

# 30余年屡败屡战 艾滋病疫苗研制难在哪儿

本报记者 陆成宽

据《自然》官网报道,从9月开始,科学家将在数千人身上测试一款“马赛克”疫苗,以评估这种疫苗能否预防艾滋病病毒(HIV,即人类免疫缺陷病毒)感染。

## HIV疫苗最大的挑战是科学问题

实际上,科学家已经为研制艾滋病疫苗努力了30余年。自1981年发现以来,HIV引起的艾滋病(AIDS)已经造成全球6000多万人感染和3000多万人死亡。

尽管已经成功研制几十种抗HIV药物,使艾滋病从“超级癌症”变成可长期存活的慢性病,但是每年仍有200多万人感染和100多万人死亡,我国年报告的HIV/AIDS病例也从21世纪初的几千例增加到现在的10多万例。

在艾滋病面前,我们仍然束手无策,疫苗的研发困难重重。

事实上,研制HIV疫苗是医学研究的最大挑战之一,也是美国《科学》杂志创刊125周年之际,提出的125个挑战全球科学界的重要基础问题之一。

“回答HIV疫苗能否研制成功,首先需要

## 人体的免疫力不能有效控制HIV

要想弄清楚这个问题,就得先厘清清楚疫苗那些事。

邵一鸣曾将疫苗分为两类。A类疫苗针对自然感染可以诱导宿主产生保护性免疫的病原体。这种情况下,研制疫苗只需要找出对应的病原,按照传统工艺对其灭活或减毒,或以基因工程的手段将呈递免疫原接种到人体就能达到预防该类疾病(如乙肝)的目的,这是因为人体的免疫力在进化上强于这类病原。简而言之,就是利用人体免疫力可以清除或长期控制病原。例如,大多数

## 30余年历经三代HIV疫苗研发

自HIV发现至今的30多年里,全球科学家和产业界从未停止过对HIV疫苗的研发。有人将HIV疫苗按时间研发分成了三代疫苗的研究阶段。

第一阶段的第一代gp120蛋白或多肽疫苗

像天花病毒疫苗免疫被消灭一样,人们渴望着艾滋病疫苗的出现。虽然科学家已经为此努力了很多年,开展了大量的基础研究和临床试验,但是仍未能开发出有效预防HIV感染的疫苗。这究竟为什么呢?

认清其面对的挑战。诸如HIV复制太快、高度变异、攻击免疫系统等均不是关键。当今的技术足以解决这类挑战,比如我们已经可根据流感病毒当年变异的监测数据,及时生产出来当年所需的流感疫苗。HIV疫苗最大的挑战不是技术,而是科学问题。”中国疾病预防控制中心性病艾滋病预防控制中心艾滋病首席专家邵一鸣在科学出版社新近出版的《Science125个前沿问题解读》一书中坦陈。

现有HIV疫苗研发处于困境的一个重要原因,在于目前的研究尚未完全明确什么样的免疫类型(细胞或体液免疫)和免疫组分能够对HIV感染提供有效的免疫保护,并控制HIV感染后的疾病进展,以及如何通过可操作的免疫手段,诱导多数人产生这些持久的保护性免疫。

乙肝病毒感染可以清除病毒(仅抗体阳性没有病毒)或长期控制病毒而不发病(小三阳,健康携带者),仅少部分患者成为大三阳的乙肝患者。

不幸的是,HIV属于B类疫苗针对的病原体。HIV感染人体后,免疫系统既不能清除也无法长期控制病毒,从未发现过仅有抗体而没有病毒的感染者,如不进行抗病毒治疗大多数患者都会发病和死亡。这是因为病原体在进化上强于人体的免疫力,换句话说,就是人体的免疫力不能有效控制HIV。

的研究,以激发体液免疫的抗体产生为主要目标,类似于A类疫苗研发,几十次I、II期临床试验和一次III期临床试验均以失败告终。这说明这些只能诱导结合抗体的疫苗,是不能对HIV感染提供足够的免疫保护的。

