

# 新型疫苗有望终止结核病流行

◎本报记者 华凌

结核病是一种古老的传染病，也是最致命的慢性传染病之一。世界卫生组织发布的《2023年全球结核病报告》显示，2022年，我国估算的结核病新发患者为74.8万，占全球发病人数的7.1%，估算结核病发病率为52/100000。

日前，比尔及梅琳达·盖茨医学研究所宣布启动Ⅲ期临床试验，在受结核病影响严重的南非开展首批疫苗接种，以评估结核病候选疫苗M72/AS01E的有效性。该疫苗有望成为逾百年来首款预防结核病的新疫苗。那么，结核病疫苗的研发难点有哪些？我国在这一领域取得哪些成果？

## 卡介苗功不可没但存在局限

结核病分为肺结核和肺外结核，其中肺结核在结核病中最为常见。肺结核俗称痨病，曾经蔓延全球，造成数百万人死亡。“肺结核主要是由结核分枝杆菌感染人体引起的一种慢性传染病。结核分枝杆菌可以感染人体多种器官，但其引起的肺结核是结核病的主要表现。”北京大学免疫学教授王月丹说。

疫苗是防治结核病的重要手段。如今，我国新生儿出生后必须首先接种的两种疫苗之一卡介苗，就是目前唯一在使用的结核病疫苗。它能保护婴幼儿免遭严重全身性结核病伤害。王月丹介绍，1921年，法国科学家卡尔梅特和介朗经过13年里230次传代，从牛型结核杆菌中培养得到减毒活牛型结核杆菌，并用其制备而成卡介苗。至今，卡介苗依然是世界上应用最为广泛的结核病疫苗。

注射卡介苗能够激活人体内CD4+T细胞介导的迟发型超敏反应，继而增强巨噬细胞杀灭其胞内寄生结核杆菌的能力，预防结核杆菌感染引发疾病。卡介苗对于预防婴幼儿或者结核杆菌初次感染原发性严重感染，例如结核性脑膜炎、血行播散性严重结核病等，具有良好效果。

尽管卡介苗投入使用已有百余年，但截至目前，全世界仍未实现终止结核病的目标。王月丹说，卡介苗对青少年和成人的肺结核保护效力有限，而青少年和成人肺结核患者恰恰是造成结核杆菌传播的主要源头。

研究发现，卡介苗的保护效果与人体免疫力状况密切相关。一方面，结核杆菌在自然界中广泛存在，人群难以完全避免接触。另一方面，人体的免疫力也始终处于动态变化的过程中。人类免疫缺陷病毒(HIV)等病原体感染、营养不良、应用免疫抑制药物、过度疲劳以及身体发育和年龄等原因，都可能对人体免疫系统功能失调，造成青少年或成人卡介苗接种效果不理想。

王月丹说，在发生上述原因所致的免疫系统功能不足时，人体对卡介苗引发的抗结核免疫应答也会降低，使疫苗难以有效发挥预防结核病发生的作用。因此，卡介苗对于青少年和成人的保护效果常常因人而异，差别很大，效果不稳定。这也是目前结核病预防的巨大制约因素和瓶颈。



医务工作者为入学新生进行结核病筛查。

## 正在研究新型结核病疫苗

早在2014年，世界卫生组织就提出“终止结核病策略”，并提出2035年目标的核心指标，是将结核病发病率降至10/100000以下。世界各国研究人员都在不断进行研究，寻找更为理想的结核病疫苗。近10年来，新型结核病疫苗研究取得巨大进展，有近20种结核候选疫苗进入临床评估阶段，其中15种目前处于临床试验阶段。

“目前，结核病疫苗研发颇具挑战。与病毒相比，结核杆菌的基因组较为复杂，可以借助多种手段实现免疫逃逸，从而严重影响传统疫苗保护效力。此外，结核病疫苗研发往往需要高等级的生物安全实验室，在硬件条件或者资金支持方面要求更高。”王月丹说。

不久前，在首都医科大学附属北京胸科医院举办的结核病诊疗新技术论坛上，该院表示目前正在研发的新型纳米融合疫苗和mRNA疫苗已完成临床前评价。新型疫苗表现出显著的保护作用，有望成为有效控制结核病传播的重要干预手段。

“纳米融合膜疫苗是以纳米材料为基质，以大肠杆菌细胞膜为载体，搭载结核杆菌细胞膜，在利用纳米材料和结核杆菌激活免疫系统的基础上，实现对结核杆菌抗原的特异性识别。mRNA疫苗则是以纳米材料搭载结核杆菌抗原mRNA，激活人体对结核杆菌的免疫力。”首都医科大学附属北京胸科医院细菌免疫学实验室主任逢宇进一步介绍。

