

· 研究进展 ·

# 免疫干预新策略的研究进展及展望

杨建岭<sup>1</sup> 王佳<sup>2</sup> 吕群燕<sup>3\*</sup>

(1. 河北医科大学免疫教研室, 石家庄 050017; 2. 中南大学附属湘雅二院, 长沙 410008;  
3. 国家自然科学基金委员会, 北京 100085)

**[摘要]** 免疫干预的策略主要包括免疫预防和免疫治疗。免疫干预和免疫治疗的研究在近年均取得了突出的进展,在疾病预防和治疗中发挥越来越重要的作用。本文结合2018年国家自然科学基金委员会免疫干预新策略论坛,从免疫预防、免疫治疗、重大疾病免疫干预新策略等方面,概述了我国免疫干预新策略的研究现状和所面临的挑战。

**[关键词]** 免疫干预;免疫预防;免疫治疗;新策略;疫苗;重大疾病

免疫干预是指采用免疫学方法或免疫制剂人为地修正或改变正常或异常的免疫应答格局,达到疾病防治目的。免疫干预策略一般分为免疫预防和免疫治疗两大类。免疫预防指通过人工刺激或诱导机体产生免疫应答,或通过直接输入免疫活性物质,从而清除致病因子,达到预防疾病的目的。免疫治疗指利用免疫学原理,针对疾病发生的机制,人为地干预调整机体的免疫功能,达到治疗疾病目的所采取的措施。随着免疫学理论和技术的不断发展,免疫干预策略越来越多地应用于感染性疾病、自身免疫性疾病、免疫缺陷病、肿瘤等重大疾病的预防和治疗中,显示出了广阔的应用前景和发展潜力。

## 1 免疫预防的研究

免疫预防的策略主要有两种,一是通过人工主动免疫,将疫苗等抗原性物质接种机体,诱导免疫系统主动产生特异性抗体或(和)致敏淋巴细胞,在有效期内发挥特异性免疫应答效应,抵御外来病原的侵袭,常用于疾病的预防;二是通过人工被动免疫,将含有经抗原诱导产生的特异性抗体的免疫血清(如抗毒素)或细胞因子等制剂注入体内,与体内抗原快速结合,使机体迅速获得适应性免疫反应,发挥中和、调理等作用,清除抗原对机体的损伤作用,一般多用于对已发感染或存在极大感染可能性的个

体进行紧急预防。

### 1.1 预防性疫苗

迄今为止,免疫预防的主要代表还是各类预防性疫苗。疫苗是指特定的免疫原或抗原,配合佐剂和递送系统,在体内诱导保护性免疫应答,从而特异性地预防或治疗疾病的免疫制剂。自从 Edward Jenner 在 1796 年的牛痘接种预防天花揭开了疫苗学研究的序幕,疫苗的研制开发及应用一直在不断地拓展,经历了第一代(包括灭活疫苗、减毒活疫苗和类毒素等)传统疫苗、第二代疫苗(包括由微生物的天然成分及其产物制成的亚单位疫苗、和将免疫作用成分基因重组而产生的重组蛋白疫苗、以及合成肽疫苗、多糖交联疫苗、基因工程疫苗及重组减毒活疫苗等)和以基因疫苗为代表的第三代新型疫苗,反映了疫苗的制备技术随着免疫学理论和技术的进步而越来越完善、高效的发展趋势。

### 1.2 一类疫苗和二类疫苗

免疫预防性疫苗根据其应用时所针对的疾病类型分为预防传染病的计划免疫疫苗和针对一些重大疾病的特定预防性疫苗。计划免疫疫苗也称为一类疫苗,常用于儿童。我国现行使用的计划免疫疫苗共有 16 种,可预防 15 种传染性疾病<sup>[1]</sup>,包括结核、乙肝、甲肝、脊髓灰质炎、白喉、百日咳、破伤风、流行性乙脑、流行性脑脊髓膜炎、麻疹、风疹、流行性腮腺

炎、流行性出血热、炭疽、钩端螺旋体病等。计划免疫的疫苗种类在不同国家有所不同,例如美国 CDC 计划免疫疫苗中还有轮状病毒、B 型流感嗜血杆菌、13 价肺炎球菌、流感疫苗、水痘、人乳头瘤病毒疫苗等。日本计划免疫的疫苗中也有 B 型流感嗜血杆菌、13 价肺炎球菌、水痘疫苗与发达国家相比,我国计划疫苗存在多单价、少联合,产品旧、更新慢等问题:(1) 缺乏联合疫苗和新的疫苗。目前国际上广泛使用 DTaP-IPV-Hib 的五联或 DTaP-IPV-Hib-HBV 的六联等联合疫苗,而我国目前上市的仅有百白破成分、麻腮风成分、Hib 或流脑联合疫苗。国际上发达国家已经开始使用 13 价和 23 价肺炎球菌结合疫苗(PCV)、9 价人乳头瘤病毒疫苗(HPV)、带状疱疹疫苗等。(2) 部分疫苗免疫效果不理想,国外已有新产品但我国尚缺乏。我国目前使用的百白破疫苗(DTaP)生产工艺较落后,且针对目前百日咳疫情回升,我们缺乏有效的应对措施,亟需更新换代百白破疫苗。我国计划免疫中的流脑疫苗(A+C),目前绝大多数国家已在用四价流脑多糖结合疫苗(ACYW35),我国尚无上述产品上市,更缺乏 B 群流脑疫苗。

