



新型冠状病毒信息 简报

第 88 期（2021 年 01 月 09-15 日周报）

上海科技大学免疫化学研究所

生物学大数据平台和高通量筛选平台领衔编译制作

联系人：蒋立春 jianglch@shanghaitech.edu.cn

内容介绍

分类	标题名称
疫情播报	1. 2021年01月14日疫情 2. 最新！新增确诊病例130例，其中本土115例 3. 黑龙江新增确诊40例，无症状50例，绥化望奎县毒株与大连100%同源 4. 大连市此轮疫情源头已初步锁定 源于被染新冠病毒的进口冷链产品 5. 北京一地降级！朝阳大山子汉庭酒店疫情传播链公布，源头找到了
流行病学	6. 免疫特性主导的 COVID-19 的区域性转变
疾病病理	7. 一项关于 COVID-19 出院患者 6 个月后果的队列研究 8. SARS-CoV-2 肺炎中被感染的巨噬细胞与 T 细胞之间的通路 9. 关于血清中乳酸脱氢酶升高的 COVID-19 病人的蛋白质组和代谢组研究 10. Covid-19 中胆碱和脂质介体的串扰以及糖皮质激素治疗的影响 11. 通过肺保护性磷脂结合蛋白膜联蛋白 A2 的自身免疫情况预测住院的 COVID-19 患者的死亡率
疫苗研发	12. 各国如何才能扩大 COVID 疫苗供应？科学家在剂量策略上存在分歧 13. 【张爸有话说】 关于疫苗二三事 14. 巴西公布科兴三期数据：对重症保护效力达 100% 可减少近 80%感染就医 15. COVID 如何开启 RNA 疫苗的威力 16. 再次明确！新冠疫苗全民免费接种，病毒变异不影响 17. Peter Doshi:辉瑞和 Moderna 新冠 mRNA 疫苗的 95%有效性-需要提供更多细节和原始数据以及相关评论 18. BNT162b2 疫苗诱导血清中和 N501Y 突变体 SARS-CoV-2 的研究 19. 嵌合纳米粒子引发了小鼠对动物源性冠状病毒的交叉免疫反应
疾病治疗	20. 恢复期血浆抗体水平与 Covid-19 死亡风险
临床试验	21. 蜂胶辅助治疗 COVID-19 住院患者的疗效一项随机、对照临床试验
基础研究	22. 基于结构设计的多价纳米抗体能够阻断 SARS-CoV-2 感染并抑制突变逃逸

免责声明：

本简报仅作为科研参考之用，不构成医疗建议，如您怀疑自己感染新型冠状病毒，请去正规医院或者咨询医生。

1. 2021 年 1 月 14 日疫情

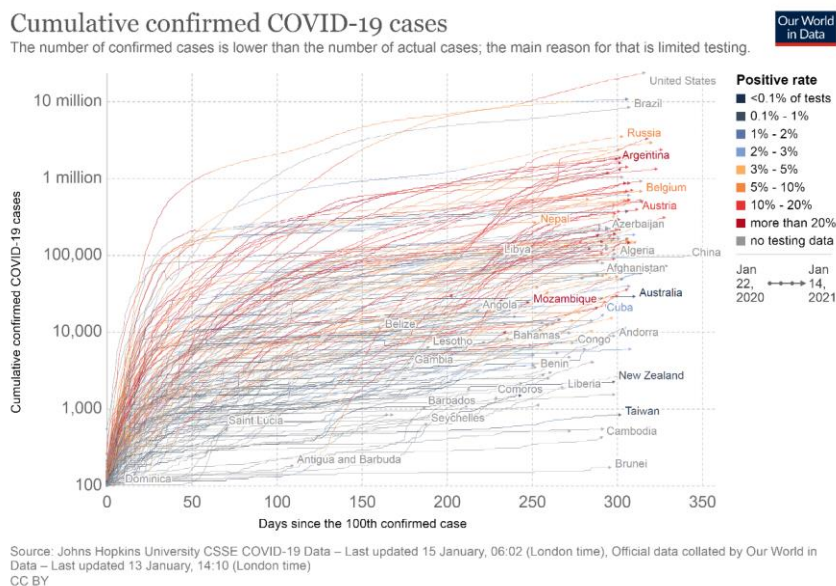
数据来源：WHO

发布时间：2021 年 1 月 14 日北京时间下午 4 点

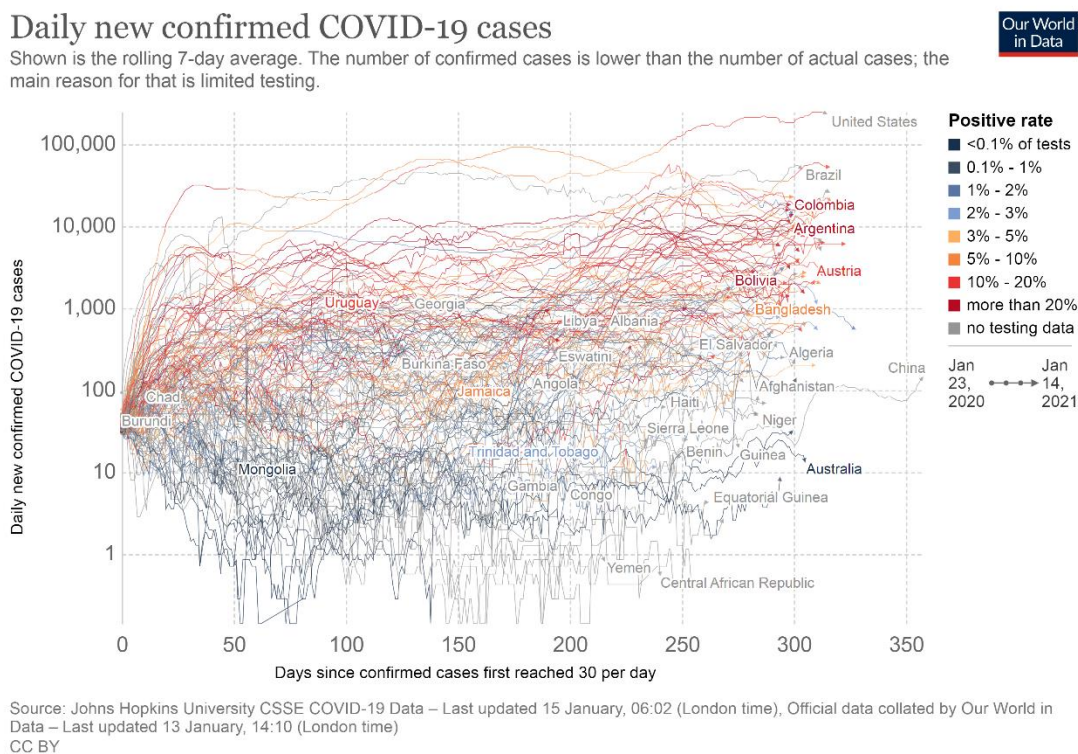
链接：<https://covid19.who.int/>

根据 WHO 提供的数据，2021 年 1 月 14 日全球累计确诊新型冠状病毒病人 90,335,008 例，当日新增确诊 593,409 例，累计死亡 1,954,336 例，当日新增死亡 12,295 例。

中国累计确诊 97,933 例，累计死亡 4,801 例，当日新增确诊 179 例，新增死亡 1 例。



重点国家确诊数量曲线 (https://ourworldindata.org/covid-cases?country=~OWID_WRL#what-is-the-daily-number-of-confirmed-cases)



重点国家每日新增确诊数量曲线 (https://ourworldindata.org/covid-cases?country=~OWID_WRL#what-is-the-daily-number-of-confirmed-cases)

[cases?country=~OWID_WRL#what-is-the-daily-number-of-confirmed-cases](#))



全国新型冠状病毒肺炎新增确诊病例分布图（1月14日，来源：

<http://2019ncov.chinacdc.cn/2019-nCoV/>)

2. 最新！新增确诊病例 130 例，其中本土 115 例

来源：新华社公众号

发布时间：2021-01-16

链接：https://mp.weixin.qq.com/s/mizP--j8tiBkoUo_g-DyQQ

摘要：

1月15日0—24时，31个省（自治区、直辖市）和新疆生产建设兵团报告新增确诊病例130例，其中境外输入病例15例（上海7例，天津3例，四川2例，湖南1例，重庆1例，陕西1例），本土病例115例（河北90例，黑龙江23例，北京2例）；无新增死亡病例；无新增疑似病例。

3. 黑龙江新增确诊 40 例，无症状 50 例，绥化望奎县毒株与大连 100% 同源 | 丁香早读

来源：丁香园公众号

发布时间：2021-01-14

链接：<https://mp.weixin.qq.com/s/h-x5pYI1c8OFt5glqP62Mw>

摘要：

1月13日，黑龙江省卫健委副主任方庆伟在发布会上通报，1月13日0~19时，黑龙江全省新增新冠肺炎确诊病例40例，其中绥化市望奎县36例，哈尔滨市香坊区2例，绥化市北林区2例无症状感染者订正为确诊病例。

