

抗体 – 寡核苷酸偶联物研究现状

Research status on antibody – oligonucleotide conjugates

许曾平, 孙 涛

(国家药品监督管理局 药品审评中心, 北京
100076)

XU Zeng – ping, SUN Tao

(Center for Drug Evaluation, National
Medical Products Administration, Beijing
100076, China)

摘要:功能分子的偶联整合已成为生物医学领域的核心创新方向,推动了成像、检测及治疗等多领域生物技术的革新升级。抗体 – 寡核苷酸偶联物(AOC)作为一类新型功能生物分子,通过化学偶联或生物工程技术实现单克隆抗体与寡核苷酸的精准结合,既承袭了抗体的特异性靶向递送优势,又兼具寡核苷酸的基因表达调控功能,近年来在现代生物技术领域的关注度持续攀升。本文系统梳理了AOC的结构组成、核心特性及关键技术突破,重点分析其在临床检测与疾病治疗中的应用场景及研发现状,旨在为我国AOC药物的自主研发、技术创新及产业转化提供参考依据。

关键词:抗体 – 寡核苷酸偶联物;临床应用;研究现状**DOI:**10.13699/j.cnki.1001-6821.2025.24.015**中图分类号:**R97 **文献标志码:**A**文章编号:**1001-6821(2025)24-3543-05

Abstract: The conjugation and integration of functional molecules have emerged as a core innovative direction in the biomedical field, driving the innovation and upgrading of biotechnology across multiple domains including imaging, detection, and therapy. As a class of novel functional biomolecules, antibody – oligonucleotide conjugates (AOCs) achieve the precise combination of monoclonal antibodies and oligonucleotides through chemical conjugation or bioengineering technologies. They not only inherit the advantage of antibodies in specific targeted delivery but also possess the gene expression regulation function of oligonucleotides, gaining increasing attention in the field of modern biotechnology in recent years. This article systematically sorts out the structural composition, core characteristics, and key technological breakthroughs of AOCs, focusing on analyzing their application scenarios and research status in clinical detection and disease treatment, aiming to provide a reference for the independent research and development, technological innovation, and industrial transformation of AOC drugs in China.

Key words: antibody – oligonucleotide conjugates; clinical application; research progress

功能分子的偶联整合已成为生物医学领域的核心创新方向,推动了成像、检测及治疗等多领域生物技术的革新升级^[1]。抗体 – 寡核苷酸偶联物(antibody – oligonucleotide conjugates, AOC)是一类新型的偶联生物分子,由抗体部分、寡核苷酸部分和连接子3部分组成。因其两种组分的特性如抗体的靶向递送能力、抗体生物分布特性以及寡核苷酸基因调控能力等而在现代生物技术领域不断受到关

作者简介:许曾平(1990 –),男,主管药师,主要从事新药药理毒理审评工作

通信作者:孙涛,主任药师

Tel: (010)68586607

E – mail: sunt@cde.org.cn

注^[2]。当前 AOC 已在检测和治疗等领域崭露头角。工业界已经开发了许多方法来合成获取 AOC,如随机化学生物偶联和通过蛋白质工程引入抗体序列的活性手柄位点偶联等^[3]。本文对该类产品的特点和研究进展进行梳理分析,以期为我国抗体-寡核苷酸偶联药物的研发提供一定参考。

1 AOC 的特性

抗体和寡核苷酸是 2 个重要的生物分子家族,均已引起了很大的关注,在疾病治疗和生物检测等领域发挥重大作用^[4-5]。AOC 是将抗体与功能性寡核苷酸通过连接子连接形成的双功能分子,兼具抗体的靶向性和寡核苷酸的基因调控治疗作用^[6]。从 20 世纪 80 年代开始 AOC 出现在学术报告中^[7]。现对抗体寡核苷酸的组分、结构特性、作用机制等进行简述。

