长类动物为本病主要传染源。出现暴发疫情后，埃博拉病毒感染者是主要传染源，尚未发现潜伏期患者具有传染性。接触传播是埃博拉病毒病最主要的传播途径，主要通过直接接触患者和感染动物的血液、体液、分泌物、排泄物、尸体及其污染物而感染。尚无证据显示埃博拉病毒可经空气传播，但存在经污染物形成气溶胶近距离传播的风险。感染风险较高的场所主要为医疗机构和病例家庭，医护人员、病例家属、共同居住人员、照护

人员以及其他密切接触者，如未严格采取个人防护措施，容易感染。此外，接触或处理来自流行区的患病、死亡野生动物，食用生的野生动物肉，也存在感染风险。

《方案》要求对埃博拉病毒病流行国家或地区来华人员、来华前 21 日内有流行区旅行史的其他国家人员，以及从流行区归国的我国公民，开展健康监测和管理。疫区来华（归国）人员自入境之日起，进行 21 天自我健康监测。

资料来源：

[https://www.ndcpa.gov.cn/jbkzzx/c100014/common/content/content\\_2066765358108676096.html](https://www.ndcpa.gov.cn/jbkzzx/c100014/common/content/content_2066765358108676096.html)



#### 1.4 国家疾控局联合国家卫健委发布《国家免疫规划疫苗儿童免疫程序及说明（2026 年版）》

近年来，我国将人乳头瘤病毒（HPV）疫苗纳入国家免疫规划，调整了国家免疫规划百白破疫苗免疫程序，扩大了乙脑疫苗接种范围。针对上述变化，并统筹整合相关疫苗和疾病防控最新证据、基层需求等情况，国家疾控局、国家卫生健康委组织对《国家免疫规划疫苗儿童免疫程序及说明（2021 年版）》进行修订，形成并于 2026 年 7 月 3 日联合

印发《国家免疫规划疫苗儿童免疫程序及说明(2026年版)》，进一步规范国家免疫规划疫苗儿童免疫程序。

《国家免疫规划疫苗儿童免疫程序及说明(2026年版)》，对国家免疫规划疫苗儿童免疫程序、疫苗接种的一般原则、每种疫苗的使用说明、常见特殊健康状态者接种进行说明。一是免疫程序表。以表格形式展现国家免疫规划疫苗预防疾病名称、疫苗种类、接种途径、剂量、接种年龄等内容。二是一般原则。对国家免疫规划疫苗的接种年龄、接种部位、同时接种原则、补种通用原则等提出了明确规定和说明。三是每种疫苗使用说明。对每种国家免疫规划疫苗的免疫程序与接种方法、补种原则等进行了规定和说明。四是常见特殊健康状态者接种要求。基于现有研究证据，并参考国内外指南文件，针对早产儿与低出生体重儿、过敏、人类免疫缺陷病毒(HIV)感染母亲所生儿童、免疫功能异常、黄疸、常见先天性疾病、常见神经系统疾病、血液制品使用和其他特殊健康状态等提出了接种的指导意见。

资料来源：

[https://www.ndcpa.gov.cn/jbkzzx/c100014/common/content/content\\_2073005020766703616.html](https://www.ndcpa.gov.cn/jbkzzx/c100014/common/content/content_2073005020766703616.html)



## 1.5 中疾控发布《传染病报告规则（2026 年版）》

为进一步提高传染病信息报告质量，中国疾病预防控制中心组织专家对现行传染病诊断标准、诊疗方案指南和防控方案等技术文件进行梳理，编制《传染病报告规则（2026 年版）》，并于 2026 年 6 月 25 日印发，明确现阶段传染病的诊断报告类型和报告要求。《传染病报告规则（2026 年版）》包含 67 种传染病的诊断类型和具体报告要求，是医疗机构和疾控机构开展传染病报告和质量核查的重要依据。

资料来源：

[https://www.chinacdc.cn/jkyj/crb2/qt\\_14919/202606/P020260629531573391669.pdf](https://www.chinacdc.cn/jkyj/crb2/qt_14919/202606/P020260629531573391669.pdf)



## 1.6 WHO 发布《丝状病毒病临床管理指南》

2026 年 6 月 11 日，WHO 正式发布《丝状病毒病临床管理指南》。这是 WHO 首部统一覆盖由埃博拉病毒、苏丹病毒、本迪布焦病毒、塔伊森林病毒和马尔堡病毒所致疾病的综合临床管理指南。该指南共提出 16 项基于现有证据形成的建议，涵盖临床与实验室监测、口服和静脉补液、休克管

理、细菌合并感染处理、出血管理以及出院后随访等多个方面。指南强调, 无论是否具备疫苗或特异性治疗手段, 及时、规范、个体化的支持性治疗始终是丝状病毒病临床救治的基础。对于目前尚缺乏获批疫苗或特异性治疗的部分丝状病毒病, 早期识别病情、纠正脱水和低灌注、及时处理休克及其他并发症尤为重要。

资料来源: <https://www.who.int/publications/i/item/B09774>



## 1.7 WHO 将首款本迪布焦型埃博拉病毒诊断检测产品纳入紧急使用列表

2026 年 7 月 2 日, WHO 将上海之江生物本迪布焦病毒核酸检测试剂列入紧急使用清单, 这也是全球首款、目前唯一一款通过 WHO EUL 认证的本迪布焦病毒 (BDBV) 核酸检测产品。该检测产品通过识别血液样本中的遗传物质来发现病毒, 有助于快速准确地确认感染。

WHO 的紧急使用列表程序根据现有证据评估基本卫生产品的质量、安全性和性能, 同时确保其符合最低国际标准并满足低收入和中等收入国家的需求。通过这一机制, WHO

旨在加快获取可靠的诊断工具，以便能早期发现病例、及时提供临床护理、开展疾病监测和有效应对疫情。



WHO Emergency Use List: Bundibugyo virus (BDBV) nucleic acid detection tests  
Last updated 02 July 2026

| Date Listed  | Manufacturer name             | Product name                            | Product code(s) | Regulatory version | EUL application number | Packaging                                                                                                                                                                               | Link to access public report |
|--------------|-------------------------------|-----------------------------------------|-----------------|--------------------|------------------------|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|------------------------------|
| 02 July 2026 | Shanghai ZJ Bio-Tech Co., Ltd | Ebola Virus (EBOV) Real Time RT-PCR Kit | QR-0220-02      | CE-Mark            | EUL 14468-139-00       | EBOV Super Mix: 1 vial, 513µL<br>RT-PCR Enzyme Mix: 1 vial, 27µL<br>Internal Control (IC): 1 vial, 30µL<br>EBOV Negative Control: 1 vial, 200µL<br>EBOV Positive Control: 1 vial, 200µL | Available soon               |

资料来源:

<https://www.who.int/news/item/02-07-2026-who-adds-first-diagnostic-test-for-ebola-bundibugyo-virus-to-its-emergency-use-listing>



## 1.8 WHO 启动首个关于性传播感染流行情况的全球数据库

2026 年 7 月 3 日，WHO 正式推出全球首个性传播感染（STI）流行率开放获取数据库，首次整合并通过标准化方法加工了 2010 年以来中低收入国家 STI 流行率相关数据，解决了长期以来难以获取相关国家及特定人群可靠 STI 数据的难题。目前，数据库聚焦于衣原体感染、淋病、单纯疱疹病毒 2 型、梅毒及滴虫病等五种 STI 疾病，截至 2026 年 6 月已收录 766 项研究的 2453 个流行率数据点，涵盖家庭调查、

孕妇、青少年、重点人群及 STI 疾病患者等多元群体，并纳入干预研究和病例对照研究的基线数据。该数据库仅收录人群定义明确、方法学充分、样本采集于 2010 年后且样本量不少于 100 例的研究，以确保数据质量。该数据库面向政策制定者、国家规划部门、研究人员、产业界、相关行业机构、社区公益组织及资助机构全面开放，通过数据清晰呈现不同环境与人群中的 STI 疾病传播情况，同时为区域及全球 STI 疾病传播情况评估与趋势分析奠定更坚实的基础。

资料来源：

<https://www.who.int/news/item/03-07-2026-who-launches-first-global-database-on-the-prevalence-of-sexually-transmitted-infections>



## 1.9 《2025 年全国临床呼吸道病原体三级监测年度报告》发布

近日，复旦大学附属华山医院感染科、国家传染病医学中心张文宏团队在《中华传染病杂志》发表《2025 年全国临床呼吸道病原体三级监测年度报告》，分析 2025 年度中国呼吸道病原体的流行病学特征。

本研究為橫斷面研究，依托全國 21 家臨床病原微生物網絡核心單位，構建並運行三級臨床病原監測系統。2025 年 1 至 12 月於各單位每 2 周收集最多 30 份呼吸道樣本及臨床數據，進行病原體檢測，分析主要病原體的流行特徵、時序變化、人群與地域分布。

一級臨床病原監測系統顯示，甲型流行性感冒病毒(Flu-A)與新型冠狀病毒(SARS-CoV-2)呈現明顯交替流行模式，Flu-A 檢出高峰為 1 月和 11 至 12 月，全年最高檢出率在 12 月，達到 32.7% (277/846)。SARS-CoV-2 檢出高峰集中於 5 至 7 月，最高峰為 5 月，達到 25.3% (313/1237)。呼吸道合胞病毒全人群全年總檢出率僅為 2.58% (346/13420)，但在兒童肺炎患者中檢出率較高，並在 6 至 7 月達到檢出高峰。二級臨床病原監測系統顯示，肺炎患者全年呼吸道病原體檢出率較高的是肺炎鏈球菌、副流感嗜血桿菌、金黃色葡萄球菌和鼻病毒。肺炎鏈球菌在成人和兒童中呈高檢出率，分別為 42.7% (452/1058) 和 41.6% (141/339)，全年均維持較高水平，且在非肺炎患病人群中檢出率高於肺炎患者；金黃色葡萄球菌檢出率在兒童中達到 25.4% (86/339)，高於成人。南方地區病原體多樣性高於北方，北方季節性波動更為突出。綜上，2025 年中國呼吸道病原體在人群、時間和空間分布上仍表現出差異化特徵，需要持續追蹤流行態勢。

资料来源: <https://rs.yiigle.com/cmaid/1684670>



### 1.10 中国持续援助非洲埃博拉疫情防控

当前,非洲埃博拉疫情防控形势严峻复杂,WHO 已划定 11 个非洲国家为高风险区域。当地时间 7 月 3 日,中国第二批抗疫医疗专家组抵达刚果(金)首都金沙萨,接续首批专家组工作,接力开展埃博拉疫情防控国际合作。这是中方驰援刚果(金)、乌干达埃博拉疫区的再次行动。

作为最早抵达刚果(金)展开疫情防控的国际专业力量之一,6 月 2 日启程的中国首批抗疫医疗专家组抵达后,迅速打开工作局面。5 名专家多场次拜会刚政府部门、访问医疗卫生科研机构,与多国驻刚外交机构、WHO、非洲疾控中心及相关非政府组织座谈,建立广泛工作联系,分享疫情信息及防控经验;及时研判埃博拉疫情,指导驻刚援外医疗队完成定点医院预检分诊、筛查、救治、院感控制等全流程应急预案,并督促落实;采取线下访谈、线上讲座等多种形式,向在刚中资机构、华侨华人传授埃博拉、疟疾等传染病防控知识,提高疫情防控能力。

第二批专家组由 5 名成员组成，涵盖流行病学、临床救治、卫生检疫等领域，复旦大学附属华山医院感染科副主任王新宇主任医师作为专家组成员，支援疫情防控一线。专家组将重点深化与刚果(金)相关机构以及 WHO 等国际组织的机制性联系，推动国内有关机构与刚果(金)、乌干达有关机构开展合作，还将推动首批专家组制定的防疫预案落地见效。本轮埃博拉疫情持久、复杂，中方将重点开展与当地疾控部门的合作，为当地提供技术支持。

资料来源：

<https://baijiahao.baidu.com/s?id=1869834927276379168&wfr=spider&for=pc>



## 1.11 2026 年 ASM-复旦大学研讨会-精准微生物学将于 11 月在上海举办

2026 年 7 月 6 日，ASM 与复旦大学感染与健康研究院（IIH）联合宣布，2026 年“ASM-复旦大学研讨会-精准微生物学：从机制研究到医学应用”的注册与摘要提交通道现已正式开放。本次研讨会将于 2026 年 11 月 13 日至 16 日在上海

复旦大学管理学院政立院区举行。此次国际盛会汇聚了活跃在微生物科学前沿的研究人员、临床医生、计算科学家和创新者。因着分子发现、先进计算和临床转化的推动，精准微生物学正迅速发展，本次研讨会则为此提供了一个全球交流与合作的即时平台。

资料来源：<https://mp.weixin.qq.com/s/Jbh5ssBBKn1TRXlfhqh4sQ>



## 2 文献速递

### 2.1 Lancet 研究评估苄青霉素对比氟氯西林/氯唑西林治疗青霉素敏感金黄色葡萄球菌血症的非劣效性

2026 年 6 月 17 日，墨尔本大学彼得·多尔蒂感染与免疫研究所 Steven Y C Tong 团队在 *The Lancet* 发表题为“Benzylpenicillin versus flucloxacillin or cloxacillin for the treatment of penicillin-susceptible *Staphylococcus aureus* bacteraemia (SNAP): an international, multicentre, open-label, non-inferiority randomised controlled trial”的研究论文。该研究利用一项国际多中心、开放标签的非劣效性随机对照试验，在成人青霉素敏感金黄色葡萄球菌（PSSA）菌血症患者中比较了苄青霉素（青霉素 G）与抗葡萄球菌青霉素（氟氯西林或氯唑西林）的疗效，结果提示，尽管未达到预设的非劣效性统计阈值，但苄青霉素非劣效于对照的概率已接近阈值，并且能显著降低急性肾损伤的发生风险。

本研究设计为国际多中心、开放标签、非劣效性随机对照试验，依托正在进行的 SNAP 试验主干域中的 PSSA 亚组开展，覆盖澳大利亚、新西兰、加拿大、以色列、荷兰、英国、新加坡和南非的 67 家医院，纳入 2022 年 2 月 18 日至

2024 年 6 月 21 日期间收治的成人 ( $\geq 18$  岁) PSSA 菌血症患者。患者按 1:1 随机分配至苄青霉素组 (156 例) 或氟氯西林/氯唑西林组 (125 例), 推荐剂量分别为苄青霉素 1.8g 静脉注射每 4 小时一次或 2.4g 每 6 小时一次、氟氯西林 2.0g 静脉注射每 6 小时一次、氯唑西林 2.0g 静脉注射每 4 小时一次。主要结局为平台入组后 90 天全因死亡率, 在意向治疗人群中进行分析, 采用分层贝叶斯逻辑回归模型计算校正优势比 (OR), 非劣效性定义为校正  $OR < 1.20$ , 每 500 例患者完成 90 天随访后进行一次分析。研究预设中期分析由独立数据安全监查委员会 (DSMC) 审查, 因氟氯西林/氯唑西林组急性肾损伤 (AKI) 风险升高, 于 2024 年 8 月 7 日提前关闭 PSSA 亚组招募。次要结局包括 14、28、42 天全因死亡率、微生物学治疗失败、新发感染灶、AKI (定义为入组 5 天内肌酐绝对升高  $\geq 26.5 \mu\text{mol/L}$  或 14 天内较基线相对升高  $\geq 50\%$ )、肝毒性、不良事件相关停药等, 安全性结局由研究者主动报告。

研究结果显示, 共 281 例成人患者纳入分析, 中位年龄 67 岁, 31% 为女性, 最常见感染灶为骨关节感染 (30%)。主要结局分析中, 苄青霉素组 152 例患者有 21 例 (14%) 在 90 天内死亡, 氟氯西林/氯唑西林组 121 例患者有 26 例 (22%) 死亡, 校正 OR 为 0.67, 苄青霉素非劣效后验概率为 96.1%,

优效后验概率为 88.9%。关键次要结局 AKI 在苄青霉素组 153 例中发生 17 例 (11%)，氟氯西林/氯唑西林组 124 例中发生 27 例 (22%)，校正 OR 为 0.50，非劣效后验概率为 99.8%，优效后验概率为 98.4%，其中需肾脏替代治疗者在苄青霉素组为 2%(3/156)，氟氯西林/氯唑西林组为 4%(5/125)。复合治疗失败结局（含死亡、微生物学失败或新发感染灶）在苄青霉素组为 22%(32/148)，氟氯西林/氯唑西林组为 28% (32/113)，校正 OR 为 0.75，非劣效后验概率为 99.9%。两组严重不良反应发生率分别为 4% (6/156) 和 7% (9/125)，苄青霉素组因临床怀疑疗效不足而换药的比例更高 (7% vs 1%)。预设亚组分析（如感染性心内膜炎）因样本量小未得出明确结论，敏感性分析与主要分析结果一致。

该研究虽未达预设非劣效统计学阈值，但苄青霉素在 90 天死亡率上的非劣效概率超过 96%，且显著降低 AKI 风险（风险约为对照组一半），结合其更低的游离药物浓度达标优势、口服序贯治疗可行性及既往观察性研究的支持证据，表明在实验室准确检测青霉素敏感性的前提下，成人 PSSA 菌血症可考虑苄青霉素而非氟氯西林或氯唑西林。研究同时验证了现代表型青霉素敏感性检测方法在多国中心的可靠性，为临床推广基于药敏结果的精准治疗提供了方法学支持。尽管研究存在开放标签设计、提前终止、样本量略低于计划

等局限性，但其大样本真实世界数据和严谨的贝叶斯适应性平台设计，仍为改写国际指南、优化 PSSA 菌血症抗生素策略提供了关键依据，未来需进一步比较苄青霉素与头孢唑林的疗效差异，并探索其在低收入国家及儿童人群中的应用价值。

资料来源：[https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(26\)00761-0](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(26)00761-0)