除了计划免疫的一类疫苗外,还有部分由个人自愿、自费接种的免疫预防性疫苗,称为二类疫苗。我国的部分二类疫苗主要包括水痘、肺炎、流感嗜血杆菌(Hib)等。针对一些重大疾病开展的特定预防性疫苗也在研究之中,例如预防宫颈癌的疫苗已在欧美一些国家的适龄人群中接种,这是第一个癌症预防性疫苗,它的应用为持续性感染性疾病如 EBV、HBV 等的预防性疫苗的研究奠定了基础。另外,针对一些老年性疾病的预防性疫苗也在研制和临床试验之中。根据 WHO 的统计,目前全球可以通过疫苗预防的疾病约 30 余种。

目前,虽然预防性疫苗在传染病防控方面取得了巨大的成果,但一些危害严重的传染病如艾滋病、疟疾、登革热、结核病等还未得到有效控制,例如对抗结核病的现有唯一疫苗卡介苗(BCG)免疫保护效力并不稳定<sup>[2]</sup>。全球针对 HIV、HSV、RSV、HCV、Malaria 等传染病目前尚无可用的预防性疫苗。

## 2 免疫治疗的研究

免疫治疗的策略主要也有两种,一是主动免疫治疗,主要是针对已经发病的患者,通过应用治疗性疫苗诱导或增强机体的免疫应答反应,达到治疗疾病的目的;二是被动免疫治疗,主要包括靶向特定抗

原的抗体治疗、靶向细胞因子的治疗、免疫增强剂的治疗、免疫细胞过继转移治疗、联合免疫治疗。

### 2.1 主动免疫治疗

治疗性疫苗:目前,用于主动免疫治疗的策略主要指治疗性疫苗,包括基因疫苗、基因工程蛋白疫苗(包括亚单位疫苗、免疫复合物型和多肽疫苗等)和细胞疫苗等。2010 年, FDA 批准了首个也是唯一一个治疗性癌症疫苗,以自体 DC 细胞为基础的前列腺癌疫苗 Sipuleucel-T (Provenge, 普列威)。目前依然有多项针对肿瘤相关抗原的疫苗的临床研究正在开展,如 2012 年用于肾细胞癌的多肽疫苗 IMA901 与 2015 年开发的 G-VAX 胰腺癌疫苗。基于多价新抗原的疫苗均在临床前实验中显示出明确的抗肿瘤活性,目前正处在临床试验早期阶段。肿瘤相关和肿瘤特异性糖及糖肽抗原,作为一类区分肿瘤细胞和正常组织的理想靶标,逐渐被越来越多地应用到肿瘤疫苗领域。目前,多种针对黑色素瘤、前列腺癌、乳腺癌等癌症的肿瘤糖疫苗正处于临床实验<sup>[3]</sup>。

### 2.2 被动免疫治疗

被动免疫治疗的研究始于 20 世纪六十年代, Burnet 等用实验证实肿瘤免疫监视学说,证实了免疫治疗的合理性<sup>[4]</sup>。1984 年 Rosenberg 等用淋巴细胞活化的杀伤细胞/白介素-2(LAK/IL-2)成功治疗晚期肿瘤,开创了细胞因子和细胞过继免疫治疗的先河。此后,相继出现了细胞因子治疗(IL-2 等)、过继细胞免疫疗法(DC-CIK 等)、抗体免疫治疗(CTLA-4、PD-1 等)和基因工程修饰的细胞(CAR-T、CAR-NK、TCR-T)等方法<sup>[5]</sup>。目前被动免疫治疗主要分为以细胞因子为基础、以抗体为基础、以免疫细胞为基础、以免疫调节为基础的治疗策略。

(1) 细胞因子为基础的免疫治疗。

以细胞因子为基础的免疫治疗包括重组细胞因子和细胞因子抑制剂。如重组 I 型干扰素、G-CSF、GM-CSF、EPO 等在病毒感染、白细胞降低、贫血等疾病中疗效显著。TNF $\alpha$  抑制剂、抗 BAFF、IL-6 及其受体、IL-23/IL-17 通路抗体、IL-1 受体拮抗剂在 RA、SLE、银屑病等的治疗中成绩斐然<sup>[6]</sup>。TIL-1、IL-6、IL-6 受体的抗体抑制剂显著缓解 CAR-T 治疗引起的 CRS<sup>[7]</sup>;抗 RANKL 抗体可治疗骨质疏松;靶向 JAK1/3、CCR5、CXCR4 的小分子化合物可用于 RA、HIV 感染和自体干细胞移植。此外,尚有 IL-21、IL-25 大批细胞因子相关药物处于临床研究