1.1 抗体

抗体作为免疫系统 B 细胞分泌的免疫球蛋白,呈特征性 Y 形构象,分子量通常超过 150 千道尔顿。可以识别抗原(通常是引起免疫反应的外来物质)上的特定区域,并选择性地与抗原结合。利用这种结合,抗体可以标记病原体以供免疫系统的不同成分识别和攻击,或者通过阻断病原体生存必需物质的机制直接中和抗原^[8-9]。

这种特殊的抗原识别选择性和功能特性使抗体有潜力成为有效的靶向治疗药物,抗体既可以通过靶向特定的靶点发挥治疗疾病的作用^[10],也可以作为药物递送(抗体-药物偶联物)^[11]和成像(免疫荧光)的载体^[12]。AOC 常见靶点包括转铁蛋白受体 1(transferrin receptor 1, TfR1)、白细胞分化抗原 22(leukocyte differentiation antigen 22, CD22)等,不同的抗体可以配适不同组织靶向需求,全长免疫球蛋白 G 型抗体能延长体内半衰期,片段抗体则提升组织穿透力^[13]。

1.2 寡核苷酸

自脱氧核糖核酸(deoxyribonucleic acid, DNA)结构在 1953 年被发现以来,寡核苷酸一直是研究的热门领域之一^[14],寡核苷酸被应用在治疗、诊断、成像和材料科学等方面^[15-16]。在多数治疗方面,寡核苷酸类药物需克服自身应用瓶颈如难以穿透细胞膜,裸露状态下易被核酸酶降解,循环半衰期短,脱靶效应等^[17]。当前,已有寡核苷酸药物用于治疗疾病并被逐渐普及。目前,已有超过 60 个临床试验正在进行相关研究,并且首个药物 patisiran 已在 2018 年获准上市^[18-19]。AOC 常用的寡核苷酸包括小干扰核糖核酸(small interfering ribonucleic acid, siRNA)、反义寡核

苷酸(antisense oligonucleotide, ASO)、磷酸二酰胺吗啉低聚物(phosphorodiamidate morpholino oligomer, PMO)等类型,通常需要化学修饰等手段增强寡核苷酸的抗核酸酶降解的能力,从而达到靶组织发挥基因调控治疗疾病的作用^[20]。

1.3 抗体与寡核苷酸的偶联

寡核苷酸与抗体有多种偶联方法,包括通过共价键或非共价键形式进行偶联,共价键偶联技术包括氨基酸、糖基化位点、结合肽介导等,非共价键偶联包括离子相互作用、亲和素/链霉亲和素、蛋白 A/蛋白 G 及核酸双链杂交结合等偶联技术^[15]。抗体与寡核苷酸的偶联需兼顾稳定性与响应性,确保循环中不脱落、抵达靶细胞后高效释放功能域等。

1.4 偶联度

抗体寡核苷酸偶联物的重要特征之一是偶联度,即每个抗体连接的寡核苷酸分子数。平均偶联度可通过质谱分析或凝胶电泳测定。偶联度与 AOC 的分子量和大小相关,决定了 AOC 的溶解度、亲和力和聚集性等理化性质。寡核苷酸带负电荷,而抗体带正电荷,偶联度会影响偶联物的总电荷。偶联度还会影响偶联物在质谱分析时的电离敏感性,导致不同偶联度值的偶联物对应峰之间的比例不定量。从而使得 AOC 组成的定量分析具有挑战性。偶联物通常是由不同偶联度的混合物组成^[21]。

1.5 作用机制

在抗体-寡核苷酸偶联物中,抗体通常负责目标识别和靶向递送,凭借抗原特异性结合靶细胞表面抗原,介导复合物进入目标细胞,减少脱靶效应;寡核苷酸进入细胞后发挥核心调控功能,通过碱基互补配对结合靶标核酸调控基因表达或抑制异常核酸活性^[22],2 者偶联设计既能突破寡核苷酸易被降解、靶向性不足的瓶颈,又赋予抗体治疗性干预的功能,使 AOC 在临床应用中展现特异性疗效。此外抗体在 AOC 中可作为递送载体,偶联物因结构更大而使其在肾脏消除受到抑制,这增加了 AOC 在体内的暴露时间^[23]。

