# 预防接种：公众切莫“犹豫”

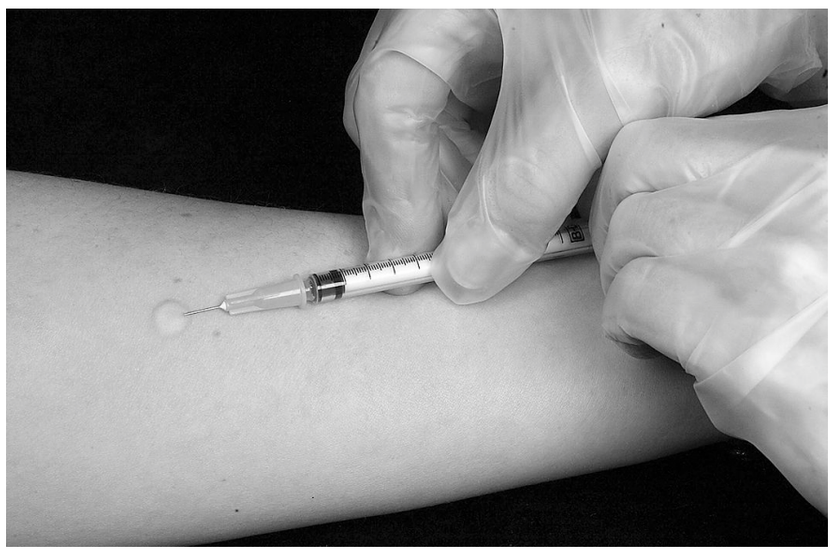
■本报记者 李惠钰

如果说与传染病作斗争是一场战争，那疫苗就是子弹。正因为有了这些子弹，才让我们消灭了天花，并将麻疹、百日咳、流脑、乙脑、甲肝等传染病发生率降到历史最低。

然而，目前，无论是在发达国家还是发展中国家，“疫苗犹豫”现象越来越严重。“疫苗犹豫”甚至被世界卫生组织（WHO）列为2019年全球十大健康威胁之一，与埃博拉病毒、艾滋病等并列。

根据美国疾病控制和预防中心的统计，自2001年以来，在美国出生的婴儿（19至35个月）从未接种疫苗的人数已经翻了两番。而在中国，由于此前疫苗安全事件频发，也导致公众对疫苗安全性以及国内卫生保健系统产生质疑，这也让医学界甚为担忧。

每年4月的最后一周为“世界免疫周”，4月25日也迎来了我国第33个儿童预防接种日。在此期间，来自WHO以及免疫规划领域的专家共同呼吁，“疫苗犹豫”不可取，若拒绝接种疫苗导致人群免疫屏障出现漏洞，则可能引起疫苗针对传染病的暴发。



“中国的生物制品、疫苗研发不比发达国家差，在全世界最佳之列。在疫苗的问题上应坚持问题导向，有什么问题解决什么问题，但是不要对中国疫苗失去信心。

## “疫苗犹豫”成为全球性挑战

从呱呱坠地到健康长大，每个人都接种过不同的疫苗以抵御疾病侵袭。然而，作为预防控制传染病最经济和有效的手段，疫苗正在遭受信任危机。人们因为“犹豫”而拒绝自己或者拒绝让自己的孩子接种疫苗，使得通过接种疫苗预防疾病的难度大大提高。

“疫苗犹豫是指有疫苗但是不太愿意接种，或不继续接种。”日前在盖茨基金会主办的“优化国家免疫规划的进展与机遇”媒体研讨会上，WHO中国办公室免疫规划官员左树岩表示，公众对疫苗接种的犹豫不决或拒绝接种，可能会逆转疫苗可预防疾病已经取得的成绩。

