



当前,几乎所有的疫苗都是通过病毒进行“改头换面”获得的。而新研究则用特殊材料给活体病毒套个“壳儿”,在体内定点形成“免疫微工厂”,在锁住病毒的同时,安全、高效地激活免疫反应,形成免疫记忆。

新成果有望成为下一代疫苗技术候选路线——

给活病毒加“壳子”,让免疫系统做“真题”

◎洪恒飞 周炜 本报记者 江耘

浙江大学化学系唐睿康教授联合该校求是高等研究院王晓雨副研究员和中国人民解放军军事科学院军事医学研究院生物工程研究所侯利华研究员提出,用特殊材料给活体病毒套个“壳儿”,在体内定点形成“免疫微工厂”,在锁住病毒的同时,安全、高效地激活免疫反应,形成免疫记忆。相关研究论文近日发表于《自然·生物医学工程》。

联合团队将野生型寨卡病毒(Zika virus)直接装入一种壳聚糖水凝胶中,并将这种“即插即用”型复合水凝胶命名为Vax。在动物实验中,接种了Vax的600多只小鼠全部抵御住了寨卡病毒的致命攻击。该成果有望成为下一代疫苗技术的候选路线,可缩短疫苗的研发时间,更迅速、有效地保卫人类健康。

就地变成“免疫微工厂”

病毒感染人体后,可引起人体免疫反应。首先引起的是非特异性免疫,这种免疫反应天然存在于人体,针对一切入侵的异物物质。这包括病毒入侵部位的屏障作用、吞噬细胞的吞噬作用等,在病毒侵入和感染早期(尤其是特异性免疫反应尚未形成前),非特异性免疫对防止病毒入侵、杀灭和清除病毒、终止感染,起着主要的免疫作用。人体还能产生特异性免疫反应。特异性免疫反应包括体液免疫反应(人体B细胞受抗原刺激产生的特异性抗体反应)和细胞免疫反应(人体受抗原刺激后,免疫活性细胞如T细胞、K细胞等产生的免疫反应)。

对免疫系统来说,疫苗就像一套仿真“模拟题”,使机体通过预先演练,形成免疫记忆。当有真正的病毒入侵时,机体就会被唤起免疫记忆,识别并消灭它们。

当前,几乎所有的疫苗都是通过病毒进行“改头换面”获得的。比如,用灭活或减活的病毒,或者具有抗原决定簇的病毒蛋白,或能进入细胞制造抗原的核酸来触发机体的免疫反应。

疫苗的有效性“与”“模拟题”的仿真程度密切相关。“那么,免疫系统能否做一做“真题”?我们想将活病毒直接

装配在材料上,制成疫苗,以期更有效地激活非特异性免疫。”唐睿康说。

但要实现这一设想存在两项挑战:第一是安全性,病毒不能有丝毫泄漏;第二是有效性,这一路线是否真能有效激活免疫应答。为此,联合团队花了5年多时间进行了研究。

该研究的核心策略是用材料把病毒困住,不让病毒自由迁移。“壳聚糖水凝胶通过静电作用吸附病毒颗粒,能像牢笼一样把病毒困住。”王晓雨介绍。

病毒进入身体的第一目标是找到宿主细胞,免疫系统必须尽早识别并清除它们,让机体免于感染。“这一过程好比警匪追逐,但时空上的错位为病毒逃逸提供了空间。”王晓雨说,Vax试图扭转这一时空格局,自带牢笼,把病毒牢牢固定在材料内部,招募免疫细胞“上门”,就地变成一座“免疫微工厂”。

动物实验中展现出出色保护力

在完成一系列概念性验证和预实验的基础上,联合团队在P2实验室开展了关于寨卡病毒的动物实验。寨卡病毒是曾在巴西等国肆虐的一种较为凶险的RNA病毒,至今没有针对性的疫苗。

5年间,联合团队先后完成了对600多只实验小鼠的饲养、接种、攻毒、观察、解剖、检验与分析。他们将寨卡病毒装配到壳聚糖水凝胶中,并注射到小鼠的皮下。论文第一作者、浙江大学博士生郝海斌介绍,接种了Vax的小鼠全部抵御了寨卡病毒的攻击,没有发生一例感染,Vax展现了出色的保护力。

就像钓鱼时打窝用的饵料可以吸引鱼群咬钩。壳聚糖水凝胶的钙纳米颗粒可以起到高效的招募作用,几天内,大量巨噬细胞、树突状细胞等免疫细胞就会聚集在Vax周围。

在实验中,研究人员观察到Vax内部的免疫细胞的表面表达了更多的抗原识别受体,抗原识别受体能够提高免疫细胞吞噬抗原的能力。

“这说明非特异性免疫的‘开关’被打开了,免疫细胞达到了最佳工作状态。”王晓雨说。在这座“免疫微工厂”