# 并非人类“专利”,食蟹猴也会罹患帕金森病

非人灵长类动物或将助力精准治疗神经系统顽疾

## 第二看台

通讯员 李浩 胡新天  
本报记者 赵汉斌

众所周知,面对自身的疾病,人类还有太多未知的奥秘等待着去探究。但因医学伦理学的限制,许多基础与临床研究的前沿探索不能直接从患者开展,目前最好的途径是借助实验动物模型。

战胜帕金森病,是长期以来人类的梦想之一。帕金森病也叫帕金森综合征,是一种常见而又可怕的神经系统变性疾病,也被称为“震颤麻痹”,多见于老年人。据统计,我国60岁以上的人群中,帕金森病的患病率达到1%,是老年群体中位列第四的常见神经变性疾病。

目前,科学家们正尝试通过实验动物,向攻克这一人类顽疾的征途进发。

## 彻底治愈帕金森病仍需假以时日

帕金森病主要影响人类的运动能力,到晚期也会损伤记忆力。我们知道,拳王阿里、著名作家巴金先生,以及数学家陈景润等,无数名流都不幸得过帕金森病。他们患病后明显的特征就是静止性震颤,也就是人们常说的“手抖”。其实,帕金森病患者还有运动迟缓、肌肉僵直与姿

势异常等表现,只是这些特征需要专业人员的诊断才能确定。而对公众来说,印象最深的可能就是患者抖动的手、头部和肢体了。

但即使生命科学前所未有发达的今天,科学家们仍不能清楚地回答为什么人类会罹患帕金森病。人们只知道某些基因改变或者生活环境中的毒性因素参与了疾病的发生。同时,人们知道帕金森病患者脑内有一个叫“黑质”的地方出现了损坏,引起一种叫做多巴胺的物质分泌不断下降,可能是引起症状出现的原因。基于此,针对补充多巴胺而设计的药物如美多巴的治疗效果得到了临床验证,但是并不能彻底治愈帕金森病,在经历了疗效不错的“蜜月期”后,反而出现严重的运动障碍。

据估计,我国目前有400万至700万帕金森病患者。面对帕金森病,医学工作者也没有很好的干预治疗措施,不仅患者痛苦,也给家庭与社会带来极大的负担。

## 为什么用猴子来研究帕金森病?

在众多实验动物模型中,人们最熟悉的可能是小白鼠了,可是这些小家伙与我们人类并不相似。

鼠类的脑子很小且不发达,它们的生活习性是与行为表现和人类也大相径庭,所以很多在小白鼠身上获得的研究成果,难以在临床上进行有效

应用并获得推广。那么怎样找到和人类近亲的实验动物呢?科学家把眼光投向了非人灵长类动物。我们平时在动物园看到的猴子,就是它们中的一员。在进化史上,与人类最接近的非人灵长类动物是猩猩,但出于生物安全性与动物福利伦理的考虑,科学家们不能在猩猩上开展生物医学实验,尤其是基因操作。

经过长时间研究,科学家们发现猴子可以用来研究帕金森病,其中最关键的原因在于猴子是除猩猩外与人类亲缘关系最近的动物。不论从基因的相似度、大脑的结构与功能以及行为表现上,猴子与人类都很类似。同时,猴子与人类在进化历程上分开的时间相比猩猩更久远,也不容易带来生物安全风险。

重要的是,经典的帕金森病模型就是利用猕猴建立的。研究人员给猴子注射一种特定损伤黑质的药物,发现猴子几乎出现了帕金森病患者的所有表型特征,而且老年猴子表现出更敏感的反应。正因如此,请“猴哥”助力来研究帕金森病变得更靠谱。近年来,日本政府获批的干细胞移植治疗帕金森病的临床实验,也是基于“猴哥”取得的实验结果。

