



视觉中国供图

目前,对于泛冠状病毒疫苗的研发基本都处于临床前和临床阶段。就像至今没有研制出通用流感疫苗一样,泛冠状病毒疫苗的研发困难重重,距离上市还有相当长的一段路要走。

泛冠状病毒疫苗研发进行时 它能成为新冠终结者吗

◎本报记者 陈曦

新冠肺炎疫情暴发以来,新冠病毒(SARS-CoV-2)已经与人类共存3年多了。这期间,新冠疫苗成为人类保护自身健康的有力武器。目前已经上市的新冠疫苗有灭活疫苗、mRNA疫苗、腺病毒载体疫苗和重组亚单位疫苗。

现有研发路径很难让疫苗做到“广泛保护”

虽然“泛冠状病毒疫苗”一词频频出现在对在研疫苗的各类报道中,但它的具体含义并不明确。天津大学生命科学学院教授王涛认为,所谓的“泛疫苗”概念应该包括3个层面。第一,它是能抵抗新冠病毒各种突变株的进阶版疫苗。这类疫苗或许应该被称为泛SARS-CoV-2变异株疫苗。第二,泛冠状病毒疫苗应同时消除或减弱萨斯(SARS-CoV-1)、中东呼吸综合征冠状病毒(MERS-CoV)以及新冠病毒(SARS-CoV-2)对人类的威胁。第三,对于那些本身就更大包容性为设计目标的疫苗来说,泛冠状病毒疫苗有能力保护被4种导致普通感冒的季节性冠状病毒威胁的易感人群。

流行病预防创新联盟(CEPI)项目负责人也给了这种疫苗下了定义。他表示,针对交叉分支冠状病毒对人体保护的模糊定义引发了许多“痛苦的讨论”,他们最终选定了“广泛保护”以描述任何针对多种冠状病毒的疫苗,以及“变异株靶向”来描述下一代SARS-CoV-2疫苗。

新冠疫苗目前有灭活疫苗、mRNA疫苗、腺病毒载体疫苗和重组蛋白亚单位疫苗四种主要路线。不过,通过这些路径来研发具有广泛保护能力的泛冠状病毒疫苗均存在困难。

寻找新研发路径使保护作用高效且持久

目前科研机构以及一些生物企业也在尝试一些新的技术路径,让疫苗对冠状病毒产生“泛”的作用。

不过狡猾的新冠病毒也在和我们在进行着“军备竞赛”,通过不停地变异来逃避疫苗以及自然感染诱导的自然免疫力。近日,《自然综述药物研发》发文表示公共卫生研究人员正在探索应对新冠病毒的长期威胁的路径,并以流感疫苗为模型,试图研发一种冠状病毒通用疫苗——泛冠状病毒疫苗,最终实现每年注射一次即可应对新冠病毒的未来变种,为人类提供持久保护,助力终结新冠流行。

“灭活疫苗就是把完整的新冠病毒杀死,再注入到体内,引发体内的免疫反应。”王涛说,按目前的标准,灭活疫苗需要病毒总蛋白每剂3—5微克。如果以灭活疫苗为“泛疫苗”线路,则需要同时把7种冠状病毒灭活后注入体内,每种病毒3—5微克,病毒总蛋白高达21—35微克,这可能会引起较强的不良反应;如果降低病毒蛋白含量,则可能无法诱导有效的保护性免疫反应,从而无法起到免疫防护的作用。

作为RNA病毒,新冠病毒非常多变,如果用mRNA疫苗或腺病毒载体疫苗研发“泛疫苗”,都将面临冠状病毒突变的难题,新的突变毒株会突破原有疫苗诱导的保护性免疫。

“这两种疫苗都是获得新冠病毒遗传信息——基因序列,这些遗传信息以脂质体递送(mRNA疫苗)或病毒载体递送(腺病毒载体)方式进入人体细胞,模拟病毒感染,在细胞内表达上述遗传信息相关的病毒抗原,诱导机体产生针对上述病毒遗传信息的细胞免疫和体液免疫,从而抑制病毒复制、清除感染。”王涛解释,而当新冠病毒换个“马甲”,免疫系统无法识别,免疫记忆细胞不能被及时激活,于是就会发生突破性感染。

