

· 科学论坛 ·

从 H7N9 等甲型流感疫情看免疫学 基础研究的重要作用

王璞玥* 杨正宗 杜生明

(国家自然科学基金委员会生命科学部, 北京 100085)

[摘要] 避免甲型流感等病毒导致的传染病灾难的发生已成为关系到国民生存与健康、国家安全、社会稳定和经济发展的重大现实问题。从免疫学研究角度对病毒诱发宿主免疫反应的深入探讨,是研发新型的抗病毒药物和疫苗、有效地预防和控制重要病毒的传播与感染的重要基础。在国家自然科学基金等基础研究项目的持续支持下,我国免疫学研究人员正在从基础研究的角度揭示病毒和宿主免疫系统的相互作用,发现病毒免疫逃逸的可能方式;在促进我国免疫学基础研究跨越式发展的同时,对维护国民健康和控制传染性疾病做出应有贡献。

[关键词] 流感病毒,免疫学基础研究,免疫逃逸

2013年2月19日我国出现了第一例人感染 H7N9 禽流感病毒病例,4月25日、5月1日、5月3日我国科学家关于 H7N9 病毒溯源和高致病性禽流感 H5N1 跨种间传播机制研究的重要成果相继在国际著名期刊 *The Lancet*、*Science* 在线发表^[1-3],中国在病毒爆发期间的快速反应、及时通报、有效救治和数据共享的行为得到人民群众和国际社会的赞扬^[4,5]。这次能较快确定病毒为 H7N9 甲型禽流感,及时有效地控制疫情,得益于我国病毒学、免疫学及临床传染学科科研水平的不断提高。

历史和现实表明,包括 H7N9 禽流感在内的甲型流感的突发性和传播性远高于其他疾病,往往能在较短时间造成大范围流行,具有发现晚、病情重、进展快、死亡率高等特点^[6]。“病毒之灾,猛于虎。”以甲型流感病毒为例,纵观人类繁衍进化的历程,总是与人类相互依存,并且不断斗争。从造成数万人死亡的 1918 年西班牙大流感,及至 2005 年发于香港引起全世界范围恐慌的 H5N1 禽流感,到 2009 年由美国蔓延至全球,造成多人死亡的 H1N1 流感,再到 2014 年初的 H7N9,甲型流感病毒家族攻势凌厉、变化多端。现代社会便捷的交通、频繁的人员流动又给流感病毒的爆发和大流行提供了温床。资料

显示,每年大约有 2.4 万名美国人死于流感。近日,国家卫计委通报,我国从 2013 年初发现人感染 H7N9 禽流感病毒后,目前已确认 147 例人感染 H7N9 禽流感个案,其中大陆 144 例,香港 2 例,台湾 1 例。随着冬季到来气候变化,人感染 H7N9 散发病例有所回升。流感病毒在给社会直接造成经济损失的同时,带给人们心里的恐慌更是不言而喻。避免流感等病毒导致的重大传染病灾难的发生已成为关系到国民生存与健康、国家安全、社会稳定和经济发展的重大现实问题。

1 临床和预防医学对流感疫情的应对措施及现状

尽管目前各国科研人员在流感病毒聚合酶复合体的功能机制和抗流感药物研究、甲型流感病毒发生耐药与重症间的关联性等相关领域的基础研究和临床实践中都取得了较好的进展,但临床应对甲型流感病毒导致的重大传染病灾难的手段却依然十分有限。

一方面,目前经 FDA 批准用于抗流感病毒的 4 个药物中,M2 离子通道抑制剂金刚甲烷和金刚乙胺对于治疗包括 H7N9、H1N1 在内的甲型流感几

* Email: wangpy@nsfc.gov.cn

本文于 2014 年 1 月 9 日收到。

乎无效,而另 2 个 NA 抑制剂,包括达菲和扎那米韦也出现过耐药性报道^[8]。

另一方面,目前的流感病毒仍在不断变异,疫苗的研发制备由于其滞后性,难以应对病毒的不断漂变,往往只能对普通的季节性流感进行预防,难以起到针对重症流感大流行的有效防治效果。例如,今年的流感疫苗只能一定程度预防甲型 H1N1 病毒,随着新一轮流感季的到来,仅美国得克萨斯州大休斯敦地区 H1N1 流感已造成 13 人死亡;而我国由浙江大学和香港大学合作研发的禽流感疫苗株虽然已经生产,但距离大量生产疫苗用于接种预防尚有距离。