## 罹患帕金森病猴子带来关键信息

科学家告诉我们,即使猴子是最适合研究帕

第二阶段的第二代疫苗,主要使用DNA和病毒载体疫苗,以激发T细胞免疫反应为主要目标,几十次I、II期临床试验未能进一步发展,两次以腺病毒5型为载体的IIB期临床试验则显示,该疫苗不仅不能对HIV感染产生有效的免疫保护,还增加了HIV感染的风险。这说明只有T细胞免疫并不能提供有效的免疫保护。

第三阶段的第三代疫苗,则使用不同疫苗的联合免疫策略,以同时激发体液免疫和

## 尚未找到HIV感染的“阿喀琉斯之踵”

30多年的HIV疫苗研究,研究人员虽屡战屡败,但仍然屡败屡战。

对此,邵一鸣表示,既往30多年的HIV疫苗研究一直在坎坷中前行,从体液免疫到细胞免疫再到两者并重,HIV疫苗研发的各种尝试不可谓不广,探索也不可谓不深入。但是由于人类还未成功研制过B类疫苗,还需要首先在科学上探索攻克之。

由于艾滋病没有适宜的动物模型,只有将基础研究和临床试验结合起来开展探索,才能加快实现HIV疫苗研发。同时,应该总结早期研究因未能认识到HIV感染不能产生足够的免疫保护,进行了大量简单的重复工作、对创新型研究的支持不足等方面的经验教训。

邵一鸣认为,与过去30年HIV疫苗只开展过2次IIB期和2次III期临床试验相比较,当前的研究探索明显加快,正在同时进行3项III

期临床试验。在国家自然科学基金委副主任、中国疾病预防控制中心主任高福院士看来,HIV疫苗的开发瓶颈是多方面的,既有病毒自身的原因,也有思维认识及现有技术手段局限的原因。

与肿瘤经历了长期的斗争后,人类终于发现了肿瘤的“阿喀琉斯之踵”,推动了近年来蓬勃发展的肿瘤免疫治疗,为人类最终征服肿瘤带来了希望,也让人们认识到了机体免疫系统的强大力量。

然而,与HIV斗争的30余年里,人类仍然没有找到HIV感染的“阿喀琉斯之踵”,机体免疫高度复杂,我们对于HIV感染的免疫保护机制仍有很多未知,需要投入大量的资源和时间去搞清楚这些机制。在高福看来,HIV疫苗研发能否突破现有的科研思维和研发思路是其成功的关键。

视觉中国

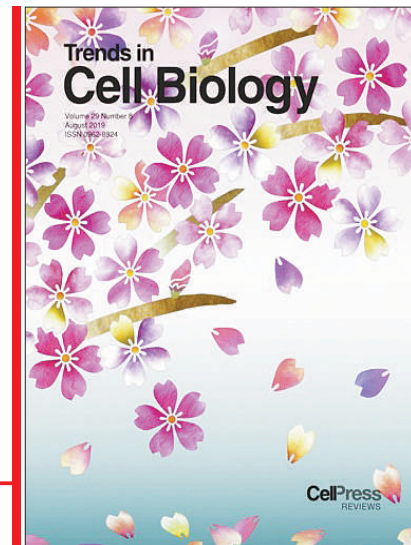


## 封面故事

主持人:本报记者 陆成宽

## 调控干细胞「静止态」 可对抗机体衰老

《细胞生物学趋势》  
2019.8



在哺乳动物中,干细胞是维持组织和器官终生稳定和再生所必需的,但随着年龄的增长,干细胞的功能会下降。在生命过程中为保存干细胞功能,它们被保持在低代谢和低增殖的静止状态。然而,激活静止的干细胞——器官稳态/再生的基本过程——需要对控制生物合成过程、修复机制和代谢活动的多个分子回路的协调一致和可靠的调控。德国莱布尼茨老年研究所的斯蒂芬·廷佩尔等研究人员讨论了调控干细胞在静止期维持和退出的分子和生化过程,以及这些回路与年龄相关的故障如何导致机体衰老。

