

• 科学论坛 •

DOI: 10.3724/BNSFC-2024.12.15.0002

加强前瞻研究部署 应对新发突发传染病重大挑战

方冬¹ 栗斌² 程功³ 王奇慧⁴ 蓝柯⁵ 王辉⁶
周鹏⁷ 毕玉海⁴ 刘翠华⁴ 窦豆¹ 孙瑞娟¹ 闫章才^{1*}

1. 国家自然科学基金委员会 医学科学部, 北京 100085
2. 首都医科大学附属北京佑安医院 艾滋病研究北京市重点实验室, 北京 100069
3. 清华大学 基础医学院传染病中心, 北京 100084
4. 中国科学院 微生物研究所 病原微生物与免疫学研究室, 北京 100101
5. 武汉大学 高致病性病毒与生物安全全国重点实验室, 武汉 430072
6. 北京大学人民医院 检验科, 北京 100044
7. 广州国家实验室, 广州 510005

[摘要] 21世纪以来,全球气候变化持续加剧,人员及物资交流日益频繁,人与自然的接触日趋密切,新发突发传染病在全球范围内流行的挑战不断增加,严重威胁人类健康和社会经济发展。针对国家重大安全需求和人民生命健康需求,前瞻性部署基础研究和技术研发,引领广大科技工作者积极开展新发突发传染病防控的基础和应用基础研究,已成为当前亟需加强的重点任务。本文从以下五个方面梳理了我国在该方向的研究现状,包括:(1)动物源性病原体的发现与鉴定;(2)重要新发病原体检测技术开发;(3)重要致病微生物类群典型病原体结构解析及重要靶点筛选;(4)重要病原体致病性与机体免疫应答机制研究;(5)重要致病微生物类群变异与进化规律及跨种传播分析。同时,本文通过对我国传染病领域的研究进展分析,指出了当前传染病防控工作的不足,并提出了亟需加强布局的领域方向,旨在为有效应对疫情防控和公共卫生事业发展提供国家战略科技力量和技术储备,进而为国家安全发展战略的顺利实施提供科技保障。

[关键词] 新发突发传染病;动物源性病原体;病原体致病性与免疫原性;病原体检测技术;病原体变异与进化

21世纪以来,新发突发传染病在全球的流行趋势不断加剧,严重威胁人类生命健康和社会经济发展。随着全球气候变化、人员与物资交流的愈加频繁、人与自然的接触日益增加,新发病原体及已知病原体变异所引发的传染病大规模流行随时可能再次出现。针对新发突发传染病的重大挑战,我国科学家将监控的防线前移,已经从野生及家养动物中发现并鉴定了多种新型(潜在)人类病原体^[1,2],解析了一些重要致病微生物的蛋白结构用于筛选药物靶点^[3,4],阐明了一些重要病原体致病性与免疫原性^[5,6],提升了新发病原体快速检测和鉴

定水平,初步建立整合病原学、检测技术、疫苗与抗体研发、药物研发等多层次研究体系,可为新发突发传染病防控提供科技支撑。

立足于“面向世界科技前沿、面向经济主战场、面向国家重大需求、面向人民生命健康”的使命要求,加强对新发突发传染病流行防控的前瞻性基础和应用基础研究,快速、高效地应对传染病流行,是广大科技工作者的重大使命。本文分析了部分相关领域的研究现状,凝练了有待突破的关键科学问题,并提出了推动领域发展的相关建议。

收稿日期:2024-12-15; 修回日期:2025-03-04

* 通信作者,Email:medires83@sina.com

引用格式: 方冬,栗斌,程功,等. 加强前瞻研究部署 应对新发突发传染病重大挑战. 中国科学基金, 2025, 39(3): 519–531.

Fang D, Su B, Cheng G, et al. Advancing forward-looking research to tackle the major challenges of emerging and re-emerging infectious diseases. Bulletin of National Natural Science Foundation of China, 2025, 39(3): 519–531. (in Chinese)

1 动物源性病原体的发现与鉴定

1.1 研究意义

动物源性疾病,又称为人畜共患病(Zoonosis),是一类可在非人类脊椎动物和人类之间传播的感染性疾病,其传播可以不依赖动物宿主,其病原体包括细菌、病毒、真菌及寄生虫等^[7]。人类可能通过直接接触自然携带病原体或受病原体感染的动物,食用受病原体污染的食物或水,或被携带病原体的节肢动物(如蜱虫和蚊子)叮咬而感染这类疾病^[8]。据世界卫生组织(World Health Organization, WHO)和世界动物卫生组织(World Organization for Animal Health, WOAH)统计,大约1 415种已知的病原体能够感染人类,其中超过60%可引起人畜共患病^[9]。在过去几十年人类遭遇的175种新发传染病中,132种源自动物,占比达到75%^[8]。随着人类活动对野生动物栖息地的侵占,人类与野生动物之间的接触不断增加,病原体从野生宿主跨种传播到人类的风险显著增加,进而可能导致新型传染病的暴发。2003年的非典型肺炎(Severe Acute Respiratory Syndrome, SARS)和2020年起出现的新型冠状病毒(以下简称“新冠病毒”, Severe Acute Respiratory Syndrome Coronavirus 2, SARS-CoV-2)感染(COVID-19)疫情,其病原体均为冠状病毒属(Coronavirus Genus),这些在人类流行的冠状病毒在自然界野生动物中均存在与之高度同源的动物冠状病毒^[10]。病原体的快速鉴定有助于及时确定传染源,为流行病学溯源和疫情防控提供关键依据;针对新发现的潜在流行风险病原体进行预警监控,可推动传染病防控“关口前移”,将潜在风险扼杀在萌芽阶段。同时,深入理解病原特征与致病机制,也为疫苗和药物研发提供重要靶点。

1.2 研究现状

1.2.1 新发病原体的发现与鉴定

随着宏基因组学、微量核酸检测技术的发展,以及宏基因组、宏转录组、宏蛋白质组、宏病毒组等微生物组学的深入研究,结合人工智能(Artificial Intelligence, AI)等新兴分析方法,动物源性病原体的发现和鉴定呈现爆发式增长。近年来,国内学者在新发病原体发现与鉴定方面取得了重要科研成果,发现了多种新发病原体。

(1)新冠病毒的溯源研究

已有研究发现蝙蝠和穿山甲携带的冠状病毒与新冠病毒基因序列相似^[11]。特别是在蝙蝠中新鉴定的BANAL-52毒株,其与新冠病毒的全长基因组相似度高达96.8%,在受体结合域(Receptor-binding Domain, RBD)区域仅相差1~2个氨基酸残基^[12]。此外,研究还表明水貂等动物对新冠病毒较为易感,这些研究都提示

在自然界中的野生动物中可能也存在新冠病毒^[13],从而揭示其自然起源和进化过程。

(2)我国科学家首次发现新的Langya病毒

我国学者和杜克—新加坡国立大学医学院最近发现了一种新型病毒,它能够从动物传染至人类并引发发热症状,被命名为“Langya病毒”(LayV)。LayV属于亨尼帕病毒属(Henipavirus Genus),与1999年在东南亚发现、致死率高达40%的尼帕病毒(Nipah Virus)有着近亲关系。研究人员在对家养和野生动物进行调查后发现,LayV主要存在于鼯鼠和小型鼯鼠类哺乳动物中,同时约有5%的狗和2%的山羊的LayV RNA检测结果也呈阳性^[14]。

(3)我国科学家首次从哺乳动物中发现65种病毒

我国学者对来自中国20个省份的包括果子狸、穿山甲、豪猪等在内的18个物种共1 941只哺乳动物样本进行了系统的病毒转录组测序,鉴定出的13个病毒科中超过102种病毒具有潜在感染哺乳动物的能力。其中,65种病毒是首次被发现存在于哺乳动物中,另有21种病毒对人类和家畜具有潜在的高传播风险。研究也发现,包括貉、果子狸、竹鼠、豪猪、刺猬等多种哺乳动物都可能携带冠状病毒^[15]。

(4)我国科学家首次发现3种蜱媒病原体

我国学者从中国境内收集的蜱虫中鉴定出多种新发病原体。其中,3种病原体为全球首次发现,包括山羊无形体、新塔拉塞维奇立克次体和西伯利亚立克次体BJ-90亚种。此外,猎户巴贝西虫、米库尔新埃立克次体、拉乌尔立克次体引起的感染则是在欧洲以外地区首次被报道。根据这些研究成果,该团队绘制了我国大陆地区新发蜱媒病原体的地理分布图谱,为农业生产、工程建设等活动提供了宝贵的虫媒传染病基础数据和风险评估依据。