比如GBP511的疫苗,采用马赛克法,利用镶嵌的方式进行疫苗设计,以呈现更多抗原,应对高变异度的病毒。它以三聚体的形式展示了

60份刺突蛋白受体结合域(RBD),以诱导有效的免疫应答。

在此基础上,杜克大学又进一步发展了马赛克法,采用自组装的纳米颗粒技术,就是把多种冠状病毒刺突蛋白跟纳米颗粒混在一块,然后通过自组装,让病毒蛋白可以呈现在纳米颗粒的表面,这样纳米颗粒表面可能就含有多种冠状病毒的刺突蛋白,从而起到泛冠状病毒疫苗的作用。

对抗病毒,细胞免疫往往更为重要。因此有的科技公司通过自扩增的mRNA疫苗递送刺突蛋白以及T细胞表位(T细胞受体识别的抗原表位),同时产生体液免疫和细胞免疫,保护力更强且持续时间更长。

冠状病毒疫苗变“泛”还有相当长一段路

目前,对于泛冠状病毒疫苗的研发基本都处于临床前和临床阶段。王涛认为,就像至今没有研制出通用流感疫苗一样,泛冠状病毒疫苗的研发困难重重,距离上市还有相当长的一段路要走。

“对于新冠病毒来说,由于刺突蛋白在不断变化中,原有的免疫保护作用对于突变后的新抗原会失效。”王涛说,因此必须找到稳定抗原,但是稳定抗原或者不是保护性抗原,或者免疫原性(能引起免疫应答的性能)较弱,不能诱导足以阻止病毒感染人体的保护性免疫反应。

此外,如何激活有效、持续性的细胞免疫,使得细胞免疫发挥作用,这也是一个难点。

“抗体是被动免疫制剂,可认为是疫苗的一种形式。筛选获得抗新冠病毒人源的抗体或动物来源纳米抗体,利用抗体亲和力和成熟技术结合计算生物学,人工改造抗体以获得针对多种冠状病毒的结合和中和能力,也是目前研究的热点。”王涛表示。

“此外,效仿流感疫苗,每年由WTO通过分析全球的数据来预测并推荐下一季流感季节使用的流感病毒疫苗毒株。”王涛说,用现有的疫苗技术路径,以载体疫苗为例,理论上每年只需把流行变异毒株的mRNA片段装入载体就可起到免疫预防作用。但是以目前我们对冠状病毒的

了解,以及技术手段,还无法准确预测冠状病毒的突变位点以及突变方向。我国科学家也对泛冠状病毒疫苗的研发策略进行了积极的探索。中国科学院微生物研究所高福院士和严景华研究员合作团队在2020年就以提前公开的形式在《细胞》上发表论文,提出了一种针对MERS-CoV、SARS-CoV-1以及SARS-CoV-2的通用疫苗设计策略。此项研究开创性地构建MERS-CoV的二聚体RBD抗原,成功在小鼠模型中诱导产生高浓度的中和抗体,保护小鼠免受MERS-CoV感染,并进一步将这一疫苗设计策略推广到SARS-CoV-1、SARS-CoV-2的疫苗研发中,为冠状病毒疫苗的研发提供了新的思路。

2022年6月1日,清华大学医学院程功实验室与合作者在《信号转导与靶向治疗》杂志在线发表最新研究——一种针对新冠病毒奥密克戎突变株的“组装机”新型纳米颗粒疫苗。该疫苗将“纳米颗粒”及“Fc-RBD二聚体”两种增强免疫原性的策略有机融合,在免疫原性增强方面实现“1+1>2”的效果。这种纳米疫苗具有自由“组装机”的特点,可自由匹配相应疫苗关键抗原,尤其在应对快速突变的新冠病毒方面优势明显。这个策略也为开发更加广谱的多联多价新冠疫苗提供新的技术平台。

“除了凝胶制剂,我们希望开发出喷雾制剂、眼药水等其他制剂形式,以便未来患者在药店购买使用。”周民说,通过后续临床试验的进行,他期待这款纳米凝胶能够尽早获批使用,为广大患者降低治疗成本、提高治疗成功率。

“另一种设计思路是,尝试将纳米凝胶设计成可通过日常的智能设备的光源,例如智能手机的手电筒,或者现有的眼科治疗光源,来激发其杀菌作用。”周民说,这将减少产业化或者临床应用时患者和医院的额外负担。

