

# 医学信息报



西安交通大学第一附属医院图书馆主办 第4卷 第12期 总第48期 2020年12月22日

主审：刘昌 主编：黄燕萍 副主编：李雁，刘华胜，张甦源 编辑：徐静，喻爽

## 本期目录

### 图书馆动态

最新国内外诊疗标准、规范、指南、共识信息发布..... 2

### 临床动态

1、Nature 期刊上发表的新冠病毒 SARS-CoV-2/COVID-19.....4

2、Science 论文解读！湖南省年初的新冠病毒传播存在大量的异质性，隔离措施成功阻断该地区的病毒传播..... 16

3、Nature：构建出 SARS-CoV-2 感染的人远端肺类器官模型.....19

4、多篇论文揭示新冠病毒变体 D614G 可能更具传播性..... 20

5、Nat Neurosci：揭示新冠病毒通过入侵嗅粘膜中的神经细胞进入大脑.....23

6、CAR-T 细胞疗法最新研究进展..... 25

7、2020 年 11 月 HIV 研究亮点进展..... 36

### 科研动态

超实用模板：SCI 写作中常见的英文表达.....41

## 图书馆动态

### 最新国内外诊疗标准、规范、指南、共识信息发布 (2020年12月版)

尊敬的各位老师：

图书馆从近期到馆的中文期刊中筛选出了《最新国内外诊疗标准、规范、指南、共识》信息，供各位老师作为临床参考。

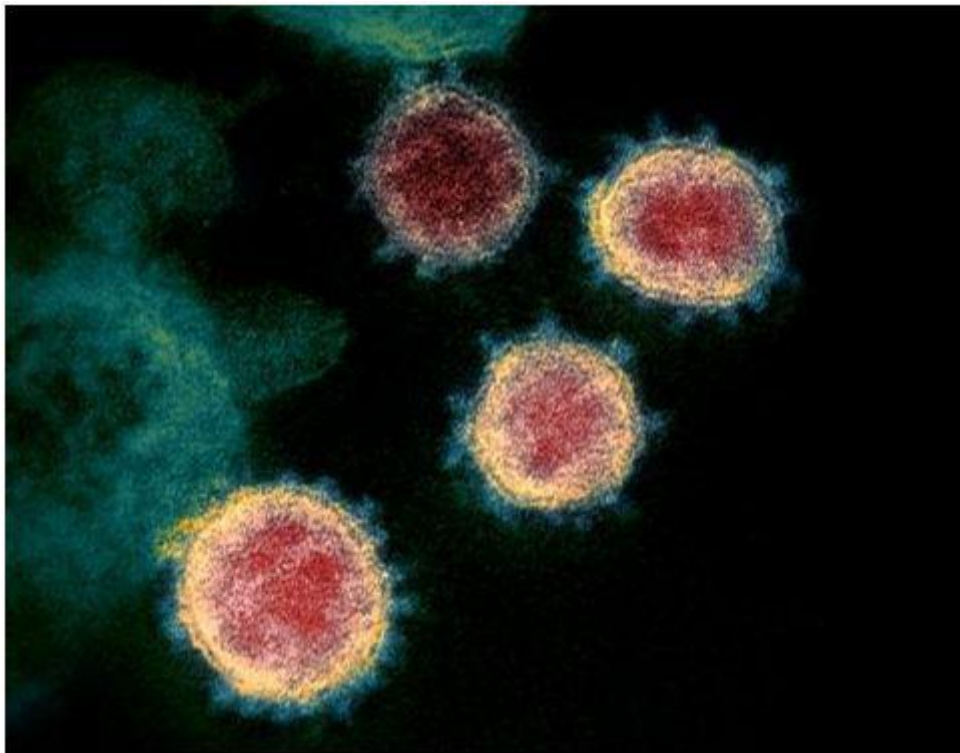
序号	篇名	杂志名称	年.卷(期):页码
1	《ISH2020 全球高血压实践指南》对我国肾性高血压管理的启示	中华医学杂志	2020.100(42):3281
2	西罗莫司在肝癌肝移植中应用的中国专家共识(2020 版)	临床肝胆病杂志	2020.36(11):2429
3	原发性肝癌放射治疗专家共识(2020 年版)	临床肿瘤学杂志	2020.25(10):935
4	自然流产诊治中国专家共识(2020 年版)	中国实用妇科与产科杂志	2020.36(11):1082
5	卡前列甲酯临床应用专家共识(2020 年版)	中国实用妇科与产科杂志	2020.36(11):1091
6	《2021 NCCN 子宫颈癌临床实践指南(第 1 版)》解读	中国实用妇科与产科杂志	2020.36(11):1098
7	甲状腺功能亢进症外科治疗中国专家共识(2020 版)	中国实用外科杂志	2020.40(11):1229
8	国内外指南中有关胆源性胰腺炎外科治疗进展与演变	中国实用外科杂志	2020.40(11):1255
9	2020 年《欧洲临床营养和代谢学会急慢性胰腺炎临床营养指南》解读	中国实用外科杂志	2020.40(11):1259
10	超声心动图诊断心肌病临床应用指南	中华超声影像学杂志	2020.29(10):829
11	肝脏局灶性病变 CT 和 MRI 标注专家共识(2020)	中华放射学杂志	2020.54(12):1145
12	胎儿 MRI 中国专家共识	中华放射学杂志	2020.54(12):1153

13	亚太肝脏研究协会代谢相关脂肪性肝病临床诊疗指南简介	中华肝脏病杂志	2020.28(11):915
14	加拿大《儿童和青少年精神分裂症谱系和其他精神障碍治疗指南》介绍	中华精神科杂志	2020.53(06):558
15	神经介入诊疗中对比剂的规范化应用专家共识	中华医学杂志	2020.100(41):3207
16	中国颅内大动脉非急性闭塞血管内介入治疗专家共识	中华内科杂志	2020.59(12):932
17	慢性心力衰竭心脏康复中国专家共识	中华内科杂志	2020.59(12):942
18	骨质疏松症患者实践指南	中华内科杂志	2020.59(12):953
19	中国中枢神经系统胶质瘤免疫和靶向治疗专家共识（第二版）	中华医学杂志	2020.100(43):3388
20	慢性肾脏病高钾血症风险评估及管理专家建议（2020版）	中华医学杂志	2020.100(44):3489
21	黑素细胞肿瘤皮肤镜特征及组织病理特征相关性专家共识（2020）	中华皮肤科杂志	2020.53(11):859
22	烧伤儿童心理康复治疗全国专家共识(2020版)	中华烧伤杂志	2020.36(11):987
23	浓缩血小板制品在创面修复中应用的全国专家共识(2020版)	中华烧伤杂志	2020.36(11):993
24	神经内镜经鼻颅底手术中颅底重建技术专家共识	中华神经外科杂志	2020.36(11):1081
25	神经内镜经鼻颅咽管瘤切除技术专家共识	中华神经外科杂志	2020.36(1):1088
26	肌张力障碍治疗中国专家共识	中华神经外科杂志	2020.36(11):1096
27	肝硬化门静脉血栓管理专家共识(2020年,上海)	中华消化杂志	2020.40(11):721
28	中国胃黏膜癌前状态和癌前病变的处理策略专家共识(2020年)	中华消化杂志	2020.40(11):731
29	无创性心血管影像学技术临床适用标准中国专家共识	中华心血管病杂志	2020.48(11):906

## 临床动态

### 1、Nature 期刊上发表的新冠病毒 SARS-CoV-2/COVID-19

自 2019 年 12 月 8 日以来，中国湖北省武汉市报告了几例病因不明的肺炎。大多数患者在当地的华南海鲜批发市场工作或附近居住。在这种肺炎的早期阶段，严重的急性呼吸道感染症状出现了，一些患者迅速发展为急性呼吸窘迫综合征（acute respiratory distress syndrome, ARDS）、急性呼吸衰竭和其他的严重并发症。2020 年 1 月 7 日，中国疾病预防控制中心（China CDC）从患者的咽拭子样本中鉴定出一种新型冠状病毒，最初被世界卫生组织（WHO）命名为 2019-nCoV。大多数 2019-nCoV 肺炎患者的症状较轻，预后良好。到目前为止，一些患者已经出现严重的肺炎，肺水肿，ARDS 或多器官功能衰竭和死亡。



SARS-CoV-2（之前称为 2019-nCoV）的透射电镜图，图片来自 NIAID RML。

2020 年 2 月 11 日，世卫组织将这种疾病病重命名为 2019 年冠状病毒病（COVID-19）。同一天，负责分类和命名病毒的的国际病毒分类学委员会的冠状病毒研究小组在 bioRxiv 上发表了一篇文章，指出该研究小组已经决定，新型冠状病毒 2019-nCoV 是导致 2002-2003 年爆发严重急性呼吸综合征（SARS）冠状病毒（SARS-CoV）的变种。因此，将这种新病原体重新命名为严重急性呼吸综合征冠状病毒 2 号（severe acute respiratory syndrome

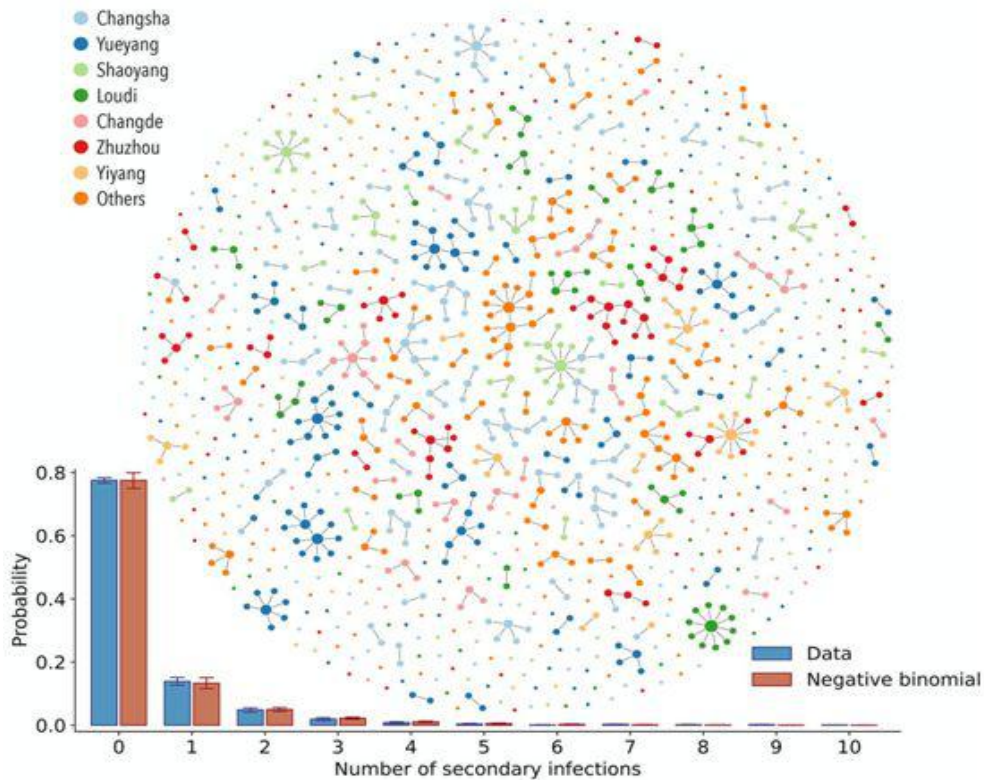
coronavirus 2)，或 SARS-CoV-2。值得注意的一点是，尽管国际病毒分类委员会冠状病毒研究小组将病毒命名为 SARS-CoV-2，但该研究小组主席 John Ziebuhr 认为这个名字（SARS-CoV-2）和 SARS（严重急性呼吸综合征，也称非典型肺炎）没有关联。不过，这种病毒的重新命名引起了不少争议。据《科学》网站报道，世界卫生组织不满意 SARS-CoV-2 这个名字，而且不打算采用此名称。

冠状病毒可引起多种动物的多系统感染。在此之前已有 6 种冠状病毒可以感染类，它们主要引起人类的呼吸道感染：两种高度致命性的冠状病毒，即严重急性呼吸道综合征（SARS）冠状病毒（SARS-CoV）和中东呼吸综合征（MERS）冠状病毒（MERS-CoV）；4 种可导致温和的上呼吸道疾病的冠状病毒，即 HCoV-OC43、HCoV-229E、HCoV-NL63 和 HCoV-HKU1。

基于此次疫情给中国和全世界带来严重的危害，小编针对 Nature 期刊上发表的 2019-nCoV/COVID-19 研究进行一番梳理，以飨读者。

**1) . Science 论文解读！湖南省年初的新冠病毒传播存在大量的异质性，隔离措施成功阻断该地区的病毒传播 doi:10.1126/science.abe2424**

在一项新的研究中，来自中国复旦大学、湖南省疾病预防控制中心、美国国家卫生研究院和印第安纳大学公共卫生学院等研究机构的研究人员基于通过广泛的监测和接触者追踪工作收集的细化流行病学信息，重建了截至 2020 年 4 月 3 日湖南省所有已确认的 SARS-CoV-2 感染者之间的传播链。相关研究结果于 2020 年 11 月 24 日在线发表在 Science 期刊上，论文标题为“Transmission heterogeneities, kinetics, and controllability of SARS-CoV-2”。论文通讯作者为复旦大学公共卫生学院的余宏杰（Hongjie Yu）教授和美国国家卫生研究院的 Kaiyuan Sun 博士。



湖南省的 SARS-CoV-2 传播链，图片来自 Science, 2020, doi:10.1126/science.abe2424。

这些作者确定了驱动传播异质性的入口、临床和行为因素，并评估了干预措施如何调节传播网络的拓扑结构。此外，他们重建了 SARS-CoV-2 在典型感染过程中的感染谱（infectiousness profile），并估计了通过基于个体和人群的干预措施控制疫情的可行性。

根据中国湖南患者和接触者的详细追踪数据，这些作者发现 80%的继发感染可追溯到 15%的 SARS-CoV-2 原发感染，这表明存在大量的传播异质性。传播风险与接触时间和社会互动的密切程度呈正相关，并受到人口统计学和临床因素的调节。封锁增加了家庭和家庭成员中的传播风险，而隔离减少了所有类型接触者的风险。针对典型 SARS-CoV-2 患者重建的感染谱在症状出现前达到峰值。建模结果表明，由于这种病毒的特定传播动力学，控制 SARS-CoV-2 疫情需要病例隔离、接触者隔离和人群水平干预措施的协同作用。

总的来说，这些作者发现病例隔离成功地阻断了湖南地区密切接触者的传播，估计有 4.3%的传播发生在 SARS-CoV-2 患者被隔离后。在这种情况下，所有 SARS-CoV-2 感染者无论临床严重程度如何都在专门的医院进行医学隔离管理，而接触者则在指定的医学观察中心进行隔离。然而，在家中自我隔离可能并不那么有效，预计继续传播的比例应该更高。

2) . Science 详解：失之桑榆，收之东隅！常见的刺突蛋白突变 D614G 让新冠病毒高效复制，更快传播，但同时也可能让它对疫苗更加敏感 doi:10.1126/science.abe8499

在一项新的研究中，来自美国北卡罗来纳大学教堂山分校、威斯康星大学麦迪逊分校、日本国立传染病研究所和东京大学的研究人员证实冠状病毒 SARS-CoV-2 发生的一种称为 D614G 的突变使得这种病毒能够在世界范围内迅速传播，但是这种发生在刺突蛋白（S 蛋白）上的突变也可能使得这种病毒对疫苗更加敏感。相关研究结果于 2020 年 11 月 12 日在线发表在 Science 期刊上，论文标题为“SARS-CoV-2 D614G variant exhibits efficient replication ex vivo and transmission in vivo”。

这种发生 D614G 突变的 SARS-CoV-2 毒株（下称 D614G 毒株）出现在欧洲，并已成为世界上最常见的毒株。这项研究显示，D614G 毒株的复制速度更快，比最初在中国扩散的 SARS-CoV-2 毒株更具传播性。这些研究结果中也有亮点：虽然 D614G 毒株传播速度更快，但在动物研究中，它与更严重的疾病无关，而且该毒株对抗体药物的中和作用略微更加敏感。因此，这项研究提供了一些关于 SARS-CoV-2 如何进化的首批具体发现。