(5)我国科学家利用独创的病毒发现体系发现大量新型病毒

我国学者团队在全球范围内发现了超过5 500种新病毒,引起了国际社会的广泛关注。在过去十年间,研究者对我国陆地、江河、湖泊及海洋等多样化环境进行了广泛的生物样本采集,推动了更多新病毒的发现。新发现的荆门病毒、楚病毒、秦病毒等在病毒进化和分类学中占据了重要位置,研究揭示了RNA病毒遗传进化的规律,并促使科学界重新界定了RNA病毒的范畴^[1,2]。这些研究为预防和控制未来可能的疫情提供了重要的科学依据。

1.2.2 动物源性病原体筛查技术的发展

随着分子生物学研究技术的迅猛发展,病原学诊断

的范畴已经从传统的病原及疾病特征识别,扩展到了更深入的分子和基因水平检测。这些先进的技术已被广泛应用于临床和实验室研究中。其中,核酸分子杂交技术、聚合酶链反应(PCR)技术、基因芯片技术和宏基因组测序技术等新型病原筛查方法,具有灵敏、精确、快速省时、生物安全风险低等特点,能够更加高效地鉴定病原体。此外,AI方法已广泛应用于组学数据分析,可帮助研究人员高效地从海量数据中挖掘有价值的生物学信息,大大促进了新病原体的发现与筛查。这些新方法的应用不仅提升了病原体检测的速度与精度,还极大推动了新发传染病诊断和流行病学研究的发展,为新疫情防控提供了有力的科技支撑(详细介绍请参见第4部分)。

1.3 现有研究不足及需要布局的领域

动物源性病原体的发现和鉴定随着宏基因组学等新技术的应用和深入研究,并结合AI等新方法,已取得重要进展和科研成果,发现了多种新发病原体。但仍存在不足,尚需持续深入研究的具体方向如下:

(1)缺乏常态化动物源性病原微生物监测和筛查机制,需多部门协作,建立新病原监测网络。

(2)缺少快速高敏感的活病原筛查鉴定系统,可基于免疫缺陷细胞和类器官模型开发相应检测平台。

(3)缺乏病原微生物重要进化突变的功能学研究以及跨种传播机制解析,应加强相关基础研究工作。

(4)人工智能在病原微生物流行和高危突变预测中的准确度不足,应加强功能学验证,优化AI预测模型。

(5)需前瞻性研发并储备新病原防控与治疗新策略,以应对潜在动物源性病原疫情。

2 重要新发病原体检测技术开发

2.1 研究意义

对新病原体进行早期发现和检测,对于优化抗感染治疗、降低病死率和提高总体成本效益至关重要。病原体检测是精准治疗的基础,也是疾病得以有效防控的前提。基于微生物培养和分离的传统病原体检测技术存在阳性率低、周期长、准确度较低等局限性。因此,亟需开发更快速和更准确的诊断技术和工具用于临床诊断中病原体的鉴定。近年来,毒力和传播力强的新病原体持续涌现,严重危害着公共卫生和人类健康^[16,17]。新病原体暴发流行时,快速、准确的病原体检测能够精准定位感染源,从而有效切断传播链,对于疫情防控至关重要。

2.2 研究现状

迄今为止,多种技术可用于检测病原体。除了传统

的病原体培养,以及酶联免疫吸附实验(ELISA)、免疫层析技术(ICA)等免疫学方法外,目前最常用的是基于核酸扩增的分子生物学方法。另外,mNGS、基因芯片、纳米技术、微流控技术、CRISPR/Cas技术等一系列新技术也在蓬勃发展。

2.2.1 双链基因探针实时荧光PCR

实时荧光定量PCR技术(quantitative Real-time PCR, qPCR)是目前国际公认的病原体检测应用最广泛和检测效果最稳定的分子检测技术。获批国家注册证的新冠病毒核酸检测产品中,90%以上采用的是qPCR。qPCR作为病毒检测的常用方法和诊断金标准,针对特异性保守区域设计引物探针,进行实时监测,具有高敏感度和高特异度的优点。然而,单孔qPCR反应只能检测单个特定的病原体,检测通量低。而多重PCR则将多对引物放入同一个反应,能同时检测多种病原体,可大大提高检测效率。2015年美国FDA通过了FilmArray ME多重核酸诊断试剂盒,这种多重PCR联合微流控技术可快速检测14种中枢神经系统感染(CNSI)的常见细菌、病毒和真菌。环介导等温扩增(LAMP)技术作为一种新型核酸扩增方法,具有敏感度和特异度高、简便、快速和结果易于鉴定等优点,只需在恒温条件下孵育几十分钟即可快速完成核酸的指数级扩增,适用于现场即时检测(POCT)。

2.2.2 基因芯片技术

基因芯片又称为DNA芯片、DNA微阵列,是生物芯片的一种。当前,大多数基因芯片都是基于有机荧光染料的激发荧光,该方法成熟、简便,能够达到一般的检测要求。但有机荧光染料存在自身难以克服的缺点:光淬灭、信号强度低、光谱重叠等。为解决检测灵敏度低和易污染等问题,研究者开发了一种新的纳米金复合底物Nanogold-DAB。其中的辣根过氧化物酶(HRP)能够直接催化此复合底物反应,导致大量纳米金颗粒特异沉积,从而显著提高灵敏度,并实现直接的视觉观测^[18]。

2.2.3 宏基因组高通量测序技术

宏基因组测序是基于高通量测序技术以及生物信息学分析对病原体进行基因测序的分子诊断技术,可全面覆盖上万种微生物,无偏向性快速鉴定细菌、病毒和真菌等多种病原微生物。其在罕见病原体诊断和新发未知病原体检测、溯源与变异监控方面也发挥着重要作用。三代测序如Nanopore测序技术具有检测速度快、适合检测新发病原与病毒变异、追踪病毒来源等特点^[19,20],适用于疫情应对和战地的快速检测。

2.2.4 CRISPR/Cas技术

近年来,CRISPR/Cas技术飞速发展。CRISPR/Cas

系统能够精确地靶向核苷酸序列,并实现快速鉴定和修饰。不同类别的Cas蛋白具备特异性识别功能,这一经济有效的病原体核酸检测方法也推动了新一代POCT核酸应用场景的发展,具有极大的临床应用潜力^[21]。到目前为止,确定的CRISPR-Cas系统可分为两类,1类系统采用多种RNA引导的Cas蛋白复合物来降解靶核酸,而2类系统使用单个大RNA引导的Cas效应子实现DNA切割活性。目前最常用的是CRISPR-Cas9系统,利用RNA引导的Cas9内切酶在靶DNA上产生双链断裂,该项技术提供了高效快速病原检测的新思路^[22]。

2.2.5 纳米技术

酶和生物催化剂具有高催化活性和特异性的优点,但是也存在制备和纯化成本高、不稳定、容易变性等不足。研究人员尝试将人造酶作为一种具备低成本和高稳定性特点的替代品。纳米酶是基于纳米材料的人造酶,将纳米技术与生物学相结合,显示出内在的催化活性,且比天然酶具有更高的稳定性、可调活性和多功能性,可以准确特异地鉴定病原体。因此,利用纳米酶可以开发特异性与快速检测相结合且成本更低新型检测技术。

2.2.6 微流控纸芯片

微流控纸芯片逐渐成为检测病原体感染的新工具,纸基微流控芯片(Paper-based Microfluidics)或微流控纸基分析设备(μ PADs),简称纸芯片,用纸浆作为基底代替硅、玻璃、高聚物等材料^[23],可用于尿、唾液、血液等多种物质的分析与检测,为病原体的早期诊断和早期治疗提供了平台。

2.2.7 单细胞RNA测序

宏基因组学和宏转录组学在探索单个细胞和混合微生物群落内的异质性方面具有固有的局限性;而单细胞RNA测序(scRNA-seq)可在单细胞水平上揭示细菌细胞间的多样性和宿主—细菌细胞之间的相互作用。细菌scRNA-seq在诸多研究领域具有优势,包括研究遗传相同细菌的表型异质性、鉴定稀有细胞类型、检测抗生素耐药或持留性细胞、分析单个基因表达模式和代谢活性以及表征特定的微生物—宿主相互作用^[24]。

2.2.8 其他技术

除了以上新型的病原检测技术之外,近几年出现的生物传感器、病原靶向测序(tNGS)、核酸质谱、质谱流式、拉曼光谱以及数字PCR等技术结合人工智能、机器学习等也推动了病原检测技术的发展。