2 从免疫学基础研究角度探讨对流感疫情的预防与控制

免疫学基础研究可以为传统医学理论和现有应对病毒感染手段提供新的线索和思路。如:2013 年 10 月,免疫学研究人员在 *Nature Medicine* 上报告,自然感染的流感患者的病情进展可能与针对特定流感病毒、并在感染发生前已存在的 CD8+T 免疫细胞有关^[14]。最近,澳大利亚墨尔本大学研究者发现,在缺乏抵抗新流感毒株的保护性抗体的情况下,此前产生的抵抗其他流感毒株的交叉反应性 CD8+T 淋巴细胞(CTLs)可以减缓病情,从而可能提供抵抗病毒的某些保护;这一发现进一步支持了以增强 T 细胞反应为目标而研发流感疫苗的思路。由于参与抗病毒免疫应答的蛋白质复合体的遗传差异,不同人群对 2013 年 2 月出现的 H7N9 流感病毒所启动的细胞介导的免疫应答的能力可能不同^[15]。

归根结底,难以消灭所有病毒,治愈每个病人的根本原因在于病毒千变万化地逃逸人体的免疫防御。人和高等动物的免疫系统在进化中逐步演化,形成了高效的免疫识别机制以抵御病毒等病原体的感染,从而实现自我防御功能。如甲型流感等致病性病毒在漫长进化中也逐步建立了针对宿主免疫反应的逃逸机制以拮抗宿主的免疫攻击,从而逃避免疫清除,导致病毒性传染病的肆虐。病毒逃逸免疫攻击的方式包括诱使免疫系统对病毒“不识别”或“错误地识别”,或导致免疫反应过强而无效,造成对宿主过度损伤,这恰恰正是 H5N1、H7N9、H1N1 等甲型流感病毒在部分人群中引起重症和死亡的主要机制;或导致免疫系统对入侵的病毒“不恰当反应”,造成免疫反应过低、过迟,如大家熟知的乙型肝炎病毒(HBV)和丙型肝炎病毒(HCV)通过持续性地感染病人引起慢性炎症、肿瘤。

虽然大量的病毒学研究对于各种病毒的生物学行为过程有了相当的认识,但是正所谓“求木之长者,必固其根本;欲流之远者,必浚其泉源”,从基础免疫学的角度分析,仍有许多机体抗病毒免疫应答的普适性、规律性的细胞和分子机制仍然不清楚。因此,从免疫学角度对病毒诱发宿主免疫反应的深入探讨,是研发新型的抗病毒药物和疫苗、有效地预防和控制重要病毒的传播与感染的重要基础。只有从机制上深入研究,揭示病毒与机体免疫的相互作用规律,发现病毒与机体免疫调控网络的关键通路,才会有可能为实现各种病毒导致的流行病的“可防可控”提供科学支撑,从而服务于临床疾病的预防、诊断和治疗。

3 自然科学基金支持针对流感等病毒疫情开展的基础研究

近年来,我国抗病毒免疫学研究在天然免疫识别活化机制、特异性免疫功能调控、病毒感染后临床免疫机制研究等领域取得了重要成果,发表文章数量和质量不断提升,得到了国际同行的关注。

针对已有的较好研究基础,结合学科生长点和国家需求,国家自然科学基金委生命科学部于 2010—2013 年 4 年间在抗病毒天然免疫的细胞与分子机制、病毒与宿主的相互作用、病毒感染诱发免疫应答的致病机制、新型抗病毒疫苗佐剂等方面资助了重点项目 5 项,创新研究群体延续项目 1 项,国家杰出青年基金 1 项。此外,4 年来,生命科学部免疫学科还资助了抗病毒免疫方向的面上、青年、地区基金共 26 项。

在重点项目和创新研究群体等项目资助下,武汉大学舒红兵教授因在抗病毒天然免疫分子机制研究的杰出贡献当选中国科学院院士(2011 年)和发展中国家科学院院士(2012 年);在重点项目等资助下,中国科学院上海巴斯德研究所孙兵研究员在呼吸系统病毒(SARS 和流感)感染性疾病的分子机制研究方面取得进展,在 *Nature* 子刊 *Nation Immunology* 发表 3 篇论文,引起国际同行的关注^[9-11];中国科学院微生物研究所高福研究员,于 2013 年 5 月、6 月、9 月相继在国际著名学术期刊 *The Lancet*, *Science* 发表多篇关于 H7N9 病毒溯源和高致病性禽流感病毒致病机制的结构基础研究^[2,3,12],2013 年当选中国科学院院士;在国家杰出青年科学基金等资助下,北京大学蒋争凡教授 2011 年 10 月在国际顶尖学术期刊 *Cell* 发表论文,揭示细胞抗病毒天

然免疫的分子机制^[13]。

在此基础上,2013 年生命科学部将“病毒逃逸免疫反应的细胞和分子机制”作为十二五第三批重大项目之一,对曹雪涛院士、田志刚教授、高福院士联合团队在抗病毒免疫的细胞和分子机制方面的研究给予支持,该项目已经启动。