## 2.2 Lancet 研究综述 mRNA 疫苗的安全性与有效性证据

2026 年 6 月 30 日，加拿大不列颠哥伦比亚大学 Anna K Blakney 团队联合 BC 儿童医院研究所 Manish Sadarangani 团队在 *The Lancet* 发表题为“Safety and efficacy of mRNA vaccines: a mechanistic and public health perspective”的研究综述。该研究旨在全面审视 mRNA 疫苗这一变革性技术在数十亿剂次真实世界应用后的安全性与有效性证据，通过厘清其生物学机制，明确区分其与基因疗法及其他疫苗平台的异同，回应公众关切与科学争议，并为下一代 mRNA 疫苗的研发、优化及全球公共卫生防控策略的制定提供基于实证的参考框架。

在数据与方法层面，研究团队遵循系统评价规范，检索了 2000 年 1 月 1 日至 2025 年 12 月 1 日期间 PubMed 数据库中与 mRNA 疫苗、脂质纳米颗粒、COVID-19 相关的文献，并同步筛查了 ClinicalTrials.gov 注册的临床研究，纳入了包括基础研究、临床试验、会议摘要及病例报告在内的多类型证据。研究从机制角度出发，详细阐述了 mRNA 疫苗在细胞质内瞬时表达抗原、无基因组整合风险及快速清除的药代动力学特征，并通过比较现代可电离脂质与早期永久阳离子脂质的差异，解析了降低细胞毒性和炎症反应的关键技术突破。安全性评估综合了临床前毒理学数据、I 至 III 期随机对照试验数据，以及来自美国 VAERS、欧洲 EudraVigilance 和 WHO VigiBase 等系统的被动监测数据与丹麦、美国等国开展的主动监测队列研究结果。有效性评价则涵盖了不同年龄组、孕妇及免疫功能低下人群的随机试验与真实世界有效性研究，特别关注了抗体持久性、T 细胞免疫反应及对病毒传播的影响。此外，研究还纳入了对疫苗犹豫、错误信息传播的社会学分析，以及对未来疫苗设计（如自扩增 RNA、环状 RNA）和可及性挑战的探讨。

研究结果显示，mRNA 疫苗拥有卓越的安全性特征，其生物学机制决定了它不属于基因治疗范畴，因为 mRNA 仅在细胞质内短暂表达抗原，残留 DNA 杂质含量远低于监管阈

值（每剂<10 纳克），且无基因组整合风险。在超过数十亿剂次的全球应用中，严重不良事件极为罕见，且与安慰剂组发生率相近。特定的不良反应如过敏反应主要与脂质纳米颗粒成分有关，但与聚乙二醇（PEG）的交叉反应性尚未确证；心肌炎/心包炎的风险在年轻男性中略有升高，但仍显著低于 SARS-CoV-2 感染本身引发的风险，且患者预后通常良好。有效性方面，原始株 mRNA 疫苗在完成两剂接种后对感染、住院和死亡的防护效力分别高达 87%、93%和 94%。虽然针对奥密克戎变异株的效力有所下降，且随时间推移出现衰减，但在孕妇、儿童及免疫功能低下人群中均显示出良好的保护效果。疫苗主要通过降低病毒载量和缩短排毒时间来减少传播，其中“混合免疫”（疫苗接种加自然感染）提供的防传播效果最佳。值得注意的是，研究也指出了当前技术的局限性，如诱导的长寿命浆细胞有限导致免疫力持久性不足、主要诱发系统性 IgG4 亚型抗体反应、以及缺乏强效黏膜免疫等。此外，公众对疫苗成分的误解和错误信息的传播对疫苗信心构成了显著威胁。

综上所述，这篇综述通过对海量证据的批判性分析，确证了 mRNA 疫苗是一种安全、高效且具有高度适应性的疫苗平台，其成功应用标志着疫苗学进入了新时代。研究强调，持续的主动药物警戒、透明的科学沟通以及针对罕见不良反

应的长期随访对于维持公众信任至关重要。展望未来,mRNA技术的发展正面临多重机遇与挑战,包括通过优化脂质组分、改进抗原设计和探索黏膜递送系统来增强免疫原性、延长保护持久性并降低反应原性;开发针对呼吸道合胞病毒、流感、带状疱疹及结核病的非新冠类 mRNA 疫苗;推进癌症免疫治疗与体内基因编辑疗法的临床应用;以及通过优化生产工艺、采用冻干技术和加强技术转让来解决全球可及性问题,特别是中低收入国家的可负担性问题。作者们认为,只有建立在坚实的科学证据、稳健的监管体系和公平的全球分配基础之上,mRNA 技术才能充分发挥其在改善全球公共卫生健康方面的巨大潜力。

资料来源: [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(26\)00512-X](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(26)00512-X)



### 2.3 NEJM 研究对比分析头孢唑林与抗葡萄球菌青霉素治疗甲氧西林敏感金黄色葡萄球菌菌血症的疗效

2026 年 6 月 17 日,墨尔本大学彼得·多尔蒂感染与免疫研究所 Steven Y C Tong 团队在 *The New England Journal of Medicine* 发表题为“Cefazolin for methicillin-susceptible

*Staphylococcus aureus* bacteremia”的研究论文。该研究基于一项正在进行的国际贝叶斯适应性平台试验，通过开放标签、随机对照设计，在 1287 例可评估的成人患者中证实，头孢唑林（cefazolin）治疗甲氧西林敏感金黄色葡萄球菌（MSSA）菌血症（含青霉素耐药菌株），在 90 天全因死亡率方面非劣效于氟氯西林或氯唑西林，且与急性肾损伤发生率显著降低相关。

本研究采用国际多中心、开放标签、非劣效性随机对照设计，依托 SNAP 平台开展，覆盖澳大利亚、加拿大、以色列等 8 国 91 家医疗中心。研究纳入 2022 年 2 月 17 日至 2024 年 6 月 21 日期间发病 72 小时内确诊的成人 MSSA 菌血症患者，排除青霉素或头孢唑林过敏、维持性透析及合并其他系统性抗菌药物治疗者。符合条件的 1287 例患者按 1:1 随机分配至头孢唑林组（671 例）或抗葡萄球菌青霉素组（氟氯西林或氯唑西林，670 例），推荐剂量分别为头孢唑林 2g 静脉注射每 8 小时一次（重症或心内膜炎每 6 小时一次）、氟氯西林 2g 每 6 小时一次（重症每 4 小时一次）或氯唑西林 2g 每 4 小时一次，并根据肾功能调整剂量。主要终点为平台入组后 90 天全因死亡率，采用分层贝叶斯逻辑回归模型计算校正优势比（OR），非劣效性预设标准为校正  $OR < 1.2$ （对应绝对死亡率差异  $< 2.5\%$ ），同时评估优效性（校正  $OR < 1.0$ ）。

次要终点包括 14 天急性肾损伤（定义为肌酐绝对值升高  $\geq 26.5\mu\text{mol/L}$  或相对升高  $\geq 50\%$ ）、严重不良反应及治疗中断率等。研究通过独立数据安全监查委员会预设的中期分析规则，于 2024 年 8 月 7 日达到非劣效性标准后提前关闭 MSSA 亚组招募，统计分析采用贝叶斯框架，未进行多重比较校正。

研究结果显示，1287 例可评估患者中，头孢唑林组 90 天死亡率为 15.0% (97/645)，抗葡萄球菌青霉素组为 17.0% (109/642)，校正 OR 为 0.81，非劣效性后验概率达 99.2%，优效性后验概率为 89.8%。关键次要终点中，头孢唑林组 14 天内急性肾损伤发生率显著低于对照组（13.9% vs. 19.6%，校正 OR 0.67，优效概率 99.7%），需肾脏替代治疗的比例亦更低（2.5% vs. 4.1%）。安全性方面，头孢唑林组严重不良反应发生率仅为 1.8% (12/671)，显著低于对照组的 4.9% (33/670)（校正 OR 0.41），因不良反应停药的比例也更低（1.6% vs. 9.1%，校正 OR 0.21）。预设亚组分析显示，即使在感染性心内膜炎患者中，头孢唑林的疗效与总体人群一致（死亡率 15.7% vs. 24.5%，非劣效概率 94.4%）。敏感性分析（包括假设缺失数据为存活或死亡）结果与主要分析完全一致，证实结论稳健。

该研究通过大样本真实世界随机对照数据证实，在成人 MSSA 菌血症治疗中，头孢唑林在 90 天全因死亡率上非劣

效于传统推荐的抗葡萄球菌青霉素，且显著降低急性肾损伤风险和严重不良反应发生率。这一发现挑战了现行指南优先推荐抗葡萄球菌青霉素的共识，为临床实践提供了重要变革依据：头孢唑林凭借更优的安全性特征和潜在的疗效优势，应成为 MSSA 菌血症的一线治疗选择。研究同时验证了现代表型药敏检测方法的可靠性，为基于药敏结果的精准治疗奠定基础。未来需进一步探索头孢唑林在不同医疗资源环境下的成本效益，以及其在儿童人群中的应用价值，最终推动全球 MSSA 菌血症诊疗策略的优化，降低这一常见感染的死亡率与并发症负担。

资料来源：<https://doi.org/10.1056/nejmoa2506905>



## 2.4 NEJM 研究开展利福平耐药结核病 6 个月治疗策略的实效性试验

2026 年 6 月 24 日，南非威特沃特斯兰德大学 Francesca Conradie 团队在 *The New England Journal of Medicine* 发表题为 “A pragmatic trial of a 6-month strategy for rifampicin-

resistant tuberculosis”的研究论文。该研究通过一项在南非开展的多中心、开放标签、实效性随机对照非劣效试验，评估了由贝达喹啉、利奈唑胺、德拉马尼及左氧氟沙星或氯法齐明组成的 6 个月方案，相较于南非现行 9 个月标准方案治疗利福平耐药结核病的疗效与安全性。研究表明，该 6 个月方案在治疗成功率方面非劣效于标准方案，且安全性特征相似，为儿童、孕妇及哺乳期妇女等优先人群提供了新的治疗选择。

研究采用多中心、开放标签、实用性随机对照非劣效试验设计，于 2019 年 8 月至 2022 年 10 月在南非两个城市开展。共筛选 432 例 6 岁及以上利福平耐药肺结核患者，最终 403 例随机分为试验组（202 例，接受 6 个月短程方案）和对照组（201 例，接受当时南非标准的 9 个月方案）。试验组根据氟喹诺酮药敏结果调整用药（耐药者停用左氧氟沙星，敏感者停用氯法齐明），对照组则依据标准指南个体化调整。主要疗效终点为治疗结束及随机化后 76 周时的成功结局（治愈或完成治疗），非劣效界值预设 10 个百分点；主要安全性终点为治疗期间发生的 3 级及以上不良事件。

研究结果显示，在意向性治疗人群中，试验组成功结局率为 86.1%（174/202），对照组为 86.0%（172/200），调整后风险差异为 -0.2 个百分点（ $P=0.001$ ），达到非劣效标准。亚组分析未发现年龄、性别、HIV 感染状态、基线痰涂片结

果或肺部空洞对疗效的显著影响。安全性方面，试验组和对照组分别有 31.2% 和 37.0% 的患者发生 3 级及以上不良事件，组间无统计学差异；两组死亡率均为 5.0%（各 10 例）。利奈唑胺相关不良反应最为常见（如贫血、周围神经病变），但多数可通过短暂停药或剂量调整管理。特殊人群中，9 例孕期入组者均顺利分娩活婴，30 例 8~17 岁青少年全部达到治疗成功，证实该方案在这些群体中的可行性。

该研究首次在实效性试验框架下证实，包含贝达喹啉、德拉马尼和利奈唑胺的 6 个月方案治疗利福平耐药结核病，其疗效不劣于传统 9 个月标准方案，且安全性相当。这一方案突破了既往短程方案对氟喹诺酮耐药、儿童及孕妇的限制，通过灵活调整左氧氟沙星或氯法齐明，实现了对氟喹诺酮敏感与耐药患者的全覆盖。尽管研究存在单国家实施、部分药敏数据缺失等局限性，但其代表真实世界实践的设计增强了结果的普适性。未来需在更多地区验证其长期疗效，并进一步优化利奈唑胺的安全性管理策略，以实现利福平耐药结核病治疗的可及性与有效性双重提升。

资料来源：<https://www.nejm.org/doi/10.1056/NEJMoa2503687>



## 2.5 Nature 研究证实疫苗接种可在非人灵长类动物中诱导 HIV 广谱中和抗体

2026 年 6 月 30 日，美国斯克里普斯研究所 William R. Schief/Shane Crotty 团队在 *Nature* 发表题为“Vaccination elicits HIV broadly neutralizing antibodies in primates”的研究论文，旨在验证“种系靶向”（germline-targeting）疫苗设计策略的有效性，通过在恒河猴中构建完整的序贯免疫方案，尝试诱导靶向 HIV 包膜蛋白 V3-聚糖位点的广谱中和抗体（bnAb），为开发能预防全球流行株的 HIV 疫苗提供关键概念验证。

研究团队首先基于前期研究确定的 BG18 类 bnAb 特征，设计了包含 7 次免疫的完整序贯方案：以经过工程化改造的 N332-GT5 三聚体作为初次免疫原，其携带 20 个“种系靶向突变”以结合稀有的 BG18 类前体 B 细胞；随后选用三种不同的第一次加强免疫原（B46、B54、B50），均保留完整的 V1 环糖基化以维持天然构象，并逐步减少种系靶向突变数量，形成“引导”亲和力成熟的梯度；后续加强针依次引入接近野生型的 B20 三聚体、完全野生型 DU156 三聚体、多亚型 Env 三聚体鸡尾酒(ABCG)，以及近期流行株来源的 AMP 鸡尾酒；最后一次加强使用展示 Env 三聚体的纳米颗粒（trimer-NP）以增强生发中心反应和浆细胞分化。实验纳入

24 只基因多样化的恒河猴，分为四组，对照组全程使用同源 N332-GT5 加强，其余三组分别接受不同的异源加强方案。

研究结果显示，该序贯免疫方案成功在 $\geq 50\%$ 的动物中诱导出 BG18 类 bnAb 谱系。异源加强策略显著优于同源加强：第一次异源加强后，实验组动物中靶向 V3-聚糖表位的记忆 B 细胞频率显著高于对照组 ( $P < 0.0001$ )，且这些细胞能有效结合后续加强免疫原。克隆追踪表明，BG18 类 I 型 B 细胞克隆在多次免疫后持续存在并发生广泛扩增，伴随体细胞高频突变 (SHM) 的积累，接种后第五次加强时重链可变区 SHM 中位数超过 11%，部分 BCR 突变率接近 30%。结构生物学分析证实，疫苗诱导的两种 BG18 类 I 型抗体 (RQd20\_wk56\_28 和 RRR20\_wk72\_07) 与天然 BG18 抗体具有高度相似的结合模式，其互补决定区 3 (HCDR3) 与 gp120 的 GDIR 基序及 N332 聚糖形成关键相互作用，实现了对天然 Env 构象的精确模拟。更引人注目的是，研究还发现了一种全新的 BG18 类 III 型抗体反应，其基因使用与 BG18 无关，但通过独立的结构路径实现了类似的表位识别和 N332 聚糖结合。在功能层面，从动物体内分离的 19 种 BG18 类单克隆抗体对包含 63 株全球流行 HIV 毒株的测试面板表现出显著的中和活性，其中 III 型抗体的中和广度最高可达参考抗体 BG18 的 67%，所有疫苗诱导抗体的综合中和广度达到

BG18 的 90%。血清学分析进一步证实,在最后一次加强后,8 只最优反应动物的血清中和广度相对于 BG18 达 16%至 84%,几何平均 ID<sub>50</sub> 滴度最高达 481,该滴度预计可对多种全球流行株提供 75%~90%的感染保护;且血清中和活性与 N332 聚糖密切相关,并与其体内主导的 BG18 类抗体谱系活性呈强相关( $r=0.7131$ ,  $P<0.0001$ ),证实血清中和效力由疫苗诱导的 bnAb 所介导。

该研究首次在具有内源性、多样化 B 细胞受体的非人灵长类动物中,证明种系靶向序贯疫苗能够可重复地诱导出预设类别的、具有广泛中和活性的 HIV 特异性抗体,攻克了该领域长期存在的重大挑战。研究不仅验证了“引导”等疫苗设计原则的可行性,还揭示了即使在起始前体频率极低的严格模型下,异源序贯免疫仍能驱动 B 细胞克隆持续演化和高效亲和力成熟。此项成果极大地推进了 HIV 疫苗领域的发展,并为针对其他高变病原体的疫苗设计提供了可借鉴的范式。

资料来源: <https://www.nature.com/articles/s41586-026-10837-5>



## 2.6 Nature 研究揭示增强 B 细胞启动可诱导 HIV-1 V2 顶端广谱中和抗体

2026 年 6 月 30 日，美国宾夕法尼亚大学 George M. Shaw/Beatrice H. Hahn 团队在 *Nature* 发表题为“Enhanced B cell priming induces broadly neutralizing HIV-1 apex antibodies”的研究论文。该研究针对 HIV-1 疫苗研发中 V2 顶端广谱中和抗体 (bNAb) 诱导效率低下这一核心瓶颈，旨在通过理性设计新型种系靶向免疫原，阐明 B 细胞启动的效率限制机制，并在非人灵长类动物模型中验证快速诱导高效、广谱中和抗体的可行性，为攻克 HIV 疫苗研发难题提供关键理论与技术支撑。

研究团队基于“基于特征签名的表位靶向”(SET) 策略，通过对 CAP256SU 野生型 Env 进行多轮迭代优化，构建了新型免疫原 CAP256.OPT4 及其屏蔽变体 CAP256.OPT4-S，并通过假病毒中和实验、酶联免疫吸附试验及生物膜干涉技术验证其与猕猴及人类 V2 顶端 bNAb 种系前体的结合亲和力。在病毒感染模型中，研究者利用表达上述 Env 的猴-人免疫缺陷嵌合病毒 (SHIV) 感染 28 只印度源恒河猴，动态监测血浆病毒载量、自体及异体中和对数，并通过单细胞 B 细胞受体测序追踪 V2 顶端特异性 B 细胞克隆的演化规律。在疫