新增无症状感染者50例，其中绥化市望奎县40例，齐齐哈尔昂昂溪区3例、红沙区1例，牡丹江林口县4例，绥化市睢宁县2例。

经国家疾控中心对病毒基因测序，绥化市望奎县所发生疫情病毒与大连疫情病毒毒株100%同源，是人传还是物传，还需通过流行病学进一步研判。

绥化市委常委、常务副市长董文琴通报，黑龙江绥化市望奎县被列入疫情中风险地区，惠七镇调整为高风险地区。（来源：央视新闻）

4. 大连市此轮疫情源头已初步锁定 源于被染新冠病毒的进口冷链产品

来源：央广网

发布时间：2021-01-12

链接：http://china.cnr.cn/yaowen/20210112/t20210112_525388741.shtml

摘要：

央广网大连1月12日消息（记者贾铁生）据中央广播电视总台中国之声《新闻纵横》报道，截至11日，大连市已连续6天社会面无新增确诊病例，取得阶段性成果。目前，大连市已完成全部病例的流调溯源工作，初步锁定疫情源头来自污染了新冠病毒的进口冷链产品。

5. 北京一地降级！朝阳大山子汉庭酒店疫情传播链公布，源头找到了

https://www.thepaper.cn/newsDetail_forward_10777905

来源：澎湃新闻·澎湃号·媒体

发布时间：2021-01-13

摘要：

疾控机构迅速开展溯源工作，对感染来源进行调查，经过流行病学调查、人员和环境标本核酸检测以及全基因组测序分析，初步确定疫情源头，基本掌握了传播链条。

截至2021年1月12日24时，此次疫情共涉及4例新冠肺炎确诊病例，其中境外输入1例，本地3例，临床分型为轻型3例，普通型1例，无重型和危重型。

从中国香港抵京的病例1为此次疫情的传染源头与北京顺义局部聚集性疫情非同一起来源。

6. 免疫特性主导的 COVID-19 的区域性转变

Immunological characteristics govern the transition of COVID-19 to endemicity

来源：Science

发布时间：2021-1-12

链接：<https://science.sciencemag.org/content/early/2021/01/11/science.abe6522>

第一作者：Jennie S. Lavine

通讯作者：Jennie S. Lavine

通讯作者单位：Department of Biology, Emory University, Atlanta, GA 30322, USA.

DOI 或 PUBMED ID:

编译者：王玮

中文摘要：

目前面临的问题是 CoV-2 的严重性在未来几年可能会发生怎样的变化。该研究对地方性人类冠状病毒（HCoVs）的免疫学和流行病学资料的分析表明，阻断感染的免疫力迅速下降，但减少疾病的免疫力是长期存在的。模型结合了这些免疫因素，综合考量了目前 CoV-2 的严重性以及 HCoVs 带来的普通症状，表明一旦达到流行阶段，并且主要暴露于儿童，CoV-2 的毒力可能不会比普通感冒强。该研究预测了一种导致儿童严重疾病的冠状病毒会有不同的结果。这些结果强调在大流行疫苗推广期间进行行为控制仍然很重要，同时促使我们需要对流行阶段继续疫苗接种的具体情况进行评估。

Abstract:

We are currently faced with the question of how the CoV-2 severity may change in the years ahead. Our analysis of immunological and epidemiological data on

endemic human coronaviruses (HCoVs) shows that infection-blocking immunity wanes rapidly, but disease-reducing immunity is long-lived. Our model, incorporating these components of immunity, recapitulates both the current severity of CoV-2 and the benign nature of HCoVs, suggesting that once the endemic phase is reached and primary exposure is in childhood, CoV-2 may be no more virulent than the common cold. We predict a different outcome for an emergent coronavirus that causes severe disease in children. These results reinforce the importance of behavioral containment during pandemic vaccine rollout, while prompting us to evaluate scenarios for continuing vaccination in the endemic phase.

7. 一项关于 COVID-19 出院患者 6 个月后果的队列研究

6-month consequences of COVID-19 in patients discharged from hospital: a cohort study

来源: the lancet

发布时间: 2021-01-08

链接: [https://www.thelancet.com/journals/lancet/article/PIIS0140-6736\(20\)32656-8/fulltext](https://www.thelancet.com/journals/lancet/article/PIIS0140-6736(20)32656-8/fulltext)

第一作者: Chaolin Huang*, Lixue Huang*, Yeming Wang*, Xia Li*, Lili Ren*, Xiaoying Gu*, Liang Kang*, Li Guo*, Min Liu*

通讯作者: 王健伟¹, 张定宇², 曹彬³

通讯作者单位:

1. 中国医学科学院/北京协和医学院病原生物学研究所;
2. 金银潭医院;
3. 中日友好医院国家呼吸中心

DOI 或 PUBMED ID: [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(20\)32656-8](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(20)32656-8)

编译者: 宋张悦

中文摘要:

背景

COVID-19 的长期健康后果在很大程度上仍不清楚。本研究的目的是描述 COVID-19 出院患者的长期健康后果, 并调查相关危险因素, 特别是疾病严重程度。

方法

我们对 2020 年 1 月 7 日至 2020 年 5 月 29 日在中国武汉金银潭医院出院的 COVID-19 确诊患者进行了双向队列研究。因精神病, 痴呆或重返医院而难以随访的人, 因中风或肺栓塞等疾病而伴随骨关节炎或出院前后无法活动而无法自由活动的人, 拒绝参加, 那些无法联系的人, 以及那些住在武汉以外或疗养院或福利院的人都被排除在外。所有患者接受一系列问卷调查, 以评估症状和健康相关生活质量, 并接受体格检查和 6 分钟步行试验, 并接受血液检查。采用分层抽样程序, 根据患者住院期间最高的 7 个类别(3、4 和 5-6)进行肺功能检查、胸部高分辨率 CT 和超声检查。参与中国抑制 SARS-CoV-2 洛匹那韦试验的入组患者接受了严重急性呼吸综合征冠状病毒 2 抗体检测。采用多变量调整的线性或逻辑回归模型来评估疾病严重程度和长期健康后果之间的关系。

发现

总共 736 例患者被排除后, 共纳入 2469 例 COVID-19 出院患者中的 1733 例。患者年龄中位数为 50.7 岁(IQR 为 47.0 - 65.0), 897(52%)为男性。随访时间为 2020 年 6 月 16 日至 9 月 3 日, 出现症状后中位随访时间为 186.0(175.0-199.0)天。疲劳或肌肉无力(63%,

1038/1655 人)和睡眠困难(26%, 437/1655 人)是最常见的症状。23%的患者(367/1617 人)患有焦虑或抑郁。中位 6 分钟步行距离小于正常范围下限的比例, 3 级为 24%, 4 级为 22%, 5-6 级为 29%。弥散性损害患者比例为: 3 级为 22%, 4 级为 29%, 5-6 级为 56%, 中位 CT 评分 3 级为 3.0 (IQR 2.0 - 5.0), 4 级为 4.0(3 - 5.0), 5-6 级为 5.0(4 - 6.0)。经多变量调整后, 4 级量表与 3 级量表的比值比(OR)为 1.61 (95% CI 0.80 - 3.25), 5 级量表与 3 级量表的比值比(OR)为 4.60(1.85 - 11.48)。5-6 级与 3 级焦虑或抑郁的 OR 值分别为 0.88(0.66-1.17)和 1.77(1.05-2.97), 5-6 级与 3 级疲劳或肌肉无力的 OR 值分别为 0.74(0.58-0.96)和 2.69(1.46-4.96)。在 94 例随访时接受血液抗体检测的患者中, 中和抗体的血清阳性(96.2% vs 58.5%)和中位滴度(19.0 vs 10.0)与急性期相比显著降低。在 822 名没有急性肾损伤的参与者中, 在急性期肾小球滤过率(eGFR)为 90mL/min/1.73 m² 或以上的参与者中, 107 人在随访时 eGFR 小于 90mL/min/1.73m²。

解释

急性感染后 6 个月, COVID-19 幸存者的主要问题是疲劳或肌肉无力、睡眠困难、焦虑或抑郁。住院期间病情越严重的患者, 其肺弥散能力受损更严重, 胸部影像学表现异常, 是长期康复干预的主要目标人群。

Abstract:

Background

The long-term health consequences of COVID-19 remain largely unclear. The aim of this study was to describe the long-term health consequences of patients with COVID-19 who have been discharged from hospital and investigate the associated risk factors, in particular disease severity.

Methods

We did an ambidirectional cohort study of patients with confirmed COVID-19 who had been discharged from Jin Yin-tan Hospital (Wuhan, China) between Jan 7, 2020, and May 29, 2020. Patients who died before follow-up, patients for whom follow-up would be difficult because of psychotic disorders, dementia, or re-admission to hospital, those who were unable to move freely due to concomitant osteoarthropathy or immobile before or after discharge due to diseases such as stroke or pulmonary embolism, those who declined to participate, those who could not be contacted, and those living outside of Wuhan or in nursing or welfare homes were all excluded. All patients were interviewed with a series of questionnaires for evaluation of symptoms and health-related quality of life, underwent physical examinations and a 6-min walking test, and received blood tests. A stratified sampling procedure was used to sample patients according to their highest seven-category scale during their hospital stay as 3, 4, and 5-6, to receive pulmonary function test, high resolution CT of the chest, and ultrasonography. Enrolled patients who had participated in the Lopinavir Trial for Suppression of SARS-CoV-2 in China received severe acute respiratory syndrome coronavirus 2 antibody tests. Multivariable adjusted linear or logistic regression models were used to evaluate the association between disease severity and long-term health consequences.

