

启动抗逆转录病毒治疗的时间可能影响到感染者自身免疫状态的恢复

对艾滋病病毒(HIV-1)感染者进行抗逆转录病毒治疗(ART)的主要目的在于将感染者的病毒载量降低至可检测水平以下,因为高病毒载量常常与感染者的免疫状态恢复严重受阻有关。近年来,随着强效又耐受性良好的 ART 方案的问世,临床上较易获得持久的病毒载量抑制状态,从而使抗 HIV 感染治疗目标重心转移至感染者正常免疫的重建。然而,对于接受 ART 治疗的 HIV-1 感染者而言,影响其免疫状态恢复的因素尚不完全清楚。

美国退伍军人事务艾滋病与 HIV-1 感染研究中心 Ahuja 博士等针对启动抗 HIV-1 感染 ART 治疗的时机对于 CD4+T 细胞计数的正常化、发生艾滋病的风险以及免疫功能的影响进行了研究。研究人员发现,延迟启动 ART 12 个月以上可能会减少 HIV-1 感染者免疫重建的机会。

研究人员从美国军方一项有文献记载估计血清学转换日期(EDS)的 HIV 感染自然史观察性研究中抽调数据,对接受 ART 后实现病毒学抑制的受试者进行了评估。通过 EDS 和 / 或进入队列时间检索 ART 干预时机。以 HIV-1 未感染人群 CD4+T 细胞计数作为对照研究。主要观察指标包括 CD4+T 细胞计数正常化获得 ≥ 900 细胞 / μL 、艾滋病病情恶化、HBV 疫苗免疫应答以及 T 细胞活化、功能障碍和免

疫应答。

研究人员对受试者的免疫激活象征性标记物、机能障碍以及免疫反应进行了测定。同时,研究人员还评估了代表受试者体内免疫功能状态的指标——对乙型肝炎病毒(HBV)疫苗的。将启动 ART 的时间与受试者 EDS 和 / 或进入队列的时间相关联。研究人员还检测了那些未感染 HIV-1 人群的 CD4+ 细胞计数。

研究结果显示:

1. HIV-1 未感染人群 CD4+T 细胞计数中位水平约为 900 细胞 / μL 。1119 例 HIV-1 感染者中,启动 ART 时间在 EDS 12 个月内者与 12 个月以后再启动者相比,CD4+T 细胞计数恢复正常化(达到或高于 900 细胞 / μL) 比例分别为 38.4% 和 28.3% ($P = .001$)。

2. CD4+T 细胞计数逐渐升高并恢复 (< 500 细胞 / μL 、 $500-899$ 细胞 / μL 及 ≥ 900 细胞 / μL) 与受试者的艾滋病发病风险逐步降低有关,也与免疫激活标志物、功能减退和免疫反应水平恢复至接近那些未感染 HIV-1 者水平有关。

3. 受试者进入研究时 CD4+T 细胞计数 ≥ 500 细胞 / μL 者 (调整后的让步比 [aOR], 2.00; 95% CI, 1.51-2.64; $P < .001$) 或启动 ART 时 CD4+T 细胞计数 ≥ 500 细胞 / μL ([aOR], 4.08; 95% CI, 3.14-5.30; $P < .$

001) 者相比其他受试者,其 CD4+T 细胞计数恢复正常化的比例显著增加。然而,无论是进入研究时和启动 ART 前 CD4+T 细胞计数均 ≥ 500 细胞 / μL 的受试者中,其 CD4+T 细胞计数恢复正常化的机率也比那些自 EDS 及进入研究后 12 个月内启动 ART 者低 80% (aOR, 0.20; 95% CI, 0.07-0.53; $P = .001$)。

4. 自 EDS 12 个月内启动 ART 的受试者与 12 个月以后才启动治疗者相比,其艾滋病发病风险明显降低 (7.8% vs 15.3%; $P = .002$)、T 细胞活化的百分比减少 (CD4+HLA-DR+ 效应记忆性 T 细胞 12.0% vs 15.6%; $P = .03$) 以及对 HBV 疫苗的免疫应答增强 (67.9% vs 50.9%; $P = .07$)。