### **3) . Science: 新研究估计肯尼亚的新冠病毒抗体总体血清阳性率为 4. 3%**

**doi:10. 1126/science. abe1916**

在一项新的研究中，来自肯尼亚和英国的研究人员通过分析肯尼亚各地献血者的血液样本，估计到 2020 年 6 月，肯尼亚 4. 3% 的人携带针对 SARS-CoV-2 冠状病毒的抗体，当时曾预计肯尼亚会有很多人死于 COVID-19，但实际并没有出现如此大规模的死亡。相关研究结果于 2020 年 11 月 11 日在线发表在 Science 期刊上，论文标题为“Seroprevalence of anti - SARS-CoV-2 IgG antibodies in Kenyan blood donors”。

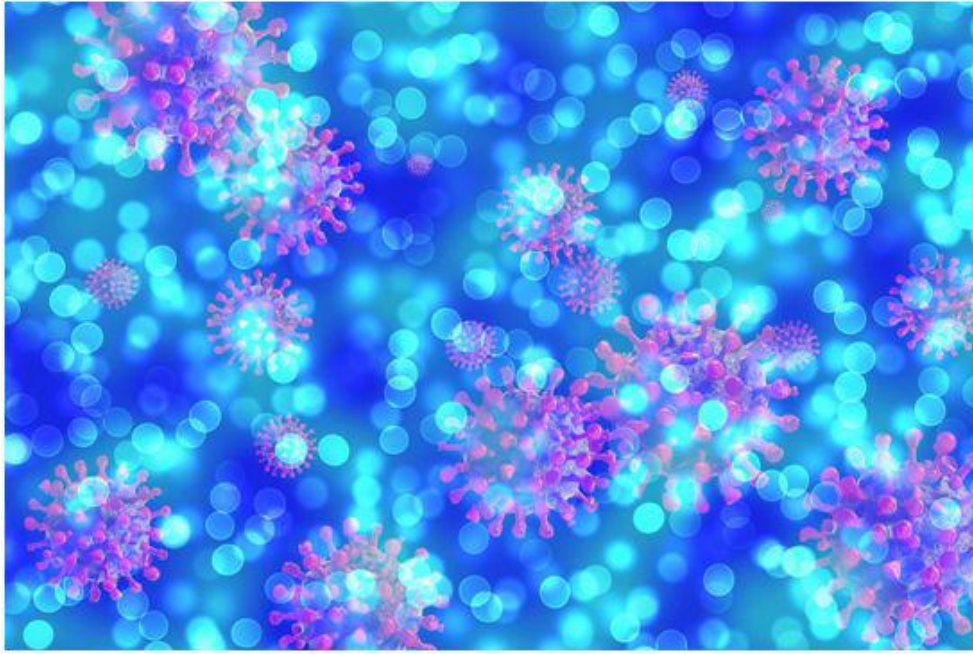
这些作者说，这表明 SARS-CoV-2 暴露情况比肯尼亚基于病例的监测所显示的更为广泛。他们的结果将有助于指导该地区的大流行病应对，在该地区，封锁的经济影响——包括它破坏了妇女和儿童的常规医疗护理的方式——已被证明是特别严重的。

### **4) . Science: 新研究表明新冠病毒可在水貂和人类之间双向传播**

**doi:10. 1126/science. abe5901**

在一项新的研究中，来自荷兰鹿特丹大学医学院等多家研究机构的研究人员对荷兰 16 个水貂养殖场爆发疫情的 SARS-CoV-2 冠状病毒的全基因组测序显示，这种病毒在人与水貂之间以及水貂与人之间传播。相关研究结果于 2020 年 11 月 10 日在线发表在 Science 期刊上，论文标题为“Transmission of SARS-CoV-2 on mink farms between humans and mink and back to humans”。





图片来自 Pixabay/CC0 Public Domain。

这些作者说，这种病毒最初是从人类传入的，此后又不断进化。他们写道，“在水貂和其他鼬科动物物种中进行更多的研究对于了解这些物种是否有可能成为 SARS-CoV-2 的储存库非常重要。”

#### **5) . Science: 此前已经存在的抗体有助于保护儿童免受新冠病毒感染**

**doi:10. 1126/science. abe1107**

弗朗西斯·克里克研究所和伦敦大学学院的研究人员发现，在普通感冒冠状病毒感染期间由免疫系统产生的某些抗体也可以靶向 SARS-CoV-2，并可能针对新病毒株赋予一定程度的保护。相关研究结果发表在《Science》杂志上。

对病毒感染作出反应后，免疫系统会产生抗体来对抗病毒。这些抗体在感染后会在血液中保留一段时间，如果再次感染，它们可以再次抵抗病毒。在这项研究中，科学家们发现，尽管从未感染过这种病毒，但某些人，尤其是儿童，其血液中的抗体对 SARS-CoV-2 有反应。这些抗体可能是暴露于其他冠状病毒的结果，这些冠状病毒会引起普通感冒，并且与 SARS-CoV-2 具有结构相似性。

研究人员在开发针对 COVID-19 的高度敏感的抗体测试时发现了这一发现。为了了解他们的化验测试效果如何，他们将 COVID-19 患者的血液与未患该疾病的患者进行了比较。令人惊讶的是，他们发现一些未暴露于 SARS-CoV-2 的人血液中含有可识别该病毒的抗体。为了证实他们的发现，他们分析了 2011 年至 2018 年大流行之前收集的 300 多个血液样本。结果表明，几乎所有样品都具有与普通感冒冠状病毒反应的抗体。但是，一小部分成年供



体（约十分之一）也具有与 SARS-CoV-2 交叉反应的抗体。值得注意的是，这种交叉反应性抗体在 6 至 16 岁儿童的血液样本中发现的频率更高。

#### **6) . Science: 美洲驼纳米抗体有望成为对抗新冠病毒的强大武器**

**doi:10.1126/science.abe4747**

在一项新的研究中，来自美国匹兹堡大学的研究人员描述了一种从美洲驼（llama）身上提取小型的但极其强大的 SARS-CoV-2 抗体片段的新方法，这种抗体片段可以被制成可吸入的治疗剂，具有预防和治疗 COVID-19 的潜力。相关研究结果于 2020 年 11 月 5 日在线发表在 Science 期刊上，论文标题为“Versatile and multivalent nanobodies efficiently neutralize SARS-CoV-2”。

这些特殊的称为“纳米抗体（nanobody）”的美洲驼抗体比人类抗体小得多，在中和 SARS-CoV-2 病毒方面的效果要好很多倍。它们也更稳定。论文共同通讯作者、匹兹堡大学细胞生物学助理教授 Yi Shi 博士说，“大自然是我们最好的发明家。我们开发的技术以前所未有的规模调查中和 SARS-CoV-2 的纳米抗体，这使得我们能够迅速发现数千种具有无与伦比的亲和力和特异性的纳米抗体。”

#### **7) . Science: 从头设计的蛋白诱饵在体外阻断新冠病毒感染，在体内保护仓鼠免受感染 doi:10.1126/science.abe0075**

Neoleukin 医疗公司（Neoleukin Therapeutics, Inc.，下称 Neoleukin 公司）是一家利用复杂的计算方法从头设计蛋白药物的生物制药公司。如今，在一项新的研究中，Neoleukin 公司描述了旨在治疗或预防 SARS-CoV-2 感染的新分子。相关研究结果于 2020 年 11 月 5 日在线发表在 Science 期刊上，论文标题为“De novo design of potent and resilient hACE2 decoys to neutralize SARS-CoV-2”。

新型冠状病毒 SARS-CoV-2 导致 2019 年冠状病毒病（COVID-19），如今正在全球肆虐。这项研究详细介绍了从头设计的蛋白诱饵（protein decoy）的过程，这些蛋白诱饵高亲和力地结合 SARS-CoV-2 刺突蛋白（S 蛋白），从而阻止 S 蛋白与病毒受体 hACE2 结合，而这种受体是 SARS-CoV-2 感染人体细胞所必需的。

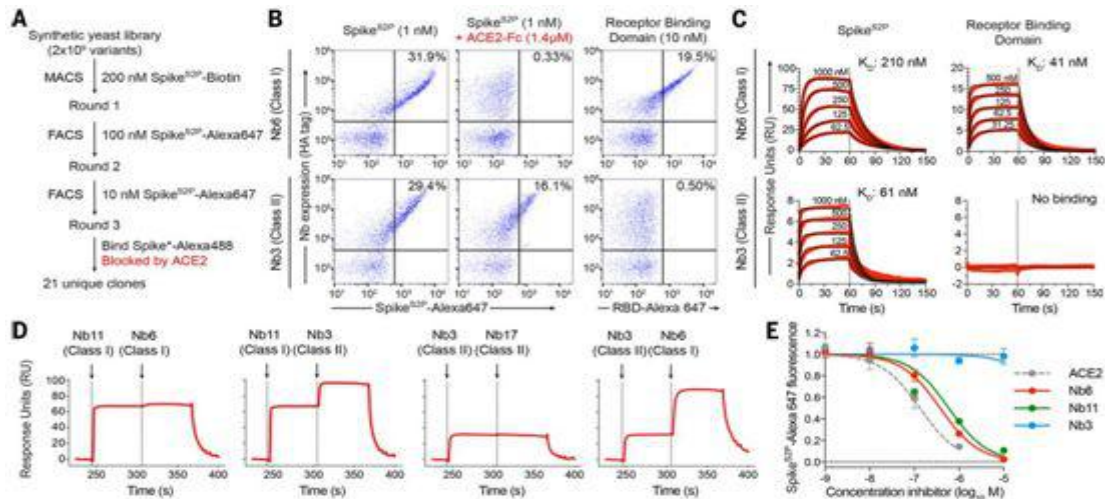
据报道，这些经过优化的高稳定性蛋白诱饵与这种病毒结合，从而阻止它进入宿主细胞。先导分子 NL-CVX1（CTC-445.2d）被证明可以防止多种人类细胞系遭受 SARS-CoV-2 感染，并保护仓鼠免受这种病毒感染后出现的严重后果。预防性鼻内给送这些蛋白诱饵可让所有接受致命剂量 SARS-CoV-2 挑战的仓鼠存活下来。

## 8) . Science: 揭示超强效的合成纳米抗体中和新冠病毒机制

doi:10.1126/science.abe3255

在一项新的研究中，来自美国加州大学旧金山分校等研究机构的研究人员通过筛选酵母表面展示文库（含有大于  $2 \times 10^9$  种合成纳米抗体序列）中与 S 蛋白胞外结构域（ectodomain）结合的纳米抗体序列，分离出中和 SARS-CoV-2 的单域抗体（纳米抗体）。

这些作者利用 SARS-CoV-2 S 蛋白的一种突变形式（SpikeS2P）作为抗原。SpikeS2P 缺乏 S1 和 S2 结构域之间的两个蛋白切割位点之一，并引入两个突变和一个三聚化结构域（trimerization domain）来稳定 S 蛋白的融合前构象。他们用生物素或用荧光染料标记 SpikeS2P，并通过多轮筛选——先是通过磁珠结合随后通过荧光活化细胞分选——来选择展示纳米体的酵母。相关研究结果近期发表在 Science 期刊上，论文标题为“An ultrapotent synthetic nanobody neutralizes SARS-CoV-2 by stabilizing inactive Spike”。



发现两种不同类别的抗 S 蛋白纳米抗体。图片来自 Science, 2020, doi:10.1126/science.abe3255。

三轮筛选产生了 21 个独特的结合 SpikeS2P 的纳米抗体，而且 ACE2 胞外结构域（ACE2-Fc）的二聚体构造体可降低这种结合。这些纳米抗体分为两类。第 I 类纳米抗体结合 RBD 并直接与 ACE2-Fc 竞争（图 1B）。这一类的典型例子是纳米抗体 Nb6，它可与 SpikeS2P 和 RBD 单独结合，结合常数  $K_D$  分别为 210nM 和 41nM。第 II 类纳米抗体，以纳米抗体 Nb3 为例，它结合 SpikeS2P ( $K_D=61$ nM)，但不显示与 RBD 单独结合。在存在过量 ACE2-Fc 的情况下，Nb6 和其他 I 类纳米抗体的结合完全被阻断，而 Nb3 和其他 II 类纳米抗体的结合则适度下降。这些结果表明，I 类纳米抗体以 RBD 为靶点阻断 ACE2 结合，而 II 类纳米抗体以其他表位为靶点。事实上，表面等离子共振（SPR）实验表明 I 类和 II 类纳米抗体可以同时结合 SpikeS2P。

**9) . Science: 大多数人对 SARS-CoV-2 产生强劲的抗体反应, 而且这种抗体反应至少在 5 个月内保持相对稳定 doi:10.1126/science.abd7728**

在一项新的研究中, 来自美国西奈山伊坎医学院的研究人员发现绝大多数感染轻度到中度 COVID-19 的人都会产生强大的抗体反应, 这种抗体反应至少在 5 个月内保持相对稳定。此外, 他们还发现这种抗体反应与人体中和(或者说杀灭)SARS-CoV-2(导致 COVID-19 疾病的冠状病毒)的能力相关。相关研究结果于 2020 年 10 月 28 日在线发表在 Science 期刊上, 论文标题为“Robust neutralizing antibodies to SARS-CoV-2 infection persist for months”。

论文共同通讯作者、西奈山伊坎医学院疫苗学教授 Florian Krammer 博士说, “虽然有些报告说针对这种病毒的抗体很快就会消失, 但是我们发现恰恰相反: 90%以上轻度或中度患病的人都会产生足以中和这种病毒的抗体反应, 而且这种抗体反应会维持多个月。发现针对 SARS-CoV-2 的抗体反应的稳健性, 包括它的持久性和中和作用, 对于让我们能够有效地监测社区的血清阳性率并确定保护我们免受再感染的抗体的持续时间和水平至关重要。这对有效的疫苗开发至关重要。”

**10) . Science: 重大突破! 蛋白 Neuropilin-1 是 SARS-CoV-2 感染的宿主因子 doi:10.1126/science.abd3072**

在一项新的研究中, 来自英国布里斯托大学和澳大利亚昆士兰大学等研究机构的研究人员取得一项重大突破: 他们可能发现了 SARS-CoV-2 冠状病毒具有高度传染性并能在人体细胞中迅速传播的原因。这些发现描述了 SARS-CoV-2 感染人体细胞的能力是如何通过抑制剂阻断一种新发现的病毒与宿主相互作用来降低的, 这有助人们开发出一种潜在的抗病毒治疗方法。相关研究结果于 2020 年 10 月 20 日在线发表在 Science 期刊上, 论文标题为“Neuropilin-1 is a host factor for SARS-CoV-2 infection”。与可引起普通感冒和轻度呼吸道症状的其他冠状病毒不同的是, 作为导致 COVID-19 疾病的病原体, SARS-CoV-2 具有很强的传染性和传播性。在此之前, 关于 SARS-CoV-2 为什么容易感染呼吸系统以外的大脑和心脏等器官的主要问题仍未得到解答。

在这项突破性的研究中, 布里斯托大学生命科学学院的 Peter Cullen 教授、Yohei Yamauchi 博士、Boris Simonetti 博士和 James Daly 博士及其合作者们利用多种方法发现 SARS-CoV-2 能识别人体细胞表面上的一种名为神经纤毛蛋白 1 (neuropilin-1, NRP1) 的蛋白, 以促进病毒感染。

Yamauchi、Simonetti 和 Cullen 解释道, “在研究 SARS-CoV-2 刺突蛋白的序列时, 我们被一个小的氨基酸序列所震惊, 这个序列似乎模仿了在人类蛋白中发现的与 NRP1 相