针对这一纳米凝胶,目前联合团队在实验室优化合成流程的同时,已着手联合企业合作研发,有望形成批量化生产。

“除了凝胶制剂,我们希望开发出喷雾制剂、眼药水等其他制剂形式,以便未来患者在药店购买使用。”周民说,通过后续临床试验的进行,他期待这款纳米凝胶能够尽早获批使用,为广大患者降低治疗成本、提高治疗成功率。

“除了凝胶制剂,我们希望开发出喷雾制剂、眼药水等其他制剂形式,以便未来患者在药店购买使用。”周民说,通过后续临床试验的进行,他期待这款纳米凝胶能够尽早获批使用,为广大患者降低治疗成本、提高治疗成功率。

“除了凝胶制剂,我们希望开发出喷雾制剂、眼药水等其他制剂形式,以便未来患者在药店购买使用。”周民说,通过后续临床试验的进行,他期待这款纳米凝胶能够尽早获批使用,为广大患者降低治疗成本、提高治疗成功率。

“除了凝胶制剂,我们希望开发出喷雾制剂、眼药水等其他制剂形式,以便未来患者在药店购买使用。”周民说,通过后续临床试验的进行,他期待这款纳米凝胶能够尽早获批使用,为广大患者降低治疗成本、提高治疗成功率。

“除了凝胶制剂,我们希望开发出喷雾制剂、眼药水等其他制剂形式,以便未来患者在药店购买使用。”周民说,通过后续临床试验的进行,他期待这款纳米凝胶能够尽早获批使用,为广大患者降低治疗成本、提高治疗成功率。

“除了凝胶制剂,我们希望开发出喷雾制剂、眼药水等其他制剂形式,以便未来患者在药店购买使用。”周民说,通过后续临床试验的进行,他期待这款纳米凝胶能够尽早获批使用,为广大患者降低治疗成本、提高治疗成功率。

医线传真

抗体免疫联合疗法 可抑制弥漫型胃癌生长

科技日报讯(记者胡斌斌 通讯员周辉年)胃癌是我国高发恶性肿瘤之一,位居我国癌症总发病率和死亡率第3位,且中晚期胃癌占比达80%,每年有近30万人因胃癌死亡。《“健康中国2030”规划纲要》提出,到2030年,要将总体癌症5年生存率提高15%。探索肿瘤防治新技术,关乎我国健康中国建设和人民健康事业发展。因而,寻找胃癌诊疗新靶点、开发胃癌治疗新疗法和新药物具有重要临床和社会意义。

近日,《科学进展》杂志在线发表了兰州大学第二医院焦作义教授团队关于胃癌新靶点和新治疗策略的转化研究成果。

该研究开发了靶向尿激酶型纤溶酶原激活物受体的单克隆抗体。该抗体联合程序性死亡受体1抗体在免疫重建的人源肿瘤细胞系异种移植模型和人源肿瘤组织来源移植模型中取得了良好的治疗效果。此外,基于靶向尿激酶型纤溶酶原激活物受体的单克隆抗体制备的嵌合抗原受体T细胞,在胃癌细胞系、类器官和移植瘤模型中也取得了较好的治疗结果。

该研究表明,靶向尿激酶型纤溶酶原激活物受体的单克隆抗体联合程序性死亡受体1抗体可通过多种机制显著抑制弥漫型胃癌生长,提高荷瘤小鼠的生存率,为增强弥漫型胃癌的抗体免疫联合治疗效果提供了新策略。

近年来,焦作义教授团队聚焦胃癌高发问题,持续开展了一系列基础和临床研究;2014年始,团队在国际上较早开展了进展期胃癌新辅助化疗后腹腔镜根治的临床研究,经该方案治疗的进展期胃癌患者5年生存率由26.8%提高至43.8%,相关研究成果发表于《癌症管理与研究》。

此外,团队在胃癌靶向药赫赛汀的耐药新机制及胃癌治疗新策略的研发方面取得了成果,发现了一系列胃癌治疗新靶点并开发了针对性抑制剂,相关成果于2021年发表于《自然通讯》和《致癌基因》杂志。