里,免疫细胞对病毒进行吞噬、降解、取样,并将“样本”呈递给T细胞,改善了交叉呈递。

Vax注入小鼠体内7天左右,淋巴细胞的生发中心产生了针对病毒的特异性抗体和B细胞。显然,它们已经成功接收了免疫细胞报送的“敌情”。

在实验中,郝海斌需要在小鼠的各个脏器与组织中搜寻病毒的核酸信息,确保没有发生病毒泄漏。“各个脏器都没有病毒的踪迹。28天后,注射部位Vax内部的核酸信息也检测不到了。”郝海斌说。

机体的免疫是由非特异性免疫和特异性免疫相互密切配合完成的。“经典的疫苗设计思路更关注特异性免疫,也就是特异性抗体的产生。”王晓雨说,而Vax是在可控的微环境中调动非特异性免疫,也能“远程”调节特异性免疫。

两道防线确保安全可控

“安全性是我们考虑的重中之重,病毒不允许有丝毫的泄漏。对于疫苗来说,即使是99%的安全性也意味着100%的不安全。”唐睿康说。

王晓雨介绍,Vax的安全性是通过两道防线确保的。壳聚糖水凝胶的静电作用能将病毒牢牢吸附,这是第一道防线;Vax启动的非特异性免疫过程定点定位在材料内部发生,病毒会被就地清除、降解,这是第二道防线。

联合团队还开展了对于Vax安全性的极致检验:将Vax注射到小鼠的颅脑内,这是寨卡病毒最易感的组织。结果显示,病毒仍然被控制在壳聚糖水凝胶内部,没有发生泄漏。

如今,生命科学领域已经产生许多关于调控生命的研究与方法,基于对生命过程机制的深入理解,人类的调控手段已涵盖小分子、大分子甚至超分子等尺度。但是对于介观尺度材料如何参与生命的调控,人类还知之甚少。

此次研究表明,将材料与病毒装配,可在体内实现对免疫过程的调控。

“Vax可以看成是机体内的一个额外‘器官’,它调控了生命的过程。”唐睿康说,希望Vax会成为一种通用的疫苗技术,只要得到纯化的病毒,就能批量生产疫苗。

医线传真

受深海鱼启发 科研人员找到抑制胰腺癌新靶点

◎本报记者 陈曦 通讯员 朱芸

胰腺导管腺癌(PDAC)是一种高度致命的恶性肿瘤,较早发生全身转移,预后较差,治疗方案极其有限。而且胰腺癌对大多数治疗方法具有耐药性,5年相对生存率低于10%。因此,人们目前迫切需要寻找胰腺癌治疗的新靶点。

天津医科大学肿瘤医院院长郝继辉教授团队受深海鱼为适应深海乏氧环境而发生的多配体聚糖结合蛋白(SDCBP)表达水平显著上调现象的启发,鉴定出新靶点SDCBP会促进胰腺癌进展,进而从美国食品药品监督管理局(FDA)批准药物库中筛选出吡啶硫酮锌(ZnPT),发现ZnPT可以显著抑制胰腺癌SDCBP表达。未来靶向SDCBP的治疗方案可能成为针对胰腺癌较有前景的一种治疗策略。相关研究论文日前发表在国际期刊《胃肠病》上。

SDCBP与胰腺癌的转移显著相关

近20年来,郝继辉团队一直针对胰腺癌乏氧微环境进行探索,揭示了其中的部分关键调控机理,发现乏氧环境上调乏氧诱导因子HIF-1,从而激活胰腺癌细胞中Fascin、LASP1、IGFBP2及LIMS1等关键分子的转录表达,进而影响胰腺癌细胞凋亡、侵袭转移、无氧糖酵解及肿瘤血管新生等生物学行为,最终促进胰腺癌进展。

此次该团队在对跨学科文献的学习中发现,深海比目鱼为适应深海乏氧微环境,其身体各脏器的SDCBP的表达水平显著上调。

“这一结果给我们带来深深的启发,使得我们将肿瘤、肿瘤乏氧微环境与深海鱼、深海乏氧微环境进行类比。”论文第一作者、天津医科大学肿瘤医院刘静副教授介绍,肿瘤细胞也恰似深海乏氧微环境中生存鱼类,为了增殖、侵袭、转移而上调相关基因的表达来维持生存。

通过对天津医科大学肿瘤医院胰腺肿瘤中心多例胰腺癌原发及转移灶样本进行单细胞测序,该团队鉴定出SDCBP与胰腺癌的转移行为显著相关。该中心的回顾性临床队列研究表明,高SDCBP组的胰腺癌病人中位总生存期和无复发生存期显著短于低SDCBP组。体外和体内研究表明SDCBP可以显著促进胰腺癌增殖和转移。此外,类器官、PDX等模型证明靶向SDCBP的治疗方案可显著抑制胰腺癌进展,降低肿瘤负荷。