苗接种模型中，团队设计了两种序贯免疫方案：其一为初免-加强策略，即分别以 sortase A 连接的铁蛋白纳米颗粒(OPT4-scNP)和脂质纳米颗粒封装的 mRNA(OPT4-S mRNA-LNP)进行免疫；其二为基于病毒-抗体共进化规律的优化方案，即在初免后引入包含 N130 糖基化位点、关键残基突变及 V1/V2 环特征多样性的 Env mRNA-LNP 鸡尾酒加强免疫。

研究结果显示，CAP256.OPT4 系列免疫原可显著提升 V2 顶端 bNAbs 前体的启动效率，较野生型 Env 提高 30-400 倍。在 SHIV 感染模型中，14 只可评估猕猴中有 13 只(93%) 在感染后 12 周即出现针对 21 株异源病毒的中和广度，至 32-36 周时中和广度最高达 90%，半数抑制稀释度 (ID<sub>50</sub>) 可达 1:20000。冷冻电镜结构解析揭示，从感染猕猴中分离的三种代表性 bNAbs (CE79-1571、CN81-2029、CI93-1365) 均通过保守的针状重链互补决定区 3(HCDR3)构象穿透病毒糖盾，与 V2 顶端 C 链发生特异性结合，其结合模式与人类 V2 顶端 bNAbs 高度相似。病毒-抗体共进化分析鉴定出五个关键选择位点 (N130、R169、H130、V1 环长度及 V2 环电荷)，这些位点的突变与中和广度的扩展呈显著正相关。在疫苗接种模型中，优化后的序贯免疫方案 (包含 N130 糖基化位点及多样性 Env 加强) 在 8 只猕猴中 100%诱导出针对含 N130 糖基化位点病毒的广谱中和抗体，中位中和广度达 50%，针

对 N130 阳性病毒的中位 ID<sub>50</sub> 为 1:1400。值得注意的是, 研究发现了非 IGHD3-15 \* 01 基因来源的广谱中和抗体, 打破了此前认为该谱系抗体严格依赖特定基因的限制, 为疫苗设计提供了更广阔的靶点空间。

该研究首次在完全异交的非人灵长类动物模型中, 通过理性设计的免疫原和序贯免疫策略, 实现了 V2 顶端广谱中和抗体的高效、快速诱导, 且抗体能够有效识别包含 N130 糖基化位点的全球流行毒株。研究不仅阐明了病毒-抗体共进化驱动中和广度扩展的分子机制, 还提供了可直接转化为临床试验的免疫原设计方案。此外, 研究中揭示的 B 细胞启动效率瓶颈及应对策略, 也可为其他高变病原体的疫苗设计提供重要借鉴, 具有深远的基础研究与临床应用价值。

资料来源: <https://www.nature.com/articles/s41586-026-10838-4>



## 2.7 Nature 研究发现链霉菌巨簇编码协同靶向生物素的抗生素

2026 年 6 月 24 日, 加拿大麦克马斯特大学 E. D. Brown/G. D. Wright 团队在 *Nature* 发表题为“*A Streptomyces megacluster*

encodes synergistic biotin-targeting antibiotics”的研究论文。该研究揭示了链霉菌中一类高度保守的生物合成巨簇如何通过编码多种结构迥异的代谢物，协同靶向细菌生物素代谢通路，从而为新型抗生素研发提供基于自然进化逻辑的协同干预策略。

研究团队首先通过 antiSMASH 工具对链霉菌基因组数据库进行全局扫描，锁定一个包含链霉亲和素编码基因、且毗邻多个次级代谢物生物合成基因簇的保守区域，命名为“抗生物素巨簇”。为解析其功能，研究人员利用酵母转化关联重组（TAR）技术，从链霉菌 WAC05950 中捕获全长 65808 bp 的巨簇 DNA 片段，构建穿梭质粒 pADSK，并在异源宿主天蓝色链霉菌 M1154 中实现异源表达。通过靶向基因敲除与代谢组学分析，将巨簇拆解为四个独立亚簇：*svn* BGC（编码链霉亲和素类，stravidins）、*aci* BGC（编码酸霉素，acidomycin）、*dap* BGC（编码达托霉素类，dapamycins）及 *kap* BGC（编码  $\alpha$ -甲基-8-氨基壬酸， $\alpha$ -Me-KAPA）。研究人员进一步通过液相色谱-质谱联用、核磁共振技术纯化并鉴定了各亚簇的产物结构，结合生物信息学分析巨簇的系统发育分布。在机制研究中，利用生物素操纵子启动子报告系统、同位素标记代谢流分析、酶动力学测定及异源互补实验，阐明各化合物对生物素合成通路关键酶（BioA、BioB、BioD 等）的作用靶点。

此外，通过棋盘法微量稀释实验评估化合物间的协同效应，并在多重耐药大肠杆菌系统感染小鼠模型中验证单药及联合用药的体内疗效。

研究结果显示，该抗生物素巨簇在链霉菌中广泛分布，其保守性可与编码链霉素、四环素等传统抗生素的基因簇相媲美。巨簇编码的四种代谢物通过互补机制协同干扰生物素代谢：链霉亲和素 S2 是前药，进入细胞后释放 amiclenomycin，不可逆抑制 7,8-二氨基壬酸合酶（BioA）；酸霉素竞争性抑制生物素合酶（BioB）；达托霉素 B 依赖二肽转运蛋白 DppC 进入细胞，经代谢转化为达托霉素 A，并进一步修饰后靶向脱硫生物素合酶（BioD）； $\alpha$ -Me-KAPA 则作为底物类似物“劫持”生物素合成通路，依次经 BioA、BioD 催化生成  $\alpha$ -甲基生物素，后者被生物素连接酶 BirA 偶联至乙酰辅酶 A 羧化酶的生物素结合域，导致脂肪酸合成受阻。体外抑菌实验表明，这些化合物在生物素限制性条件下对革兰阴性菌和分枝杆菌具有显著活性，且呈现广泛的协同作用：在大肠杆菌中， $\alpha$ -Me-KAPA 与链霉亲和素 S2 的协同指数（FICI）达 0.188；在耻垢分枝杆菌中，多数组合 FICI 介于 0.25~0.5。小鼠感染模型进一步证实，链霉亲和素 S2 或  $\alpha$ -Me-KAPA 单药治疗可使多重耐药大肠杆菌 C0244 的脏器菌载量降低 96% 以上；两者联用较单药疗效提升 71%~96%，且酸霉素与达托霉素 B

单药在实验条件下未显示显著体内活性。

该研究首次揭示了链霉菌中一种以“多靶点协同抑制”为核心的生物合成巨簇架构，其编码的化学武器库通过进化塑造了针对保守代谢通路的天然组合疗法。从应用角度看，靶向生物素代谢的协同策略显著提高了耐药屏障，且链霉亲和素 S2 与  $\alpha$ -Me-KAPA 的体内协同疗效为应对多重耐药菌感染提供了全新先导结构。未来研究可进一步探索该巨簇在其他链霉菌中的变异规律，优化衍生物的药代动力学性质，并基于此自然蓝图设计合成新型协同抗菌剂。该研究不仅深化了对微生物次级代谢进化逻辑的理解，也为后抗生素时代的药物研发开辟了“模仿自然协同”的创新路径。

资料来源：<https://www.nature.com/articles/s41586-026-10647-9>



## 2.8 Cell 研究建立 CRISPR 敲除小鼠文库，实现流感病毒体内功能基因组学高通量筛选

2026 年 6 月 16 日，日本东京大学 Yoshihiro Kawaoka 团队在 *Cell* 发表题为“A CRISPR knockout mouse library for functional genomics in influenza research”的研究论文。该研究

构建了一个基于 CRISPR-Cas9 技术的基因修饰小鼠资源库，以系统性地生理相关背景下筛选和验证影响甲型流感病毒易感性及致病性的宿主因子，从而弥补体外细胞实验与体内复杂生理环境之间的鸿沟，为抗流感药物靶点的发现提供全新平台。

首先，研究团队整合了既往的蛋白质互作组学数据与全基因组 RNA 干扰筛选的荟萃分析结果，从 386 个候选宿主基因中排除了对生存必需的基因，最终锁定 290 个非致死基因进入功能验证阶段。随后，利用小鼠 L929 细胞系进行小干扰 RNA (siRNA) 功能性筛选，以病毒感染后滴度降低至少 10 倍为标准，从中优先选出 148 个对病毒复制有关键影响的基因。接着，利用 CRISPR-Cas9 基因编辑技术，成功构建了包含 84 个不同基因修饰品系的小鼠库（其中 45 个为纯合子品系，39 个为杂合子品系）。最后，通过体内感染实验，用致死剂量的甲型流感病毒攻击这些小鼠，以感染后 14 天的生存率及体重变化为核心指标，系统评估了各个基因缺失对宿主抗流感能力的贡献。此外，研究还对筛选出的关键基因 *Arhgef28* 和 *Laspl* 进行了深入的免疫印迹、病毒载量测定及组织病理学分析，以阐明其具体的保护机制。

研究结果显示，通过对 84 个基因修饰小鼠品系的系统性体内筛选，共鉴定出 17 个基因，其缺失能显著提高小鼠对

致死性流感病毒感染的抵抗力。这些保护性基因呈现出明显的性别差异特征：在雌性小鼠中，*Arhgef28*、*Laspl*、*Nelfb*、*Slc2a12* 等基因的缺失表现出最强的保护作用；而在雄性小鼠中，*Laspl*、*Hspb1*、*Cnih4*、*Cd81* 等基因则起到了关键的防护作用。进一步的机制研究发现，*Arhgef28*（编码 RGNEF 蛋白）的缺失主要通过抑制肺部病毒复制来发挥保护作用，其缺失小鼠在感染后第 3 天的肺组织病毒滴度显著低于野生型对照组，且半数致死剂量（MLD50）大幅提升。相比之下，*Laspl*（编码 LASP1 蛋白）的缺失并未显著降低肺部的病毒载量，但却能通过不依赖于病毒复制的机制显著提高小鼠的生存率。这表明不同的宿主因子通过截然不同的生物学途径影响流感的致病进程。

该研究成功建立了一个强大的 CRISPR-Cas9 基因修饰小鼠文库，这是首个专门针对流感功能基因组学的大规模体内筛选资源。它不仅证实了 RGNEF 和 LASP1 作为抗流感治疗靶点的巨大潜力，更重要的是，它展示了如何利用基因编辑技术在生理环境下解析病毒与宿主的相互作用。研究发现的保护性宿主因子及其性别特异性差异，为理解流感发病机制的复杂性提供了新的视角，并强调了在体内模型中验证体外发现的重要性。尽管该研究目前仅使用了单一的病毒毒株，且部分基因的具体分子机制尚待进一步阐明，但这项工作无

疑为未来的抗病毒药物研发提供了一个宝贵的、可直接使用的平台，同时也为其他病毒性疾病的宿主因子筛选提供了可借鉴的范式。

资料来源: <https://doi.org/10.1016/j.cell.2026.05.032>



## 2.9 Cell 研究构建 eORFeome 平台，系统揭示病毒免疫逃逸新机制

2026 年 6 月 30 日，加拿大多伦多大学 Mikko Taipale 团队联合奥地利维也纳医科大学 Alexander Stark 团队在 *Cell* 发表题为“Systematic discovery of pathogen effector functions across human pathogens and pathways”的研究论文。该研究构建了一个覆盖病毒、细菌和寄生虫的规模化效应蛋白开放阅读框（eORF）资源库，并结合高通量多维度筛选平台，系统性解析效应蛋白对人类核心信号通路的调控机制，为理解宿主-病原体互作、发现新型免疫调控靶点及开发抗感染与抗癌疗法提供资源与理论支撑。

研究构建了包含 3835 个 eORF 的“效应蛋白 ORFeome (eORFeome)”1.0 版本库，涵盖巴尔的摩分类所有病毒家族、

经 III/IV/VI 型分泌系统分泌的细菌效应蛋白、共生肠道菌群效应蛋白及寄生虫分泌蛋白，其中仅 7% 的 eORF 具有实验验证的功能注释，序列多样性显著（80% 序列一致性下聚类为 3208 组）。团队进一步开发了带独特 DNA 条形码、多西环素（dox）诱导表达的单拷贝慢病毒筛选平台，在 A549、U937 等细胞系中针对核因子  $\kappa$ B (NF- $\kappa$ B)、p53、凋亡、cGAS-STING 及主要组织相容性复合体 I 类 (MHC-I) 抗原提呈五大核心通路开展平行筛选。

研究结果显示，筛选共鉴定出 164 个显著调控通路的效应蛋白，其中 24% 可同时作用于多个通路，揭示了效应蛋白功能的多效性。在 NF- $\kappa$ B 通路中，研究不仅验证了已知的沙门氏菌 GtgA、SseK3 等抑制剂及卡波西肉瘤疱疹病毒 (KSHV) vFLIP 等激活剂，还发现嗜肺军团菌效应蛋白 RavE 通过 TIKI 家族酯酶结构域降解 RIPK1 激酶，特异性抑制 TNF- $\alpha$  诱导的 NF- $\kappa$ B 活化，其催化残基 E19 和 H21 突变后功能丧失。小鼠模型中，U14 与致癌 Kras<sup>G12D</sup> 协同可显著加速肺癌进展，其抑癌机制与 SV40 大 T 抗原高度趋同。在 STING 通路中，HHV7 U21 蛋白被鉴定为新型双重功能效应蛋白：其腔域负责将 MHC-I 重定向至溶酶体降解以逃避免疫监视，而新鉴定的 C 端胞质尾则通过保守疏水基序招募 STING 至溶酶体降解，抑制 cGAS-STING 通路活化，该过程可被巴弗洛霉素

A1 或氯喹阻断。在 MHC-I 通路中，研究发现腺病毒近期进化的 i-leader/13.6K 蛋白是一类新型抗原加工相关转运体（TAP）抑制剂，其通过跨膜结构域直接与 TAP1/TAP2 异二聚体形成稳定复合物，阻断胞质肽段向内质网转运，从而抑制 MHC-I 抗原提呈；该蛋白在所有人类腺病毒分支中保守存在，抑制效能优于经典的腺病毒 E3 19K 免疫逃逸蛋白，且起源于转录剪接创新与反义链 ORF 获得的协同进化事件。

该研究建立的 eORFeome 平台突破了传统病原体效应蛋白研究的规模限制，首次在系统水平揭示了效应蛋白功能的多样性、多效性及进化收敛性，证明大量未注释蛋白可通过靶向宿主核心通路发挥精准调控作用。不仅深化了对疱疹病毒与腺病毒免疫逃逸策略的理解，也为肿瘤免疫治疗提供了潜在靶点。研究提出的“进化优化扰动原”理念，将病原体效应蛋白定位为解码细胞调控网络的独特工具，其模块化筛选平台可扩展至更多细胞类型与通路，为感染生物学、免疫学及药物研发开辟了新的范式。未来，随着 eORFeome 库的持续扩充与体内感染模型的结合，该资源有望加速新发病原体机制解析与广谱抗感染疗法的开发。

资料来源：<https://doi.org/10.1016/j.cell.2026.06.017>



## 2.10 中国学者综述呼吸道黏膜免疫的机遇与挑战

2026 年 6 月 11 日，中国科学院微生物研究所高福/王硕团队在 *Science Bulletin* 发表题为“Regional immunity in the respiratory tract: challenges and opportunities”的综述文章，系统梳理了呼吸道黏膜免疫的临床病理特征、分子调控机制及技术应用前沿，旨在阐明肺部区域免疫稳态失衡与疾病发生发展的关联，并为新一代黏膜疫苗和药物的研发提供理论框架与战略方向。

研究采用系统性文献综述与多学科交叉分析的方法，整合了全球范围内呼吸道感染流行病学数据、临床队列研究结果及基础免疫学实验证据。研究团队首先分析了急性呼吸道感染（如流感、COVID-19、呼吸道合胞病毒感染）与慢性呼吸道疾病（如哮喘、慢阻肺病、肺纤维化、结核病）的临床异质性，重点关注免疫损伤修复、炎症调控失衡等关键科学问题。在基础研究层面，文章综合了肺泡巨噬细胞异质性、组织驻留记忆 T 细胞（TRM）功能、分泌型 IgA（sIgA）产生与转运机制、肺-肠轴免疫互作等领域的最新发现，并运用系统生物学视角解析了黏膜免疫微环境的时空动态特征。在技术评估部分，研究评述了黏膜疫苗递送系统（如纳米颗粒、外泌体、仿生载体）的设计原理与临床转化进展，同时探讨

了人工智能（AI）在免疫受体分析、表位预测及药物设计中的应用潜力。所有数据均来源于已发表的同行评议文献及权威数据库，通过批判性分析与综合归纳形成共识性观点。

研究结果表明，呼吸道黏膜免疫系统的功能状态是决定疾病严重程度的核心因素。sIgA 作为黏膜免疫的关键效应分子，通过免疫排斥、中和病毒及抑制跨细胞转运等机制，在感染早期发挥阻断病原入侵的关键作用，其鼻腔滴度与病毒清除速度呈显著正相关。肺泡巨噬细胞的表型可塑性（M1/M2 极化转换）及与其他免疫细胞、上皮细胞的代谢对话，对维持免疫稳态至关重要；其功能缺陷或过度活化分别会导致病原清除不足或细胞因子风暴，进而引发急性呼吸窘迫综合征（ARDS）。研究进一步揭示了“共同黏膜免疫系统”的存在，证实肠道微生物组通过代谢产物（如短链脂肪酸）和免疫细胞迁移远程调控肺部免疫应答，为“肺-肠轴”理论提供了坚实证据。在技术应用层面，新型时空序贯递送系统（如可吸入干粉疫苗）能突破黏膜屏障限制，实现抗原在肺泡的高效沉积与长效释放，单次免疫即可诱导超过一年的黏膜与系统保护性免疫。AI 模型则在 T 细胞受体（TCR）库分析、广谱冠状病毒疫苗抗原设计及药物重定位中展现出超越传统方法的预测精度，例如通过蛋白质语言模型成功设计出针对新冠变异株的高亲和力纳米抗体。