Findings

In total, 1733 of 2469 discharged patients with COVID-19 were enrolled after 736 were excluded. Patients had a median age of 57.0 (IQR 47.0 - 65.0) years and 897

(52%) were men. The follow-up study was done from June 16, to Sept 3, 2020, and the median follow-up time after symptom onset was 186.0 (175.0 - 199.0) days. Fatigue or muscle weakness (63%, 1038 of 1655) and sleep difficulties (26%, 437 of 1655) were the most common symptoms. Anxiety or depression was reported among 23% (367 of 1617) of patients. The proportions of median 6-min walking distance less than the lower limit of the normal range were 24% for those at severity scale 3, 22% for severity scale 4, and 29% for severity scale 5-6. The corresponding proportions of patients with diffusion impairment were 22% for severity scale 3, 29% for scale 4, and 56% for scale 5-6, and median CT scores were 3.0 (IQR 2.0 - 5.0) for severity scale 3, 4.0 (3.0 - 5.0) for scale 4, and 5.0 (4.0 - 6.0) for scale 5-6. After multivariable adjustment, patients showed an odds ratio (OR) 1.61 (95% CI 0.80 - 3.25) for scale 4 versus scale 3 and 4.60 (1.85 - 11.48) for scale 5-6 versus scale 3 for diffusion impairment; OR 0.88 (0.66 - 1.17) for scale 4 versus scale 3 and OR 1.77 (1.05 - 2.97) for scale 5-6 versus scale 3 for anxiety or depression, and OR 0.74 (0.58 - 0.96) for scale 4 versus scale 3 and 2.69 (1.46 - 4.96) for scale 5-6 versus scale 3 for fatigue or muscle weakness. Of 94 patients with blood antibodies tested at follow-up, the seropositivity (96.2% vs 58.5%) and median titres (19.0 vs 10.0) of the neutralising antibodies were significantly lower compared with at the acute phase. 107 of 822 participants without acute kidney injury and with estimated glomerular filtration rate (eGFR) 90 mL/min per 1.73 m² or more at acute phase had eGFR less than 90 mL/min per 1.73 m² at follow-up.

Interpretation

At 6 months after acute infection, COVID-19 survivors were mainly troubled with fatigue or muscle weakness, sleep difficulties, and anxiety or depression. Patients who were more severely ill during their hospital stay had more severe impaired pulmonary diffusion capacities and abnormal chest imaging manifestations, and are the main target population for intervention of long-term recovery.

8. SARS-CoV-2 肺炎中被感染的巨噬细胞与 T 细胞之间的通路

Circuits between infected macrophages and T cells in SARS-CoV-2 pneumonia

来源: Nature

发布时间: 2021-01-11

链接: <https://www.nature.com/articles/s41586-020-03148-w>

第一作者: Rogan A. Grant

通讯作者: Richard G. Wunderink

通讯作者单位: Division of Pulmonary and Critical Care Medicine, Department of Medicine, Feinberg School of Medicine, Northwestern University, Evanston, IL, USA

DOI 或 PUBMED ID:

编译者: 王玮

中文摘要:

SARS-CoV-2 的患者会发展为严重肺炎和急性呼吸窘迫综合征 (ARDS)。这些患者独特的临床特征导致了这样一种推测: 被 SARS-CoV-2 感染的肺泡对病毒的免疫反应不同于其他类型的

肺炎。该研究收集了 88 例 SARS-CoV-2 引起的呼吸衰竭患者和 211 例已知或疑似其他病原体肺炎患者的支气管肺泡灌洗液样本，并对其进行流式细胞术和混池转录组分析。在插管后 48 小时内对 10 例严重 COVID-19 患者的支气管肺泡灌洗液样本进行单细胞 RNA 测序分析。在大多数 SARS-CoV-2 感染患者的肺泡腔中，T 细胞和单核细胞持续富集。体细胞和单细胞转录组学分析表明，SARS-CoV-2 感染肺泡巨噬细胞，而肺泡巨噬细胞又通过产生 T 细胞趋化物而产生应答。这些 T 细胞产生干扰素 γ ，诱导肺泡巨噬细胞释放炎症细胞因子，进一步促进 T 细胞活化。总的来说，结果表明 SARS-CoV-2 引起了一种缓慢展开的、空间有限的肺炎，其中肺泡巨噬细胞携带 SARS-CoV-2 和 T 细胞形成了一个正反馈环，驱动持续的肺泡炎症。

Abstract:

Some patients infected with Severe Acute Respiratory Syndrome Coronavirus-2 (SARS-CoV-2) develop severe pneumonia and the acute respiratory distress syndrome (ARDS)¹. Distinct clinical features in these patients have led to speculation that the immune response to virus in the SARS-CoV-2-infected alveolus differs from other types of pneumonia². We collected bronchoalveolar lavage fluid samples from 88 patients with SARS-CoV-2-induced respiratory failure and 211 patients with known or suspected pneumonia from other pathogens and subjected them to flow cytometry and bulk transcriptomic profiling. We performed single-cell RNA-seq on 10 bronchoalveolar lavage fluid samples collected from patients with severe COVID-19 within 48 hours of intubation. In the majority of patients with SARS-CoV-2 infection, the alveolar space was persistently enriched in T cells and monocytes. Bulk and single-cell transcriptomic profiling suggested that SARS-CoV-2 infects alveolar macrophages, which in turn respond by producing T cell chemoattractants. These T cells produce interferon-gamma to induce inflammatory cytokine release from alveolar macrophages and further promote T cell activation. Collectively, our results suggest that SARS-CoV-2 causes a slowly unfolding, spatially limited alveolitis in which alveolar macrophages harboring SARS-CoV-2 and T cells form a positive feedback loop that drives persistent alveolar inflammation.

9. 关于血清中乳酸脱氢酶升高的 COVID-19 病人的蛋白质组和代谢组研究

Proteomic and Metabolomic Investigation of COVID-19 Patients with Elevated Serum Lactate Dehydrogenase

来源: medrxiv

发布时间: 2021-01-11

链接: <https://www.medrxiv.org/content/10.1101/2021.01.10.21249333v1>

第一作者: Haixi Yan

通讯作者: Tiannan Guo

通讯作者单位: 西湖大学

编译: 蒋立春

中文摘要:

血清中乳酸脱氢酶在 COVID-19 病人中存在差异表达，可以作为一个预后的指标。然而对此背后的机制我们了解甚少。在该研究中，对 144 名 COVID-19 病人进行了超过三周的临床和实验室指标的监测。血清中乳酸脱氢酶在 COVID-19 病人初入院时相对正常人是升高的，然

后在康复期降低。用血清中乳酸脱氢酶的水平对病人的症状进行分类优于其他临床指标。入院时 247U/L 的血清中乳酸脱氢酶可以作为重症的决定性指标。接下来，作者们根据乳酸脱氢酶 LDH 的表达将 14 个病人分为高风险组 (n=7) 和低风险组 (n=7)，并对这些人的血清蛋白质组学和代谢组学进行了定量差异比较。研究结果表明血清中乳酸脱氢酶水平高的 COVID-19 病人的血凝集、包括急性炎症反应的免疫反应都有所不同。特别是在血清中乳酸脱氢酶水平高的 COVID-19 病人中激活了缺氧反应。总结来讲，这项研究的结果表明血清中乳酸脱氢酶水平和 COVID-19 严重程度有关系，升高的乳酸脱氢酶可能是由于炎症反应带来的缺氧和组织损伤导致的。

Abstract:

Serum lactate dehydrogenase (LDH) has been established as a prognostic indicator given its differential expression in COVID-19 patients. However, the molecular mechanisms underneath remain poorly understood.

In this study, 144 COVID-19 patients were enrolled to monitor the clinical and laboratory parameters over three weeks.

Serum lactate dehydrogenase (LDH) was shown elevated in the COVID-19 patients on admission and declined during the convalescence period, and its ability to classify patient severity outperformed other clinical indicators. A threshold of 247 U/L serum LDH on admission was determined for severity prognosis. Next, we classified a subset of 14 patients into high- and low-risk groups based on serum LDH expression and compared their quantitative serum proteomic and metabolomic differences. The results found COVID-19 patients with high serum LDH exhibited differentially expressed blood coagulation and immune responses including acute inflammatory responses, platelet degranulation, complement cascade, as well as multiple different metabolic responses including lipid metabolism, protein ubiquitination and pyruvate fermentation. Specifically, activation of hypoxia responses was highlighted in patients with high LDH expressions. Taken together, our data showed that serum LDH levels is associated COVID-19 severity, and that elevated serum LDH might be consequences of hypoxia and tissue injuries induced by inflammation.