阶段。

(2) 免疫细胞为基础的免疫治疗。细胞免疫治疗(Cellular Immunotherapy)是以刺激、修饰或编辑后的免疫细胞回输实现相关疾病治疗的一种免疫干预策略。目前用于被动免疫治疗的免疫细胞包括T细胞(如CAR-T、TCR-T等)、NK等。以CAR-T和TCR-T细胞为代表的细胞免疫治疗近年在肿瘤治疗领域发展迅速<sup>[8]</sup>。2017年,FDA分别批准了诺华和凯特的两款CAR-T产品进入临床应用,分别针对B细胞白血病和复发难治的弥漫性大B淋巴瘤<sup>[5]</sup>。同时,Cellectis公司的异体通用型CAR-T的临床试验仍在开展,基于通用性和可控性的CAR-T细胞设计及CAR-NK和TCR-T同样是未来细胞免疫治疗的发展趋势和研究热点<sup>[5,9]</sup>。目前CAR-T细胞治疗领域仍面临的问题包括CAR-T的回输后的存活时间、细胞因子风暴及实体瘤中治疗效果的突破。我国的免疫细胞治疗产业发展日新月异,“魏则西事件”后国家监管部门出台了一系列规范政策,推动了此领域向规范化、高科技化方向进步。目前我国CAR-T细胞临床研究数量上与美国基本持平,但在基础研究方面较为不足。

(3) 抗体为基础的免疫治疗。以抗体为基础的免疫治疗是指通过给予抗体类药物调控免疫应答进而达到疾病治疗的效果。抗体以其特异性高、副作用小、成药性好而成为新药研发关注的热点。治疗性抗体已成为肿瘤、自身免疫病、炎症等的主要选择药物。截止2017年底全球获批的单克隆抗体药物累计达到73种,常见的有:抗CD3单抗/爱欧山、Rituximab/美罗华、Trastuzumab/赫赛汀等<sup>[10]</sup>。近年来国际上治疗性抗体的研究趋势体现在:(i) 免疫检查点类抗体:靶向PD-1、PD-L1、CTLA4、Lag-3等免疫检查点的治疗性抗体的研制方兴未艾;基于免疫检查点的双功能抗体研究进展迅速;借助免疫检查点开展免疫治疗(如CAR-T、CAR-NK等)备受关注。(ii) 基于深度测序及单细胞PCR技术的新型人源抗体研发。(iii) 结合结构生物学、抗体工程技术对抗体结构-功能关系进行深入探讨并优化。(iv) 广谱抗体、纳米抗体及类抗体的研发开拓了抗体药物新思路。我国已批准了10个国产的抗体药,靶点包括CD3、CD25、CD147、IL-8、肿瘤细胞核、EGFR、TNF- $\alpha$ (三家)、VEGF等,其中6个为自主研发,4个为生物类似物。自主生产的10个抗体中人源化抗体只有2个,而全球市场上人源化/全人源化单抗已超过70%。在单抗研究发面,全球已上市的

83种抗体中,我国只有其中的21种。此外,我国抗体药物研发多集中在抗肿瘤治疗抗体领域,在自身免疫病抗体领域严重不足,其他如骨科、心血管和呼吸领域有待成长。

(4) 免疫调控剂为基础的免疫治疗。免疫调控剂按功能可以分为包括免疫激活剂和免疫抑制剂两大类;它们均可以通过特异性和非特异性方式调控免疫应答的强度和类型。免疫调控剂包含微生物制剂、化合物类及蛋白类(如激素、细胞因子和抗体)。目前已经发现的免疫激活剂主要包括:细菌产物(卡介苗、短小棒状杆菌、黄芪多糖)、合成性分子(嘧啶、聚肌胞苷酸等)、激素(胸腺素、胸腺生成素)、细胞因子(GM-CSF、IL-2、IFN- $\alpha$ )、及新发现的锰离子和免疫检查点抗体(如PD-1、PD-L1、CTL-A4、IDO、TIGIT)等;免疫抑制剂主要包括:糖皮质激素-GC、CD20抗体(利妥昔单抗,RTX)、TNF- $\alpha$ 抗体(英夫利昔单抗)、环磷酰胺-CYC、咪唑硫嘌呤-AZA、甲氨蝶呤-MTX、环孢素(CsA)、他克莫司(FK-506)、西罗莫司、霉酚酯酸-MMF、静脉免疫球蛋白治疗-IVIg等。近年免疫调节剂类药物成为疾病免疫治疗的研究热点,免疫检查点抑制剂已经连续三年成为ASCO会议主旋律,以PD1、CTLA4抗体为代表的免疫检查点的抑制更是被认为治愈肿瘤的新希望。国际上知名药企也逐渐开始布局新的免疫检查点抑制剂研发,比如IDO、4-1BB、OX40、ICOS、VISTA和CD47、TIGIT、Lag-3等<sup>[11,12]</sup>,国内PD1抗体研发企业超过百家。2018年12月17日,CFDA有条件批准首个国产PD-1单抗,用于治疗既往标准治疗失败后的局部进展或转移性黑色素瘤。此外,信达药业、百济神州、恒瑞制药等的PD-1、IDO等多个免疫检查点抗体正处于进入临床试验阶段。

