

病毒性肺炎精准诊治:从基础研究到临床应用的进化之路

张飞龙¹, 鲁炳怀^{1,2,3}, 曹彬^{1,2,3}

1. 中日友好医院, 北京协和医学院, 中国医学科学院, 北京 100029; 2. 中日友好医院呼吸与危重症医学科, 中国医学科学院呼吸病学研究所, 国家呼吸医学中心, 北京 100029; 3. 新发传染病监测预警与病原学研究北京市重点实验室, 北京 100029

【摘要】 病毒性肺炎在我国成人社区获得性肺炎中占比超 1/3, 其重症病死率较高。受新型冠状病毒感染的影响, 近年来病毒性肺炎受到越来越多的关注, 与之相关的基础与临床研究不断涌现。然而病毒性肺炎的精准诊治仍存在困难。本综述将系统阐述病毒性肺炎基础与临床的最新进展, 涵盖病原诊断、抗病毒药物和策略、宿主免疫解析、重症预警以及后疫情时代的全新挑战与机遇, 为病毒性肺炎精准诊治的研究提供方向。

【关键词】 病毒性肺炎; 精准诊治; 病原检测; 抗病毒策略; 宿主免疫; 肺炎重症预警

【中图分类号】 R563.1 **【文献标志码】** A **【文章编号】** 1672-6170(2025)06-0007-06

Precise diagnosis and treatment of viral pneumonia: evolutionary path from basic research to clinical application ZHANG Fei-long¹, LU Bing-huai^{1,2,3}, CAO Bin^{1,2,3} 1. *China-Japan Friendship Hospital, Peking Union Medical College, Chinese Academy of Medical Sciences, Beijing 100029, China*; 2. *Department of Pulmonary and Critical Care Medicine, China-Japan Friendship Hospital, Institute of Respiratory Medicine of Chinese Academy of Medical Sciences, National Center for Respiratory Medicine, Beijing 100029, China*; 3. *Beijing Key Laboratory of Surveillance, Early Warning and Pathogen Research on Emerging Infectious Diseases, Beijing 100029, China*

【Corresponding author】 LU Bing-huai, CAO Bin

【Abstract】 Viral pneumonia accounts for over one-third of adult community-acquired pneumonia (CAP) in China. It has a notably high mortality rate in patients with severe pneumonia. Influenced by the novel coronavirus infection, viral pneumonia has received increasing attention in recent years, with a surge in related basic and clinical research. However, precise diagnosis and treatment of viral pneumonia remain difficult. This review will systematically explain the latest advances in the basic and clinical aspects of viral pneumonia. It covers pathogen diagnosis, antiviral drugs and strategies, host immune analysis, severe disease warning, and new challenges and opportunities in the post-epidemic era. It aims to provide the direction for research on the precise diagnosis and treatment of viral pneumonia.

【Key words】 Viral pneumonia; Precise diagnosis and treatment; Pathogen detection; Antiviral strategies; Host immunity; Early warning of severe pneumonia

2019 年全国多中心前瞻性研究发现我国成人肺炎中病毒感染占 39.2%, 包括流感病毒(最常见, 28.4%)、呼吸道合胞病毒、腺病毒、人冠状病毒、副流感病毒等, 呼吸道病毒在肺炎中的地位日益突

出。近年来人类先后经历了严重急性呼吸窘迫综合征(SARS)、甲型 H1N1 流感、中东呼吸综合征(MERS)和新型冠状病毒感染(COVID-19)等急性病毒性呼吸道传染病, 病毒性肺炎的精准诊治被提到了前所未有的高度。传统的诊治模式在面对复杂多变的病毒性肺炎时束手无策, 精准诊治的理念应运而生。通过整合快速高敏检测技术、多组学信息、抗病毒策略的优化和个体化干预策略, 为病毒性肺炎的精准诊治带来了突破性变革。

1 精准诊断的基石: 颠覆性病原体检测技术

1.1 高通量测序技术(NGS) 目前临床上较为常用的 NGS 为宏基因组高通量测序(mNGS)和靶向高通量测序(tNGS)。mNGS 可以无偏倚捕获检测样本(如支气管肺泡灌洗液、痰液、胸水、肺组织、血液样本等)中的核酸(DNA+RNA), 进行高通量扩增和测序, 并与病原体数据库比对, 所得结果经综合分析后用于临床诊断。

【基金项目】 癌症、心脑血管、呼吸和代谢性疾病防治研究国家科技重大专项(编号: 2023ZD0506200/2023ZD0506203)

【通讯作者简介】 鲁炳怀, 男, 主任医师, 教授, 博士研究生导师。中国医疗保健国际交流促进会临床微生物学会常务委员, 中国医院协会临床微生物实验室专业委员会委员, 欧洲临床微生物和感染病学会第三届华人抗菌药物敏感性试验委员会(ChiCAST)委员。主要研究方向: 病原微生物的耐药、毒力机制与进化, 病原微生物诊断方法学研究以及感染免疫。