自2014年以来，越来越多关于“疫苗犹豫”的数据陆续报道出来。WHO估计，在全球范围内，有1/5的儿童由于“疫苗犹豫”仍然无法获得拯救生命的常规免疫接种；每年有150万儿童因为现有疫苗完全能够预防的疾病而死亡。2017年全球仅有7个国家完全没有“疫苗犹豫”，“疫苗犹豫”几乎成为一个全球普遍现象。

“‘疫苗犹豫’之所以不同于其他威胁，是因为其他都是生理上或者是环境上的问题，而它是第一个成为威胁的社会行为。”英国约克大学全球健康教授霍夫曼认为，人们自愿拒绝这些能够救命的疫苗产品，也就意味着自愿放任疾病的传播。

为何会产生犹豫？在左树岩看来，公众对疫苗本身的不信任（包括安全性、有效性），对接种人员以及服务体系的不信任等，这些多维度的信任问题造成了当下的“疫苗犹豫”。

“家长对疫苗质量或使用过程中问题的担忧，以及互联网上令人困惑和矛盾信息的扩散，都助长了这种犹豫。”左树岩进一步说道，“比如令大的疫苗不良反应、接种麻疹风疹腮腺炎联合疫苗造成孤独症等。在今天的数字时代，这类信息如电脑病毒一样在快速广泛地传播。”

近年来一些西方国家的“反疫苗”运动，使不少父母拒绝给孩子接种疫苗，导致可用疫苗预防、几近绝种的传染病麻疹卷土重来。在左树岩看来，接种疫苗每年避免了数以百万人的死亡，而“疫苗犹豫”却使得公众处于风险之中。

## 不能抹杀免疫规划成绩

实际上，没有一种预防卫生干预措施比免疫规划更具有效益。国际社会一次又一次认可疫苗接种的价值，疫苗对人类的保护作用是不容否认的。

左树岩表示，通过疫苗接种，每年可以预防200万~300万人死于百白破、麻疹、风疹等疾病。而除了预防和控制传染病，越来越多的疫苗也开始用于防控由于传染性因子引起的若干慢性病。

在中国，免疫规划疫苗接种人群在不断扩大。自1978年我国开始实施计划免疫开始，经过多次扩大免疫规划，疫苗品种已增加至针对15种疾病的14类疫苗。在4月21日召开的全国疫苗与健康大会上，中国食品药品检定研究院研究员王军志透露，我国今年已确定将脊髓灰质炎疫苗接种“2剂脊灰灭活疫苗+2剂脊灰减毒疫苗”纳入免疫规划，这将使对于脊髓灰质炎三种抗体的预防程度提升至89%、92%和70%以上。

疫苗的作用究竟有多大？国家卫生健康委疾控局副局长贺青华指出，由于有了疫苗接种，中国在1979年成功地消灭了天花；2000年实现了无脊灰目标；2006年后连续13年无白喉病例报告；2018年麻疹发病不到4000例；乙脑、流脑等许多疫苗针对传染病的发病率已降至历史最低水平；5岁以下儿童乙肝病毒携带率已从1992年的9.7%下降至2014年的0.3%。

针对公众“犹豫”的焦点，也就是疫苗质量安全问题，中国科学院院士、中国疾控中心主任高福理直气壮地告诉大家：“中国疫苗，很好！”他表示，中国的生物制品、疫苗研发不比发达国家差，在全世界最佳之列。中国一些疫苗经过WHO认证，已经向世界推广，比如中国乙型脑炎疫苗就已经在一些国家使用。

高福在会上表示，“问题疫苗”不等于疫苗本身有问题。一定要将“疫苗”和“疫苗问题”区分开，将疫苗本身与疫苗生产、销售等环节区分开。最重要的是，在疫苗的问题上应坚持问题导向，有什么问题解决什么问题，但是不要对中国疫苗失去信心。

## 如何重拾公众的信任

“当社区有更多的人接种疫苗，疾病才不会迅速而容易地传播，社会才会更安全，疫苗能够有效地保护我们自己、我们的孩子、家人和邻居。”左树岩说。也正如WHO总干事谭德赛此前所述：“如果不能为所有人接种疫苗，我们就不可能实现人人享有健康。”