### 3 针对重大疾病的免疫干预策略的研究

(1) 重大传染病。全球每年约1700万人死于传染病,2/3因为缺乏疫苗,1/3因为疫苗质量和应用不当。平均每年会有2—3种新发病毒性疾病,近20年出现了15种无法治疗的新生性疾病。而重大传染病免疫干预的主要策略是接种疫苗。目前,已报道艾滋病预防性疫苗有6种,VAX003、VAX004、HVTN502、HVTN503、HVTN505和RV144,仅RV144有较低的免疫保护效果。靶向CCR5、gp120、CD4、PDL1的治疗性抗体是目前艾滋病治疗的主要免疫干预策略,其中只有靶向CCR5的PRO-

140 目前处于临床试验 3 期。针对扎伊尔型埃博拉病毒(Ebola Zaire)的疫苗研究中,默沙东已启动向 FDA 提交疫苗 V920(rVSV $\Delta$ G-ZEBOV-GP)的生物制品许可申请(BLA)。针对流感,FDA 和 CFDA 均有已批准的四价流感疫苗上市,分别针对 A 型 H1N1、H3N2 和 B 型的 Victoria、Yamagata。此外,WHO 和欧美各国政府也十分重视“超级细菌”的疫苗研究,已有 9 个金黄色葡萄球菌疫苗开展人体临床研究<sup>[13, 14]</sup>。

(2) 肿瘤。肿瘤免疫干预已成为肿瘤预防和治疗的一种重要手段。近年来,免疫干预策略在肿瘤临床治疗中取得了显著的疗效,并成功治愈了部分晚期患者,取得了历史性的突破。FDA 也陆续批准了前列腺癌治疗性疫苗 Provenge、抗 CTLA-4 单抗 Ipilimumab、抗 PD-1 单抗 Keytruda 与 Nivolumab、抗 PD-L1 单抗 Atezolizumab、CD19-CAR-T 等免疫治疗新药<sup>[5, 8, 12]</sup>。目前国际上肿瘤免疫的基础研究,药物开发和临床应用等方面均发展迅速,肿瘤免疫治疗将成为未来肿瘤治疗的主要手段。2018 年诺贝尔生理学或医学奖授予美国的 James P Allison 和日本的 Tasuku Honjo,以表彰他们在发现负性免疫调节(分别靶向 CTLA4 和 PD-1)治疗癌症的疗法方面的贡献。目前,国内外制药企业均聚焦在免疫检查点 PD-1、CTLA-4、CD47 等治疗性抗体和不同靶点的 CAR-T 治疗研究。

(3) 自身免疫性疾病。自身免疫病(Autoimmune diseases, AIDs),主要包括以类风湿关节炎(Rheumatoid arthritis, RA)和强直性脊柱炎(Ankylosing Spondylitis)为代表的关节类疾病、系统性红斑狼疮(Systemic lupus erythematosus, SLE)为代表的弥漫性结缔组织病、以及白塞病(Behcet Disease)为代表的血管炎类疾病等。AIDs 传统治疗手段局限于改善病情的抗风湿药(DMARDs)、非甾体抗炎药、糖皮质激素及生物制剂等,这种治疗存在靶向性差、副作用多、复发率高的问题<sup>[15]</sup>。AIDs 的免疫干预包括应用免疫抑制剂(如糖皮质激素、环孢素 A 等)、细胞因子、细胞因子及其受体的抗体、调节性 T 细胞、MSC 细胞治疗等<sup>[9, 15]</sup>。北京协和医院率先从肠道微生物角度寻找新的疾病诊断标志物,发现口腔肠道菌群紊乱与 RA 发病的相关性,为靶向肠道微生物的自身免疫病免疫干预提供了新的思路<sup>[16]</sup>。此外,北京大学人民医院利用低剂量的 IL-2 干预治疗 SLE 患者,并将 MSC(间充质干细胞)应用于 AIDs 治疗,取得了

明显的疗效。

(4) 代谢性疾病。常见的代谢性疾病包括高血压、血脂异常、糖尿病,其免疫干预策略主要包括:免疫抑制剂、治疗性疫苗、抗体、Treg 及 MSC 等。以高血压为例,目前我国约有 2.7 亿高血压患者,因此亟需新的经济的代谢病治愈和控制率。近期已获得 CFDA 批准的 PCSK9 抑制剂 evolocumab 单抗可显著降低 55%—57% LDL 水平,但人均年花费 1.46 万美元。PCSK9 靶位疫苗是新的研究方向,目前已有 5 种针对 PCSK9 抗原不同表位的疫苗处于临床前或 I 期临床阶段<sup>[17]</sup>。另一代谢病高血压的免疫治疗策略—降压疫苗:目前处于研发的有:① Ang II 疫苗:2007 年报道的 Ang II 降压疫苗(CYT006-AngQ $\beta$ )和 2015 年 Hiroshi Koriyama 等发明血管紧张素 II-DNA 疫苗<sup>[18]</sup>。而糖尿病免疫治疗策略:1 型糖尿病与自身免疫有关,目前用于该疾病预防或治疗的免疫方法较多,如抗 CD20、CD3、IL-1、IL-2、TNF $\alpha$  等单克隆抗体,同时微生物疫苗、胰岛素多肽疫苗、GAD65 等疫苗,多处于临床前或临床试验阶段;我国学者有发明新型疫苗肽 IA-2-P2 可在一定程度上降低血糖。2 型糖尿病方面,2014 年日本学者报道了 DPP4 疫苗可显著降低血糖,升高血浆胰岛素水平。