与传统疫苗相比，新研发的结核病疫苗具有显著优势。“相比传统疫苗，mRNA疫苗表现出更优的激活细胞免疫功能，而这正是机体抵抗结核感染或清除结核杆菌最重要的免疫应答方式。”逢宇说，此外，mRNA疫苗针对结核分枝杆菌全生命周期抗原的覆盖方式，包括潜伏期、

活跃代谢期等，让疫苗的保护效果更具有普遍性。其保护效力不会因人群年龄差别产生显著影响，预计在青少年和成人中均适用。

如今，国内外新型结核病疫苗研发均不断取得新进展。在2023年全国结核病学术大会上，专家表示，对我国而言，未来仍需进一步鼓励研发新型结核病疫苗，参与国际多中心临床试验，从而缩短结核病疫苗研发周期，加快疫苗上市。

## 链接

### 如何区分感冒与肺结核

一般情况下，肺结核可以通过飞沫、气溶胶、饮用生牛奶等途径传播。90%以上的肺结核是通过呼吸道传染的，肺结核患者在咳嗽、打喷嚏时喷出带有结核杆菌的飞沫，健康人吸入后就可能会被感染。

在生活中，人们应如何区分肺结核与有咳嗽症状的普通感冒？

北京大学免疫学教授王月丹介绍，首先，普通感冒主要表现为急性呼吸道症状，持续时间为1周左右。如果咳嗽咳痰等症状持续2周以上，意味着可能是慢性感染，要及时就医，进行结核病筛查。

其次，有相当一部分结核病患者会出现低热症状，但感冒患者发热往往超过38摄氏度，而且持续时间相对较长。另外，肺结核患者还有午后低热的情况，就是患者在午后体温升高达到一个波峰，之后会有下降。但一般的呼吸道感染发热时间点并不确定或不固定。此外，肺结核患者还会伴有痰中带血、夜间出汗、胸痛、疲乏无力、体重减轻、呼吸困难等症状。

# 我学者首创全新白血病治疗一体化方案

科技日报讯(洪恒飞 吴雅兰 记者江毅)4月30日记者获悉，浙江大学医学院附属第一医院、良渚实验室教授黄河团队面向白血病治疗，设计了一种全新的CAR-T细胞治疗序贯基因造血干细胞移植一体化方案。这一方案既能让CAR-T细胞持续发挥作用，又能减少化疗药物对人体的毒副作用。相关论文近日在国际学术期刊《新英格兰医学杂志》发表。

血液系统恶性疾病按照其细胞来源，可以分为B细胞肿瘤、T细胞肿瘤和髓系白血病三大类型。其中，T细胞肿瘤和髓系白血病恶性程度更高，也更易复

发和转移。CD7分子是人体免疫细胞膜上的一类重要标志物，在多种T细胞肿瘤和30%的急性髓性白血病中高表达，备受科研人员关注。团队此前开发了靶向CD7分子的CAR-T细胞，并通过临床研究验证其有显著疗效，但复发和感染问题依然存在。

“以往的思路是用CAR-T免疫疗法治疗白血病，再桥接基因造血干细胞移植作为巩固治疗。移植手术的前提是要患者体内基本没有肿瘤细胞，还要摧毁体内的造血和免疫系统。”黄河说，传统的移植方案需要先进行清髓预处理化疗和移植抗宿主病预防，很多终末期患者不

一定承受得了。即使过了化疗这关，后续的抗排斥反应治疗仍会降低患者免疫力，增加感染风险。

黄河介绍，部分患者在接受CD7 CAR-T治疗后会出现严重的全血细胞减少及骨髓抑制，即三个血细胞系都低于正常参考范围，以及骨髓中白细胞、红细胞和血小板数量减少。这个副作用使患者能满足异基因造血干细胞移植条件，跳过中间环节，实现CAR-T免疫疗法和异基因造血干细胞移植无缝衔接。

经过不断优化，团队首创的一体化方案在临床研究中收获了显著疗效，一年随

访患者的长期生存率达到68%。同时，接受一体化方案治疗后的患者无需使用免疫抑制剂，且感染发生率显著降低。

团队研究发现，所有参与研究的临床患者体内均能检测到CAR-T细胞。正是它们长期发挥作用，一直努力清除CD7阳性的肿瘤细胞，疾病才得到完全缓解。长期存续的CAR-T细胞也清除了造血干细胞分化而来的CD7阳性T细胞，进而控制了移植物抗宿主病。

