

## CRMed:薛婧团队揭示猴痘治疗新靶点 | Cell Press 对话科学家

2025 年 X 月 X 日，中国医学科学院医学实验动物研究所薛婧研究员团队在 Cell Press 细胞出版社期刊 *Cell Reports Medicine* 发表了一篇论文，题为“MPXV infection activates cGAS-STING signaling and IFN-I treatment reduces pathogenicity of mpox in CAST/EiJ mice and rhesus macaques”。该研究建立了猴痘感染 CAST/EiJ 小鼠和恒河猴模型，基于两种动物模型系统揭示了猴痘病毒分支 IIb 通过激活 cGAS-STING 信号通路促进 IFN- $\beta$  的产生，证实了 IFN- $\beta$  与 IFN- $\alpha$ -2b 有效抑制猴痘病毒感染与致病，表明 IFN-I 可作为猴痘疫情防控的潜在候选药物。

猴痘 (mpox)，是由猴痘病毒 (MPXV) 引起并最初被认为是一种主要在中非和西非流行的地方性人畜共患病。自 2020 年 5 月以来在全球 131 个国家/地区报告了超过 1.3 万以上的病例，成为令人担忧的全球性问题。考虑到全球威胁，世界卫生组织 (WHO) 分别于 2022 年 7 月 23 日和 2024 年 8 月 14 日宣布猴痘为国际关注的突发公共卫生事件 (PHEIC)。国外科学家做了大量研究，并将减毒活疫苗、非复制型疫苗、mRNA 疫苗、重组蛋白亚单位疫苗推进到临床或临床前阶段。我国科学家也开展了各种技术路线疫苗的研发工作，但急需动物模型评价疫苗的有效性，从而快速推进至临床阶段。同时，猴痘病毒感染与宿主免疫反应等免疫和病理分子特征的揭示，也依赖于动物模型开展研究，从而为潜在的免疫调节或靶点治疗药物研制提供基础。

近日，中国医学科学院医学实验动物研究所薛婧研究员团队联合中国疾病预防控制中心病毒病预防控制所谭文杰研究员在猴痘动物模型构建及药物评价方面展开合作，构建了猴痘病毒感染 CAST/EiJ 小鼠和恒河猴模型，发现 MPXV 通过激活 cGAS-STING 信号通路促进 IFN- $\beta$  及其下游基因的产生，同时揭示 IFN-I 显著抑制 MPXV 在 CAST/EiJ 小鼠和恒河猴中的病毒增殖及致病性。研究结果全文在 *Cell Reports Medicine* 发表。

薛婧团队多年来长期聚焦艾滋病、新冠、猴痘等感染性动物模型构建及药物有效性评价，其负责的感染性疾病研究中心还建立了流感、结核、呼吸道合胞病毒、手足口病、登革、人乳头瘤病毒、单纯疱疹病毒等系列感染性疾病动物模型及药效学评价平台。在这项研究中，团队利用 CAST/EiJ 小鼠系统比较了两种不

同的感染途径（腹腔途径和滴鼻途径）。发现 MPXV 腹腔感染途径在 CAST/EiJ 小鼠血液和组织中表现出更有效的病毒复制，并引起脾肿大（其大体病理特征表现在脾大小和脾体比增加）。病理和免疫组化结果显示脾脏红髓中存在 MPXV，且红髓中巨噬细胞比例增加并出现炎性浸润。同时利用恒河猴通过静脉途径接种了猴痘病毒，发现恒河猴感染后引发病毒血症和多组织感染，其中典型症状为皮肤出现大面积的痘斑及病理损伤，与临床症状相似。随后，体内外研究显示，MPXV 通过激活 cGAS-STING 信号通路促进 IFN- $\beta$  及其下游基因的表达，进一步的研究发现 STING 激动剂与 IFN- $\beta$  显著抑制 MPXV 在体外和小鼠体内的增殖，尤其是证实了临床使用的长效干扰素 pegylated IFN  $\alpha$ -2b 显著降低了 MPXV 在恒河猴体内的复制以及致病力，提示了 IFN-I 作为猴痘疫情防控候选药物的潜在价值。

## 作者采访

Cell press: 近年来猴痘疫情与以往有何不同？

薛婧研究员: 1958 年，丹麦科学家首次在猕猴中被发现猴痘病毒，1970 年非洲刚果地区出现第一例猴痘病毒感染人类致病的病例。猴痘最初被认为是一种地方性有限传播的人畜共患疾病，自 2022 年 5 月以来已成为令人担忧的全球问题，目前 131 个国家/地区报告了超过 134,000 例病例。2023 年 6 月我国出现输入性猴痘疫情。考虑到全球威胁，世界卫生组织（WHO）分别于 2022 年 7 月 23 日和 2024 年 8 月 14 日宣布猴痘为国际关注的突发公共卫生事件（PHEIC）。2022 年全球流行的分支 IIb 病毒致死率低于 1%，但其表现出广泛的人际传播，主要影响男男性行为者，临床表现较轻。2023 年 9 月，非洲刚果民主共和国首次检测到猴痘病毒新变种“分支 Ib”。与 IIb 通过接触或性传播不同，分支 Ib 可以通过人际接触、呼吸道飞沫传播甚至出现母婴垂直传播，其传播性更强，致死率显著升高（约 3.6%-10%），这对全球监测、疫苗研发和公共卫生响应提出了更高要求，未来需重点关注病毒变异对传播力和致病力的影响，并加速特效药物与广谱疫苗的开发。