2.3 现有研究不足及需要布局的领域

目前,我国在新材料、新检测技术方面的研究蓬勃发展。然而,许多新材料、新检测技术仍处于研究阶段,

尚未真正转化应用于医院或疾病预防控制中心(CDC)的新发病原体日常检测中。主要原因是这些新技术尚未实现标准化。基于具体临床实践,以下领域有待未来大力发展:

(1)基于免疫检测新技术深入探讨新发病原体引起的宿主免疫反应。

(2)基于智能新型检测技术对重大感染性疾病发生发展及转归的全景研究。

(3)亟需建立宏基因组、宏转录组、tNGS的病原检测技术参考体系。

(4)基于CRISPR-Cas系统的检测技术有待标准化。

(5)基于新型分子检测技术的POCT有待进一步发展,使新技术、新材料从科学研究真正应用于临床病原检测。

(6)单细胞技术在临床微生物中的应用亟需更深入、更广泛的研究,例如应用于异质性耐药、细菌或真菌单细胞转录组分析、多重耐药细菌微进化等。

3 重要致病微生物类群典型病原体结构解析及重要靶点筛选

3.1 研究意义

病原微生物的感染、致病包含一系列复杂的生命过程,每个过程都由关键的生物大分子驱动完成。利用X-射线晶体学、冷冻电镜及核磁共振等方法测定生物大分子和大分子机器的三维结构,能够解析生命活动中分子结构与功能的关系,为疫苗、抗体等预防和治疗药物的研发提供关键支持。

3.2 研究现状

3.2.1 重要病毒受体结构解析进展

病毒感染宿主细胞需首先与合适的宿主受体相结合。通过对重要病毒的结构生物学研究,研究人员解析了病毒与受体识别的分子结构基础,回答了一系列病毒与宿主受体结合的结构细节,包括冠状病毒(SARS-CoV、MERS-CoV、NeoCoV、SARS-CoV-2)、H7N9禽流感病毒、尼帕病毒、埃博拉病毒、拉沙热病毒、腺相关病毒、基孔肯雅病毒、B族肠道病毒、委内瑞拉马脑炎病毒等受体,以及其受体结合机制^[3,4]。在此基础上,通过测定病毒结合不同物种受体的亲和力,以及变异病毒结合受体机制的变化,评估了多种病毒的跨物种传播风险,以及病毒变异株的免疫逃逸与传播风险;开发了多款疫苗,并获得了一系列阻断病毒入侵、膜融合等过程的中和抗体或抗病毒多肽抑制剂。

3.2.2 病毒复制关键的聚合酶结构解析进展

科研人员对引起重大疫情的病毒的聚合酶结构与

功能进行了深入研究,包括新冠病毒、流感病毒、猴痘病毒、埃博拉病毒和寨卡病毒等^[25-27],揭示了其聚合酶如何发挥功能,以及如何与核酸结合并识别底物等,并揭示了病毒聚合酶与病毒辅助因子及宿主因子相互作用以完成病毒复制过程的精细分子调控机制。

3.2.3 病毒粒子蛋白结构解析进展

冷冻电镜技术的发展极大推动了病毒结构领域的研究。目前大多数具有二十面体对称性的病毒粒子结构可利用冷冻电镜重构解析到近原子分辨率。通过分块重构的方法,一些尺寸巨大(直径大于200 nm,如新加坡石斑鱼彩虹病毒SGIV)或柔性较大含有囊膜(如甲病毒)的病毒粒子结构也利用冷冻电镜解析到了近原子分辨率^[28,29]。此外,冷冻电镜技术还实现了对结构复杂、组装形态多样的蛋白解析,首次完成了对乙肝病毒HBV的表面抗原(HBsAg)与亚病毒颗粒的结构解析^[30]。

3.2.4 重要病毒RNA高级结构解析进展

20世纪以来,引起致命流行病的流感病毒、艾滋病病毒、冠状病毒、黄病毒、埃博拉病毒等大多是RNA病毒。近年来,通过研究此类高致病RNA病毒基因组序列、结构及其与病毒蛋白和宿主蛋白相互作用的网络^[31],发现病毒基因组RNA部分重要元件与非编码RNA可发挥重要作用,具有成为mRNA疫苗元件的潜力^[32]。

3.2.5 细菌重要蛋白的结构研究进展

细菌重要蛋白的结构研究进展集中在三个方面,包括毒素—抗毒素(Toxin-Antitoxin, TA)系统、细菌分泌系统(Secretion System, SS)和抗噬菌体系统。(1)TA系统通常由一个能够抑制细菌生长的毒素和一个能够中和其毒性的抗毒素组成,依据抗毒素的性质(蛋白质或RNA)及毒素被中和的方式可将TA系统分成8类。除了最新发现的VIII型TA系统采用了多样的RNA分子作为毒素组分,其余7种TA类型均编码蛋白类毒素。目前,针对大多数I-VII型TA系统,已经完成了毒素—抗毒素复合物结构的解析及中和机制的阐明^[33]。(2)迄今为止,在不同细菌中已发现了9种分泌系统(T1SS-T9SS),其中7种(T1SS、T2SS、T3SS、T4SS、T6SS、T7SS和T9SS)已完成原位结构的解析,其余2种完成了局部重要复合物的结构解析,且上述分泌系统相关的各类效应蛋白的鉴定工作已基本完成^[34,35]。(3)宿主细菌在大量噬菌体的高度压力下不断发生进化,能通过多种复杂多样的防御系统抵御噬菌体的感染。最近研究发现细菌进化出了新的防御武器——基于环状寡核苷酸的抗噬菌体信号系统(Cyclic-oligonucleotide-based Antiphage Signaling

System, CBASS),被噬菌体感染的细菌可通过此CBASS系统启动个体自杀来阻止噬菌体的增殖,从而保护整个细菌群体。阐明细菌中复杂多样的防御系统,将为噬菌体治疗多重耐药细菌感染提供新的思路。此外,近年来,科研人员对细菌的ATP合酶、阿拉伯糖基转移酶复合体等药物靶点与其现有靶向药物的复合体结构进行了解析^[36,37],揭示了药物的作用机制,并为其进一步优化提供了理论基础。

3.2.6 真菌重要靶点筛选和药物研发进展

病原真菌的研究相对匮乏,阻碍了新型防治干预靶点的发现。国内外近年来均增加了病原真菌研究的经费投入,有效推动了真菌病原生物学、真菌感染免疫学的发展。组学技术的广泛应用一定程度上促进了真菌病原生物学新理论的提出以及新型抗真菌化合物的发现。研究人员通过对具有抗真菌活性的微生物资源进行深度挖掘,发现了一种新型的抗真菌化合物——Turbinmicin^[38],其展现出对多重耐药菌的良好活性,缓解了抗真菌治疗“无米下锅”的局面。

3.3 现有研究不足及需要布局的领域

(1)重要病毒受体的鉴定与结构解析:针对病毒受体的鉴定与结构解析面临复杂的受体识别机制、多样性、动态构象变化以及功能验证特异性不足等挑战,未来应通过跨学科技术结合,如基因组学、单分子成像、AI计算模拟等,深入探索动态结构及多细胞模型,提升对病毒受体的理解,为疫苗和药物的设计提供科学基础。

(2)病毒复制关键聚合酶的结构解析:针对病毒聚合酶结构解析面临高分辨率动态构象变化、聚合酶与宿主因子相互作用、病毒间聚合酶差异以及抗病毒药物与聚合酶的相互作用等挑战,未来应结合冷冻电镜与分子动力学模拟等技术,深入研究聚合酶功能及其与宿主的相互作用,为开发多靶点药物和抗病毒策略提供结构支撑,以期应对耐药性病毒的挑战。

(3)病毒粒子蛋白的结构解析:针对病毒粒子蛋白结构解析面临病毒粒子异质性高、糖基化修饰及膜蛋白结构细节难以捕捉等问题,以及病毒粒子蛋白与宿主相互作用、免疫逃逸机制研究不足,未来应聚焦冷冻电镜、单分子成像等技术,研究糖基化对结构的影响,探索膜蛋白功能,并深入分析免疫逃逸和抗体—抗原相互作用,为疫苗和药物开发提供新靶点。

(4)细菌耐药与致病等重要功能蛋白的机制与结构解析:针对细菌耐药与致病性蛋白结构解析面临耐药机制复杂、基因突变与外排泵等多重抗药性方式、致病性蛋白功能依赖动态相互作用等挑战,以及耐药基因传播