2 临床应用

近年来,AOC 凭借抗体的特异性识别与寡核苷酸的基因调控能力,在临床检测和疾病治疗方面展现出很好的应用前景。AOC 已被证明是潜在的通过基因沉默发挥抗癌和抗病毒作用的药物,放射性治疗增敏剂、抗体内化和代谢机制的研究工具等^[24]。

2.1 临床检测方面

AOC 在诊断中具有广泛应用,主要包括免疫聚合

酶链式反应技术^[25]、邻近连接技术^[26]、邻近延伸技术^[27]、电化学邻近技术^[28]、DNA 谱成像技术^[29]和蛋白质芯片等^[30]。AOC 由于兼具抗体的高靶向性与寡核苷酸的信号放大/灵活编辑能力,从而解决传统诊断技术“灵敏度”与“特异性”难以兼顾的痛点。可以应用于细胞因子、肿瘤标志物、早期疾病筛查、血液蛋白组学等方面的检测。

2.2 疾病治疗方面

在治疗应用方面,目前抗体-寡核苷酸偶联药物主要是将 siRNA、ASO、PMO 等作为有效寡核苷酸载荷^[31]。目前,治疗疾病集中于罕见遗传病、肿瘤,同时正向心脏、中枢神经系统疾病等领域拓展,多款药物已进入临床研究阶段。

3 研究现状

临床转化方面,AOC 作为精准递送新型疗法,国内外研发已进入临床关键突破期^[32-35]。国外以 Avidity Biosciences 为领军者,其针对杜氏肌营养不良外显子 44 突变的 AOC 1044 获美国药监局突破性疗法认定,Ⅱ期临床数据显示抗肌萎缩蛋白恢复至正常水平 25%~58%,计划 2025 年底提交上市申请,2026 年上市。诺华拟收购 Avidity 强化布局,此前其还与礼来、百时美施贵宝达成超 20 亿美元合作,推动多领域 AOC 研发。Dyne Therapeutics 公司的 DYNE-251 也进入临床后期,预计 2026 年提交申请。国内 AOC 研发尚处起步阶段,迦进生物核心管线 CGB1001 (针对强直性肌营养不良)正推进临床试验申请。企业合作活跃,2025 年佑嘉生物与阳光诺和联手开发代谢性疾病 AOC 药物,2024 年成都先导与盛世君联共建 AOC 研发服务平台。表 1 选择了部分研发中的 AOC 药物提供研究者参考。

技术突破方面,AOC 的核心创新集中于偶联工艺与递送系统的优化。早期随机偶联导致的产物异质性、稳定性不足的问题,随着位点特异性偶联技术的

成熟得到了一定的解决,研究人员通过抗体工程化改造引入特异性反应位点,或采用点击化学等高效偶联策略,实现了偶联度的相对精准控制,提升了产物的均一性与批件一致性^[3,15]。无连接子偶联技术的兴起成为重要的创新方向,该技术通过抗体与寡核苷酸的直接共价结合,规避了传统连接子可能引发的免疫原性风险^[15]。递送效率的提升是 AOC 技术突破的另一关键维度。研究团队通过筛选高内吞活性的抗体靶点(如 TfR1),构建靶向性更强的递送载体,同时结合 pH 敏感型功能设计,使 AOC 进入靶细胞后能响应胞内酸性微环境实现高效解离,提升寡核苷酸的胞内释放效率^[5]。这一技术革新成功突破了肌肉组织、血脑屏障等传统生物屏障的递送限制,为中枢神经系统疾病、肌肉相关遗传病等难治性疾病的治疗提供了新路径。目前,全球已涌现出多个具有代表性的 AOC 技术平台,其中 Avidity Biosciences 基于 TfR1 靶点构建的靶向递送系统,在肌营养不良症治疗药物研发中展现出显著优势;Gennao Bio 开发的非病毒 GMAB 平台则通过创新偶联策略,进一步强化了 AOC 的组织靶向特异性与体内稳定性,为各类疾病导向的管线开发提供了核心技术支撑^[13,35]。