【共同通讯作者简介】 曹彬, 男, 主任医师, 教授, 博士研究生导师。教育部长江学者特聘教授, 国家杰出青年科学基金获得者, 国家科技创新领军人才, 首届新基石研究员。中华医学会呼吸病学会主任委员, 中国医学科学院学术咨询委员会学部委员, 中国抗癌协会第一届肿瘤呼吸病学专业委员会主任委员, 国际流感和呼吸道病毒感染学会(ISIRV)抗病毒小组委员。主要研究方向: 病毒性肺炎临床和基础研究。

相较于传统血清学、病毒抗原/抗体等检测方法, mNGS 的核心突破在于可以快速全面检测出样本中所有潜在病原体, 包括未知/罕见病原体和混合感染, 显著提高了疑难或危重症肺炎精准诊断的灵敏度与时效性。一项前瞻性研究发现使用 mNGS 对重症社区获得性肺炎的病原进行检测, 其阳性率提升至 74.2%, 而传统检测方法(包括普通培养、抗原检测和 PCR 检测)阳性率仅有 40.8%^[1]。

tNGS 是对目标病原体的核酸片段进行特异性引物扩增或杂交探针捕获等手段, 富集目标片段, 然后进行测序。在确诊肺部感染的儿童和成年患者中, tNGS 较传统微生物检测技术也显著提高微生物检出率(96.7% vs 36.8%)^[2]。此外, 覆盖病毒基因组全长的基于探针捕获的 tNGS 技术可用于新型冠状病毒、流感病毒等病毒变异、溯源与进化监测^[3]。tNGS 和 mNGS 在测序数据量(mNGS、基于探针捕获的 tNGS、基于超多重 PCR 的 tNGS 测序数据量分别为 10M、1M 与 0.1M 以上)、病原体的检测范围、特定病原检测下限和临床适用场景等有所不同。mNGS 更适用于临床急危重症患者不明原因感染或突发新发感染病原体的检测, 而 tNGS 更适用于有病原指向的非重症患者, 如可疑分枝杆菌感染或侵袭性真菌病等, 然而由于疾病复杂性和检测技术的局限性, NGS 结果的解读仍具有挑战性, 需慎重解读。

1.2 即时(point-of care testing, POCT)分子诊断技术 传统的呼吸道病毒检测方法包括血清学鉴定、抗原检测法和传统 PCR 等。然而由于其灵敏度低、特异性差和缺乏时效性等原因, 病原及时准确的检测较为困难。为进一步提升病原诊断的速度和临床实用性, 越来越多的 POCT 分子诊断产品的出现, 可便捷地对多种呼吸道病毒实现快速和准确的检测。国内的 POCT 检测近年来发展迅速。常见的检测原理为 PCR、恒温扩增 8 技术、基于 CRISPR/Cas 等。近年来较新颖的检测平台包括:

1.2.1 SIMPLEone^[4] 本平台是基于巢式重组酶聚合酶扩增(nested RPA)与 CRISPR/Cas12a 酶报告系统的稳定界面辅助多重病原定位评估一体化系统, 可在 40 分钟内实现 SARS-CoV-2 及其变异株、多重呼吸道病毒的高灵敏一体化检测。通过测试 89 份临床样本、14 份环境样本及 20 份猫咽拭子样本, 验证了该系统具备优异的灵敏度(拭子样本免提取检测 3~6 拷贝/反应、基于 RNA 提取检测 100~150 拷贝/ml)、准确率(>97.7%)和特异性(100%)。

1.2.2 携式离心驱动型高度集成微流控装置^[5]

该技术实现核酸自动化提取、实时重组酶辅助扩增(RAA)、荧光检测与无线数据传输一体化, 基于 RAA 技术实现对 15 种常见呼吸道病原体的特异性鉴别。在检测周期(拭子 30 分钟/痰液 60 分钟)和灵敏度上具有显著优势(病毒类 0.1 TCID₅₀/ml)。在 345 例拭子及 82 例痰液临床样本中, 所有靶标曲线下面积(AUC)>0.98, 总体准确率达 99.30%。

1.2.3 发光级联传感器检测系统(LUCAS)^[6] 通过构建酶级联反应体系, 实现了分析物的超灵敏检测和持久生物发光信号的输出。与传统生物发光检测相比, 该系统的生物发光信号强度提升 500 倍以上, 信号持续时间延长 8 倍。基于这一技术开发的全自动便携式检测设备无需外接电源, 可在 23 分钟内完成病毒样本的全流程检测。在 177 例病毒感染患者样本和 130 例病毒掺入血清样本的临床验证中, 系统对呼吸系统病毒 SARS-CoV-2 及血源性病原体 HIV、HBV、HCV 等多种病原体的定性检测准确率均超过 94%。