面对“疫苗犹豫”，WHO推荐各国开展针对公众“疫苗犹豫”的监测，了解公众当前的一些态度，并建立了全球的疫苗安全网络Vaccine Safety Net。主要目的就是推动各个国家权威机构用本国的网站、公众喜闻乐见的方式传递更权威、更准确的关于疫苗安全的信息。

左树岩表示，疾病监测将成为高质量疫苗和免疫系统的驱动因素。越是工作薄弱的地方越是应该加强疫苗的工作，因为这些地方更容易发生突发性事件，更应该加强疫苗接种工作减少事件的发生。

对于中国来说，近年来疫苗事件反映出疫苗在监管、生产、流通、使用环节出现了问题，免疫规划正在逆境中前行。高福认为，要科学认识疫苗，充分发挥疫苗价值，从技术和管理两方面确保疫苗质量。在技术上加大投入，提高对疾病和疫苗的认识水平，研发新疫苗；在管理上进行立法等制度保障，提高监管水平。

对于未来中国疫苗工作的重点，高福透露，疫苗研发的长期规划包括研发多联多价和新疫苗、覆盖全生命周期疫苗等，同时疫苗效果评价也亟待加强。另外，还要开展疫苗应用研究，不断优化免疫策略，发现和评估罕见严重副反应并进行因果判定，展开对孕妇、特殊儿童等特殊人群的疫苗安全性评价等。

高福还提到，要加强信息系统建设，力争建立国家免疫规划信息系统，实现各地数据互通，让疫苗进入疾控机构后能够实现接种单位的信息追溯。

热点直击

# 器官打印替换：“万里长征刚迈第一步”

■本报记者 李惠钰

不久前，以色列特拉维夫大学的研究人员使用患者自己的细胞和生物材料“打印”出世界上第一个3D血管化心脏。更令人惊喜的是，这也是第一次成功设计和“打印”充满细胞、血管、心室的完整心脏。

相关研究在《先进科学》上发表之后，便刷爆网络。虽然这颗3D打印的心脏只有兔子心脏大小，但科学家依然希望沿着这一突破，有朝一日可以真正研发出适合临床移植的“人造心脏”。

这一“突破性”成果，也给那些死亡倒计时一天天临近的心脏病患者，带来了生的希望。可是，幻想还是被泼了一盆冷水——这颗心脏只是一个类心脏的结构，要想实现器官替换还有很长的路要走，也许30年，也许更长。

世界首个3D打印心脏

## 可能没那么具有“突破性”

据报道，在此之前，再生医学领域的科学家只能通过3D技术打印出没有血管的简单组织，以促进心脏更完全地愈合，而这次是人体细胞和患者特异性生物材料制成一个完整心脏。

据了解，研究人员从志愿患者身体中取出一份脂肪样本，将脂肪分离成细胞和非细胞材料，随后细胞被编程为多能干细胞，而非细胞材料（主要由胶原蛋白和糖蛋白组成）就被制成水凝胶，相当于印刷的“墨水”。

在与水凝胶混合后，细胞被分化成心脏或内皮细胞，随后3D生物打印机就能够逐层构建生物组织，产生与患者特异性免疫相容的心脏贴片，通过CT扫描技术勾勒心脏形状、血管结构，最后“打印”出整个心脏。

“过去曾经有人运用3D技术成功打印过心脏，但使用的不是生物材料，也并未打印出细胞或者血管。”研究项目负责人、特拉维夫大学分子细胞生物学和生物技术学院教授Tal Dvir表示，虽然目前打印的器官还只有兔子心脏大小，但它拥有与人类心脏相同的腔室和血管，后续可以利用相同的过程创建真正的人类心脏。