10. Covid-19 中胆碱和脂质介体的串扰以及糖皮质激素治疗的影响

Cholinergic and lipid mediators crosstalk in Covid-19 and the impact of glucocorticoid therapy

来源: medrxiv

发布时间: 2020-01-09

链接: <https://www.medrxiv.org/content/10.1101/2021.01.07.20248970v1>

第一作者: Malena M. Pérez

通讯作者: Lúcia H. Faccioli

通讯作者单位: 巴西圣保罗大学

DOI 或 PUBMED ID: <https://doi.org/10.1101/2021.01.07.20248970>

编译者: 刘焕珍

中文摘要:

在 COVID-19 中发生了可能由糖皮质激素控制的细胞因子风暴和过度炎症。尚不清楚脂质介质和乙酰胆碱 (ACh) 的作用以及糖皮质激素治疗如何影响其在 Covid-19 中的释放。采集

SARS-CoV-2 和非 SARS-CoV-2 感染者的血液和支气管肺泡灌洗液 (BAL) 样本进行代谢组/脂质学、细胞因子、可溶性 CD14 (sCD14) 和 ACh 以及表达 CD14 和 CD36 的单核细胞/巨噬细胞亚群分析。通过评估共表达、差异表达和生物学网络来进行肺活检的转录组再分析。评估脂质介质、sCD14 和 ACh 与糖皮质激素治疗的相关性。这项研究招募了 190 名不同疾病阶段的 Covid-19 参与者、13 例住院的非 Covid-19 患者和 39 名健康参与者。SARS-CoV-2 感染增加了血液中花生四烯酸 (AA)、5-HETE、11-HETE、sCD14 和 ACh 的水平, 但降低了单核细胞 CD14 和 CD36 的表达。BAL 中的 5-HETE、11-HETE、细胞因子、ACh 和中性粒细胞高于循环中的值。循环中只有 AA 比 BAL 样品高 (倍数变化 7.7)。转录组数据揭示了与 Covid-19 中的 AA、5-HETE、11-HETE、ACh 及其受体相关的独特基因表达谱。在严重/危重病例中, 糖皮质激素治疗可降低 ACh 而不影响疾病预后。我们首先报道肺炎和 Covid-19 中最差的结果与高水平的 ACh 和脂质介体有关。糖皮质激素治疗仅能降低 ACh, 我们建议与 AA 代谢抑制剂联用的治疗应尽早开始, 以使重症/危重患者受益。

Abstract:

Cytokine storms and hyperinflammation, potentially controlled by glucocorticoids, occur in COVID-19; the roles of lipid mediators and acetylcholine (ACh) and how glucocorticoid therapy affects their release in Covid-19 remain unclear. Blood and bronchoalveolar lavage (BAL) samples from SARS-CoV-2- and non-SARS-CoV-2-infected subjects were collected for metabolomic/lipidomic, cytokines, soluble CD14 (sCD14), and ACh, and CD14 and CD36-expressing monocyte/macrophage subpopulation analyses. Transcriptome reanalysis of pulmonary biopsies was performed by assessing coexpression, differential expression, and biological networks. Correlations of lipid mediators, sCD14, and ACh with glucocorticoid treatment were evaluated. This study enrolled 190 participants with Covid-19 at different disease stages, 13 hospitalized non-Covid-19 patients, and 39 healthy-participants. SARS-CoV-2 infection increased blood levels of arachidonic acid (AA), 5-HETE, 11-HETE, sCD14, and ACh but decreased monocyte CD14 and CD36 expression. 5-HETE, 11-HETE, cytokines, ACh, and neutrophils were higher in BAL than in circulation (fold-change for 5-HETE 389.0; 11-HETE 13.6; ACh 18.7, neutrophil 177.5, respectively). Only AA was higher in circulation than in BAL samples (fold-change 7.7). Results were considered significant at $P < 0.05$, 95%CI. Transcriptome data revealed a unique gene expression profile associated with AA, 5-HETE, 11-HETE, ACh, and their receptors in Covid-19. Glucocorticoid treatment in severe/critical cases lowered ACh without impacting disease outcome. We first report that pulmonary inflammation and the worst outcomes in Covid-19 are associated with high levels of ACh and lipid mediators. Glucocorticoid therapy only reduced ACh, and we suggest that treatment may be started early, in combination with AA metabolism inhibitors, to better benefit severe/critical patients.

11. 通过肺保护性磷脂结合蛋白膜联蛋白 A2 的自身免疫情况预测住院的 COVID-19 患者的死亡率

Autoimmunity to the Lung Protective Phospholipid-Binding Protein Annexin A2 Predicts Mortality Among Hospitalized COVID-19 Patients

来源: medRxiv

发布时间: 2021-01-04

链接: <https://www.medrxiv.org/content/10.1101/2020.12.28.20248807v1>

第一作者: Marisol Zuniga, Claudia Gomes

通讯作者: David C. Lee^{6, 7}, Ana Rodriguez¹

通讯作者单位:

1 Department of Microbiology, NYU Grossman School of Medicine

6 Department of Emergency Medicine, NYU Grossman School of Medicine

7 Department of Population Health, NYU Grossman School of Medicine

DOI 或 PUBMED ID:

编译者: 宋珂

中文摘要:

背景 膜联蛋白 A2 是一种磷脂结合蛋白。其功能包括参与纤维蛋白溶解, 稳定和修复细胞膜, 以及确保肺部微血管系统的完整性。鉴于在 COVID-19 患者中观察到的自身抗体, 而且膜联蛋白 A2 也是抗磷脂抗体的已知靶标, 作者研究了住院的 COVID-19 患者直接针对膜联蛋白 A2 的自身免疫情况。

方法 作者使用 ELISA 鉴定了 86 例住院的 COVID-19 患者体内识别 Annexin A2 和 A5 的 IgG 自身抗体的水平。作者使用逻辑回归方法, 在调整了年龄, 性别, 种族和主要合并症之后, 分析了抗 Annexin A2 和 A5 抗体水平与死亡率之间的关联性。

结果 作者发现, 死亡的 COVID-19 住院患者体内的抗 Annexin A2 抗体平均水平更高。与非危重的 COVID-19 入院患者相比, p 值为 0.006; 与危重的 COVID-19 住院患者相比, p 值为 0.04。但在抗 Annexin A5 抗体水平上未发现显著差异。回归分析表明, 以相对单位测量的抗-Annexin A2 抗体水平准确地预测了死亡率, 其让步比为 9.3 (95%CI: 1.9 至 44.6, p=0.005)。与之相对的是, 抗 Annexin A5 的抗体水平与更高的死亡率无关 (95%CI: 0.5 至 15.2, p=0.22)。

结论 作者的研究发现, 住院的 COVID-19 患者体内抗-Annexin A2 的抗体水平会升高, 并且可以通过抗-Annexin A2 的抗体水平预测死亡率。众所周知, 抑制膜联蛋白 A2 可诱发全身血栓形成, 细胞死亡和非心源性肺水肿。对 Annexin A2 的自身免疫, 是一种可能的机理, 用于解释重症 COVID-19 患者关键的临床发现。

Abstract:

Background Annexin A2 is a phospholipid-binding protein involved in fibrinolysis, cell membrane stabilization and repair, and ensuring the integrity of the pulmonary microvasculature. Given the autoantibodies observed in COVID-19 and that Annexin A2 is a known target of antiphospholipid antibodies, we studied autoimmunity directed against Annexin A2 among hospitalized COVID-19 patients.

Methods We used ELISA to identify the levels of IgG autoantibodies recognizing Annexin A2 and A5 among 86 hospitalized cases of COVID-19. Using logistic regression, we analyzed the association between anti-Annexin A2 and A5 antibody levels with mortality after adjusting for age, sex, race and key comorbidities.

Results We found higher average levels of anti-Annexin A2 antibodies among hospitalized COVID-19 patients that died when compared with non-critical hospitalized COVID-19 patients (p-value = 0.006) and critically ill COVID-19 patients (p-value = 0.04). No significant differences in anti-Annexin A5 antibody levels were identified. Regression analysis showed that anti-Annexin A2 antibody levels as measured in relative units strongly predicted mortality with an odds ratio of 9.3 (95% CI: 1.9 to 44.6, p=0.005). In contrast, anti-Annexin A5 antibody

levels were not associated with higher mortality (95% CI: 0.5 to 15.2, $p=0.22$).

Conclusions We determined that anti-Annexin A2 antibodies were elevated among hospitalized COVID-19 patients and these levels predicted mortality. It is known that inhibition of Annexin A2 induces systemic thrombosis, cell death, and non-cardiogenic pulmonary edema. Autoimmunity to Annexin A2 is a potential mechanism that may explain the key clinical findings of severe COVID-19.