1.2.4 RT-RPA 辅助 CRISPR 便携式核酸快检装置^[7] 本装置利用优化型 CRISPR 核酸检测方法, 在确保高灵敏度的基础上将 CRISPR 检测时间缩短至 15 分钟。通过免核酸提取与冻干技术, 可在 20 分钟内完成 SARS-CoV-2 双靶基因、人源内参基因及阴性质控样本的"样本进-结果出"全程检测, 灵敏度达 0.5 拷贝/微升。集成加热、离心、混匀、光信号检测与结果输出等模块功能, 通过智能手机实现检测流程控制、结果输出及上传。该设备不依赖外接电源, 能在资源有限环境下实施现场快速病毒检测, 检测结果实时上传有助于快速启动疫情防控措施, 为病毒类传染病的检测、控制与预防提供了创新手段。

1.3 人工智能辅助(AI) 随着 AI 技术的高速发展, AI 在医学领域的应用日益增多。为实现肺部感染性疾病精准治疗及肺部感染重症化的早期精准预测, 基于 24107 例真实世界患者病历数据, 将临床、影像和检验数据中提取的单模态特征合并为多模态特征的多模态融合模型(MMI)应运而生^[8]。在内部与外部测试集上分别获得 0.910(95% CI: 0.904~0.916)和 0.887(95% CI: 0.867~0.909)的曲线下面积(AUC), 其效能与高年资医师相当。进一步应用该 MMI 系统可实现病毒亚型(平均 AUC=0.822, 95% CI: 0.805~0.837)与细菌亚型(平均 AUC=0.803, 95% CI: 0.775~0.830)的快速鉴别。另外一项研究基于 3777 例患者的计算机断层扫描(CT)影像数据库, 研发了可快速诊断新型冠状病毒肺炎并与其他常见肺炎及正常影像相鉴别的 AI 系统, 该

系统可辅助影像科医师及临床医生实现快速诊断^[9]。此外, AI 驱动的 POCT 技术的优化重塑对未来医疗健康具有潜在的重要作用^[10]。

2 重症化早期预警因子与潜在诊断靶点

重症病毒肺炎常表现为免疫紊乱(炎症因子过载、免疫细胞耗竭等)、病毒载量高和肺外多器官受累的特点,可伴随多种真菌或细菌继发感染,预后较差,病死率较高。因此亟需一些预测病毒性肺炎重症化的因子提示临床尽早进行干预,防止病毒性肺炎重症化。临床上常用外周血中乳酸、铁蛋白、IL-6 和 CRP 进行性升高和淋巴细胞呈显著的进行性下降(以 $CD4^+$ 和 $CD8^+$ T 淋巴细胞减少最为明显)提示肺炎重症化,氧合指数、气管插管和脓毒血症等来诊断重症肺炎,然而这些指标对于重症肺炎的早期诊断具有延迟性。随着研究的深入,越来越多的病毒性肺炎重症化早期预警因子被发现。与非重症病毒性肺炎相比,重症病毒性肺炎患者血液中中性粒细胞增多和补体因子 C3、C4d、C5a 水平显著升高,肺部表现为肺部嗜酸性粒细胞的局部浸润和炎症活动、 $CD4^+$ T 细胞 Th17 表型极化、NK 细胞减少、I 型干扰素(interferon I, IFN-I)和 III 型干扰素(IFN-III)抗病毒反应延迟且减少、肺部促炎性单核细胞和单核细胞源性巨噬细胞浸润增加等^[32]。

富含半胱氨酸的酸性分泌蛋白样蛋白 1 (SPARCL1) 是一种基质细胞蛋白,在流感病毒和 SARS-CoV-2 感染后 SPARCL1 显著上调,并通过激活巨噬细胞的 TLR4/NF- κ B 信号通路,促进巨噬细胞向促炎性 M1 表型极化,从而加剧肺部炎症反应^[33]。动物实验表明,抑制 SPARCL1 或 TLR4 信号通路可显著减轻肺炎症状,改善预后。此外,临床数据分析显示, COVID-19 重症患者的血浆 SPARCL1 水平显著升高,且与病死率呈正相关。该研究不仅揭示了 SPARCL1 在病毒性肺炎中的关键作用,还为开发针对 SPARCL1/TLR4 信号通路的治疗策略提供了新的思路。在 COVID-19 或流感重症患者的循环单核细胞、肺上皮细胞和先天免疫细胞中,进一步研究表明 TOMM34 通过招募 TRAF6 促进病毒感染后 NEMO 的 K63 连接多聚泛素化,从而增强下游 NF- κ B 激活。因此 TOMM34 的病毒诱导表达与 COVID-19 和流感重症患者的过度炎症反应呈正相关,在未来可能成为重症化早期预警因子^[34]。此外,多指标联合组成的评分系统和多组学的应用也有助于肺炎重症化的预警。在病毒性肺炎死亡风险预警模型 MuLBSTA 评分基础上引入 $CD4^+$ 、 $CD8^+$ T 细胞及其比值构建病毒性肺炎重症风险预警模型^[35]具有良好的预测效能(AUROC = 0.