研究结果表明,实现 CD4+T 细胞计数正常化 (≥ 900 细胞 / μL) 具有十分重要的免疫临床意义。HIV 感染后与启动 ART 之间只有很窄的时间窗。如果延迟启动 ART 超过自 EDS 12 个月以上就会减少 HIV-1 感染者恢复自身免疫系统的可能性。倘若自 EDS 12 个月内、CD4+T 细胞计数 ≥ 500 细胞 / μL 时即开始了 ART,那么获得 CD4+T 细胞计数正常化便是切实可行的治疗目标。

研究人员表示,公共卫生干预策略的重点在于对高危人群经常性进行 HIV 检测并在确诊后及时启动 ART。这是因为在感

染 HIV 后到明确诊断前的期间, 不易感知到的 CD4+T 细胞计数可能下降程度无法预知, 感染持

续时间也不能通过该细胞计数进行预测。因此, 实施了上述公共卫生干预策略, 有利于迅速终

止免疫损害的继续进展(如淋巴组织纤维化), 经 ART 治疗后获得最佳状态的免疫重建。

——资料来源: *JAMA Intern Med.* 2015 Jan; 175(1): 88-99.

肠道黏膜中的 CD4+CCR5T 细胞的激活可能会影响到传统艾滋病疫苗的效果

被设计用于抵抗艾滋病病毒(HIV)的疫苗可能会产生反效果, 并导致感染率增加。这个不幸的结果在多个疫苗临床试验中已被观察到。

美国埃默里大学 Yerkes 国家灵长类动物研究中心的研究人员最近发表的一项研究结果, 对这种适得其反的效果做出了一个简单解释即疫苗接种可以提高作为病毒靶点的免疫细胞的数量。在 HIV 传播的非人灵长类模型中, 门户粘膜组织中病毒靶细胞的水平越高, 感染风险就越高。

相关研究结果发表在最近的 PNAS 杂志上, 建议疫苗研究人员在评估潜在的 HIV/AIDS 疫苗时, 可能需要避开那些在粘膜组织中激活过多靶细胞的疫苗。

主持本项研究的 Yerkes 国家灵长类动物研究中心微生物学和免疫学主任 Guido Silvestri 表示, 为什么很难研制出有效的艾滋病疫苗, 其中一个原因可能就是病毒正好感染了疫苗应该诱

导的那些免疫系统细胞。

Silvestri 也是埃默里大学医学院病理学和实验医学教授以及乔治亚研究联盟杰出学者。来自 Wistar 研究所、Inovio 制药和宾夕法尼亚大学的 Diane Carnathan 博士和同事也参与了此项研究工作。

大部分 HIV/AIDS 疫苗研究一直都专注于开发某种疫苗, 刺激抗病毒 T 细胞。T 细胞根据其表面存在的分子而被分为 2 大类。CD8 是“杀伤”细胞的标记, 而 CD4 则是“辅助”细胞的标记。CD4+ T 细胞已知是 HIV 和 SIV (猴免疫缺陷病毒) 感染的主要对象, 而一些研究则提出, CD8+ T 细胞可能在控制感染的过程中很有应用价值。

在这项研究中, 研究人员用 5 种不同的疫苗组合使恒河猴获得免疫性, 这些疫苗基因编码仅存在于病毒内的 SIV 蛋白。实验目的是检测细胞介导免疫的效果, 而不用刺激中和性抗体的产生, 研究人员称之为“简化方法”。

恒河猴先接受一个初始免疫, 随后在 16 和 32 周后进行 2 次加强注射。然后, 这些恒河猴被重复暴露于低剂量的直肠内 SIV, 每周一次, 最多 15 次。一般而言, 免疫治疗并没有预防 SIV 感染。而所有免疫的恒河猴具有可检测到的循环“杀伤”CD8+ 细胞, 这些细胞和预防感染之间并没有相关性。

但 Silvestri 指出, 最重要的结果在于, 被感染的恒河猴在暴露于 SIV 之前其直肠活检就显示有较高水平的活化 CD4+T 细胞。这项研究表明, 如果一种疫苗可诱导粘膜组织中高水平的活化 CD4+ T 细胞, 那么疫苗的任何潜在保护作用都可能会受到阻碍。

这一研究详述了在疫苗研发中 HIV 所提出的独特挑战, 也强调了追求能引起强烈抗病毒免疫反应而不会增加病毒入侵门户中 CD4+T 细胞数量的疫苗产品的重要性。

——资料来源: *Proc Natl Acad Sci.* 2015 Jan 13; 112(2): 518-23.