12. 各国如何才能扩大 COVID 疫苗供应？科学家在剂量策略上存在分歧

How can countries stretch COVID vaccine supplies? Scientists are divided over dosing strategies

来源: Nature

发布时间: 2021-1-11

链接: <https://www.nature.com/articles/d41586-021-00001-6>

作者: Heidi Ledford

编译者: 雷颖

中文摘要:

在新冠病毒感染激增的背景下,一些国家正试图通过减少剂量或更改已从临床试验中证明有效的疫苗接种时间表来扩大有限数量的 COVID-19 疫苗供应。但是,有关此类措施的影响的数据很少,科学家们对于这些措施是否值得承担风险也存在分歧。我们知道,许多疫苗由多次注射组成,第一次注射会触发对病毒或细菌产生的某些蛋白质的初始免疫反应,然后再进行加强注射,使免疫系统的记忆细胞起作用。这些记忆单元的生成通常需要几周的时间。随着时间的流逝,免疫系统也会扩大其反应范围,从而开发出不仅能够对特定蛋白质也能够对某些蛋白质变异起反应的记忆细胞。康涅狄格州纽黑文市耶鲁大学的免疫学家 Akaki Iwasaki 表示,这意味着稍后进行增强注射有时会更有效。一些研究人员还担心较长的给药间隔对冠状病毒本身的影响。纽约市西奈山伊坎医学院的免疫学家弗洛里安·克拉默说,接受单剂量 RNA 疫苗的人们产生的抗体水平相对较低,他担心这会鼓励出现耐药性病毒变体的出现。并非所有人都同意。在伊利诺伊州芝加哥大学研究病毒和免疫进化的萨拉·科比指出,自然感染也可以产生相当低的抗体水平。她说,如果单剂疫苗可以减少自然感染的数量,那么它们可能会降低耐药性发展的风险。科比指出,尽管某些变体可能对疫苗具有部分抗性,但它们不太可能使疫苗完全无效。居住在墨西哥的 Cravioto 说,每个国家最终都必须根据自己的需求做出决定。

Abstract

Researchers worry that efforts to free up limited vaccine doses are driven by desperation rather than data. Amid skyrocketing coronavirus infections, some countries are attempting to stretch limited supplies of COVID-19 vaccines by reducing doses or changing vaccination schedules from those shown to be effective in clinical trials. But data are scarce on the impact of such measures, and scientists are split over whether they are worth the risks.

13. 【张爸有话说】关于疫苗二三事

来源: 华山感染

发布时间: 2021-1-12

链接: https://mp.weixin.qq.com/s/-gGTWi_Fo5W6wY0a0E-ajA

第一作者: 张文宏

通讯作者：张文宏

通讯作者单位：复旦大学附属华山医院感染科主任

DOI 或 PUBMED ID:

编译者：张鹏伟

中文摘要：

今天接种疫苗第二针。宣传疫苗接种是个人的选择，也是全球的需求。随着国际和国内的疫苗逐渐上市，全球协同抗疫逐渐拉开了帷幕。疫苗推进速度决定人类与新冠疫情对决的未来。疫苗接种速度越快，就能有效控制疫情，病毒变异的速度就难以跟上疾病防控的速度。若是疫情蔓延不能控制，病毒变异逃避疫苗作用的风险就会增加。接种疫苗也是与病毒变异在做赛跑。

我们团队和信风科技陈剑团队就世界面临的实际情况，采用基于网络关系的仿真模型对英美目前的疫苗接种情况进行了模拟。每个仿真节点考虑了疫苗产能，疫苗分配政策，供应链限制，接种意愿，疫苗有效性，基本再生数等因素，试图模拟出疫情传播的关键指数 R_t ，降至 1 以下（即每个新冠感染者理论传播人数 <1 ）的预计时间。

但是目前的接种情况似乎令人遗憾，据《纽约时报》报道，截止 2020 年的最后一天，美国在发放的 2000 万支疫苗中，仅注射了 280 万支。实际接种人数只达到了全员接种的 13% 左右（当然这可能包括了很多原因：天气寒冷，接种初期的犹豫等）。如果按照这个速度预估，那么一年内的接种及获得自然免疫的人群比例在年底也只能达到 30% 左右，这样势必无法有效控制疫情。如果接种效率能够从 13% 提高到 25%，那么在同时实施有效非医疗干预措施（口罩、社交距离、洗手等措施）的情况下， R_t 在今年 9 月底大约能够降低到 1 以下。所以，从短期来看，应该迅速提升疫苗的接种效率，这样才能在短期内有效控制疫情的爆发式增长，否则今年全年将面临医疗挤兑的压力和新冠相关死亡人数的继续攀升。

帝国理工大学曾在 9 月份公布过当时预估的英国的 R_t 范围，新型突变株将让 R_t 增长到 2.3 的水平，即使目前英国人民的接种意愿在 80% 的情况下，大约要到今年 9 至 11 月份才能得到有效控制。出现这种场景的代价将是惨重的，在年底前约有 26.9% 的民众被感染。令人欣慰的是，英国从 12 月 19 日起对英国首都伦敦和英格兰东南部实行了新的第四级严控防疫措施，12 月 28 日，帝国理工大学发布疫情周报的《Short-term forecasts of COVID-19 deaths in multiple countries》报告中评估目前英国的 R_t 已经控制在 1.3 左右，说明英国在接种疫苗的同时采取有效的非医学干预政策将是控制疫情的关键。

在中国，我们具有最为强大的非医学干预策略（比如河北疫情的控制将是毫无疑问地在 1 个月左右获得胜利），面对全球在今年年底大概率还不能有效控制的疫情压力下，如果我们能够最大程度地推广安全且有效的疫苗接种，我们就能逐渐建立对新冠病毒的免疫屏障，这是我们未来的必然选择。

今天不接种疫苗，明天排长队打疫苗。疫苗接种将是全球性的共同理性选择。

14. 巴西公布科兴三期数据：对重症保护效力达 100% 可减少近 80% 感染就医

来源：环球时报

发布时间：2021-01-13

链接：<https://mp.weixin.qq.com/s/CVqHY8JvPvxaxbKgbzzibg>

编译者：孔娟

中文摘要：

巴西政府 12 日公布了中国科兴新冠病毒灭活疫苗的三期临床结果。临床结果显示，其对新冠重症和住院的保护效力为 100%，对需要医疗救治的轻症保护效力为 77.96%，总体保护效力 50.4%，“总体保护效力 50.4%”，意思是算上无需任何治疗的轻症病例，该疫苗可使感染

新冠肺炎的风险下降超过 50%。专家指出巴西三期临床试验所有入组人员都是高风险的医务人员，预计疫苗将能为普通人群带来更好保护。科兴疫苗还保持了良好的安全性，没有报告过与疫苗相关的严重不良反应。科兴疫苗在物流运输上具有优势，仅需在 2 至 8 摄氏度的疫苗常规储存温度下保存。专家指出综合考虑在土耳其、印尼三期试验数据，科兴疫苗的保护率数据处在正常范围内。虽然巴西三期临床试验中的总体有效率数据较辉瑞和莫德纳两家公司疫苗更低，但需考虑到巴西的试验对象。辉瑞与莫德纳疫苗的试验对象则是普通人群，科兴疫苗试验环境的感染风险比辉瑞高 3 倍，比莫德纳高 6 倍。目前，全球已有多个国家同科兴达成新冠疫苗采购协议，相关专家推测科兴疫苗在社区中接种后，有望显示出更好的效果。

文章分类：临床试验

15. COVID 如何开启 RNA 疫苗的威力

How COVID unlocked the power of RNA vaccines

来源：nature

发布时间：2021-01-12

链接：<https://www.nature.com/articles/d41586-021-00019-w>

第一作者：Elie Dolgin

通讯作者：Elie Dolgin

通讯作者单位：University of Edinburgh

DOI 或 PUBMED ID：<https://doi.org/10.1038/d41586-021-00019-w>

编译者：孔娟

中文摘要：

在疫苗中使用 RNA 的想法已经有近 30 年的历史了。与传统方法相比，基因技术使研究人员能够快速跟踪疫苗研发的许多阶段。人们现在的强烈兴趣可能便于解决特别顽固的疾病，如肺结核、艾滋病毒和疟疾。它们的制造速度可以提高季节性流感疫苗的接种率。2020 年初 RNA 疫苗临床研发的全部内容：只有 12 个候选疫苗进入人体；4 个在初步测试后被迅速放弃；只有一个巨细胞病毒疫苗进入更大规模的后续研究，随之而来的是冠状病毒。仅在过去十个月，就有至少六种基于 RNA 的 COVID-19 疫苗进入人体试验。这项技术的未来应用将面临一些挑战。原材料贵，副作用可能令人不安。而运输需要高昂的冷链——例如，辉瑞公司（Pfizer）的 BioNTech COVID-19 疫苗必须储存在 -70° C。COVID-19 的紧迫性可能会加快其中一些问题的进展。

Abstract:

The idea of using RNA in vaccines has been around for nearly three decades. More streamlined than conventional approaches, the genetic technology allows researchers to fast-track many stages of vaccine research and development. The intense interest now could lead to solutions for particularly recalcitrant diseases, such as tuberculosis, HIV and malaria. And the speed at which they can be made could improve seasonal-flu vaccines. That was the full extent of clinical development for RNA vaccines at the beginning of 2020: only a dozen candidates had gone into people; four were swiftly abandoned after initial testing; and only one, for cytomegalovirus. In the past ten months alone, at least six RNA-based COVID-19 vaccine-consuming steps for every candidate. But future applications of the technology will run up against some challenges. The raw materials are expensive. Side effects can be troubling. And distribution currently requires a costly cold chain — the Pfizer - BioNTech COVID-19 vaccine,

for example, must be stored at -70°C . The urgency of COVID-19 may accelerate the progress of these problems.