黄河说，团队通过一系列研究，从内源机制上解释了这套一体化方案效果显著的奥秘，为将来更大规模的临床试验打下了基础。

# 小鼠肝脏高精度时空图谱构建成功

## 为相关疾病治疗及肝脏再生与移植提供新思路

科技日报讯(记者罗云鹏)4月30日，记者从华大生命科学研究院获悉，该院研究团队利用自研时空组学技术和单细胞转录组测序技术，构建出小鼠肝脏高精度时空图谱。这一图谱分别揭示了小鼠肝脏稳态的空间分子特征，以及肝部分切除、胆汁淤积损伤与修复过程中的复杂分子机制。两项研究从不同角度解析了肝脏损伤与再生复杂机制，有望为肝脏疾病治疗及肝脏再生与移植提供新思路和新策略。两项研究成果均发表于《自然·遗传学》。

肝小叶是哺乳动物肝脏结构和功能的基本单元。成人肝脏由50万到100万个肝小叶组成，在每个肝小叶中，血液从门脉区流向中央静脉区，其营养物质、激素、细胞、生长因子等呈现梯度变化。这使得肝小叶不同空间位置上的细胞具有

不同的生物学功能。

此前，研究团队与多家科研机构基于时空组学技术，探索出肝脏稳态和肝部分切除再生机制。通过对正常肝脏和70%切除后的肝脏开展研究，团队以纳米级空间分辨率构建了连续的肝小叶网络，揭示小鼠稳态肝脏中细胞类型、基因表达和微环境信号空间特征，以及肝脏被部分切除后如何协调准确再生。

此外，研究团队首次发现肝脏中存在约50—200微米免疫微结构，团队发现，该结构主要由T细胞和单核细胞组成。

通过对70%切除后的肝脏再生过程进行分析，团队发现并验证了一系列参与肝脏分区维持关键转录因子，并阐明肝再生过程中代谢及细胞间调控网络在

空间上的协调机制。杭州华大生命科学研究院副研究员赖毅维说，该研究为正确理解肝脏稳态和再生提供了丰富的数据资源。

胆汁淤积由胆汁分泌及排泄障碍引起，严重时可能导致胆管炎、肝硬化、肝衰竭等一系列疾病。此前研究发现，胆汁淤积损伤后，门静脉区肝细胞会重编程为肝祖样细胞，辅助肝脏再生。随着损伤结束，肝脏修复开始，肝细胞大量增殖。这一现象主要发生在中央静脉区，但控制这种增殖的机制尚不明确。

中国科学院分子细胞科学卓越创新中心研究员惠利健研究组联合杭州华大生命科学研究院，以细胞水平空间分辨率构建出小鼠胆汁淤积损伤与再生的时空转录组图谱，揭示该过程中损伤响应和微环境信号的时空动态变化特征。研

究团队采用药物诱导小鼠肝脏损伤，模拟人类胆汁淤积损伤病症。通过对门静脉区域空间互作进行分析，团队发现，胆管细胞在胆汁淤积损伤中充当信号枢纽，参与整合门静脉区微环境中的细胞互作，与该区域免疫细胞重塑和肝细胞重编程高度相关。

借助华大时空组学技术，研究团队揭示了肝细胞重编程过程中肝祖样细胞的两种亚型。此外，研究发现了能够限制肝细胞增殖的重要因子，为解析肝区区域性损伤及胆管相关疾病治疗提供了新视角和可能的新靶点。

“两项研究分别采用部分肝切除和药物诱导的肝脏损伤方式开展，研究发现互为补充，在不同层面回答了肝脏损伤再生的问题，共同构建了一个全面的肝脏参考图谱。”惠利健说。

## 医线传真

# 新型菌源胆汁酸可有效缓解代谢相关脂肪性肝炎

科技日报讯(记者魏依晨)4月30日记者获悉，南昌大学食品科学与资源挖掘全国重点实验室副研究员聂启兴与北京大学等科研单位合作，构建了一种全新的菌源胆汁酸挖掘体系，并揭示新型菌源胆汁酸可有效缓解代谢相关脂肪性肝炎。研究成果近日发表在国际学术期刊《细胞》上。