迅速、受体识别和毒素分泌机制不完全明了等问题。未来应聚焦于强化细菌—宿主相互作用研究,建立细菌耐药与致病效应因子筛选体系,挖掘新耐药性与致病性靶点,解析细菌与药物复合体结构,开发多靶点药物,以期应对耐药性和致病性的挑战。

(5)抗真菌重要靶点挖掘和药物开发:针对抗真菌药物研发面临靶点选择性不足、真菌耐药机制复杂、致病机制和表面受体研究不足,以及现有药物疗效不稳定且毒性大等挑战,未来应聚焦于挖掘真菌特有靶点,加强真菌耐药机制与致病过程研究,利用新型筛选平台(如生物膜模型)进行药物筛选,开发多靶点药物以提高疗效并降低毒性。

4 重要病原体致病性与机体免疫应答机制研究

4.1 研究意义

病原体感染人体后,可能引发严重疾病及疫情暴发,尤其是新发突发病毒(如冠状病毒、禽流感病毒、埃博拉病毒等)对人类健康形成极大威胁。尽管这些病毒在其天然宿主中通常不引发严重疾病,但一旦突破宿主屏障并感染人类,可能导致大规模的疾病流行。这些病原体及其变异株在新宿主中的适应性、组织嗜性、器官损伤机制、免疫反应以及病理生理反应等都会随着宿主物种的变化而发生改变,从而表现出不同的致病性。此外,随着病毒在新宿主中的适应性突变,病毒的致病性随之发生变化。目前,新发病原体确定后,对其致病特性及致病机制的研究相对滞后,对临床发病特征和发病机制的认知有限,且缺少有效的感染模型和系统性研究手段,亟需加强重要病原体在人体复杂体系中的致病性和免疫原性研究,为临床干预策略提供理论依据。

4.2 研究现状

病原体致病性与免疫原性研究涉及生命科学与医学的多个领域。随着新冠疫情后全球对新发突发传染病关注力度加大,近年来国内外在病原体致病性与免疫原性研究方面取得了诸多进展。

4.2.1 新冠病毒致病性与免疫原性的研究进展

多个研究团队建立了系统性的研究与评价体系,解析了新冠病毒关键蛋白与宿主因子及其复合物的结构,深入探究了新冠病毒关键刺突蛋白变异规律及其对病毒入侵效率、致病性以及免疫原性的影响^[3,5,6]。研究人员针对新冠病毒刺突蛋白,特别是RBD的免疫原性的研究,为新冠疫苗以及高活性和高广谱性的保护性中和抗体的研发提供了重要的技术支撑^[39,40]。受体是决定病原体感染效率、组织嗜性以及跨种传播能力的关

键,近期一些研究揭示了代表性冠状病毒的功能性受体,如我国科学家揭示NeoCoV等蝙蝠MERS样冠状病毒通过一种新的结合模式识别血管紧张素转化酶2(Angiotensin-converting Enzyme 2, ACE2)受体,可能存在的较强的跨种传播能力。此外,近期一项国外研究揭示了人HKU1病毒可识别宿主蛋白酶TMPRSS2受体。另外,新冠病毒可引起多器官感染,并引发病理生理反应;除攻击人的呼吸道之外,它还可以感染肠道、血管上皮细胞以及神经系统。在重症新冠肺炎患者中,除肺部症状外,常伴有多器官感染与损伤,如由感染引起的胃肠道及神经系统症状,以及“细胞因子风暴”相关的肝肾功能障碍等多器官功能不全^[41]。

4.2.2 流感病毒的研究进展

季节性流感病毒感染对于患有基础病,或在流感病毒继发或混合感染其他病原时(包括新冠等病毒及肺炎链球菌等细菌),重症的风险显著增加,进而加剧疾病负担。除季节性流感病毒外,新型流感病毒如H7N9和H5N6等的不断出现也导致了感染人类事件的频发。由于人类免疫系统对新型变异的流感病毒缺乏免疫记忆,感染后往往发展为严重疾病^[42]。急性免疫损伤和细胞因子风暴是造成流感引发重症的原因之一^[43],持续高水平的细胞因子风暴与H5N6禽流感病毒相较于H5N1和H7N9病毒的高致病力密切相关;此外,病毒特异性T细胞免疫应答与禽流感病毒感染患者的康复也有着紧密联系^[43]。进一步研究发现,与2009年大流行的H1N1病毒相比,H5N6、H7N9和H5N1禽流感病毒的NS1蛋白与宿主蛋白SSU72结合,使其泛素化降解,引发STAT基因的互补链发生转录读通(Transcriptional Readthrough, TRT),进而抑制抗病毒基因表达,导致这些新型流感病毒逃逸宿主免疫,增强了其对人的致病力^[44]。另外,H7N9高致病性禽流感病毒不仅对家禽的致病力显著提高,对感染患者的致病力也有所增强,其原因在于该病毒更易发生耐药性突变,尤其是针对一线抗流感药物达菲^[45];此外,病毒血凝素(Hemagglutinin, HA)裂解位点的多个碱性氨基酸可能与H7N9高致病性禽流感病毒在哺乳动物上的致病能力增强有关^[46];在病毒膜蛋白与宿主受体结合力方面,H9N2与人源受体的亲和力显著增强^[47],并且H9N2感染患者不一定表现出呼吸道症状,提示H9N2感染人类的情况需引起更多重视^[48]。另外,禽流感病毒的致病力与病毒基因突变密切相关,其中PB2基因E627K、Q529R、D701N等突变导致病毒可以通过利用宿主ANP32,使病毒聚合酶能在人源细胞中工作,实现病毒在人源细胞中的复制^[49]。病毒NP-Y/V313或N52和F313联合突变可导致禽流感病毒逃逸宿主

BTN3A3对病毒的抑制作用,进而导致感染的发生^[50]。同时人类的MX1基因的单核苷酸多态性(Single Nucleotide Polymorphism, SNP)也影响着禽流感病毒对人类的致病性^[51]。

4.2.3 细菌致病性与免疫原性的研究进展

细菌感染已对全球人类健康构成严重威胁,且临床上新型耐药病原菌变异株频发及其广泛传播,进一步加剧了感染性疾病的严峻形势,增加了疾病防治难度。我国研究团队近年发现了一株感染后难以治愈的具有多重耐药和超强毒力的肺炎克雷伯菌变异株^[52],该变异株可通过激活宿主“细胞因子风暴”进而诱导机体产生强烈的免疫应答并引发败血性休克^[53]。研究团队进一步发现利用乙酰水杨酸类免疫抑制剂抑制细胞因子风暴可避免患者出现感染性休克^[53],且治疗艾滋病病毒感染的药物“齐多夫定”配合抗生素“利福平”可根除该高致病性病原菌^[54]。此外,结核分枝杆菌(*Mycobacterium tuberculosis*, Mtb)导致的结核病,也因耐多药和广泛耐药菌株的出现而陷入防治困境,并长期严重威胁全球人类健康。Mtb作为在胞内滞留生存的病原菌,其感染结局依赖于病原与宿主间的动态互作。我国科学家近年揭示了Mtb感染致病与宿主免疫防御的一系列新机制,包括Mtb通过关键效应蛋白调控宿主炎症信号通路、细胞自噬、脂质代谢、细胞焦亡、铁死亡、铁自噬等实现免疫逃逸,维持其慢性感染并导致宿主病症^[55-59];而宿主可通过增强自噬流等固有免疫促进Mtb的清除^[60]。上述研究提供了基于病原与宿主互作的疾病防治新靶点和新策略,有望应用于耐药结核病治疗并减少耐药发生。

4.2.4 真菌致病性与免疫原性的研究进展

除细菌以外,真菌感染也严重危害人类健康。侵袭性真菌感染治疗周期长、致死率较高^[61]。研究发现部分侵袭性真菌,如白念珠菌,可通过新型毒素Candidalysin促进其黏膜感染及致病^[62]。与高致死率密切相关的真菌耐药研究也获得系列突破。我国科学家发现,人类脑部葡萄糖可驱动真菌产生表型耐药,从而限制药物治疗效果。在动物模型中,还发现了一种隐球菌脑膜炎药物联用方案,疗效优于现有临床策略^[63]。其他研究还揭示了真菌在特定宿主细胞或器官中形成高度耐药的滞留菌^[64];通过“老药新用”策略,科学家鉴定了首个针对滞留真菌的治疗药物^[64]。

值得注意的是,有研究表明新冠病毒及流感病毒等导致的新发突发传染病所伴随的细菌或真菌的复合感染,能够影响感染结局,加重疾病的严重程度。例如,新冠病毒感染等常继发肺炎克雷伯菌感染,但调控机制不

