

艾滋病发现30年以来,在疫苗开发与病毒的斗争中,人类屡屡受挫,一直处于下风。那么,人类到底是继续在传统疫苗开发的道路上整合改造,还是彻底放弃使用传统疫苗预防的思路,另辟蹊径?

艾滋病疫苗: 迷途还是绝境

■本报记者 吴昊

1984年,HIV(艾滋病病毒)被分离出来。这个消息曾让整个世界为之振奋,美国卫生与公共服务部部长玛格丽特·赫克勒当时对艾滋病疫苗充满信心:“它的发现使我们能够在未来研制出预防艾滋病的疫苗……我们希望大约两年内能够有可用来测试的艾滋病疫苗。”

25年后,美国科学促进会主席大卫·巴迪摩却不得不直面现实:“基于艾滋病病毒复杂的变异性,研究者们至少在25年或30年之内不可能找出有效的、适用于人类的艾滋病疫苗……甚至人类可能永远也找不到这种艾滋病疫苗了。”

然而,事实正是如此。艾滋病发现以来的30年,在疫苗开发与病毒的斗争中,人类屡屡受挫,一直处于下风。那么,人类到底是继续在传统疫苗开发的道路上整合改造,还是彻底放弃使用传统疫苗预防的思路另辟蹊径?

屡战屡败

一次给科学家信心较大打击的事件发生在2007年。当年的《科学》杂志称,“HIV-1”疫苗的失败,使“艾滋病疫苗研究遭到了一次致命打击”。

这种疫苗之所以被科研专家们寄予厚望,是因为它运用遏制HIV病毒生存环境而控制其本身生长的全新思路,并且在猴子试验中获得明显成功。

然而,它仍旧在临床实验中被判定为无效,就如之前的若干次失败一样。更令人不可接受的是,注射疫苗甚至有可能面临着更大的感染风险。

2004年,默克公司就联手美国国家过敏和传染病研究所等机构,开始了被称为“步伐”的研究计划。

1500名18岁到45岁的志愿者参加了这项实验。这些来自全国各地的志愿者尚未感染HIV病毒,但都是艾滋病高危人群。志愿者被分为两组,一组被注射带有整合

一家之言

艾滋病疫苗为何难以成功

■陈国民

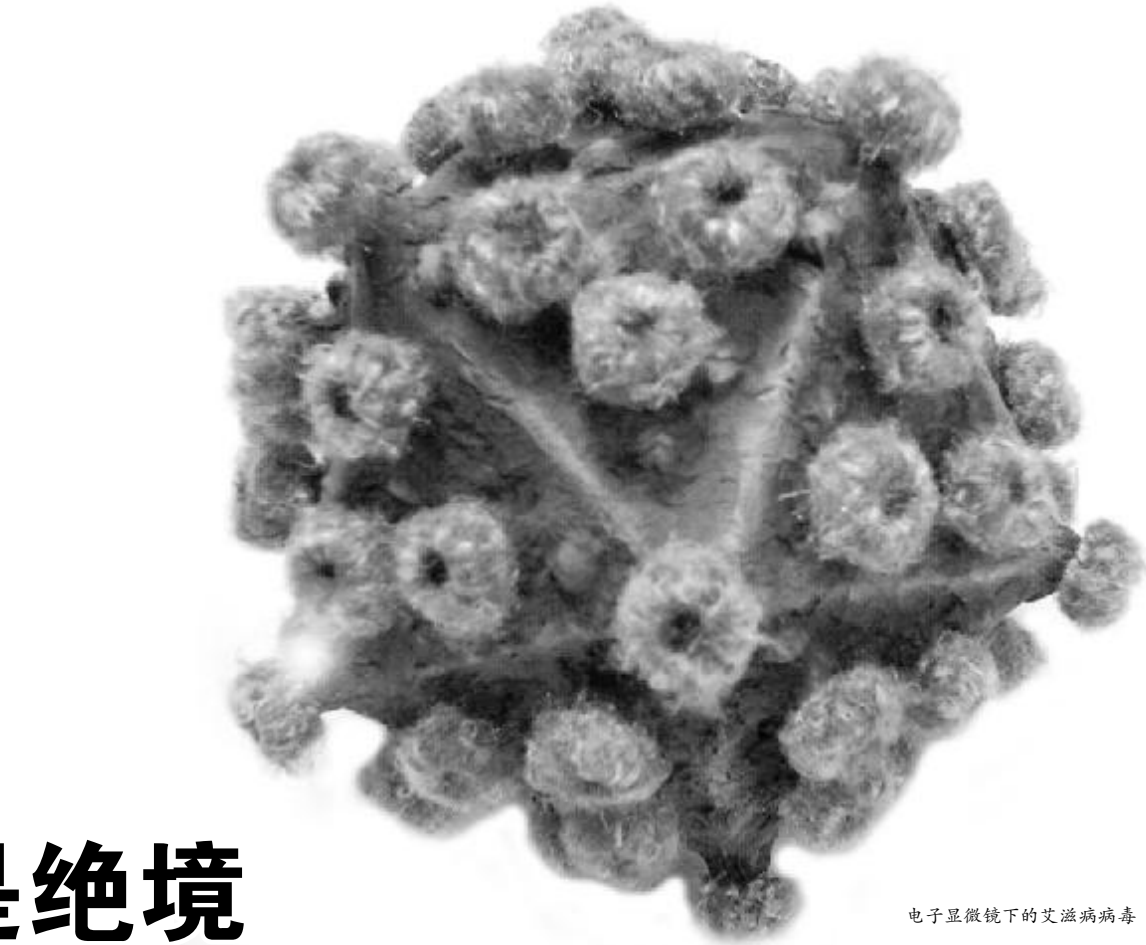
艾滋病发现近30年了,可消灭与治愈艾滋病仍只是一句空话。

虽然科学界对艾滋病的起源、发病、传播等科学机理逐渐有了深刻了解,并且世界各国都在投入巨资致力于该疫苗研制,然而经过近30年的努力,艾滋病疫苗的研制一直未取得实质性进展。