相互作用的蛋白序列。这使得使我们提出了一个简单的假设：SARS-CoV-2 的刺突蛋白是否能与 NRP1 结合以帮助这种病毒感染人类细胞？令人兴奋的是，在应用一系列结构和生化方法时，我们能够确定 SARS-CoV-2 的刺突蛋白确实与 NRP1 结合。一旦我们确定这种刺突蛋白与 NRP1 结合，我们就能够证实这种相互作用可增强 SARS-CoV-2 对体外培养的人体细胞的入侵。重要的是，通过使用单克隆抗体（简称单抗）——实验室构建的类似于天然抗体的蛋白——或一种阻断这种相互作用的选择性药物，我们能够降低 SARS-CoV-2 感染人体细胞的能力。这凸显我们的发现在对抗 COVID-19 方面的潜在治疗价值。”

### **11) . Science: 重大突破！蛋白 Neuropilin-1 促进新冠病毒进入和感染人体细胞**

**doi:10.1126/science.abd2985**

新型冠状病毒 SARS-CoV-2 导致 2019 年冠状病毒病（COVID-19），如今正在全球肆虐。众所周知，SARS-CoV-2 是通过受体 ACE2 感染宿主细胞的。在一项新的研究中，来自德国神经退行性疾病研究中心、慕尼黑工业大学、哥廷根大学医学中心和芬兰赫尔辛基大学等研究机构的研究人员发现神经纤毛蛋白 1（neuropilin-1, NRP1）是一种可以促进 SARS-CoV-2 进入细胞内部的因子。NRP1 定位于呼吸道和嗅觉上皮，这可能是一个重要的战略定位，但却有助于 SARS-CoV-2 的感染和传播。相关研究结果于 2020 年 10 月 20 日在线发表在 Science 期刊上，论文标题为“Neuropilin-1 facilitates SARS-CoV-2 cell entry and infectivity”。论文通讯作者为慕尼黑工业大学的 Mikael Simons 和赫尔辛基大学的 Giuseppe Balistreri。

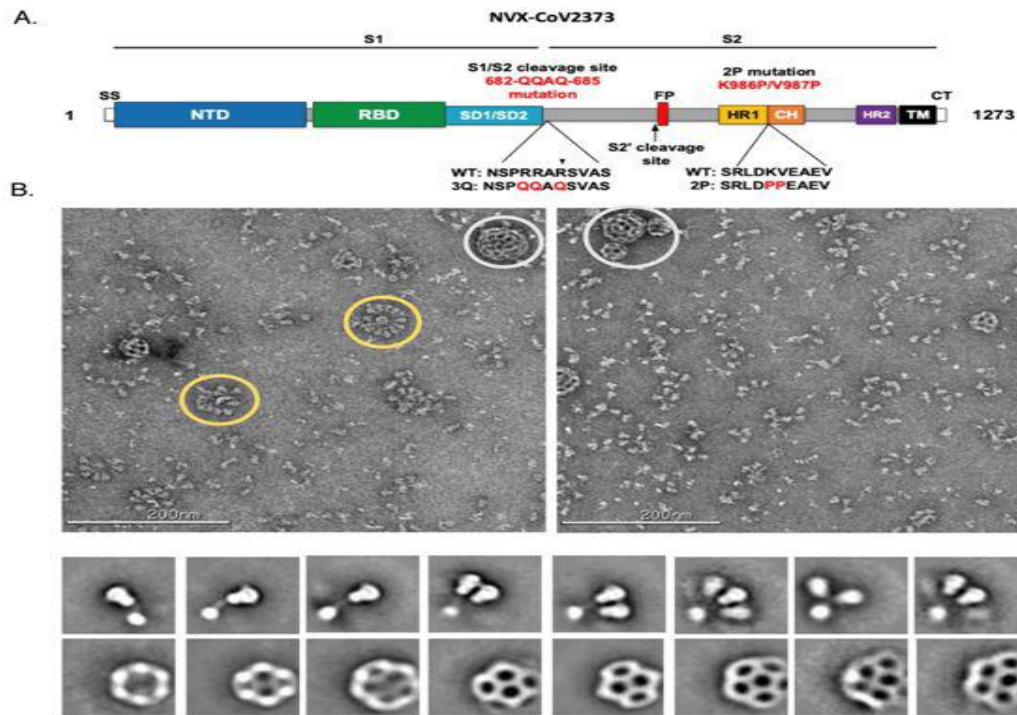
利用实验室培养的细胞、模拟 SARS-CoV-2 的人工病毒以及天然存在的病毒进行的实验表明，在 ACE2 存在的情况下，NRP1 能够促进病毒感染。通过用抗体特异性阻断 NRP1，这种病毒感染可被抑制。Simons 解释说，“如果你把 ACE2 看作是进入细胞的一扇门，那么 NRP1 可能是引导这种病毒进入这扇门的一个因素。ACE2 在大多数细胞中的表达水平很低。因此，这种病毒不容易找到进入细胞的门。诸如 NRP1 之类的其他因素可能是帮助这种病毒进入细胞的必要因素。”

### **12) . Science: 从结构上分析候选新冠疫苗 NVAX-CoV2373 中的全长刺突蛋白**

**doi:10.1126/science.abe1502**

在一项新的研究中，来自美国斯克利普斯研究所的研究人员描述了一种先进的候选 SARS-CoV-2 S 疫苗(NVAX-CoV2373)的结构,这种候选疫苗是基于包括跨膜结构域(TM)和胞质尾区(cytoplasmic tail, CT)的全长 S 蛋白(氨基酸残基 1~1273)开发的。相关研

究结果近期发表在 Science 期刊上，论文标题为“Structural analysis of full-length SARS-CoV-2 spike protein from an advanced vaccine candidate”。



图片来自 Science, 2020, doi:10.1126/science.abe1502。

作为这种候选疫苗中的最终构建体，SARS-CoV-2-3Q-2P 也在 S1/S2 多碱性切割位点（polybasic cleavage site，即含有多个精氨酸残基的切割位点，其中精氨酸是碱性氨基酸）上进行修饰，使之从原先的 RRAR 突变为 QQAQ，从而使得它具有蛋白酶抗性，与此同时在 S2 融合核心的 K986 和 V987 残基处进行 2 个脯氨酸替换以增强它的稳定性，从而产生 SARS-CoV-2 3Q-2P-FL 蛋白。

从昆虫细胞中表达和纯化的 3Q-2P-FL 蛋白，在 0.01% (v/v) 聚山梨酯 80 (PS 80) 洗涤剂中配制。为了表征 3Q-2P-FL 免疫原的结构完整性，这些研究人员在 Matrix-M 佐剂存在的情况下，对在 PS 80 下重建的 3Q-2P-FL 进行了阴性染色电镜成像，从而再现了正在人类中测试的疫苗配方。这种成像显示这种三聚体 3Q-2P-FL 蛋白以游离三聚体或多三聚体玫瑰花结（multi-trimer rosette）的形式存在，后者含有多达 14 个三聚体而且它们的跨膜结构域封闭在 PS 80 洗涤剂的胶束核（micellar core）中。NVAX-CoV2373 纳米颗粒疫苗配方中的 3Q-2P-FL 蛋白紧密簇聚可能导致比单独的可溶性三聚体更强的免疫反应，这一点类似于其他的病毒糖蛋白免疫原（流感病毒的 HA 蛋白和 RSV 病毒的 F 蛋白）。

13) . Science: 全球 200 名科学家们通力合作揭示 SARS-CoV-2、SARS-CoV-1 和 MERS-CoV 冠状病毒的共同弱点 doi:10.1126/science.abe9403

近日，一项刊登在国际杂志 *Science* 上的研究报告中，来自乔治亚州立大学等机构的科学家们通过研究发现，三种致命的冠状病毒：SARS-CoV-2、SARS-CoV-1 和 MERS-CoV 都有共同的弱点，比如会频繁劫持细胞中的信号通路，这或许有望帮助研究人员寻找有效广泛抑制冠状病毒感染的潜在靶点和疗法。

在过去 20 年里，全球面临着三种致命性的冠状病毒，即 SARS-CoV-2、SARS-CoV-1 和 MERS-CoV，而 SARS-CoV-2 所诱发的 COVID-19 在全球引起了疾病的大流行，目前在全球已经感染了 3700 多万人，而且造成了 100 多万人死亡。这项研究中，研究人员通过研究确认了冠状病毒之间的共性，并解释了多个共同的细胞过程和蛋白靶点，其或能作为新型靶点帮助开发当前和未来冠状病毒感染大流行的治疗性和干预性措施。

这项研究是由来自 6 个国家 14 个领先的研究机构中将近 200 名科学家们合作完成的；此前研究中，研究人员识别了超过 300 个能与 SARS-CoV-2 蛋白相互作用的宿主蛋白，这项研究中，研究人员想进一步研究筛选出拥有能改变病毒生长能力的特殊宿主蛋白。研究者 Christopher Basler 说道，我们至少发现了 20 个宿主基因所编码的蛋白产物能明显改变感染的宿主细胞产生病毒的水平，这些蛋白质或许就能作为开发治疗性干预措施的潜在靶点，比如，如果某一种细胞蛋白是病毒有效生长所需要的，那么抑制细胞中特殊蛋白的药物或能减缓病毒的感染过程。

#### **14) . Science: 揭示抗体混合物 REGN-COV2 有望预防和治疗新冠肺炎**

**doi:10.1126/science.abe2402**

如今，在一项新的研究中，通过在这两篇论文的基础上进行扩展，研究人员发现这种抗体鸡尾酒无论是预防性还是治疗性施用，都给模拟 SARS-CoV-2 感染的不同病理的动物模型带来了益处。相关研究结果于 2020 年 10 月 9 日在线发表在 *Science* 期刊上，论文标题为“REGN-COV2 antibodies prevent and treat SARS-CoV-2 infection in rhesus macaques and hamsters”。

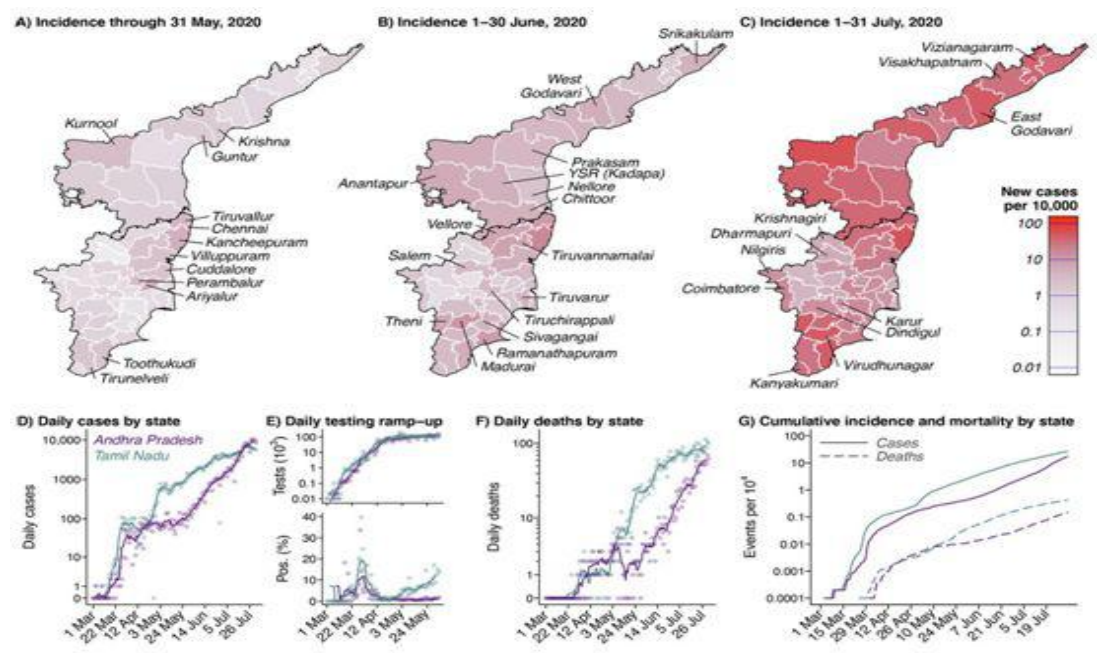
在 Johanna Hansen 等人和 Alina Baum 等人在今年 6 月发表在 *Science* 期刊上的两篇确定并表征了一种双抗体疗法的论文的基础上，Baum 及其同事们在表现出轻度 COVID-19 症状的恒河猴和表现出更严重 COVID-19 症状（包括体重快速下降）的金仓鼠中测试了这种称为 REGN-COV2 的抗体鸡尾酒。

这些研究人员说，当在 SARS-CoV-2 病毒挑战三天前进行 REGN-COV2 给药时，这种治疗几乎完全阻止了恒河猴体内的病毒感染。他们指出，这种能力“相当于或超过了与最近使用相同动物模型的疫苗疗效研究中显示的效果”。



15) . Science: 史上最大规模接触者追踪研究发现儿童和年轻人是传播新冠病毒的关键 doi:10.1126/science.abd7672; doi:10.1126/science.abe9707

新型冠状病毒 SARS-CoV-2 导致 2019 年冠状病毒病（COVID-19），如今正在全球肆虐。对印度 50 多万暴露于 SARS-CoV-2 的人进行的一项新研究表明这种病毒的持续传播只由一小部分感染者推动。此外，儿童和年轻人（特别是在家庭中）在传播这种病毒方面发挥的作用可能比之前的研究所确定的更大。相关研究结果于 2020 年 9 月 30 日在线发表在 Science 期刊上，论文标题为“Epidemiology and transmission dynamics of COVID-19 in two Indian states”。



印度泰米尔纳德邦和安得拉邦各地区的发病率，图片来自 Science, 2020, doi:10.1126/science.abd7672。

在这项新的研究中，来自美国普林斯顿环境研究所、约翰-霍普金斯大学、加州大学伯克利分校的研究人员与印度东南部的泰米尔纳德邦和安得拉邦的公共卫生官员合作，追踪了 575071 名接触过 84965 例 SARS-CoV-2 确诊病例的人的感染途径和死亡率。这是世界上针对任何一种疾病进行的最大规模的接触者追踪研究。

论文第一作者、普林斯顿环境研究所高级研究学者 Ramanan Laxminarayan 说，这项新的研究是首项捕捉 COVID-19 在多大程度上依赖于“超级传播（superspreading）”的大型研究。超级传播指的是一小部分感染人群将病毒传递给更多的人。这些作者发现，71%的感染者没有感染任何接触者，而仅有 8%的感染者导致了 60%的新感染病例。

Laxminarayan 说，“我们的研究展示了我们所知道的任何传染病中最大规模的超级传播经验证明。当人们在研究 COVID-19 的传播时，超级传播事件是规则而不是例外，无论

是在印度还是可能在所有受影响的地方。”

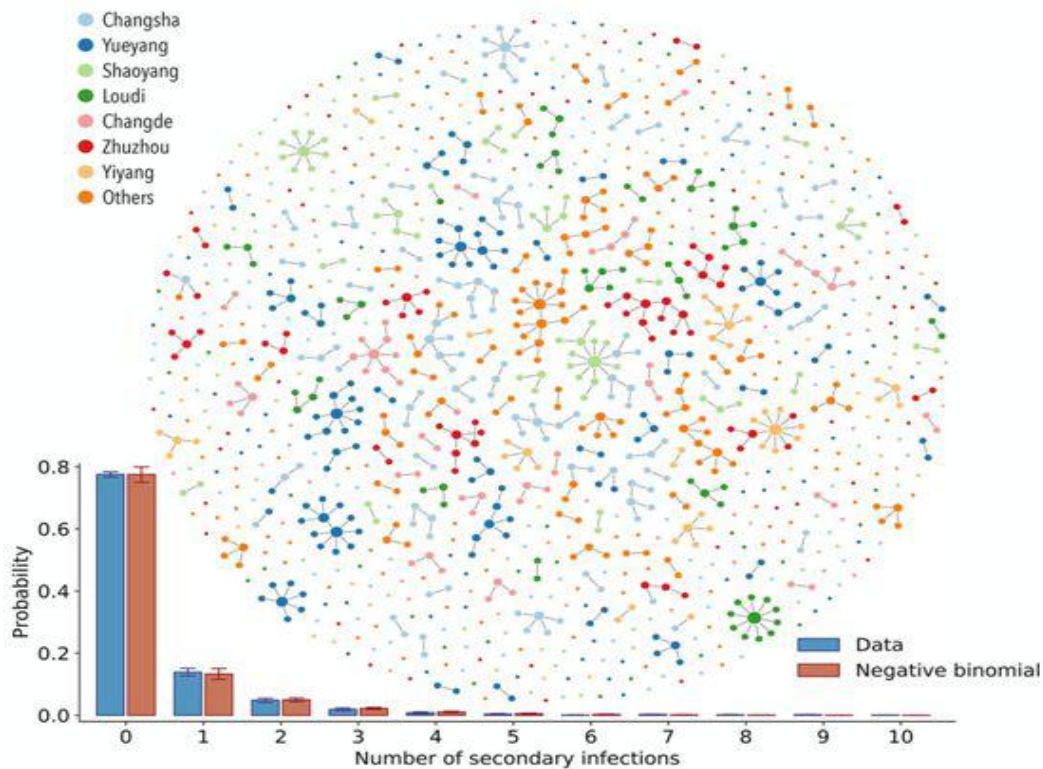
这些作者报告说，这些发现为 COVID-19 在印度等国家的传播和致命性提供了广泛的洞察力——印度经历了超过 96000 例 COVID-19 死亡事件，在这些国家，资源有限的人群发病率高。他们发现，在印度与冠状病毒相关的死亡平均发生在住院后 6 天，而在美国，这一数字为 13 天。另外，印度因冠状病毒而死亡的人群一直集中在 50~64 岁的人中，比美国 60 岁以上的高危人群略显年轻。