94397),对病毒性肺炎患者重症转化风险具有良好的预警作用。对 COVID-19 患者蛋白组学特征进行联合分析^[36],成功鉴定出 DDT(D-dopachrome decarboxylase)、OAF(out at first protein homolog)和肌红蛋白可作为一组预测因子,用于在入院时尚未出现重症症状的中度 COVID-19 患者潜在病情恶化的早期预测。

3 病毒性肺炎宿主免疫应答特点

病毒感染引发的严重呼吸道疾病往往是由病毒诱导的结构细胞的病变与宿主免疫反应的失调引起,从而引发肺部结构破坏^[23]。当病毒侵袭肺部时,会引发机体的固有免疫和适应性免疫。固有免疫是机体抵抗病原体入侵的第一道防线,反应迅速但非特异性。包括物理屏障、固有免疫细胞的招募和激活(巨噬细胞、中性粒细胞、树突状细胞和 NK 细胞等)和补体途径激活等。值得注意的是, SARS-CoV-2 病毒可以将中性粒细胞重编程为多形核髓源性抑制细胞(PMN-MDSCs)^[24]。这种细胞可以抑制抗病毒的 T 细胞,显著削弱免疫反应,可导致严重的 COVID-19。适应性免疫包括细胞免疫和体液免疫,反应较慢,但具有高度特异性和记忆性。适当的免疫反应可协同固有免疫与适应性免疫应答有效清除病毒,同时炎症的消退促进受损组织再生,恢复肺实质结构并重建正常生理功能。然而宿主免疫反应失调则导致炎症反应延迟且过度激活,严重时可引发细胞因子风暴,持续的炎症会抑制修复进程,无法完全清除病毒,最终可能发展为慢性肺部疾病。流感和 COVID-19 的重症和不良预后并非单纯由病毒载量过高引起,通常与过度免疫反应相关^[25, 26]。过度免疫反应同时可引起 $CD4^+$ 和 $CD8^+$ T 细胞 PD-1 和 Tim-3 表达显著升高,导致耗竭^[27]。免疫细胞功能抑制或功能耗竭时机体处于免疫抑制状态,单纯的抗炎治疗可能会进一步削弱病毒控制及固有和适应性免疫反应效应,同时也增加继发感染的风险。不同病毒种类所引起的肺炎其免疫反应信号通路存在差异。甲流患者以 STAT3 和 NF κ B 信号通路上调为主,而新冠患者则以 STAT1 和 IRF3 信号通路上调为主^[28]。此外还发现新冠患者外周血免疫细胞的白介素 6 受体(IL6R)的表达显著增加,同时也发现新冠患者,尤其是重症患者血液中的白介素 6 (IL-6)浓度也相比正常人显著升高。重症 COVID-19 患者呈现独特的免疫学特征,表现为中性粒细胞水平升高和淋巴细胞数量减少。

无论是 COVID-19 还是流感等其他病毒性肺炎,其共同特征是疾病严重程度的异质性,与宿主相关因素(年龄、基础疾病、妊娠等)已被证实会引

发宿主免疫应答差异,显著增加发病率^[29]。一项国外研究表明在 12056685 名研究对象中,虽然免疫功能低下人群占比 4.0%,但这部分人群分别占 COVID-19 住院病例的 21.7% 和死亡病例的 21.9%。与免疫功能正常人群相比,免疫功能低下人群重症 COVID-19 风险显著升高^[30]。随着年龄增长,单核细胞、CD4⁺ T 细胞和 B 细胞中的 I 型干扰素 (IFN) 信号通路发生重构,表现为信号转导及转录激活蛋白 1 (STAT1) 向 STAT3 激活的逐渐转变。这种 IFN 信号通路的偏移与炎症标志物表达增加、炎症细胞因子释放增强以及感染诱导的 CD4⁺ T 细胞收缩延迟相关。此外,年龄增长还导致生发中心 B (GCB) 细胞从 IFN 应答型向 CD69 高表达型和非典型 B 细胞转变,这种现象与儿童中 IgA 的产生相关,而成年人中则以补体结合的 IgG 为主^[31]。

