

【学术前沿快讯】国内学者 Nature 发文（健康科学类）信息汇总

2020 年至今, *Nature* (《自然》) 共刊发健康科学类研究论文 96 篇, 主要涉及疾病、医疗保健、药物研究、发病机制、神经病学、内分泌学、生物标记物等研究领域。其中国内机构作为第一完成单位的有 12 篇 (13%), 其中 8 篇与新冠病毒相关。12 篇论文信息如下:

1. Shi, R., Shan, C., Duan, X. *et al.* A human neutralizing antibody targets the receptor binding site of SARS-CoV-2. *Nature* (2020).

Published: 26 May 2020

<https://doi.org/10.1038/s41586-020-2381-y>

题名: 以SARS-CoV-2 的受体结合位点为靶点的人类中和抗体

第一完成单位: 中国科学院微生物研究所微生物生理与代谢工程重点实验室

简介: 研究人员报道了从恢复期 COVID-19 患者中分离出 2 种特异性人单克隆抗体 (MAbs)。抗体 CA1 和抗体 CB6 在体外对 SARS-CoV-2 具有强效的特异性中和活性。此外, 抗体 CB6 在预防和治疗方面均抑制了恒河猴的 SARS-CoV-2 感染。进一步的结构研究表明, 抗体 CB6 识别与 SARS-CoV-2 受体结合域 (RBD) 中的血管紧张素转化酶 2 (ACE2) 结合位点重叠的表位, 从而通过空间位阻和直接界面-氨基酸残基竞争来干扰病毒与受体之间的相互作用。这些结果表明抗体 CB6 值得进一步的临床转化。

译文参考: http://www.im.cas.cn/xwzx2018/kyjz/202005/t20200526_5598626.html

2. Zhang, X., Tan, Y., Ling, Y. *et al.* Viral and host factors related to the clinical outcome of COVID-19. *Nature* (2020).

Published: 20 May 2020

<https://doi.org/10.1038/s41586-020-2355-0>

题名：与COVID-19 临床疗效相关的病毒和宿主因素研究

第一完成单位：复旦大学附属上海市公共卫生临床中心

简介：研究团队对上海的 326 例患者完成了 112 例新冠病毒基因组测序、组装和解析。基于病毒基因组序列的进化树分析发现，hCoV-19 主要有两个分支（Clade I 和Clade II）。已确认有华南海鲜市场接触史的 6 例患者均集中在其中一个分枝中（Clade I），而Clade II患者无该接触史，提示COVID-19 疫情的发生并不局限于华南海鲜市场。从临床和免疫学研究发现，COVID-19 患者淋巴细胞明显减少，尤其是重症患者CD4⁺和CD8⁺ T细胞呈显著进行性下降趋势，且炎性细胞因子IL-6和IL-8明显增高。COVID-19 疾病发展严重程度的决定因素主要与患者年龄、基础疾病及淋巴细胞减少和相关的细胞因子风暴密切相关，为疾病向重症转变的关键预警因子。依据上述临床资料分析采取早期针对性干预措施，将有助于阻止疾病的进展。

译文参考：<http://www.shaphc.org/news/2072.html>

3. Xiao, K., Zhai, J., Feng, Y. et al. Isolation of SARS-CoV-2-related coronavirus from Malayan pangolins. Nature (2020).

Published: 07 May 2020

<https://doi.org/10.1038/s41586-020-2313-x>

题名：马来穿山甲SARS-CoV-2 相关冠状病毒的分离

第一完成单位：华南农业大学兽医学院

简介：新型冠状病毒SARS-CoV-2 与SARS-CoV和蝙蝠冠状病毒RaTG13 具有很高的序列同源性。虽然蝙蝠可能是各种冠状病毒的宿主，但SARS-CoV-2 是否有其他宿主仍不明确。研究中，从马来穿山甲中分离出的一种冠状病毒在E、M、N和S基因中分别与SARS-CoV-2 具有 100%、98.6%、97.8%和 90.7%的氨基酸同一性。穿山甲冠状病毒的S蛋白内的受体结合结构域实际上与SARS-CoV-2 的受体结合结构域相同，仅有一个非关键氨基酸差异。研究表明，在分析的 25 只马来穿山甲中，有 17 只检测到穿山甲冠状病毒。被感染的穿山甲出现临床症状和组织学改变，其循环系统中的穿山甲冠状病毒抗体与SARS-CoV-2 的S蛋白可以发生反应。从穿山甲中分离出一种与SARS-CoV-2 高度相关的冠状病毒，表明