早在1997年,美国总统比尔·克林顿就提出要在8年到10年内研制出有效的艾滋病疫苗。美国掀起的艾滋病疫苗研制热潮,全球曾一度有几十种疫苗进行临床试验,但几项主要的疫苗临床试验先后受挫,结果令人沮丧。

目前,虽然在艾滋病治疗的药物上有了进展,但即使是最好的治疗方案也没能消灭艾滋病病毒。艾滋病患者只要停止服药,几周内就可看到体内艾滋病病毒水平的暴涨,免疫系统岌岌可危;而长期用药,药物的毒力、耐药株发生以及代谢性并发症等副作用的出现又难以避免。有研究人员宣称正在发现新研究思路,以壮士气,但明显感觉底气不足。

事实上,疫苗是人类对抗病毒性疾病最有效的措施,已反复被基础研究与临床研究所证



电子显微镜下的艾滋病病毒

酶抑制剂的疫苗,另一组注射了毫无实际作用的安慰剂。

最终,被注射疫苗的一组志愿者中,有24人感染;而对照组则有21人感染艾滋病病毒,并无显著区别。研究表明,该载体疫苗激活的Ad5型T细胞甚至可能使接种者更易感染艾滋病病毒。

2009年,艾滋病疫苗似乎又燃起新的希望。来自美国军方和泰国政府的研究人员称,他们历时三年对16400名泰国人进行的调查研究表明,接种了疫苗RV144的人感染艾滋病的可能性降低了31%。

RV144被称为“联合疫苗”,是由两种有过失败“前科”的旧疫苗联合而成。其设计初衷是部分RV144使机体能够未雨绸缪,并在遇到HIV时发挥强力的抵抗作用;另一部分起到增强免疫反应、加强攻击力度的作用。

不过,就是这31%的有效率,也存在种种争议。实验表明,8200名接种疫苗的志愿者中有51人感染艾滋病,而无接种的另外8200人中,则有74人感染。

种种分析表明,该研究团队的统计方法使用了效率最高的一种数据,而用其他角度来分析,有效率将降至26%,甚至8%。

事实上,连研究报告的作者都承认,即使是31%,在统计上也无足轻重,没有哪个国家会批准生产有效性如此差的疫苗。

为时6年,唯一一次志愿参与者超过万人的艾滋病疫苗实验最终未以胜利告终。

2007年到2011年,人们经历了HIV疫苗研究史上难以承受之痛。它时而给人巨大希望,时而又浇上一盆刺骨冷水。时至今日,全球已有超过35种疫苗在过去28年先后进入临床试验阶段,数万名志愿者参与。然而奇迹依然没有降临。