4 靶向攻坚:新兴抗病毒药物与策略

目前抗病毒的策略主要为直接作用抗病毒药物、单克隆抗体治疗、抗炎治疗、纳米技术与药物递送及对基因编辑与 RNA 技术进行临床转化的疫苗等。

4.1 抗病毒药物 (DAA) 的迭代

4.1.1 流感病毒 随着多学科融合发展和科技的进步,越来越多的小分子抗病毒药物涌现。我国每年流感感染人数高达数千万,尤以冬春季节集中暴发为主。从上世纪 M2 蛋白抑制剂的上市到 21 世纪初神经氨酸酶抑制剂的上市,再到从 2021 年 RNA 聚合酶 (RdRp) 抑制剂玛巴洛沙韦在中国的上市,抗流感病毒药物种类越来越多。RdRp 因结构高度保守和在病毒复制中关键作用,成为抗流感病毒药物研发的关键靶点,先后涌现出了 PB1 抑制剂 (法维拉韦),PA 抑制剂 (玛巴洛沙韦,玛舒拉沙韦) 和 PB2 抑制剂 (昂拉地韦)。昂拉地韦 (Onradivir, 代号 ZSP1273) 是一种强效的甲型流感病毒 (IAV) 聚合酶 PB2 亚基抑制剂,近期 III 期临床试验表明昂拉地韦在治疗成人急性单纯性流感感染方面,症状缓解时间中位数显著短于安慰剂组 [38.83 小时 (95% CI 35.32 ~ 41.18) vs 63.35 小时 (55.48 ~ 68.48)], 与奥司他韦相当 [42.17 小时 (38.27 ~ 52.83), $P=0.092$, HR 1.12], 且安全性良好^[11]。玛舒拉沙韦 (GP681) 是一种新型 PA 亚基抑制剂,在体外对甲型和乙型流感表现出抗病毒活性,并且在动物研究中发现肺的浓度明显高于血液中的浓度。III 期临床试验^[12] 表明玛舒拉沙韦在用药后第 1 天的病毒载量较安慰剂相比从基线下降的速度更快 [玛舒拉沙韦组为 $(-2.2 \pm 1.3) \log_{10}$ copies/ml, 安慰剂组为 $(-1.3 \pm 1.7) \log_{10}$ copies/ml]。同时玛舒

拉沙韦片具有良好的安全性和耐受性,与玛巴洛沙韦类似。玛巴洛沙韦 (Baloxavir) 是一种 PA 抑制剂,一种新型 cap 依赖性内切核酸酶抑制剂,可快速降低体内病毒载量,加快病毒清除速度。然而能否阻断流感病毒家庭传播不详。IIIb 期临床试验表明玛巴洛沙韦组 5 天内实验室确诊的家庭传播率显著低于安慰剂组 (调整后发生率 9.5% vs 13.4%; 调整比值比 0.68, 95.38% CI: 0.50 ~ 0.93, $P=0.01$), 相对风险降低率达 29% (95.38% CI: 12 ~ 45), 提示单剂量口服玛巴洛沙韦治疗可有效降低流感病毒的家庭传播风险^[13]。

4.1.2 新型冠状病毒 随着新型冠状病毒感染的全球盛行,多种抗新冠小分子口服药物出现。3CL 蛋白酶抑制剂 (奈玛特韦/利托那韦、先诺特韦/利托那韦、来瑞特韦) 和 RdRp 抑制剂 (阿兹夫定、莫诺拉韦、氢溴酸氩瑞米德韦) 是目前批准上市的主要小分子抗新冠药物。2 ~ 3 期、双盲、随机、安慰剂对照试验表明早期服用先诺特韦联合利托那韦可缩短 COVID-19 成人患者至症状消退的时间,且无明显安全问题^[14]。与奈玛特韦-利托那韦相比,散寒化湿颗粒显著缩短中位持续临床恢复时间 [6.0 天 (95% CI: 5.0 ~ 6.0) vs 8.0 天 (95% CI: 6.0 ~ 9.0); $P=0.001$], 尤其在发热、咽痛、咳嗽及乏力等单项症状缓解方面表现更优,但是治疗 5 天后病毒清除率不敌奈玛特韦-利托那韦^[15]。泰阿特韦 (GST-HG171) 是一种高效、广谱、具有口服生物利用度的小分子 3CL 蛋白酶抑制剂,临床前研究显示其抗病毒活性和疗效优于奈玛特韦。与安慰剂组相比,泰阿特韦联合利托那韦组临床症状持续恢复中位时间显著缩短 [13.0 天 (95% CI: 12.0 ~ 15.0) vs 15.0 天 (95% CI: 14.0 ~ 15.0), $P=0.031$]。在 SARS-CoV-2 XBB 变异株 (mITT 人群 45.7%, 481/1053) 和非 XBB 变异株 (54.3%, 572/1053) 亚组中观察到一致疗效。泰阿特韦联合利托那韦治疗可加速 COVID-19 低风险接种患者的症状恢复和病毒清除,且未发现显著安全性问题^[16]。