我国第一本 公共卫生眼科学书籍发布

科技日报讯(记者李禾)从公共卫生层面开展眼健康促进工作,既是国际眼健康界达成的共识,也符合目前我国眼健康发展阶段的实际需求。近日,我国第一本公共卫生眼科学书籍《公共卫生眼科学》发布,可为公众提供更系统、全面地了解公共卫生眼科学的相关知识的途径。

《公共卫生眼科学》从眼健康与公共卫生结合的角度出发,覆盖了眼健康的概念、挑战、未来工作重点。该书涵盖了我国居民眼病流行特点、影响因素和发展趋势,我国眼科公共卫生未来的发展趋势,我国眼健康公共卫生干预,我国眼健康的综合防控策略、防盲网络与眼保健人员培训,全球范围内不同资源环境下眼健康工作实践与经验,眼健康的监测与评估方法等内容。

据悉,《公共卫生眼科学》作为一本系统全面,兼具国际视野的公共卫生眼科学工具书,旨在帮助各领域的人员更好地了解公共卫生眼科学的概念与发展历程,促进我国眼健康工作的开展。眼健康政策的制定者、公共卫生领域工作人员、临床眼科医生、基层健康工作者或是想要了解基本眼保健知识的非健康行业人士,都可能在此书找到需要的信息。

关注青少年脊柱与视力健康 全国专项行动启动

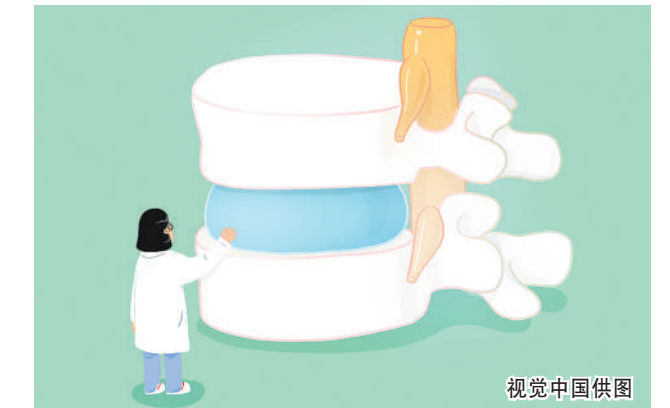
新华社讯 2022年全国青少年脊柱与视力健康专项行动6月13日在山东省日照市启动。

本次专项行动在国家体育总局青少年体育指导中心支持下,由体育总局运动医学研究所、中国体育报业总社联合主办,在示范城市日照市将筛查17万名中小学生的。

此外,2022年全国青少年脊柱与视力健康操亲子印花大赛,作为全国智慧社区AI健身大会的重点项目,6月10日已在悦动圈上线。日照市中小学生脊柱健康与视力健康管理项目,也是日照市委、市政府确定的2022年度为民办实事项目。

全国青少年脊柱与视力健康操创编者厉彦虎教授,在启动活动中报告了脊柱健康与近视防控的原理、方法和过去三年实践和科研的积极成果。2019年至今,全国青少年脊柱与视力健康操专项推广经历三次升级,专项行动已经走进全国2万多所中小学,100多万名家长和同学“大手牵小手”参加亲子比赛,传播量达1.3亿人次。

脊柱侧弯和近视已成为我国儿童青少年第二、三大高发疾病。2022年全国青少年脊柱与视力健康专项行动在持续做好线上科普教育的同时,将继续做好健康筛查、专题培训、健康指导等工作,积极探索建立中小学生学习健康干预的长效机制,培养中小学生学习健康行为习惯,切实提高中小学生学习健康素养和体质健康水平。



视觉中国供图

新型铜源复合纳米凝胶 可对抗耐药菌感染性角膜炎

◎洪恒飞 本报记者 江耘

感染性角膜炎是世界性的常见致盲眼病。若发生耐药细菌感染,使用抗生素治疗也难以见效,病情后期除了致盲,还可能危及患者生命。

6月上旬,科技日报记者从浙江大学眼科医院(浙大二院眼科中心)获悉,由浙江大学转化医学研究院周民研究员课题组与浙江大学眼科医院院长姚克教授团队合作研发的近红外光激活的新型铜源复合纳米凝胶,治愈了一位13岁的耐药菌感染性角膜炎患者。