这一成果被国内媒体铺天盖地地报道，但也让很多患者和受众产生误读，认为器官移植很快就能实现。然而，《中国科学报》采访发现，上述成果并非那么具有“突破性”。从事生物3D打印的学者们认为，单纯打印出这种结构其实并不难，很多团队都可以做出来，然而，没有这么做更大程度上是因为很多基础问题并没有解决，直接打印整体心脏结构没有想象中那么大的意义。

“从工程技术角度来说，打印心肌细胞，并在内部构造一些流道并不难；实现心肌细胞在小范围的同频率跳动也不难。但是，内部功能化的血管、大片有很强韧性及弹性的心肌组织都是最基本的拦路虎。”浙江大学机械工程学院教授贺永对《中国科学报》说。

“用更容易理解的话说，就是形似而神不似，目前打印的是类心脏的结构。”贺永表示，如果要以心脏类复杂器官的替换为目标，抛开复杂的细胞源不谈，至少体外打印出的心脏结构需要做到两点：第一，内部有复杂的功能化血管网络，因为心肌组织跳动有剧烈的能量交换；第二，大片有很强韧性及弹性的心肌组织要能够同频率跳动，这是关键，否则形成不了体内心脏的泵血功能。

贺永指出，从结构及形态上说，人体器官远比我们想象的要复杂得多，在器官的生长发育机制等机理上还有很多谜底有待揭开。以看似简单的血管为例，从机械角度看，血管有很好的韧性、弹性，这些机械学性能确保了其能通过舒张及收缩调节血管的压力；从生物角度看，血管能分泌很多因子，避免血液在血管内形成血栓，这些功能是通过内皮细胞层、平滑肌细胞层及成纤维细胞层的协同作用形成的。

“目前体外打印血管之所以遭遇瓶颈，简单来说，是因为这种由细胞彼此连接所形成的韧性及弹性是打印不出来的，需要打印完成后在力学及化学因子的刺激下才能形成，而这一过程的形成机制尚不清楚，如何有效诱导出这种性能以及让细胞协同分泌各种因子都有待进一步探索。”贺永说。

## 要解决两大核心问题

“细胞就像是盖房子的‘砖头’，可只有‘砖头’是不行的，还需要有‘水泥’，生物水凝胶就是强化功能的‘水泥’。”贺永说，水凝胶除了将一颗颗细胞粘起来形成像器官的结构外，更为重要的是作为桥梁帮助细胞这种活性的“砖头”生长发育，为细胞间建立起类似体内的通信连接。

概括来说，水凝胶的作用有两个，作为打印时的黏合剂实现3D成形；打印后固定细胞位置，并为细胞提供类体内的3D环境，也就是起细胞外基质的作用。

而从制造角度而言，实现器官/组织的体外再造则需要解决“柔性水凝胶活性结构的精准成形”“细胞在打印的结构里的活性及功能性”这两个核心问题。

贺永表示，由于水凝胶很软，而人体组织从微观层面来说是很精致的结构，如何设计工艺及研究实现生物墨水高精度成形是一大难点。

此外，正如造房子要考虑采光、通风一样，生物3D打印除了要求打印的结构能够接近实际组织外，更重要的是要能形成接近体内的功能。“这就要求水凝胶有很好的生物学相容性，理想的生物水凝胶要给予细胞足够的温暖（包裹住细胞），内部还要给细胞足够的空间供其生长发育，让细胞彼此间手拉手。”贺永说。

在贺永看来，目前生物3D打印研究的重点包括三点：第一，为各种疾病的精准治疗研究提供新的研究手段；第二，为各种机制研究提供更接近于人体的环境；第三，解决大尺寸器官/组织体外重建中的各种基础性难题。而短期内生物3D打印有望在器官缺损修复中得到应用。

“总的来说，器官打印及替换是生物3D打印研究的长期目标，需要我们脚踏实地一步步逼近。如果说第一个成形的工作已经取得了一些进展的话，那么第二个功能化的工作才刚刚开始，万里长征刚迈出第一步。”贺永说。

