

距离无“艾”世界还有多远

● 本报记者 陈祎琪

40年前,法国科学家蒙塔尼第一次分离出艾滋病病毒(HIV),此后美国卫生部长玛格丽特·海格勒乐观预测艾滋病疫苗在两年内就能面世。然而40年后,在艾滋病的治疗中,仍然既无根治性药物,也无预防性疫苗。这个令人“闻风丧胆”的病毒,每一分钟夺走一条生命。

“疫苗是人类对抗传染病最具效益比的科学发明,但艾滋病疫苗却是全球公认的最具挑战的科学难题之一。”中山大学公共卫生学院(深圳)教授孙彩军表示,迄今尚未发现可自愈的艾滋病患者,已开展的300余项艾滋病疫苗临床研究也都铩羽而归。

于是,人们不由得心存疑虑:在现有的免疫学理论框架下是否能研发出艾滋病疫苗?人类距离艾滋病疫苗问世究竟还有多远?

“狡猾”的艾滋病病毒

艾滋病疫苗研发为何如此艰难?孙彩军指出了三点原因。

首先,疫苗研发的速度赶不上病毒突变的速率。孙彩军表示,HIV基因组具有高度变异性,不同亚型间的变异率高达20%~35%,即使同一亚型内变异率也可达7%~20%。“新冠和流感等病毒的变异率与其相比,不过是‘小巫见大巫’。”

国际艾滋病疫苗倡议协会副主席达格纳·劳弗也曾说,“HIV不是一种病毒,而是数百万种不同的病毒,这给疫苗研发带来巨大的挑战。”

其次,对HIV的致病机制研究不够透彻明晰。“与其他病毒不同,HIV只感染人,几乎不感染其他物种。即使偶有感染,也不会引发明显的临床症状,导致研究缺少能够完全模拟人体感染HIV病理反应和疾病进展的动物模型。”孙彩军解释道。

最后,也是HIV最与众不同的一点是,目前没有感染后依靠自身免疫力痊愈的艾滋病患者。“即使是可怕的埃博拉病毒、天花病毒等都有个体自愈的案例,但艾滋病迄今没有一例,这导致我们无法获知人体内哪些潜在的免疫指标能够控制或清除病毒,因此只能在黑暗中摸索前行。”孙彩军说。

40年间,从灭活疫苗、减毒活疫苗到

蛋白亚单位疫苗、病毒载体疫苗、“联合疫苗”等,艾滋病疫苗研发经历了诱发体液免疫、诱发T细胞免疫应答、同时诱发抗体和细胞免疫三大阶段。遗憾的是,所有临床试验均未取得最终的成功。

值得一提的是,2009年9月,美国军方和泰国公共卫生部等机构合作研制的金丝雀痘病毒载体疫苗初次免疫-gp120重组蛋白疫苗加强免疫策略,在Ⅲ期临床试验(RV144)中显示可使人体感染HIV的风险降低31.2%。这是人类历史上第一次在临床试验中发现可检测到的保护效果。

“从0+0=0到1+1>2,站在科学的角度,可以说艾滋病疫苗研发取得了重大突破,但31.2%的保护效力从实际意义上说仍然是不成功的,并不能大规模推广。”孙彩军说。

疫苗研发再现曙光

“当前艾滋病疫苗研发整体处于低谷期,科学家们屡战屡败又屡败屡战。”孙彩军说,但他们每一次不放弃的努力,都可能是至暗时刻的曙光。

例如,为应对HIV的高度变异性,科学家从少数感染了HIV却长期不发病的一类人体内分离到一系列广谱中和抗体,即一类可中和不同HIV变异株的抗体,其中VRC01单克隆抗体广谱程度高达87%。这极大地鼓舞了科学家继续探索艾滋病疫苗的斗志,因为只要能在健康人体内诱导产生广谱中和抗体,就能有效预防艾滋病。

在诸多研究策略中,美国斯克里斯研究所William Schief教授团队提出了靶向胚系B细胞的疫苗策略。该策略认为激活胚系B细胞是产生广谱中和抗体的关键步骤,但是天然形式的艾滋病Env蛋白通常不能与这些胚系B细胞结合。因此,开发高效结合胚系B细胞的免疫原成为该策略的首要目标。目前,该策略的I期临床研究结果显示,所有疫苗受试者均未出现不良反应,且97%的疫苗受试者体内激活了VRC01胚系B细胞,这标志着该团队朝着开发出安全高效的艾滋病疫苗终极目标又迈出了一大步。