超级病菌耐药 治疗角膜炎亟须新手段

长期以来,抗生素一直被不规范、大面积使用甚至滥用。这导致了越来越多、越来越强的对抗生素产生耐药的细菌或真菌出现。目前,遏制细菌、真菌耐药性已成为医药卫生领域的研究热点和难点。针对耐药菌感染的角膜炎,临床中会使用万古霉素或其他霉素进行治疗,但效果有限。因此,人们迫切需要找到一种可快速治疗损伤角膜耐药菌感染的药物。

染和耐药菌眼部感染的患者大概近千例。”姚克介绍,其中发生抗生素耐药的患者约占1/5,即使经过治疗,在这些患者中,也仅有约50%的患者视力可以达到0.3,约25%的患者视力低于0.1。

受临床上使用的普通纳米银相关药物及激光治疗的启发,近年来,该联合团队致力于攻克相关难点,在利用金纳米离子治疗和修复耐药菌性角膜炎领域连续取得突破,研发出新一代纳米凝胶。

周民说,在角膜炎患者中,糖尿病患者由于生理代谢紊乱和功能失调,机体抵抗力减弱,其角膜炎主要表现为角膜上皮愈合延迟、水肿、溃疡等症状,导致角膜损伤难以愈合,容易继发耐药菌感染,更能检验这款纳米凝胶的有效性。

2020年,该联合团队曾开展小鼠实验,建立糖尿病小鼠耐药菌感染性皮肤溃疡和角膜炎模型,在糖尿病小鼠耐药菌感染性角膜炎模型中,这款纳米凝胶可在25天内杀灭耐药菌并恢复角膜组织的透明性。病理切片发现纳米凝胶治疗后的角膜炎细胞大量减少,角膜各层组织趋于完整。

“更重要的是,对小鼠的体内毒性检测发现纳米凝胶具有很高的生物安全性。”周民表示,经

过周密准备,2021年11月,该成果的前期临床试验启动。他们优先遴选症状复杂、难治的患者,已先后招募10位患者参与临床试验。

激光短暂激活 金属离子快速协同灭菌

纳米凝胶中的不同成分,在治疗中各担任什么角色?记者了解到,这一纳米凝胶的基质成分主要为透明质酸,被普遍应用于外敷使用的药膏、化妆品和美容用品,可使纳米颗粒牢固地锁定在伤口位置,同时兼顾伤口的保湿和保护。

“纳米凝胶的核心部分,是团队研发的铜壳层包裹的中空金银纳米粒子。”周民解释道,它们是纳米凝胶通过光激活、快速杀灭耐药菌的关键组件,其主要在耐药菌膜破坏、活性氧的产生等多个途径中发挥协同作用。

周民介绍,这款纳米凝胶涂抹到患者伤口,药物释放涉及两个过程:治疗时,外部激光的短暂、温和的激发,使得纳米颗粒中的多种杀菌和促进愈合的有效成分,如金属离子、活性氧快速、大量释放,迅速对耐药菌的膜结构以及内在的微观蛋白质等层面进行破坏,同时加快修复角膜缺损;在治疗后,患者伤口处的纳米颗粒可缓慢地、

低量地释放有效成分,以此来巩固疗效,同时阻止其他耐药菌再次感染伤口。

使用方法简化 多种制剂形式有望推广

目前,该联合团队准备逐步扩大临床试验研究规模,并继续改进技术。为适应产业化,联合团队准备从两个方面考虑优化。尝试在不改变原有杀菌成分条件下,通过设计合成调控,使这款纳米凝胶能够通过额外的近红外激光激发即可产生等或者更优的杀菌效果。

“另一种设计思路是,尝试将纳米凝胶设计成可通过日常的智能设备的光源,例如智能手机的手电筒,或者现有的眼科治疗光源,来激发其杀菌作用。”周民说,这将减少产业化或者临床应用时患者和医院的额外负担。

针对这一纳米凝胶,目前联合团队在实验室优化合成流程的同时,已着手联合企业合作研发,有望形成批量化生产。

“除了凝胶制剂,我们希望开发出喷雾制剂、眼药水等其他制剂形式,以便未来患者在药店购买使用。”周民说,通过后续临床试验的进行,他期待这款纳米凝胶能够尽早获批使用,为广大患者降低治疗成本、提高治疗成功率。