Ssu72 蛋白或可成为治疗艾滋病病毒感染的新靶标

艾滋病病毒(HIV)犹如一条沉睡的巨龙,可在人体细胞中休眠数年,逃避药物治疗作用,并于疾病后期“苏醒”和进行“顽强抗击”,实现快速的自我复制并摧毁人体免疫系统。

最近,美国索尔克研究所的科学家们发现了一种新蛋白,可参与活跃的 HIV 复制,相关研究结果发表在 *Genes & Development* 杂志上(2014 年最新影响因子 12.639)。这个被称为 Ssu72 的新蛋白是用来将 HIV-1 从沉睡状态中唤醒的开关的一部分。

根据世界卫生组织(WHO)资料显示,全球有超过 3500 万人感染了 HIV,每年大约有 100 万人死于艾滋病。目前还没有治愈的方法,虽然常规药物可使疾病易于管理,但是治疗具有严重的副作用,而且并不是每个人都容易获得治疗。

研究小组首先开始对与 Tat 蛋白有相互作用的约 50 种蛋白进行了识别,这些蛋白质可与 HIV 产生的一个著名蛋白质(Tat)相互作用。

美国索尔克生物研究学院调控生物学实验室教授兼本研究的通讯作者 Katherine Jones 表示,没有 Tat 病毒就无法生存。Tat 作为细胞内的一个病毒监视哨点,当细胞环境有利于病毒复制时便会通知病毒。当环境是恰当的时候,Tat 脱掉病毒的转录,通过这个过程,HIV 读取和复制其 RNA,蔓延到全身。

Jones 注意到了其中的一个蛋白质——磷酸酶 Ssu72。在酵母菌中曾发现这种磷酸酶可影响其转录机制。Jones 的研究小组发现,Ssu72 可直接与 Tat 结合,不仅开始转录过程,同时也形成了一个正反馈回路来增强转录过程。

参与研究的索尔克研究员 Lirong Zhang 表示,Tat 就像 HIV 复制的一个引擎,而 Ssu72 蛋白可加速启动这个引擎。如果能够靶向 Ssu72 和 Tat 之间的这种相互作用,也许就有可能阻断 HIV 的复制。

研究人员对这些发现感到惊讶,因为 Tat 这个相对较小的

蛋白质以前被认为具有更简单的作用。Jones 的实验室早前发现的 CysT1 蛋白也是一种辅助 Tat 启动 HIV 病毒自我复制的关键蛋白。Jones 表示,经过这么多年,我们原本以为 Tat 仅有这样的一种“伴侣”蛋白,而在深入探究之后才发现 Tat 同样能结合并激活 Ssu72 磷酸酶,通过该活化的磷酸酶启动 HIV 的自我复制过程。

索尔克的研究员 Yupeng Chen 指出,CycT1 是正常细胞功能的实现所必需的,所以它可能并不是一个理想的抗病毒靶点。然而,研究小组发现,Ssu72 似乎与众不同,并不是为大多数宿主细胞基因制造 RNA 所必需的,这使其可能成为药物治疗的一个潜在的靶标。

目前,研究小组在得知 Ssu72 蛋白为 HIV 转录所必需之后,便着手探究如何专攻 Ssu72 蛋白,比如抑制其启动 HIV 转录过程的活性。研究人员同样开始探究关于 HIV 潜伏感染是否因静息 T 细胞中 Ssu72 的低水平表达所致的问题。