与此同时,孙彩军团队也另辟蹊径,



图片来源:摄图网

通过把单纯疱疹病毒(HSV)改造成疫苗载体,再把HIV抗原克隆进去的方式研发治疗性艾滋病疫苗。“HIV最‘狡猾’的一点就是它会整合到宿主基因组,隐藏到细胞内无法被杀死。但在临床试验中发现的HSV和HIV共感染的特性,能够利用HSV有效激活和唤醒潜伏着的HIV,同时让疫苗诱发免疫应答,将病毒载量控制在检测不出的水平。”孙彩军表示。

全球现有近4000万艾滋病患者,控制传染源是避免艾滋病患者进一步扩大的重要举措之一。“检测不到就等于传播不了,传播不了就能有效预防艾滋病患者增加。”孙彩军说,联合使用疫苗和鸡尾酒疗法,有可能把病毒斩草除根,达到功能性治愈的效果。目前,该研究正在开展中。

此外,新冠疫情以来,学界认为以mRNA技术为基础的新冠疫苗的广泛应用给HIV疫苗研发带来了新的曙光。美国国家过敏与传染病研究所病毒致病机制领域的研究主管保罗·卢索表示,“mRNA最独特的优势就是让人体本身成为了‘疫苗工厂’,因为mRNA指导细胞产生HIV的包膜糖蛋白是唯一能够诱发保护性中和抗体的HIV病毒成分。”

孙彩军称,其实mRNA并不是一项新技术。1961年,人类就发现了mRNA。上世纪八九十年代,受限于当时的技术水平,mRNA艾滋病疫苗没有研发成功,但此次借助新冠疫情,该技术取得了质的飞跃。

“mRNA疫苗研发速度快、更易实现大规模生产。过去研发疫苗需要十几年甚至更久,但现在只要检测出病毒序列,mRNA技术就可将疫苗研发周期缩短为以周或月为单位,这刚好有利于应对HIV突变快的特性。”孙彩军说。

艾滋病终结之战远未结束

目前,艾滋病最常见的疗法是高效抗逆转录病毒疗法(鸡尾酒疗法),通过

暴露前预防治疗和暴露后阻断治疗大幅降低高危人群感染HIV的风险。

“如果患者严格遵照医嘱,依从性高,可将HIV控制在检测不出的水平,拥有与正常人一样的生命长度。但鸡尾酒疗法需终生定时服药,患者可能面临药物副作用、经济负担、社会歧视等多种压力,因此依从性往往并不理想。”孙彩军透露。

在“四免一关怀”政策下,我国每年在艾滋病治疗药物上投入了巨额的经济成本,且随着艾滋病人群的增加逐年攀升。但孙彩军指出,在全球经济不振的现状下,依赖高额费用采购维持性药物以控制艾滋病疫情的可靠性越来越难以保障。

此外,通过干细胞移植,全球已出现六例艾滋病治愈者,分别是柏林病人、伦敦病人、杜塞尔多夫病人、纽约病人、希望之城病人和日内瓦病人。

随着这一喜人消息的到来,干细胞移植能否作为可推广的根治性疗法的问题随即而至。对此,孙彩军认为:“目前只有寥寥几个病人功能性治愈了艾滋病,但考虑到移植手术的高风险,以及移植后的免疫排斥反应等一系列问题,该疗法尚不具备普适性,但具有重大科学意义,提示存在治愈艾滋病的可能。”

艾滋病疫情对社会稳定和经济发展造成了严重影响,尽管全球公共卫生投资巨大,仍有约三分之一的艾滋病感染者未被确诊或未及时得到有效治疗。要终结艾滋病流行,仍然需要预防性疫苗和根治性药物的问世。

“身为科研工作者,只有潜心钻研,抱着‘十年磨一剑’的决心和恒心,才有可能做出重大的原创性成果。同时需要社会各界的长期支持和重视,包括搭建学术平台、打破学科壁垒、鼓励源头创新、成立多部门多学科大团队、提供长期稳定的专项经费支持等。”孙彩军说,在这场无“艾”世界的“征战”中,现在不是结束,甚至不是结束的开始,但也许是开始的结束。