



一些新冠肺炎康复者和接种过疫苗的民众来到医院捐献拥有抗体的血浆,以用于新冠肺炎重症患者的治疗。
新华社发

2021年,美国药监局批准紧急使用首款治疗新冠的口服药物。
新华社发

□河北日报记者 王璐丹

单克隆抗体治疗新冠大有可为

用肿瘤生产单克隆抗体

人体中,除了大脑,最复杂的部分当属免疫系统。

“从某种意义上讲,我们其实是生活在‘细菌吃人’的世界,各种细菌永无宁日地侵蚀着我们,把我们当作它们繁殖后代的最好场所,而能帮助我们,为我们担当防御卫士的就是抗体了。”省免疫学会理事张风肖说。

抗体是由全副武装的B细胞生成的,呈Y字形的蛋白质,生活在血液和细胞间质中。每种抗体能识别一种物质,通过化学键识别所遇到的其他分子。

当细菌、病毒等入侵人体,会触发我们免疫系统的保护程序,尽快清除这些不速之客。其中,抗体就发挥着主要作用。

抗体疗法,就是用基于这些抗体研发的药物治疗患者。

“抗体能特异性地与疾病相关细胞或分子结合,它们的主要作用有2种。”张风肖介绍,其一,甄别有害对象。在有害细胞或病原体上挂上标签,刺激患者的免疫系统来攻击它们。其二,中和关键分子。如抢先与新冠病毒进入人体细胞所必需的“门户分子”结合,让病毒无从感染。

抗体疗法的专一性,让它能避免损伤及正常组织,减少副作用,是“精准医疗”时代备受关注的分子靶向疗法的代表。

平常语境中,靶向药物、靶向疗法等概念,在癌症治疗中更常被提及,但实际上,抗体疗法越来越多地被运用到感染性疾病治疗中。

新冠肺炎暴发之初,“血浆疗法”一度冲上热搜,其本质就是抗体疗法。

“新冠肺炎康复者的血浆中含有多种天然抗体,可用来救治尚未产生足够抗体的患者。”张风肖说,但血浆疗法看似天然,实际上不确定因素很多。如治疗性血浆来源有限;不同人血浆中的抗体浓度及活性不尽相同,效果难以把控;除有用抗体外,血浆中也含有较多杂质,容易产生不良反应,或引发安全性风险等。

相对而言,成分单一、剂量精准的抗体药物比血浆的安全性更高,疗效更显著。其中,单克隆抗体药物最为常用。

人体的免疫B细胞是制造天然抗体的兵工厂,多种B细胞可以产生多种不同抗体。单克隆抗体就是由单一类型的B细胞克隆产生的高度均一的、只针对某一特定目标的抗体。

肿瘤细胞有无限繁殖的能力,让人头疼不已,科学家们却巧妙地利用这种特性,将具有分泌特异抗体能力的B细胞和肿瘤细胞(如骨髓瘤细胞)融合,形成杂交瘤,来生生不息、源源不断产生具有治疗效果的抗体。

1984年研发单克隆抗体就获了诺奖

说单克隆抗体药物是2021年的明星和焦点,并不为过。但是,它的发展其实经历了很长的过程。

1975年德国生物学家乔治·米勒和英国医学大家萨·米尔斯将产生抗体的B淋巴细胞同肿瘤细胞融合形成杂交瘤细胞。杂交瘤细胞具备亲本细胞的特性,既可以产生抗体,又具有肿瘤细胞无限增殖的特性,因而能持续分泌单克隆抗体。因为研发单克隆抗体这一成果,米勒、米尔斯获得了1984年的诺贝尔生理学或医学奖。

不过,单克隆抗体进入临床治疗并非一帆风顺,而是经历了较长时间。

1975年鼠源性单抗研发获得成功,1982年治疗淋巴瘤的单抗也获得成功。但是治疗性单抗真正首次获得临床应用是在1986年,这就是莫罗单抗-CD3。

莫罗单抗-CD3是鼠源性单克隆抗体,这也是全球首次获得批准的一种免疫抑制剂,用于治疗器官移植病人产生的急性排斥反应。不过,这一单抗临床疗效不是太好,而且容易诱发人抗鼠免疫反应。尽管如此,该药的获批仍标志着单抗药物进入临床的开始。