4 讨论

AOC 是一种具有潜力的新型生物技术产品,随着技术的发展,AOC 已被越来越广泛应用于抗肿瘤、抗病毒、放射治疗增敏、肌肉疾病、中枢神经系统疾病等领域的临床研究。尽管抗体的功能多样,通过引入标记物,抗体功能可以进一步扩展^[42]。例如,将抗体与荧光标记或细胞毒性药物结合,可以开发出高灵敏度的检测方法和靶向治疗方法。与严格控制化学计量学的蛋白质融合相反,偶联通常产生具有不同数量标记的生物分子混合物。严格的化学计量学控制可以极大地促进抗体偶联物应用,选择性偶联技术是一个新的热门研究领域^[43-46]。

表 1 AOC 药物的研发

Table 1 Research and development of AOC

药物名称	原研单位	抗体靶点	寡核苷酸	适应症	临床进展
AOC 1001 ^[36]	Avidity Biosciences	TfR1	DMPK siRNA	1 型强直性肌营养不良症	Ⅲ期
AOC 1020 ^[37]	Avidity Biosciences	TfR1	DUX4 siRNA	面肩肱型肌营养不良	I / Ⅱ期
AOC 1044 ^[38]	Avidity Biosciences	TfR1	外显子 44 相关 PMO	杜氏肌营养不良外显子 44 突变	I / Ⅱ期临床试验已完成,计划 2025 年底向 FDA 提交加速批准申请
TAC-001 ^[39]	Tallac Therapeutics	CD22	TLR9 激动剂	多种晚期或转移性实体瘤	I / Ⅱ期
DYNE-101 ^[40]	Dyne Therapeutics	TfR1	DMPK ASO	1 型强直性肌营养不良症	I / Ⅱ期
DYNE-251 ^[41]	Dyne Therapeutics	TfR1	外显子 51 相关 PMO	杜氏肌营养不良	I / Ⅱ期

DMPK;Dystrophia myotonica protein kinase; DUX4;Double homeobox protein 4;TLR9;Toll like receptor.

AOC 药物的出现有望解决寡核苷酸的先天血清稳定性差、膜通透性低、缺乏组织选择性问题。有效载荷的药效作用、连接子的稳定性、偶联抗体和有效载荷的偶联技术是成功获得目标 AOC 药物的关键。随着对 AOC 类产品科学认知的进一步深入,药品研发人员将基于该产品的特性、作用机制及相关安全性风险,继续积累和总结相关经验,以促进技术创新及产业发展需求。

参考文献:

