

艾滋病疫苗研发会是“肥皂泡”吗？

●孙彩军

疫苗是人类对抗传染病最具效益比的科学发明，但艾滋病疫苗研发却是全球公认的最具挑战性的科学难题之一。无根治性药物、尚未发现可自愈患者、已开展的数百项艾滋病疫苗临床研究均铩羽而归……在已知的免疫学理论框架下，我们还能研发出艾滋病疫苗吗？

步履维艰的5点原因

40多年前，人类免疫缺陷病毒(HIV)被发现初期，科学家乐观地认为能迅速研发出艾滋病疫苗。从上世纪80年代至今，国内外已开展了艾滋病疫苗临床试验400余次，虽出现过曙光，遗憾的是都未成功。

艾滋病疫苗研发之所以步履维艰，主要有以下几个原因：

一是HIV序列的高度变异性且重要抗原高度糖基化，导致传统疫苗研发路径无法奏效。

二是HIV基因组可整合到宿主细胞基因组中，给治疗和疫苗研发带来极大挑战。

三是HIV通常不能感染人之外的其他物种并引起明显的临床症状，因此缺乏良好的动物感染模型进行深入研究。

四是目前尚未发现自愈HIV患者，即仅靠自身免疫系统不能清除HIV感染，因此难以从自然界中寻找免疫保护相关性线索。

五是固化的免疫学思维框架，例如HIV感染和攻击的主要靶标是体内发挥免疫保护作用的T淋巴细胞，而这类细胞恰恰是常规疫苗发挥作用时需要激活和扩增的免疫细胞群。这就形成了一个目前免疫学理论框架下难以解决的悖论：常规意义上的疫苗免疫效果越好，给HIV提供的感染靶标越多。因此，需另辟蹊径才有可能研制出有效的疫苗。

艾滋病疫苗的研究历程

艾滋病疫苗的研究大致可分为3个阶段：诱发体液免疫应答为主的疫苗策略、诱发细胞免疫应答为主的疫苗策略、同时诱发体液免疫和细胞免



图片来源：视觉中国

疫的联合疫苗策略。

1984年，科学家开始研制艾滋病疫苗，当时的策略主要基于传统疫苗研发技术，以期产生高水平的HIV特异性中和抗体。1986年，查古里等人在扎伊尔(现刚果民主共和国)进行了艾滋病疫苗的第一次人体I期临床试验。2003年，由美国VaxGEN公司主导的两个艾滋病疫苗的大规模III期临床试验以失败告终。

目前，以诱发广谱中和抗体为目标的艾滋病疫苗策略仍在研究中，并陆续取得重要进展。广谱中和抗体是HIV与人体内免疫系统长期共同进化的产物，大约2~4年甚至更久的时间才能在约2%~5%的患者体内产生此类抗体。

在诱发抗体策略的HIV疫苗研究失败多次后，科学家开始反思HIV疫苗的研发策略。科学家逐渐将研发重点转向免疫应答的另一个方向，即希望能诱发出高效的HIV特异性细胞

免疫应答。

近期有研究表明，不同的病毒载体疫苗会诱发出不同的免疫应答类型，进而影响其保护效果。因此，以诱发细胞免疫应答为目标的HIV疫苗值得深入探索。值得一提

的是，我国科学家研制的复制型痘病毒天坛株HIV疫苗已完成II期试验。

在单纯地诱发抗体应答策略和细胞免疫应答策略屡遭失败后，目前科学家认为，有效的艾滋病疫苗需同时诱导出均衡的抗体应答和细胞免疫应答。

在病毒感染早期，抗体作为第一道防线可有效中和和阻断病毒入侵宿主细胞，这为后续的细胞免疫应答争取了更多时间，而强烈的细胞免疫应答可有效杀死和清除被病毒感染的细胞，从而降低病毒载量和阻断病毒在人群间的传播。不同类型疫苗的联合免疫成为艾滋病疫苗发展的主流方向。

2009年9月，美国和泰国公布了一种HIV联合疫苗策略的III期临床试验结果。研究表明，该策略可使人体感染HIV的风险降低31.2%，这是首次在人体中证明艾滋病疫苗的有效性，它重新激发了科学家研发艾滋病

疫苗的热情。

目前，科学家在广泛尝试不同类型疫苗的联合使用，以期找到最佳组合方式的HIV疫苗策略。

重建免疫反应的治疗性疫苗

治疗性HIV疫苗是在已感染HIV的个体中使用的疫苗。与预防性HIV疫苗不同，治疗性疫苗的目标是重建患者体内的免疫反应，以更好控制病毒复制，减轻症状，并延缓疾病进展和提高生活质量。

一项临床研究表明，将灭活HIV刺激过的自体树突状细胞回输患者后，诱发了针对HIV多个抗原的广谱T细胞免疫应答，而且受试者体内的病毒载量显著下降，对停药后的病毒载量起到了较好控制效果。

最近，香港大学研发的一款艾滋病治疗性核酸疫苗公布了其I期临床试验数据，结果显示该疫苗具有良好的安全性和免疫效果。

目前，我们团队正在研发一种新型双功能HSV-1载体治疗性艾滋病疫苗，该疫苗不仅可高效激活潜伏感染的HIV病毒库，还可诱导强效的抗原特异性免疫反应，从而实现消灭或长期控制HIV慢性感染的目的。未来，我们将进一步探索这种新型治疗疫苗的作用机制和临床应用前景，以期对HIV防控作出贡献。

(作者系中山大学教授，本报记者张思玮采访整理)

延伸阅读

艾滋病病毒如何“侵入”人体？

HIV在病毒分类学上属于反转录病毒科慢病毒属中的人类慢病毒组，为直径100~120 nm的球形颗粒，由核心和包膜两部分组成。HIV分为HIV-1型和HIV-2型，是一种变异性很强的病毒，各基因的变异程度不同，其中env基因变异率最高。

HIV在人体细胞内的感染过程如下：1.吸附、膜融合及穿入。HIV-1感染人体后，选择性地吸附于靶细胞的CD4受体上，在辅助受体的帮助

下进入宿主细胞。2.反转录、入核及整合。细胞质中病毒RNA在反转录酶作用下，形成互补DNA(cDNA)，在DNA聚合酶作用下形成双链线性DNA。进入细胞核内，在整合酶的作用下整合到宿主细胞的染色体DNA中。这种整合到宿主DNA中的病毒DNA即被称为“前病毒”。3.转录及翻译。前病毒被活化而进行自身转录时，在细胞RNA聚合酶的催化下，病毒DNA转录形成RNA，在细

胞核蛋白体上转译成病毒的结构蛋白(Gag、Gag-Pol和Env前体蛋白)和各种非结构蛋白。4.装配、出芽及成熟。病毒的组装是一个复杂且高度有序的过程。Gag和Gag-Pol前体蛋白与病毒子代基因组RNA在细胞膜的內面进行包装，gp120和gp41转运到细胞膜的表面，与正在出芽的Gag和基质蛋白MA相结合，通过芽生从细胞膜上获得病毒体的包膜，形成独立的病毒颗粒。