明^[65]。流感病毒感染诱导的宿主I型干扰素信号通路的激活可促进Mtb感染致病^[66]。新冠病毒与Mtb复合感染可能互相加剧疾病进展,但其中的协同机制仍有待阐明^[67]。此外,流感病毒与新冠病毒也可调控真菌感染致病^[68],初步机制研究表明病毒感染会抑制中性粒细胞和固有免疫B细胞对真菌的抵抗力进而导致真菌的侵袭性感染^[69]。

4.2.5 其他新发突发病原致病机制的研究进展

病毒在流行过程中获得的适应性突变也可导致其致病性增强。在黄病毒的研究中,我国科学家发现寨卡病毒prM蛋白单个氨基酸突变可显著增加寨卡病毒的神经毒力进而促使小头畸形的发生,其M蛋白和NS1蛋白的单点突变导致其致病性的增强^[70,71]。另外,埃博拉病毒GP蛋白A82V、NP蛋白R111C、L蛋白D759G等突变影响了埃博拉病毒的复制、释放和致病性^[72]。此外,近期发现埃博拉病毒基质蛋白的乙酰化修饰可调节病毒复制、组装和出芽状态的切换。同时,针对尼帕病毒研发通过靶向出芽关键宿主因子的小分子抑制剂,为治疗提供了新的思路^[73]。

4.3 现有研究不足及需要布局的领域

一些病原体分离困难、有些病原尚无感染模型、变异速率快从而导致致病特征改变的分子机制尚未阐明,病原受体、关键免疫保护抗原及关键毒力因子鉴定耗时,病原体种类多样,以呼吸道病原为例,多病原流行并多有混合和继发感染等原因^[74],病原发病机制难以精准解析,相关研究突破少,对应一些传染病的防治产品匮乏,尚需持续深入研究的具体方向如下:

(1)重要病原体受体不清,入侵细胞的机制不明,并缺乏重要病原体致病机理及有效干预手段的理想研究模型。

(2)重要病原体变异引发致病性变化的机制与规律不清,多器官感染的病理生理反应及其全景动态机制不明。

(3)重要病原体激活机体保护性免疫的免疫原及其关键表位有待鉴定。

(4)基于病原—宿主互作界面的病原细菌、真菌耐药和耐受新机制及干预新策略有待阐明。亟需对病原建立感染、滞留生存、耐受药物、播散致病等一系列过程中的病原与宿主特征及其内在分子调控机制进行深入解析。

(5)对病原体感染致病共性机制及病原复合感染的协同调控机制认识不足,缺乏有效的干预和防治手段。未来应充分团结不同病原体研究领域的优势力量,协同合作以深入解析病原复合感染的病原学和免疫学特征,

明确与复合感染进程密切相关的病原与宿主互作调控网络,为重要病原复合感染防治提供源头创新的理论基础。

5 重要致病微生物类群变异与进化规律及跨种传播分析

5.1 研究意义

变异与进化是微生物尤其是病毒的基本属性之一。该领域的重要科学问题是这些变异与进化是否有利于病原体的宿主适应(Viral Fitness),以及是否会导致病原体发生生物学特征的改变。在人群流行过程中,一些变异会导致重要致病微生物特征的改变。比如,刺突蛋白D614G位点的突变导致新冠病毒的人群适应性和传播力都大幅增加^[75]。此外,动物病毒也可能因为变异和演化获得跨种传播感染的能力^[76]。因此,发现和挖掘具备潜在跨种能力的病原微生物、理解其潜在的跨种传播途径并监测高风险人群的感染风险将有助于主动应对未来的新发传染病流行。此外,对于人群流行微生物的变异、进化及其可能带来的致病力、传播力改变研究也有助于我们提早预备,从而设计新的防治策略。以上策略将极大降低疾病突发对人们健康和经济生活的威胁。

5.2 研究现状

5.2.1 人类病原体变异与致病力研究

重要人类微生物的变异检测目前较为成熟,尤其是流感病毒和新冠病毒新变异株的研究。变异往往导致病原致病力的改变。比如,研究者利用仓鼠模型和人呼吸道类器官等评估新冠病毒感染后逃逸中和抗体、变异株通过人源受体入侵宿主细胞及引发细胞死亡的能力,并且结合患者的临床特征等,发现新冠病毒Delta株等相比原始株具有更强的人群致病力^[77]。

5.2.2 动物源性病原变异与跨种研究

动物或媒介携带的病原体极可能在流行中获得关键突变或关键基因,对人群产生更大威胁。我国研究者最近发现一种源于蝙蝠的新型MERS样冠状病毒在穿山甲中流行。与蝙蝠MERS样病毒不同,该穿山甲病毒有更强的人跨膜二肽基肽酶4(Dipeptidyl Peptidase-4 Enzyme, DPP4)受体结合能力,并拥有一个蝙蝠病毒不含有的福林酶切割位点,使之更易入侵人类细胞并复制。通过细胞、类器官和动物模型,证实了该病毒潜在感染人并具备人群传播的风险。此外,原本不能利用人ACE2受体的蝙蝠SARS相关冠状病毒也可能由于重组或突变获得感染人的能力,增加跨种传播感染的风险。

5.2.3 驱动变异的因素

虽然微生物的变异是随机的,但疫苗或药物的使用在一定程度上促进了人类病原体变异的选择。比如,抗生素的滥用导致耐药菌的演化和流行,从而导致致病力的增强。而病毒和宿主受体结合能力、宿主的免疫压力则驱动了新冠病毒或流感病毒的演化方向,使得病毒拥有疫苗突破能力^[39]。我们对动物病原体的演化压力知之甚少,其中跨种(或跨个体)传播导致的病原适应性改变或重组可能是主要因素。综上,理解驱动变异的因素有利于我们预判可能出现的新变异株。

5.2.4 驱动跨种传播的机制

多种因素均可以促进病原体跨种传播的发生。环境的改变、野生动物交易等行为可导致原本无法进入人类社会的病原获得感染人类的机会^[78]。国外有研究人员认为森林的减少不利于维持亚热带地区的物种多样性,并增加动物病毒外溢的风险,而有研究模型显示东南亚为外溢的热点地区^[78,79]。国外研究人员通过长达25年的监测数据,揭示厄尔尼诺现象等气候因素导致蝙蝠食物短缺和自然生境丧失等,导致蝙蝠栖息地逐渐向人类定居地区靠近,从而促使Hendra病毒等人畜共患病毒的出现和传播^[80]。

5.2.5 新变异株或新发跨种事件的监测预警

人类病原体的变异预警较为成熟,但新发病原体跨种传播感染事件的发现和预警则较为缺乏。目前研究多集中于病原体跨种传播的相关评估方面,而关于跨种高风险病原分布范围内的人—动物界面重点人群的监测研究则较少^[78,79]。有国外研究人员利用生态学模型推测新发病原体跨种传播感染事件发生的热点地区或热点病毒,其中亚热带地区尤为值得关注,21世纪以来该地区曾暴发了多起新发病毒性传染病。未来,为应对新发病原体的跨种传播,需要加强早期检测和预警机制的建设,及时发现潜在的风险并采取有效的防控措施。

5.3 现有研究不足及需要布局的领域

(1)在微生物组学数据爆发的当下,传统的依赖单个病原解析的手段已不能满足需求,亟需阐明新发病原或病原变异体的病原学特征,解析其跨种传播感染或人群致病力,并建立其传播能力的高通量和智能化评估模型。

(2)目前尚无法准确判断下一个传染病可能是什么,而建立跨种传播高风险病原的全链条监测网络、预警生态模型则有望提升我们对未来的预判能力。

(3)理解大流行的驱动因素有助于预防预警未来的传染病,但由于需要多学科交叉,其相关研究较少。亟

需揭示驱动变异的因素、预警预判变异趋势及其生物风险。

(4)重要病毒科,如冠状病毒自动物到人发生发展直至新发传染病的发病机理过程理解甚少,亟需通过多学科交叉以期揭示新发病原体跨种感染与传播的病原学、免疫学和生态学机制,及新发传染病发生发展的规律。

(5)过往的传染病历史证实,人—动物交界面人群,如动物从业者等是动物携带病原体跨种高风险人群,也潜在扮演了超级传播者的角色。因而,亟需在人—动物交界面重点人群开展监测工作,及早发现传染病疫情是预防和控制新发传染病的关键。