- [1] HLAVÁČEK A, FARKA Z, MICKERT M J, *et al.* Bioconjugates of photon - upconversion nanoparticles for cancer biomarker detection and imaging[J]. *Nat Protoc*, 2022, 17(4): 1028—1072.
- [2] DUGAL - TESSIER J, THIRUMALAIRAJAN S, JAIN N. Antibody - oligonucleotide conjugates: A twist to antibody - drug conjugates[J]. *J Clin Med*, 2021, 10(4): 1—17.
- [3] COCHRAN M, ARIAS D, BURKE R, *et al.* Structure - activity relationship of antibody - oligonucleotide conjugates: Evaluating bioconjugation strategies for antibody - siRNA conjugates for drug development[J]. *J Med Chem*, 2024, 67(17): 14852—14867.
- [4] DOVGAN I, KONIEV O, KOLODYCH S, *et al.* Antibody - oligonucleotide conjugates as therapeutic, imaging, and detection agents[J]. *Bioconjug Chem*, 2019, 30(10): 2483—2501.
- [5] MURPHY A, HILL R, BERNA M. Bioanalytical approaches to support the development of antibody - oligonucleotide conjugate (AOC) therapeutic proteins[J]. *Xenobiotica*, 2024, 54(8): 552—562.
- [6] GUO F, LI Y, YU W, *et al.* Recent progress of small interfering RNA delivery on the market and clinical stage[J]. *Mol Pharm*, 2024, 21(5): 2081—2096.
- [7] XU L, KUAN S L, WEIL T. Contemporary approaches for site - selective dual functionalization of proteins[J]. *Angew Chem Int Ed Engl*, 2021, 60(25): 13757—13777.
- [8] WANG Y, ZHANG J, HAN B, *et al.* Noncanonical amino acids as doubly bio - orthogonal handles for one - pot preparation of protein multiconjugates[J]. *Nat Commun*, 2023, 14(1): 1—16.
- [9] ZINN S, VAZQUEZ - LOMBARDI R, ZIMMERMANN C, *et al.* Advances in antibody - based therapy in oncology[J]. *Nat Cancer*, 2023, 4(2): 165—180.
- [10] KIM C, RYU DK, LEE J, *et al.* A therapeutic neutralizing antibody targeting receptor binding domain of SARS - CoV - 2 spike protein[J]. *Nat Commun*, 2021, 12(1): 1—10.
- [11] TSUCHIKAMA K, ANAMI Y, HA S Y Y, *et al.* Exploring the next generation of antibody - drug conjugates[J]. *Nat Rev Clin Oncol*, 2024, 21(3): 203—223.
- [12] HAGAN N B, KUNDER N, WHITE T, *et al.* *In vivo* antibody labeling route and fluorophore dictate labeling efficiency, sensitivity, and longevity[J]. *J Immunol*, 2025, 214(4): 828—838.
- [13] MALECOVA B, BURKE R S, COCHRAN M, *et al.* Targeted tissue delivery of RNA therapeutics using antibody - oligonucleotide conjugates (AOCs)[J]. *Nucleic Acids Res*, 2023, 51(12): 5901—5910.
- [14] DUTOIR R, BRUYLANTS G. Gold nanoparticles coated with nucleic acids: An overview of the different bioconjugation pathways[J]. *Bioconjug Chem*, 2025, 36(6): 1133—1156.
- [15] COCHRAN M, ARIAS D, BURKE R, *et al.* Structure - activity relationship of antibody - oligonucleotide conjugates: Evaluating bioconjugation strategies for antibody - siRNA conjugates for drug development[J]. *J Med Chem*, 2024, 67(17): 14852—14867.
- [16] JADHAV V, VAISHNAW A, FITZGERALD K, *et al.* RNA interference in the era of nucleic acid therapeutics[J]. *Nat Biotechnol*, 2024, 42(3): 394—405.
- [17] 汪小龙, 戚静女, 陈刚, 等. 寡核苷酸药物及寡核苷酸制备技术研究进展[J]. *生物工程学报*, 2018, 34(5): 664—675.
- [18] EGLI M, MANOHARAN M. Chemistry, structure and function of approved oligonucleotide therapeutics[J]. *Nucleic Acids Res*, 2023, 51(6): 2529—2573.
- [19] BIAN X, ZHOU L, LUO Z, *et al.* Emerging delivery systems for enabling precision nucleic acid therapeutics[J]. *ACS nano*, 2025, 19(4): 4039—4083.
- [20] RADY T, LEHOT V, MOST J, *et al.* Protocol to generate, purify, and analyze antibody - oligonucleotide conjugates from off - the - shelf antibodies[J]. *STAR Protoc*, 2024, 5(4): 1033—1048.
- [21] BÄUMER N, APPEL N, TERHEYDEN L, *et al.* Antibody - coupled siRNA as an efficient method for *in vivo* mRNA knockdown[J]. *Nat Protoc*, 2016, 11(1): 22—36.
- [22] STACHOWIAK A, BERKOWITZ S J, WAGNER E. Antibody - oligonucleotide conjugates for targeted delivery of nucleic acid therapeutics[J]. *Chem Rev*, 2020, 120(11): 5393—5426.
- [23] SUN Y, LIANG X. Emerging new therapeutic antibody derivatives for cancer treatment[J]. *Signal Transduct Target Ther*, 2022, 7(1): 1—28.
- [24] ROBERTS T C, LANGER R, WOOD M J A. Advances in oligonucleotide drug delivery[J]. *Nat Rev Drug Discov*, 2020, 19(9): 603—620.
- [25] GAO Y, ZHOU Y, CHANDRAWATI R. Metal and metal oxide nanoparticles to enhance the performance of enzyme - linked immunosorbent assay (ELISA)[J]. *ACS Appl Nano Mater*, 2019, 3(1): 1—21.
- [26] TAN L L, LOGANATHAN N, AGARWALLA S, *et al.* Current commercial dPCR platforms: Technology and market review[J]. *Crit Rev Biotechnol*, 2023, 43(3): 433—464.
- [27] PASSARO A, AL BAKIR M, HAMILTON E G, *et al.* Cancer biomarkers: Emerging trends and clinical implications for personalized treatment[J]. *Cell*, 2024, 187(7): 1617—1635.
- [28] WU J, LIU H, CHEN W, *et al.* Device integration of electrochemical biosensors[J]. *Nat Rev Bioeng*, 2023, 1(5): 346—360.
- [29] FINBLOOM J A, HUYNH C, HUANG X, *et al.* Bioinspired nanotopographical design of drug delivery systems[J]. *Nat Rev Bioeng*, 2023, 1(2): 139—152.
- [30] LABIB M, KELLEY S O. Single - cell analysis targeting the proteome[J]. *Nat Rev Chem*, 2020, 4(3): 143—158.

