诱导针对V1V2的中和抗体可能是艾滋病疫苗的发展方向

南非国立传染病研究所(NICD)近日发布新闻公报表示，该所的研究人员与美国同行合作，成功确认并在实验室复制出一种能够杀死不同艾滋病病毒(HIV）毒株的抗体，并有望据此研发出新型的[艾滋病疫苗](http://news.bioon.com/search.do?w=%E8%89%BE%E6%BB%8B%E7%97%85%E7%96%AB%E8%8B%97)。

在这项针对艾滋病病毒（HIV）疫苗的突破性研究中，研究人员发现了机体的免疫系统是如何制造一个强有效的、通过靶向病毒上一个被称作V1V2位点而阻断细胞发生HIV感染的抗体。多数研究人员认为，倘若一个疫苗能够诱发潜在的、针对V1V2区域特别隐匿的位点（少数几个得以在快速变异的病毒上保持稳定的位点之一）的抗体，那么这个疫苗就有可能使人类免于HIV感染。

对到目前为止唯一的、获得初步成功的实验性HIV疫苗的临床实验结果分析表明，针对V1V2区域内位点的抗体是具有保护作用的。这一新的发现为研发能产生靶向V1V2位点的中和抗体的、更有效的疫苗指明了方向。

该研究由来自美国国家卫生研究院变态反应与感染性疾病研究所(NIAID)、哥伦比亚大学、南非艾滋病规划研究中心(CAPRISA)和约翰内斯堡传染病研究所的研究人员共同完成。研究结果发表在近期出版的《自然》杂志上。

研究人员在南非艾滋病项目研究中心队列中发现，南非夸祖鲁-纳塔尔省1名感染HIV的女性志愿者在感染几个月后其体内自然产生了针对V1V2的HIV中和抗体，研究人员应用早先在研究HIV抗体协同进化时所采用的检测技术，分析了该志愿者在感染后15周到4年间所提供的血液样本，并运用克隆技术，在实验室中成功复制出了这种抗体。该抗体属于广泛中和抗体，能够杀死多种艾滋病病毒毒株。研究人员将其命名为CAP256-VRC26。这使得研究人员得以确定抗体原始形态的基因组成，找出并明确抗体通过突变达到最广谱和最有效过程中的大量中间体结构，并对那种促进CAP256-VRC26成熟至最终、最有效的抗HIV形式的病毒和抗体之间的相互作用进行了描述。

值得注意的是，研究结果显示，在经过有限的突变之后，即使是CAP256-VRC26的早期中间体也能够中和相当数量的已知的HIV病毒株。研究人员表示，这提高了基于新的研究结果所研发的针对V1V2的HIV疫苗取得成效的可能性。研究人员已开始着手设计一系列疫苗组份以引导产生V1V2中和抗体并诱导其成熟。

所有HIV感染者体内都会产生抗体，但大多数感染者体内产生的抗体无法杀死HIV，只有极少数感染者体内的抗体能够杀死（中和）多种类型的HIV。南非国立传染病研究所的[Penny L. Moore](http://www.nature.com/nature/journal/v509/n7498/full/nature13036.html#auth-4)博士指出，广谱的中和抗体往往具有一些非同寻常的特点。HIV有一层糖衣外壳，这层外壳会阻止抗体中和病毒。而这名研究对象体内的抗体却长有‘长臂’，使它们能够透过糖衣。研究人员发现，这些抗体的“长臂”是与生俱来的，正因为“长臂”的存在，这种抗体才可能在较短的时间内有效杀死HIV。

这种特殊抗体的确认以及成功复制，使得研究人员可以展开进一步的实验。目前他们已将复制出的抗体用于一系列实验，用来揭示免疫系统产生该种抗体的路径。

广泛中和抗体给那些缺乏特殊免疫功能的人带来了重新获得免疫能力的希望。南非国立传染病研究所领导该项研究的Lynn Morris教授表示，能够从病人体内分离出这种广泛中和抗体并追溯其生成机制，将帮助科学家开发出新的[艾滋病疫苗](http://news.bioon.com/search.do?w=%E8%89%BE%E6%BB%8B%E7%97%85%E7%96%AB%E8%8B%97)策略，利用疫苗刺激诱导体内产生该种抗体来对抗艾滋病病毒。

