

科学家揪出“捣乱分子”，解答—— 为何高血糖人群抗病毒免疫力低

●本报记者 杨晨

病毒流行期间，为何高血糖人群更容易“中招”、更容易发展为重症？这个问题，困扰了临床医生很多年。

电子科技大学医学院、四川省人民医院教授郑慧团队的一项研究揭开了谜底的一角。他们在国际上首次发现了一种名为“蛋白丙酮酸化修饰”的全新蛋白质修饰方式，并指出在高血糖环境下，糖代谢产物丙酮酸干扰了抗病毒免疫信号通路的关键蛋白，让抗病毒防线“失守”。近日，相关研究成果发表于《细胞》。

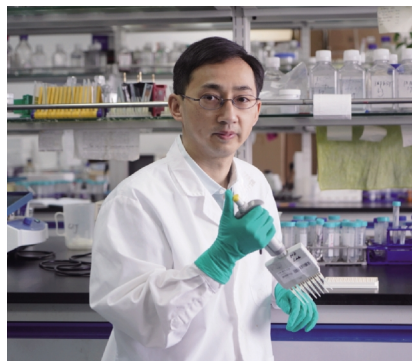
“两副面孔”

“病毒来了，准备战斗！”当病毒入侵人体时，免疫系统会迅速拉响警报。在机体抵抗病毒感染第一道防线中，有个重要的细胞因子“I型干扰素”负责通知身体各部位。

郑慧解释，I型干扰素从细胞释放后，会与身体各处组织细胞的细胞膜表面受体结合，进而“激活”相关信号通路，启动一系列抗病毒基因的表达，最终合成众多抗病毒蛋白来发挥抗病毒效应。

而I型干扰素信号通路的传递和运行，离不开STAT1蛋白这个分子。STAT1蛋白要与另一个叫STAT2的蛋白紧密合作，像两把钥匙同时转动，才能启动细胞核内的抗病毒基因表达，让已经感染病毒的细胞进入“战斗状态”，并使尚未感染病毒的细胞进入“戒备状态”。

在血糖偏高的人群中，这个I型干扰素信号传递过程却出了岔子。研究发



郑慧在实验室。受访者供图

现了其中的一个重要“捣乱分子”——丙酮酸。

丙酮酸是糖酵解的终末产物。此前的研究认为，丙酮酸主要发挥能量供给的基础作用。不过，这家伙有“两副面孔”，能显著抑制干扰素免疫信号通路，突出表现为限制细胞内干扰素活性，使细胞产生的抗病毒蛋白减少。

这个过程就像“糊”住了STAT1蛋白的“手脚”，让它无法与STAT2顺利“联手”，导致抗病毒信号传不下去，免疫系统反应变慢、强度变弱。

“更令人吃惊的是，丙酮酸是以蛋白修饰的方式影响这一信号通路的。”郑慧指出，丙酮酸并非与STAT1蛋白简单物理碰撞、擦肩而过，而是能与之发生共价结合，形成一种全新的蛋白质修饰——蛋白丙酮酸化修饰。

在高血糖环境下，糖酵解通路异常活跃，丙酮酸的含量升高，蛋白丙酮酸化修饰的水平随之升高，信号传输“路径”也越来越堵塞。这解释了为什么糖尿病患者或血糖偏高人群更易感染病毒，且

在感染病毒后更容易出现重症。

多次验证

此次研究于2020年底启动，团队的初衷就是想解答：为什么血糖高的人抗病毒能力差？这一现象在新冠疫情期间尤为凸显。大量临床研究表明，血糖高的人群感染新冠后更易发展为重症。

I型干扰素是临床不可或缺的抗病毒药物。但临床研究发现，即便在空腹血糖不大于6.1毫摩尔/升的正常人群中，血糖数值的细微差异也会影响I型干扰素治疗的反应性。

郑慧想到，既然高血糖会影响抗病毒免疫，那会不会是糖代谢产物影响了干扰素免疫信号通路？于是，团队将目光投向糖代谢通路中的多种代谢酶和代谢产物，逐一筛选和测试。最终，丙酮酸引起了他们的注意。