4.1.3 呼吸道合胞病毒 (respiratory syncytial virus, RSV) RSV 是世界范围内 5 岁以下儿童呼吸道感染最常见病原体之一,免疫力低下人群和老年人也是易感人群,严重危害公众健康。虽然目前已涌现出许多抗 RSV 的小分子药物 (EDP938, RSV604, AZ-27 等) 来靶向 RSV 的 L 蛋白、N 蛋白和蛋白的翻译等^[17]。然而大多都是处于临床前研究阶段或 II 临床实验阶段,用于特异性抗 RSV 的小分子药物较少。齐瑞索韦 (Ziresovir) 是一种口服 RSV F 蛋白抑制剂,我国开展的一项齐瑞西韦治疗呼吸道合胞

病毒感染住院婴幼儿的Ⅲ期多中心、双盲、安慰剂、随机临床研究结果显示第 5 天时,齐瑞索韦组病毒载量下降幅度更大(-2.5 vs -1.9 log₁₀ 拷贝/毫升),同时细支气管炎临床评分较基线降幅显著大于安慰剂组[-3.4 分(95% CI:-3.7~-3.1) vs -2.7 分(95% CI:-3.1~-2.2)]^[18]。

4.2 单克隆抗体治疗 单克隆抗体通过精准靶向病毒关键蛋白,在病毒性肺炎的预防与治疗中展现出高效性和特异性,尤其对高危人群保护意义重大。目前进入临床Ⅱ/Ⅲ 期试验研究用于抗流感的单克隆抗体较少,且疗效欠佳。最近鉴定出两种针对神经氨酸酶^[19]具有广谱交叉保护作用的单克隆抗体 CAV-F6 与 CAV-F34,在雌性小鼠模型中赋予季节性流感保护力,其临床效应有待进一步研究。美珀珠单抗(Meplazumab)是一种人源化 CD147 抗体,在Ⅰ期和Ⅱ/Ⅲ 期无缝衔接临床试验^[20]中对 COVID-19 患者显示出良好的安全性与临床获益。与安慰剂组相比,美珀珠单抗促进 COVID-19 重症患者的康复,显著降低 28 天和 56 天全因病死率,同时加速病毒核酸转阴,展现出良好的安全性与耐受性。尼塞韦单抗(Nirsevimab)是一种抑制 RSV F 蛋白定向融合的长效单克隆抗体。一项荟萃分析^[21]表明尼塞韦单抗可显著降低 RSV 相关住院风险、ICU 入住风险及 LRTI 发病率,证实尼塞韦单抗在真实世界中的获益与临床试验一致,有效降低了婴儿 RSV 疾病负担及相应的医疗资源使用。

4.3 抗炎治疗 除了常见的糖皮质激素外,近年来一系列调控宿主细胞因子从而抑制病毒复制的抗炎制剂崭露头角。目前临床上已经使用的新兴抗新冠抗炎制剂包括 IL-6 受体抑制剂(巴瑞替尼)和 JAK 通路抑制剂(托珠单抗)等。最新的一项荟萃分析^[22]显示在因 COVID-19 住院的成人中,无论是否联用地塞米松或托珠单抗,JAK 抑制剂均能降低所有呼吸支持水平患者的病死率,并可能减少严重及重度不良事件。年轻患者的相对获益更大,但绝对获益因老年患者基线风险高而相近。目前进入临床实验的抗流感抗炎制剂包括阿比多尔、C5a 抗体和 IL-33 抗体等,临床疗效有待评估。

5 后新冠时代病毒性肺炎面临的挑战与机遇

虽然新冠感染全球大流行趋势已经过去,然而后新冠时代病毒性肺炎仍面临巨大的挑战。随着病毒的进化和适应、环境的变化和人为因素等复杂的干预,病毒可以发生快速变异,出现免疫逃逸、抗病毒药物耐药、疫苗欠佳等问题。这就要求我们在未来应继续加强抗病毒药物的研发和探索新的抗病毒策略,开发更广谱的抗病毒药物和更长效的高质量疫苗制剂。同时病毒性肺炎作为重要的呼吸

道传染病,应研发出能够高效阻断病毒传播的新策略,减少呼吸道病毒的传播,实现“疫苗+药物+传播阻断”三位一体的立体抗病毒策略。面对病毒性肺炎患者,尤其是重症患者,我们不应该只局限于抗病毒治疗和辅助治疗,要意识到病毒性肺炎的复杂性和多变性,按照“促防诊控治康”对危重症患者实施全方位健康照护。WHO 将新冠病毒感染 3 个月,持续存在的症状或出现新的症状,症状至少持续 2 个月,且无法用其他诊断解释定义为长新冠,可累计全身多个系统。目前我们对长新冠的认识和诊疗水平还不够高,需要亟待解决这些问题。同时对于老年和高危人群这些特殊人群,尽早抗病毒干预极为重要,早期抗病毒治疗能降低长新冠发生风险。这些人群也容易出现机会性感染或共感染情况,减少这类事件的发生仍具有挑战性。因此对于病毒性肺炎患者,我们需要综合管理和精准治疗。此外,近年来全球范围内部分地区新发突发性病毒性肺炎威胁的持续存在,严重影响公众健康。