——资料来源: *Genes Dev.* 2014 Oct 15;28(20):2261-75

一种广谱中和抗体 3BNC117 可以显著降低艾滋病病毒感染者的病毒荷载

《自然》(nature) 杂志发布的一项研究报告表明,一种新型的

抗艾滋病病毒(HIV)疗法或将成为极具前景的抗 HIV 武器。报道

称,输入一种被称为广谱中和抗体的 3BNC117 可以抑制感染者

血液中的 HIV 病毒载量。此前在转基因小鼠和非人类灵长目动物身上针对一种不同版本的免疫缺陷病毒的研究表明是成功的,但这是第一次在人体身上进行测试。

研究人员克隆了少数对 HIV 具有自然控制力的个体中的免疫蛋白(此蛋白能够中和多种 HIV 病毒株),并将相关蛋白抗体(3BNC117)注入到感染者体内。结果发现,当此抗体达到最高浓度时,可抑制感染者血液中的 HIV 复制。此蛋白的抗 HIV 效力不断变化,有时可持续 4 周以上。

研究人员表示,他们的研究数据证明被动输入单种广谱中和抗体对人体中的 HIV 病毒血症具有显著效果。

但由于 HIV 病毒具有变异性,研究人员建议将此疗法与现有药物或其他抗体一同使用。

美国 Montefiore 医学中心摩西分部艾滋病中心医学主任兼传染性疾病预防主任 Barry Zingman 博士表示,这项研究结果非常重要,因为它是证明一种基于抗体的疗法可以有效控制艾滋病病毒感染这个观点的第一个证据。如果进一步的研究继续表明有效而且没有副作用,那么这种疗法有可能取代或者补充目前使用的艾滋病病毒标准药物。

Nussenzweig 表示,此疗法的独特之处在于,首先它是来自人体的天然成分;其次,它可能为感染者自身已削弱的免疫系统带来扰动。抗体的部分组分可

扮演旗帜的标志作用——指出病毒藏身之所,并发出杀死它的信号。

人体的免疫系统很难抵抗艾滋病病毒,因为它必须针对每个病毒毒株产生一种特异性抗体去跟踪病毒。但当抗体产生的时候,HIV 已经变异成一种新的毒株,而原来的特异性抗体又无法攻击这种新的毒株。而这些被注入的抗体的特别之处是它们可以同时针对许多不同的毒株——具体而言是 80% 以上的病毒株(237 种中的 195 种)有效。这种抗体被命名为 3BNC117,是一种广谱中和抗体,大约有 10% 至 30% 的艾滋病病毒感染者在被感染几年之后都会产生这种抗体,但那时 HIV 几乎已经演变得让这种抗体鞭长莫及。如果在感染者产生这种抗体之前向他们的身体注入这种抗体,就可以让机体占据优势。这种抗体专门针对艾滋病病毒外壳与细胞结合的基本位点——CD4 结合位点。攻击这个位点意味着可以阻止艾滋病病毒与细胞的结合以及随后在细胞内的复制。

尽管 Nussenzweig 不是该项研究的作者,但他所在的艾滋病中心是与该研究小组合作研究这种抗体及相关疗法的机构之一。在这项开放标记、剂量递增的 1 期临床试验中,研究人员将这种抗体以不同的浓度(1 mg/kg、3 mg/kg、10 mg/kg 或 30 mg/kg)注入到 12 名未感染 HIV 和 17 名 HIV 感染者(年龄、种族和性别匹配)体内,并接受观察

56 天,期间进行血清浓度、血浆 HIV-1 病毒载量、CD41 及 CD81T 细胞计数以及安全性的监测。研究人员发现,在 8 名接受最高剂量(每公斤体重 30 毫克)的感染者身上,HIV 病毒载量最高可以减少 300 倍。

目前,研究人员正在探索这种抗体输入疗法能否在最开始之际就保护人们免受病毒的入侵。Nussenzweig 也慎重指出,尽管已经证明这种方法是安全和有效的,但此研究仅是小样本且处于研究早期。

这项研究的潜在应用是广泛的,这种疗法不太可能治愈艾滋病,但如果进一步的试验获得成功的话,它还有许多其他的潜在用途:

- 单独或者与其他抗体或其他抗艾滋病病毒药物相结合,治疗已确定的艾滋病毒感染;

