

特异性免疫球蛋白： 来自康复患者血浆的病毒“克星”

——新冠肺炎生物药物研发技术路线解读之二

本报记者 张晔 通讯员 姜晨

在新冠肺炎暴发初期,没有特效药成为许多人“谈冠色变”的重要原因。

在国务院联防联控机制近日举行的新闻发布会上,新冠肺炎药物研发、疫苗研制等科研工作进展情况引发各界关注,其中,血浆疗法和特异性人免疫球蛋白再次被“划重点”。

“在2月份,我们发出了‘千人献浆救千人’的号召,截至目前,全国已经采集了超过2000份恢复期血浆,在临床上的应用也超过了700

例,显示出了非常好的治疗效果。”科技部生物中心副主任孙燕荣表示。

而“血清(血浆)疗法”的升级版——免疫球蛋白也被提及:目前已研发出静注(静脉注射)的新冠肺炎免疫球蛋白,可以用于患者的临床救治以及高危人群的被动免疫保护。

那么,康复患者血浆与免疫球蛋白之间究竟是什么关系?古老的“血清疗法”为何在此次抗疫期间成为有力武器?后期为何还要开展免疫球蛋白的应急攻关?科技日报记者为此采访了药科大学张娟教授。

血清疗法可抗病毒 但治疗针对性较粗放

1901年,举世闻名的诺贝尔生理学或医学奖首次颁发,来自德国的埃米尔·阿道夫·冯·贝林获此殊荣。

瑞典卡罗琳医学院诺贝尔委员会的教授们对贝林的贡献给予了这样的评价——“对血清疗法的研究,特别是在治疗白喉应用上的贡献,开辟了医学领域研究的新途径,也因此使得医生手中有了对抗疾病和死亡的有力武器。”

白喉是由白喉杆菌引起的一种急性呼吸道传染病。在上世纪20年代,仅美国每年就有13000—15000人因白喉而死亡。

贝林与同事在实验中发现,将患过白喉但康复的小鼠血清注射入新患白喉的小鼠体内后,新感染白喉的小鼠竟然也能保持健康状态。这就意味着,康复小鼠的体内有某种对抗白喉杆菌毒素的物质。他们为此激动不已,并将这种物质命名为“抗毒素”。

1890年,贝林根据实验结果提出了“抗毒素免疫”的新概念,这在医学上称为“抗毒素的被动免疫”。

两种疗法同门同宗 免疫球蛋白中和病毒能力更强

经过深入研究,科学家已逐渐厘清人体免疫机制,并形成两种治疗路径:主动免疫和被动免疫。

“主动免疫就是常见的疫苗,而被动免疫则包括天然被动免疫和人工被动免疫。”张娟表示,母体的抗体经胎盘或乳汁传给胎儿,就是天然被动免疫;注射免疫球蛋白、血清获得免疫力则属于人工被动免疫。

作为“血清疗法”的升级版,免疫球蛋白其实与血清疗法同门同宗,它们都来自于康复患

者的血浆,也同样属于人工被动免疫疗法。不同的是,免疫球蛋白是通过生物工程方法将体内B细胞产生的抗体提取出来。

需要注意的是,临床常用的静注人免疫球蛋白属于“广谱防御”。但是,从新冠康复病人的血液中提取的免疫球蛋白,与新冠病人血清相比,具有更高的中和新冠病毒的能力,以及更高的特异性。此类免疫球蛋白做成注射剂后,还须满足药品的严格要求,具备较高的纯度和中和病毒的能力。

“血清疗法实际是利用康复病人血浆中的抗体去中和病毒,但是有的血浆抗体多,有的抗体少,每个人的抗体在种类上及中和病毒的能力上也不一样,治疗的针对性比较粗放。”张娟告诉记者。

在新冠肺炎疫情期间,部分病人接受“血清疗法”,取得较好的临床效果。因此有网友喊话称,在缺乏疫苗和特效治疗药物的前提下,血清疗法是一味“神药”,呼吁积极推广。

但是,中科院上海巴斯德研究所“泼冷水”——抛开诸多隐患不说,想要用康复患者血浆治疗疾病,甚至帮助全国人民抵抗抗病毒,“恐怕抽干了他们的血,也是难以实现的”。

“血清疗法实际是利用康复病人血浆中的抗体去中和病毒,但是有的血浆抗体多,有的抗体少,每个人的抗体在种类上及中和病毒的能力上也不一样,治疗的针对性比较粗放。”张娟告诉记者。



视觉中国供图

而另外一类免疫球蛋白则是特异性的,比如乙肝免疫球蛋白、破伤风免疫球蛋白、狂犬病免疫球蛋白等,只针对单一疾病的病原体。

但无论是哪一种免疫球蛋白,都是短时的被动免疫,疗效不会持久。

许多人可能还记得,去年初国内某企业“静注人免疫球蛋白”曾被曝出艾滋病抗体阳性的新闻。

2019年1月,国家药监局也发布过《关于修订静注人免疫球蛋白和冻干静注人免疫球蛋白

说明书的公告(2019年第1号),公告中有一个最重要的安全提醒,就是在说明书上加警示语:因原料来自人血,虽然对原料血浆进行了相关病原体的筛查,并在生产工艺中加入了去除和灭活病毒的措施,但理论上仍存在传播某些已知和未知病原体的潜在风险,临床使用时应权衡利弊。