Cell press: 本项研究对猴痘疫情防控有哪些具体意义？

薛婧研究员：近年来，全球猴痘疫苗和药物研究在多领域取得显著进展。在疫苗研发方面，**减毒活疫苗仍是主流方向**，美国、日本和丹麦等国家均有减毒疫苗获批，此类疫苗最初是根据天花设计的，但对同属正痘病毒科的猴痘具有交叉保护作用。除减毒疫苗之外，国外猴痘病毒的多款 **mRNA 疫苗已完成临床前研究**，目前多处于临床实验阶段。国内许多机构启动并加速了猴痘疫苗研发，其技术路线包括天花病毒减毒疫苗、重组蛋白疫苗和 mRNA 疫苗等。本研究建立的猴痘病毒感染 CAST/EiJ 小鼠和恒河猴模型可以满足这些候选疫苗的临床前有效性评价需求，推动其进入临床试验，以期尽快获得储备疫苗。在药物研究方面，备受期待的特考韦瑞(tecovirimat)临床试验结果证实无效，因此开发具有潜在临床价值的抗猴痘药物迫在眉睫。本研究团队发现 **IFN-β 显著抑制猴痘病毒在 CAST/EiJ 小鼠体内的复制**，更重要的是发现临床上使用的长效干扰素 **pegylated IFN-α-2b 显著抑制猴痘病毒在恒河猴体内的病毒血症**，并显著降低皮肤痘斑数量，为猴痘疫情防控提供了候选药物。

Cell press：本项研究还有哪些亮点？

薛婧研究员：猴痘感染患者的典型症状包括发热、头痛、肌肉疼痛、淋巴结肿大和特征性皮疹。尽管 CAST/EiJ 小鼠模型未发现特征性皮肤病变，但均可以检测到淋巴结肿大。尤其值得注意的是，CAST/EiJ 小鼠感染 MPXV 可引起显著的脾肿大（包括脾大小和脾体比）。同时，恒河猴感染 MPXV 可起典型的皮疹症状。CAST/EiJ 小鼠和恒河猴模型两种模型的组合系统再现了猴痘感染患者的多种典型症状，有效提高了疫苗和药物临床前研究的准确性，从而为临床试验提供了精准、可靠的参考信息。此外，cGAS-STING 信号通路是先天免疫系统的关键组成部分，在识别胞内 DNA 和触发免疫应答中发挥核心作用。以前的研究表明痘苗病毒 VACV、鼠痘病毒 ECTV 可以激活 cGAS-STING 信号通路，但 MPXV IIb 分支能否激活 cGAS-STING 信号通路尚未见报道。本研究发现 **MPXV 可以激活骨髓来源巨噬细胞 BMDMs 中 STING、TBK1 和 IRF3 的磷酸化**，促进 IFN-β 及其下游基因的表达；**STING 敲除及抑制剂实验进一步证实了 MPXV IIb 分支以 STING 依赖的方式促进 IFN-β 的产生**。此研究填补了痘苗病毒感染与 cGAS-STING 信号途径研究领域的重要病原体空白。

**Cell press:** 目前的猴痘病毒研究还有哪些值得探讨的方向？

**薛婧研究员:** 尽管猴痘病毒研究在疫苗、药物和感染模型等领域已取得显著进展，但仍存在多个亟待深入探讨的方向。(1) **病毒变异与免疫逃逸机制:** 2023 年出现的 MPXV Ib 分支病毒致死率比 2022 年出现的 IIb 分支的传播力和致死率显著升高，但其免疫逃逸的机制尚不清晰，因此不同病毒变异株的关键突变位点与宿主免疫应答之间的关联性及其机制有待解决。(2) **新型疫苗研发与优化:** 现有疫苗对变异株的保护效力仍需验证，探索多价疫苗设计提升对变异株的覆盖能力是重要任务。此外，由于 MPXV IIb 分支感染者超 40%以上为 HIV 患者，因此对免疫缺陷人群中的保护效果及安全性也急需进一步评估。(3) **特效药物与治疗策略:** 基于感染机制、宿主免疫应答和病理等的系统研究，发现潜在药物靶点，针对性研发新型纳米抗体、AI 驱动广谱药物、老药新用与联合疗法、长效预防策略等。

## 作者介绍



通讯作者：薛婧

中国医学科学院医学实验动物研究所病研究员、博士生导师，获国家自然科学基金委优秀青年基金资助，从事艾滋病及突发传染病动物模型、以及艾滋病功能性治愈新型策略挖掘等研究，主持国家重点研发计划青年科学家项目 1 项，国家自然科学基金项目 4 项，承担传染病重大专项子课题/子任务 4 项，近五年发表科技论文 25 篇，其中以第一或通讯作者（含共同）发表 SCI 论文 20 篇，包括 *Cell*, *Cell Report Med*, *Sci Transl Med*、*Nat Common* 等。主编《比较传染病学-病毒性疾病》专著（科学出版社），获国际实验动物科学理事会 ICLAS-CALAS 国

际青年科技奖、教育部科技进步二等奖、中华医学科技奖二等奖。

其他作者：

本文的共同通讯作者为中国疾病预防控制中心病毒病预防控制所谭文杰研究员。

本文的第一作者是中国医学科学院医学实验动物研究所助理研究员朱林、硕士研究生刘琪、侯勇志，以及中国疾病预防控制中心病毒病预防控制所黄保英研究员。