该研究系统阐释了呼吸道区域免疫“防御-损伤”平衡的复杂性，强调未来研究需聚焦十大关键科学问题，包括宿主易感性的决定因素、重症免疫病理机制、慢性感染中的免疫耗竭等。文章指出，下一代呼吸道干预策略的核心在于通过黏膜疫苗接种同时诱导 sIgA 与 TRM 细胞，从而实现感染阻断与传播控制；而 AI 与大数据技术的深度融合将革命性地加速从靶点发现到临床转化的全流程。这些见解不仅为理解呼吸道感染的免疫机制提供了新的理论范式，也为应对未来大流行及解决抗生素耐药性挑战提供了切实可行的技术路线图，对全球呼吸道健康战略的制定具有重要指导意义。

资料来源：<https://doi.org/10.1016/j.scib.2026.04.057>



## 2.11 美国学者设计五合一重组蛋白纳米脂质体疫苗，抵御流感、新冠和 RSV 三大呼吸道病毒

2026 年 6 月 26 日，美国纽约州立大学布法罗分校 Jonathan F. Lovell 团队在 *Science Advances* 发表题为“A subunit vaccine for multiple respiratory viruses”的研究论文，旨在开发

一种基于钴卟啉磷脂（CoPoP）纳米脂质体载体的多价亚单位疫苗平台，通过共展示多种重组蛋白抗原，实现单次免疫即可诱导针对多种呼吸道病毒的广谱保护性免疫，为简化疫苗接种程序、提升公共卫生应对效率提供创新策略。

首先，研究团队构建含 CoPoP、免疫刺激性佐剂 PHAD 及 QS-21 的“CPQ”脂质体，通过镍柱螯合作用将带有 C 端组氨酸标签的五种重组抗原——来自 WHO 推荐的 2022-2023 北半球流感季的 A/Victoria/2570/2019（H1N1）、A/Darwin/9/2021（H3N2）、B/Austria/1359417/2021（B/Victoria 谱系）的血凝素（HA）胞外域，SARS-CoV-2 受体结合域（RBD），以及经前体构象稳定突变优化的 RSV A2 型融合蛋白（F）胞外域——固定于脂质体表面。随后，在多种动物模型中评估免疫原性与保护效力：在 ICR 小鼠中比较单价与五价（5plex）CPQ 制剂诱导的抗原特异性 IgG、血凝抑制（HAI）抗体及中和抗体水平；在 BALB/c 小鼠中进行鼠适应流感病毒的致死性攻毒实验；在雪貂中对比 5plex CPQ 与已上市流感疫苗 Flublok 的免疫原性；在 K18-hACE2 转基因小鼠中评估对 SARS-CoV-2 的致死保护；在棉鼠中验证对 RSV A2 感染的预防效果，并与甲醛灭活 RSV 疫苗（FI-RSV）的免疫病理反应进行对比。

研究结果显示，CPQ 脂质体成功实现了五种抗原的高效

共展示，粒径约 100 nm，多分散指数小于 0.2，zeta 电位为负值，抗原在脂质体表面呈可及性暴露。在 ICR 小鼠中，5plex CPQ 制剂诱导的针对三种流感 HA、RBD 及 RSVF 的 IgG 结合抗体水平与相应单价制剂相当，且 HAI 抗体滴度及对 SARS-CoV-2 假病毒、RSV A2 的中和抗体滴度均无显著降低；即使将每种抗原剂量降至 0.1  $\mu\text{g}$ ，5plex 制剂仍保持相当的免疫原性。在保护效力方面，5plex CPQ 免疫的 BALB/c 小鼠完全抵御了鼠适应 H1N1 及 B/Victoria 流感病毒的致死攻击，仅在与疫苗株抗原性差异较大的 H3N2 攻毒中出现轻微体重下降。雪貂模型中，5plex CPQ 诱导的 H1N1 中和抗体水平与 Flublok 相当，攻毒后肺组织病毒载量显著降低。K18-hACE2 小鼠中，5plex CPQ 与单价 RBD CPQ 均完全保护小鼠免受 SARS-CoV-2 致死性感染，肺及鼻甲病毒载量显著降低。棉鼠模型中，5plex CPQ 免疫完全清除肺组织病毒，且未出现 FI-RSV 疫苗常见的疫苗增强呼吸道疾病（ERD）病理改变，肺组织炎症评分显著低于 FI-RSV 组。此外，CPQ 制剂的免疫原性优于铝佐剂、AddaVax 及 AS01 等常用佐剂系统，尤其在诱导中和抗体方面表现突出。

该研究成功开发了一种基于 CoPoP 纳米脂质体的多价呼吸道病毒疫苗平台，首次在单一制剂中实现了对季节性流感、SARS-CoV-2 及 RSV 的有效免疫覆盖。其核心优势在于

通过脂质体表面展示技术，既保留了重组蛋白抗原的天然构象，又通过佐剂协同作用增强了免疫原性，且未观察到抗原间显著的免疫干扰。与现有需多次接种的单价疫苗相比，该五价疫苗可显著减少接种次数，有望提高疫苗接种依从性与覆盖率，尤其适用于应对多种呼吸道病毒共流行的“三重疫情”挑战。未来通过优化抗原组合、探索黏膜递送途径及推进临床转化，该平台有望成为抗击呼吸道病毒性疾病的重要工具，为全球公共卫生防控贡献力量。

资料来源：<https://doi.org/10.1126/sciadv.aea3227>



## 2.12 复旦大学团队揭示抗 preS1 抗体应答与慢性乙肝病毒控制及停药后持续抑制相关

2026 年 6 月 22 日，复旦大学陈捷亮/张敏/袁正宏/张继明团队在 *Gut* 发表题为“Functional anti-preS1 antibody responses associated with viral control in chronic hepatitis B”的研究论文。该研究聚焦乙肝病毒（HBV）大表面蛋白 preS1 区域介导病毒入侵的关键作用，针对慢性乙型肝炎（CHB）

患者循环 preS1 抗原及抗 preS1 抗体的血清学与功能意义尚未明确的问题，通过系统性分析其表达模式、功能活性及临床关联，为阐释宿主抗 HBV 免疫机制、优化治疗停药决策提供了新证据。

本研究采用横断面与队列相结合的设计，共纳入 549 例未接受过核苷（酸）类似物（NUC）治疗的慢性 HBV 感染者、107 例实现功能性治愈（FC）的患者及 110 例乙肝疫苗接种健康对照者，所有患者分期依据 2025 年欧洲肝病学会（EASL）指南分为 HBeAg 阳性慢性感染期（EPCI）、HBeAg 阳性慢性肝炎期（EPCH）、HBeAg 阴性慢性感染期（ENCI）、HBeAg 阴性慢性肝炎期（ENCH）及灰区亚组（GZ-A 至 GZ-D）；同时纳入 51 例符合停药标准（HBeAg 阴性、NUC 治疗 >2.5 年、HBV DNA <60 IU/mL）的非肝硬化患者停药队列，其中病毒复发定义为停药后 96 周内连续两次 HBV DNA >2000 IU/mL。

研究团队首先建立了检测血清 preS1 抗原和抗 preS1 IgG 的酶联免疫吸附试验（ELISA），经 110 例健康对照确定临界值分别为 0.1502 和 0.1287，并通过无关捕获抗体/抗原、批内/批间变异系数（CV < 9%）验证了方法的特异性与重复性；随后采用 HBV/HDV 感染模型、preS1-NTCP 竞争性结合试验及包含 20 条重叠肽的微阵列技术，评估抗 preS1 抗体的中

和活性并定位线性表位；最后通过统计学分析抗体水平与病毒学指标、生化指标及停药后病毒学结局的关联。

研究结果显示，血清 preS1 抗原水平与 HBV 复制状态密切相关：EPCI 和 EPCH 组 preS1 阳性率分别达 96.9% 和 92.5%，显著高于 ENCI（68.8%）和 ENCH（65.5%）组，且 preS1 水平与 HBV DNA、HBsAg、HBeAg 呈正相关，与年龄呈负相关，在功能性治愈组和健康对照组中均未检出。抗 preS1 IgG 的表达则呈现不同特征：EPCH 组抗体水平显著高于 EPCI 组，ENCH 组显著高于 ENCI 组，且与 ALT、AST 水平呈正相关，提示其与肝脏炎症活动及免疫激活相关；24.3% 的功能性治愈者仍可检测到抗 preS1 IgG。功能实验进一步筛选出 5 份兼具低 preS1（A450-630nm < 0.1）和高抗 preS1 IgG（A450-630nm > 0.5）的血清，其对 HBV 和丁型肝炎病毒（HDV）感染均表现出剂量依赖性中和活性——经蛋白 G 纯化后，纯化 IgG 的中和效力与全血清一致，半数抑制浓度（IC<sub>50</sub>）较参考单抗高 3~5 倍，证实中和作用由抗体介导；机制研究显示，这些抗体通过靶向 preS1 区域中介导 NTCP 结合的线性表位阻断 preS1 与 NTCP 受体的结合，且该区域免疫原性强，小鼠免疫实验证实其可诱导中和抗体产生。临床关联分析表明，携带中和型抗 preS1 抗体的患者 HBV DNA 和 HBsAg 水平更低；停药队列中，高基线抗 preS1 IgG 水平

与停药后持续病毒学抑制显著相关，联合 HBV RNA 和 qHBsAg 可提升对复发的预测效能（曲线下面积改善），而抗 preS1 IgG 单独对 HBsAg 清除无显著预测价值。

综上，该研究首次系统揭示了慢性 HBV 感染不同阶段血清 preS1 抗原与抗 preS1 IgG 的血清学特征：preS1 抗原是反映病毒复制活跃度与 cccDNA 转录活性的可靠标志物，而抗 preS1 IgG 作为宿主功能性体液免疫的效应分子，其高水平表达与病毒控制、肝脏炎症激活及停药后持续应答密切相关。研究明确了中和型抗 preS1 抗体的表位靶点与作用机制，证实其通过阻断病毒入侵发挥保护作用，为理解 HBV 免疫清除机制提供了新视角。尽管存在体外实验局限性及样本量限制，但研究结果提示抗 preS1 抗体有望成为 CHB 患者病毒学风险分层（尤其是停药后复发风险评估）的新型生物标志物，同时为 preS1 靶向预防性/治疗性疫苗及免疫疗法的研发奠定了理论基础，对推动 CHB 功能性治愈策略的优化具有重要临床意义。

资料来源：<https://doi.org/10.1136/gutjnl-2025-337810>



### 2.13 意大利学者发现 HDAC 抑制可改善慢性乙型肝炎病毒特异性 CD8 T 细胞功能

2026 年 6 月 6 日, 意大利帕尔马大学附属医院 Paola Fisicaro 团队在 *Journal of Hepatology* 发表题为“Dysregulated transcription in core- and pol-specific CD8 T cells can be targeted by HDAC inhibition to improve T-cell function in chronic hepatitis B”的研究论文。该研究对未治疗的高病毒载量 HBeAg 阴性慢性乙型肝炎 (CHB) 患者的核心蛋白 18-27 和聚合酶 455-463 特异性 CD8 T 细胞进行 RNA 测序分析, 并与经核苷 (酸) 类似物治疗后实现功能性治愈的患者及急性乙型肝炎恢复者进行比较, 系统阐明了与 HBV 免疫控制及持续感染相关的 CD8 T 细胞转录特征, 并证实靶向组蛋白去乙酰化酶 (HDAC) 可有效改善 CHB 患者的病毒特异性 CD8 T 细胞功能。

本研究采用多中心队列设计, 纳入 38 例未治疗 HBeAg 阴性高病毒载量 CHB 患者 (HBV-DNA 范围  $1.65 \times 10^4 \sim 25.09 \times 10^6$  IU/ml)、6 例 NA 治疗后 HBsAg 清除的 rNUC 患者及 4 例急性乙肝康复者 rACU。通过流式细胞术分选外周血单个核细胞中 HLA-A2 限制性核心蛋白 18-27 (Core<sub>18-27</sub>) 和聚合酶 455-463 (Pol<sub>455-463</sub>) 特异性 CD8 T 细胞, 利用低输

入 RNA 测序技术分析转录组差异，结合基因集富集分析（GSEA）比较不同组别与慢性感染模型（如 HIV、LCMV）的转录特征重叠性。体外实验部分，通过短期 T 细胞培养体系，在 HBV 肽段刺激下加入 I 类选择性 HDAC 抑制剂 Entinostat，评估组蛋白 H3/H4 乙酰化水平、细胞因子（IFN- $\gamma$ 、TNF- $\alpha$ ）产生及脱颗粒标志物 CD107a 表达的变化，验证表观遗传调控对 T 细胞功能的修复作用。

研究结果显示，CHB 患者 HBV 特异性 CD8 T 细胞呈现显著的转录失调，与 rNUC 相比共鉴定出 356 个差异表达基因（DEG），主要涉及 DNA 转录调控、应激反应、线粒体功能及免疫检查点通路异常，其中组蛋白去甲基化酶 *KDM8*、转录辅因子 *MED26* 及 Ras 信号调节因子 *RASGRF2* 等表达显著下调，而耗竭相关分子及热休克蛋白家族表达上调。通过对比 rNUC 与 rACU 的转录特征，识别出 101 个基因的“治愈特征”，包括 DNA 修复（*SLX4*、*TONSL*）、转录调控（*TCF7L1*、*KDM8*）及代谢重编程相关基因的上调，以及应激反应通路的衰减。值得注意的是，rNUC 患者仍存在 40 个基因的“转录疤痕”特征，涉及 TGF- $\beta$  信号通路持续激活及 DNA 损伤修复机制缺陷，表明长期病毒感染会留下持久的分子印记。核心与 Pol 特异性 CD8 T 细胞虽共享约 70% 的转录失调特征，但 Pol 特异性细胞表现出更严重的基因组稳定性相关基因下

调及抑制性受体高表达，而 Core 特异性细胞则呈现更显著的转录抑制相关表观遗传修饰酶(*SUV39H1*、*PRMT5*)上调。体外实验中，Entinostat 处理显著提升 CHB 患者 T 细胞组蛋白 H3/H4 乙酰化水平，使 HBV 特异性 CD8 T 细胞的 IFN- $\gamma$  产生增加 2.3 倍、CD107a 表达提升 1.8 倍，且该效应不依赖于 HLA-A2 限制性表位，在非 HLA-A2 人群中同样有效。

该研究首次系统描绘了 CHB 中不同抗原特异性 CD8 T 细胞的转录调控图谱，揭示 DNA 转录失调是 T 细胞功能障碍的核心机制，且长期病毒感染导致的“转录疤痕”可能是功能性治愈后免疫记忆不完全的重要原因。研究提出的 101 基因“治愈特征”为评估免疫治疗应答提供了新型生物标志物，而 HDAC 抑制剂 Entinostat 的体外功效则为逆转 T 细胞耗竭提供了直接证据。这些发现不仅深化了对 CHB 免疫发病机制的理解，更提示表观遗传干预可作为现有抗病毒治疗的联合策略，通过重塑 T 细胞转录程序实现功能性治愈。未来需在临床试验中进一步验证 HDAC 抑制剂的安全性与有效性，并探索其与免疫检查点阻断、治疗性疫苗的协同效应，最终推动 CHB 治愈方案的优化与创新。

资料来源：<https://doi.org/10.1016/j.jhep.2026.05.020>



## 2.14 中国学者揭示肝脏硬度测量可预测伴有显著肝纤维化或肝硬化的慢性乙肝患者的肝脏相关事件

2026 年 6 月 1 日，首都医科大学尤红/吴晓宁团队在 *Hepatology* 发表题为“Early on-treatment LSM reliably predicts liver-related events in CHB patients with significant fibrosis and cirrhosis”的研究论文。该研究基于一项多中心前瞻性队列，通过对 1116 例接受抗病毒治疗的慢性乙型肝炎（CHB）患者进行中位长达 7.5 年的随访，表明治疗 1~3 年后的肝脏硬度测量值（LSM）是预测肝脏相关事件（LREs）最可靠的指标，其预测效能显著优于基线 LSM 及其动态变化值，并揭示 LSM 降至 10 kPa 以下与肝小叶结构恢复相关。

本研究采用多中心前瞻性队列设计，纳入 2012 年至 2016 年间中国 41 家三级医院的 1116 例未经治疗的 CHB 患者，均经肝活检证实为 METAVIR 分期 F2-F4 级纤维化或临床诊断为代偿期肝硬化。患者接受恩替卡韦、替诺福韦等核苷（酸）类似物抗病毒治疗，中位随访时间达 7.5 年。LSM 通过振动控制瞬时弹性成像（VCTE）标准化测量，定义可靠 LSM 为 10 次有效读数、成功率 $\geq 75\%$ 且四分位距与中位数比值 $\leq 30\%$ 。研究主要终点为 LREs，次要终点包括肝小叶结构恢复情况（通过谷氨酰胺合成酶染色评估 GS 指数）。

研究结果显示, 治疗 1~3 年后的 LSM 是预测 3 年和 5 年 LREs 的最优指标, AUROC 达 0.72~0.78, 显著优于基线 LSM (AUROC 0.59~0.65) 及 LSM 绝对或相对变化 (AUROC 0.42~0.65)。治疗 1、2、3 年时 LSM<10 kPa 的患者, 5 年 LREs 累积发生率仅为 2.2%、2.6%和 2.7%, 而 LSM≥10 kPa 者则高达 11.4%、12.8%和 10.0%, 这一差异在肝硬化亚组及外部验证队列中保持一致。值得注意的是, LSM<10 kPa 且血小板计数≥150×10<sup>9</sup>/L 的患者, 3 年 LREs 风险趋近于零 (0%~1.4%), 而任一指标异常者风险显著升高。肝活检组织学分析进一步揭示, 治疗中 LSM<10 kPa 的患者 GS 指数更高, 提示其肝小叶结构恢复更佳, 这可能是低风险的组织学基础。此外, LSM 动态变化 (包括下降幅度) 未显示出独立预测价值, 且代谢因素 (如糖尿病、超重) 对 LSM 轨迹与 LREs 风险的关联影响有限。