作为小分子物质，丙酮酸如何影响干扰素的信号通路，具体作用于哪个蛋白，机制是什么。带着这些问题，团队成员、论文第一作者左宜波首先给丙酮酸做了生物素标记，发现其可以与STAT1蛋白结合。

曾有研究发现乳酸对蛋白质进行修饰，而乳酸又是丙酮酸的下游代谢产物，二者的分子结构非常相似。因此，郑慧大胆推测，丙酮酸或许对蛋白质有修饰作用。

为了进一步确认蛋白丙酮酸化修饰的功能，他们培育了一组小鼠，通过基因改造，让它们的STAT1天生就没法被丙

酮酸“糊”住“手脚”。结果显示，相对于正常对照组，这些小鼠的干扰素免疫活性更强，被病毒感染后的存活率显著提升。

不仅如此，团队还分析了高血糖志愿者血液样本，发现血糖越高，STAT1被丙酮酸修饰的比例就越高。

打开思路

“未来或许可以采取针对性措施，改善高血糖人群的抗病毒免疫状态。另外，在临床使用干扰素治疗病毒感染时，也可将血糖水平及蛋白丙酮酸化修饰情况纳入考量，以期实现精准干预。”左宜波展望道。

值得一提的是，首次报道的蛋白丙酮酸化修饰，或许并非STAT1蛋白的“专利”。

“糖酵解是细胞最底层的生命活动，其中丙酮酸是糖酵解的终末产物，而非一过性的代谢产物，它对于细胞的能量供给至关重要。因此，蛋白丙酮酸化修饰可能广泛存在于各类细胞的生命过程中，对正常生理活动起到调控作用。”郑慧解释。

他表示，蛋白丙酮酸化修饰有望为免疫学、肿瘤学、神经生物学、发育生物学等众多领域的学者提供新的研究思路。“通过检测他们关注的蛋白是否存在这种修饰，以及如何影响细胞生理或病理功能，希望能帮助他们在相关研究领域取得突破。”

相关论文信息：

<https://doi.org/10.1016/j.cell.2026.01.023>

科学家大幅提升乳腺癌早晚期诊断准确率

本报讯 东南大学教授张春阳团队研发出超灵敏核酸生物传感器，能实现乳腺癌相关环状RNA的无标记、超微量精准检测，在乳腺癌早晚期临床诊断中均展现出极高准确性。近日，相关研究成果发表于《美国化学会志》。

环状RNA是一种特殊的RNA分子，因形成共价闭合的环状结构，在肿瘤发生发展中发挥了关键作用，

也是乳腺癌诊断的重要生物标志物。但这类分子序列相似度高，想要精准检测并不容易。现有检测方法普遍存在灵敏度低、检测样品量多、检测过程耗时久等问题，而且很难同时检测多种环状RNA，在临床应用中受到诸多限制。

研究团队研发的新型纳米传感器就像一个“侦察兵”，内部配有专门的捕获探针，能精准识别与乳腺癌相关

的两种环状RNA——circMTO1和circCDYL的特征位点。一旦检测到靶标环状RNA，传感器就会发生一系列连锁反应，最终产生明显的双色荧光信号，以此实现对目标分子的定量检测。

该技术的检测灵敏度达到了“阿摩尔级”，这是一个极其微量的检测级别。不仅如此，它还能在单个细胞层面检测环状RNA的表达情况，清晰区分乳腺癌细胞与正常细胞、乳腺癌组

织与健康组织。

在临床诊断应用中，这款传感器的表现尤为亮眼——在乳腺癌早期诊断中，准确率达91.1%；在乳腺癌晚期诊断中，准确率达99.4%。该研究实现了乳腺癌临床全分期的精准检测，为乳腺癌的早发现、早诊断和个体化治疗提供了全新技术支撑。（陈彬）

相关论文信息：

<https://doi.org/10.1021/jacs.5c18880>