它们有可能作为SARS-CoV-2 的中间宿主。如果野生动物贸易得不到有效控制，未来将对公众健康构成威胁。

译文参考: <http://www.bioon.com/article/6755710.html>

4. Bao, L., Deng, W., Huang, B. et al. The pathogenicity of SARS-CoV-2 in hACE2 transgenic mice. *Nature* (2020).

Published: 07 May 2020

<https://doi.org/10.1038/s41586-020-2312-y>

题名: SARS-CoV-2 在hACE2 转基因小鼠中的致病性

第一完成单位: 北京协和医学院比较医学中心/国家卫生健康委员会人类疾病比较医学重点实验室/新发再发传染病动物模型研究北京市重点实验室/中国医学科学院实验动物科学研究所

简介: 由于ACE2 是SARS-CoV-2 的细胞进入受体，因此研究人员使用了携带人ACE2 并感染SARS-CoV-2 的转基因小鼠来研究该病毒的致病性。在感染SARS-CoV-2 的hACE2 小鼠中观察到体重减轻以及病毒在肺中复制。典型的组织病理学表现是间质性肺炎，并伴有大量巨噬细胞和淋巴细胞浸入肺泡间质，而且在肺泡腔内积聚巨噬细胞。在支气管上皮细胞、巨噬细胞和肺泡上皮中观察到病毒抗原，但是在SARS-CoV-2 感染的野生型小鼠中未发现该现象。值得注意的是，研究人员确认了hACE2 小鼠中SARS-CoV-2 的致病性。感染SARS-CoV-2 的小鼠模型对于评估抗病毒治疗药物和疫苗以及了解COVID-19 的发病机理将具有重要价值。

译文参考:

<http://www.calas.org.cn/index.php?m=content&c=index&a=show&catid=22&id=4219>

5. Liu, Y., Ning, Z., Chen, Y. et al. Aerodynamic analysis of SARS-CoV-2 in two Wuhan hospitals. *Nature* (2020).

Published: 27 April 2020

<https://doi.org/10.1038/s41586-020-2271-3>

题名：武汉两所医院的新冠病毒气溶胶动力学分析

第一完成单位：武汉大学生命科学学院现代病毒学研究中心病毒学国家重点实验室

简介：通过测量 2020 年 2 月和 2020 年 3 月 COVID-19 爆发期间武汉两家医院不同区域气溶胶中病毒 RNA 的含量，研究人员报道了 SARS-CoV-2 的空气动力学性质。隔离病房和通风良好的病房很低，但是在病房的厕所里升高。除了在两个容易拥挤的地区以外，在大多数公共区域中都无法检测到 SARS-CoV-2 的 RNA。研究人员发现，一些医务人员区域最初具有高浓度的病毒 RNA，且气溶胶的大小主要分布在亚微米和/或超微米范围；在执行严格的消毒程序后，则降低至检测不到。尽管研究人员尚未确定在这些医院区域中检测到的病毒的传染性，但认为 SARS-CoV-2 可能具有通过气溶胶传播的潜力。这些结果表明，室内通风、开放空间、对防护服进行消毒以及对厕所区域的正确使用和消毒可以有效地限制气溶胶中 SARS-CoV-2 RNA 的浓度。未来应进一步探索气溶胶化病毒的传染性。

译文参考：<https://news.whu.edu.cn/info/1002/59952.htm>

6. Lan, J., Ge, J., Yu, J. *et al.* Structure of the SARS-CoV-2 spike receptor-binding domain bound to the ACE2 receptor. *Nature* **581, 215–220 (2020).**

Published: 30 March 2020

<https://doi.org/10.1038/s41586-020-2180-5>

题名：新冠病毒刺突蛋白受体结合结构域与受体ACE2 复合物的结构

第一完成单位：清华大学生命科学学院蛋白质科学教育部重点实验室/北京结构生物学高精尖创新中心/北京生物结构前沿研究中心/生物治疗协同创新中心

简介：解析了新冠病毒刺突蛋白受体结合结构域（receptor-binding domain, RBD）与人受体蛋白 ACE2 复合物 2.45 埃的高分辨率晶体结构，准确定位了新冠病毒 RBD 和受体 ACE2 的相互作用位点，结构分析确定了 SARS-CoV-2 RBD 中对 ACE2 结合至关重要的残基，其中大多数是高度保守的或者与 SARS-CoV RBD 中的残基具有相似的侧链特性。这种结构和序列上的相似性表明 SARS-CoV-2

和 SARS-CoV RBD 之间的趋同进化，从而增强了与 ACE2 的结合。基于深入的对比分析，研究团队也发现了一些可能造成新冠病毒与 SARS 病毒传播差异的氨基酸位点，以及导致针对 SARS 病毒的抗体不能够有效抑制新冠病毒感染的氨基酸位点。

译文参考: <https://news.tsinghua.edu.cn/info/1416/77426.htm>

7. Lam, T.T., Jia, N., Zhang, Y. *et al.* Identifying SARS-CoV-2-related coronaviruses in Malayan pangolins. *Nature* (2020).