肠道共生菌与宿主之间互惠共生，对于维持机体稳态至关重要。胆汁酸是介导宿主与肠道微生物对话的关键信号分子。除了传统的胆汁酸之外，近年来已有研究通过反向代谢组学等方法，发现肠道菌能够产生一系列24位羧基修饰的新型胆汁酸。然而，由于粪便成分复杂，胆汁酸质谱碎片信息少，通过传统质谱碎片离子相似性挖掘新型胆汁酸存在一定局限性。开发新的胆汁酸挖掘体系并研究其生理功能具有重要意义。

团队通过胆酸探针孵育结合点击化学手段，发现了一类新型酰基化胆汁酸修饰形式。研究人员通过发酵产物分离与有机合成，结合检测发现，琥珀酰化胆酸广泛存在于生物样本，并且与代谢相关脂肪性肝炎进程呈显著负相关性。随后的功能研究进一步揭示了琥珀酰化胆酸通过调控肠道嗜蛋白阿克曼氏菌，改善肠屏障功能缓解代谢相关脂肪性肝炎的机制。该研究为未来新型菌源活性代谢物的挖掘，以及代谢性疾病干预调控提供了理论指导。

# 山药黏液微粒胶 兼具伤口止血和黏附性能

科技日报讯(记者雍黎 通讯员李春梅)4月30日，记者从陆军军医大学新桥医院获悉，该院消化内科教授杨仕明、樊超强团队联合加拿大工程院院士、曼尼托巴大学教授邢孟秋团队，研发出一种可以在创伤和外科手术中兼顾止血和黏附性能的微粒胶。相关成果发表于国际学术期刊《生物材料》。

遇到大出血的紧急情况，特别是在器官损伤的情况下，迅速止血至关重要。止血一般使用凝血剂或黏合剂来闭合伤口。凝血剂通过激活血液中的血小板和纤维蛋白原形成血凝块，达到止血目的。然而，凝血剂使用存在一些局限性，比如处理大量出血效果不佳。此外，凝血剂可能引起感染，特定的储存条件和较高的生产成本也是限制其使用的重要因素。生物黏合剂则能够迅速黏附在伤口上，阻断血液流动，形成保护层，减少失血。但黏合剂主要适用于创面体表，对于较深或复杂的创面并不适用。

该研究提出了用山药黏液微粒胶将止血和黏附结合起来的观念。山药黏液微粒胶具有水凝胶的特性，大小和形状均匀，且具有剪切变稀、自愈合和强黏附力等性能，可作为注射用生物黏合剂。在特殊情况下，血液可以触发山药黏液微粒胶凝胶化，使其具有超延展性，成为一种强止血剂。研究发现，当山药黏液微粒胶与组织上的血液接触时，会形成一层紧密的凝胶黏附层，触发凝血因子XIII，形成致密三纤维蛋白网，从而有效止血。

据介绍，在兔和小型猪肝脏及心脏出血模型中，山药黏液微粒胶的快速黏附和止血作用被证实。研究团队在动物体内验证了其具有良好生物相容性和可降解性，能够促进伤口愈合。



图为医生给患者绑止血带。

# 治疗免疫性血小板减少症 有了新方法

科技日报讯(记者代小佩)4月30日记者获悉，中国医学科学院血液病医院(中国医学科学院血液病学研究所)教授张磊和杨仁池团队，在国际上首次前瞻性评估了脐带间充质干细胞治疗难治性免疫性血小板减少症(ITP)的疗效和安全性，为难治性ITP患者提供了新的治疗选择。相关文章近日在线发表于《信号转导与靶向治疗》杂志。

ITP是最常见的自身免疫性出血性疾病，以血小板破坏加速和生成受损为特征。难治性ITP患者是指多种治疗失败或脾切除术后无效、复发的患者。此类患者常面临较大出血风险，生活质量严重下降，死亡风险增加，迫切需要新疗法进行治疗。研究团队介绍，脐带间充质干细胞具有低免疫原性和较强免疫调节作用，或能用于治疗多种自身免疫性疾病。

研究共纳入18例难治性ITP患者。在剂量递增阶段，12例难治性ITP患者分别入组至3个剂量组。研究者按一定给药剂量，连续4周每周给每组患者应用脐带间充质干细胞治疗。在随后的剂量扩展阶段，再入组6例难治性ITP患者。研究者调整给药剂量，连续4周每周给药。研究者在整个给药和随访期间，监测并记录患者的不良事件、血小板计数和外周血免疫指标变化。

研究结果显示，在剂量递增和剂量扩展阶段，脐带间充质干细胞治疗ITP有效率分别为41.7%和50.0%，总有效率为44.4%。研究进一步表明，脐带间充质干细胞治疗难治性ITP有效且安全性良好，为治疗ITP提供了新方案。