该研究首次在大规模 CHB 队列中证实, 治疗中早期 (1~3 年) 的 LSM 是预测远期肝相关事件的最可靠无创指标, 其预测效能优于基线值或动态变化, 且 10 kPa 可作为明确的风险分界阈值。这一发现挑战了既往过度关注 LSM 纵向变化的临床实践, 强调了治疗中单次测量的即时预后价值, 为优化 CHB 患者管理提供了重要依据: 对于治疗 1~3 年后 LSM<10 kPa 且血小板正常的患者, 可考虑放宽监测频率; 而对

LSM $\geq$ 10 kPa 者则需强化随访与干预。研究同时揭示了 LSM 降低与小叶结构恢复的关联，深化了对抗病毒治疗逆转肝纤维化的病理生理理解。尽管研究存在随访后期样本量有限、肝硬化患者占比高等局限性，但其多中心设计与长期随访数据仍为临床决策提供了高级别证据，未来需进一步探索 LSM 阈值在不同 CHB 人群中的普适性及联合其他标志物的预测模型。

资料来源：<https://doi.org/10.1097/hep.0000000000001504>



## 2.15 中国学者发现乙肝病毒通过丙酮酸依赖性方式产生活性氧诱导肝纤维化

2026 年 6 月，中国医学科学院北京协和医学院陈利民团队联合四川大学王显丁团队以及哈佛医学院林温育团队在 *Hepatology* 发表题为“HBV induces liver fibrosis through the generation of reactive oxygen species in a pyruvate-dependent manner”的研究论文。该研究旨在阐明 HBV 是否通过调控丙酮酸代谢，经由过氧化物酶体增殖物激活受体  $\alpha$  (PPAR $\alpha$ ) 介导的活性氧 (ROS) 生成通路驱动肝纤维化，从而为慢性

乙型肝炎（CHB）相关肝纤维化的代谢干预提供新的靶点。

在体外部分，研究团队利用 HBV 持续复制细胞系 HepAD38、稳定表达钠离子-牛磺胆酸共转运多肽（NTCP）的 HepG2 细胞、原代人肝细胞（PHH）及肝星状细胞系 LX2，构建单培养与共培养体系，并通过 HBV 感染上清（HBV<sub>sup</sub>）或纯化病毒颗粒（HBV<sub>vp</sub>）进行感染处理。在离体部分，建立人源精密肝切片（PCLS）模型，以保留肝脏天然组织结构与细胞互作。在体内部分，采用三种小鼠模型：pAAV-HBV 载体小鼠、HBV 转基因小鼠（HBV-Tg）及人源化肝脏嵌合小鼠，通过腹腔注射丙酮酸或 PPAR $\alpha$  激动剂非诺贝特进行干预。

研究结果显示，HBV 感染显著上调肝细胞糖酵解通路关键酶（HK2、PKM2）的表达，导致细胞上清及感染模型血清中丙酮酸水平明显升高，且患者血清丙酮酸浓度随肝纤维化进展而上升。机制上，HBV 感染及外源性丙酮酸补充均能显著抑制肝细胞中 PPAR $\alpha$  的表达，进而解除其对 ROS 生成的抑制作用，导致细胞内 ROS 水平激增。ROS 作为下游效应分子，直接激活肝星状细胞，促进 TGF- $\beta$ 1 分泌及胶原沉积。反之，PPAR $\alpha$  激动剂非诺贝特可逆转上述效应，显著抑制 ROS 生成并下调纤维化相关基因表达。在细胞共培养模型中，PPAR $\alpha$  激动剂预处理肝细胞或肝星状细胞均能阻断 HBV 诱

导的旁分泌促纤维化信号。PCLS 实验进一步证实，抑制 PPAR $\alpha$  或补充丙酮酸可加剧纤维化标志物表达，而非诺贝特能有效拮抗该作用。在三种小鼠模型中，丙酮酸注射加剧了 HBV 诱导的肝纤维化病理改变（如胶原沉积、 $\alpha$ -SMA 阳性细胞增多），而非诺贝特治疗则显著减轻肝损伤与纤维化程度，且不影响血清转氨酶水平，提示其安全性。此外，ROS 抑制剂二苯基碘鎓（DPI）预处理可完全阻断 HBV 上清、丙酮酸或 PPAR $\alpha$  拮抗诱导的纤维化基因表达，确证 ROS 在该通路中的核心地位。

该研究首次系统揭示了“HBV-丙酮酸-PPAR $\alpha$ -ROS”轴在肝纤维化发生发展中的关键作用，阐明 HBV 通过劫持宿主糖酵解代谢，增加丙酮酸生成，进而抑制 PPAR $\alpha$  表达、诱发氧化应激，最终驱动肝星状细胞活化与纤维化的全新分子机制。这一发现不仅拓展了 HBV 致病机制的代谢视角，也提示靶向丙酮酸代谢或激活 PPAR $\alpha$  可能成为现有抗病毒治疗之外的辅助抗纤维化新策略。研究同时指出，即使在非活动性 HBV 携带者中，丙酮酸水平也已升高，提示代谢异常可能早于临床可见的纤维化，这为早期干预提供了理论依据。尽管 PPAR $\alpha$  激动剂在非酒精性脂肪性肝炎等领域已显示出抗纤维化潜力，其在 CHB 患者中的应用仍需临床验证。未来研究可进一步探索该通路的特异性调控因子，并评估联合抗

病毒与代谢调节的协同治疗效果，为阻断 CHB 向肝硬化进展提供更全面的解决方案。

资料来源：<https://doi.org/10.1097/HEP.0000000000001597>



## 2.16 瑞典学者解析慢性丁肝的疾病进程与临床结局

2026 年 6 月 17 日，瑞典卡罗林斯卡大学医院 Habiba Kamal 团队在 *Gut* 发表题为“Course and clinical outcomes of chronic hepatitis delta: a longitudinal analysis of 565 patients from the D-SOLVE and HDV-1000 consortia”的研究论文。该研究基于欧洲六国多中心 D-SOLVE 与 HDV-1000 联合数据库，对 565 例慢性丁型肝炎（CHD）患者进行中位 55 个月的前瞻性-回顾性纵向分析，首次明确了定量 HDV RNA  $\geq 1000$  IU/mL 是肝脏相关事件风险显著升高的阈值，同时揭示  $\gamma$ -谷氨酰转移酶（GGT）水平升高是疾病进展的独立预测生物标志物。

本研究采用多中心回顾性队列设计，纳入欧洲 6 个医疗中心（布加勒斯特、汉诺威、伦敦、里昂、米兰、斯德哥尔摩）的 1004 例 CHD 患者，最终筛选出具有  $\geq 3$  年完整随访

数据的 565 例患者进入分析。研究收集了患者的人口统计学特征、行为习惯（吸烟、饮酒）、合并症（糖尿病、高血压、肥胖等）、抗病毒治疗史，以及肝功能、病毒学指标（HDV RNA、HBV DNA、HBsAg 定量及基因型）和肝脏影像学/组织学数据。肝硬化诊断综合临床表现、影像学（如肝脏硬度测量 $\geq 15.0$  kPa）、活检等多维度标准；肝相关事件（LREs）定义为肝细胞癌（HCC）、失代偿事件（静脉曲张出血、腹水等）、肝移植或死亡。统计分析采用 Kaplan-Meier 法计算累积发病率，Cox 比例风险模型评估基线因素与结局的关联，并通过受试者工作特征曲线（AUROC）分析生物标志物的预测效能，所有分析均考虑临床相关性并校正混杂因素。

研究结果显示，565 例患者平均年龄为 45 岁（标准差 12 岁），55% 为男性，60% 为欧洲裔，基线时 77.8% 可检测到 HDV RNA，39.8% 已确诊肝硬化，45% 曾接受过干扰素治疗。中位随访 55 个月（IQR 46~62 个月）期间，新发肝硬化累积发生率 1 年为 1.8%、3 年为 5.6%、5 年为 13.6%；新发 LREs 累积发生率 1 年为 0.8%、3 年为 2.4%、5 年为 10.8%，其中 HCC 和失代偿事件的 5 年累积发生率分别为 5.3% 和 7.6%。多变量 Cox 回归分析表明，抗-HCV 阳性（校正风险比 aHR=1.72）和基线 GGT 升高（aHR=2.77）是新发肝硬化的独立预测因素；而 LREs 的独立预测因素包括年龄增长

(aHR=1.03/岁)、GGT 升高 (aHR=4.38)、可检测到 HDV RNA (aHR=10.32) 及基线肝硬化 (aHR=2.23)。进一步分析显示, HDV RNA  $\geq 1000$  IU/mL 时 LREs 风险显著上升, 且呈剂量依赖性; GGT 对 LREs 的预测效能优于 ALT 和 HDV RNA (AUROC 更高); 但 HBsAg 定量水平与疾病进展无显著关联。值得注意的是, 基线无肝硬化的患者中, HDV RNA 阴性者 5 年 LREs 发生率仅为 0%, 而阳性者达 24.6%, 凸显了病毒持续复制的核心危害。

该研究通过大样本真实世界数据证实, 慢性丁型肝炎的疾病进展风险存在明确分层: 高龄、GGT 升高、基线肝硬化及 HDV RNA 持续复制 (尤其是  $\geq 1000$  IU/mL) 是肝相关不良结局的关键驱动因素。这一发现首次明确了 HDV RNA 的量化风险阈值, 本队列中经规范治疗的患者 5 年 LREs 发生率 (10.8%) 显著低于历史数据, 提示积极干预可改善预后。同时, 研究提出 GGT 作为简便易行的预后标志物, 有助于优化高危患者的监测频率; 而 HBsAg 定量无法预测疾病进展, 则提示临床需更关注 HDV RNA 本身而非 HBsAg 水平。这些结果将为抗 HDV 新药的临床试验设计、治疗指征制定及长期随访策略提供重要循证依据, 尤其在全球 HDV 负担被低估的背景下, 对提升 CHD 精准管理具有重要意义。

资料来源: <https://doi.org/10.1136/gutjnl-2025-336234>



## 2.17 美国学者探究精准分层支持策略对印度注射吸毒者丙肝治疗结局的影响

2026 年 6 月 30 日，美国约翰斯·霍普金斯大学医学院 Sunil S. Solomon 团队在 *Journal of Hepatology* 发表题为“A precision randomized trial of hepatitis C treatment support among people who inject drugs in India: The STOP-C Trial”的研究论文。该研究采用创新的精准随机对照试验设计，基于预先建立的预后评分将 3000 名注射吸毒者（PWID）分为治疗失败低风险和高风险层，评估了低、中、高三种强度的治疗依从性支持干预对持续病毒学应答（SVR）的影响，发现高强度支持仅能适度改善低风险人群的 SVR，而对高风险人群效果有限，整体 SVR 显著低于既往注册临床试验。

研究采用三臂分层个体水平精准随机试验设计，于 2021 年 1 月至 2022 年 12 月在印度 7 个城市的综合关怀诊所招募 3000 名未接受过直接抗病毒药物（DAA）治疗的 PWID，其中 2048 人被划分为治疗失败低风险组，952 人为高风险组。

风险分层基于预先构建的预后评分模型，该模型纳入年龄、性别、收入、无家可归经历、近 3 个月注射频率、抑郁症状、生活质量指标及性伴侣数量等变量。低风险组按 1:2:3 比例随机分配至高强度、中强度或低强度支持组，高风险组则按 3:2:1 比例反向分配，以最大化试验效率。所有参与者均接受每日一次索磷布韦/维帕他韦（SOF/VEL）治疗 12 周，干预措施包括：低强度支持（标准依从性咨询+每 28 天领药）、中强度支持（低强度+患者导航员[PN]每两周至少一次联系，提供用药提醒及服务转介）、高强度支持（中强度+每周至少一次直接观察治疗[DOT]）。主要结局为治疗后 24 周持续病毒学应答率（SVR，HCV RNA<定量下限），采用意向性分析（ITT）及按方案分析（PP）进行统计推断，并通过逆概率加权（IPW）评估总体人群的平均处理效应。

研究结果显示，93.3%（2798/3000）的参与者完成 SVR 评估，总体 SVR 率为 58.0%（ITT 分析）。低风险组中，高、中、低强度支持的 SVR 率分别为 68.3%、60.8%和 62.6%，调整后相对风险（aRR）显示高强度支持较低强度显著提升 SVR（aRR=1.09），中强度支持则无显著获益（aRR=0.97）。高风险组中，三组 SVR 率分别为 50.8%、45.5%和 48.4%，各强度干预间无统计学差异（低强度 vs 高强度 aRR=0.96；中强度 vs 高强度 aRR=0.89）。逆概率加权分析进一步证实，

在总体人群中，高强度支持较低风险显著提升 SVR ( $aRR=1.08$ )，且该效应在预后评分低于 80% 的人群中普遍存在。次要结局方面，低风险组治疗完成率为 91.2%~96.5%， $\geq 90\%$  服药依从率（基于药物持有率 [MPR]）为 68.6%~79.1%；高风险组对应数据为 87.1%~91.2% 和 63.1%~73.0%，干预强度对治疗完成率无显著影响。安全性方面，共发生 53 起严重不良事件（35 例死亡），均与研究药物无关，且组间发生率无差异。值得注意的是，若将治疗结束时病毒阴性且  $MPR > 90\%$  的潜在再感染病例计入成功治疗，低风险和高风险组的 SVR 率可分别提升至 71.9% 和 62.4%，提示再感染是影响治愈率的重要因素。

该研究首次在大规模社区 PWID 群体中验证了精准随机试验设计的可行性，证实预后风险评分可有效识别需差异化干预的人群：高强度支持（PN+DOT）仅能改善低风险者的 SVR，而对高风险者无效，提示现有干预模式不足以克服多重社会结构障碍（如无家可归、高频注射、HIV 共感染等）对治疗成功的制约。研究同时揭示了印度年轻活跃注射吸毒者 HCV 治愈率的严峻现状——即便在整合了美沙酮维持治疗、针具交换等服务的友好诊所环境中，总体 SVR 仍远低于高收入国家的同类研究（通常  $> 90\%$ ）。这可能与该人群高频药物使用、不稳定的生活环境及较低的医疗服务参与度有关。

研究者指出,单纯依赖传统支持手段难以实现 WHO 的 HCV 消除目标,亟需开发长效 DAA 制剂、长效美沙酮制剂及 HCV 疫苗等创新工具,并探索结合家庭/同伴支持、激励性干预等本土化策略。此外,预后评分工具的应用可为资源有限地区提供高效配置干预措施的路径,将高强度支持优先分配给最可能获益的低风险人群,而将研发资源聚焦于高风险人群的突破性干预方案。该研究为全球特别是中低收入国家的 PWID 群体 HCV 消除工作提供了关键实证依据与实践启示。

资料来源: <https://doi.org/10.1016/j.jhep.2026.06.034>



## 2.18 美国学者揭示 1990-2023 年全球结核病与耐多药结核病负担

2026 年 7 月 1 日,华盛顿大学健康指标与评估研究所 Hmwe Hmwe Kyu 团队在 *The Lancet Infectious Diseases* 发表题为“Global, regional, and national burden of tuberculosis and multidrug-resistant tuberculosis by HIV status, 1990–2023: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2023”的研究论文。该研究基于全球疾病负担、伤害及风险因素研究 (GBD) 2023 框架,对 204 个国家和地区的结核病 (TB)

及耐多药结核病（MDR-TB）负担进行了系统分析，评估了 WHO 终止结核病策略目标的进展情况，并首次量化了 MDR-TB 在 HIV 背景下的伤残调整生命年（DALYs）。

研究基于 GBD 2023 框架，覆盖 204 个国家和地区，采用多源数据与混合模型方法。死因估计通过死因集合模型（CODEm）整合全球生命登记、监测、口头尸检及微创组织采样数据，结合 HIV 相关死亡的群体归因分数（PAF）分层计算；发病率、患病率与死亡率通过贝叶斯元回归工具 DisMod-MR 2.1 按年龄、性别联合建模，并利用死亡率-发病率比法填补数据稀疏地区缺口。MDR-TB 负担通过时空高斯过程回归估算耐药比例，结合相对死亡风险分层，首次将广泛耐药结核病（XDR-TB）纳入 MDR-TB 统一分析。研究进一步通过比较风险评估框架，量化吸烟、饮酒及高空腹血糖三类可改变风险因素对结核病负担的归因比例，并以 DALYs 作为综合健康度量指标。

研究结果显示，2023 年全球结核病新发病例达 911 万（95% UI 804 万~1030 万），死亡 122 万（98 万~149 万），造成 5460 万（4380 万~6550 万）DALYs。其中，HIV 相关结核病占新发病例 78.1 万（69.0 万~87.9 万）及死亡 21.0 万（14.2 万~27.9 万），贡献 1100 万（756 万~1430 万）DALYs；MDR-TB（含广泛耐药结核病，XDR-TB）新发病例 46.6 万

(19.8 万~108 万)，死亡 10.2 万 (3.17 万~23.8 万)，导致 396 万 (131 万~901 万) DALYs。区域分布上，撒哈拉以南非洲承载最高 HIV 相关结核病负担 (60.3 万新发病例)，南亚则是非 HIV 相关结核病重灾区 (294 万新发病例)；东欧、中亚及摩尔多瓦、白俄罗斯等国的 MDR-TB 占结核病死亡比例超 40%。2015-2023 年，全球结核病发病率下降 19.2% (17.8%~20.5%)，死亡率下降 22.6% (4.7%~35.7%)，但 MDR-TB 的降幅 (发病率降 11.4%、死亡率降 13.6%) 显著滞后于药物敏感结核病，且拉丁美洲和加勒比地区发病率甚至出现 0.6% 的增长。若消除吸烟、饮酒及高空腹血糖三大风险因素，2023 年全球结核病死亡可减少至 76.8 万 (59.2 万~97.0 万)，MDR-TB 死亡可减少至 7.72 万 (2.34 万~18.3 万)，DALYs 降幅均超 30%。

该研究首次系统量化了 MDR-TB 的 DALYs 负担及其与 HIV 的交互作用，揭示了全球结核病防控进展的脆弱性与不均衡性：尽管多数地区在药物敏感结核病防控上取得成效，但 MDR-TB 的严峻挑战、HIV 流行区的防控依赖性及可改变风险因素的叠加效应，使得实现 WHO“2035 年结核病死亡减少 95%”的目标面临巨大阻力。研究特别强调，近期全球卫生资金的剧烈波动可能逆转过去二十年的防控成果，亟需通过加强快速耐药检测、保障新药可及性及跨部门干预风险因素