16. 再次明确！新冠疫苗全民免费接种，病毒变异不影响

来源：科技日报

发布时间：2020-01-09

链接：https://www.thepaper.cn/newsDetail_forward_10722729

第一作者：科技日报记者 张佳星

编译者：刘焕珍

中文摘要：

疫苗接种是控制传染病大流行的最有力武器，我国已累计开展新冠病毒疫苗接种 900 多万剂次。推进接种：**全民免费接种，快速建立免疫屏障**。由各级政府组织和安排费用保障，推进新冠疫苗的接种，个人不承担疫苗的成本和接种费用，免费所免掉的费用包括疫苗费用和接种费用。研究证明现有疫苗对突变毒株有效：在英国病毒出现了新的变异，是 S 蛋白第 501 号氨基酸发生的变异，这个变异刚好处于关键位置，就是 S 蛋白的 RBD 区域，这个区域是病毒跟人体细胞受体结合的关键部位，所以这个突变受到高度关注。我国两个研究团队（中国医学科学院医学实验动物研究所、中山大学病毒研究所）对我国 1 月份、2 月份、3 月份、4 月份、5 月份、6 月份国内出现的病毒，与这次英国的突变株进行对比，发现新冠疫苗免疫猴子和免疫人体产生的抗体，**对境内早期的病毒毒株和英国的突变病毒毒株，能够同样进行中和**。这个病毒的突变不会影响疫苗的保护力。

文章分类：新闻

17. Peter Doshi:辉瑞和 Moderna 新冠 mRNA 疫苗的 95%有效性-需要提供更多细节和原始数据以及相关评论

Peter Doshi: Pfizer and Moderna's "95% effective" vaccines—we need more details and the raw data

来源：the bmj opinion

发布时间：2021-01-04

链接：<https://blogs.bmj.com/bmj/2021/01/04/peter-doshi-pfizer-and-modernas-95-effective-vaccines-we-need-more-details-and-the-raw-data/>

第一作者：Peter Doshi

相关争议评论：

佰傲谷公众号评论谁在唱衰谁在唱衰辉瑞新冠疫苗
<https://mp.weixin.qq.com/s/ONY01jwcfb-HRz9dFB70kA>。

知识分子公众号评论：专家释疑：29%？95%？辉瑞新冠疫苗有效性到底多少？

<https://mp.weixin.qq.com/s/J3RU4SHnpH94efVTuKumAQ>。

马里兰州大学药学院药学健康服务方向研究助理，隶属于 BMJ 新闻&观点小组。他的研究重点主要集中在与药品安全及有效性评估相关的监管，循证医学以及数据透明政策方面。不是严格意义上的专业科学家，而更偏人文社会学。曾被塑造为反疫苗的“权威”专家，有人认为多西为了坚持立场多写一篇反疫苗文章不足为奇。知识分子公众号的文章详细描述了按照不同方式计算如何会导致疫苗有效性出现不同结果。

编译者：姜连连

中文摘要：

五周前，BMJ 副主编彼得·多西（Peter Doshi）对辉瑞和 Moderna 的新冠 mRNA 疫苗有效性

产生质疑，提出所公布数据均为研究方法和少量发表数据。目前，两大杂志和近 400 页 FDA 紧急新冠疫苗授权相关文件数据让多西在 BMJ 杂志的博客网站上公开质疑辉瑞-BioNTech 和 Moderna 的新冠 mRNA 疫苗 95% 的有效性。质疑主要有以下几点：

1. 疑似新冠病例：多西的质疑辉瑞疫苗有效性 95% 来自最终确诊新冠的 170 名志愿者，其中 8 人来自疫苗组，162 人来自安慰剂组而计算得出疫苗保护率。而除确诊者外，辉瑞疫苗 III 期试验中还有 3410 名“疑似新冠患者”。其中疫苗组 1594 人，安慰剂组 1816 人。疑似病例是确诊病例的 20 倍以上，不能因核酸检测阴性而被忽略。因为这 3410 名“疑似新冠病例”可能存在大量假阴性，如全部忽略会存在高风险。若这些新冠疑似病例全部为实际感染者，则疫苗保护率为 19% ($1 - (8+1594 / (162+1816))$)，疫苗有效性未达到世界卫生组织建议的最低标准 50%。若考虑疫苗接种后 7 日内免疫原性造成的不适的疑似病例，那么保护率约为 29% ($1 - (8+1594 - 409) / (162+1816 - 287)$)。

评论：受试者出现发热等症状均会被纳入疑似患者并立即接受采样进行核酸检测，且疑似患者还需在几周后进行抗体检测，基本可排除疑似病例中存在确诊病例的可能性。辉瑞疫苗实际有效性为 19%~29% 的结论是基于 PCR 灵敏度为 4.7%~5.9%，不符合科学事实。多西对辉瑞疫苗有效性的推算不成立。也有专家认为辉瑞和 Moderna 公司的核酸检测确诊标准不是非常合理。因为核酸检测标准在之前的传染病疫苗研究过程没有采用过。但认为多西质疑 29% 有效性是一种非常粗糙的估计。

2. 371 名受试者未纳入辉瑞新冠疫苗有效性分析：辉瑞在分析疫苗有效性时以存在“二免 7 天或之前的有重要方案偏差”为由排除了 371 人，其中疫苗组 311 人，对照组 60 人。这排除法造成疫苗组比对照组高 5 倍，存在随机分组间的不平衡。辉瑞应该说明何为重要方案偏差？为啥疫苗组要排除比对照组多近 5 倍的受试者？FDA 的报告中没做出解释，辉瑞的报告和杂志发表文章中也很难寻找到排除原因。

评论：受试者不完全符合入组标准，或符合一项及以上的排除标准，即被即刻排除。因此，重要方案偏差和疫苗之间可能并不存在相关性，排除人数在疫苗组和安慰剂组之间的分布不均也有可能属于随机事件。

3. 止痛药和退烧药的使用，非盲试验和主要事件裁决委员会：止痛药和退烧药的使用可能会掩盖新冠感染症状而造成新冠感染漏诊。且疫苗组的用药频率比安慰剂组高 3-4 倍，主要集中在接种疫苗后一周以缓解疫苗接种带来的不良反应。另外，受试者和实验人员可以通过疫苗接种后的出现的不良反应和用药情况来判断接种的是疫苗还是安慰剂，从而破坏试验的双盲性。另外，多西质疑裁决委员会是否对免疫后早期数据完全知情及委员会部分成员来自 Moderna 或辉瑞公司。

评论：疫苗组对止痛药和退烧药的使用之所以更频繁，一个主要原因在于疫苗免疫原性，也就是疫苗接种本身带来的不良反应，而对疫苗有效性分析的影响有限。为了维护双盲性，辉瑞可以用一条非编码抗原的 mRNA 序列制备安慰剂组疫苗。但现实中执行较为困难。

4. 新冠疫苗能有效预防再次感染吗？：Moderna 和辉瑞疫苗临床试验会排除已感染过新冠病毒的受试者。但试验受试者中仍有 1125 例（3%，辉瑞）和 675 例（2.2%，Moderna）被当作阳性而成为新冠感染基线。目前感染者再接种疫苗的安全性和有效性没有引起足够的重视但这些数据在当前流行条件下显得尤为重要。考虑到辉瑞在基线报告的 1125 例既往感染者，如果有 8 例在试验结束后再次被确诊，相对全球范仅报告的 4~31 例二次感染而言，显然比例偏高。

评论：4~31 例报道的二次感染病例能否能真实反映全球实际情况，暂无定论，因此质疑合理性有待商榷。

5. 疫苗试验，原始数据应该被公开：只有疫苗研发公司公开原始试验数据，才能够解决上述这些问题和质疑。但目前没有公司愿意与第三方分享所有试验数据。

评论: 临床试验的原始数据本身属于商业公司机密, 同时包含了大量无法公开的受试者隐私。目前辉瑞公开并经过 FDA 审核的结果, 显然更遵循科学, 更具有说服力。为了能让专业人士更好地分析疫苗效果, 商业公司也应该尝试让数据更加透明。

Abstract:

Five weeks ago, The author raised questions about the results of Pfizer' s and Moderna' s covid-19 vaccine trials, all that was in the public domain were the study protocols and a few press releases. Today, two journal publications and around 400 pages of summary data are available in the form of multiple reports presented by and to the FDA prior to the agency' s emergency authorization of each company' s mRNA vaccine. While some of the additional details are reassuring, some are not. Here outline new concerns about the trustworthiness and meaningfulness of the reported efficacy results.

18. BNT162b2 疫苗诱导血清中和 N501Y 突变体 SARS-CoV-2 的研究

Neutralization of N501Y mutant SARS-CoV-2 by BNT162b2 vaccine-elicited sera

来源: bioRxiv

发布时间: 2021-1-7

链接: <https://www.biorxiv.org/content/10.1101/2021.01.07.425740v1.full.pdf>

第一作者: Xuping Xie

通讯作者: PeiYong Shi

通讯作者单位: Department of Biochemistry and Molecular Biology, University of Texas Medical Branch, Galveston TX, U.S.A.