在国家自然科学基金等基础研究项目的持续支持下,我国免疫学研究者正在从系统免疫学的角度揭示病毒和宿主免疫系统的相互作用,发现病毒免疫逃逸的可能方式;通过 RNA 组学、蛋白质组学、单分子/细胞多个维度的研究,结合生物信息学和结构生物学,精确定量描述和预测病毒与机体的相互作用模式,揭示病毒与机体免疫的相互作用规律,解析病毒致病机制,从而实现基因、非编码 RNA、蛋白质(包括病毒来源的产物)等多重生物学信息之间复杂的动态信息整合,最终发现病毒与机体免疫调控网络的关键通路和分子,为预防和治疗病毒感染造成的疾病提供科学支撑;在把握未来发展态势,提出原创性科学思想和理论观点,促进我国免疫学基础研究跨越式发展的同时,对维护国民健康和控制传染性疾病做出应有贡献。

参 考 文 献

- [1] Chen Y, Liang W, Yang S, *et al.* Human infections with the emerging avian influenza A H7N9 virus from wet market poultry: clinical analysis and characterisation of viral genome. *The Lancet*, 2013, 381(9881): 1987—2015.
- [2] Zhang W, Shi Y, Lu X, *et al.* An airborne transmissible avian influenza H5 hemagglutinin seen at the atomic level. *Science*, 2013, 340(6139): 1463—1467.
- [3] Liu D, Shi W, Shi Y, *et al.* Origin and diversity of novel avian influenza A H7N9 viruses causing human infection: phylogenetic, structural, and coalescent analyses. *The Lancet*, 2013, 381(9881): 1926—1932.
- [4] Editorial: The fight against bird flu *Nature*, 2013, 496: 397.
- [5] Human infection with influenza A(H7N9) virus in China—update. Geneva: World Health Organization, 2013 (http://www.who.int/csr/don/2013_05_17/en/).
- [6] Gao H, Lu HZ, Cao B, *et al.* Clinical Findings in 111 Cases of Influenza A (H7N9) Virus Infection, *N Engl J Med*, 2013, 368: 2277—2285.
- [7] Bao C, Cui L, Zhou M, *et al.* Correspondence: Live-Animal Markets and Influenza A (H7N9) Virus Infection *N Engl J Med*, 2013, 368: 2337—2339.
- [8] Hu Y, Lu S, Song Z, *et al.* Association between adverse clinical outcome in human disease caused by novel influenza A H7N9 virus and sustained viral shedding and emergence of antiviral resistance. *Lancet*, 2013, 381(9885): 2273—2279.
- [9] Li Z, Zhang Y, Liu Z, *et al.* Extra-Cellular Matrix protein 1 controls Th2 cell egress from lymph nodes through re-expression of sphingosine 1-phosphate receptor 1. *Nat Immunol*, 2011 Feb; 12(2): 178—85.
- [10] Shi M, Deng W, Bi E, *et al.* TRIM30alpha negatively regulates TLR-mediated NF-kappaB activation by targeting TAB2 and TAB3 for degradation. *Nat Immunol*, 2008, 9(4): 369—77.
- [11] Yang X, Angkasekwinai P, Zhu J, *et al.* Requirement for the basic helix-loop-helix transcription factor Dec2 in initial TH2 Requirement for the basic helix-loop-helix transcription factor Dec2 in initial TH2 lineage commitment. *Nat Immunol*, 2009, 10(12): 1260—6.
- [12] Shi Y, Zhang W, Wang F, *et al.* Structures and Receptor Binding of Hemagglutinins from Human-Infecting H7N9 Influenza Viruses. *Science*, 2013, 342(6155): 243—247.
- [13] Chen H, Sun H, You F, *et al.* A Novel STAT6-Dependent Signaling Is Critical for Antiviral Innate Immunity. *Cell*, 2011, 147(2): 436—446.
- [14] Sridhar S, Begom S, Bermingham A, *et al.* Cellular immune correlates of protection against symptomatic pandemic influenza. *Nature Medicine*, 2013, 19: 1305—1312.
- [15] Quiñones-Parra S, Grant E, Loh L, *et al.* Preexisting CD8 + T-cell immunity to the H7N9 influenza A virus varies across ethnicities. *PNAS*, 2014, on line.

The Pivotal Role of Basic Research of Immunology in the Fight Against Bird Flu H7N9 Virus

Wang Puyue Yang Zhengzong Du Shengming
(National Natural Sciences Foundation of China, Beijing 100085)

Abstract During the fight against bird flu H7N9, it is realized that basic research in immunology actually plays a pivotal role for the development of new antiviral drugs and vaccines to effectively prevent and control virus induced diseases. Upon consistent support from the National Natural Science Foundation of China and other basic research projects, Chinese immunologists are defining the viral-host immune system interactions from a systematic perspective to reveal possible ways of immune escape, therefore contributing in a unique and irreplaceable way for maintenance of people's health and controlling of infectious diseases.

Key words Flu Virus, Basic Research in Immunology, Immune Escape