病毒与疫苗

1796年,英国外科医生爱德华·詹纳制成

的牛痘疫苗,在消灭天花的惨烈战役中立下了首功。

自此,疫苗给人类带来一项又一项礼物:1879年霍乱疫苗,1821年结核病疫苗,1952年小儿麻疹疫苗,1981年乙型肝炎疫苗诞生……

作为预防手段,疫苗效果极其理想——人们使用疫苗控制性地将病毒刺激机体,从而使其自动产生抗体而不会再受该种病毒感染。通常,它分为灭活疫苗、减毒活疫苗、类毒素、基因工程疫苗等。

在步入基因组学时代,科学家们往往通过微生物(包括病毒)的基因组信息来确定疫苗的设计方案——既精准又高效。

然而,病毒并不会束手就擒。为了躲过人体免疫系统的追击,它们通过改变部分遗传信息变异来伪装自己。就像罪犯通过化妆,来逃脱公安局通过罪犯备案照片的排查。

而疫苗的作用,恰恰是将病毒这一罪犯的“音容笑貌、身体特征”告知机体警察——免疫系统,“防患于未然,不打无把握之战”。

病毒与疫苗这对冤家,就这样不断地斗智斗勇。

症结何在

目前来看,老奸巨猾的HIV病毒完胜疫苗,得益于其区别于其他病毒的特殊性。

HIV进化极其快速,而且这个过程非常不精确。它每天大约能产生1000亿个新的病毒粒子,因为其拥有一个没有校正功能的逆转录酶,复制过程中会有大量的错误出现,从而产生一大群各不相同的个体,极易产生变异。

这直接导致一位艾滋病患者体内包含的艾滋病病毒颗粒有1万到10万种之众,疫苗要想精准识别,难度可见一斑。

另外,HIV的保守位点(不易发生突变的部分)往往隐藏在颗粒深处,不会轻易被疫苗识别。这使得抗体即便与病毒相见,也未必能

相识。不仅如此,疫苗激发出的抗体,在HIV从一个细胞直接感染另一细胞过程中,很难和病毒打上照面,有劲难使。此外,某些糖基化作用还为病毒竖起厚厚盾牌,阻碍抗体与病毒发生中和。

再次,HIV忍耐的本领也不小,潜伏期可达数十年之久,免疫系统往往忽视这种“表面的平静”。

对于疫苗研究来说,缺少合适的动物模型更是一个棘手的障碍。

除人类之外唯一能感染HIV的灵长类动物只有黑猩猩。然而,HIV在其体内复制水平很低,不会引起任何艾滋病症状;另外,黑猩猩昂贵的价格和伦理因素,也限制了实验模型的建立。

事实上,艾滋病疫苗研究领域还有一个关键性障碍,那就是对艾滋病发病机理的基础机制的理解不足。传统方法无法预防HIV的感染以及病毒感染引起、十分复杂的免疫激活反应。

要知道,目前进入临床观察的近30种艾滋病候选疫苗几乎均以刺激细胞免疫反应为目标设计,大量重复性的工作在各地的研究小组内展开,均以失败告终。

正因如此,不少声音称,艾滋病疫苗研究在热衷于临床试验的方向上已走得过远了。《自然-医学》杂志资深编辑克莱尔·汤姆斯采访25位艾滋病领域权威后称,人类在未来10-15年内将很难得到期望的艾滋病疫苗。

清华大学艾滋病综合研究中心张林琦认为,既然HIV进入人体后可以8-10年甚至终身不发病,证明人体本身有可能抵抗该病毒,只是尚未找到破解的命门。

美国格兰斯通病毒学和免疫学研究所教授劳拉·纳波利塔诺也认为,目前艾滋病研究只是误入歧途。“我们的每一次失败都确认了一条错误的道路,但是我们从不怀疑我们终究会取得成功……”

使用一种物质激活人体免疫系统,使其产生特异抗体,以防止感染。然而,当人体自身正常的免疫应答都不能产生有效机制来解决病毒的残留问题与艾滋病的发生,艾滋病疫苗又如何能发挥保护性免疫反应的功能呢。

到了现在,大概只有少数人还对艾滋病疫苗存留希望了。

不过,人类也不用沮丧,人类花费巨资以及近30年的疫苗研制的努力,虽然没有成功,却促进了我们对HIV与免疫系统之间相处关系的认识,启发我们采用抑制和病毒干扰机制去对抗HIV病毒。

(本文转载自科学网博客,作者系重庆医科大学教授)

资料链接:

Sherer NM, Lehmann MJ, Jimenez - Soto LF, et al. Retroviruses can establish filopodial bridges for efficient cell-to-cell transmission. Nat Cell Biol, 2007, 9:310-315.