资料来源：[http://www.niaid.nih.gov](http://www.niaid.nih.gov/)

应用Vacc-4X多肽疫苗可有效治疗艾滋病病毒感染

目前的抗逆转录病毒联合疗法（cART）本身并不能治愈艾滋病病毒（HIV）感染，感染者需要终身接受药物治疗。研究人员正在考虑艾滋病治疗性疫苗用于治愈艾滋病的可能性。研究人员对Vacc-4X治疗性疫苗——一种针对HIV-1 p24 Gag基因的治疗性多肽疫苗的有效性、安全性和免疫原性进行了评估。

研究结果表明，VACC-4X是安全的，具有良好的耐受性和免疫原性，可以降低感染者在中断cART治疗后的病毒载量。VACC-4X可以作为未来治疗HIV感染的新手段。该研究结果发表在近期出版的《柳叶刀-感染性疾病》杂志上。

在2008年 7月到2010年6月期间，研究人员进行了一项有关Vacc -4X的多国随机、双盲及安慰剂对照的2期临床研究。该研究的受试者主要是感染HIV-1的成年人，其年龄在18-55岁，接受cART治疗达到病毒抑制（病毒载量<50拷贝/毫升），CD4细胞计数高于或等于400×106细胞/升。

该研究共覆盖德国、意大利、西班牙、英国和美国的18个站点。受试者被随机分配入Vacc - 4x组或安慰剂组（2:1）。受试者和研究人员对于分组情况均处于未知状态。4次初始免疫，每周一次，Vacc-4X （或安慰剂）分别在使用佐剂后皮内注射，并在16周和18周进行加强免疫接种。从28周开始，中断受试者的cART长达24个周。2组的主要研究终点是在治疗中断期间重新开始cART及CD4计数的变化。

研究人员对所有接受1次干预便改变治疗意愿的受试者进行分析，同时还应用酶联免疫斑点测定法和细胞增殖法对Vacc-4X 的安全性、免疫原性、病毒载量等进行了评价。于2011年6月完成为期52周的随访。

研究人员采用逻辑回归模型分析了那些复合重启cART标准的受试者比例有效的和达到主要终点的受试者数据进行了。研究人员共对174人进行了筛选，原计划招募345名受试者最终只有136人进入了研究队列。93人随机分配入Vacc - 4x组，43人进入安慰剂组。在第28周中断cART时，两组间的主要效果重点并无明显差异。

重启cART治疗的受试者中，Vacc-4X组有30（34%）人，而安慰剂组为11（29%）人；CD4细胞计数改变的差异在两组受试者中并不显著(平均治疗差异-5.71，95%可信区间为-13.01~1.59)。然而，研究人员观察到，Vacc-4X组受试者在48周和52周时的病毒载量与安慰剂组之间存在着显著差异（第48周分别为23100拷贝/mL和71800拷贝/mL，P=0.025；第52周分别为19550拷贝/mL和51000拷贝/mL，P=0.041）。

Vacc-4X疫苗组出现的一个严重不良反应事件为多发性硬化症的恶化，可能与治疗性疫苗有关。

研究结果显示，Vacc-4X具有免疫原性，可诱导CD4和CD8 T细胞群的增殖反应。

在研究结束前即重启cART治疗的受试者比例以及在治疗中断期间CD4细胞计数的改变均可现实接种疫苗的效果。研究结果表明，Vacc-4X是安全的，具有的耐受性和免疫原性，可以降低感染者中断cART治疗后的病毒载量。因此，研究人员认为在研究未来HIV感染的治疗策略时可以考虑应用VACC-4X。

资料来源：The lancet infectious disease .April 2014, 291-300

提早或延迟启动抗逆转录病毒治疗对于艾滋病病毒感染临床结局的影响

在过去的20年时间里，抗逆转录病毒联合治疗的应用已降低了艾滋病病毒（HIV-1）感染相关的发病率和死亡率，同时还预防了HIV-1通过性行为的传播。但研究人员还无法确定启动抗逆转录病毒治疗来减缓HIV-1的进程以及非艾滋病相关临床事件的最佳时间。