经过多次实验检测,最后证实该批次的药品并无质量问题,但是关于免疫球蛋白是是非非的讨论却没有停止,这或许与免疫球蛋白的来源与使用方式存在密切联系。

免疫是一把双刃剑 不能当对抗感染的万能神药

许多人不知道,免疫反应并非绝对安全,免疫系统一旦启动,不仅会杀伤病毒细菌等外来有害物,也可能伤及自身。

“在此次新冠肺炎疫情期间,许多患者出现的炎症因子风暴就与免疫系统过度反应有关。”张娟说,当人体感染了病毒后,机体还没来得及产生抗体,这时候产生很多炎症因子,人体免疫系统就会被激活,并猛烈攻击炎症因子所在的身体组织,造成呼吸衰竭等临床重症。

张娟认为,每个人的免疫反应不一样,免疫球蛋白是一种很大的蛋白质,对机体来说也是一种外源物质,免疫系统对待外源物质很有可能会产生应激反应,所以免疫系统功能正常的病人不必使用免疫球蛋白。

目前在临床上,存在像抗菌药物一样的滥

用现象,许多人把静注免疫球蛋白当成抗感染、提高免疫力的万能神药,对一些感染患者动辄给予静注免疫球蛋白治疗。

张娟指出,临床常用的静脉用免疫球蛋白虽然在短时间内,可以让被动提升免疫力,但不具有治疗的针对性,寄希望于静脉用免疫球蛋白进行病原治疗是不现实的,效果也是不理想的。

专家分析,为了避免出现免疫球蛋白的滥用或不当反应,此次科技部在应急攻关中,着重强调了“特异性”。

孙燕荣在新闻发布会上指出,这个产品源自康复者血浆,含有高纯度、高效价的中和抗体,研制成功后可用于患者的临床救治以及高危人群的被动免疫保护。

封面故事

主持人:本报记者 陆成宽

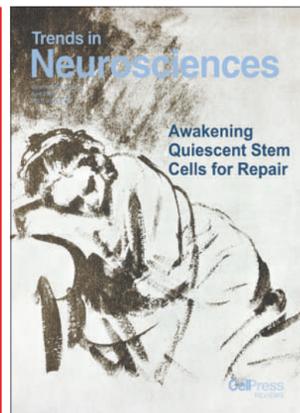
海洋温度或继续上升 极区物种丰度受影响



《当代生物学》
2020.4.20

1850年工业化革命以来,海洋环境的平均温度上升了1°C。英国布里斯托大学的鲁宾·黑斯廷斯等研究人员报告了对上个世纪304种广泛分布的海洋物种丰度趋势的全球分析,这些物种涵盖了从浮游植物到鱼类和海洋哺乳动物的一系列分类群。具体地说,利用文献数据库,他们调查了物种长期丰度变化的方向和强度在多大程度上取决于物种在纬度范围内的采样位置。结果表明,丰度的增加主要发生在物种分布的极区,丰度的下降主要发生在物种分布的赤道区。这些数据证明,在过去一个世纪里,海洋物种丰度的大规模变化与气候变暖是一致的。研究人员因此认为,预计到2050年,海洋温度将比工业化前水平上升1.5°C,这将推动海洋物种的纬度丰度变化,包括那些对沿海生计至关重要的物种。

激活静息态神经干细胞 或可修复大脑损伤



《神经科学趋势》
2020.4

神经干细胞(NSCs)是一种多能祖细胞,负责产生神经系统中所有的神经元和大胶质细胞。在成年哺乳动物中,神经干细胞主要处于一种“休眠”状态,但它们可以在进食或运动等环境因素的影响下增殖。人们希望通过激活静息态神经干细胞,以修复人类大脑损伤。这就需要了解在正常生理过程中以及脑损伤后静息态神经干细胞的异质性和调节机制。而要深刻理解这些机制,单靠啮齿动物模型难以获得,还需借助非哺乳类脊椎动物(斑马鱼和线虫)和无脊椎动物(果蝇)进行研究。奥地利维也纳生物中心的利奥·大月等研究人员回顾了这些不同模型的概念进展,全面梳理了利用静息态神经干细胞进行治疗的可能性。

“海稻86”为何不怕咸? 测序技术锁定水稻关键耐盐基因

本报记者 赵汉斌

土壤中盐的胁迫严重影响水稻的生长发育,并降低其产量。因此,如何利用数量性状基因座和连锁标记开发耐盐和高产水稻,是分子育种的关键选项。

近日,中科院西双版纳热带植物园热带稻种保护与遗传改良研究组吴锋玲等,成功定位到“海稻86”耐盐相关基因。这一新的重要成果,对解析水稻耐盐机理,以及我国新的优质耐盐水稻品种的选育具有重要意义。