## 2、Science 论文解读！湖南省年初的新冠病毒传播存在大量的异质性，隔离措施成功阻断该地区的病毒传播

虽然有文献记载 COVID-19 的临床严重性随着年龄的增长而增加，但是关于传播风险如何随人口学因素、临床表现和接触者类型而变化的信息是有限的。基于个体的干预措施，如病例隔离、接触者追踪和隔离，已被证明可以加快病例检测和阻断传播链。然而，这些干预措施通常是与人群层面的物理隔离措施一起实施的，它们对接触模式和传播风险的影响仍然难以分开。更好地了解驱动 SARS-CoV-2 传播的因素是实现疫情控制的关键，同时最大限度地降低社会成本，特别是在各国放宽物理隔离措施的情况下。

在中国，作为与湖北省相邻的一个省份，湖南省在 2020 年 1 月下旬和 2 月上旬经历了 SARS-CoV-2 的持续传播，随后到 2020 年 3 月疫情被迅速抑制。与中国其他许多省份一样，通过针对 SARS-CoV-2 病例及其接触者的分层干预和人群层面的物理隔离措施实现了疫情控制。

在一项新的研究中，来自中国复旦大学、湖南省疾病预防控制中心、美国国家卫生研究院和印第安纳大学公共卫生学院等研究机构的研究人员基于通过广泛的监测和接触者追踪工作收集的细化流行病学信息，重建了截至 2020 年 4 月 3 日湖南省所有已确认的 SARS-CoV-2 感染者之间的传播链。相关研究结果于 2020 年 11 月 24 日在线发表在 Science 期刊上，论文标题为“Transmission heterogeneities, kinetics, and controllability of SARS-CoV-2”。论文通讯作者为复旦大学公共卫生学院的余宏杰（Hongjie Yu）教授和美国国家卫生研究院的 Kaiyuan Sun 博士。



湖南省的 SARS-CoV-2 传播链，图片来自 Science, 2020, doi:10.1126/science.abe2424。

这些作者确定了驱动传播异质性的人口、临床和行为因素，并评估了干预措施如何调节传播网络的拓扑结构。此外，他们重建了 SARS-CoV-2 在典型感染过程中的感染谱（infectiousness profile），并估计了通过基于个体和人群的干预措施控制疫情的可行性。

这些作者分析了湖南省疾病预防控制中心整理的 1178 名 SARS-CoV-2 感染者及其 15648 名密切接触者（代表 19227 个独立的暴露事件）的详细流行病学记录。病例发现于 2020 年 1 月 16 日至 4 月 3 日期间；通过被动监测、接触者追踪或旅行筛查等方式获取原发病例，并经 RT-PCR 实验室确诊。在最后一次接触感染者后，对原发病例的密切接触者进行至少 2 周的追踪。在 2020 年 2 月 7 日之前，如果接触者在隔离期间出现症状，则对其进行检测。2020 年 2 月 7 日以后，所有接触者均需进行 RT-PCR 测试，在隔离期间，无论是否出现症状，每个接触者至少采集一次样本。RT-PCR 检测结果呈阳性后，无论临床严重程度如何，感染者均被隔离在专门的医院，而其接触者则被隔离在医学观察机构。

这个数据集包括 210 个流行病学集群（epidemiological cluster），代表 831 个病例，另外 347 个零星病例（29%）与任何集群无关。对于每个集群，这些作者随机重建传播链，并估计与每个患者的暴露史最匹配的感染时间。这些作者分析了 100 个重建的传播链的集合，以考虑暴露史中的不确定性。

根据中国湖南患者和接触者的详细追踪数据，这些作者发现 80% 的继发感染可追溯到

15%的 SARS-CoV-2 原发感染，这表明存在大量的传播异质性。传播风险与接触时间和社会互动的密切程度呈正相关，并受到人口统计学和临床因素的调节。封锁增加了家庭和家庭成员中的传播风险，而隔离减少了所有类型接触者的风险。针对典型 SARS-CoV-2 患者重建的感染谱在症状出现前达到峰值。建模结果表明，由于这种病毒的特定传播动力学，控制 SARS-CoV-2 疫情需要病例隔离、接触者隔离和人群水平干预措施的协同作用。

总的来说，这些作者发现病例隔离成功地阻断了湖南地区密切接触者的传播，估计有 4.3%的传播发生在 SARS-CoV-2 患者被隔离后。在这种情况下，所有 SARS-CoV-2 感染者无论临床严重程度如何都在专门的医院进行医学隔离管理，而接触者则在指定的医学观察中心进行隔离。然而，在家中自我隔离可能并不那么有效，预计继续传播的比例应该更高。

有几个注意事项值得注意。这些作者无法评估在学校、工作场所、会议、监狱或工厂中的传播风险，这是因为在湖南省的数据集中没有报告这些环境中的接触者。考虑到这些数据中无症状感染者的比例相对较小（总体为 13.5%，通过追踪接触者捕获的感染者比例为 22.1%），这项新的研究很可能没有足够的力量来评估无症状者的传播潜力。尽管这些作者观察到平均传播风险随疾病严重程度呈正向但不显著的梯度，但没有统计学数据支持无症状个体的传播减少。来自病毒脱落研究的证据是相互矛盾的；在一些研究中，病毒载量似乎与临床严重程度无关，而其他研究则表明无症状个体的病毒清除速度更快。

另一个局限性与对原发病例接触者检测实践的变化有关。最初的检测仅限于表现出症状的接触者，2月7日之后这一条件被放宽。早期的检测计划可能导致低估儿童的易感性，这是因为年龄较小的个体不太可能出现 SARS-CoV-2 症状。然而，令人欣慰的是，灵敏度分析表明，即使在对检测方案的变化进行分层后，易感性的年龄梯度也得到了保留。此外，这些作者发现 12 岁以下儿童的感染易感性相对于成年人较低，在全面检测期间仍然保持稳定。总的来说，无症状感染对传播的贡献仍有争议，但对通过基于个体的干预措施进行控制的可行性有深远的影响。需要在家庭和其他受控环境中结合病毒学检测进行仔细的血清学研究，以充分解决无症状感染和病毒脱落在传播中的作用。

总之，详细的接触者追踪数据揭示了 SARS-CoV-2 传播中重要的异质性，这些异质性由生物学和行为驱动，并可通过干预措施的影响加以调节。至关重要的是，与 SARS-CoV 相比，SARS-CoV-2 在宿主的症状前阶段传播的能力使得实现流行病控制特别困难。这些作者的风险因素估计可以提供有用的证据来指导设计更有针对性和可持续的缓解策略，而他们重建的传播动力学将有助于校准进一步的建模工作。

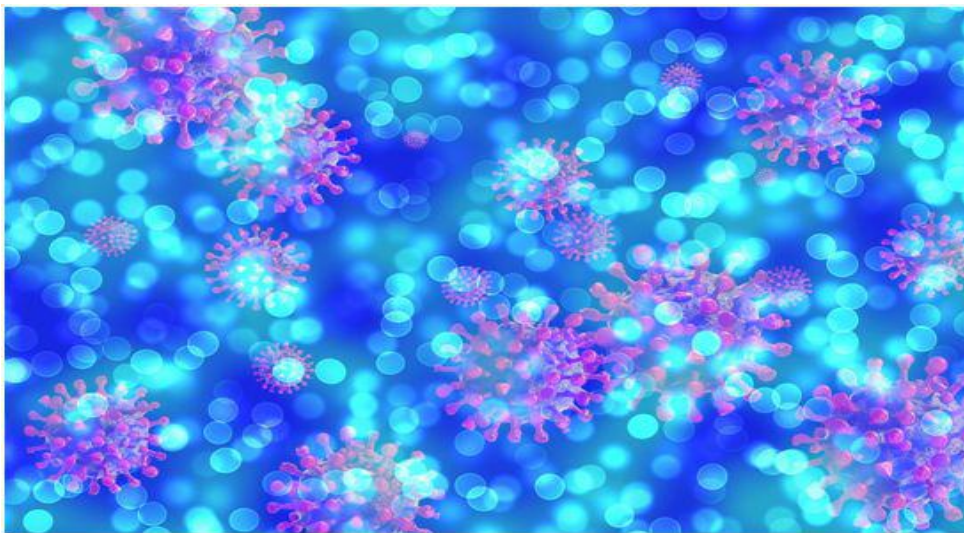


原文出处: Kaiyuan Sun et al. Transmission heterogeneities, kinetics, and controllability of SARS-CoV-2. Science, 2020, doi:10.1126/science.abe2424.

### 3、Nature: 构建出 SARS-CoV-2 感染的人远端肺类器官模型

远端肺 (distal lung) 包含终末细支气管和促进气体交换的肺泡。体外三维人体远端肺培养系统将极大地促进对间质性肺疾病、癌症和 SARS-CoV-2 相关的 COVID-19 肺炎的病理研究。

在一项新的研究中, 来自美国斯坦福大学医学院等研究机构的研究人员以成人肺泡上皮细胞 II 型 (AT2) 或 KRT5+基底细胞为来源, 培育出长期不含饲养细胞的化学限定性远端肺祖细胞培养物: 远端肺类器官 (organoid)。相关研究结果于 2020 年 11 月 25 日在线发表在 Nature 期刊上, 论文标题为 “Progenitor identification and SARS-CoV-2 infection in human distal lung organoids”。



图片来自 Pixabay/CC0 Public Domain。

AT2 细胞类器官表现出 AT1 转分化潜能, 而基底细胞类器官产生的管腔内排列有分化的棒状细胞 (club cell) 和纤毛细胞。

对基底细胞类器官的 KRT5+基底细胞进行单细胞分析揭示了一个独特的 ITGA6+ITGB4+有丝分裂细胞群体, 它们的增殖可进一步产生一个 TNFRSF12A<sup>hi</sup>细胞亚群, 这个细胞亚群含有大约 10%的 KRT5+基底细胞, 簇集在终末细支气管内, 并表现出丰富的克隆性类器官 (clonogenic organoid) 生长活性。

构建出的远端肺类器官具有顶端朝外的极性, 这将 ACE2 展示在暴露的外表面上, 从而促进 SARS-CoV-2 感染 AT2 细胞和基底细胞培养物, 并鉴定出棒状细胞是一个新的可被这种病毒感染的目标群体。

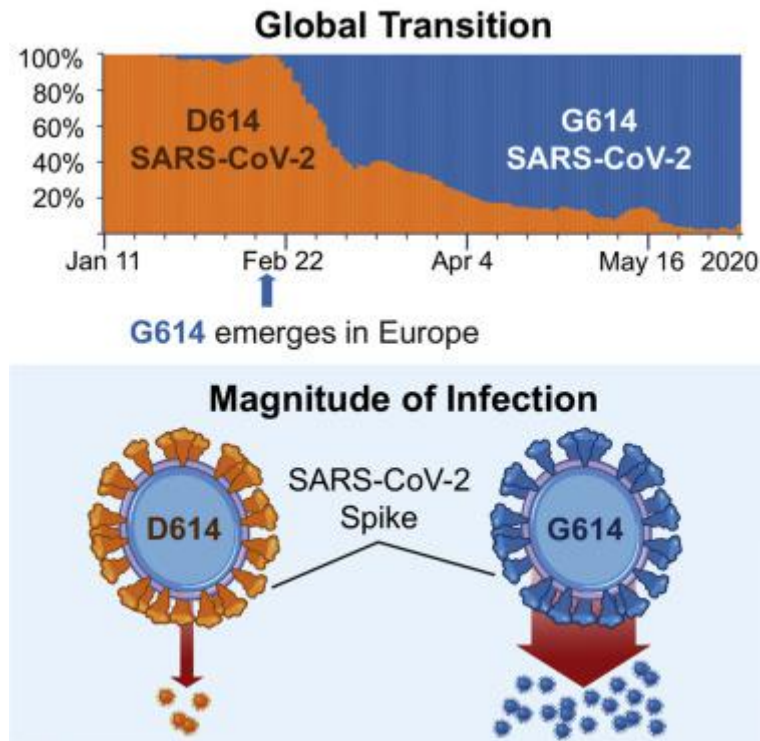
对人远端肺进行长期不含饲养细胞的类器官培养，并结合单细胞分析，确定了未预想到的基底细胞功能异质性，并建立了一种简便的人远端肺感染（包括与 COVID-19 相关的肺炎）的体外类器官模型。

原文出处：Ameen A. Salahudeen et al. Progenitor identification and SARS-CoV-2 infection in human distal lung organoids. Nature, 2020, doi:10.1038/s41586-020-3014-1.