（如控烟、限酒、糖尿病管理）巩固现有进展。

资料来源：[https://doi.org/10.1016/S1473-3099\(26\)00295-1](https://doi.org/10.1016/S1473-3099(26)00295-1)



## 2.19 瑞士学者评估社区结核病筛查中 CAD4TBv7 单独应用与联合 CRP 检测的成本效益

2026 年 7 月 1 日，巴塞尔大学 Klaus Reither 团队在 *The Lancet Infectious Diseases* 发表题为“Community-based tuberculosis screening with computer-aided detection technology alone and in combination with point-of-care C-reactive protein testing: a paired screen-positive trial”的研究论文。该研究在莱索托和南非的社区环境中，采用配对筛查阳性设计，发现与单独使用基于数字胸片的计算机辅助检测（CAD，即 CAD4TBv7 策略）相比，CAD 联合床旁 C 反应蛋白（CRP）检测策略（即 CAD4TBv7-CRP 策略）检出的结核病例数更少，且成本更高，未能达到非劣效性标准。

研究采用务实型社区试验设计，在莱索托布塔布特区和南非乌姆冈甘德洛夫区开展，纳入 20023 名 18 岁及以上社区居民（排除严重疾病、妊娠及正在接受结核病治疗者）。通过配对筛查阳性设计（即同一受试者先后接受两种筛查），

比较两种策略：一是仅使用 CAD4TBv7 软件分析数字胸片（CAD4TBv7 方案），二是 CAD 评分处于特定区间时追加即时 C 反应蛋白（CRP）检测（CAD4TBv7-CRP 方案）。两种策略均按算法要求对疑似病例进行 Xpert MTB/RIF Ultra 核酸检测确诊。主要结局指标为非劣效性检验（预设非劣效界值-10%）及成本分析，次要指标包括不同人群亚组疗效差异及与全员核酸检测的成本对比。

研究结果显示，在纳入分析的 73 例经至少一种策略检出的结核病患者中，CAD4TBv7 方案检出 69 例（94.5%），CAD4TBv7-CRP 方案检出 60 例（82.2%），绝对差异为-12.3%，未达到非劣效标准，表明联合筛查策略的病例检出率显著低于单独 CAD 筛查。成本分析进一步显示，CAD4TBv7 方案每检出 1 例结核病的平均成本为 5454 美元，而 CAD4TBv7-CRP 方案为 7486 美元，后者成本高出 37.3%；人均筛查成本分别为 20 美元和 22 美元，总筛查成本相差 14.4%。事后分析表明，即使假设对所有参与者进行核酸检测，其单例检出成本（6961 美元）仍介于两种策略之间，且联合筛查未显示出操作优势。亚组分析未发现国家、HIV 感染状态、年龄或结核病症状对上述结果产生显著影响，敏感性分析均支持主要结论的稳定性。

该研究首次在社区场景中证实，CAD 单独筛查在结核病

病例发现和成本控制上均优于 CAD 联合 CRP 检测的策略。尽管 CRP 检测具有操作简便、成本低廉的特点，但其在社区低患病率环境下的分流价值有限，反而因增加检测步骤和设备投入推高了整体成本。研究同时指出，46%的确诊患者无典型结核病症状，凸显了症状无关筛查的重要性；核酸检测“痕量”结果的临床管理需进一步优化，以避免漏诊。研究者建议，在高负担地区可优先推广 CAD 单独筛查作为主动病例发现的工具，而联合 CRP 的策略不应被常规推荐。这一结论为 WHO 及各国结核病控制规划提供了关键证据，有助于优化筛查资源配置，推动实现结核病早期阻断传播的目标。

资料来源：[https://doi.org/10.1016/S1473-3099\(26\)00222-7](https://doi.org/10.1016/S1473-3099(26)00222-7)



## 2.20 中国学者发表首个国产九价 HPV 疫苗 III 期临床试验结果

2026 年 6 月 30 日，厦门大学吴婷/张军团队在 *The Lancet Infectious Diseases* 发表题为 “Efficacy, safety, and immunogenicity of an *Escherichia coli*-produced nine-valent

human papillomavirus vaccine: a multicentre, double-blind, randomised, controlled, phase 3 trial”的研究论文。该研究基于大肠杆菌表达系统平台，通过一项多中心、双盲、随机对照的 III 期临床试验，表明新型九价 HPV 疫苗（Cecolin 9）对 HPV 31、33、45、52、58 型别所致持续感染的保护效力高达 98.2%，对 HPV 16 和 18 型别诱导的免疫应答亦不劣于已上市的二价疫苗，同时安全性良好。

研究采用多中心、双盲、随机、对照 III 期试验设计，于 2020 年 9 月至 12 月在中国江苏省（涟水、阜宁、赣榆）和四川省（大竹、岳池）的 5 个疾控中心招募 9327 名 18~45 岁健康女性，按年龄（18~29 岁和 30~45 岁）分层后以 1:1 比例随机分配至九价疫苗组（4663 人）或二价疫苗对照组（4664 人），接种程序为 0、1、6 月各一剂。主要终点包括免疫原性（接种后 7 个月 HPV 16/18 中和抗体的非劣效性，预设非劣效界值为几何平均浓度比下限 0.5、血清转化率差下限-5%）和有效性（改良意向性治疗人群中 HPV 31/33/45/52/58 相关的 12 个月持续感染预防效力）。安全性评估涵盖局部与全身不良反应、严重不良事件及妊娠结局。

研究结果显示，免疫原性方面，九价疫苗组对 HPV 16 和 18 的血清转化率均达 99.9%以上，几何平均浓度比为 0.60 和 0.64，血清转化率差为 0.0%和-0.12%，均满足非劣效标准。

对新增的 HPV 31/33/45/52/58 型别，血清转化率达 99.7%~100%，抗体滴度显著高于基线。效力方面，九价疫苗对 HPV 31/33/45/52/58 相关 12 个月持续感染的总体效力为 98.2%，宫颈、外阴、肛周部位的效力均为 100%、98.1%和 100%；对 6 个月持续感染和即时感染的效力分别为 84.2%和 35.1%。安全性方面，九价疫苗组不良反应发生率为 52.1%，对照组为 42.2%，多数为轻中度局部疼痛或发热；严重不良事件发生率为 11.0% vs 10.3%，无一例与疫苗接种相关。妊娠结局显示，两组活产率、先天性异常发生率(2.2% vs 2.1%)及新生儿黄疸比例均无显著差异。

该研究首次证实大肠杆菌表达的九价 HPV 疫苗具有优异的免疫原性与保护效力，其对高危型 HPV 的持续感染预防效果与酵母系统疫苗相当，且生产成本显著降低。这一突破有望缓解全球九价疫苗供应紧张局面，尤其为中低收入国家实现 WHO 宫颈癌消除战略（90%女孩 15 岁前完成接种）提供可及性更高的选择。研究同时提示，该疫苗对 HPV 16/18 的保护效力可通过二价疫苗的历史数据外推，而针对宫颈病变的最终效力仍需长期随访验证。未来需进一步扩大适用年龄范围并优化接种程序，以最大化公共卫生效益。

资料来源：[https://doi.org/10.1016/S1473-3099\(26\)00221-5](https://doi.org/10.1016/S1473-3099(26)00221-5)



## 2.21 肯尼亚学者解析 2026 年刚果民主共和国伊图里省本迪布焦病毒相关埃博拉疫情规模与跨境传播风险

2026 年 6 月 25 日, WHO 非洲区域办事处 Dick Chamla 团队在 *The Lancet Infectious Diseases* 发表题为“Size of the 2026 Ebola outbreak and risk of cross-border spillover from Bundibugyo virus in Ituri Province, DR Congo, and its implications for preparedness: a recalibrated stochastic modelling study”的研究论文。该研究采用随机 SEIRD 集合模型与日常风险溢出模型,对 2026 年刚果(金)伊图里省本迪布焦病毒(BDBV)疫情进行重新校准,预测短期疫情轨迹并量化向周边高风险国家的跨境传播概率,旨在为疫情防控优先事项提供科学依据。

研究采用重新校准的随机 SEIRD(易感-潜伏-感染-康复-死亡)集合模型,结合实验室确诊个案数据进行动态模拟。模型以 2026 年 6 月 8 日为校准锚点(刚果(金)累计确诊 598 例),设定三个传播情景:低传播力(基本再生数  $R_0=1.42$ )、

中传播力 ( $R_0=1.71$ ) 和高传播力 ( $R_0=2.08$ )，覆盖历史 BDBV 暴发参数范围。潜伏期固定为 9.7 天，传染期为 5.0 天，病死率基于观察数据设为 15%~25%。通过模拟过滤法 ( $\pm 30\%$  容忍区间) 保留有效复制样本，未采用正式贝叶斯推断。跨境溢出风险采用每日泊松风险模型，整合边境流动性、口岸检测灵敏度及感染期旅行概率 (乌干达 12%、南苏丹 15%、卢旺达和布隆迪 8%) 进行估算。数据来源于 WHO 非洲区域办事处外部疫情报告及内部追踪系统，排除早期疑似病例 (因实验室复核大幅修订)，仅使用特异性确诊数据。敏感性分析测试了感染期旅行比例、报告完整性及人群规模对结果的影响。

研究结果显示，截至 2026 年 6 月 8 日，刚果 (金) 实验室确诊病例从 5 月 18 日的 33 例增至 598 例，疫情轨迹与中央情景最吻合。在此情景下，预计到 6 月 24 日 (第 12 周) 累计确诊中位数达 990 例，死亡 174 例；若传播持续，至 9 月 16 日 (第 24 周) 可能升至 8210 例，死亡约 1440 例。低传播情景下第 12 周确诊中位数为 870 例 (死亡 160 例)，高传播情景为 1364 例 (死亡 202 例)，但后者因实际数据趋缓被视为备用上限。跨境溢出风险呈现显著分化：乌干达因伊图里-尼罗河走廊高流动性，12 周内输入概率达 94.2% (预期输入 2.85 例)，截至 6 月 4 日已报告 19 例确诊 (含 5 例医

护人员感染)；南苏丹因边境管控薄弱及医疗系统脆弱，输入概率为 69.3% (预期 1.18 例)；卢旺达 (8.6%) 和布隆迪 (2.0%) 风险极低。敏感性分析表明，感染期旅行比例和人群规模是溢出风险的主要不确定来源，南苏丹风险波动可达 20 个百分点。

该研究证实，尽管刚果（金）加强防控措施后疫情增速放缓，但仍处中传播力区间，跨境传播已从理论风险转为现实威胁。乌干达的输入病例及本地续发证明模型预测的可靠性，而南苏丹的高风险警示其需紧急强化口岸监测、感染防控及快速响应能力。研究同时指出模型局限性：未考虑空间异质性和医护人员特殊传播风险，校准依赖单一时间点数据，且非正式边境流动参数存在不确定性。这些预测应视为动态准备工具而非确定性结论，需随新数据迭代更新。研究强调，缩短未来丝状病毒疫情的预宣布间隔、提升多部门实验室协作效率，是遏制早期扩散的关键。

资料来源：[https://doi.org/10.1016/S1473-3099\(26\)00320-8](https://doi.org/10.1016/S1473-3099(26)00320-8)



## 2.22 复旦大学团队设计 STING 激动剂纳米颗粒可实现黏膜-全身协同免疫

2026 年 6 月 17 日,复旦大学陆路/姜世勃/吴凡团队联合清华大学刘万里团队以及广州医科大学赵金存团队在 *Nature Nanotechnology* 发表题为“Precision-engineered STING agonist nanoparticles enable coordinated mucosal-systemic immunity for durable pan- $\beta$ -coronavirus protection”的研究论文。该研究旨在开发一种安全高效的新型黏膜佐剂,通过纳米技术优化 STING(干扰素基因刺激因子)激动剂的递送效率与靶向性,为泛  $\beta$  冠状病毒防控提供兼具黏膜防御与系统保护的疫苗解决方案。

研究采用多维度实验体系,首先构建了四种嵌合抗原,通过串联不同  $\beta$  冠状病毒(SARS-CoV-2、SARS-CoV、MERS-CoV)的受体结合域(RBD)并优化连接子长度,筛选出免疫原性最优的 SSM2 抗原。随后,利用聚乙基恶唑啉(PEOX)聚合物自组装技术,将小分子 STING 激动剂 CF501 包裹形成约 18nm 的纳米颗粒 NanoCF501,通过动态光散射、透射电镜验证其粒径均一性与稳定性。动物实验涵盖小鼠、恒河猴等多种模型,通过肌肉/鼻内免疫、攻毒保护、单细胞转录组测序、BCR/TCR 免疫组库分析等手段,评估免疫原性、保

护效力及机制。安全性评价包括大鼠重复给药毒性试验、遗传毒性试验及组织病理学检查。

研究结果显示, NanoCF501 展现出卓越的免疫增强特性: 鼻内接种仅需肌肉剂量的 1/20 即可诱导等效的系统 IgG 反应, 同时显著提升呼吸道黏膜分泌型 IgA (sIgA) 与组织驻留记忆 T 细胞 (TRM) 水平。与现有黏膜佐剂 (如 CpG 1018、MF59、cGAMP) 相比, NanoCF501 使小鼠肺部 CD8<sup>+</sup> TRM 细胞比例提高 2~3 倍, 对 SARS-CoV-2、MERS-CoV 等异源  $\beta$  冠状病毒的攻毒保护率达 100%, 且无体重下降或器官损伤。机制研究表明, NanoCF501 通过 STING 依赖性途径激活肺树突状细胞, 促进抗原摄取与成熟, 驱动生发中心反应与 B 细胞克隆扩增 (sIgA 类别转换效率提升 40%), 并增强 T 细胞活化与记忆形成。在恒河猴模型中, 三次鼻内免疫诱导的 sIgA 可持续 12 个月, 中和抗体滴度覆盖多种  $\beta$  冠状病毒变异株。安全性方面, 大鼠鼻内给予 18 倍剂量未检测到血浆中 CF501 暴露, 血液生化、器官重量及鼻/肺组织病理均无异常, 遗传毒性试验均为阴性。

该研究首次证实, 通过纳米工程改造的 STING 激动剂可实现“局部免疫激活-全身毒性规避”的平衡, 为黏膜疫苗佐剂设计提供了新范式。NanoCF501 不仅能将现有肌注疫苗转化为黏膜递送形式, 还在老年小鼠模型中展现出对变异株的交

又保护潜力，这对应对未来冠状病毒大流行具有重要战略意义。尽管临床转化仍需解决人类鼻腔给药装置适配性及长期安全性验证，但该研究已为下一代呼吸道疫苗开发奠定了关键技术基础，有望推动泛冠状病毒疫苗从实验室走向实际应用。

资料来源：<https://www.nature.com/articles/s41565-026-02188-z>



## 2.23 美国学者设计 LNP-mRNA 疫苗防治诺如病毒感染

2026 年 6 月 24 日，美国耶鲁大学医学院 Craig B. Wilen/Joseph E. Craft 团队在 *Science Translational Medicine* 发表题为“IgA is necessary and sufficient to prevent norovirus infection in mice”的研究论文。该研究利用小鼠诺如病毒（MNV）作为遗传可操作的替代模型，旨在系统阐明黏膜免疫球蛋白 A（IgA）在肠道抗病毒免疫中的核心地位，解析其诱导动力学与机制，并探索基于 IgA 的免疫预防新策略，从而为新一代疫苗设计与临床转化提供直接的理论依据。

研究团队首先通过野生型小鼠与基因缺陷小鼠（包括 T

细胞受体  $\beta$  链敲除鼠、CD40 配体敲除鼠、B 细胞缺陷鼠、IgA 特异性敲除鼠等)的对比感染模型,结合抗体耗竭实验,明确了不同免疫组分在控制持续性肠道感染中的作用。研究团队利用腹膜内与经口两种感染途径,区分了急性与持续性感染的抗体应答差异,并通过聚乙二醇化干扰素- $\lambda$  (PEG-IFN- $\lambda$ ) 在特定时间点清除病毒,精确量化了感染持续时间对肠道 IgA 诱导的影响。在免疫保护评估方面,建立了同源再感染模型,并开发了基于 mRNA 脂质纳米颗粒(mRNA-LNP)的免疫预防平台,分别编码病毒衣壳蛋白(VP1)用于系统性疫苗接种,以及编码抗诺如病毒二聚体 IgA 用于被动免疫。所有实验均通过定量 PCR 检测组织与粪便中的病毒载量,利用酶联免疫吸附试验与斑块减少中和试验评估体液免疫反应,并严格遵循动物伦理规范与统计学分析标准。

研究结果显示,肠道 IgA 是清除小肠诺如病毒感染的决定性因素。与短暂感染不同,持续性肠道感染需要至少 2 至 4 周才能诱导出高水平的特异性 IgA,且该过程严格依赖 CD4<sup>+</sup>T 细胞的辅助。B 细胞或 IgA 的缺失会导致小肠病毒无法被清除,而 CD8<sup>+</sup>T 细胞则非必需。在再感染模型中,仅有经历过长期原发感染并产生高水平肠道 IgA 的小鼠才能获得完全保护,这种保护由长寿命浆细胞介导,且独立于循环中的 IgG 水平。值得注意的是,模拟人类现行疫苗策略的系统

性 mRNA 疫苗接种,虽然能在小鼠体内诱导强烈的血清中和 IgG,却无法有效激发黏膜 IgA,因而不能预防肠道感染,这与近期 HilleVax 公司 VLP 疫苗在婴儿临床试验中的失败相呼应。相反,通过 mRNA-LNP 单次给药表达并递送靶向病毒突出结构域的二聚体 IgA,能够在体内迅速产生杀菌免疫,完全阻断病毒的肠道定植,证明了 IgA 作为治疗手段的充分性。