- [31] MULLARD A. Antibody – oligonucleotide conjugates enter the clinic[J]. *Nat Rev Drug Discov*, 2022, 21(1): 6—8.
- [32] JIN S, SUN Y, LIANG X, *et al.* Emerging new therapeutic antibody derivatives for cancer treatment[J]. *Signal Transduct Target Ther*, 2022, 7(1):1—28.
- [33] PAUNOVSKA K, LOUGHREY D, DAHLMAN J E. Drug delivery systems for RNA therapeutics[J]. *Nat Rev Genet*, 2022, 23(5): 265—280.
- [34] NANNA A R, KELIN A V, THEILE C, *et al.* Generation and validation of structurally defined antibody – siRNA conjugates[J]. *Nucleic Acids Res*, 2020, 48(10): 5281—5293.
- [35] JIAO J, QIAN Y, LV Y, *et al.* Overcoming limitations and advancing the therapeutic potential of antibody – oligonucleotide conjugates (AOCs): Current status and future perspectives [J]. *Pharmacol Res*, 2024, 209(11):1—14.
- [36] AVIDITY BIOSCIENCES. Global open – label extension study of del – desiran for the treatment of DM1 (HARBOR – OLE) [EB/OL]. 2025 – 09 – 05 [2025 – 11 – 18]. <https://clinicaltrials.gov/study/NCT07008469?cond=AOC%201001&rank=4>.
- [37] AVIDITY BIOSCIENCES. A study to evaluate Del – brax (also referred to as AOC 1020) in participants With FSHD (FORTITUDE – 3) [EB/OL]. 2025 – 10 – 20 [2025 – 12 – 18]. <https://clinicaltrials.gov/study/NCT07038200?cond=AOC%201020&rank=2>.
- [38] AVIDITY BIOSCIENCES. Ph2 open – label study of AOC 1044 in Duchenne muscular dystrophy participants with mutations amenable to Exon44 skipping (EXPLORE44OLE) [EB/OL]. 2025 – 05 – 14 [2025 – 12 – 18]. <https://clinicaltrials.gov/study/NCT06244082?cond=AOC%201044&rank=1>.
- [39] TALLAC THERAPEUTICS. A dose escalation and expansion study of TAC – 001 in patients with select advanced or metastatic solid tumors (INCLINE – 101) [EB/OL]. 2024 – 08 – 16 [2025 – 11 – 18]. <https://clinicaltrials.gov/study/NCT05399654?cond=TAC-001&rank=1>.
- [40] DYNE THERAPEUTICS. Safety, tolerability, pharmacodynamic, efficacy, and pharmacokinetic study of DYNE – 101 in participants with myotonic dystrophy type 1 (ACHIEVE) [EB/OL]. 2025 – 12 – 17 [2025 – 11 – 18]. <https://clinicaltrials.gov/study/NCT05481879?cond=DYNE-101&rank=1>.
- [41] DYNE THERAPEUTICS. Safety, tolerability, pharmacodynamic, efficacy, and pharmacokinetic study of dyne – 251 in participants with duchenne muscular dystrophy amenable to Exon 51 skipping (DELIVER) [EB/OL]. 2025 – 08 – 13 [2025 – 11 – 18]. <https://www.clinicaltrials.gov/study/NCT05524883?cond=DYNE-251&rank=1>.
- [42] SASSO J M, TENCHOV R, BIRD R, *et al.* The evolving landscape of antibody – drug conjugates: In depth analysis of recent research progress[J]. *Bioconjug Chem*, 2023, 34(11): 1951—2000.
- [43] SHIVATARE S S, SHIVATARE V S, WONG C H. Glycoconjugates: Synthesis, functional studies, and therapeutic developments[J]. *Chem Rev*, 2022, 122(20): 15603—15671.
- [44] FU Z, LI S, HAN S, *et al.* Antibody drug conjugate: The “biological missile” for targeted cancer therapy [J]. *Signal Transduct Target Ther*, 2022, 7(1):1—25.
- [45] SHEYI R, DELATORRE B G, ALBERICIO F. Linkers: An assurance for controlled delivery of antibody – drug conjugate[J]. *Pharm*, 2022, 14(2): 1—27.
- [46] QIAN L, LIN X, GAO X, *et al.* The dawn of a new era: Targeting the “undruggables” with antibody – based therapeutics[J]. *Chem Rev*, 2023, 123(12): 7782—7853.