后新冠时代病毒性肺炎面临的困难是挑战亦是机遇。新冠疫情和后新冠时代极大地深化了对病毒性肺炎的认识,强化了病原学致病机制的研究,加速了抗病毒药物和新型抗病毒策略的研发,促进了 POCT 技术的革新,驱动了人工智能与医学的深入融合,利用多组学技术的发展与整合描绘了病毒-宿主互作图谱,推进了 mRNA 技术的成熟和应用等。总之,病毒性肺炎精准诊治在后新冠时代充满了各种挑战,但也充满了通过人类集体智慧和努力创造更安全未来的可能性。虽任重道远,但未来可期。基础和临床研究及基础向临床的转化能够加速病毒性肺炎精准诊治,助力健康中国。

【参考文献】

- [1] Qu J, Zhang J, Chen Y, et al. Aetiology of severe community acquired pneumonia in adults identified by combined detection methods: a multi-centre prospective study in China[J]. Emerg Microbes Infect, 2022, 11: 556-566.
- [2] Deng Z, Li C, Wang Y, et al. Targeted next-generation sequencing for pulmonary infection diagnosis in patients unsuitable for bronchoalveolar lavage[J]. Front Med (Lausanne), 2023, 10: 1321515.
- [3] Viana R, Moyo S, Amoako DG, et al. Rapid epidemic expansion of the SARS-CoV-2 Omicron variant in southern Africa[J]. Nature, 2022, 603: 679-686.
- [4] Liu J, Li N, Zhang L, et al. A Wax Interface-Enabled One-Pot Multiplexed Nucleic Acid Testing Platform for Rapid and Sensitive Detection of Viruses and Variants[J]. Small Methods, 2024, 8: e2400030.
- [5] Gao S, Wang L, Zhao M, et al. Intelligent microfluidic device for multiplex detection and prompt warning of upper and lower respiratory tract infections[J]. J Adv Res, 2025, 5: S2090-1232 (25)00592-2. doi: 10.1016/j.jare.2025.08.005. Online ahead

of print.