该研究不仅确立了黏膜 IgA 在诺如病毒免疫中的绝对主导地位,还深刻揭示了现有疫苗研发面临的“黏膜屏障”困境。研究指出,有效的保护性免疫不仅需要足够的抗体滴度,更关键的是抗体必须在正确的解剖部位——肠道黏膜发挥作用。这一发现解释了为何基于系统免疫的疫苗在血清抗体阳转率高的情况下仍难以提供完全保护,并为未来疫苗设计指明了方向,即必须优先考虑能够诱导强劲肠道 IgA 应答的策略,如复制型病毒载体或改进的口服/黏膜递送系统。

资料来源: <https://doi.org/10.1126/scitranslmed.aeb4878>



## 2.24 美国学者发现 mRNA 流感疫苗会扩展人体 B 细胞反应广度

2026 年 6 月 15 日,美国华盛顿大学医学院 Ali H. Ellebedy 团队联合达特茅斯学院 Jiwon Lee 团队在 *Nature Immunology* 发表题为 “mRNA-based influenza vaccine expands the B cell response breadth in humans” 的研究论文。该研究旨在比较新型 mRNA 四价流感疫苗 (mRNA-1010) 与已上市的裂解病毒疫苗 (Fluarix) 在人体诱导的生发中心反应、B 细胞记忆库重塑及抗体交叉反应性差异,阐明 mRNA 疫苗通过持续生发中心活动拓宽抗体谱的分子机制,为开发广谱流感疫苗提供关键实验依据。

研究采用前瞻性观察性队列设计,纳入 75 名 20~50 岁健康成年人,在 2022-2024 年两个连续流感季分别接种 mRNA-1010 (38 人) 或 Fluarix (37 人)。通过多时间点采样 (基线及接种后 1、2、4、8、17、26 周) 整合多维度分析技术:采集外周血分离单个核细胞,通过酶联免疫斑点试验 (ELISpot) 检测抗原特异性浆母细胞反应,酶联免疫吸附试验 (ELISA) 和血凝抑制试验 (HAI) 测定抗体滴度,流式细胞术分析记忆 B 细胞频率;采用超声引导下腋淋巴结细针抽吸技术直接获取引流淋巴结生发中心样本,结合单细胞 RNA

测序 (scRNA-seq) 和 B 细胞受体 (BCR) 测序解析 B 细胞亚群转录特征与克隆演化; 应用血清 IgG 免疫组库测序 (Ig-seq) 联合液相色谱-串联质谱技术, 定量疫苗诱导的血清 IgG 克隆型多样性及克隆内变异; 通过多价荧光微球结合实验和高通量测序中和试验评估抗体对 1950-2023 年间流行毒株的结合与中和广度。

研究结果显示, mRNA-1010 诱导的体液免疫应答显著优于 Fluarix: 接种后 1 周, mRNA 组血流感特异性 IgG+ 浆母细胞频率峰值达 Fluarix 组的 2.3 倍 ( $P < 0.01$ ), A/H1 和 A/H3 亚型 IgG 结合抗体滴度在 4 周时升高幅度达 Fluarix 组的 1.8-2.1 倍 ( $P < 0.05$ ), 且差异持续至 26 周。淋巴结穿刺样本分析发现, 38% 的 mRNA 接种者在接种后 26 周仍可检测到活跃的流感血凝素特异性生发中心 B 细胞, 而 Fluarix 组未见持续生发中心反应。单细胞测序揭示 mRNA 疫苗可同时激活 IgG+ 和 IgA+ 记忆 B 细胞进入生发中心, 其中 20% 的生发中心克隆为初次应答来源, 而 Fluarix 组生发中心克隆主要源自回忆反应。血清 IgG 组库分析表明, mRNA 疫苗显著增加新诱导克隆型数量 (4 周时较 Fluarix 组高 1.7 倍,  $P < 0.05$ ), 并驱动预存克隆型发生克隆内 CDRH3 序列多样性扩张 (mRNA 组 52% 预存克隆型出现新变异肽段, Fluarix 组仅 18%,  $P < 0.01$ ), 谱系分析证实这些变异直接来源于生发中心

B 细胞的持续演化。功能实验进一步证实，mRNA 组血清对跨越 50 年进化的 12 种 A/H3N2 变异株的结合活性较 Fluarix 组提升 2.3-3.1 倍 ( $P<0.05$ )，对 11 种 A/H1N1 异源毒株的中和滴度显著增高，且广谱中和单克隆抗体的体细胞高频突变频率与结合广度呈正相关 ( $r=0.62$ ,  $P<0.05$ )。

该研究首次在人体中证实 mRNA 流感疫苗通过诱导持续至少 26 周的生发中心反应，重塑 B 细胞记忆库并拓宽抗体反应广度。其核心机制在于 mRNA 疫苗能够高效激活低频记忆 B 细胞，通过延长生发中心内克隆选择过程，促进预存克隆型发生克隆内多样化变异并生成新的抗体克隆型，从而产生针对抗原漂移毒株的广谱结合能力。尽管两组血凝抑制抗体滴度无显著差异，但 mRNA 疫苗诱导的抗体库多样性提升为应对流感病毒变异提供了更丰富的免疫储备。未来需进一步探索该持久生发中心反应在不同年龄人群中的普适性及长期免疫保护效力。

资料来源：<https://www.nature.com/articles/s41590-026-02569-5>



## 2.25 中国学者构建 AI 驱动 ClonoDeep 抗体平台并从人免疫组库中识别新冠和艾滋病毒的广谱中和抗体

2026 年 6 月 19 日，厦门大学公共卫生学院夏宁邵/李少伟/顾颖团队在 *Cell Reports* 发表题为“Public antibody clonotypes and deep learning identify SARS-CoV-2 and HIV broadly neutralizing antibodies in immune repertoires”的研究论文。该研究旨在开发一种名为 ClonoDeep 的人工智能驱动平台，通过整合公共抗体克隆型信息与序列深度学习模型，直接从大规模免疫组库中高效识别具有广泛中和活性的抗体候选分子，为传染病防治性抗体药物研发及疫苗设计提供新范式。

首先，研究团队整合公共抗体数据库、已知广谱中和抗体 (bnAb) 序列及高通量免疫组库数据，利用 ANARCI 工具严格定义公共克隆型。其次，构建基于 CNN-Transformer 混合架构的深度学习模型，使用 ProtT5-XL 预训练蛋白语言模型进行序列嵌入，通过严格的同源性分组拆分数据以避免泄漏，分别在 BioMap 和 DLGO 数据集上完成模型训练与基准测试，并在 SARS-CoV-2 (Cov-AbDab 数据集) 和 HIV (CATNAP 数据集) 特异性任务中实现高精度预测。最后，对模型筛选出的候选抗体进行合成，通过酶联免疫吸附试验、

假病毒中和实验及表面等离子共振验证其结合与中和活性，并利用冷冻电镜解析关键抗体-抗原复合物的高分辨率结构，结合定点突变实验阐明关键氨基酸残基的功能机制。

研究结果显示，ClonoDeep 在 SARS-CoV-2 抗体筛选中表现出色。从 6409 条已发表 RBD 抗体序列中鉴定出 4 个显著富集的公共克隆型，并从中筛选出 39 个候选抗体。实验验证表明，76.9% 的候选抗体表现出强结合活性，其中 83.3% 的预测高分抗体具有中和活性。代表性抗体 CT1-1 对原始毒株的中和活性显著优于参考抗体 S2E12，并对 Omicron BA.2、BA.4/5 等变异株保持 1~2 log 的更广谱中和效力。结构生物学分析揭示，HCDR3 区域的 His107 突变通过填充抗体沟槽增强局部包装稳定性，是提升结合亲和力与广谱性的关键；而 Gly109Ala 突变则引入空间位阻，部分抵消了 His107 的有利效应。在更具挑战性的 HIV 抗体发现中，ClonoDeep 从非 HIV 感染者（肺动脉高压患者）的免疫组库中成功鉴定出 3 种此前未报道的 HIV bnAb（HIV-CT2-1、HIV-CT2-2、HIV-CT3-1），其中 HIV-CT2-1 对多种全球流行 HIV-1 亚型表现出交叉中和活性，证实非病原体特异性免疫组库中潜藏着稀有 bnAb 前体。

该研究成功建立了一种高通量、低成本的计算抗体发现流程，突破了传统方法对抗原免疫的依赖。ClonoDeep 的核

心优势在于将免疫学中“公共克隆型”的收敛进化规律与深度学习对序列-功能关系的捕捉能力相结合,不仅能高效挖掘已知病原体的中和抗体,还能在未暴露人群的组库中识别出针对 HIV 等难治病原体的隐藏 bnAb 资源。尽管当前平台在轻链配对和结构复杂性评估上仍存在一定局限,但其为应对未来新发突发传染病、加速治疗性抗体研发提供了强有力的工具,标志着人工智能驱动的免疫组库挖掘进入了新阶段。

资料来源: <https://doi.org/10.1016/j.celrep.2026.117582>



## 2.26 中国学者开发 LucaVirus 大模型, 利用统一核苷酸-蛋白质语言模型预测病毒演化与功能

2026 年 6 月 17 日, 中山大学施莽/陈耀庆团队联合复旦大学李博/潘远飞团队在 *National Science Review* 发表题为“Predicting the evolutionary and functional landscapes of viruses with a unified nucleotide-protein language model: LucaVirus”的研究论文。该研究成功开发了 LucaVirus——一个拥有 10 亿参数、统一处理核苷酸与蛋白质序列的病毒学基础模型, 为从

病毒发现到抗体药物研发提供了全新的 AI 平台。

研究采用多模态预训练与轻量级下游任务结合的框架。团队构建了包含 1570 万条病毒序列的 OpenVirus 数据集（1040 万条核苷酸序列、520 万条蛋白质序列，总计 254 亿 token），覆盖已知病毒多样性的绝大多数类群，包括 166 万个未在公共数据库中收录的新物种级分类单元。LucaVirus 模型基于通用生物基础模型 LucaOne 初始化，采用编码器-only Transformer 架构（10 亿参数），通过迁移学习与病毒特异性预训练优化，将上下文窗口扩展至 3072 token 以适配病毒基因组特征。模型训练采用多任务半监督目标，融合核苷酸与蛋白质模态信息，避免纯掩码语言建模的局限性。下游任务通过冻结预训练模型权重，叠加单层注意力池化与任务特定预测头实现，显著降低对标注数据的依赖。研究系统评估了模型在病毒标志蛋白识别、酶功能注释、适应度景观预测及抗体-抗原相互作用四大核心场景的性能，并通过湿实验验证关键发现。

研究结果显示，LucaVirus 在多任务中均展现出卓越性能。在病毒发现方面，其对 RNA 依赖 RNA 聚合酶（RdRP）和衣壳蛋白的识别准确率达 100%和 99.86%，匹配参数量三倍于自身的 ESM2-3B 模型性能，推理效率提升 3.4 倍，并在 115 个近期发现的病毒蛋白独立测试集上实现 100%召回率。

功能注释任务中，模型对病毒酶 EC 编号的预测准确率达 99.97%，在结构验证数据集上将注释覆盖率从传统方法的 14.8% 提升至 46.4%，并实验验证了两种新型蛋白酶（CL6 和 CL31）的活性，二者与已知蛋白酶序列一致性仅约 12%。进化预测方面，LucaVirus 对 SARS-CoV-2 刺突蛋白 RBD 结合亲和力的突变效应预测 Spearman 相关系数达 0.93，优于 LucaOne（0.90）、ESM2-3B（0.84）等模型，且在肠道病毒和流感病毒适应度预测中保持跨家族泛化能力。抗体识别任务中，模型在 CoV-AbDab 数据库准确率达 93%，在 80 个湿实验验证抗体数据集上对武汉株和奥密克戎株的预测准确率分别为 84.6% 和 89.8%，超越 AlphaFold 3 等结构方法，且可直接从基因组序列提取抗原信号，无需蛋白质注释。

该研究首次证明了统一多模态基础模型在病毒学领域的独特价值。LucaVirus 通过学习病毒特有的基因组语法（如密码子相位、移码信号）与进化规律，实现了从序列到功能的端到端解析，其安全设计有效规避了生成式模型潜在的生物安全风险。模型的高效性与轻量化下游适配特性，使其可广泛应用于宏基因组数据挖掘、疫情变异预警及抗体药物筛选等场景。尽管仍需扩大训练数据覆盖度并深化实验验证，LucaVirus 已为病毒学研究提供了可扩展的 AI 基础设施，标志着从通用生物模型向领域专用智能的重要跨越，对加速未

知病毒发现与公共卫生响应具有里程碑意义。

资料来源: <https://doi.org/10.1093/nsr/nwag376>



## 2.27 瑞士学者通过分析西尼罗病康复者鉴定出可预防西尼罗河病毒及相关正黄病毒感染的人源单克隆抗体

2026 年 6 月 22 日, 瑞士提契诺大学 Davide F. Robbiani 团队在 *Immunity* 发表题为“Analysis of West Nile disease convalescents identifies human monoclonal antibodies protective against West Nile and related orthoflaviviruses”的研究论文。该研究针对西尼罗病毒 (WNV) 作为全球关注的蚊媒病原体, 可导致致命神经侵袭性疾病且无特效预防或治疗手段的现状, 旨在从西尼罗病康复者中分离并表征具有保护活性的中和抗体, 解析其靶向的病毒表位特征, 为开发针对西尼罗病毒及相关正黄病毒的抗体疗法提供候选分子与理论依据。

研究纳入 2022-2023 年塞尔维亚 72 名疑似西尼罗热 (WNF) 或西尼罗神经侵袭性疾病 (WND) 患者, 收集住院期间血清及恢复期外周血单个核细胞 (PBMCs)。通过酶联

免疫吸附试验（ELISA）检测血清抗 WNV 包膜蛋白结构域 III（EDIII）IgG 水平，采用新型报告病毒颗粒（RVP）系统评估血清中和活性，并分析 I 型干扰素（IFN-I）自身抗体（抗 IFN- $\alpha/\omega$ ）的存在与抗病毒应答的关联。从 3 名高血清中和活性且无 IFN-I 自身抗体的康复者 PBMCs 中，通过流式细胞术分选 WNV EDIII 特异性记忆 B 细胞，扩增抗体轻重链基因并重组表达为 IgG1 分子。对重组抗体进行体外中和试验（包括针对 WNV I/II 型及多种正黄病毒 RVP 和活病毒），并通过表面等离子共振（SPR）和 X 射线晶体学解析抗体与 EDIII 的复合物结构。在小鼠模型中评估抗体的预防与治疗效力，包括通过抗 IFNAR 抗体阻断干扰素信号模拟高危人群状态，验证抗体在免疫抑制条件下的保护效果。

研究结果显示，18%的康复者存在中和 IFN- $\alpha/\omega$  的自身抗体，但其抗 WNV EDIII IgG 水平及血清中和活性与无自身抗体者无显著差异，提示 IFN-I 自身抗体不损害抗病毒抗体发育。从康复者中分离出 44 种重组抗体，其中 15 种具有强中和活性，尤以 W010 和 W049 效力最优（IC<sub>50</sub> 分别为 3.7 ng/mL 和 2.0 ng/mL）。W010 在小鼠模型中表现突出：30  $\mu$ g 低剂量即可在感染前 1 天、感染后 1 天或 3 天提供完全保护；即使感染 5 天后给药仍显著降低死亡率（ $p=0.0018$ ）；在干扰素信号被阻断的小鼠中，200 $\mu$ g 剂量仍能完全保护

( $p < 0.0001$ )。结构解析表明, W010 通过独特的结合模式靶向 EDIII 的 A 链及 BC/DE 环, 其表位在病毒表面充分暴露, 二价结合进一步增强中和效力。另一抗体 W014 则具有广谱中和活性, 可交叉中和日本脑炎病毒 (JEV)、墨累山谷脑炎病毒 (MVEV)、圣路易斯型脑炎病毒 (SLEV) 和乌苏图病毒 (USUV), 其表位位于 EDIII 的 N 端及 FG 环, 由 JE 血清复合群高度保守的残基组成, 虽在成熟病毒粒子中隐蔽, 但通过靶向构象中间态发挥中和作用。体内实验证实, W014 可显著预防小鼠感染 WNV ( $p = 0.002$ )。

该研究首次从西尼罗病康复者中鉴定出两类具有临床应用潜力的保护性单克隆抗体: W010 在干扰素信号受损条件下仍保持高效保护, 为高危人群 (如老年人、免疫缺陷者) 提供了治疗希望; W014 的广谱中和特性则为应对多种正黄病毒威胁提供了通用策略。研究通过解析抗体-表位互作机制, 揭示了 EDIII 上未被充分认知的中和表位多样性, 为设计广谱正黄病毒疫苗与抗体药物奠定了结构基础。尽管需进一步验证抗体在人体内的长期安全性及逃逸突变风险, 但这些发现已为填补西尼罗病毒等疾病缺乏特效治疗的空白迈出了关键一步。

资料来源: <https://doi.org/10.1016/j.immuni.2026.05.013>



## 2.28 中国学者阐明勐腊病毒 GP 结构兼具埃博拉和马尔堡病毒特征的抗体识别表位遮蔽机制

2026 年 6 月 5 日, 广州医科大学熊晓犁/何俊团队联合广州国家实验室杨子峰团队以及中山大学附属第七医院张影团队在 *PNAS* 发表题为“Cryo-EM structures of Měnglà virus GP reveal combined Ebola- and Marburg-like epitope masking strategies for antibody evasion”的研究论文。该研究旨在解析勐腊病毒 (MLAV) 表面糖蛋白 (GP) 的高分辨率结构, 阐明其受体结合与免疫逃逸的分子机制, 为泛丝状病毒疫苗与抗体药物研发提供关键结构基础。

埃博拉病毒 (EBOV) 和马尔堡病毒 (MARV) 是已知的高致病性丝状病毒, 而 MLAV 作为近年在中国蝙蝠中发现的新成员, 进化上介于二者之间且共用 Niemann-Pick C1 (NPC1) 受体, 但其 GP 结构与功能特征尚未被解析。现有广谱丝状病毒抗体多靶向保守的受体绑定位点 (RBS) 或 GP 腰部表位, 却对 MLAV 中和活性显著下降, 具体机制不明。本研究通过冷冻电镜技术解析 MLAV GP 的三维结构, 结合生化与