以往的研究结果表明尽早启动抗逆转录病毒治疗可以使HIV-1的传播减少96%，美国北卡罗莱纳大学教堂山分校医学院Cohen博士等24名临床试验小组研究人员参与了HPTN 052试验并对结果进行了报道，主要着眼于HIV-1感染有关的、反映整体发病率和死亡率的临床结局，旨在比较提早和延迟治疗对临床结局的影响。结果发现，提早进行抗逆转录病毒治疗HIV-1感染可延迟AIDS发病，并降低了主要和次要临床结局的发生率。研究结果发表在近期出版的Lancet Infectious Disease杂志上。

HPTN 052研究是一项全球性多中心的随机对照III期临床试验，在9个国家的13个位点进行，旨在比较提早和延迟抗逆转录病毒治疗HIV-1感染成人的疗效。研究人员招募了HIV-1血清状况不一致的配偶作为研究对象（纳入标准为CD4细胞计数在350-550个细胞/μl，之前没有接受过长期抗逆转录病毒治疗）。并采取非盲随机，应用序列置换站点分层随机法将他们随机分配至提早或延迟启动抗逆转录病毒治疗组。对所有受试者开始随访的时间为2011年5月11日或在受试者离开试验之时或在最后一次随访后6个月。经过1.7年的随访发现，早期干预可使性伴侣间的HIV-1传播减少96%，并延迟了AIDS相关事件发生的时间。

研究人员对每对配偶中的HIV-1感染者或在进入研究伊始（提早治疗组）或在CD4细胞计数出现下降或发生艾滋病相关疾病时（延迟治疗组）启动抗逆转录病毒治疗。

研究观察的主要临床终点为艾滋病临床事件（WHO定义的HIV-1感染临床4期、结核病及严重的细菌感染）以及与艾滋病相关的严重疾病包括严重的心血管或血管疾病、严重的肝脏疾病、终末期肾脏疾病、新发糖尿病和非艾滋病相关的恶性疾病。

次要临床终点包括WHO定义的2期和3期HIV-1感染事件以及一些其他的疾病如疟疾、慢性肾功能不全、肝炎、脂肪代谢障碍、血脂异常、外周神经病、高血压、乳酸性酸中毒和血小板减少症。

研究总共招募1763名HIV-1感染者及其血清学检查结果不一致的配偶为研究对象，其中886名感染者分配到提早抗逆转录病毒治疗组，877名分配到延迟治疗组（随机分组后2人退出）。随机分组的原则是提早治疗组CD4细胞计数中位数为442个细胞/μl（373-522）；延迟治疗组CD4细胞计数的中位数为428个细胞/μl（357-522），在延迟治疗组，当感染者CD4细胞计数中位数降低至230个细胞/μl（197-249）时便启动抗逆转录病毒治疗。

提早治疗组和延迟组分别有57例和77例主要临床事件报告(危险比0.37, 95% CI0.52-1.03；p=0.074)；新发艾滋病事件分别为40例和61例(危险比0.64, 95% CI0.43-0.96；p=0.031)；结核发病分别为17例和34例(危险比0.49, 95% CI0.28-0.89；p=0.018)；发生主要非艾滋病事件较为罕见的，分别为12例和9例。

研究结果显示，提早治疗组共有498例（发生率为24.9/100人年，95% CI 22.5–27.5）达到主要、次要临床终点，延迟组则有585例（发生率29.2/100人年, 26.5–32.1; p=0.025）；共有26人死亡，其中提早治疗组11例，延迟治疗组15人。

研究认为，提早启动抗逆转录病毒治疗可以延缓发生艾滋病事件的时间并能最大程度地减少主要和次要临床终点事件的发生。目前关于何时启动抗逆转录病毒治疗不同国家和组织均存在差异，而这项研究结果表明，启动治疗的时间取决于何时开始治疗能减少HIV-1传播，从而给公众带来最大的公共卫生收益、减少个体治疗成本以及使HIV-1感染者个体受益。

资料来源：The lancet infectious disease .April 2014, 281-290

非核苷类逆转录酶抑制剂Doravirine用于艾滋病病毒感染初治患者的疗效优于Efavirenz

默沙东（Merck & Co）在第21届逆转录病毒和机会性感染大会（CROI 2014）上公布了实验性抗艾滋病病毒（HIV）药物doravirine IIb期临床试验的积极数据。这项随机、双盲、剂量探索性研究在初治的HIV感染成人中开展，并就4种剂量的doravirine（25mg、50mg、75mg、100mg；每日一次）联合替诺福韦/恩曲他滨（tenofovir/emtricitabine；每日一次）相对于依非韦伦（efavirenz，600mg）的疗效、安全性和耐受性进行了对比研究。主要疗效分析指标是受试者实现病毒学应答（＜40拷贝/毫升）的百分比。