改善水稻的耐盐性很重要

在全球范围内,至少有6%的土地受到盐分

的影响,而浓度为50毫摩尔/升的盐水,会使众多水稻品种的产量减少一半。因此,努力提升水稻的耐盐性,可有效增加边际盐碱土地的利用率,并提高作物的产量,这对保障粮食安全、增加土地产出和减少贫困都至关重要。

此前的调查研究结果表明,水稻在幼苗、生殖和2—3叶期最容易受到盐胁迫的影响。盐度的高低,会在渗透胁迫、离子毒性和氧化胁迫3个阶段影响水稻生长。在精英种质资源中鉴定耐盐数量性状基因座或相关基因并将其应用于培育新的耐盐品种具有巨大的价值。

近年来,由袁隆平院士领衔的青岛海水稻研究发展中心致力于“海水稻”研发,利用基因

测序技术,筛选出天然抗盐、抗碱、抗病基因,通过常规育种、杂交与分子标记辅助育种技术,计划在3年内选育出可供产业化推广、每亩单产300公斤以上的耐盐水稻品种。目前发展中心已经取得阶段性成果,2016年试验种植中突破亩产500公斤,2017年在使用含盐0.6%咸水灌溉的实验田,小面积测产最高每单产达到621公斤。2018年筛选出176份优良材料在全国5大典型盐碱地试种。

51个基因座与盐胁迫相关

水稻大都指淡水稻。海稻不是新品种而是与水稻、早稻并列的稻类。

1986年,我国农业科研人员陈日胜在罗文烈教授带领下,在广东省湛江市普赤红树林资源时,在燕巢村海边发现一株比人还高、看似芦苇但结着穗的稻子。在罗文烈教授叮嘱下,陈日胜收下522粒种子,通过30多年的繁育,将这种海水稻种子延续至今,并将其命名为“海稻86”。

在此期间,陈日胜等人曾在正常和高盐度条件下生长的“海稻86”进行转录组分析,并鉴定了大量盐诱导的差异表达基因,他们将这51个基因座分为5个重复序列家族、过氧化物酶基因、消化道基因、多抗菌挤压蛋白家族基因、谷胱甘肽S-转移酶基因。“通过在不同盐浓度下生长的‘海稻86’的各种性状的全基因组相关分析,此前的研究发现了与盐胁迫显著相关的51个基因座。”吴锋玲说。

“海稻86”虽已被证明具有很强的耐盐碱、耐淹和耐贫瘠土地生长的能力,但人们对这种宝贵资源的认识和研究还不足,对其耐盐性机理也不清楚,更没有数量性状基因座图谱或对其耐盐性机理的分析报道。

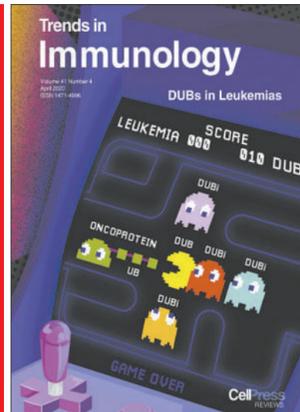
分子标记定位出与耐盐性高度关联的基因座

吴锋玲和徐鹏研究员、余迪研究员等人在此次最新研究中发现,在盐土环境条件下,耐盐种质资源“海稻86”在幼苗期就表现出比普通水稻品种更高的耐盐性,遗传分析结果显示耐盐敏感性为显性。

他们利用“海稻86”为供体亲本,云南梗型水稻品种“滇梗优1号”为受体亲本,构建了F2群体并进行分离群体分析测序分析,在1号染色体上确定了一个2.78Mb的区域作为候选区域。为了进一步缩小候选区域范围,他们还利用分子标记进行数量性状基因座定位,最终获得了一个对表型贡献率超过60%的主效数量性状基因座,并将其命名为qST1.1。研究组进一步培育片段替换系和渗入系,通过表型证实qST1.1确实与“海稻86”的耐盐性有关,而且具有较高的产量和品质。

这一新发现,为我国选择耐盐水稻品种提供了一种新的有效途径,将有助于水稻耐盐机理的解析和利用分子选育优质耐盐水稻品种。相关研究结果近期发表在国际分子多样性保护组织旗下的《农艺学》期刊上。

以去泛素化酶为靶标 新型肿瘤抑制剂研发中



《免疫学趋势》
2020.4

去泛素化酶是从绝大多数细胞蛋白中去泛素化后仍能保持蛋白稳定的酶。去泛素化酶的表达和活性对生理机能至关重要,包括癌症在内的许多疾病的发生都与其有关。基于最近在人类血癌中的发现,美国西北大学的古铁雷斯-迪亚兹等研究人员讨论了在急性白血病中所选择的去泛素化酶的功能,并尝试以这些酶为靶点,阻止白血病的恶化并改善疾病的预后。研究人员重点讨论了最新一代抑制剂在临床前的作用模式及其对白细胞生物学的影响。



视觉中国供图