DOI 或 PUBMED ID:

编译者: 张鹏伟

中文摘要:

在英国和南非出现的 SARS-CoV-2 的快速传播变体共享 spike N501Y 替代, 这是特别令人关注的, 因为它位于细胞进入的病毒受体结合位点并增加与受体 (血管紧张素转换酶 2) 的结合。我们产生了等基因的 N501 和 Y501 SARS-CoV-2。在先前报道的以 mRNA 为基础的 COVID-19 疫苗 BNT162b2 的试验中, 20 名参与者的血清与 N501 和 Y501 病毒具有同等的中和滴度。

Abstract:

Rapidly spreading variants of SARS-CoV-2 that have arisen in the United Kingdom and South Africa share the spike N501Y substitution, which is of particular concern because it is located in the viral receptor binding site for cell entry and increases binding to the receptor (angiotensin converting enzyme 2). We generated isogenic N501 and Y501 SARS-CoV-2. Sera of 20 participants in a previously reported trial of the mRNA-based COVID-19 vaccine BNT162b2 had equivalent neutralizing titers to the N501 and Y501 viruses.

19. 嵌合纳米粒子引发了小鼠对动物源性冠状病毒的交叉免疫反应

Mosaic nanoparticles elicit cross-reactive immune responses to zoonotic coronaviruses in mice

来源: science

发布时间: 2021-01-12

链接: <https://science.sciencemag.org/content/early/2021/01/11/science.abf6840>

第一作者：
 通讯作者：
 通讯作者单位：
 编译：蒋立春
 中文摘要：

急需能保护人类免于 SARS-CoV-2 和 SARS 相关的动物源性冠状病毒的措施。作者们设计了同型纳米颗粒展示 SARS-CoV-2 的受体结合域或者将 SARS-CoV-2 的受体结合域和其他动物来源对人类造成威胁的冠状病毒（嵌合的纳米颗粒，4-8 个不同的受体结合域）。被展示受体结合域免疫的小鼠显示出交叉结合以及中和反应。而可溶性的抗原，并没有引发同样的反应。相比只展示同型受体结合区域的纳米颗粒以及 COVID-19 康复病人的血浆，展示嵌合受体结合域的纳米颗粒能对异种的受体结合域引起了更强的交叉反应。从嵌合 RBD 免疫的小鼠中获得的血清中和异型假冠状病毒的能力不亚于甚至优于同型 RBD 纳米颗粒免疫的小鼠血清，表明共同展示特定的 RBD 并没有导致免疫丢失。该研究提示使用嵌合受体结合域纳米颗粒进行单次免疫可能是同时保护免于 SARS-CoV-2 和其他新发动物源冠状病毒的一个可行方案。

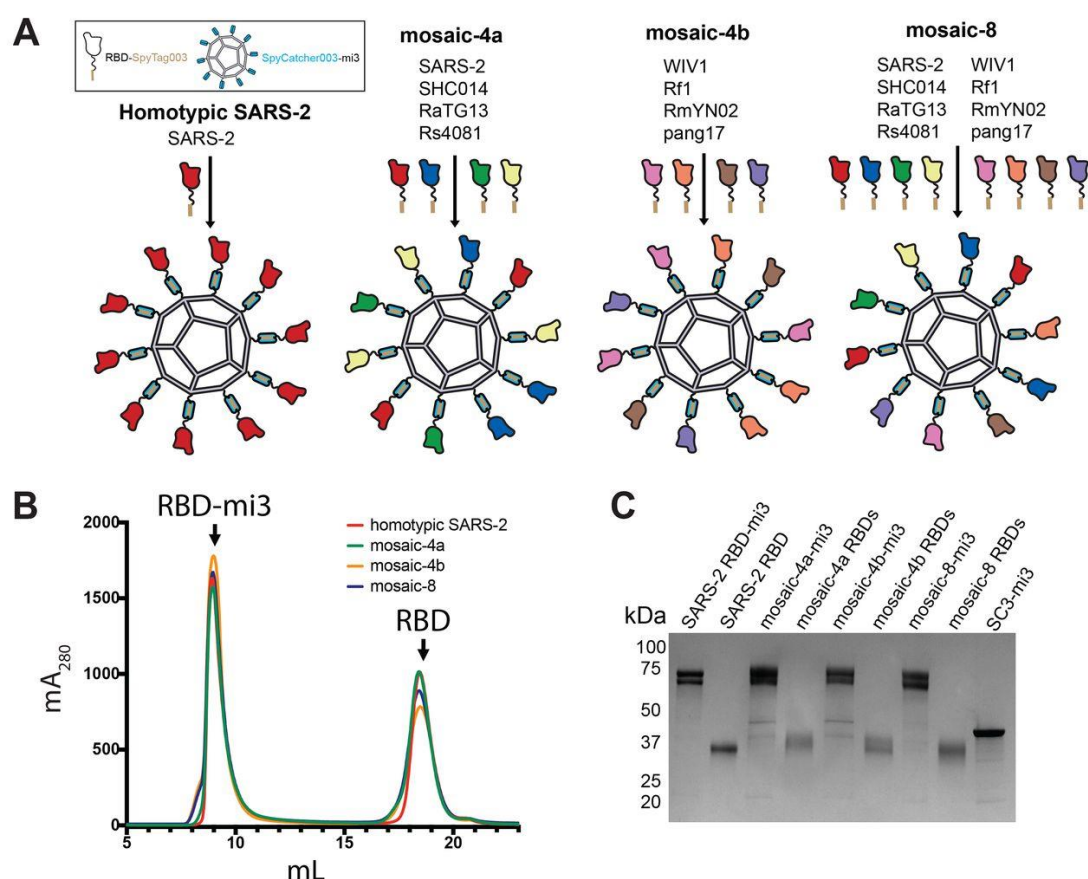


Fig. 2 Construction of RBD nanoparticles.

(A) Left: SpyTagged RBDs were attached to SpyCatcher003-mi3 to make a homotypic particle and three mosaic particles. 10 of 60 potential coupling sites on mi3 are shown for clarity. (B) SEC profile showing separation of RBD nanoparticles and free RBD proteins. (C) Coomassie-stained SDS-PAGE of RBD-coupled nanoparticles, free RBD proteins, and uncoupled SpyCatcher003-mi3 particles (SC3-mi3).

Abstract:

Protection against SARS-CoV-2 and SARS-related emergent zoonotic coronaviruses is urgently needed.

We made homotypic nanoparticles displaying the receptor-binding domain (RBD) of SARS-CoV-2 or co-displaying SARS-CoV-2 RBD along with RBDs from animal betacoronaviruses that represent threats to humans (mosaic nanoparticles; 4-8 distinct RBDs). Mice immunized with RBD-nanoparticles, but not soluble antigen, elicited cross-reactive binding and neutralization responses.

Mosaic-RBD-nanoparticles elicited antibodies with superior cross-reactive recognition of heterologous RBDs compared to sera from immunizations with homotypic SARS-CoV-2 - RBD-nanoparticles or COVID-19 convalescent human plasmas. Moreover, sera from mosaic-RBD - immunized mice neutralized heterologous pseudotyped coronaviruses equivalently or better after priming than sera from homotypic SARS-CoV-2 - RBD-nanoparticle immunizations, demonstrating no immunogenicity loss against particular RBDs resulting from co-display.

A single immunization with mosaic-RBD-nanoparticles provides a potential strategy to simultaneously protect against SARS-CoV-2 and emerging zoonotic coronaviruses.

20. 恢复期血浆抗体水平与 Covid-19 死亡风险

Convalescent Plasma Antibody Levels and the Risk of Death from Covid-19

来源: NEJM

发布时间: 2021-01-13

链接: https://www.nejm.org/doi/full/10.1056/NEJMoa2031893?query=featured_home

第一作者: M. J. Joyner

通讯作者: M. J. Joyner

通讯作者单位: the Departments of Anesthesiology and Perioperative Medicine

DOI 或 PUBMED ID: 10.1056/NEJMoa2031893

编译者: 宋张悦

中文摘要:

背景

恢复期血浆被广泛用于治疗 2019 冠状病毒病 (Covid-19), 其假设是, 恢复期血浆含有潜在的治疗性严重急性呼吸系统综合征冠状病毒 2 (SARS-CoV-2) 抗体, 可被动转移到血浆受体。高抗体水平而非低抗体水平的恢复期血浆是否与较低的死亡风险相关尚不清楚。

方法

在一项基于美国国家登记的回顾性研究中, 我们确定了用于治疗住院的 Covid-19 成年患者的恢复期血浆中抗-SARS-CoV-2 IgG 抗体水平。主要结局为输血后 30 天内死亡。到 2020 年 7 月 4 日为止登记的患者, 以及血浆中抗-SARS-CoV-2 抗体水平和 30 天死亡率数据均包括在分析中。

结果

在纳入分析的 3082 例患者中, 高滴度组 515 例患者中有 115 例 (22.3%) 在输血后 30 天内死亡, 中滴度组 549/2006 例患者 (27.4%), 低滴度组 166/561 例患者 (29.6%)。机械通气状态降低了抗-SARS-CoV-2 抗体水平与 Covid-19 死亡风险的相关性。在输血前未接受机械通气的患者中, 高滴度组 30 天内死亡的风险低于低滴度组 (相对风险, 0.66; 95% 可信区间 [CI], 0.48 - 0.91), 在接受机械通气的患者中未观察到对死亡风险的影响 (相对风险, 1.02; 95%

CI, 0.78 - 1.32)。

结论

在未接受机械通气的 Covid-19 住院患者中，输血抗-SARS-CoV-2 IgG 抗体水平较高的血浆比输血抗体水平较低的血浆死亡风险更低。

Abstract:

BACKGROUND

Convalescent plasma has been widely used to treat coronavirus disease 2019 (Covid-19) under the presumption that such plasma contains potentially therapeutic antibodies to severe acute respiratory syndrome coronavirus 2 (SARS-CoV-2) that can be passively transferred to the plasma recipient. Whether convalescent plasma with high antibody levels rather than low antibody levels is associated with a lower risk of death is unknown.