6 建议

针对新发突发传染病的防控,我国已建立了病原体鉴定与快速检测、流行病学追踪与动物溯源、病原感染与宿主免疫、传播预警与致病机制、疫苗药物研制与开发等多层次、全方位的研究体系,为传染病防控奠定了重要的科技基础和研究平台。尽管如此,面对众多未知的潜在病原体以及病原体的变异,加上叠加世界气候变化、国际交流频繁、人与自然的互动加深,我国传染病防控工作依然面临诸多不足,新发突发传染病的防治压力依然巨大。因此,亟需在新发病原体流行病学监控、检测新技术临床转化、重要微生物类群结构解析、重要病原体遗传变异规律及感染传播机制、黏膜微生态和病原体复合感染致病全过程、致病性与机体免疫应答等方面进行前瞻性布局。应充分整合多学科领域的优势力量,利用病原—宿主互作转录组、单细胞测序、微生物组及代谢组等多组学技术和AI新技术,深入解析病原感染致病新机制。同时,进一步加强基础研究、人才和科技储备,为未来应对新发突发传染病做好充分准备。为此,亟需进行如下准备:

(1)改良科研范式,促进学科交叉融合,建立更完善的研究体系。新发突发传染病的防控,需要充分整合不同学科力量,包括生物学、医学领域的创新技术,与数学、物理学、化学、材料科学、信息科学等多学科进行交叉融通,创新研究理念。在政府层面上,应以特定流行病学和临床问题为导向,设立更多的包容跨学科团队的交叉科研项目,积极推动不同学科间的协同攻关,促进持续的学科间合作和交流。在科研机构 and 高校层面,应完善我国的教育和科研体系,应打破不同学科及科研团队间的壁垒,让学生和科研工作者进行跨领域和跨学科的课程交叉学习,提高人工智能和大数据相关课程的权重,为未来的跨学科协同培养和储备更多优秀的交叉

人才。

(2)建立长效、稳定的病原体检测、筛查和鉴定的平台。自然界中病原体众多,为了能更有效地“未雨绸缪”,需将新发传染病防控的关口前移,应当建立可靠的“工具”和高效的“网络”。在“工具”方面,应针对高风险病原门类,持续加强更加灵敏、可靠、标准化的检测技术的开发和储备,持续加强AI辅助的病原特征预判和跨种感染风险预警,努力确保面对新发突发传染病时拿的出、用的上;在“网络”方面,针对自然宿主(野生动物)、中间宿主(家养动物等)、易感人群(哨点医院等)搭建全链条的病原监测预警体系,应在全国不同地区合理布局,建立能够开展长期、稳定的病原体筛查和鉴定的平台与网络,充分调动基层疾控的科研能力,安全开展资源和病原多样性调查,并加强数据汇交与共享,持续性地推进未知病原的研究,为防控新发传染病提供科学支持。

(3)开发更加灵敏、可靠、标准化的检测技术。当新发突发疫情发生时,为了尽快甄别感染者,完成病原传播链溯源并隔离传播人群,需具备快速准确的病原体检测能力。目前,基于病原体核酸检测的方法通常耗时在小时级别,仍有提升空间。下一代核酸检测技术应能够在分钟级别内完成全部检测流程。此外,面对环境及人群中的大规模病原体筛查,除了检测速度和精度外,检测方法的普适性和成本也是考虑的关键因素。基于血清学的病原蛋白检测手段虽然检测速度较快,但其精度仍需提高,检测成本和通量也有待优化。未来的新检测技术应具备简化的采样流程,在保证检测时间和精度的同时尽可能降低检测成本,以便更好、更经济地应对大规模流行病学调查和监测。

(4)集中攻关重要病原体遗传演化规律和致病机制。目前,针对重要病原体的基础研究仍存在较大不足,包括对病原遗传演化规律的功能研究、病原在宿主中的致病机理以及宿主免疫对病原体的识别和杀伤机制的研究。这种不足导致新发疫情出现时,抗病原疫苗、药物等防治手段的开发往往滞后于病原的传播和发展。新研发的疫苗和药物也容易因病原适应性进化而出现免疫逃逸和耐药性。因此,为了更好地应对新发和再发传染病流行,必须加大对重要病原体基础研究的投入,前瞻性地理解其遗传演化规律和致病机制,并建立疫苗和药物的种子库,以便在疫情暴发时能够快速开展应急防控,将疫情控制在早期阶段。

(5)专门布局和集中攻关重要微生物类群研究及感染者的长期随访。我国人口流动性较高,易引发重大公共卫生事件。了解我国重要微生物类群及易感人群的

分布,对制定病原防控策略、提前开展高危人群的宣传和预防具有重要意义。对于急性传染病,目前的防治重心多集中在病原体引发的菌血症和重症临床症状,而病人一旦康复便出院,关于疾病发生、发展及转归的全景性研究仍然不足。许多传染病感染会对组织和器官造成长期伤害,引发诸如新冠康复后的“长新冠”等并发症。通过长时间、全链条的随访研究,不仅可以进一步深入了解病原体的致病机制和宿主的免疫反应,还能为改进临床诊疗方法、优化公共卫生预防控制策略提供宝贵的信息。

(6)大力推动新型、安全有效的疫苗、抗体和药物的研制及前瞻性储备。我国自主创新药及佐剂研发的基础仍较为薄弱,在疾病“预防”和“治疗”两个角度仍亟需鼓励原创性研究,建立疫苗、抗体和药物的从底层设计、生产、递送到治疗的全链条体系,并获取完整知识产权。同时,充分利用我国丰富的自然资源及中草药资源,鉴定其中的有效化学成分并解析其作用机制。借助人工智能等新技术,筛选和设计致病病原的共性靶点,阐明病原体感染复制的共性机制等,开展原型病原有效的广谱疫苗与药物研究,进行符合我国国情与病原流行特点的重点病原种类疫苗与药物储备,从根本上提升我国在抗新发突发传染病药物、疫苗和抗体研发中的创新能力和技术储备。通过一系列的布局,能够为我国防范突发流行性疾病和传染病提供强有力的技术支撑和候选药物战略储备。

7 总 结

期待通过以上各个维度的前瞻性研究部署,结合政策引导和科学界的共同努力,更加有效应对新发突发传染病重大威胁。通过改善相关领域科研范式,提升研究水平,增强快速识别和应对病原体的能力,高效贯彻“人民至上,生命至上”理念,预防新发突发传染病的危害,保障人民生命健康和经济社会安全发展,为中华民族伟大复兴提供有力支持。

参 考 文 献

- [1] Chen YM, Hu SJ, Lin XD, et al. Host traits shape virome composition and virus transmission in wild small mammals. *Cell*, 2023, 186(21): 4662—4675.e12.
- [2] Shi M, Lin XD, Chen X, et al. The evolutionary history of vertebrate RNA viruses. *Nature*, 2018, 556(7700): 197—202.
- [3] Wang QH, Zhang YF, Wu LL, et al. Structural and functional basis of SARS-CoV-2 entry by using human ACE2. *Cell*, 2020, 181(4): 894—904.e9.
- [4] Wang H, Shi Y, Song J, et al. Ebola viral glycoprotein bound to its endosomal receptor niemann-pick C1. *Cell*, 2016, 164(1/2): 258—268.
- [5] Yan RH, Zhang YY, Li YN, et al. Structural basis for the recognition of SARS-CoV-2 by full-length human ACE2. *Science*, 2020, 367(6485): 1444—1448.
- [6] Lan J, Ge JW, Yu JF, et al. Structure of the SARS-CoV-2 spike receptor-binding domain bound to the ACE2 receptor. *Nature*, 2020, 581(7807): 215—220.
- [7] Elsohaby I, Villa L. Zoonotic diseases: Understanding the risks and mitigating the threats. *BMC Veterinary Research*, 2023, 19(1): 186.
- [8] Rahman MT, Sobur MA, Islam MS, et al. Zoonotic diseases: Etiology, impact, and control. *Microorganisms*, 2020, 8(9): 1405.
- [9] Taylor LH, Latham SM, Woolhouse MEJ. Risk factors for human disease emergence. *Philosophical Transactions of the Royal Society of London Series B: Biological Sciences*, 2001, 356(1411): 983—989.
- [10] Zhou P, Yang XL, Wang XG, et al. A pneumonia outbreak associated with a new coronavirus of probable bat origin. *Nature*, 2020, 579(7798): 270—273.
- [11] Lam TT, Jia N, Zhang YW, et al. Identifying SARS-CoV-2-related coronaviruses in Malayan pangolins. *Nature*, 2020, 583(7815): 282—285.
- [12] Temmam S, Vongphayloth K, Baquero E, et al. Bat coronaviruses related to SARS-CoV-2 and infectious for human cells. *Nature*, 2022, 604(7905): 330—336.
- [13] Tan CCS, Lam SD, Richard D, et al. Transmission of SARS-CoV-2 from humans to animals and potential host adaptation. *Nature Communications*, 2022, 13(1): 2988.
- [14] Zhang XA, Li H, Jiang FC, et al. A zoonotic henipavirus in febrile patients in China. *The New England Journal of Medicine*, 2022, 387(5): 470—472.
- [15] He WT, Hou X, Zhao J, et al. Virome characterization of game animals in China reveals a spectrum of emerging pathogens. *Cell*, 2022, 185(7): 1117—1129.e8.
- [16] Liu WJ, Liu PP, Lei WW, et al. Surveillance of SARS-CoV-2 at the Huanan seafood market. *Nature*, 2024, 631: 402—408.
- [17] Alves L. Refocusing on Zika virus in Brazil. *Lancet*, 2023, 402(10407): 1031—1032.
- [18] Shim TS, Estephan ZG, Qian ZX, et al. Shape changing thin films powered by DNA hybridization. *Nature Nanotechnology*, 2017, 12(1): 41—47.
- [19] Guo YF, Li HN, Chen HB, et al. Metagenomic next-generation sequencing to identify pathogens and cancer in lung biopsy tissue. *EBioMedicine*, 2021, 73: 103639.
- [20] Guo YF, Li ZZ, Li LJ, et al. A dual-process of targeted and unbiased Nanopore sequencing enables accurate and rapid diagnosis of lower respiratory infections. *eBioMedicine*, 2023, 98: 104858.
- [21] Zheng RX, Zhang LX, Parvin R, et al. Progress and perspective of CRISPR-Cas9 technology in translational medicine. *Advanced Science*, 2023, 10(25): e2300195.
- [22] Mutale-Joan C, El Arroussi H. Biotechnological strategies overcoming limitations to *H. pluvialis*-derived astaxanthin production and Mor-