“此次研究中,我们应用了类器官、人源性肿瘤组织异种移植模型、原代细胞系等在人体外高度模拟胰腺癌的生长环境,从而在高度接近人体真实肿瘤微环境的状态下开展研究。”刘静表示。

探索新靶点的作用机制

为什么SDCBP的表达高低会对胰腺癌产生影响?该团队进一步对SDCBP的作用机制展开探索。

SDCBP主要有PDZ1和PDZ2两个功能结构域,文献报道SDCBP大多是通过自身的PDZ结构域和其他蛋白结合来发挥功能。由于SDCBP主要通过蛋白结合发挥对下游分子的调控作用,该团队通过质谱检测、测序及信号通路富集发现,SDCBP的下游分子可能是Yes相关蛋白1(YAP1),并通过一系列的实验发现SDCBP对YAP1的表达具有显著正向调控作用。

“YAP1是Hippo信号通路下游的一种转录共刺激因子,即YAP1可以进入细胞核中与许多转录因子结合,帮助转录因子对下游蛋白的表达进行调控。”刘静介绍,也就是说,YAP1的表达对胰腺导管腺癌的形成和发展发挥了重要作用。

细胞中蛋白的降解主要包括泛素-蛋白酶体途径和溶酶体途径两种方式。该团队研究发现,SDCBP可以抑制YAP1在细胞内通过泛素-蛋白酶体途径进行降解,从而增加YAP1在细胞中的表达。

针对SDCBP在促进胰腺癌增殖以及侵袭转移方面的功能,该团队利用天津医科大学南开大学的药物筛选平台,从1400余种FDA批准药物库中筛选出对SDCBP表达具有显著抑制作用的ZnPT,并在小鼠体内初步验证了该药物的安全性。

“我们借助团队类器官平台及人源性肿瘤组织异种移植模型验证了ZnPT对胰腺癌具有显著治疗作用。加入ZnPT治疗后,小鼠胰腺癌增殖及肝转移显著被抑制,生存期显著延长。”刘静介绍。

重庆渝中保障“家门口”就医 打造“10分钟医疗卫生服务圈”

◎新华社记者 李晓婷

“今后我就可以在家门口的卫生服务站开药了,十分方便,环境也比原来好了不少。”看着提档升级后的大坪正街社区卫生服务站,家住重庆市渝中区嘉华鑫城小区的王女士高兴地说。

健康医疗是高品质生活的重要组成部分。近年来,渝中区加快打造“10分钟医疗卫生服务圈”,实现“小病在社区、大病在医院、康复回社区”,让优质医疗资源下沉到社区,吸引患者留在基层就医。

走进大坪正街社区卫生服务站,全科、内科、口腔科、中医康复科等科室一应俱全,服务站内配备常用中成药、西药200余种,可辐射大坪正街周边1万多常住居民。

截至2022年年底,渝中区共建有社区卫生服务中心11个、社区卫生服务站17个,越来越多的居民在家门口就能享受到便利的基本医疗卫生服务。

家庭医生上门服务,建立健康档案,开通就医绿色通道,是渝中区医疗卫生便民服务的众多举措之一。

渝中区卫生健康委员会相关负责人表示,为进一步满足签约居民日益增长的健康服务需求,渝中区不断优化、深化、细化家庭医生签约服务,稳步扩大签约服务覆盖面,并将社区卫生干事、区域楼栋长、单位健康联络人作为“健康哨点”,纳入家庭医生服务体系,及时发现健康重点人群。

如今,渝中区家庭医生工作室数量增至54个,签约居民17.06万人,签约覆盖率28.99%;区级和基层医疗机构设施设备条件持续改善,新增医疗床位近千张。

在美迅速传播的耳念珠菌,我们需要担心吗

◎实习记者 苏菁菁

近日,“耳念珠菌已遍布美国一半以上的州”“近半感染耳念珠菌的患者90天内死亡”等话题登上热搜,引发公众关注。美国疾病控制和预防中心此前表示,耳念珠菌正在以“惊人的速度”传播,成为紧迫的公共卫生威胁。

那么,耳念珠菌到底是什么,如何传播?我们需要担心吗?