- [6] Kim S, Cho G, Lee J, et al. Ultrasensitive and long-lasting bioluminescence immunoassay for point-of-care viral antigen detection[J]. *Nat Biomed Eng*, 2025, May 30. doi: 10.1038/s41551-025-01405-9. Online ahead of print.
- [7] Hu F, Zhang Y, Yang Y, et al. A rapid and ultrasensitive RPA-assisted CRISPR-Cas12a/Cas13a nucleic acid diagnostic platform with a smartphone-based portable device[J]. *Biosens Bioelectron*, 2025, 280:117428.
- [8] Shao J, Ma J, Yu Y, et al. A multimodal integration pipeline for accurate diagnosis, pathogen identification, and prognosis prediction of pulmonary infections[J]. *Innovation (Camb)*, 2024, 5:100648.
- [9] Zhang K, Liu X, Shen J, et al. Clinically Applicable AI System for Accurate Diagnosis, Quantitative Measurements, and Prognosis of COVID-19 Pneumonia Using Computed Tomography[J]. *Cell*, 2020, 181:1423-1433.
- [10] Han GR, Goncharov A, Eryilmaz M, et al. Machine learning in point-of-care testing: innovations, challenges, and opportunities[J]. *Nat Commun*, 2025, 16:3165.
- [11] Yang Z, Zhan Y, Li Z, et al. Efficacy and safety of onradivir in adults with acute uncomplicated influenza a infection in China: a multicentre, double-blind, randomised, placebo-controlled and oseltamivir-controlled, phase 3 trial[J]. *Lancet Respir Med*, 2025, 13:597-610.
- [12] Wang Y, Wang H, Zhang Y, et al. Single-dose suraxavir marboxil for acute uncomplicated influenza in adults and adolescents: a multicenter, randomized, double-blind, placebo-controlled phase 3 trial[J]. *Nat Med*, 2025, 31:639-646.
- [13] Monto AS, Kuhlbusch K, Bernasconi C, et al. Efficacy of Baloxavir Treatment in Preventing Transmission of Influenza[J]. *N Engl J Med*, 2025, 392:1582-1593.
- [14] Cao B, Wang Y, Lu H, et al. Oral Simnotrelvir for Adult Patients with Mild-to-Moderate Covid-19[J]. *N Engl J Med*, 2024, 390:230-241.
- [15] Zou X, Chang K, Fan G, et al. Effectiveness and safety of Sanhan Huashi granules versus nirmatrelvir-ritonavir in adult patients with COVID-19: A randomized, open-label, multicenter trial[J]. *Sci Bull (Beijing)*, 2024, 69:1954-1963.
- [16] Lu H, Zhang G, Mao J, et al. Efficacy and safety of GST-HG171 in adult patients with mild to moderate COVID-19: a randomised, double-blind, placebo-controlled phase 2/3 trial[J]. *Eclinical Medicine*, 2024, 71:102582.
- [17] Yang G, Jiang G, Jiang J, et al. Advances in development of antiviral strategies against respiratory syncytial virus[J]. *Acta Pharm Sin B*, 2025, 15:1752-1772.
- [18] Zhao S, Shang Y, Yin Y, et al. Ziresovir in Hospitalized Infants with Respiratory Syncytial Virus Infection[J]. *N Engl J Med*, 2024, 391:1096-107.
- [19] Lv K, Li X, Zhu X, et al. Broad neuraminidase antibodies confer protection against seasonal and avian influenza viruses[J]. *Nat Commun*, 2025, 16:7103.
- [20] Bian H, Chen L, Zhang Z, et al. Meplazumab, a CD147 antibody, for severe COVID-19: a double-blind, randomized, placebo-controlled, phase 3 clinical trial[J]. *Signal Transduct Target Ther*, 2025, 10:119.
- [21] Sumsuzzman DM, Wang Z, Langley JM, et al. Real-world effectiveness of nirsevimab against respiratory syncytial virus disease in infants: a systematic review and meta-analysis[J]. *Lancet Child Adolesc Health*, 2025, 9:393-403.
- [22] Amstutz A, Schandelmaier S, Ewald H, et al. Effects of Janus kinase inhibitors in adults admitted to hospital due to COVID-19: a systematic review and individual participant data meta-analysis of randomised clinical trials[J]. *Lancet Respir Med*, 2025, 13:530-544.
- [23] Wei X, Narasimhan H, Zhu B, et al. Host Recovery from Respiratory Viral Infection[J]. *Annu Rev Immunol*, 2023, 41:277-300.
- [24] Hsieh LL, Thompson EA, Jairam NP, et al. SARS-CoV-2 induces neutrophil degranulation and differentiation into myeloid-derived suppressor cells associated with severe COVID-19[J]. *Sci Transl Med*, 2025, 17:eadn7527.
- [25] Wolfel R, Corman VM, Guggemos W, et al. Virological assessment of hospitalized patients with COVID-2019[J]. *Nature*, 2020, 581:465-469.
- [26] Oshansky CM, Gartland AJ, Wong SS, et al. Mucosal immune responses predict clinical outcomes during influenza infection independently of age and viral load[J]. *Am J Respir Crit Care Med*, 2014, 189:449-462.
- [27] Chen Z, John Wherry E. T cell responses in patients with COVID-19[J]. *Nat Rev Immunol*, 2020, 20:529-536.
- [28] Zhu L, Yang P, Zhao Y, et al. Single-Cell sequencing of peripheral mononuclear cells reveals distinct immune response landscapes of COVID-19 and influenza patients[J]. *Immunity*, 2020, 53:685-696.
- [29] Xie Y, Bowe B, Al-Aly Z. Burdens of post-acute sequelae of COVID-19 by severity of acute infection, demographics and health status[J]. *Nat Commun*, 2021, 12:6571.
- [30] Mumford L, Hogg R, Taylor A, et al. Impact of SARS-CoV-2 spike antibody positivity on infection and hospitalisation rates in immunosuppressed populations during the omicron period: the MELODY study[J]. *Lancet*, 2025, 405:314-328.
- [31] Petrov L, Brumhard S, Wisniewski S, et al. Rewired type I IFN signaling is linked to age-dependent differences in COVID-19[J]. *Cell Rep Med*, 2025, 6:102285.
- [32] 王潇, 张静. 新型冠状病毒感染引起的免疫功能变化[J]. *中国实用内科杂志*, 2023, 43 (9): 709-713, 729.
- [33] Zhao G, Gentile ME, Xue L, et al. Vascular endothelial-derived SPARCL1 exacerbates viral pneumonia through pro-inflammatory macrophage activation[J]. *Nat Commun*, 2024, 15:4235.
- [34] Shi Q, Zhang P, Hu Q, et al. Role of TOMM34 on NF-kappaB activation-related hyperinflammation in severely ill patients with COVID-19 and influenza[J]. *EBio Medicine*, 2024, 108:105343.
- [35] Chen X, Ma B, Yang Y, et al. Predicting the potentially exacerbation of severe viral pneumonia in hospital by MuLBSTA score joint CD4⁺ and CD8⁺ T cell counts: construction and verification of risk warning model[J]. *BMC Pulm Med*, 2024, 24:261.
- [36] Di B, Jia H, Luo OJ, et al. Identification and validation of predictive factors for progression to severe COVID-19 pneumonia by proteomics[J]. *Signal Transduct Target Ther*, 2020, 5:217.

(收稿日期:2025-09-01;修回日期:2025-09-08)

(本文编辑:彭 羽)