Published: 26 March 2020

<https://doi.org/10.1038/s41586-020-2169-0>

题名: 马来穿山甲SARS-CoV-2 相关冠状病毒的鉴定

第一完成单位: 汕头大学-香港大学联合病毒研究所/广东新兴传染病联合实验室

简介: 世界各地正在爆发与一种新的冠状病毒SARS-CoV-2 相关的病毒性肺炎，这次爆发暂时与中国武汉一个海鲜市场有关联，那里销售的野生动物可能是人畜共患病的源头。尽管蝙蝠可能是SARS-CoV-2 的宿主，但是任何可能有助于转移到人类的中间宿主的身份是未知的。论文报告了SARS-CoV-2 相关冠状病毒出现在中国南部缉私行动中缴获的马来穿山甲。亚基因组测序鉴定出穿山甲相关冠状病毒属于SARS-CoV-2 相关冠状病毒的两个亚系，包括在受体结合区与SARS-CoV-2 有很强的相似性。发现穿山甲冠状病毒的多重谱系及其与SARS-CoV-2 的相似性表明，穿山甲应被视为这些病毒的可能中间宿主，应该将其从菜市场上清除以防止人畜共患病的传播。

译文参考:<http://www.bioon.com/article/6750923.html>

8. Li, J., Xu, C., Lee, H.J. *et al.* A genomic and epigenomic atlas of prostate cancer in Asian populations. *Nature* 580, 93–99 (2020).

Published: 25 March 2020

<https://doi.org/10.1038/s41586-020-2135-x>

题名：亚洲人群前列腺癌的基因组和表观基因组图谱

第一完成单位：上海第二军医大学长海医院泌尿外科

简介：前列腺癌是全世界男性中第二大常见的癌症。基因组和表观基因组分析起到了越来越重要的作用，加深了我们对该疾病的了解。但是，这些研究中报告的大多数肿瘤患者均来自西方人群。论文分析了来自原发性前列腺癌中国患者的208对肿瘤组织样品和匹配的健康对照组织的全基因组、转录组和DNA甲基化数据。与来自2,554例前列腺肿瘤的已发表数据进行系统比较发现，中国患者的基因组改变特征与西方人群明显不同：41%的肿瘤包含FOXA1突变，18%的ZNF292和CHD1缺失。基因组和表观基因组的变化是相关的，并且可以预测疾病的表型和进展。编码和非编码突变以及表位突变都集中在对前列腺癌重要的途径上，从而为这种疾病研究提供了思路。这些发现强调了在构建疾病综合基因组图谱时纳入种群背景的重要性。

译文参考： https://www.medsci.cn/article/show_article.do?id=77ea1910134a

9. Wang, R., Li, H., Wu, J. et al. Gut stem cell necroptosis by genome instability triggers bowel inflammation. *Nature* 580, 386–390 (2020).

Published: 25 March 2020

<https://doi.org/10.1038/s41586-020-2127-x>

题名：基因组不稳定导致的肠干细胞坏死所引起的肠道炎症

第一完成单位：厦门大学生命科学学院细胞信号网络协同创新中心/细胞应激生物学国家重点实验室

简介：本研究发现组蛋白甲基转移酶 SETDB1 的缺失参与炎性肠病（IBD）的发病机制。IBD 患者的 SETDB1 水平低，肠干细胞 SETDB1 减少的小鼠出现自发性末端回肠炎和结肠炎。在健康的肠干细胞中是通过 SETDB1 对 ERV 区域进行特定的组蛋白三甲基化修饰从而抑制内源性逆转录病毒的激活，以保证基因组的稳定性，维持肠干细胞稳态以及肠道上皮的完整性。而在炎性肠病（IBD）病人样品中，SETDB1 表达量在肠干细胞区域有明显的下降。SETDB1 保护了基因组的稳定性，肠干细胞中 SETDB1 的缺失释放了对内源性逆转录病毒的抑制(在人类中，长时间重复的类似逆转录病毒的元素约占基因组的 8%)。研究人员发现内源性逆转录病毒引起的过度病毒拟态触发了 z-DNA 结合蛋白 1 (ZBP1)依赖性的

坏死，不可逆转地破坏了上皮屏障的稳态，最终促进了肠道炎症。在 IBD 患者中均可见到基因组不稳定、内源性逆转录病毒反应、ZBP1 上调和坏死。作者认为 SETDB1 敲除引起的基因组不稳定性和干细胞死亡是后期肠道炎症的驱动事件，还发现使用药物抑制 RIP3 对 SETDB1 缺陷小鼠有治疗效果，这提示靶向肠干细胞坏死可能是一种治疗严重 IBD 的方案。

译文参考: <https://news.xmu.edu.cn/2020/0326/c1552a398187/page.htm>

10. Wang, Q., Wang, Y., Ding, J. et al. A bioorthogonal system reveals antitumour immune function of pyroptosis. *Nature* 579, 421–426 (2020).