#### 4、多篇论文揭示新冠病毒变体 D614G 可能更具传播性

今年 3 月之前，世界各地的研究人员分离并测序的大部分 SARS-CoV-2 基因组编码这种病毒刺突蛋白(S 蛋白)氨基酸位点 614 上的天冬氨酸(D)。到了 4 月，大多数 SARS-CoV-2 基因组序列发生了一个突变，将这个位点的 D 转化为甘氨酸(G)。目前，在全球范围内，这种病毒的 614D 变体已经全部被 614G 变体所取代。

这些来自 8 月发表在 Cell 期刊上的一篇文章的发现以及来自其他研究团队的确凿的证据，使得世界各地的科学家们开始调查流行的病毒毒株的快速转变是基于一群移动的建立者的随机引入（即建立者效应），还是表明 614G 提供了某种选择性优势，比如使得它更具传染性。



图片来自 Cell, 2020, doi:10.1016/j.cell.2020.06.043。

美国德克萨斯大学医学分校新兴病毒与虫媒病毒世界参考中心的病毒学家 Jessica Plante 表示，这个问题的答案对解决 COVID-19 流行病有很大的重要性，这是因为“一个



随机事件不太可能产生大规模的流行病学后果”。另一方面，她说，“如果这种病毒真地具有更强的传染性，或者这种病毒造成了更严重的疾病，那么我们需要能够非常迅速地进行验证，这样公共卫生方面就可以意识到现在有一种传染性更强或者更严重的病毒在传播。”

今年秋天发表的几篇论文都指向了后者，即 614G 比 614D 更容易传播。

在 2020 年 11 月 18 日发表在 *Cell* 期刊上的一篇文章中，研究人员评估了 1 月至 6 月间在英国收集的 2.5 万多份 SARS-CoV-2 全基因组序列。与其他地方一样，614G 在英国 3 月下旬成为主导的变体，这种 614G 变体经过多次独立引入，大多来自曾在国际上旅行的人。他们还证实，614G 与感染严重程度无关，并观察到年轻患者更容易感染 614G，且病毒载量更高。他们的研究结果支持这样的一个观点：614G 是阳性选择，很可能影响这种病毒的传播性。

论文共同作者、英国卡迪夫大学遗传流行病学专家 Thomas Connor 告诉《科学家》杂志，“即使有了这个庞大的数据集，我们几乎已经突破了识别这种影响存在的能力极限。”如果样本量较小，检测如此微小的传染性变化将更加困难。

美国西北大学纪念医院传染病研究员 Judd Hultquist（未参与这项研究）说，“很多研究团队——包括来自这项迄今为止发表的任何研究中样本数量最大的研究的科研团队——都在研究这种特定变体随时间的增加。但是，让这项新的研究真正令人兴奋的是，他们已经在一个小的人群范围内完成了所有的研究，因此所有的人都在英国境内”，而不是积累来自世界各地的样本，而后者会增加额外混杂因素的可能性。

他在发送给《科学家》杂志的电子邮件中写道，“他们对这一特定人群进行深度采样的能力使得他们能够跟踪同一病毒变体在该人群中的多次独立引入。观察到相同的趋势在多次独立引入后出现，使得他们能够对这些不同的病毒变体如何传播做出结论。”

美国耶鲁大学公共卫生学院流行病学专家 Nathan Grubaugh（未参与这项研究）说，“他们认为，我们观察到的模式与选择优势相一致，这种基因突变出现和如今已占据了主导地位，这是因为它很可能是对人类的适应。我们在过去已经观察到，你有某种来自动物群体的东西蔓延到人类，它会稍加适应以在人体中变得更好。”

614G 变体的那种明显的高度传染性可能是由于感染过程中产生了更多的病毒。Hultquist 团队在 11 月 11 日发表的一篇文章显示，感染 614G 变体的患者在其上呼吸道中的病毒载量比感染 614D 的患者更高。

这些研究结果在动物模型中也成立。Plante 和她的同事们在 10 月份的一项研究中显示，感染 614G 变体的仓鼠在上呼吸道而不是在肺部中的病毒载量比感染 614D 变体的仓鼠要高。

他们推测，这些较高的病毒载量可能导致传播增加。

Grubaugh 说，“据推测，你有更多的病毒，你可能会对别人有更大的传染性。这在原则上是有道理的，但是在现实中，这也是很难证实的或反驳的。”

Hultquist 说，下一个问题是在传播模型中确定 614G 变体是否真地更具传染性。“目前多个独立的研究团队已经收集到的数据表明 614G 变体更易传播，但仍未证明该病毒更易传播。”

德国弗雷德里希-勒夫勒研究所病毒学家 Martin Beer 及其同事们于 10 月 27 日发布了一篇预印本论文，纳入了对 614G 和 614D 病毒变体在雪貂和仓鼠模型中传播的面对面比较。他说，“在这个竞争实验中，在 50/50 的病毒变体混合物中，614G 在大多数情况下胜过 614D。”

Beer 说，将所有这些来自 Beer 实验室的各种证据和流行病学观察结果放在一起，“现在有迹象表明……这很可能不是建立者效应（founder effect），这很可能是这种病毒的真正优势。”

他补充道，但是在现实世界的条件下，确定 614G 变体在多大程度上更容易传播是一项艰巨的任务。“614G 的传播效率肯定不会低于 614D。很有可能它的传播效率更高——例如，在‘超级传播者’事件中。”

Grubaugh 说，鉴于多个研究团队已发现这两种病毒变体“对疾病的严重程度没有影响，至少我们知道就是这样。知道你感染的是哪种变体不会影响你的治疗方案，或者是是否会受到疫苗保护，或者药物是否发挥作用”。

Hultquist 表示赞同，“[人们]为保护自己免受一种变体或另一种变体感染所能做的事情都是一样的。戴上口罩。要认识到保持社交距离。定期洗手，并遵守当地的公共卫生指导方针。”

原文出处：

- 1) .Bette Korber et al. Tracking changes in SARS-CoV-2 Spike: evidence that D614G increases infectivity of the COVID-19 virus. *Cell*, 2020, doi:10.1016/j.cell.2020.06.043.
- 2) .Erik Volz et al. Evaluating the effects of SARS-CoV-2 Spike mutation D614G on transmissibility and pathogenicity. *Cell*, 2020, doi:10.1016/j.cell.2020.11.020.
- 3) .Ramon Lorenzo-Redondo et al. A clade of SARS-CoV-2 viruses associated with lower viral loads in patient upper airways. *EBioMedicine*, 2020, doi:10.1016/j.ebiom.2020.103112.
- 4) .Jessica A. Plante et al. Spike mutation D614G alters SARS-CoV-2 fitness. *Nature*,

2020, doi:10.1038/s41586-020-2895-3.

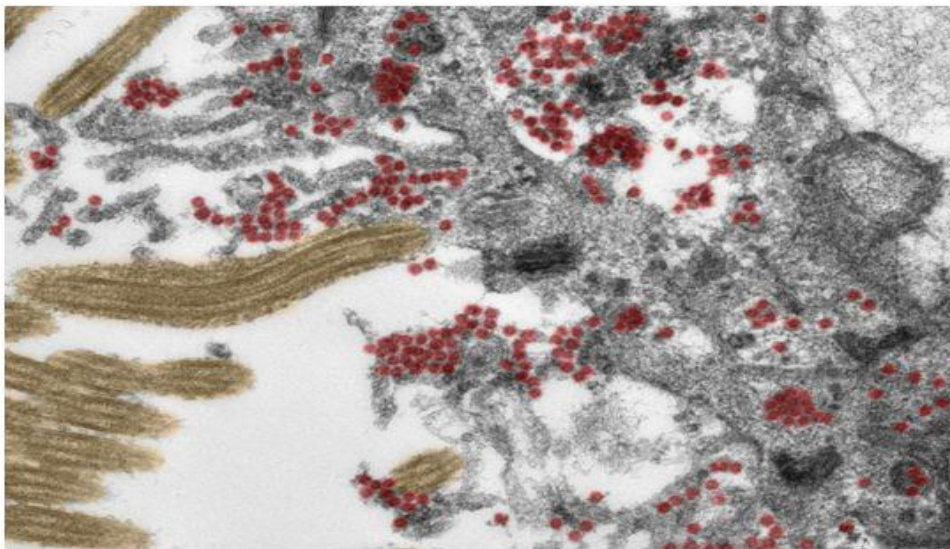
5) . Bin Zhou et al. SARS-CoV-2 spike D614G variant confers enhanced replication and transmissibility. bioRxiv, 2020, doi:10.1101/2020.10.27.357558.

6) . SARS-CoV-2 Genetic Variant May Be More Transmissible

<https://www.the-scientist.com/news-opinion/sars-cov-2-genetic-variant-may-be-more-transmissible-68201>

## 5、Nat Neurosci: 揭示新冠病毒通过入侵嗅粘膜中的神经细胞进入大脑

在一项新的研究中，来自德国柏林夏里特医学院的研究人员利用死后组织样本，研究了新型冠状病毒 SARS-CoV-2 能够进入 COVID-19 患者大脑的机制，以及一旦这种病毒进入大脑，人体免疫系统如何加以应对。他们发现 SARS-CoV-2 通过嗅粘膜(olfactory mucosa) 中的神经细胞进入大脑。此外，他们首次能够制作出嗅黏膜内完整的冠状病毒颗粒的电镜图像。相关研究结果于 2020 年 11 月 30 日在线发表在 Nature Neuroscience 期刊上，论文标题为“Olfactory transmucosal SARS-CoV-2 invasion as a port of central nervous system entry in individuals with COVID-19”。



图片来自 Nature Neuroscience, 2020, doi:10.1038/s41593-020-00758-5。

如今人们认识到，COVID-19 不是一种单纯的呼吸系统疾病。SARS-COV-2 除影响肺部外，还可影响心血管系统、胃肠道和中枢神经系统。每 3 名 COVID-19 患者中就有超过 1 人报告有神经系统症状，如嗅觉或味觉的丧失或改变、头痛、疲劳、头晕和恶心等。在一些患者中，这种疾病甚至会导致中风或其他严重症状。在此之前，科学家们猜测这些临床表现一定是这种病毒进入并感染大脑中的特定细胞造成的。但是，SARS-CoV-2 是如何

到达那里的呢？在这项研究中，在柏林夏里特医学院神经病理学系的 Helena Radbruch 博士和该系主任 Frank Heppner 教授的共同领导下，这些研究人员如今追踪到这种病毒如何进入中枢神经系统并随后侵入大脑。

作为这项研究的一部分，这些研究人员研究了 33 名患者（平均年龄 72 岁）的组织样本，这些患者在感染 COVID-19 后在柏林夏里特医学院或哥廷根大学医学中心死亡。他们利用最新的技术，分析了从这些已故患者的嗅觉粘膜和四个不同的大脑区域采集的组织样本。他们在这些组织样本和不同的细胞中进行了 SARS-CoV-2 遗传物质和在这种病毒表面上发现的“刺突蛋白”的检测。他们提供证据表明这种病毒存在于连接着眼睛、嘴、鼻子和脑干的不同神经解剖结构中。嗅觉粘膜显示出最高的病毒载量。利用特殊的组织染色剂，他们首次能够制作出嗅觉粘膜内完整的冠状病毒颗粒的电镜图像。这些病毒颗粒也在神经细胞内部和从附近的支持细胞（上皮细胞）延伸的突起中发现。在这种类型的基于图像的分析中使用的所有样本必须具有尽可能高的质量。为了保证这一点，他们确保所有的临床和病理过程都是紧密一致的。

Heppner 教授说，“这些数据支持了 SARS-CoV-2 能够利用嗅觉粘膜作为进入大脑的入口的观点。”嗅觉粘膜中的粘膜细胞、血管和神经细胞在解剖学上的接近性也支持了这一观点。他补充道，“一旦进入嗅觉粘膜，这种病毒似乎会利用神经解剖连接，如嗅觉神经，以到达大脑。然而，必须强调的是，这项研究中涉及的 COVID-19 患者的病情被定义为严重疾病，属于那一小部分被证明是致命性疾病的患者。因此，不一定能将我们的研究结果转移到轻度或中度疾病的病例上。”

这种病毒是以何种方式从神经细胞中继续移动的，仍有待充分阐明。Radbruch 博士解释说，“我们的数据表明，这种病毒从一个神经细胞转移到另一个神经细胞，以便到达大脑。”她补充道，“然而，很可能这种病毒也是通过血管运输的，这是因为在大脑的血管壁上也发现了这种病毒的证据。”SARS-CoV-2 远不是唯一能够通过某些途径到达大脑的病毒。Radbruch 博士解释说，“其他的例子还包括单纯疱疹病毒和狂犬病病毒。”

这些研究人员还研究了免疫系统对 SARS-CoV-2 感染作出反应的方式。除了在大脑和嗅觉粘膜中发现活化的免疫细胞的证据外，他们还在脑液中检测到了这些细胞的免疫特征。在所研究的一些病例中，他们还发现了血栓栓塞（即血管被血凝块阻塞）引发的中风造成的组织损伤。

Heppner 教授解释道，“在我们看来，SARS-CoV-2 在嗅觉粘膜神经细胞中的存在为 COVID-19 患者中发现的神经系统症状提供了很好的解释，如嗅觉或味觉的丧失。我们还

在控制呼吸等重要功能的大脑区域中发现了 SARS-CoV-2。不能排除的是，在严重的 COVID-19 患者中，这种病毒在大脑这些区域的存在将加剧呼吸功能的影响，加重肺部 SARS-CoV-2 感染造成的呼吸问题。类似的问题也可能出现在心血管功能方面。”

原文出处：

1) . Jenny Meinhardt et al. Olfactory transmucosal SARS-CoV-2 invasion as a port of central nervous system entry in individuals with COVID-19. *Nature Neuroscience*, 2020, doi:10.1038/s41593-020-00758-5.

2) . How SARS-CoV-2 reaches the brain

[https://www.eurekalert.org/pub\\_releases/2020-11/c-ub-hsr113020.php](https://www.eurekalert.org/pub_releases/2020-11/c-ub-hsr113020.php)

## 6、CAR-T 细胞疗法最新研究进展

CAR-T(Chimeric Antigen Receptor T-Cell Immunotherapy)，即嵌合抗原受体 T 细胞免疫疗法。该疗法是一种出现了很多年但近几年才被改良使用到临床中的新型细胞疗法。在急性白血病和非霍奇金淋巴瘤的治疗上有着显著的疗效，被认为是最有前景的肿瘤治疗方式之一。正如所有的技术一样，CAR-T 技术也经历一个漫长的演化过程，正是在这一系列的演化过程中，CAR-T 技术逐渐走向成熟。

这种新的治疗策略的关键之处在于识别靶细胞的被称作嵌合抗原受体(chimeric antigen receptor, CAR)的人工受体，而且在经过基因修饰后，病人 T 细胞能够表达这种 CAR。在人体临床试验中，科学家们通过一种类似透析的过程提取出病人体内的一些 T 细胞，然后在实验室对它们进行基因修饰，将编码这种 CAR 的基因导入，这样这些 T 细胞就能够表达这种新的受体。这些经过基因修饰的 T 细胞在实验室进行增殖，随后将它们灌注回病人体内。这些 T 细胞利用它们表达的 CAR 受体结合到靶细胞表面上的分子，而这种结合触发一种内部信号产生，接着这种内部信号如此强效地激活这些 T 细胞以至于它们快速地摧毁靶细胞。

近年来，CAR-T 免疫疗法除了被用来治疗急性白血病和非霍奇金淋巴瘤之外，经改进后，也被用来治疗实体瘤、自身免疫疾病、HIV 感染和心脏病等疾病，具有更广阔的应用空间。基于此，针对 CAR-T 细胞疗法取得的最新进展，小编进行一番盘点，以飨读者。

1) . **Science 和 Cell 子刊：借助大数据开发出治疗癌症的“智能”细胞疗法**

**doi:10.1016/j.cels.2020.08.002; doi:10.1126/science.abc6270**

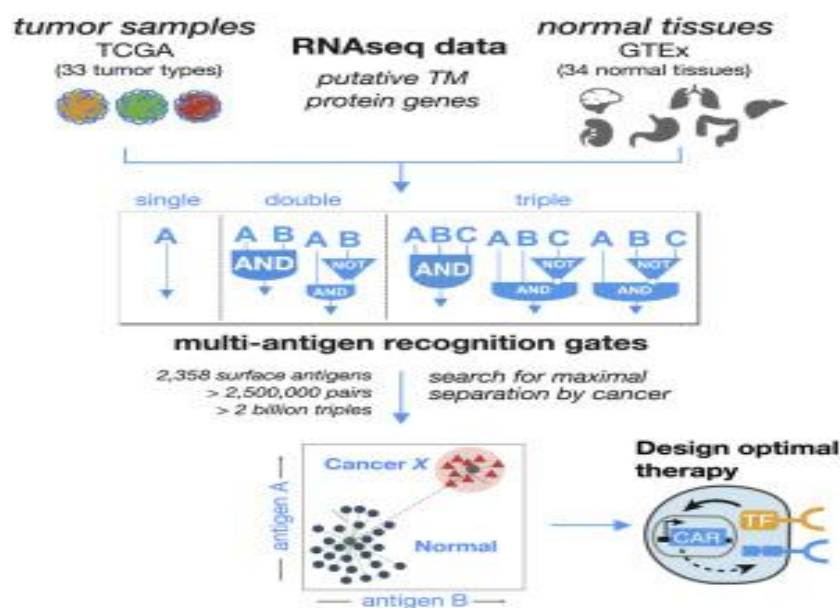
寻找既能杀死癌细胞又能让正常组织不受伤害的药物是肿瘤学研究的最高目标。在两

篇新的论文中，来自美国加州大学旧金山分校和普林斯顿大学的研究人员提出用“智能（smart）”细胞疗法破解这一难题的互补策略：除非被仅在癌细胞中同时出现的一组蛋白所激活，否则这些活的细胞药物会保持惰性。

这种通用方法的生物学方面已经在 Wendell Lim 博士及其同事们在加州大学旧金山分校细胞设计计划和美国国家癌症研究所赞助的合成免疫学中心的实验室中探索了好几年。但是，他们的新研究通过将前沿的治疗细胞工程与先进的计算方法相结合，为这方面增加了一个强大的新维度。

