

呼吸道高变异病毒疫苗并不完美

## 广谱疫苗有望改变“追着病毒变异跑”模式

●丁思月

“每年都有冬季呼吸道病毒流行季,应该提升流感疫苗的接种率,疫苗是预防疾病最好的手段。”近日,武汉大学病毒学国家重点实验室教授徐可表示,虽然现在的呼吸道高变异病毒疫苗并不完美,但还是能在一定程度上降低感染率和严重性。在此基础上,需要对呼吸道高变异病毒疫苗进行更有效的更新,尤其是探索广谱疫苗的研发和生产。

今年1月4日,徐可团队在《科学-转化医学》上报告了一种新型新冠广谱疫苗的设计策略——基于新冠病毒的进化史计算共识序列优化设计。研究团队计算分析得出新冠病毒共性突变位点和进化规律,最终设计出的Span抗原覆盖了5个发生频率最高的突变点位,在最后重建的系统发育树中,Span序列位于系统发育树的中心,表明其共识特征。

徐可解释,这些共性的位点是新冠病毒的适应和进化的功能性位点,“就像家族遗传过程中的一些优势基因,会被保留下来。也就是说,这些共性的变异会在亲本病毒和子代病毒中同时留下,代表着病毒适应宿主的多种进

化方向的最大集合”。按照这个思路,广谱疫苗有望改变目前市面上呼吸道疾病疫苗“追着病毒变异跑”的模式,跑到病毒前面,阻断它。“病毒不管怎么变,还是按照三条路径进化的,只要找到某一条路径上的优势位点,就能够将这一条路径阻断。”徐可说。

徐可介绍,目前做广谱疫苗有三种策略,第一种是做成多价疫苗,价次越多,覆盖的范围就越广泛;第二种是寻找所有变异株中不变的部分,把它们做成疫苗,实现广谱效果,但是这一部分抗原非常小,很难独立成苗,所以往往需要利用基因工程进行改造;第三种就是徐可团队所采取的策略——利用计算方法寻找病毒变异的规律,找到共识序列,预测未来病毒的进化。

徐可团队也在采用同样的策略研发流感广谱疫苗。“我们做流感疫苗研发,每年都会接种流感疫苗,但今年流感疫苗的错配比较严重。”徐可介绍,“实际上这是现有流感疫苗一直以来的通病,从1945年到现在,流感疫苗一直没有被迭代更新过,仍然采用的是逐年接种世界卫生组织(WHO)推荐毒株的方案,所以迫切需要新的、效果更好的、对病毒

变异更有效的广谱流感疫苗。”

“一个广谱疫苗的设计,最基本的是抗原的科学设计,而不只是生产技术路线的调整。抗原的科学设计是需要科学概念和科学手段的革新来促成的,技

术的迭代可以很快,但科学的革新是需要时间、需要验证的。”徐可说道。

徐可表示,“现在已经到了成就一款新冠或流感广谱疫苗最好的时期。”她说,在这条赛道上,国外也有一些生物技术公司蓄势待发,“目前设计、验证、评价等技术方面的问题都是可以解决的,最大的挑战是如何与产业方、资方、大众一起促成更好的广谱疫苗的诞生”。

当下,公众接种新冠和流感疫苗意愿低的情况仍然存在。徐可表示,“疫苗是预防疾病最好的手段。我们从出生到现在接种了各种各样的疫苗,就是为了预防千分之一、万分之一的死亡风险。对于老年人和免疫力比较低的人群来说,任何一个小的病毒



图片来源:摄图网

都可能是致命的,而他们感染病毒的途径有时候是亲人之间的互相传播,所以整个社会都应该预防呼吸道高变异病毒。”

徐可还表示,人与人之间的接触、说话等行为很难被限制,传播途径决定了呼吸道病毒高变异的特性,而中国的疫苗接种缺口非常大,“WHO建议的流感疫苗接种率为75%,美国达到50%,日本、韩国达到25%,而中国只有4%,与WHO建议的接种率相差70个百分点,导致我们的疾病负担相对很大。”

徐可认为,公众接种疫苗意愿低的情况也提示研发效果更好的疫苗的重要性。“如果不需要每年都打加强针,公众接种疫苗的意愿也会提升。”

## 《柳叶刀》：“长流感”真实存在

●丁思月

近日,《柳叶刀-传染病》发文称“长流感”真实存在,表现为肺部、呼吸道等长期问题。“有些咳嗽、呼吸急促等症状可能持续3个月以上。”

论文通讯作者、美国圣路易斯华盛顿大学流行病学教授 Ziyad Al-Aly 解释,急性感染期症状或只是流感病毒感染的冰山一角。“我们需要审视、评估患者是否完全康复,包括运动水平能否恢复到感染前状态、专注力等有没有受影响。”

### 什么是“长流感”

该研究由美国圣路易斯华盛顿大学医学院等联合完成。研究对象为2015年10月1日至2019年2月28日因季节性流感入院的1.09万名患者。

在为期18个月的跟进随访中,研究团队统计了病原体感染后的住院、死亡风险,以及94种不良健康事件,包括情绪障碍、心衰、心脏骤停、乏力、抑郁情绪、急性肾衰竭、糖尿病等。研究还将这些负性事件和人体器官系统挂钩,划入心血管、凝血功能和血液、疲劳、肠胃、肾脏、精神健康、新陈代谢、肌肉骨骼、神经、肺等十大系统。

研究的主要结果之一是,在随访期间,季节性流感组普遍存在不良健康事件。在季节性流感组中,不良健康事件的累计发生率为每百人536.90个,主要集中在6种(6.4%),包括心绞痛、心动过速、1型糖尿病、咳嗽、低氧血症和呼吸急促等。

“这说明感染发生后,很多人会经历一系列慢性症状。‘长流感’是一种呼吸道疾病,肺部系统的健康风险增幅较大。”研究者指出。

### 为何病毒感染总不见好

“放到5年前,我不会觉得‘长流感’是一个研究课题。”Ziyad Al-Aly表示,以前多数病毒感染不被“重视”,医生往往会告诉患者“过几天就好”。今年10月,《柳叶刀》子刊 eClinicalMedicine 发文称,感染普通感冒等常见呼吸道病原体后,人们可能出现“挥之不去”的症状。2021年的一项研究发现,约40%流感患者在感染后6个月内,至少经历1种长期症状。2022年一项针对多种呼吸道感

染的研究指出,长期症状和住院史无关,或持续3个月以上。

美国范德堡大学医学中心重症监护室主任 Todd Rice 认为,近几年,病毒感染引发长期症状等概念引起学界关注。“有些人康复后又回到医院,声称自己感染前能跑8公里,现在呼吸急促,只能跑一半路程。”

也有医生认为,“长流感”的说法未免有些哗众取宠。“很多病原体感染后都存在类似的长期问题,肺炎支原体肺炎也一样,从来不是特定几种病毒才有的。其发生机制复杂,有过敏体质的人更容易出现这种情况。”

相关论文信息:[https://doi.org/10.1016/S1473-3099\(23\)00684-9](https://doi.org/10.1016/S1473-3099(23)00684-9)