- occo's potential. *Critical Reviews in Food Science and Nutrition*, 2025, 65(8): 1404—1419.
- [23] Lee I, Jeon E, Lee J. On-site bioaerosol sampling and detection in microfluidic platforms. *TrAC Trends in Analytical Chemistry*, 2023, 158: 116880.
- [24] Ma PJ, Amemiya HM, He LL, et al. Bacterial droplet-based single-cell RNA-seq reveals antibiotic-associated heterogeneous cellular states. *Cell*, 2023, 186(4): 877—891.e14.
- [25] Peng Q, Liu YQ, Peng RC, et al. Structural insight into RNA synthesis by influenza D polymerase. *Nature Microbiology*, 2019, 4(10): 1750—1759.
- [26] Peng Q, Xie YF, Kuai L, et al. Structure of monkeypox virus DNA polymerase holoenzyme. *Science*, 2023, 379(6627): 100—105.
- [27] Peng Q, Yuan B, Cheng JL, et al. Molecular mechanism of *de novo* replication by the Ebola virus polymerase. *Nature*, 2023, 622(7983): 603—610.
- [28] Zhao ZN, Huang YH, Liu CC, et al. Near-atomic architecture of Singapore grouper iridovirus and implications for giant virus assembly. *Nature Communications*, 2023, 14(1): 2050.
- [29] Cao DF, Ma BT, Cao ZY, et al. Structure of Semliki Forest virus in complex with its receptor VLDLR. *Cell*, 2023, 186(10): 2208—2218.e15.
- [30] Wang Q, Wang T, Cao L, et al. Inherent symmetry and flexibility in hepatitis B virus subviral particles. *Science*, 2024, 385(6714): 1217—1224.
- [31] Jiang MH, Zhang SK, Yang ZH, et al. Self-recognition of an inducible host lncRNA by RIG-I feedback restricts innate immune response. *Cell*, 2018, 173(4): 906—919.e13.
- [32] Fan XJ, Yang Y, Chen CY, et al. Pervasive translation of circular RNAs driven by short IRES-like elements. *Nature Communications*, 2022, 13(1): 3751.
- [33] Juréna D, Fraikin N, Goormaghtigh F, et al. Biology and evolution of bacterial toxin-antitoxin systems. *Nature Reviews Microbiology*, 2022, 20(6): 335—350.
- [34] Galán JE, Waksman G. Protein-injection machines in bacteria. *Cell*, 2018, 172(6): 1306—1318.
- [35] Keck C, Enninga J, Swistak L. Caught in the act: *in situ* visualization of bacterial secretion systems by cryo-electron tomography. *Molecular Microbiology*, 2024, 121(4): 636—645.
- [36] Zhang YY, Lai YZ, Zhou S, et al. Inhibition of M. tuberculosis and human ATP synthase by BDQ and TBAJ-587. *Nature*, 2024, 631(8020): 409—414.
- [37] Zhang L, Zhao Y, Gao Y, et al. Structures of cell wall Arabinosyl-transferases with the anti-tuberculosis drug ethambutol. *Science*, 2020, 368(6496): 1211—1219.
- [38] Zhang F, Zhao M, Braun DR, et al. A marine microbiome antifungal targets urgent-threat drug-resistant fungi. *Science*, 2020, 370(6519): 974—978.
- [39] Cao YL, Yisimayi A, Jian FC, et al. BA.2.12.1, BA.4 and BA.5 escape antibodies elicited by *Omicron* infection. *Nature*, 2022, 608(7923): 593—602.
- [40] Cao YL, Su B, Guo XH, et al. Potent neutralizing antibodies against SARS-CoV-2 identified by high-throughput single-cell sequencing of convalescent patients' B cells. *Cell*, 2020, 182(1): 73—84.e16.
- [41] Song PP, Li W, Xie JQ, et al. Cytokine storm induced by SARS-CoV-2. *Clinica Chimica Acta*, 2020, 509: 280—287.
- [42] Gao GF. From “a” IV to “Z” IKV: Attacks from emerging and re-emerging pathogens. *Cell*, 2018, 172(6): 1157—1159.
- [43] Bi YH, Tan SG, Yang Y, et al. Clinical and immunological characteristics of human infections with H5N6 avian influenza virus. *Clinical Infectious Diseases*, 2019, 68(7): 1100—1109.
- [44] Zhao Y, Huang FM, Zou Z, et al. Avian influenza viruses suppress innate immunity by inducing trans-transcriptional readthrough via SSU72. *Cellular & Molecular Immunology*, 2022, 19(6): 702—714.
- [45] Yang Y, Wong G, Yang LQ, et al. Comparison between human infections caused by highly and low pathogenic H7N9 avian influenza viruses in Wave Five: Clinical and virological findings. *Journal of Infection*, 2019, 78(3): 241—248.
- [46] Chan M, Leung A, Hisanaga T, et al. H7N9 influenza virus containing a polybasic HA cleavage site requires minimal host adaptation to obtain a highly pathogenic disease phenotype in mice. *Viruses*, 2020, 12(1): 65.
- [47] Bi YH, Li J, Li SQ, et al. Dominant subtype switch in avian influenza viruses during 2016–2019 in China. *Nature Communications*, 2020, 11(1): 5909.
- [48] Yang J, Yan JH, Zhang C, et al. Genetic, biological and epidemiological study on a cluster of H9N2 avian influenza virus infections among chickens, a pet cat, and humans at a backyard farm in Guangxi, China. *Emerging Microbes & Infections*, 2023, 12(1): 2143282.
- [49] Peacock TP, Sheppard CM, Lister MG, et al. Mammalian ANP32A and ANP32B proteins drive differential polymerase adaptations in avian influenza virus. *Journal of Virology*, 2023, 97(5): e0021323.
- [50] Pinto RM, Bakshi S, Lytras S, et al. BTN3A3 evasion promotes the zoonotic potential of influenza A viruses. *Nature*, 2023, 619(7969): 338—347.
- [51] Chen YK, Graf L, Chen T, et al. Rare variant *MX1* alleles increase human susceptibility to zoonotic H7N9 influenza virus. *Science*, 2021, 373(6557): 918—922.
- [52] Gu DX, Dong N, Zheng ZW, et al. A fatal outbreak of ST11 carbapenem-resistant hypervirulent *Klebsiella pneumoniae* in a Chinese hospital: A molecular epidemiological study. *The Lancet Infectious Diseases*, 2018, 18(1): 37—46.
- [53] Xu Q, Xie MM, Liu XX, et al. Molecular mechanisms underlying the high mortality of hypervirulent *Klebsiella pneumoniae* and its effective therapy development. *Signal Transduction and Targeted Therapy*, 2023, 8(1): 221.
- [54] Ni H, Chan KB, Cheng QP, et al. A novel clinical therapy to combat infections caused by Hypervirulent Carbapenem-Resistant *Klebsiella pneumoniae*. *Journal of Infection*, 2022, 85(2): 174—211.
- [55] Wang J, Li BX, Ge PP, et al. *Mycobacterium tuberculosis* suppresses innate immunity by coopting the host ubiquitin system. *Nature Immunology*, 2015, 16(3): 237—245.
- [56] Chai QY, Yu SS, Zhong YZ, et al. A bacterial phospholipid phospho-