(收稿日期 2025 – 11 – 18)

· 科学文摘 ·

嗜酸性粒细胞通过肉芽肿控制小鼠的持续性沙门氏菌感染

引自: BUTLER D S C, DI LUCCIA B, VILCHES – MOURE J G, *et al.* Eosinophils enhance granuloma – mediated control of persistent *Salmonella* infection in mice. *Nat Microbiol*, 2025, 10(12): 3176—3190.

肠炎沙门氏菌可在组织内长期无症状持续存在。这一过程是通过被称为肉芽肿的免疫细胞聚集物中复杂的宿主 – 病原体相互作用实现的——沙门氏菌在此建立有利的细胞生态位进行繁殖,而宿主则限制其扩散与组织传播。本研究利用持续性沙门氏菌感染的小鼠模型,发现嗜酸性粒细胞在沙门氏菌主要持续存在的淋巴组织——肠系膜淋巴结中,对鼠伤寒沙门氏菌感染具有宿主保护性调控作用。通过空间转录组学与实验干预相结合,发现响应鼠伤寒沙门氏菌感染的单核细胞和巨噬细胞能以 C – C 基序趋化因子配体 11 依赖性方式招募嗜酸性粒细胞并增强其活化。主要由嗜酸性粒细胞表达的主要碱性蛋白与巨噬细胞极化改变及细菌控制密切相关。因此,在细菌持续存在的关键部位,嗜酸性粒细胞利用肉芽肿巨噬细胞对抑制沙门氏菌发挥着至关重要的作用。