(5) 神经退行性疾病。神经退行性疾病是由神经元或其髓鞘的丧失导致,伴随时间推移、导致功能障碍。常见的神经退行性疾病包括:阿尔兹海默病、帕金森病、肌萎缩性侧索硬化、亨廷顿病、多发性硬化病,其免疫干预的主要策略包括治疗性疫苗、免疫调节剂、抗体、干细胞等措施达到改善神经退行性疾病患者症状、调理脑功能,减缓疾病发展进程。其中的阿尔兹海默病(AD),是由  $\beta$ -淀粉样蛋白单体分子(A $\beta$ )和微管相关蛋白(tau 蛋白)聚集形成具有毒性作用的寡聚物而引起的老年人神经退行性疾病。目前 AD 尚没有针对发病机理的药物面世。免疫治疗制剂可抑制淀粉样蛋白聚集和细胞毒性,促进清除,被认为是最有治疗前景的制剂<sup>[19]</sup>。基于该靶点,AD 免疫制剂可分为 3 代。第 1 代疫苗或抗体靶向全长 A $\beta$ ,第 2 代制剂靶向 A $\beta$ N 端,第 3 代疫苗则特异靶向 A $\beta$  聚集物的空间立体结构<sup>[20]</sup>。我国自行研制的治疗 AD 的寡聚体特异性的单链抗体及以寡聚体特异性的空间立体抗原表位为免疫原制备的第 3 代免疫制剂,与国外相比优势明显,疗效显著,并且避免了不良反应的发生,具有较好的开发前景。

## 4 我国免疫干预新策略研究所面临的挑战

在2018年免疫干预新策略战略研讨会上,与会专家对免疫干预相关研究领域的国内外最新进展和发展趋势进行了回顾和讨论,并对我国免疫干预新策略的研究提出了以下建议。

### 4.1 疫苗研究

我国健康与公共卫生面临的巨大挑战是“老传染病时有起伏、新传染病不断出现、肿瘤等现代生活病飙升”。全球每年约1700万人死于传染病,其中2/3因无疫苗可用、1/3与疫苗质量或应用有关;我国乙肝、结核、肿瘤等慢性病患者数量居世界第一,防治这类疾病已刻不容缓。尽管疫苗是传染病最经济和最有效的防治措施,是肿瘤、自身免疫病等慢性病最具潜力的治疗手段,但传统疫苗学面临重大挑战。既往疫苗学经验型研究模式(trial-and-error approach)达到了极限,急需探讨新模式;国际范围内对疫苗注射前的预存免疫多不清楚,导致疫苗安全事件频发;国际上疫苗多是针对暴露前设计疫苗,虽认识到暴露后疫苗有很大不同,但尚未取得决定性突破。近年疫苗学家认识到:如能引起比天然感染(疾病)更好的免疫应答就可研究出新的、更好的疫苗—新型疫苗。

#### 4.1.1 新型疫苗研究的关键科学问题

新型疫苗研究所面临的挑战包括揭示具体疾病的保护性免疫和抗原机制、暴露前和暴露后(即预防性疫苗和治疗性疫苗)所需免疫应答的区别、如何将机体预存的免疫应答重塑为预期所需的保护性免疫应答、保护性免疫应答的维持机制、如何激活处于潜伏感染宿主体内免疫应答(如艾滋病感染患者的治疗性疫苗研究)。

由于完整的疫苗激活免疫应答需要由免疫原、佐剂和递送系统三部分协作完成,所以分述如下:

(1) 免疫原研究。免疫原对于疫苗诱导的保护性免疫反应起了决定性的作用,而关键性靶标/靶点的发现是研究免疫原的核心。近年来抗体组、抗体谱研究以及结构生物学技术的发展,使HIV、flu、RSV等病原体的关键功能性靶标/靶点被鉴定出来。基因工程及反向遗传学手段则推动了关键毒力基因的鉴定,如VZV的神经毒力基因ORF7、flu的NP蛋白等<sup>[21]</sup>。当靶标/靶点为免疫优势时,免疫原设计只需要暴露出正确、稳定的天然结构,如HEV、HPV等。当靶标/靶点只展示在特定构象下时,则需要将稳定或筛选出这类特殊构象作为免疫原设计

的目标,如RSV及部分肠道病毒CA6、CA10等<sup>[21]</sup>。目前非免疫优势的靶点暴露依然是免疫原设计的核心难点问题,如HIV、flu的非免疫优势的广谱高效靶点的展示<sup>[22]</sup>。此外,引入人工智能算法更是为新型靶标/靶点的发现提供了全新的技术手段,个性化肿瘤疫苗治疗技术在黑色素瘤等肿瘤治疗中取得了突破性进展。一系列新型的靶点展示技术如表位装订、表位移植等被运用到该问题的研究中。