## 物体空间分布特征 影响人脑视觉图像处理

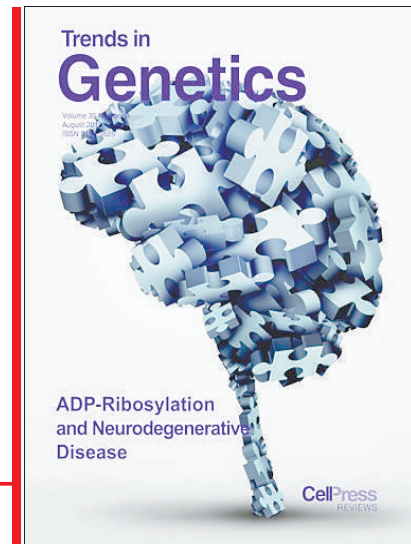
《认知科学趋势》  
2019.8



在自然视觉中,物体出现在典型的位置,既与视觉空间有关,也与其他物体有关,如桌子上方的一盏灯。最近的研究表明,物体视觉对这种位置规律具有很强的适应性。德国柏林自由大学教育与心理学系的丹尼尔·凯瑟等研究人员综合了这些进展,强调对位置规则的适应有助于物体检测和识别,并使视觉皮层中物体的表征更加清晰。这些影响在各种类型的高级内容中普遍存在。研究人员假设,对现实世界结构的适应性共同支持有限的皮层处理资源的最佳利用。因此,将位置规律考虑在内对于理解现实世界中的有效物体视觉至关重要。

## 一种癌症药物或能 治疗神经退行性疾病

《遗传学趋势》  
2019.8



与年龄相关的神经退行性疾病的致病特征是大脑中错误折叠蛋白质的沉积。为了设计新的治疗方法,必须确定这些易聚集蛋白质的调节途径。其中一种途径是通过添加腺苷二磷酸核糖(PAR)进行翻译后修饰,这种修饰可以促进蛋白质在多种细胞环境中的募集和定位。越来越多的证据表明PAR与神经退行性疾病的蛋白质异常定位和积累有关。美国宾夕法尼亚州大学李安妮·麦泽克等研究人员重点研究了肌萎缩侧索硬化症(ALS)和额颞叶变性(FTD)等神经退行性疾病中PAR的调控通路,已被开发为癌症治疗药物的聚腺苷二磷酸发现核糖聚合酶(PARP)活性抑制剂,也有可能用于治疗神经退行性疾病。

金森病的模型动物,但所建立模型的手段都是人工诱导的。那么问题来了,猴子是否有可能自发罹患帕金森病?

为了回答这个科学问题,中国科学院昆明动物研究所胡新天研究团队的李浩博士,基于中国科学院非人灵长类研究中心的资源优势,结合日常的观察与筛选,幸运地发现了一只自发罹患帕金森病的食蟹猴。

这只10岁左右的猴子表现出几乎所有的帕金森病行为症状,病理改变十分典型,同时具有低水平的多巴胺。有趣的是,它居然携带了从人类患者身上发现的帕金森病风险基因突变,并且具有明确的生物学功能参与了疾病发生过程。

也就是说,帕金森病不只是人类的“专利”——除了人类,非人灵长类的猴子也会得帕金森病。正因如此,研究团队在猴子研究帕金森病才真正靠谱。

有了“猴哥”这个可靠的“病友”,研究人员可以有效开展帕金森病发生的原因与机制研究,早期诊断指标与治疗研究、进化上疾病发生的比较研究等。其目标在于寻找潜在的干预靶点,为清楚了解帕金森病或精准治疗提供关键信息。科学家们相信,随着科技的进步和研究的深入,以猴子为模型的帕金森病探索,终将给人们带来治愈顽疾的新希望。