- 预防通过职业暴露或部分暴露到艾滋病病毒或者其他暴露的人感染艾滋病病毒,在感染高危人群暴露前预防艾滋病毒感染,预防艾滋病的母婴传播感染;

- 用于那些已经对现有艾滋病病毒药物产生抗性的感染者的治疗;

但是,这种疗法不会单独奏效,也不会神奇地对所有艾滋病毒患者都奏效。这篇研究论文的主要作者之一、洛克菲勒大学分子免疫学实验室副教授 Marina Caskey 指出,单一的中和抗体不可能持续抑制病毒很长一段时间。因此,中和抗体最有可能与其他中和抗体或当前可用的艾

滋病毒药物一起使用。

这种抗体疗法在受试者中具有很好的耐受性,而在接受最高剂量的参与者当中,半数人的病毒载量低于他们的基线水平,没有任何产生耐受性的证据。可能产生的副反应包括过敏反应(如果抗体

被感染者的免疫系统识别)。

接下来研究人员要进行的步骤包括开展规模更大、时间更长的研究,涉及更加多样化的艾滋病病毒感染者,并且还要探索如何改进免疫疗法如设法修改这种疗法,使之更加强大。

卡迪夫大学的 Vincent Piguet 教授对此研究发表了评论,这项振奋人心的新研究首次揭示了抗体在抗击 HIV 的治疗中占有一席之地。这是抗击 HIV 的重要进展,但他同时提醒必须考虑治疗费用及耐药性的发生。

——资料来源: *Nature*. 08 April 2015

研究人员开发出可同时检测艾滋病病毒和梅毒的智能手机配件

美国哥伦比亚大学生物医学工程学与应用科学的 Samuel K Sia 教授和卢旺达生物医学中心的研究人员合作研发并成功测试了一个低成本智能手机配件(Dongle),能够在 15 分钟内完成床边即时检测,可借助指血同时检测出艾滋病病毒(HIV)和梅毒。相关的文章发表在最新一期的 *Science Translational Medicine* 杂志上。

HIV 感染和梅毒在发展中国家比较常见,而感染者能够获得的医疗保健往往十分有限。因此科研人员试图突破依赖常规实验室的诊断方法,寻找一种既廉价又便携的设备用于快速诊断。

研究人员将达到实验室标准的一个完整的酶联免疫吸附检测(ELISA)系统整合到这个小小的配件上。这种电子狗首次复制了基于实验室的酶联免疫吸附测定的所有机械、光学和电子

功能,通过音频插孔与智能手机连接,不需要任何储备能源,由智能手机提供电量。电子狗产生的检测数据会通过智能手机的标准音频插孔传送到手机内存。由于音频插孔是智能手机的标准配置,因此该电子狗适配所有即插即用的兼容智能设备。

医护人员在卢旺达对这个手机配件进行了测试,检测了通过指血收集的 96 例诊所招募的预防母婴传播受试者或自愿咨询者及检测中心的患者的全血样本。电子狗可完成靠任何单一检测手段无法实现的三重免疫检测,可同时检测 HIV 抗体,梅毒密螺旋体特异性抗体和急性梅毒感染的非密螺旋体抗体。15 分钟的测试结果与实验室检测结果比对后证实,电子狗的 HIV ELISA 和快速血浆反应(梅毒筛选实验)的灵敏度达到 92~100%,特异性达到 79%

~100%,与目前临床的算法需求相一致。而 97% 的病人也表态更愿意使用电子狗。

Sia 表示,研究的结果表明智能手机配件也能够实现完整的达到实验室级别的免疫检测。电子消费品中带有最新技术的耦合微流体技术可以使某些基于实验室的诊断技术普及到所有只要能使用智能手机的人群。而这又将彻底改变全球医疗保健服务的提供方式。

Sia 的研究团队研发的这款电子狗轻巧到足够单手操作,在预载了反应试剂的一次性塑料暗匣完成检测,其疾病特异性反应区如同 ELISA 测定一样可提供具体的检测读数。