(2) 佐剂研究。佐剂指预先或与抗原同时注入体内,可增强机体对该抗原的免疫应答或改变免疫应答类型的非特异性免疫增强性物质。佐剂分为生物性佐剂(如卡介苗、霍乱肠毒素、GM-CSF等)、无机化合物(如铝盐类)、人工合成物(如poly-IC、CpG)、有机物(如油/水乳剂MF59<sup>TM</sup>等)、脂质体(如ISCOM等)。佐剂又可分为传统佐剂和新型佐剂;其中传统佐剂,是指氢氧化铝为代表铝盐佐剂和乳胶佐剂;而新型佐剂包括:已批准新型人类疫苗的佐剂如MPL糖脂、病毒样颗粒(VLP)、AS303(油/水乳化佐剂+维生素E)、AS04(MPL+铝佐剂)、CT(B)等;在研的新型佐剂如皂苷及其衍生物QS-21、固有免疫激动剂(TLR、poly-IC、CpG)、细胞因子佐剂(GM-CSF等)、热休克蛋白(HSP70)、ISA51、免疫刺激复合体ISCOM、及抗体类anti-PDL1等。自从Toll样受体发现以来,佐剂研究有了明确的方向和目标。以新型佐剂为代表的疫苗突破了传统以铝佐剂为主诱导Th2免疫反应类型应答慢、持久性差等的瓶颈,达到可以诱导高水平和持久性的抗体的同时,诱导极强的Th1型免疫反应理想目标。此类代表有CpG佐剂的乙肝疫苗和QS21+MPL的VZV疫苗。

(3) 递送系统研究。疫苗递送系统包括基于生物载体(病毒、细菌等)、化学材料(微纳米材料、脂质体、水凝胶、多孔支架、微针等)的多种新型技术,已经用于疫苗免疫研究。美国Darrell Irvine团队利用白蛋白向淋巴结富集实现高效归巢的原理,构建了白蛋白搭车策略的疫苗递送载体。我国中国科学院过程研究所马光辉团队构建了多种生物可降解微纳米递送体系(称其为疫苗底盘,vaccine chassis),实现了更强的疫苗的递送效果<sup>[23]</sup>。目前,全球递送系统载体逐渐研究从石墨烯、二氧化硅向铝凝胶、聚乳酸材料以及自体细胞器(树突状细胞、T细胞、外泌体)等生物可降解材料转变。同时借助合成生物学原理,通过对不同底盘“部件”的装载(抗原、靶向及免疫刺激分子等),实现疫苗的高效化(强化细胞

免疫和粘膜免疫响应)、智能化(靶向、缓释、环境响应)递送是递送系统的发展趋势<sup>[23-25]</sup>。

(4) 完整疫苗效应机制的研究。疫苗诱导保护性免疫应答的机制研究对获得理想保护性免疫效果具有重要意义。如针对具有多种亚型的病毒,如流感病毒、登革病毒等,其交叉免疫反应带来的保护或免疫原罪现象及其分子机制是流感通用疫苗以及登革疫苗研究的热点和难点。针对人免疫缺陷病毒(HIV)和流感病毒的广谱的中和抗体的产生机制的研究,对 HIV 和流感的疫苗及药物研发具有提示作用<sup>[26, 27]</sup>。高福领衔的中国科学院微生物研究所和中国疾病预防控制中心研究团队在抗病毒疫苗研发中,通过特殊人群的个性化免疫方案、研发基于激发交叉 T 细胞/抗体免疫的流感通用疫苗。

#### 4.1.2 疫苗研究的发展趋势

目前,艾滋病、结核病、流感及新发传染病的疫苗仍是研究热点,同时包括结核病的潜伏与耐药、乙肝携带免疫治疗及超级细菌疫苗的研究<sup>[2, 28, 29]</sup>。新发传染病的预防和慢性传染病的治疗均不断对疫苗研究提出新的需求,纵观疫苗发展以来,暴露前预防性疫苗已取得巨大成功,如天花灭绝、改变疾病谱、延长寿命。但除传染病以外,还亟需获得持续慢性感染、潜伏感染、肿瘤、自身免疫性疾病的治疗性疫苗的突破。可以预期,糖类、脂类、核酸类和蛋白质类抗原的深入了解,会对保护性免疫理论带来全新的认识。疾病保护性免疫机制的精细解析和暴露后疫苗的探索将开辟疫苗学的新领域,促成疫苗学从传统正向疫苗学向新型反向疫苗学、从病原体暴露前预防性疫苗向暴露后治疗性疫苗、从传染性疾病向非传染性疾病的转变。

#### 4.1.3 疫苗的重点研究方向

新型疫苗的重点研究方向:

(1) 研制新发传染病的暴露前疫苗,利用暴露前疫苗成功经验,加快暴露后治疗性疫苗的研究步伐。

(2) 加快传统计划疫苗(百白破、结核)的更新换代和制备工艺的改进;研发联合疫苗、多价疫苗新的疫苗。

(3) 通过生物信息学运算和筛选、改进免疫原:  
(i) 挖掘疫苗新靶标/靶点发现; (ii) 基于结构的疫苗免疫原设计; (iii) 通过融合或修饰增强疫苗免疫新技术。