症状、死亡率与感染部位有关

耳念珠菌是2009年日本科学家首次报道的一种病原真菌新物种,是念珠菌家族的新成员,最早从一位日本患者的外耳道分泌物中分离得到。

“2009年首先分离出的这株耳念珠菌对抗真菌药物并不耐药,之后在欧美等国也逐渐分离出耳念珠菌,这种后被分离出来的菌株具有一定耐药性,这才引起医院与研究机构的注意。”北京大学真菌和真菌病研究中心教授刘伟说。

2018年,中国首例耳念珠菌的感染病例由北大人民医院王辉教授团队和中国科学院微生物研究所黄广华教授团队共同报道。现为复旦大学微生物系执行主任的黄广华在接受科技日报记者采访时指出,目

前已知的能够引起人体感染的念珠菌物种大约有20种,几乎能感染人体所有器官。

“一些念珠菌物种,是健康人群体内的共生微生物,70%以上的健康人群口腔、肠道或生殖道中都有少量的念珠菌细胞,通常不对健康人群造成危害。”黄广华说,“与临床上其他常见的念珠菌物种相同,耳念珠菌通常不感染免疫系统健全的人群,但对有严重基础疾病或免疫缺陷的人群是一种威胁。”

这些人群自身免疫力差,长期服用抗生素或抗真菌药物,破坏了人体正常的微生物群落,导致耐药性微生物如耳念珠菌成为一种优势菌株,从而导致感染。

感染耳念珠菌的症状、死亡率与感染的部位有关。

“例如,耳道感染可出现听力问题、耳痒、耳痛等,伴有分泌物;伤口感染可出现炎症、周围疼痛加剧、发烧;血液感染是最危险的感染,症状是发烧、全身疼痛等,耳念珠菌若随着血液播散到其他器官也可以引起相应器官感染的症状,致死率更高。”刘伟说。

据了解,耳念珠菌的血液感染死亡率约为30%—60%;尿道和呼吸道等部位感染的死亡率较低。

民众不必过于担心,医疗机构应予以重视

“感染耳念珠菌出现的症状与感染其

他念珠菌没什么两样。耳念珠菌可以存在于人类皮肤、胃肠道或口腔等特定区域,即所谓的“定植”,这是目前绝大多数报道中所描述的关于耳念珠菌菌株的情况。决不能把检测到耳念珠菌等同于耳念珠菌感染,因为目前检测到的耳念珠菌只有少数菌株在免疫受损患者中引起了感染,绝大多数分离到的耳念珠菌菌株通常并未表现出感染及相应症状,但可以将真菌传播给其他人。”刘伟说。

耳念珠菌的传播方式主要为接触传播。因为其能够长时间存活于感染患者和医护人员的衣物、皮肤和医院的设施表面,容易传播并感染其他患者,从而造成医院内传播。

“这为临床上及时预防和控制耳念珠菌的传播带来极大困难。”黄广华说,新冠病毒感染的重症患者是耳念珠菌的易感人群。因此,新冠疫情在一定程度上加速了耳念珠菌的传播。“美国鉴定出的感染病例较多,这与美国的医疗水平和临床微生物的分离鉴定水平也有关系。除美国以外,其他国家耳念珠菌的传播速度也可能很快,比如印度和南非。”黄广华说。

黄广华表示,我国公众不需要过度担心耳念珠菌感染及其暴发流行,目前我国报道的大多数病例为浅表感染、散发性感染,聚发性感染较少。

“我国大多数耳念珠菌病例为55岁及以上具有严重基础性疾病的患者,他们

通常有慢性病史,如糖尿病或高血压。目前发现的易感人群大多数是长期住院或接受过抗真菌药物治疗的患者,健康人群即使携带耳念珠菌也可能没有明显的症状。”黄广华说。

“目前我国报道的耳念珠菌菌株多数对抗真菌药物敏感,或仅对氟康唑耐药,对多种药物耐药的菌株少见。不能把耳念珠菌笼统地等同于耐药性病原真菌或多药耐药真菌甚至‘超级真菌’,因为只有部分耳念珠菌菌株才耐药。而且目前检测到的这些耳念珠菌菌株中,真正导致侵袭性感染的情况较少,大多数为‘定植’。即便感染耳念珠菌,也不会出现无药可用的状况。”刘伟说。

刘伟与黄广华均强调,尽管公众不用过于担心耳念珠菌感染,但由于耳念珠菌传播力强,国家和各级医疗机构应该重视耳念珠菌的检测和防控。

“避免医院内传播应该做到早诊断、早鉴定、早隔离、及时治疗,消除传染源。”黄广华说,“医院需要建立耳念珠菌感染的早期筛查机制和应对措施,警惕耳念珠菌导致的医院内暴发感染。”

“从个体诊疗到群体防控,耳念珠菌所致的感染需要国家有关机构更加科学的管理与规范的指导。”刘伟说,“同时,希望我国研发与制造病原微生物检测试剂和抗真菌药物的企业,加大对耳念珠菌等重要病原真菌所致感染的关注。”