研究人员招募了来自北美、欧洲和亚洲的208名未曾接受过治疗的HIV感染者，其中90%以上为男性，74%为白人，20%为黑人；受试者年龄中位数为35岁。受试者基线水平CD4细胞计数的中位数为375个细胞/mm3，有13%的受试者确诊为艾滋病。研究人员借助病毒荷载的高低对受试者进行分层，HIV RNA中位数约为4.5log10 拷贝/ml。

中期数据显示，4种剂量doravirine的口服一次给药联合替诺福韦/恩曲他滨用于初治HIV成人感染者，在治疗24周后具有明显的疗效。在第24周，doravirine 4个剂量组均表现出了与依非韦伦组相一致的病毒学反应率(25mg组80.0%; 50mg组76.2%; 100mg组71.4%; 200mg组78.0%)。研究中，所有治疗组受试者的CD4细胞计数均表现为上升，且80%以上的受试者都能达到最低病毒应答阈值（<200 拷贝/ml）。根据24周数据，单剂100mg的doravirine已被选择用于该项研究的剩余部分试验，直至96周。

doravirine又称MK-1439，是试验中的新一代非核苷类逆转录酶抑制剂（NMRTI），目前正调查用于HIV-1感染的治疗。在临床前研究中，doravirine针对HIV-1表现出强劲的抗病毒活性。在早期临床研究中，doravirine表现出的药代动力学特性支持每日一次给药，同时并未表现出显著的食物影响。

服用doravirine的受试者中有76.4%的人病毒荷载低于40拷贝/ml，而efavirenz 组则有64.3%的人达到这一标准。

Merck的感染性疾病研究实验室的副主任Daria Hazuda博士表示，基于长期以来对于人类抗击艾滋病运动的承诺，Merck将继续致力于具有潜力使艾滋病患者的生命发生逆转的新的候选药物的研究。基于这项研究的发现以及doravirine临床项目的其他数据，研究人员希望在2014年下半年启动有关doravirine的III期临床项目，并就与抗逆转录病毒疗法（ARV）的联合用药展开研究。

药物相关不良反应在doravirine各剂量组受试者中的发生率相近。Doravirine治疗组的药物相关不良反应的总体发生率（35%，n=166）要低于efavirenz 治疗组(57%，n=42)。最为常见的中枢神经系统(CNS)副作用事件发生在第8周（评价中枢神经系统副反应症状的第一时间点），包括头晕眼花（doravirine组3.6% ，efavirenz 组23.8% ）、多梦（doravirine 组9.0%，efavirenz组7.1%）。腹泻（doravirine组4.8%，efavirenz组9.5%）、恶心（doravirine组7.8%，efavirenz组2.4%）以及疲倦（doravirine组6.6%，efavirenz组4.8%）。其他中枢神经系统的副反应包括失眠（doravirine组5.4%，efavirenz组7.1%）、梦魇（doravirine组 1.2% ，efavirenz 组9.5%）以及幻觉（doravirine组0.6%，efavirenz组2.4%）。总之， doravirine组有20.5%的受试者报告至少有一项CNS副反应，而efavirenz组为33.3%。此外，与efavirenz组相比，服用doravirine的受试者有更良好的脂质代谢状况，并更少发生肝脏谷丙转氨酶(ALT)和谷草转氨酶(AST)的升高。

研究人员认为，doravirine对于未经治疗的HIV感染者而言具有明显的抗病毒活性、良好的安全性和耐受性，药物相关副作用的发生率也比efavirenz低。

资料来源：CROI, Boston.11Mar, 2014.