(4) 鼓励佐剂创新和建立规范的佐剂安全评价

体系。

(5) 结合纳米微颗粒和 3D 打印技术改进疫苗递送系统改进免疫途径和质量。

(6) 通过反向疫苗学改进和重塑免疫应答,以获得更理想的保护性免疫效果。

## 4.2 被动免疫治疗研究

(1) 细胞免疫治疗:通过基础研究设计可以有效攻击实体肿瘤的具有自主知识产权的 CAR-T 靶标和细胞产品;解决 CAR-T 细胞治疗血液肿瘤复发率高的问题,建立更好的动物模型来模拟 CAR-T 治疗复发,评价 CAR-T 治疗效果;解决 CAR-T 治疗的细胞因子风暴副作用;规范我国 CAR-T 产品制备技术和工艺。

(2) 抗体治疗:推进基础研究,将蛋白质组学、结构生物学、免疫学有机结合,发现新的靶标;推进应用技术研究,将抗体工程、生物信息学结合,开发新型抗体研发原创性新技术(如:从头设计技术、表位定向抗体库筛选技术、糖工程改造技术等);推进抗体产业化,建立新型抗体质控、新型抗体规模化制备等技术。

(3) 细胞因子:与抗体工程、结构生物学、药理学等领域合作,加快我国细胞因子研究和应用的研究。

(4) 免疫调节:免疫检查点的生理和病理作用的全面解读;免疫检查点对肿瘤微环境、肿瘤的物质与能量代谢的影响阐释;免疫检查点抑制剂的生物标志物的发现与确认。

## 4.3 重大疾病免疫干预策略的重点研究方向

(1) 重大传染病:进一步加强重大传染病如 HIV、埃博拉、寨卡病毒、流感病毒等的防控疫苗、治疗性疫苗、中和抗体研究;加强暴露后慢性感染性疾病如乙肝携带者、结核菌感染者等的治疗性疫苗研究;通过超级细菌疫苗的研制解决耐药菌问题。

(2) 肿瘤:通过加强基础研究揭示免疫细胞、肿瘤和肿瘤微环境这三者之间的相互作用机理,寻找新的免疫干预靶点;研究现有肿瘤治疗靶点的适应症及现有肿瘤治疗策略中存在的副作用。

(3) 自身免疫病:通过基础和临床的科研合作,从细胞免疫、体液免疫、肠道免疫等多个角度阐释自身免疫性疾病进展的机制,寻找引起自身免疫病的发生免疫平衡破坏的节点。

(4) 代谢病:研制经济有效的降低血脂、血糖和血压疫苗,加快研发治疗性疫苗制品缓解代谢性疾病的进展。

(5) 神经退行性疾病:同时研究治疗性疫苗和抗体,减缓或逆转神经退行性疾病的进展。

**致谢** 本文基于2018年9月12—15日召开的“免疫干预新策略在重大疾病、免疫治疗、及疫苗等领域的新进展和发展展望”战略研讨会讨论的内容整理。本次研讨会由国家自然科学基金委员会医学科学部组织,湖北医药学院承办。研讨会主席由苏州大学熊思东教授和陆军军医大学吴玉章教授共同担任,会议还邀请了中国疾病预防控制中心、中国科学院、北京大学、清华大学、复旦大学、陆军军医大学、军事医学科学院、中国医学科学院等21所高校和科研单位的30余位专家出席会议。参加本次战略研讨会的单位有(排序不分先后):清华大学、北京大学、中国科学院微生物研究所、中国疾病预防控制中心、中国科学院过程研究所、中国科学院广州生物医药与健康研究院、中国医学科学院、军事医学科学院、陆军军医大学、复旦大学、中山大学、四川大学、吉林大学、苏州大学、华中科技大学、首都医科大学、华东师范大学、南京医科大学、江苏大学。