Sia 估计这款电子狗的制造成本仅约 34 美元,成本远远低于典型的 ELISA 装备所需的 18450 美元。研究人员在该电子狗中应用了 2 项重要的创新以

实现低能耗,使得其在缺少电力的情形下也能运行。研究人员采用一种真空装置淘汰了消耗能源的电子泵,使用者可以通过机械动作来启动负压舱,使得预先储存的试剂按顺序向前移动。这

一装置持久耐用,不需要进行用户培训,也不需要如何维修保养或附加的配件。

研究结果无疑带来一个十分令人兴奋的结果,即消费类电子产品的发展可以使越来越多

的某些基于实验室的诊断方法走出实验室,而只需接入到智能手机即可操作,这样就可能便于人们随时随地接受检测和诊断。

——资料来源: *Sci Transl Med.* 2015 Feb 4;7(273):273

英国 BioSure 推出首款艾滋病病毒快速自我检测试剂盒

英国首款获批的艾滋病病毒(HIV)“自我检测试剂盒”于近日在线开售。研究人员表示,这款试剂盒的检测时间只需 15 分钟,准确率达 99.7%。

这款 HIV 快速检测试剂盒由英国 BioSure 公司研发,工作原理与验孕棒类似。它通过检测血清样本中的 HIV 特异性抗体,从而确定受检者是否感染艾滋病病毒。

受检者在接受检测时只需从指尖取血滴入检测试剂盒内,15 分钟后便可知道结果,一条紫色线代表 HIV 阴性,两条紫色线则意味着受检者可能已经感染艾滋病病毒。通常情况下,那些担心自己可能感染 HIV 的人需要采集血液样本送往定点实验室,等待 5 天后才能知晓结果。

研究人员指出,对 HIV 感染者的及早诊断不仅可以降低传播风险,还能提高这种疾病的防

治率。

研究人员希望这款便捷、快速、准确的快速自我检测试剂盒能帮助英国 2.6 万名尚不了解自身感染状况的 HIV 感染者尽早确认病情。知晓自身的 HIV 状况对防控这一疾病来说至关重要。BioSure 创始人 Brigette Bard 表示,在英国,HIV 感染未得到诊断或延迟诊断的比例仍然居高不下,并且持续地造成一些不必要的疾病发生以及日益增多的病毒传播。眼下对 HIV 流行能够产生影响的最重要的事情就是提高 HIV 的检测率,尤其是那些高危人群。而这款自我检测试剂盒能帮助人们实现这一目标。

超过 40% 的 HIV 感染者诊断较晚,意味着他们至少已经携带 HIV 生活了 4 年,英国国家艾滋病基金会(NAT)执行主管 Deborah Gold 表示,那些诊断较晚的感染者在被诊断后第一年的死亡率会比其他人高出 11

倍。

但是,研究人员同时指出,这款快速检测试剂盒也存在“盲区”,它只能在感染者感染 HIV 3 个月后检测出 HIV 特异性抗体,即存在三个月的“窗口期”。此外,研究人员建议所有通过快速检测试剂盒检出的 HIV 阳性结果必须送往专业医疗机构接受进一步确认,以确保准确无误。即使结果是阴性,受检者也需仔细计算自己是否还处于感染 HIV 的 3 个月窗口期内,进而决定是否前往专业医疗机构进行咨询。

英国一些艾滋病慈善机构对快速检测试剂盒的问世表示欢迎,希望它能帮助那些最初不愿前往医院的 HIV 感染者自行得到初步的诊断,但确保他们在得知自检结果后迅速获得医疗支持也同样重要。研究人员建议那些 HIV 感染高危人群最好每三个月进行一次检测。

——资料来源: <http://www.emergency-live.com>

本期目录

启动抗逆转录病毒治疗的时间可能影响到感染者自身免疫状态的恢复	2
肠道黏膜中的 CD4+CCR5T 细胞的激活可能会影响到传统艾滋病疫苗的效果	3
Ssu72 蛋白或可成为治疗艾滋病病毒感染的新靶标	4
一种广谱中和抗体 3BNC117 可以显著降低艾滋病 病毒感染者的病毒荷载	4
研究人员开发出可同时检测艾滋病病毒和梅毒的智能手机配件	6
英国 BioSure 推出首款艾滋病病毒快速自我检测试剂盒	7