在第一篇发表在 2020 年 9 月 23 日的 Cell Systems 期刊上的标题为“Discriminatory Power of Combinatorial Antigen Recognition in Cancer T Cell Therapies”的论文中，Lim 实验室的成员与普林斯顿大学路易斯-西格勒综合基因组学研究所计算机科学家 Olga G. Troyanskaya 博士的研究小组联手。通过使用机器学习方法，他们分析了在癌症和正常细胞中发现的数千种蛋白的海量数据库。随后，他们筛选了数百万种可能的蛋白组合，以构建出一个蛋白组合目录，可用于精确地只靶向癌细胞，而不靶向正常细胞。

### *in silico*-guided tumor recognition for immunotherapy



图片来自 Cell Systems, 2020, doi:10.1016/j.cels.2020.08.002。

在第二篇发表在 2020 年 11 月 27 日的 Science 期刊上的标题为“Precise T cell recognition programs designed by transcriptionally linking multiple receptors”的论文中，Lim 及其同事们随后展示了如何将这些通过计算得出的蛋白数据用于推动设计有效和高度选择性的癌症细胞疗法。

## 2) . Science 子刊详解：临床试验表明靶向 GD2 的 CAR-T 细胞有望治疗神经母细胞



## 瘤 doi:10.1126/scitranslmed.abd6169

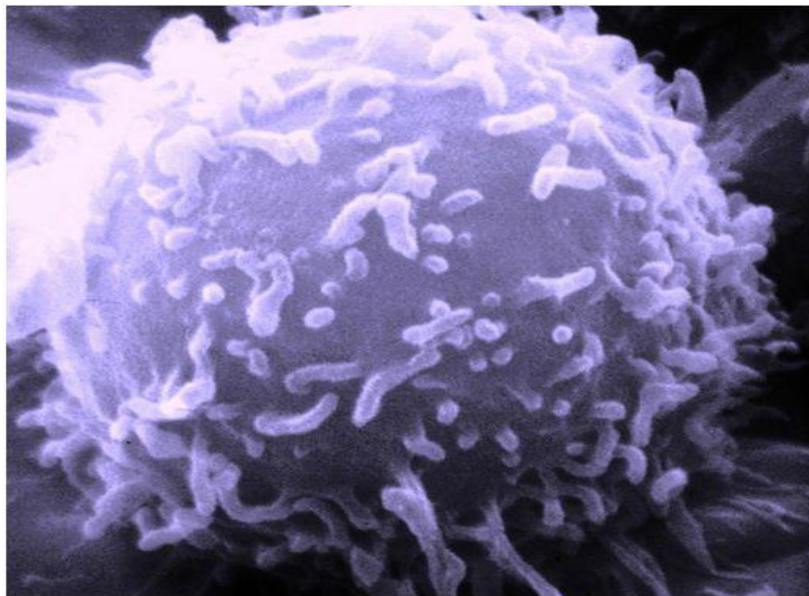
在一项新的研究中，来自英国大奥蒙德街儿童医院和伦敦大学学院等研究机构的研究人员开发出一种旨在靶向癌性肿瘤的新型 CAR-T 细胞疗法，它在患有神经母细胞瘤（一种罕见的儿童癌症）的儿童身上显示出有希望的早期结果。相关研究结果发表在 2020 年 11 月 25 日的 *Science Translational Medicine* 期刊上，论文标题为“Antitumor activity without on-target off-tumor toxicity of GD2 - chimeric antigen receptor T cells in patients with neuroblastoma”。

在这项原则性验证研究中，这些作者对患者自身的 T 细胞（一种免疫细胞）进行了基因改造，使之具备识别和杀死神经母细胞瘤细胞的能力。12 名复发性或难治性神经母细胞瘤儿童接受了这种治疗，这是英国癌症研究中心资助的 I 期临床试验的一部分。

这项研究是首批证明 CAR-T 细胞实现实体癌快速消退的研究之一。虽然有益效果只持续了很短的时间，但是它提供了重要的证据表明这种特殊的 CAR-T 细胞疗法可以作为未来治疗儿童实体癌的方法。

### 3) . 新纯化方法有望降低 CAR-T 细胞的制造成本和毒副作用

澳大利亚南澳大学未来产业研究所博士生 Mona Elsemary 开发出一种微流体方法来纯化嵌合抗原受体 (CAR) T 细胞 (CAR-T)。CAR-T 细胞是经过基因改造的 T 细胞，也是突破性细胞免疫疗法的基础。CAR-T 细胞疗法是一种利用患者免疫系统的力量来对抗癌症的变革性免疫疗法。



人淋巴细胞的电子显微图，图片来自 Dr. Triche/National Cancer Institute。

Elsemary 说, “CAR-T 细胞疗法已经在治疗血癌方面取得了一些显著的成果, 目前有大量国际研究正在努力将这一成功转化为针对实体癌的 CAR-T 细胞疗法。然而, CAR-T 制造过程仍然存在重大障碍和成本高昂, 这阻止了这种救命疗法的全部潜力得到实现。” 这些问题包括细胞制剂中存在没有活力的细胞和细胞碎片, 以及通常用于 CAR-T 细胞产品冷冻和储存的冷冻保护剂 (比如二甲基亚砷)。

这种微流体方法是由南澳大学的 Benjamin Thierry 教授及其团队与悉尼科技大学 Benjamin Thierry 副教授合作开发的, 可以在 30 分钟内剔除 CAR-T 细胞产品中 70% 以上的死细胞, 并让细胞活力平均提高 20%。此外, 超过 90% 的冷冻保护剂二甲基亚砷被去除——所有这些都不会对这些细胞的质量和功能产生不利影响。

#### 4) .Cancer Cell 综述文章解读! 如何对 CAR-T 细胞工程化修饰开发新一代的癌症疗法? doi:10.1016/j.ccell.2020.07.005

日前, 一篇发表在国际杂志 Cancer Cell 上题为 “Engineering CAR-T Cells for Next-Generation Cancer Therapy” 的综述文章中, 来自加利福尼亚大学等机构的科学家们论述了如何对 CAR-T 细胞进行工程化修饰以用作新一代的癌症疗法。

经过工程化修饰能表达具有肿瘤特异性的嵌合抗原受体 (CARs) 的 T 细胞在治疗恶性血液肿瘤患者方面取得了显著的疗效, 同时还给过继细胞疗法 (adoptive cell therapy) 研究领域带来了革命性的突破, 然而实现 CAR-T 细胞更广泛的治疗性应用还需要多层次的工程化方法来提高治疗的疗效和安全性, 尤其是由于实体瘤微环境 (tumor microenvironment, TME) 的生物复杂性常常会给其治疗带来独特的挑战性, 这篇综述文章中, 研究人员论述了如何通过工程化修饰 CAR 蛋白、T 细胞、T 细胞和 TME 中其它组分之间的相互作用来改善 CAR-T 细胞疗法的最新策略。

嵌合抗原受体 (CARs, chimeric antigen receptors) 是一种合成性的受体, 其能促进 T 细胞以一种主要组织相容性复合体 (MHC) 依赖性的方式来识别肿瘤相关抗原 (TAAs)。以泛 B 细胞标志物 CD19 为靶点的 CAR-T 细胞在治疗难治性 B 细胞恶性肿瘤方面能表现出前所未有的反应率, 同时其也成为了首个获得美国 FDA 批准的基于遗传修饰的细胞疗法; 然而, 开发治疗非 B 细胞恶性肿瘤的有效 CAR-T 细胞疗法还需要更为复杂的工程化手段来克服肿瘤的防御性机制, 比如免疫抑制、抗原逃逸和进入实体瘤的物理屏障等; 这篇文章中, 研究人员旨在重点关注如何改善过继 T 细胞疗法治疗实体瘤的疗效和安全性。

文章中, 研究人员从以下几方面进行了论述: 1) CAR 设计的进化史; 2) 针对逻辑门控 T 细胞激活的组合性抗原活化; 3) 开启/关闭开关的可控性和安全性; 4) 适配器依赖性

的 CARs; 5) CAR-T 细胞活性的安全性控制; 6) 调节 CAR 的表达用于改善 CAR-T 细胞的安全性; 7) 位点特异性的 CAR 转基因插入及异基因兼容工程化修饰; 8) 促进 T 细胞功能的转基因表达; 9) 肿瘤微环境中 CAR-T 细胞的自分泌刺激; 10) 肿瘤的归巢和渗透; 11) 免疫抑制轴的破坏; 12) 重塑肿瘤微环境来促进内源性的免疫反应。

#### **5) . 新研究表明多发性骨髓瘤患者在接受 CAR-T 细胞治疗之前接受放疗似乎是安全的, 而且不会影响 CAR-T 细胞的疗效**

在一项新的研究中, 来自美国宾夕法尼亚大学艾布拉姆森癌症中心的研究人员发现对等待 CAR-T 细胞制造的多发性骨髓瘤患者给予放疗被发现是安全的, 并且不会破坏 CAR-T 细胞治疗, 相关研究结果于 2020 年 10 月 27 日在虚拟的美国放射肿瘤学会年会上发表。

这项研究发现, 在输注 BCMA CAR-T 细胞 (即靶向 BCMA 抗原的 CAR-T 细胞) 34 天前或更短的时间内接受放疗的患者中, 他们的严重细胞因子释放综合征 (CRS) 或神经毒性 (细胞治疗的两种常见副作用) 和血液学毒性的发生率并不比没有接受放疗的患者差。

针对复发/难治性多发性骨髓瘤的放疗通常用于缓解与这种疾病相关的骨痛, 然而, 它对患者和 CAR-T 细胞治疗可能产生的影响还没有完全了解。这些新的研究表明, 在患者接受 CAR-T 细胞输注之前, 放疗似乎是一种安全的治疗选择, 这就为将放疗和细胞治疗相结合的未来研究提供了更多的支持。

这项研究是对宾夕法尼亚大学艾布拉姆森癌症中心与诺华公司合作项目的回顾性分析, 评估了 25 名接受 BCMA CAR-T 细胞治疗的患者的医疗记录, 并将他们分为三组。一组患者在他们的 T 细胞被采集用于 BCMA CAR-T 细胞制造后, 但在输注这些 BCMA CAR-T 细胞 34 天前或更短的时间内接受了放疗。第二组患者在 BCMA CAR-T 细胞输注一年前内接受过放疗。第三组患者在 BCMA CAR-T 细胞输注一年前内没有接受放疗。

在等待 BCMA CAR-T 细胞制造期间接受放疗的 4 名患者中, 没有一人出现高于 3 级的 CRS、胃肠道、传染性、肝脏相关或神经系统毒副作用。CRS 是一种毒副作用, 包括不同程度的流感样症状, 伴有高烧、恶心和肌肉疼痛, 有可能需要重症监护。这些患者的 4 级血液毒副作用发生率也较低。在 8 名既往有放疗史的患者中, 有 3 人出现了 3 级或更高的 CRS。在 13 名未接受任何放疗的患者中, 有 5 人发生 3 级或更高的 CRS。放疗状态与总生存期或无进展生存期的下降无关。

#### **6) . JEM: 新研究提高 CAR-T 靶向治疗的检测灵敏度 doi:10.1084/jem.20192203**

在最近一项研究中, 路德维希癌症研究的科学家们已经开发出一种方法, 可以显著改善嵌合抗原受体 (CAR) T 细胞疗法的临床前评估, 该方法是从患者体内提取免疫系统的 T

细胞，并设计为靶向特定的肿瘤相关分子，然后生长并重新注入以治疗癌症。该研究发表在《Journal of Experimental Medicine》杂志上，研究还报告了共同设计的 CAR-T 细胞的构建和评估，并将该方法应用于检查其在皮肤癌黑色素瘤小鼠模型中对肿瘤的作用。

尽管 CAR-T 疗法已被批准用于血液癌症，但将其应用于实体瘤却被证明具有挑战性。部分原因是实体瘤的复杂微环境以多种方式抑制了免疫反应。

“大多数 CAR-T 疗法的研究都是在缺乏自身免疫系统的小鼠中完成的，因为如果这些小鼠具有正常免疫系统，它将攻击人类 CAR-T 细胞，” 研究人员 Melita Irving 说路德维希癌症研究所洛桑分校与路德维希·洛桑主任 George Coukos 共同领导了这项研究。“但是肿瘤微环境可能会对 T 细胞产物产生巨大影响，因此我们希望免疫能力强的小鼠中使用工程改造的小鼠 T 细胞进行研究。这使我们能够同时观察免疫系统与 CAR-T 细胞。”

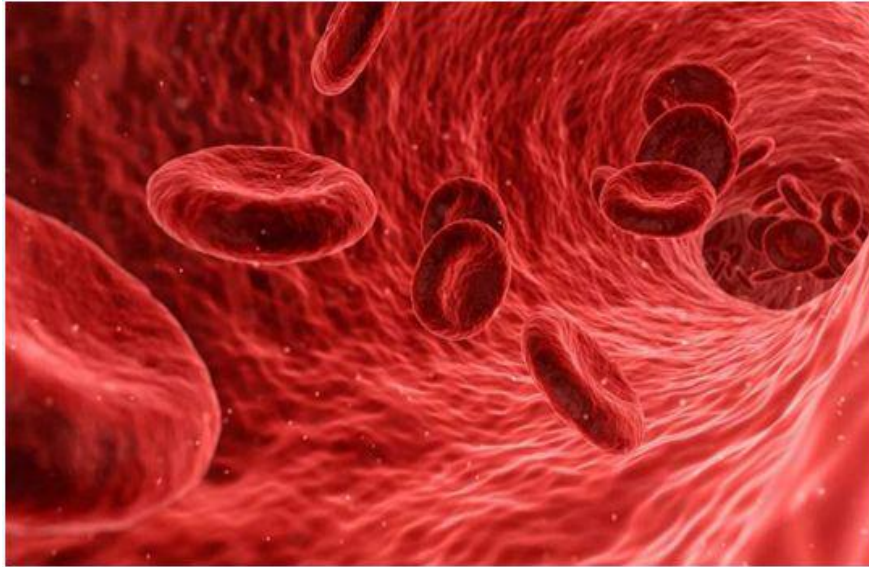
问题在于，要严格模拟 CAR-T 细胞疗法所需的数量，很难对小鼠 T 细胞进行改造和使其在培养中达到最佳状态。对于当前的研究，路德维希·洛桑团队首先制定了克服这些困难的方案。除其他事项外，它涉及在工程化 T 细胞的培养和扩增中顺序使用三种称为白介素（IL-2、7 和 15）的免疫信号分子。

他们表明，使用该方法培养的 CAR-T 细胞在暴露于其靶标后会被显著激活。这些细胞还显示出更年轻的迹象，并具有记忆 T 细胞共有的分子特征，当受到靶标刺激时，它们会迅速生长。

**7) . Science 子刊：转录因子 STAT5 持续激活可提高 CAR-T 细胞的抗肿瘤免疫反应  
doi:10.1126/sciimmunol.aba5962**

使用嵌合抗原受体（CAR）T 细胞（CAR-T）的过继性细胞疗法显示出强大的抗肿瘤免疫力，但 T 细胞衰竭可能损害它们的疗效。多功能性 CD4<sup>+</sup> T 细胞的存在通常与良好的抗肿瘤免疫力有关。科学家们之前发现 IL-7 处理可诱导产生多种细胞因子的多功能性 CD4<sup>+</sup> T 细胞激活。

在一项新的研究中，来自美国奥古斯塔大学等研究机构的研究人员报告，肿瘤特异性 CD4<sup>+</sup> T 细胞中的转录因子 STAT5 持续激活驱动了多功能性 T 细胞的产生。相关研究结果发表在 2020 年 10 月 30 日的 Science Immunology 期刊上，论文标题为“Persistent STAT5 activation reprograms the epigenetic landscape in CD4<sup>+</sup> T cells to drive polyfunctionality and antitumor immunity”。



图片来自 CC0 Public Domain。

他们发现，小鼠 STAT5A 的组成型活性形式（constitutively active form of murine STAT5A, CASTAT5）的异位表达使得肿瘤特异性 CD4 + T 细胞能够进行稳健的扩增，强效地浸润肿瘤，并在 CD4 + T 细胞过继转移模型系统中引发抗肿瘤 CD8 + T 细胞反应。