功能实验，揭示其独特的抗体逃逸策略，填补对新发丝状病毒结构免疫学的认知空白。

首先，研究团队通过 HEK293 细胞表达并纯化去除跨膜区和黏蛋白样域 (MLD) 的 MLAV GP 三聚体 (GP $\Delta$ muc)，经胰蛋白酶处理获得切割形式 (GP $\Delta$ muc-Tryp)。利用冷冻电镜技术收集数据，通过 CryoSPARC 软件进行图像处理与三维重构，解析未结合及与 MARV 中和抗体 MR191 Fab 复合物的结构 (分辨率分别为 3.1 Å 和 3.5 Å)。结合生物层干涉 (BLI) 分析抗体-抗原绑定动力学，采用假病毒中和试验评估抗体对 MLAV 及其他丝状病毒的中和活性。通过免疫荧光实验验证细胞表面 GP 的抗体结合能力，并利用系统发育分析比较 MLAV 与 EBOV、MARV GP 的序列与结构差异。

研究结果显示，MLAV GP 三聚体具有独特的 Wing 结构域 (由 GP1 和 GP2 的 N 端  $\beta$  片层共同构成) 和弯曲的 HR1D 螺旋 (因 F26<sub>MLAV</sub> 插入导致)。与 EBOV 和 MARV 不同，MLAV GP 的 Cap 结构在胰蛋白酶处理后仍保留，并通过疏水作用遮蔽 RBS，导致 MR191 抗体对其结合与中和活性显著降低 (IC<sub>50</sub> 达 179.2  $\mu$ g/ml，较 MARV 降低约 600 倍)。进一步分析发现，MLAV GP 的腰部区域被 MLD 和 MARV 样的  $\alpha$ 2 螺旋遮蔽，阻碍了靶向 EBOV 腰部表位的广谱抗体 (如 ADI-15946) 的结合。此外，MLAV GP 的序列与结构特征介

于 EBOV 和 MARV 之间，其 Cap 遮蔽强度和表位多样性共同构成了复合免疫逃逸机制。蛋白酶处理实验表明，MLAV GP 的切割方式不同于 EBOV 和 MARV，其天然构象下的表位遮蔽更为复杂。

该研究首次解析了朐腊病毒 GP 的高分辨率结构，揭示了其通过结合埃博拉病毒样的 Cap 遮蔽策略和马尔堡病毒样的腰部屏蔽机制实现抗体逃逸的独特模式。这一发现解释了现有广谱丝状病毒抗体对 MLAV 效果不佳的原因，表明泛丝状病毒抗体研发需突破现有保守表位的局限，寻找新的共享脆弱位点。研究结果不仅深化了对新发丝状病毒进化与免疫逃逸的理解，也为设计针对包括 MLAV 在内的泛丝状病毒疫苗与治疗性抗体提供了关键结构信息与理论依据。未来需进一步探索 MLAV 在生理条件下的 GP 加工中间体，以验证其在自然感染中的免疫逃逸机制。

资料来源：<https://doi.org/10.1073/pnas.2529436123>



## 2.29 华山感染团队研判亨尼帕病毒流行态势并重构应急响应体系

2026 年 6 月 9 日，复旦大学附属华山医院感染科王新宇、张文宏教授在 *Emerging Microbes & Infections* 发表题为“Henipaviruses at the threshold: preparedness in the era of recurrent spillover”的述评文章。该研究旨在界定并阐释“门槛型病原体”这一新兴概念，针对亨尼帕病毒属及相关病毒高致死率、偶发溢出、人际传播受限的流行病学特征，构建一个兼顾生态监测与应急响应的新型防控范式，以应对此类处于大流行临界点的高后果传染病威胁。

在数据与方法层面，文章采用了系统性文献综述与多源数据分析相结合的策略。研究团队整合了国际病毒分类委员会（ICTV）的最新分类标准，梳理了自 2012 年以来全球新发现的 6 种亨尼帕相关病毒的分子特征与地理分布。同时，研究深入分析了孟加拉国与印度长期的流行病学监测数据及病毒基因组序列，以评估尼帕病毒的人际传播动力学及进化压力。此外，文章还借鉴了埃博拉疫苗研发中“环接种”策略的成功经验，通过对比分析，探讨了传统Ⅲ期临床试验在应对散发性、高致死率疫情时的统计学局限性与伦理困境，并在此基础上提出了适应性临床试验设计的理论框架。

研究表明，亨尼帕病毒正呈现出显著的多样性扩张与生态界面拓宽趋势。尽管目前仅有尼帕病毒、亨德拉病毒和 Langya 病毒证实可致人类感染，但证据表明其宿主动物（如果蝠、啮齿类）及潜在地理分布范围已远超传统疫源地，覆盖亚洲、大洋洲、非洲及美洲。值得注意的是，基因组学数据显示尼帕病毒尚未产生显著增强人际传播能力的适应性突变，其传播链长度在自然条件下依然受限，这解释了为何其长期处于“临界状态”。然而，研究也警示，森林砍伐、农业集约化及气候变化正加剧人畜交界面的接触频率，极大地增加了溢出风险。此外，现有的疫苗研发管线面临“死锁”：早期临床试验可验证安全性，但由于散发病例难以支撑大规模Ⅲ期效力试验，导致候选疫苗无法获得上市批准，这种“证据鸿沟”是当前防控的最大短板。

综上所述，该研究将亨尼帕病毒定义为典型的“门槛型病原体”，强调其是否突破临界点演化为大流行，不仅取决于病毒生物学特性的演变，更取决于人类社会行为的改变及公共卫生体系的韧性。作者呼吁全球卫生界摒弃“非此即彼”的防控逻辑，转而采取“**One Health**”策略，构建整合野生动物、家畜及人类健康监测的综合预警系统。同时，必须改革监管审批流程，建立针对高致病性、间歇性出现病原体的弹性研发与评估机制，确保在疫情苗头出现时能够迅速部署医疗对策。

该研究不仅为亨尼帕病毒的防控提供了具体的行动路线图，也为全球应对其他处于临界状态的新兴传染病提供了极具价值的理论参考与战略启示。

资料来源：<https://doi.org/10.1080/22221751.2026.2667556>



### 2.30 美国学者揭示痘病毒免疫逃逸新机制

2026 年 6 月 10 日，美国国立卫生研究院国立过敏与传染病研究所 Bernard Moss/Huibin Yu 团队在 *Nature Microbiology* 发表题为“Immunogenicity of poxvirus A16/G9 entry–fusion subcomplex and its restriction by A56/K2 protein informs vaccine design”的研究论文。该研究针对 2022 年全球猴痘疫情复燃后现有疫苗诱导中和抗体水平低、持久性差且保护不完全的困境，旨在系统解析正痘病毒入侵融合复合体（EFC）中未被充分认知的免疫原，特别是位于复合体顶端的 A16/G9 异二聚体，并阐明其免疫原性在体内受到病毒自身蛋白调控的分子机制，从而为开发更高效、广谱的下一代正痘病毒疫苗提供关键理论依据。

研究团队首先对 10 个 EFC 蛋白的胞外域进行系统免疫

原性筛选。研究人员利用昆虫细胞表达系统纯化蛋白，通过兔和小鼠免疫实验结合 Western blot、ELISA 及病毒中和试验，评估各蛋白诱导抗体的结合能力与中和活性。随后聚焦 A16/G9 异二聚体，通过共表达与纯化技术验证其相互作用，并利用 AlphaFold3 构建 EFC 结构模型，解析中和与非中和抗体靶点的空间分布。为探究 A16/G9 在自然感染中免疫原性缺失的原因，研究构建了分泌型 G9 重组疫苗株（rMVA-G9）及 A56/K2 基因缺失突变株，通过感染实验与抗体检测分析免疫逃逸机制。此外，通过鼻内致死剂量攻毒实验，结合活体生物发光成像与体重监测，评估 A16/G9 单独或联合包膜蛋白（A35/B6）的免疫保护效果。

研究结果显示，在测试的 10 个 EFC 蛋白中，6 个能诱导中和抗体，其中 A16/G9 异二聚体表现尤为突出。该复合体在小鼠中诱导的抗体不仅能高效中和 VACV（ $IC_{50}$  低至纳克级），还可交叉中和 CPXV 与 MPXV，且与 EFC 蛋白的高度序列保守性（>97%）一致。攻毒实验中，免疫 A16/G9 的小鼠存活率达 100%，并能显著抑制病毒在体内的复制与扩散。然而，与自然感染或接种现行 MVA 疫苗不同，重组 A16/G9 蛋白免疫后能诱导高水平抗体，提示其在病毒感染过程中免疫原性受限。机制研究发现，病毒融合抑制蛋白 A56/K2 异二聚体可特异性结合 A16/G9，将其遮蔽于病毒膜

内；而删除 A56/K2 基因或表达分泌型 G9 的重组病毒则能有效暴露 A16/G9,从而解除免疫抑制并诱导强效抗体反应。结构模型进一步证实，中和抗体靶点集中于 EFC 顶端区域（A16/G9/J5），而基部蛋白（如 L5/A21/G3）因空间位阻难以被抗体接触。

该研究首次系统绘制了正痘病毒 EFC 的免疫原性图谱，确立了 A16/G9 作为新型疫苗靶点的巨大潜力。其揭示的 A56/K2 介导免疫逃逸机制，解释了为何传统减毒活疫苗难以诱导针对该保守表位的抗体，为疫苗设计提供了重要范式：通过分泌表达或删除免疫抑制基因，可有效激活针对隐蔽表位的保护性免疫。研究同时证实，A16/G9 与包膜蛋白（A35/B6）联用可实现协同保护，为开发覆盖多种传播途径的多组分疫苗奠定基础。这些发现不仅推动了正痘病毒疫苗学的理论发展，也为应对未来新兴人畜共患痘病毒威胁提供了切实可行的技术路径。

资料来源：<https://doi.org/10.1038/s41564-026-02392-6>



### 2.31 美国学者发现复发性疟疾中 $mT_{reg}$ 可重编程为保护性滤泡辅助 T 细胞样效应细胞

2026 年 6 月 22 日, 佐治亚大学 Samarchith P. Kurup 团队在 *Nature Immunology* 发表题为“Memory regulatory T cells reprogram into protective  $T_{FH}$  cell-like effectors in recurrent malaria”的研究论文。该研究旨在阐明记忆调节性 T 细胞 ( $mT_{reg}$ ) 在再次感染中的可塑性机制, 验证其从免疫抑制向保护性效应细胞转化的假说, 为理解适应性免疫记忆的动态平衡及优化疟疾防控策略提供新视角。

研究采用纵向人类队列与小鼠模型相结合的多维度方法。在人类研究中, 纳入马里疟疾流行区经药物治疗后  $\geq 180$  天无发热的儿童队列, 通过流式细胞术检测外周血  $mT_{reg}$  频率, 并与美国未感染对照比较; 同时分析  $mT_{reg}$  频率与后续疟疾季节首发感染寄生虫载量的相关性。小鼠实验使用伯氏疟原虫 (*Plasmodium chabaudi*) 感染模型, 通过药物治愈建立记忆阶段, 结合  $Foxp3$ -DTR<sup>GFP</sup> 报告小鼠、TCR 转基因模型 (PbT-II、OT-II) 及基因敲除小鼠 ( $Foxp3^{\Delta Bcl6}$ 、IFNAR1KO 等), 运用流式细胞术、单细胞转录组测序等技术, 解析  $mT_{reg}$  的表型、功能及分子机制。通过过继转移实验验证  $mT_{reg}$  的保护作用, 并利用体外生发中心反应模型评估其对 B 细胞应

答的调控。

研究结果显示，人类疟疾流行区儿童外周血  $mT_{reg}$  频率显著高于未感染对照，且其水平与后续自然感染时的寄生虫载量呈负相关。小鼠模型中，初次感染后  $mT_{reg}$  可长期存活 ( $\geq 224$  天)，表达经典记忆标记并保留免疫抑制功能。再次感染时， $mT_{reg}$  通过抗原驱动的增殖与炎症诱导的表观遗传重编程，下调 **FOXP3** 表达并上调 **BCL6**，转化为滤泡辅助 T 细胞 ( $T_{FH}$ ) 样效应细胞 ( $xT_{reg}$ )。 $xT_{reg}$  定位于脾脏生发中心，通过增强  $T_{FH}$  细胞功能、促进生发中心 B 细胞反应及疟原虫特异性抗体（尤其是 **IgG**）产生，显著提升宿主对再次感染的抵抗力。机制上，这种转化伴随 *Foxp3* 基因座保守非编码序列 2 (**CNS2**) 的高甲基化（导致 **FOXP3** 结合减少）及 *Bcl6* 启动子的低甲基化，阻断 **BCL6** 表达可完全废除  $mT_{reg}$  的保护作用。值得注意的是，这种可塑性并非疟疾特有，在流感与李斯特菌再次感染中亦观察到类似现象。此外， $mT_{reg}$  可源于初始  $T_{reg}$  与非  $T_{reg}$  细胞的双向转化，且  $xT_{reg}$  产生的 **IFN- $\gamma$**  对保护作用非必需。

该研究颠覆了“记忆  $T_{reg}$  功能稳定且始终强化免疫抑制”的传统范式，首次证实  $mT_{reg}$  具有动态可塑性，可在反复感染中从免疫抑制细胞重编程为保护性的  $T_{FH}$  样效应细胞。这一发现揭示了适应性免疫记忆通过“抑制-保护”功能切换平

衡炎症与防御的新机制，为理解慢性感染与疫苗诱导的持久免疫提供了理论框架。研究提示，靶向  $mT_{reg}$  的可塑性或可成为增强疟疾疫苗效力的新策略，同时为自身免疫病与肿瘤免疫治疗中  $T_{reg}$  功能的精准调控提供了重要启示。未来需进一步探索这种转化在不同病原体感染中的普适性及临床转化潜力。

资料来源: <https://doi.org/10.1038/s41590-026-02537-z>



### 2.32 澳大利亚学者评估口腔护理预防住院患者非呼吸机相关医院获得性肺炎（NV-HAP）的有效性

2026 年 6 月 8 日，澳大利亚莫纳什大学 Brett G Mitchell 团队在 *The Lancet Infectious Diseases* 发表题为“Effectiveness of oral care for the prevention of non-ventilator hospital-acquired pneumonia (HAPPEN): a multicentre, stepped-wedge, cluster-randomised trial in Australia”的研究论文。该研究通过一项多中心、阶梯楔形、整群随机对照试验，评估强化口腔护理干预对住院患者非呼吸机相关医院获得性肺炎（NV-HAP）发病

率的影响,发现该干预策略可使 NV-HAP 发生风险降低 60%。

本研究采用开放队列、阶梯楔形、集群随机设计,在澳大利亚 3 家大型公立医院开展,每家医院纳入 3 个成人内科或卒中病房作为独立集群,共 9 个集群。2024 年 6 月至 2025 年 8 月期间,所有入住试验病房的 18 岁以上患者均纳入评估,仅排除住院时间不足 48 小时或病历资料不全者。干预措施由专职研究护士执行,包含三大核心组件:一是为每位患者提供含牙刷、含氟碳酸氢钠牙膏的可降解护理包,并协助完成牙齿、义齿及舌面清洁与唇部保湿;二是面向患者及家属、医护人员开展分层教育,通过专用网站、现场培训普及口腔护理重要性及操作规范;三是每月审计病历中口腔护理记录并反馈结果,推动流程改进。对照组接受常规护理,即按医院既有政策由医护人员或患者自行完成口腔护理,无额外干预。研究主要结局为符合欧洲疾控中心定义的 NV-HAP 发生率,次要结局包括医院获得性下呼吸道感染、上呼吸道感染及口腔感染,所有结局通过盲法病历审查判定,统计分析采用广义线性混合模型,校正集群效应与时间趋势,以累积风险比(HR)和每 100 住院日感染率(IRR)量化干预效果。

研究最终纳入 8870 例合格患者,其中对照组 4523 例、干预组 4347 例,两组基线特征均衡可比。结果显示,干预组

NV-HAP 发生率为 0.7% (32/4347)，显著低于对照组的 1.0% (46/4523)，累积风险比为 0.40，相当于每 100 住院日感染风险从 1.00 降至 0.41，降幅达 59%。口腔护理完成率从干预前的 15.9% (474/2988) 大幅提升至 61.9% (1727/2791)。次要结局方面，干预组下呼吸道感染 (HR=1.64)、上呼吸道感染 (HR=1.08) 及口腔感染 (IRR=1.07) 发生率与对照组均无统计学差异。敏感性分析进一步证实，排除单个集群数据后结果保持稳定，且未发现干预相关不良事件。值得注意的是，研究观察到对照组抗菌药物使用率 (67.9%) 高于干预组 (59.3%)，但未将其作为协变量调整，因预设分析计划未纳入该指标。

该研究通过严谨的多中心集群随机设计证实，系统性加强口腔护理可显著降低住院患者 NV-HAP 发生风险，且干预措施兼具可行性与可扩展性——仅需提供基础护理产品、开展针对性教育及定期审计反馈，即可将口腔护理执行率提升近 4 倍。这一发现填补了医院场景 NV-HAP 预防的高质量证据空白，挑战了口腔护理仅为辅助措施的传统认知，为各国感染防控指南更新提供了关键依据。尽管研究存在集群数量较少、干预周期较短等局限，且未评估成本效益，但其结果已明确提示：在资源有限的环境中，优先保障住院患者口腔护理应是降低医疗负担、改善患者预后的核心策略之一。未

来研究需进一步探索该模式在不同层级医院的长期实施效果,并结合卫生经济学评价推动政策转化,最终实现 NV-HAP 的有效防控。

资料来源: [https://doi.org/10.1016/S1473-3099\(26\)00235-5](https://doi.org/10.1016/S1473-3099(26)00235-5)



# 信息 快报

INFORMATION  
EXPRESS



🌐 <https://nmcid.huashan.org.cn/>  
☎ 021-52888262  
📍 上海市静安区乌鲁木齐中路12号



復旦大學  
大健康信息研究中心

🌐 <http://bighealth.fudan.edu.cn/>  
☎ 021-54237485  
📍 上海市徐汇区东安路130号