视野

人类和外星人 该握手吗

■金星

斯蒂芬·霍金70岁了。这位被称为“宇宙之王”的英国物理学家和数学家最近接受英国广播公司(BBC)采访时再次语出惊人:宇宙中存在外星人,地球人试图与他们交流是非常危险的。

“如果外星人决定来拜访我们,那么结果可能和当年欧洲人到达美洲一样,美洲原住民并没有得到什么好处。”霍金坚信,“外星人如果威胁地球人,其主要目的是掠夺地球上的资源。”

这种论调其实并不是第一次出现。早在上世纪70年代,诺贝尔物理学奖得主、英国天文学家马丁·赖尔就曾致信国际天文学联合会,竭力主张地球人不要与外星人联系,以免受到威胁。不过,由于当时尚未发现太阳系外有行星,赖尔的主张并没有受到特别关注。

随着人类对地球之外越来越多的了解,过去20年里,人们已知的太阳系外行星数量从零增加到了约700颗。天文学家推算,仅在我们所处的银河系中,就可能存在数以千亿计的行星;他们猜测,类地行星上很可能有外星人。

于是,对地外生命的关注也就变得强烈起来。2011年1月,英国《皇家学会哲学汇刊A辑》出版了主题为“地外宇宙”的特刊,剑桥大学等多个著名学府的学者都纷纷以此为主题撰文,呼吁各国政府应该出台一个行动计划以应对地球人被外星人攻击的问题,联合国和平利用外层空间委员会(COPUOS)应该负责处理这方面的“地外事务”。

英国进化生物学西蒙·莫里斯在这期特刊中撰文指出:“任何计划与外星人进行联系的人都要做好最坏的打算,外星智慧生命的进化过程可能与达尔文理论本质上是一样的,这就意味着外星人可能很像我们人类。毫不掩盖地说,他们甚至可能也拥有暴力倾向。”

5个月后,英国天文学家玛瑞克·库库拉在接受《太空探索》杂志采访时指出:外星文明比地球文明要高级,但是外星人也许不是很友善,我们现在还缺乏证据表明他们是“和平使者”,为了安全起见,最好的做法是对其“敬而远之”。

不仅如此,外星人威胁论还是众多科幻作品渲染的内容。号称2011年第一部科幻巨制的《洛杉矶之战》,就充斥着反抗外星异形入侵的口号。

然而,有些学者并不同意这种观点。他们从外星人的智慧与科技,甚至是人类自身对外星人的心理作用来说明外星人对地球人并不构成威胁。

中国数学家和语言学家周海中就是这一观点的拥护者。他在1999年发表的论文《宇宙语言学》中指出:担心外星人威胁是完全没有必要的,因为只要是高级智慧生命,他们的理智在决定着他们必须有分寸地对待其他智慧生命体;外星人与地球人将来是能够和平共处、友好合作和共同发展的。



无独有偶,美国天文学家大卫·莫里森在2011年5月接受《新科学家》杂志采访时表示:如果一颗距离地球数百或者数千光年的行星发出的无线电信号被我们接收到,这个文明的先进程度一定超过人类;如果一个文明能够存在数十万年,它一定能解决我们面临的一系列问题,所以没有必要侵略地球。他风趣地说:“如果外星人来访,我会好好款待他们。”

同时,美国《发现》杂志援引美国另一位天文学家赛思·肖斯塔克观点称,如果地球上存在一种他们无法在自己的家园获取的资源,科技发达的外星人可以选择更容易的方式获取或者制造这种资源,而不是千里迢迢来到地球;加上太空旅行需要投入大量人力、物力和财力,所以他们没有必要来地球掠夺资源。

不过,尽管主流科学界认为宇宙中存在外星人,但事实上,至今尚无确凿证据。

因此,美国科幻小说作家杰克·麦克德维特对待这一问题就显得非常理性:“任何具备这种能力的地外文明都不希望使用武力。”

或许,与担心外星人威胁的“外患”相比,我们人类目前还有更多更值得关注的“内忧”。