医评医论

# 多组学研究推进精准医学发展

■詹显全

精准医学是以个体化医疗为基础，随着基因组测序技术快速发展以及生物信息与大数据科学的交互应用而发展起来的新型医学概念与医疗模式。

预测、预防、诊断、治疗和预后评估是人类健康保护过程中不可逾越的阶段，对人类健康的重要性来说，预测/预防是上策，早期诊断/治疗是中策，晚期诊断/治疗是下策。因此，精准医学严格来说应是个性化的精准预测、精准预防、精准诊断、精准治疗和精准预后评估。

以肿瘤为例，作为一种多病因、多过程、多结果的全身性慢性疾病，具有广泛的肿瘤异质性，涉及到基因组、转录组、蛋白质组、代谢组、影像组和相互作用组多个层面的分子网络系统变化。肿瘤的这些异质性、全身性、慢性、网络系统性对传统的“同病同治”提出了严峻挑战，同时为肿瘤个性化的精准预测、预防、诊断、治疗和预后评估提供了机遇条件。个性化精准医学给肿瘤的科研、临床实践带来了新的理念、策略和技术方法，将为攻克肿瘤作出巨大贡献。

目前，科学家已开始应用多组学技术（特别是蛋白质组学和代谢组学，其中蛋白质组学中又以蛋白质修饰组学为重点）来研究肿瘤的分子机制、发现可靠生物标志物，并服务于肿瘤的预测、预防、诊断、治疗和预后评估。而其中的生物标志物又可分为两类：一类是解决分子机制和药物靶点的生物标志物，一类是解决预测、诊断和预后评估的生物标志物。

在组学中，蛋白质组变异的内涵是非常丰富的，包括拷贝数变异、剪切变异、翻译后修饰、转位、再分布、空间构型、相互作用网络等问题。蛋白质组变异比基因组变异和转录组变异更复杂，蛋白质组变异是基因组/转录组变异的终末表现形式。

蛋白质和代谢物是表型组的两个重要元素，而表型组是基因组通向精准医学的桥梁，要实现真正的精准医学必须弄清表型组，揭示蛋白质组变异和代谢组变异，为此，笔者引入了多参数系统观念来指导科研思维和实践。

蛋白质翻译后修饰研究是目前蛋白质组学研究领域最薄弱的方面，而RNA剪切和蛋白质翻译后修饰是引起蛋白质变异体或蛋白质不同存在形式的主要因素。蛋白质存在形式是蛋白质组学研究的更高层次，必将长远地影响着医学科学和生命科学的研究与发展。因此，针对剪切、翻译后修饰、蛋白质存在形式的研究具有广阔的前景和应用价值。

目前，在开展多种蛋白质翻译后修饰如磷酸化、泛素化、乙酰化和硝基化的研究后，研究人员将酪氨酸硝基化和酪氨酸磷酸化结合起来，研究恶性肿瘤的分子机理和分子靶标。可以预见，其研究结果可以阐述肿瘤发生的分子机制，并可针对硝基化的位点发现新的治疗靶点。

（作者系中南大学湘雅医院教授）

新发现

## 脑部CT可揭示儿童多动症风险

对于特定精神疾病或者认知障碍的遗传风险是否在儿童时期就已经出现在大脑结构的问题，科学家们一直没有科学的证据证实。而最近巴塞罗那全球健康研究所的研究人员称，他们从荷兰一项研究中进行数据分析，并借助遗传数据的多基因风险评分，能够计算出每一位儿童与5种精神疾病和2种认知特征之间的遗传倾向性。这项研究已经发表在《美国儿童与青少年精神疾病学学会》杂志上。