Published: 11 March 2020

<https://doi.org/10.1038/s41586-020-2079-1>

题名: 一个生物正交体系揭示了细胞焦亡的抗肿瘤免疫功能

第一完成单位: 北京大学化学与分子工程学院基础科学重点实验室/北京分子科学国家实验室

简介: 揭示少部分的肿瘤细胞发生焦亡，就足以有效调节肿瘤免疫微环境，进而激活T细胞介导的抗肿瘤免疫反应。该研究工作展现了放射性分子影像导航的“双靶向”生物正交剪切系统效率高、肿瘤靶向性好的优势，同时也展现了将分子探针改造为激活剂（Probing-to-Perturbing）在体内可控释放上的巨大潜力，为蛋白偶联药物等前药及载药体系的发展提供了新方向，为肿瘤免疫治疗药物研发提供了新的思路，Gasdermin家族蛋白也成为潜在的肿瘤免疫治疗的生物标志物，这类蛋白的激动剂很有可能成为抗肿瘤药物研发的新方向。

参考资料: <http://www.nsfc.gov.cn/publish/portal0/tab434/info77591.htm>

11. Wu, F., Zhao, S., Yu, B. et al. A new coronavirus associated with human respiratory disease in China. *Nature* 579, 265–269 (2020).

Published: 03 February 2020

<https://doi.org/10.1038/s41586-020-2008-3>

题名：一种与中国呼吸道疾病相关的新冠病毒

第一完成单位：复旦大学附属上海公共卫生临床中心

简介：作者研究了一名 41 岁的男性海鲜市场工人，其于 2019 年 12 月 26 日在武汉一家医院住院，表现出呼吸系统疾病症状，包括发烧、胸闷和咳嗽。联合使用抗生素、抗病毒药和糖皮质激素进行治疗，但患者表现出呼吸衰竭，治疗三天后病情无改善。作者对从患者收集的支气管肺泡灌洗液（肺分泌物）进行了基因组测序。他们鉴定出了一种新型病毒，并发现该病毒基因组与蝙蝠体内发现的 SARS 样冠状病毒有 89.1% 的核苷酸相似性。

译文参考：https://www.sohu.com/a/370555128_260616

12. Wang, L., Wu, J., Li, J. et al. Host-mediated ubiquitination of a mycobacterial protein suppresses immunity. Nature 577, 682–688 (2020).

Published: 15 January 2020.

<https://doi.org/10.1038/s41586-019-1915-7>

题名：结核菌蛋白利用宿主泛素化系统抑制免疫

第一完成单位：同济大学医学院附属上海市肺病医院上海市结核病重点实验室

简介：结核分枝杆菌是一种细胞内病原体，它使用多种策略来干扰宿主免疫分子的信号传导功能。许多其他细菌病原体利用宿主泛素化系统促进发病机理，但是该系统是否调节结核分枝杆菌蛋白的泛素化尚不清楚。研究发现，当人体感染结核菌时，结核菌可以分泌出毒力因子 Rv0222；Rv0222 利用人体的蛋白质修饰系统，经二次加工后可以有效抵抗来自人体免疫系统的攻击，从而导致结核菌从人体免疫系统中逃逸而致病。该研究完整阐述了结核菌利用人体泛素化系统抵御人体免疫攻击的逃逸机制，拓宽了人们对蛋白质修饰系统在感染性疾病调控中作用的视野。同时，研究者通过蛋白结构分析和功能探索，精准指出 Rv0222 毒力蛋白是在其 76 位点的赖氨酸上发生泛素化修饰后发挥毒力，他们的发现确定了结核分枝杆菌用来抑制宿主免疫力的一种以前未被认识的机制，并提供了与开发针对结核分枝杆菌的有效免疫调节剂相关的见解，可以在后续研究中为新型抗结核药物的开发提供更精准的靶点。

译文参考：<https://news.tongji.edu.cn/info/1002/72267.htm>

因学科专业所限，难免出错，敬请批评指正；同时，也面向全校师生征集关注的领域和专题。联系方式：68754258，Email：jflai@lib.whu.edu.cn

（图书馆编辑：仲秋 审核：刘霞 刘颖）