综合表观基因组学和转录组学分析表明，CASTAT5 诱导了 CD4 + T 细胞中全基因组范围内的染色质重塑，并建立了独特的表观遗传学和转录景观。单细胞 RNA 测序分析进一步鉴定了 CASTAT5 转导的 CD4 + T 细胞的一个亚群，该亚群具有指示多功能性 T 细胞祖细胞（progenitor polyfunctional T cell）的分子特征。

这些研究人员发现在小鼠 B 细胞淋巴瘤模型中，经过改造后共同表达 CASTAT5 和靶向 CD19 的嵌合抗原受体（CAR）的 T 细胞的过继转移导致多功能性 CD4 + CAR-T 细胞产生。这一发现使得 CASTAT5 具有潜在的治疗意义。

#### **8) . Nat Med: I 期临床试验表明双特异性 CD19/CD20 CAR-T 细胞有望治疗复发性 B 细胞恶性肿瘤 doi:10. 1038/s41591-020-1081-3**

嵌合抗原受体（CAR）T 细胞（CAR-T）疗法被认为是治疗多种类型肿瘤的突破性技术。非霍奇金淋巴瘤（Non-Hodgkin lymphoma, NHL）和慢性淋巴细胞白血病（CLL）是两种 CD19 阳性的 B 细胞癌症，已经用识别 CD19 的 CAR-T 细胞进行治疗。虽然 CD19 是位于 B 细胞表面上的经典分子，但是仅靶向 CD19 会导致它的表达下调的方法经常遭遇治疗失败。

为了克服这一局限性，Shah 等人在一项新的研究中利用一种自动化细胞处理平台开发出双特异性靶向 CD19 和 CD20 的 CAR-T 细胞（下称 CD19/CD20 CAR-T 细胞）疗法。

这项研究是一项 1 期剂量递增和扩大临床试验。在这项临床试验中，利用这些双特异

性 CAR-T 细胞治疗 NHL 或 CLL 患者。基于此，本临床研究中纳入了 26 名此前经历多次抗 B 细胞治疗而遭遇失败的患者。总的来说，这种双特异性 CAR-T 细胞疗法被认为在治疗上是安全的。分别有 64%和 32%的患者出现细胞因子释放综合征和神经毒性。总体反应率为 82%，12 名接受高剂量、新鲜制备的 CD19/CD20 CAR-T 细胞的患者均有反应。相反，43%接受低温保存 CD19/CD20 CAR-T 细胞的患者遭遇治疗失败。这表明，使用新鲜制备的 CD19/CD20 CAR-T 细胞可能是治疗成功的关键。最后，3 名患者对这种治疗没有反应。所有无应答者均表现出高水平的循环 CAR-T 细胞，这提示着存在抗原刺激，但是这些 CAR-T 细胞的杀伤活性明显下降。

#### **9) . 重磅！科学家成功制造出新型 CAR-NKT 细胞 或有望开发新型免疫疗法治疗实体瘤 doi:10. 1038/s41591-020-1074-2**

自然杀伤性 T 细胞（NKT）是一类被证明在鼠类肿瘤模型中具有潜在抗癌特性的免疫细胞，如今研究人员有望利用 NKT 细胞开发一种新型免疫疗法来治疗癌症患者。近日，一篇发表在国际杂志 Nature Medicine 上题为“Anti-GD2 CAR-NKT cells in patients with relapsed or refractory neuroblastoma: an interim analysis”的研究报告中，来自贝勒医学院等机构的科学家们通过研究利用嵌合抗原受体（CAR）对人类 NKT 细胞进行遗传修饰，从而就能特异性地识别并攻击神经母细胞瘤（一种儿童癌症），修饰后的 NKT 就能表达白介素-15（IL-15），其是一种能支持 NKT 细胞生存的天然蛋白。

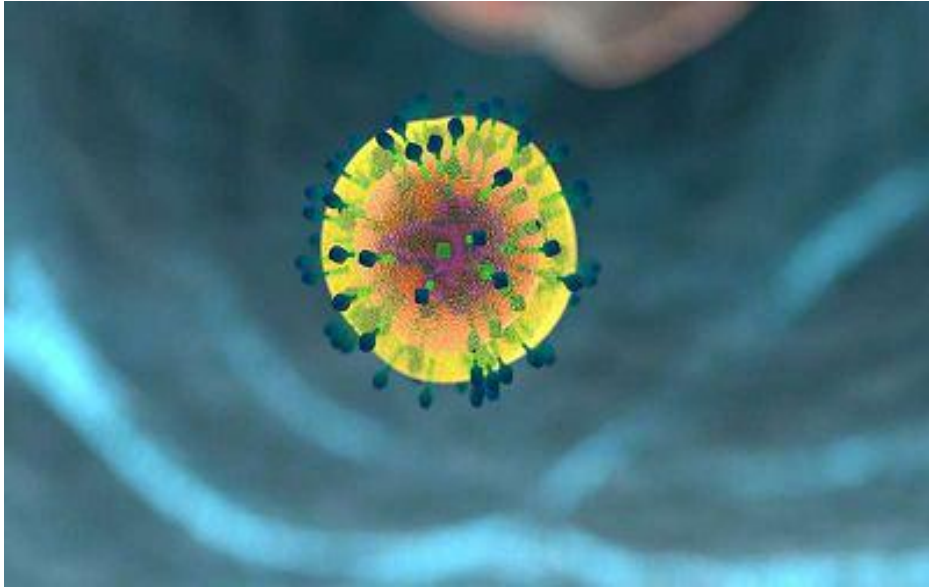
这项研究中，研究人员公布了一项正在进行的临床试验的中期结果，结果表明，修饰后的 NKT 细胞是安全的，其能定植到肿瘤中，在受试的三名患者中，有一名患者机体成功诱导除了对骨转移病灶退化的客观反应。最早的 CAR 修饰细胞是免疫 T 细胞，CAR T 细胞被证明能有效治疗白血病和淋巴瘤，然而科学家们在尝试利用 CAR T 细胞治疗实体瘤的过程中却遭遇了一些挑战，临床前研究结果表明，NKT 细胞能提供一种新方法来帮助增强 CAR 导向的癌症免疫疗法。

研究者 Leonid Metelitsa 教授说道，除了能在小鼠模型机体中有效抵御肿瘤外，NKT 细胞在实体瘤中的存在也与癌症患者有利的结果直接相关。此前研究结果表明，NKT 细胞拥有广谱的抗肿瘤活性，比如，这些细胞能迁移到肿瘤位点，在那里杀灭肿瘤相关的巨噬细胞等，而巨噬细胞是一类能促进肿瘤生长和转移的免疫细胞，此外，NKT 细胞的激活还能间接促进 NK 细胞和 T 细胞所介导的抗肿瘤免疫反应。

#### **10) . elife: T 细胞抗癌新机制 doi:10. 7554/eLife. 56554**



一项在《eLife》杂志上发表的最新研究表明，当免疫系统中的 T 细胞找到并识别出靶标时，它们会释放化学物质以吸引更多 T 细胞，然后聚集起来帮助抑制这种威胁。



图片来源：Www.pixabay.com。

这种群聚行为的发现，以及 T 细胞用来将更多的 T 细胞引向肿瘤的化学引诱剂，有一天可以帮助科学家开发出能增强免疫系统的新癌症疗法。对于实体瘤而言，这尤其重要。到目前为止，实体瘤对目前的免疫疗法的反应要比血液癌症低。

研究小组使用在实验室和小鼠模型中生长的 3-D 肿瘤模型，表明杀死癌症的 T 细胞可以独立于中间免疫细胞而驻留在肿瘤细胞中。当 T 细胞发现并识别出肿瘤时，它们会释放化学信号，然后吸引更多的 T 细胞通过一种称为 CCR5 的受体感知信号，并引起群集反应。GaleanoNiño 说：“这些细胞协调着它们的迁移过程，使人想起了在某些昆虫和另一种称为中性粒细胞的免疫细胞群中观察到的群聚行为，它有助于机体对伤害和病原体做出反应。”

在使用计算机模型确认其结果后，该小组对人类细胞进行了基因工程改造，称为嵌合抗原受体（CAR）-T 细胞，并证明它们也涌向实验室中生长的 3-D 胶质母细胞瘤肿瘤。CAR-T 细胞目前正用于治疗某些类型的血液癌。但是新发现表明，也有可能训练这些细胞攻击实体瘤。

#### 11) . Nat Cancer: 免疫疗法可治疗罕见眼部癌症 doi:10.1038/s43018-020-00119-y

在最近一篇文章中，研究人员发现使用 CAR-T 细胞与可注射凝胶中包装的增强免疫力药物相结合的治疗方法，可以挽救植入了人源成视网膜细胞瘤组织的小鼠的视力。2020 年 10 月 12 日，《Nature Cancer》杂志发表了北卡罗来纳大学 Lineberger 大学综合癌症中心科学家的研究结果。

首先，研究人员尝试了嵌合抗原受体-T（CAR-T）细胞疗法，这是一种免疫疗法，其中包含免疫系统的 T 细胞在实验室中经过修饰，可以表达靶向癌症表面蛋白的嵌合抗原受体 CARs。在实验室测试中，他们发现在视网膜母细胞瘤中表达了一种分子 GD2，但靶向该分子以安全消除眼中肿瘤的可能性尚不清楚。

接下来，为了测试靶向 GD2 的安全性和益处，研究人员将识别该分子的 CAR-T 注入了成视网膜细胞瘤癌细胞的小鼠的视网膜中，发现该疗法延迟了肿瘤的发展，但并未根除肿瘤。然后，他们将 CAR-T 与白细胞介素（IL）-15（一种可以增强免疫反应的蛋白质）结合使用，发现 60% 的小鼠在长达 70 天的时间内无肿瘤。

最后，他们将含有 CAR-Ts 和 IL-15 的水凝胶注射到小鼠的视网膜中。CAR-T 和 IL-15 保留了攻击癌细胞，控制肿瘤生长和预防肿瘤复发的扩展能力。他们通过对视网膜进行的几次影像检查证实了肿瘤生长的受限。

### **12) . Nat Med: CAR-T 细胞治疗大 B 细胞淋巴瘤患者的特征**

**doi:10.1038/s41591-020-1061-7**

近日，德克萨斯大学 MD 安德森癌症中心的研究人员已经确定了 CD19 CAR T 细胞治疗的相关分子和细胞特征，这些特征与大 B 细胞淋巴瘤（LBCL）患者在治疗后的反应以及是否产生副作用有关。研究小组还发现，CAR T 细胞治疗一周后循环肿瘤 DNA 的早期改变可能预示着特定患者的治疗反应。该论文发表在《Nature Medicine》杂志上。

这项研究表明，在治疗的第一周内，临床医生可能能够识别出可能会有更差的结果或不良治疗反应的部分患者。这将使护理团队能够调整疗法以提高疗效或减轻毒性。

对于这项研究，研究人员对 CAR T 细胞进行了单细胞分析，以研究注入细胞中的基因表达谱。在治疗 24 例 LBCL 患者后，从输液袋中剩余的细胞中收集 CAR T 细胞。将这些基因图谱与输注后三个月通过 PET / CT 扫描确定的治疗反应进行比较。

“当我们观察注入的 CAR T 细胞的特征时，我们发现对治疗反应较差的患者的样本中 T 细胞已经耗竭，而完全康复的患者的样本中的 T 细胞表达了‘记忆’信号。”通讯作者 Sattva Neelapu，医学博士，淋巴瘤和骨髓瘤教授说道：“另外，在表现较差的患者中更常见的是 T 细胞衰竭这一细胞特征，而较差的分子反应通常与较低的阳性长期结果相关。”

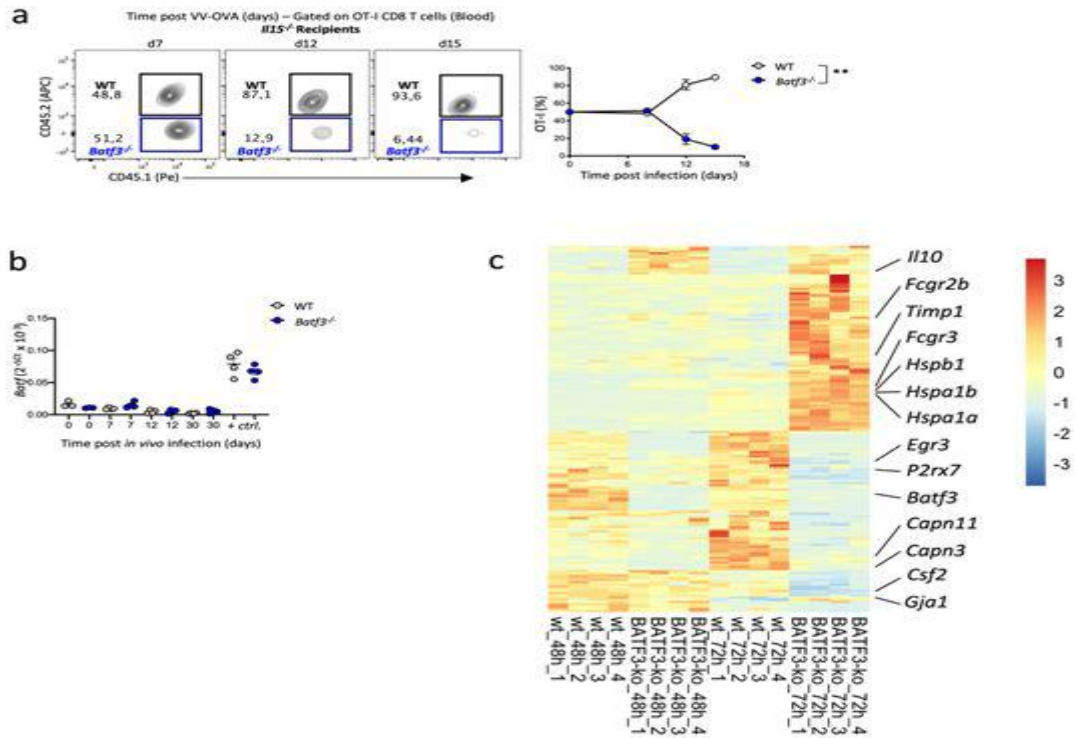
### **13) . Nat Immunol: 转录因子 BATF3 改善 CD8+ T 细胞存活和免疫记忆**

**doi:10.1038/s41590-020-0786-2**

德国维尔茨堡大学系统免疫学研究所的 Wolfgang Kastenmueller 教授和 Georg Gasteiger 教授的研究重点是免疫系统与机体的相互作用，特别是免疫系统的不同细胞在局部网络内

的相互作用以及与其他器官系统中的细胞之间的相互作用。

在一项新的研究中，Kastenmueller 及其团队破译了免疫系统发挥功能的新细节，这些细节对于免疫系统记住近期的感染很重要。相关研究结果于 2020 年 9 月 28 日在线发表在 Nature Immunology 期刊上，论文标题为“BATF3 programs CD8+ T cell memory”。他们的发现可能有助于改善对肿瘤疾病的免疫治疗。



图片来自 Nature Immunology, 2020, doi:10.1038/s41590-020-0786-2.