研究人员借助回归分析测试了多基因风险评分与磁共振脑部成像之间的关联。测试结果表明，与智力或者受教育程度相关的多基因风险评分越高，儿童的总脑容量就越大。

相比之下，患注意力缺陷障碍（ADHD，也称多动症）的多基因风险评分越高的参与者，大脑的尾状核体积越小。该研究负责人、全球健康研究所研究员Silvia Alemany称：“虽然ADHD与较小尾状核之间的联系现在已经得到确认，但其中的机制尚不清楚。我们的研究表明，这种联系能够通过与ADHD相关的遗传变异进行解答。”

进一步分析表明，尾状核的形态学差异可能从某些方面解答ADHD遗传风险与男孩注意力问题之间的关系。然而，这种联系在女孩当中并不存在。Silvia Alemany解释称：“ADHD在男孩中更加常见，这种男女差异的原因仍然在调查当中。而我们的发现表明，与ADHD相关的遗传变异或许在男孩和女孩的大脑中有不同的表现。”

多基因风险存在于5种精神疾病中：ADHD、自闭症、精神分裂症、躁郁症和重度抑郁症。ADHD是研究人员发现的唯一与大脑的某一部分体积存在明显相关性的疾病。研究人员称：“这一研究的数据收集于参与者生命中的一个特殊点。我们需要进行更多的研究来测量大脑随着时间发展的变化，以确定精神疾病的多基因风险是否与大脑发育过程中的变化存在关联。”（邱成刚）

相关论文信息：

*DOI:10.1016/j.jaac.2018.09.443*

## 皮肤真菌或与克罗恩病有关

最近，一项发表在《细胞—宿主与微生物》的研究表明，人类毛囊中的一种常见真菌也存在于肠道中，对于携带某些特定基因突变的肠道疾病患者来说，该真菌可能会使患者的炎症性肠病（IBD）等肠道疾病恶化。

据了解，存在于油性皮肤和头皮毛囊中的马拉色菌（Malassezia）与头皮屑等的皮肤问题密切相关。这些真菌最终也会进入肠道，但它们在肠道中的作用方式和作用结果目前尚不清楚。

“相对于健康人群，一种被称为克罗恩病的炎症性肠病患者肠道组织表面的限制性马拉色菌更常见。”该文的通讯作者、洛杉矶西达斯—西奈医学中心的David Underhill说，“此外，马拉色菌的存在与人的一个真菌免疫重要基因常见突变有关，而这一基因特征在克罗恩病患者中比在健康人群中更加常见。”

众所周知，炎症性肠病的特征在于对肠道微生物组的免疫应答发生变化。虽然大多数微生物组的研究都集中于细菌，但研究团队主要关注真菌的存在及其在肠道疾病中的潜在作用。

西达斯—西奈研究团队成员、本文第一作者Jose Limon表示，肠道真菌中限制性马拉色菌的变化，以及宿主对这些真菌的响应，可能是部分克罗恩病患者疾病症状加重的一个因素。

研究人员最初发现，真菌存在于小鼠的肠道微生物组中，对这些真菌的免疫有助于控制肠道炎症。在小鼠中，限制性马拉色菌的存在会使结肠炎恶化。

通过观察对比健康人群和克罗恩病患者的黏膜型肠道真菌，研究人员发现与几种黏膜相关的真菌在克罗恩病患者中丰度显著增加。特别值得一提的是，在携带IBD CARD9风险等位基因遗传突变的克罗恩病患者中，限制性马拉色菌水平升高。该遗传突变增强了人免疫细胞响应限制性马拉色菌而释放炎性细胞因子的能力。

“当前的数据尚不能说明马拉色菌在肠道中的存在是坏事。我们在一些健康人的体内也发现了它，而在小鼠中，它本身也并不会导致肠道疾病。”Underhill说，“不过，如果肠道炎症已经存在，马拉色菌似乎会使病情恶化。”

未来，研究人员会探索如果从肠道微生物组中除掉这种真菌，是否可以缓解此类克罗恩病患者的症状。（李羽壮）

相关论文信息：*DOI: http://dx.doi.org/10.1016/j.chom.2019.01.007*