- tase inhibits host pyroptosis by hijacking ubiquitin. *Science*, 2022, 378(6616): eabq0132.
- [57] Wang L, Wu JH, Li J, et al. Host-mediated ubiquitination of a mycobacterial protein suppresses immunity. *Nature*, 2020, 577(7792): 682—688.
- [58] Liu SS, Guan LR, Peng C, et al. *Mycobacterium tuberculosis* suppresses host DNA repair to boost its intracellular survival. *Cell Host & Microbe*, 2023, 31(11): 1820—1836.e10.
- [59] Qiang LH, Zhang Y, Lei ZH, et al. A mycobacterial effector promotes ferroptosis-dependent pathogenicity and dissemination. *Nature Communications*, 2023, 14(1): 1430.
- [60] Zhang FZ, Yu SS, Chai QY, et al. HDAC6 contributes to human resistance against *Mycobacterium tuberculosis* infection via mediating innate immune responses. *FASEB Journal*, 2021, 35(11): e22009.
- [61] Brown GD, Denning DW, Gow NAR, et al. Hidden killers: Human fungal infections. *Science Translational Medicine*, 2012, 4(165): 165rv13.
- [62] Moyes DL, Wilson D, Richardson JP, et al. Candidalysin is a fungal peptide toxin critical for mucosal infection. *Nature*, 2016, 532(7597): 64—68.
- [63] Chen L, Tian XY, Zhang LY, et al. Brain glucose induces tolerance of *Cryptococcus neoformans* to amphotericin B during meningitis. *Nature Microbiology*, 2024, 9(2): 346—358.
- [64] Ke WX, Xie YY, Chen YY, et al. Fungicide-tolerant persister formation during cryptococcal pulmonary infection. *Cell Host & Microbe*, 2024, 32(2): 276—289.e7.
- [65] Manohar P, Loh B, Nachimuthu R, et al. Secondary bacterial infections in patients with viral pneumonia. *Frontiers in Medicine*, 2020, 7: 420.
- [66] Redford PS, Mayer-Barber KD, McNab FW, et al. Influenza A virus impairs control of *Mycobacterium tuberculosis* coinfection through a type I interferon receptor-dependent pathway. *The Journal of Infectious Diseases*, 2014, 209(2): 270—274.
- [67] Visca D, Ong CWM, Tiberi S, et al. Tuberculosis and COVID-19 interaction: A review of biological, clinical and public health effects. *Pulmonology*, 2021, 27(2): 151—165.
- [68] Wiederhold NP. Emerging fungal infections: New species, new names, and antifungal resistance. *Clinical Chemistry*, 2021, 68(1): 83—90.
- [69] Sarden N, Yipp BG. Virus-associated fungal infections and lost immune resistance. *Trends in Immunology*, 2023, 44(4): 305—318.
- [70] Yuan L, Huang XY, Liu ZY, et al. A single mutation in the prM protein of Zika virus contributes to fetal microcephaly. *Science*, 2017, 358(6365): 933—936.
- [71] Xia HJ, Luo HL, Shan C, et al. An evolutionary NS1 mutation enhances Zika virus evasion of host interferon induction. *Nature Communications*, 2018, 9(1): 414.
- [72] Wong G, He SH, Leung A, et al. Naturally occurring single mutations in Ebola virus observably impact infectivity. *Journal of Virology*, 2018, 93(1): e01098—18.
- [73] Zhang LL, Zhou SX, Chen MJ, et al. P300-mediated NEDD4 acetylation drives ebolavirus VP40 egress by enhancing NEDD4 ligase activity. *PLoS Pathogens*, 2021, 17(6): e1009616.
- [74] Du H, Li J, Wen HY, et al. Respiratory pathogen profiles of patients - Beijing municipality, China, November 2023-April 2024. *China CDC Weekly*, 2025, 7(4): 113—120.
- [75] Korber B, Fischer WM, Gnanakaran S, et al. Tracking changes in SARS-CoV-2 spike: evidence that D614G increases infectivity of the COVID-19 virus. *Cell*, 2020, 182(4): 812—827.e19.
- [76] Chen J, Yang XL, Si HR, et al. A bat MERS-like coronavirus circulates in pangolins and utilizes human DPP4 and host proteases for cell entry. *Cell*, 2023, 186(4): 850—863.e16.
- [77] Davies NG, Jarvis CI, van Zandvoort K, et al. Increased mortality in community-tested cases of SARS-CoV-2 lineage B.1.1.7. *Nature*, 2021, 593: 270—274.
- [78] Vora NM, Hannah L, Lieberman S, et al. Want to prevent pandemics? stop spillovers. *Nature*, 2022, 605(7910): 419—422.
- [79] Keusch GT, Amuasi JH, Anderson DE, et al. Pandemic origins and a One Health approach to preparedness and prevention: Solutions based on SARS-CoV-2 and other RNA viruses. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*, 2022, 119(42): e2202871119.
- [80] Eby P, Peel AJ, Hoegh A, et al. Pathogen spillover driven by rapid changes in bat ecology. *Nature*, 2023, 613(7943): 340—344.

Advancing Forward-looking Research to Tackle the Major Challenges of Emerging and Re-emerging Infectious Diseases

Dong Fang¹ Bin Su² Gong Cheng³ Qihui Wang⁴ Ke Lan⁵ Hui Wang⁶
Peng Zhou⁷ Yuhai Bi⁴ Cuihua Liu⁴ Dou Dou¹ Ruijuan Sun¹ Zhangcai Yan^{1*}

1. Department of Health Sciences, National Natural Science Foundation of China, Beijing 100085, China

2. Beijing Key Laboratory for HIV/AIDS Research, Beijing Youan Hospital, Capital Medical University, Beijing 100069, China

3. Center for Infection Biology, School of Basic Medical Sciences, Tsinghua University, Beijing 100084, China

4. Laboratory of Pathogen Microbiology and Immunology, Institute of Microbiology, Chinese Academy of Science, Beijing 100101, China

5. State Key Laboratory of Virology and Biosafety, Wuhan University, Wuhan 430072, China

6. Clinical laboratory, Peking University People's Hospital, Beijing 100044, China

7. Guangzhou Laboratory, Guangzhou 510005, China

Abstract Since the beginning of the 21st century, global climate change has intensified, and the frequency of human and

* Corresponding Author, Email: medires83@sina.com

goods exchange has increased significantly. This closer interaction between humans and nature has heightened the challenges posed by the global spread of emerging and re-emerging infectious diseases, which now pose serious threats to human health, and socio-economic development. In response to these critical national security concerns and to protect public health, it is essential to proactively advance basic research and technological innovation. Guiding scientists in conducting fundamental and farsighted basic and applied basic research on emerging infectious diseases has become an urgent priority. This article reviews the current status of research in China across five key areas: (1) Discovery and identification of animal-borne or zoonotic pathogens, (2) Development of novel detection techniques for emerging pathogens, (3) Structure analysis and structure-based drug design of typical pathogens, (4) Research on pathogenicity and immunogenicity of major pathogens, (5) Analysis of the mutation, genetic evolution and cross-species transmission of major pathogens. Furthermore, the article points out the gaps in current infectious disease prevention efforts and proposes areas that require urgent improvement. By addressing these challenges, this work aims to provide scientific support for building a robust, multi-dimensional platform for national science and technology, to proffer for enhancing epidemic prevention and control measures, as well as public health research in China, and to contribute to the successful implementation of national security and scientific development strategies.

Keywords emerging and re-emerging infectious diseases; zoonoses; pathogenicity and immunogenicity of pathogens; pathogen detection technologies; pathogen mutation and genetic evolution

闫章才 博士,研究员,国家自然科学基金委员会医学科学部副主任,长期从事生物医学科学研究和科技管理工作。

方 冬 医学博士,副研究员,现任国家自然科学基金委员会医学科学部医学科学六处感染科学项目主任。

(责任编辑 贾祖冰 张 强)