Kastenmueller 介绍了他的研究的主要结果，“在这项研究中，我们鉴定出一种转录因子——BATF3，它非常特异性地调节这些细胞的存活，及其转换到记忆反应。”这些研究人员证实这种转录因子只有在 T 细胞初始激活后不久才会产生。这种转录因子的缺失会导致记忆反应的永久性失灵。

在此之前，这种转录因子对于所谓的 CD8+ T 细胞的作用还不清楚。仅在这些研究人员在 CD8+ T 细胞中过量表达这种转录因子后，它的重要性才变得清晰起来，这是因为他们可以观察到这些细胞存活下来，从而使得免疫记忆得到显著改善。

这项研究将基础研究与应用医学结合起来，可能有助于利用患者的免疫系统开发更好的癌症治疗方法，比如所谓的 CAR-T 细胞疗法。

## 7、2020 年 11 月 HIV 研究亮点进展

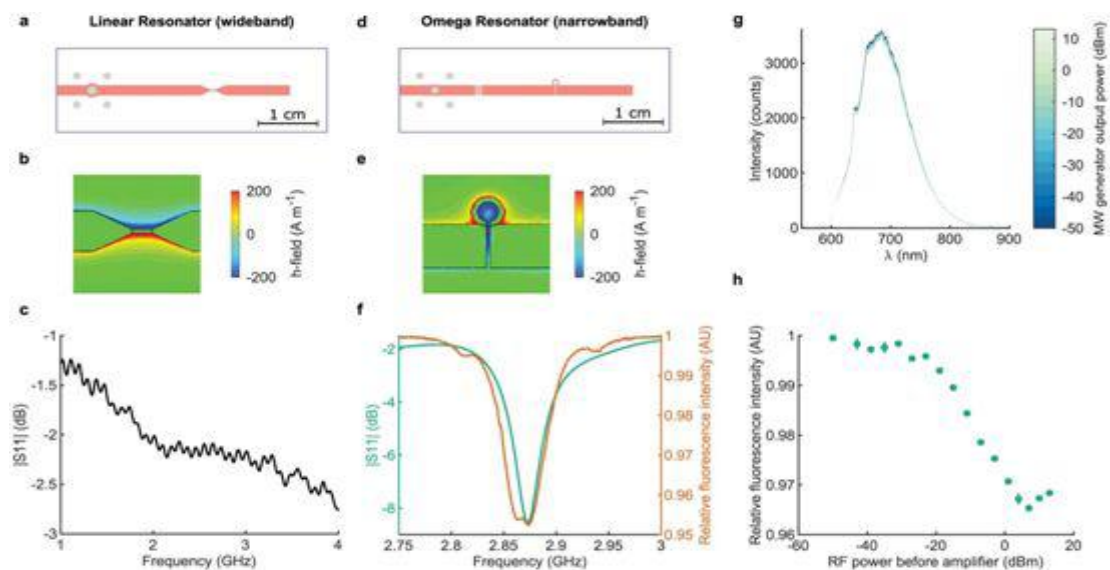
人类免疫缺陷病毒（human immunodeficiency virus, HIV），即艾滋病（AIDS，获得性免疫缺陷综合征）病毒，是造成人类免疫系统缺陷的一种病毒。1983 年，HIV 在美国首次发现。它是一种感染人类免疫系统细胞的慢病毒（lentivirus），属逆转录病毒的一种。HIV 通过破坏人体的 T 淋巴细胞，进而阻断细胞免疫和体液免疫过程，导致免疫系统瘫痪，从而致使各种疾病在人体内蔓延，最终导致艾滋病。由于 HIV 的变异极其迅速，难以生产特异性疫苗，至今无有效治疗方法，对人类健康造成极大威胁。

自上世纪八十年代以来，艾滋病的流行已经夺去超过 3400 万人的生命。据世界卫生组织（WHO）统计，据估计，2017 年，全世界有 3690 万人感染上 HIV，其中仅 59% 的 HIV 感染者接受抗逆转录病毒疗法（ART）治疗。目前为止 HIV 仍然是全球最大的公共卫生挑战之一，因此急需深入研究 HIV 的功能，以帮助研究人员开发出可以有效对抗这种疾病的新疗法。为阻止病毒大量复制对免疫系统造成损害，HIV 感染者需要每天甚至终身服用 ART。虽然服用 ART 已被证明能有效抑制艾滋病发作，但这类药物价格昂贵、耗时耗力且副作用严重。人们急需找到治愈 HIV 感染的方法。

即将过去的 11 月份，有哪些重大的 HIV 研究或发现呢？小编梳理了一下这个月生物谷报道的 HIV 研究方面的新闻，供大家阅读。

**1). Nature 论文解读：重大进展！利用纳米金刚石的量子特性进行试纸横向流动测试，可将灵敏度提高 10 万倍 doi:10.1038/s41586-020-2917-1**

在一项新的研究中，来自英国伦敦大学学院和牛津大学的研究人员发现纳米金刚石（nanodiamond）的量子传感能力可用于提高基于试纸的诊断测试的灵敏度，从而有可能允许更早地检测 HIV 感染等疾病。相关研究结果发表在 2020 年 11 月 26 日的 Nature 期刊上，论文标题为“Spin-enhanced nanodiamond biosensing for ultrasensitive diagnostics”。



图片来自 Nature, 2020, doi:10.1038/s41586-020-2917-1。

基于试条的横向流动测试的工作方式与妊娠测试相同，即将试条浸泡在液体样本中，颜色或荧光信号的变化表示阳性结果，并可检测病毒蛋白或 DNA。它们被广泛用于检测从 HIV 到 SARS-CoV-2 等病毒（目前针对 COVID-19 的横向流动测试正在英格兰各地进行试点），并且可以提供快速诊断，这是因为测试结果不必在实验室处理。

McKendry 团队利用了含有缺陷的纳米金刚石的量子特性。金刚石高度规则结构中的这种缺陷会产生所谓的氮空位（nitrogen-vacancy, NV）中心。NV 中心有许多潜在的应用，从用于超灵敏成像的荧光生物标记到量子计算中的信息处理量子位。

NV 中心可以通过发射明亮的荧光来产生指示抗原或其他靶分子存在的信号。在过去，荧光标记受到来自样品或试条的背景荧光的限制，使得难以检测到低浓度的病毒蛋白或 DNA。然而，荧光纳米金刚石的量子特性使它们的光发射可以被选择性调制，这意味着可以利用微波场将光信号固定在一个设定的频率上，并可以有效地从背景荧光中分离出来，从而解决了这一局限性。

这些光学结果显示，与金纳米颗粒相比，这种纳米金刚石技术的灵敏度提高了多达 5 个数量级（10 万倍）（即产生可检测的信号仅需更低数量的纳米颗粒）。由于加入了一个短短 10 分钟的 RNA 拷贝发生倍增的恒温扩增步骤，McKendry 团队能够在模型样品中在单分子的水平下检测 HIV RNA。

## 2) .Sci Adv: 关键分子 IP6 对于 HIV 病毒衣壳的形成过程至关重要

doi:10.1126/sciadv.abc6465

近日，一项刊登在国际杂志 Science Advances 上的研究报告中，来自芝加哥大学等机构的科学家们通过研究揭示了名为 IP6 的小分子在建立 HIV 病毒衣壳过程所扮演的关键角

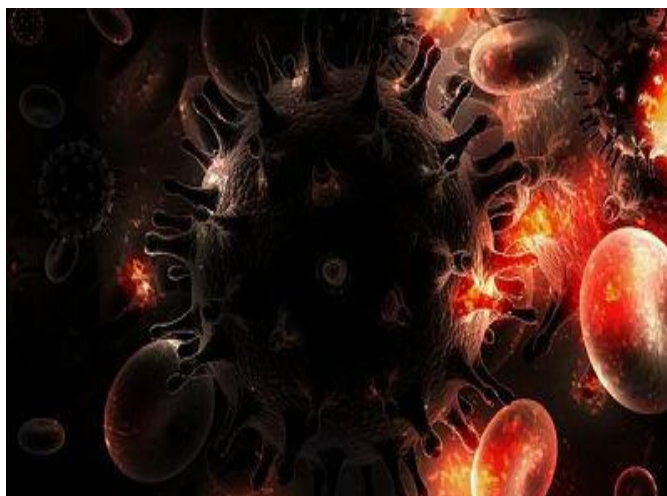


色。HIV 的遗传信息被称之为衣壳的蛋白层所包围，衣壳能作为保护 HIV 的盔甲，阐明衣壳的形成过程和机制或有望帮助研究人员开发治疗 HIV 感染的新型疗法，然而近十年来，科学家们还并未在实验室中成功重建 HIV 的衣壳结构。

研究者 Alvin Yu 表示，HIV 的衣壳有着非常特殊的圆锥形状，其需要被关闭来包含纳入病毒的遗传物质；而组装衣壳的部分奥秘则是将缺陷合并到晶格中，衣壳的大部分结构都是由六聚体蛋白排列而成，六聚体蛋白则是由 6 个亚单位组成，然而，HIV 衣壳上有 12 个点是由 5 个蛋白亚单位组成的五聚体；如果没有这些五聚体，HIV 的衣壳蛋白仅仅会组装成为两端开放的长管状结构。

### 3) . J Infect Dis: 研究揭示 HIV 患者炎症反应的原因 doi:10.1093/infdis/jiaa657

尽管当前针对艾滋病毒的抗逆转录病毒疗法非常有效，但数据显示，与没有艾滋病毒的人相比，艾滋病毒感染者似乎经历了加速的衰老，寿命缩短了五到十年。这些结果与慢性炎症有关，慢性炎症可能导致与年龄相关的疾病（如动脉粥样硬化，癌症或神经认知功能下降）的早期发作。



由波士顿医学中心的研究人员领导的一项新研究调查了可能导致这种炎症的因素，他们发现无法控制现有 HIV DNA 产生的 HIV RNA 的产生是导致炎症的潜在关键因素。该结果发表在《Journal of Infectious Diseases》杂志上，强调需要开发针对艾滋病毒感染者持续发炎的新疗法以改善治疗效果。

### 4) . JAMA: 2020 年 IAS-USA 指南更新了针对 HIV 治疗和预防的建议

doi:10.1001/jama.2020.17025

国际抗病毒学会-USA (IAS-USA) 发布的 2020 年指南更新了针对 HIV 病毒治疗和预防的建议。相关结果于 2020 年 10 月 14 日在线发表在 JAMA 期刊上，标题为“Antiretroviral Drugs for Treatment and Prevention of HIV Infection in Adults---2020 Recommendations of



the International Antiviral Society - USA Panel”。

美国阿拉巴马大学伯明翰分校的 Michael S. Saag 医学博士及其同事们收集了自 2018 年发布上一份 IAS-USA 建议以来的新证据，研究了新的数据，并将它们纳入到当前的建议中。

这些作者收录了 549 份引文，作为提出这些新建议的证据基础。对于所有检测到病毒血症的 HIV 感染者，建议尽快进行抗逆转录病毒治疗。大多数患者可以从纳入一种整合酶链转移抑制剂的三药物或两药物治疗方案开始治疗。对于可能怀孕的患者、有特殊临床症状的患者、患有机会性疾病的患者或有医疗保健获得问题的患者，可以选择有效的治疗方案。在等待监管机构批准和药物供应期间，建议首次使用长效抗逆转录病毒治疗方案，每 4 周或每 8 周注射 1 次进行治疗。对于有感染 HIV 风险的人，建议采用口服方案进行暴露前预防（preexposure prophylaxis）。建议在治疗前和治疗期间监测有效性和安全性。目前，因病毒学失败而转换治疗的情况比较少见。

#### **5) . JAHA: HIV 感染者社区获得性肺炎与心血管事件风险**

**doi:10.1161/JAHA.120.017645**

未感染 HIV 的患者因社区获得性肺炎（CAP）住院治疗会增加心血管疾病（CVD）事件的风险。近日，心血管疾病领域权威杂志 JAHA 上发表了一篇文章，研究人员旨在评估 CAP 住院后，HIV 感染者（PLWH）是否比未感染 HIV 的个体具有更高的 CVD 或死亡风险。研究人员分析了美国退伍军人老龄化队列研究 2003 年 4 月至 2014 年 12 月期间的数据，并使用 Cox 回归分析确定从入院之日起至出院后 30 天（30 天死亡率）期间 HIV 感染状况是否与 CVD 事件和死亡率相关，并调整了已知的 CVD 危险因素。

研究人员纳入了 4384 例患者（67%[n=2951]PLWH）。与未感染 HIV 的 CAP 患者相比，因 CAP 住院的 PLWH 较年轻，CAP 严重程度较低且 CVD 危险因素较少。在多变量校正分析中，与未感染 HIV 相比，PLWH 个体的 CVD 风险相似（风险比[HR]为 0.89；95%CI 为 0.70-1.12），但 HIV 感染与更高的死亡风险相关（HR 为 1.49；95%CI 为 1.16-1.90）。在按 HIV 状况分层的模型中，CAP 严重程度与 PLWH 和未感染 HIV 的患者的 CVD 和 30 天死亡率显著相关。

#### **6) . DCR: CD4/CD8 比值可以作为 HIV 阳性患者高级别肛门异型增生和肛门癌风险的新标志物 doi: 10.1097/DCR.0000000000001763**

艾滋病毒感染者有肛门发育不良或癌变的风险，因此，需要针对肛门癌发生风险增加客观标志物。CD4/CD8 比率低与艾滋病毒感染者的整体癌症风险增加有关，但尚未进行量

化肛门癌风险的检查。因此，本项研究假设低的 CD4 / CD8 比值与发生高度肛门发育异常和癌症的风险增加相关。

本项研究对美国威斯康星州 2002 年至 2018 年间艾滋病毒感染者进行了回顾性研究。将晚期疾病（高度肛门发育不良和/或肛门癌）患者与肛门细胞学检查阴性的患者进行比较。主要观察结局是 CD4 / CD8 的比值与艾滋病患者肛门发育不良或癌变的相关性。

研究人员共检查了 377 名艾滋病毒携带者：266 名细胞学检查阴性和 111 名处于疾病晚期（16 例癌症，95 例高级肛门发育不良）。晚期疾病患者的平均 CD4 / CD8 比率低于阴性筛查的患者（0.26 vs 0.47,  $p < 0.001$ ）。在调整后分析中，最低比率或最接近的比率增加 1 个单位可降低晚期疾病的发生风险（OR, 0.10; 95%CI, 0.02-0.45;  $p = 0.002$ ）和（OR, 0.31; 95%CI, 0.12-0.83 ;  $p = 0.02$ ）。使用 CD4 / CD8 比值作为晚期疾病危险因素的最佳阈值的最低点比值为 0.47（敏感性 0.59 和特异性 0.91），最接近比值为 0.95（敏感性 0.56 和特异性 0.92）。

## 科研动态

### 超实用模板：SCI 写作中常见的英文表达

\*描述图表的信息：

1. Figure 7-1 sketches these relationships.
2. The graphical representation of these functions is shown in Figure
3. The xx may be depicted as in Figure 1.
4. Figure x shows the schematic diagram of the ...
5. Figure 1 though 2 provide a ... that ...
6. the architecture of this expert system for .... is illustrated in Figure 2.
7. Figure 2 gives the outline of an ... system
8. Table shows the ...
9. as shown in Table 1 and 2
10. This concept is illustrated in Figure 2
11. At the top of Table xx are shown two blocks of data.
12. Each table or matrix has constructs xx through xx as row headings, ...
13. xx through xx as column headings.
14. A table of .. is developed and significant recommendations are made.

\*表示不同含义的连词：

To Indicate Addition

additionally, again, also, and then, as can be easily understood, besides, equally important, especially, finally, for the same reason, first, further, furthermore, in addition, last, likewise, moreover, next, second, third, too, evidently, obviously, roughly speaking, broadly speaking

To Indicate Cause and Effect

accordingly, as a result, consequently, for this reason, hence, in short, otherwise, then, therefore, thus, truly

To indicate Comparison

in a like manner, likewise, similarly, alternatively

#### To Indicate Concession

after all, although this may be true, at the same time, even though, even so, I admit, naturally, of course

#### To Indicate Contrast

and yet, at the same time, but, for all that, however, yet, in fact, in contrast, in the real life, in spite of, nevertheless, notwithstanding, normally, on the contrary, on the other hand, still, traditionally, rather, unfortunately,

#### To Indicate Time Relationships

after a short time, afterwards, as indicated earlier, as long as, as soon as, at last, at length, at the moment, at that time, at the same time, before, earlier, currently, immediately, in the meantime, in recent years, lately, later, meanwhile, often, of late, presently, recently, soon, shortly, since, thereupon, temporarily, therefore, until, when, while

#### To Indicate Special Features or Examples

for example, for instance, incidentally, indeed, in fact, in other words, in particular, in practice, specifically, that is, to illustrate, in this respect, theoretically, as mentioned before / above

#### To Indicate Summary

in brief, in conclusion, in short, in summary, on the whole, to conclude, in general, to summarize, to sum up, as a result, ultimately

(本文来源于网络，仅供参考)