### 参 考 文 献

- [1] Li YX, Yin ZD, Shao ZJ, et al. Population-based Surveillance for Bacterial Meningitis in China, September 2006-December 2009. *Emerging Infectious Diseases*, 2014, 20(1): 61—69.
- [2] Gupta N, Garg S, Vedi S, et al. Future Path Toward TB Vaccine Development: Boosting BCG or Re-educating by a New Subunit Vaccine. *Frontiers Immunology*, 2018, 9. doi: ARTN 2371. 10.3389/fimmu.2018.02371 (2018).
- [3] Rodriguez E, Schetters ST. T, van Kooyk Yvette. The tumour glyco-code as a novel immune checkpoint for immunotherapy. *Nature Reviews Immunology*, 2018, 18(3): 204—211.
- [4] Tubiana M. The role of immunotherapy in the treatment of cancer. *Bulletin De L Academie Nationale Medecine*, 1992, 176(6): 859—866.
- [5] June CH, O'Connor RS, Kawalekar OU, et al. CAR T cell immunotherapy for human cancer. *Science*. 2018, 359(6382): 1361—1365.
- [6] Croft M, Siegel RM. Beyond TNF: TNF superfamily cytokines as targets for the treatment of rheumatic diseases. *Nature Reviews Rheumatology*, 2017, 13(4): 217—233.
- [7] Bird L. Calming the cytokine storm. *Nature Reviews Immunology*, 2018, 18(7): 417.
- [8] June CH, Sadelain M. Chimeric Antigen Receptor Therapy. *The New England Journal of Medicine*. 2018, 379: 64—73.
- [9] Ellebrecht CT, Bhoj VG, Nace A, et al. Reengineering chimeric antigen receptor T cells for targeted therapy of autoimmune disease. *Science*, 2016, 353(6295): 179—184.
- [10] Sedykh SE, Prinz VV, Buneva VN, et al. Bispecific antibodies: design, therapy, perspectives. *Drug Design Development and Therapy*, 2018, 12: 195—208.
- [11] Buque A, Bloy N, Aranda F, et al. Trial Watch-Small molecules targeting the immunological tumor microenvironment for cancer therapy. *Oncoimmunology*, 2016, 5(6), doi: ARTN e1149674. 10.1080/2162402X.2016.1149674 (2016).
- [12] Ribas A, Wolchok JD. Cancer immunotherapy using checkpoint blockade. *Science*, 2018, 359(6382): 1350—1355.
- [13] Jain T, Sun T, Durand S, et al. Biophysical properties of the clinical-stage antibody landscape. *Proceedings of National Academy of Sciences of The United States of America*, 2017, 114(5): 944—949.
- [14] Hu FP, Guo Y, Zhu DM, et al. Resistance trends among clinical isolates in China reported from CHINET surveillance of bacterial resistance, 2005—2014. *Clinical Microbiology and Infection*, 2016, 22: S9—S14.
- [15] Deane KD, El-Gabalawy H. Pathogenesis and prevention of rheumatic disease: focus on preclinical RA and SLE. *Nature Reviews Rheumatology*, 2014, 10(4): 212—228.
- [16] Zhang X, Zhang DY, Jia HJ, et al. The oral and gut microbiomes are perturbed in rheumatoid arthritis and partly normalized after treatment. *Nature Medicine*, 2015, 21(8): 895—905.
- [17] Weisshaar S, Zeitlinger M. Vaccines Targeting PCSK9: A Promising Alternative to Passive Immunization with Monoclonal Antibodies in the Management of Hyperlipidaemia? *Drugs*, 2018, 78(8): 799—808.
- [18] Nakagami H, Morishita R. Therapeutic Vaccines for Hypertension; a New Option for Clinical Practice. *Current Hypertension Reports*, 2018, 20(3), doi: ARTN 22 10.1007/s11906-018-0820-z (2018).
- [19] Rajendran L, Paolicelli RC. Microglia-Mediated Synapse Loss in Alzheimer's Disease. *Journal of Neuroscience*, 2018, 38(12): 2911—2919.

- [20] Herline K, Drummond E, Wisniewski T. Recent advancements toward therapeutic vaccines against Alzheimer's disease. *Expert Review of Vaccines*, 2018, 17(8): 707—721.
- [21] Lanzavecchia A, Fruhwirth A, Perez L, et al. Antibody-guided vaccine design: identification of protective epitopes. *Current Opinion in Immunology*, 2016, 41: 62—67.
- [22] Crowe JE. Principles of Broad and Potent Antiviral Human Antibodies: Insights for Vaccine Design. *Cell Host & Microbe*, 2017, 22(2): 193—206.
- [23] Xia YF, Wu J, Wei W, et al. Exploiting the pliability and lateral mobility of Pickering emulsion for enhanced vaccination. *Nature Materials*, 2018, 17(2): 187—+.
- [24] van Kasteren SI, Neeffes J, Ovaas H. Creating molecules that modulate immune responses. *Nature Reviews Chemistry*, 2018, 2(8): 184—193.
- [25] Shi JJ, Kantoff PW, Wooster R, et al. Cancer nanomedicine: progress, challenges and opportunities. *Nature Reviews Cancer*, 2017, 17(1): 20—37.
- [26] Zhao M, Zhang HJ, Liu KF, et al. Human T-cell immunity against the emerging and re-emerging viruses. *Science China-Life Sciences*, 2017, 60(12): 1307—1316.
- [27] Bouvier NM. The Future of Influenza Vaccines: A Historical and Clinical Perspective. *Vaccines-Basel*, 2018, 6(3), doi:ARTN 58 10.3390/vaccines6030058 (2018).
- [28] Pavlakis GN, Felber BK. A new step towards an HIV/AIDS vaccine. *Lancet*, 2018, 392(10143): 192—194.
- [29] Graham BS, Sullivan NJ. Emerging viral diseases from a vaccinology perspective: preparing for the next pandemic. *Nature Immunology*, 2018, 19(1): 20—28.

## New strategy for immune intervention: current status and future challenge

Yang Jianling<sup>1</sup>      Wang Jia<sup>2</sup>      Lyu Qunyan<sup>3</sup>

(1. Department of Immunology, Hebei Medical University, 050017;

2. The Second Xiangya Hospital of Central South University, 410008;

3. National Natural Science Foundation of China, Beijing 100085)

**Abstract** Strategies for Immune intervention, mainly including immune prevention and immune therapy. The field of immune intervention has made remarkable progress in recent years, thus playing an increasingly important role in disease prevention and treatment. Based on the forum of new strategy of immune intervention organized by National Natural Science Foundation of China (NSFC), this review summarizes the current research status, and future challenge in China.

**Key words** new strategies; immune intervention; immune prevention; immunotherapy; vaccines; major diseases