将异烟肼纳入抗逆转录病毒治疗可降低艾滋病病毒感染者发生结核病的风险

虽然抗逆转录病毒疗法可减少结核病的风险，但结核病依然在艾滋病病毒（HIV）感染者中高发。来自英国和南非的研究结果表明，在接受抗逆转录病毒治疗的HIV-1感染者中，纳入异烟肼预防性治疗可以降低患者发生结核病的风险。研究结果在线发表在近期出版的《柳叶刀》上。

这是一项在南非Khayelitsha进行的随机、双盲、安慰剂对照临床试验研究，目的在于评价异烟肼预防性治疗对于同时接受抗逆转录病毒治疗的HIV-1感染者中的结核病风险的影响。研究人员将受试者随机分配（1:1）到异烟肼预防性治疗组或安慰剂治疗组，各服药12个月（可以在15个月内完成）。研究人员借助随机数发生器来完成随机化。受试者、医生和药房工作人员均不清楚分组情况。

主要研究终点为结核发生（明确、很可能或可能）的时间。研究人员通过痰培养的筛查排除既往的结核病。研究人员采用改良的意向性治疗分析，排除了所有随机安排之后在接受治疗药物前又撤出的受试者和基线痰培养结果提示患有结核的受试者。

2008年1月31日至2011年9月31日之间，共有1329受试者被随机分配接受异烟肼预防性治疗（n=662）或安慰剂治疗（n= 667）。受试者总的随访时间达3227人-年。

研究人员共发现95例结核病，其中在异烟肼预防性治疗组37例(2.3/100人-年, 95% CI为1.6-3.1)，安慰剂组58例(3.6/100人-年,)。在异烟肼预防性治疗组中，662名受试者中有19人丙氨酸转氨酶浓度出现3级或4级的升高而中断用药。而安慰剂组的667人中有10人（危险比1.9，95% CI为0.90-4.09）。

目前，研究人员并未找到异烟肼预防性治疗只对那些结核菌素皮肤试验或γ干扰素释放试验阳性受试者有效的依据(结核菌素皮肤试验阴性者调整后的危险比分别为0.43和0.43，而结核菌素皮肤试验阳性者是危险比分别为0.86和0.55)。

由于缺乏更有预测性的检测方法或多变量运算法则来预测异烟肼预防性治疗的效果，因此，研究人员建议在结核病中度或高发地区，不论结核菌素皮肤试验或γ干扰素释放试验是否为阳性，应该对所有接受抗逆转录病毒治疗的感染者进行这一预防性治疗。

资料来源：The lancet，14 may，2014

基于病毒外壳蛋白gp41与抗体2F5之间的相互作用设计新型艾滋病疫苗

来自西班牙格拉纳达大学的研究人员在《生物化学杂志》上刊登的一篇研究论文中首次报告了其研究结果。通过研究发现，组成艾滋病病毒（HIV-1）外壳的跨膜蛋白gp41和抗体2F5（Fab，一种有效的病毒中和因子）之间的变构互动，构成了一种可以促进酶类激活或者失活的调节机制，这一重要的科学突破有助于科学家们理解机体感染HIV后产生免疫反应的机制，并为未来设计开发新型HIV疫苗提供了思路。

目前尽管有很多改进的抗逆转录病毒疗法可以治疗艾滋病患者，但是花费非常高，让很多感染者的治疗难以持续进行，而且当前的疗法并不能完全清除HIV，因为病毒仍然处于休眠状态，如果患者停止服药，就会有病毒卷土重来持续在机体中肆虐的危险。

尽管经过多年的研究，但是研究人员目前并没有开发出有效的疫苗。主要是因为HIV能够设法“欺骗”人体的免疫系统，通过其广泛变化的蛋白将自己隐藏在免疫系统中或通过预防感染无效的免疫反应来迷惑免疫系统。

随着可以中和大多数HIV-1病毒株的抗体被发现，HIV疫苗研究领域已经开始复苏。诱导广泛中和抗体（bNAb）为预防HIV感染的积极和被动免疫策略，提供了基础。在动物模型中，这些抗体能够抵御感染，抑制已建立的HIV感染。不同的bNAbs能识别HIV-1包膜上的不同区域，已经被研究人员发现并进行了广泛研究。但对于这些bNAb与其表位结合的热力学信息的了解相对较少。

研究人员开发了新型的免疫治疗技术来诱导HIV感染者机体产生中和性抗体，其中一种抗体命名为2F5；2F5可以识别gp41蛋白的表位，gp41是HIV外壳蛋白组成部分，gp41蛋白很少发生变化，因此其活性对于HIV入侵T淋巴细胞非常必要，而且可以促进病毒和细胞膜的融合，抗体2F5可以通过连接gp41来阻断HIV病毒融合到细胞中，从而保护机体细胞抵御HIV的入侵。