METHODS

In a retrospective study based on a U.S. national registry, we determined the anti-SARS-CoV-2 IgG antibody levels in convalescent plasma used to treat hospitalized adults with Covid-19. The primary outcome was death within 30 days after plasma transfusion. Patients who were enrolled through July 4, 2020, and for whom data on anti-SARS-CoV-2 antibody levels in plasma transfusions and on 30-day mortality were available were included in the analysis.

RESULTS

Of the 3082 patients included in this analysis, death within 30 days after plasma transfusion occurred in 115 of 515 patients (22.3%) in the high-titer group, 549 of 2006 patients (27.4%) in the medium-titer group, and 166 of 561 patients (29.6%) in the low-titer group. The association of anti-SARS-CoV-2 antibody levels with the risk of death from Covid-19 was moderated by mechanical ventilation status. A lower risk of death within 30 days in the high-titer group than in the low-titer group was observed among patients who had not received mechanical ventilation before transfusion (relative risk, 0.66; 95% confidence interval [CI], 0.48 to 0.91), and no effect on the risk of death was observed among patients who had received mechanical ventilation (relative risk, 1.02; 95% CI, 0.78 to 1.32).

CONCLUSIONS

Among patients hospitalized with Covid-19 who were not receiving mechanical ventilation, transfusion of plasma with higher anti-SARS-CoV-2 IgG antibody levels was associated with a lower risk of death than transfusion of plasma with lower antibody levels. (Funded by the Department of Health and Human Services and others; ClinicalTrials.gov number, NCT04338360. opens in new tab.)

21. 蜂胶辅助治疗 COVID-19 住院患者的疗效一项随机、对照临床试验

Efficacy of propolis as an adjunct treatment for hospitalized COVID-19 patients a randomized, controlled clinical trial

来源: medrxiv

发布时间: 2021.01.09

文章链接: <https://www.medrxiv.org/content/10.1101/2021.01.08.20248932v1>

第一作者: Marcelo Augusto Duarte Silveira

通讯作者: Marcelo Augusto Duarte Silveira

通讯作者单位: D' Or Institute for Research and Education (IDOR), Hospital São Rafael, Salvador, Bahia, Brazil

doi: <https://doi.org/10.1101/2021.01.08.20248932>

编译者: 张怡

中文摘要:

在 COVID-19 的候选治疗方案中, 由蜜蜂从具有生物活性的植物分泌物中生产的蜂胶, 已显示出对抗病毒靶点的潜力, 并显示出免疫调节特性。研究者对住院的成年 COVID-19 患者使用标准化蜂胶产品 (EPP-AF) 进行了一项随机、对照、开放标签的单中心试验。患者接受标准护理加蜂胶, 口服剂量 400mg/天 (n=40) 或 800mg/天 (n=42), 持续 7 天, 或只接受标准护理 (n=42)。标准治疗包括所有必要的干预, 由主治医师决定。主要终点为临床改善时间, 定义为住院时间或氧疗依赖时间。次要结果包括急性肾损伤和需要重症监护或血管活性药物。蜂胶组和对照组干预后住院时间均明显缩短; 中位数为 7 天 400mg/天, 6 天 800mg/天, 对照标准治疗 12 天。蜂胶对补充氧气的需要没有显著影响。在高剂量组中, 发生急性肾损伤的患者明显少于对照组 (42 例患者中有 2 例与 10 例)。蜂胶作为一种辅助治疗是安全的, 并减少住院时间。

Abstract

Among candidate treatment options for COVID-19, propolis, produced by honey bees from bioactive plant exudates, has shown potential against viral targets and has demonstrated immunoregulatory properties. We conducted a randomized, controlled, open-label, single center trial, with a standardized propolis product (EPP-AF) on hospitalized adult COVID-19 patients. Patients received standard care plus propolis at an oral dose of 400mg/day (n=40) or 800mg/day (n=42) for seven days, or standard care alone (n=42). Standard care included all necessary interventions, as determined by the attending physician. The primary end point was the time to clinical improvement defined as the length of hospital stay or oxygen therapy dependency. Secondary outcomes included acute kidney injury and need for intensive care or vasoactive drugs. Time in the hospital after intervention was significantly shortened in both propolis groups compared to the controls; median 7 days with 400mg/day and 6 days with 800mg/day, versus 12 days for standard care alone. Propolis did not significantly affect the need for oxygen supplementation. With the higher dose, significantly fewer patients developed acute kidney injury than in the controls (2 versus 10 of 42 patients). Propolis as an adjunct treatment was safe and reduced hospitalization time.

22. 基于结构设计的多价纳米抗体能够阻断 SARS-CoV-2 感染并抑制突变逃逸

Structure-guided multivalent nanobodies block SARS-CoV-2 infection and suppress mutational escape

来源: Science

发布时间: 2021-01-12

链接: <https://science.sciencemag.org/content/early/2021/01/11/science.abe6230>

第一作者: Paul-Albert Koenig

通讯作者: Paul-Albert Koenig^{1, 2}, B. Martin Hällberg^{3, 14}, Nicholas C. Wu^{15, 16, 17},

Florian I. Schmidt^{1, 2}

通讯作者单位:

1 Core Facility Nanobodies, Medical Faculty, University of Bonn, 53127 Bonn, Germany.

2 Institute of Innate Immunity, Medical Faculty, University of Bonn, 53127 Bonn, Germany.

3 Department of Cell and Molecular Biology, Karolinska Institutet, 17177 Stockholm, Sweden.

14 Centre for Structural Systems Biology (CSSB) and Karolinska Institutet VR-RAC, Notkestrasse 85, 22607 Hamburg, Germany.

15 Department of Biochemistry, University of Illinois at Urbana-Champaign, Urbana, IL 61801, USA.

16 Carl R. Woese Institute for Genomic Biology, University of Illinois at Urbana-Champaign, Urbana, IL 61801, USA.

17 Center for Biophysics and Quantitative Biology, University of Illinois at Urbana-Champaign, Urbana, IL 61801, USA.

DOI 或 PUBMED ID: 10.1126/science.abe6230

编译者: 宋珂

中文摘要:

严重急性呼吸系统综合征冠状病毒 2 (SARS-CoV-2) 造成的疫情持续蔓延, 带来了灾难性的后果。在被动免疫效果方面, 纳米抗体相比于传统抗体, 具有尺寸和成本的优势。本文中, 作者合成了 4 种中和纳米抗体, 均靶向 SARS-CoV-2 Spike 蛋白的受体结合结构域。作者使用 x-ray 晶体衍射和 cryo-em 技术解析出两个不同的结合表位。基于解析出的结构, 作者利用抗体工程技术合成了多价纳米抗体, 其对病毒的中和活性是单价纳米抗体的 100 倍以上。双特异性融合纳米抗体可以抑制逃逸突变体的出现。多个纳米抗体通过与结合受体竞争而起到中和的效果, 而其他单价和双特异性纳米抗体则促使 Spike 蛋白融合结构的畸形活化。Spike 蛋白的这些异常构象变化阻止了病毒的有效融合, 导致病毒颗粒失去感染能力。

结构数据:

X-Ray	PDB	7KN5 (RBD + VHH E + VHH U)
		7KN6 (RBD + VHH V + CC12.3)
		7KN7 (RBD + VHH W + CC12.3)
Cryo-EM	EMDB	EMD-23018 (Spike + VHH E)
		EMD-11978 (RBD + VHH E)
		EMD-11977 (Spike + VHH V)
		EMD-11981 (Spike + VHH VE)
		EMD-11980 (RBD + VHH VE)
	PDB	7KSG (Spike + VHH E)
		7B14 (RBD + VHH E)
		7B11 (Spike + VHH V)
		7B18 (Spike + VHH VE)
		7B17 (RBD + VHH VE)

Abstract:

The severe acute respiratory syndrome coronavirus 2 (SARS-CoV-2) pandemic

continues to spread with devastating consequences. For passive immunization efforts, nanobodies have size and cost advantages over conventional antibodies. Here, we generated four neutralizing nanobodies that target the receptor-binding domain of the SARS-CoV-2 spike protein. We defined two distinct binding epitopes using x-ray crystallography and cryo-electron microscopy. Based on the structures, we engineered multivalent nanobodies with more than 100-fold improved neutralizing activity than monovalent nanobodies. Biparatopic nanobody fusions suppressed the emergence of escape mutants. Several nanobody constructs neutralized through receptor-binding competition, while other monovalent and biparatopic nanobodies triggered aberrant activation of the spike fusion machinery. These premature conformational changes in the spike protein forestalled productive fusion, and rendered the virions non-infectious.