这项研究的主要成员、格拉纳达大学物理化学讲师Francisco Conejero Lara博士指出，当前研究的主要目的就是利用一种适当的疫苗，通过免疫接种诱导产生类似2F5的中和抗体，因此揭示2F5如何识别gp41表位的机制对于研究人员设计新型有效的疫苗非常关键。研究人员利用等温滴定量热法技术解析了抗体2F5同gp41蛋白质2种不同片段间的相互作用；研究结果揭示，gp41的不同区域与2F5抗体的作用机制提供了很多依据，也为开发新型HIV疫苗提供了新的思路。

资料来源：ScienceDaily, 17 March 2014.

英国民众普遍缺乏对艾滋病病毒感染的基本认识

据英国《每日邮报》报道一项新的研究结果表明，在人类发现艾滋病三十多年的今天，仍有超过36%的英国人认为艾滋病病毒（HIV）感染者无法胜任幼师、厨师以及与精神病患接触的各项工作。这一结果来自一项涉及5000人的民意调查，调查结果显示，英国公众对艾滋病病毒感染者的现状缺乏最基本的了解。

这份调查结果表明，有20%的公众错误认为，即使艾滋病病毒携带者及时诊断并接受了治疗，他们在感染之后的生存期都不超过10年；只有16%的受访者认为，那些诊断及时且接受了有效抗病毒治疗的艾滋病病毒携带者用于拥有同正常人一样的寿命。此外，约有36%的人认为应该阻止艾滋病病毒携带者从事幼儿园教师、厨师或与精神病患打交道的工作。

国家艾滋病信托基金声称，艾滋病毒携带者唯一不能胜任的是前线的军队战士，因为军队严禁聘用那些需要每天服用药物的长期病患。但是，HIV阳性的牙医、外科医生以及助产士在定期接受检测且血液中的艾滋病病毒荷载保持无法检测水平的前提下可以正常工作。

调查结果还显示，约有四分之一（26%）的被调查者认为不向HIV感染者的美容师、私人医生、纹身者、牙医、雇主及其结婚对象告知其感染状况是非法的。而国家艾滋病信托基金会声明，没有法律规定要向任何个人透露艾滋病病毒感染者的感染状况，除了极少数特殊工作者如牙医、外科医生以及助产士。

民意调查报告结果还表明，仅有5%的受访者知晓，如果艾滋病病毒携带者正处于有效治疗之中，通过无保护的性行为传播艾滋病的机会“几乎为零”。有慈善机构表示，美国大约有10万人呈HIV阳性，其中只有2.2万人获得诊断。

国家艾滋病信托基金的首席执行官Deborah Jack指出，得益于有效的治疗方法，那些艾滋病病毒感染者的处境已经发生了很大改变，不会像30年前那样倍受歧视。但人们对于艾滋病的认识程度远未跟上医学进展的步伐。

对艾滋病的误解和恐惧，不仅会对那些病毒携带者带来伤害，也会使人们不愿去接受检测。Jack估计，目前英国大约有10万名HIV阳性者，其中大约2.2万人（20%）并不知晓自己感染了艾滋病病毒。这可能会给其自身的健康或是他们的伴侣带来灾难性的后果。总之，在这个缺乏艾滋病病毒知识普及教育和义务性教育的社会，需要每一个人通过自我学习来提高对艾滋病病毒的了解。

资料来源：<http://www.dailymail.co.uk/>

本期目录

诱导针对V1V2的中和抗体可能是艾滋病疫苗的发展方向

应用Vacc-4X多肽疫苗可有效治疗艾滋病病毒感染

提早或延迟启动抗逆转录病毒治疗对于艾滋病病毒感染临床结局的影响

非核苷类逆转录酶抑制剂Doravirine用于艾滋病病毒感染初治患者的疗效优于Efavirenz

将异烟肼纳入抗逆转录病毒治疗可降低艾滋病病毒感染者发生结核病的风险

基于病毒外壳蛋白gp41与抗体2F5之间的相互作用设计新型艾滋病疫苗

英国民众普遍缺乏对艾滋病病毒感染的基本认识