1997年利妥昔单抗上市,这是一种治疗淋巴瘤的嵌合抗体,用于治疗非霍奇金淋巴瘤,也成为首个明星单抗。

《科学》杂志日前公布了2021年度十大科学突破评选结果。在这十大科学突破中,有7项涉及生物学,其中一项是单克隆抗体药物。《科学》杂志对此的评价是,2021年单克隆抗体开始在对抗新冠病毒和其他威胁生命的病原体,包括艾滋病病毒和疟疾寄生虫等方面显现出效果。

事实上,我国已经有两款对抗新冠病毒的单克隆抗体药物获得国家药监局紧急授权批准。那么,什么是单克隆抗体药物?它经历了什么样的发展?

1998年全球第一个人源化单克隆抗体帕利珠单抗进入临床,以治疗呼吸道合胞病毒感染婴幼儿产生的严重下呼吸道感染。

2002年美国食品药品监督管理局批准全球第一个全人源单克隆抗体上市,它就是大名鼎鼎的阿达木单抗,用于治疗类风湿性关节炎。

从1986年批准第一款单抗至今,单抗的历史已有36年。从第一款单抗获批,直至8年后,第二款治疗性单抗产品才获批准。不过,自2006年以来,单抗药物的批准逐步进入常态化。2015年美国食品药品监督管理局批准了第50款单抗,距第一款单抗问世相隔29年。从第50款单抗到2021年4月第100款单抗获批,仅历时6年。

2018年,中国国家药监局也批准了国产PD-1抗体药物——特瑞普利单抗注射液,治疗鼻咽癌,同时批准首个治疗经典霍奇金淋巴瘤的PD-1抗体药物——信迪利单抗注射液。

现在,全球还有近870款单抗药物进入临床研发,单克隆抗体能治疗的疾病已经逐渐扩大,包括血液系统恶性肿瘤(白血病);实体肿瘤,如肺癌、黑色素瘤

等;自身免疫性疾病或有免疫系统成分的疾病,如类风湿关节炎、成人免疫性血小板减少症等;高胆固醇血症;哮喘;骨质疏松;炎症性肠病,如儿童及青少年克罗恩病;同种异体移植排斥反应;传染病,如成人艰难梭菌感染。

单克隆抗体治疗新冠和疫苗作用机理不同

过去单克隆抗体主要用于治疗慢性病、非传染性疾病,如癌症、自身免疫性疾病,但现在可以治疗传染性疾病了,而且是危害人类世界已经两年多还未见尽头的新冠肺炎。

2021年12月8日,中国国家药监局应急批准腾盛华创医药技术(北京)有限公司新冠病毒中和抗体联合治疗药物安巴韦单抗注射液(BR-II-196)及罗米司韦单抗注射液(BR-II-198)的注册申请,联合用于治疗轻型和普通型且伴有进展为重型(包括住院或死亡)高风险因素的成人和青少年(12-17岁,体重≥40公斤)新型冠状病毒感染患者。

这两款药是从新冠肺炎康复者血液中提取新冠病毒抗体,然后通过克隆单一细胞的方式大量生产。

根据研发公司的数据,安巴韦单抗/罗米司韦单抗联合疗法静脉给药后血液抗体浓度会上升得非常快。另外,安巴韦单抗/罗米司韦单抗联合疗法三级的不良事件发生率只有3.8%,低于对照组,也没有发现明显的输液反应等,说明安全性良好。

除中国以外,美国食品药品监督管理局也在2021年对3种治疗新冠肺炎的单克隆抗体给予了紧急使用授权。

“当然,无论是中国还是美国的单克隆抗体治疗新冠肺炎,其效果和安全性都还需要未来的大量临床病例来检验。”张风肖表示。

从1986年至今,单抗药物取得长足的发展,治病范围不断扩大,到2021年,单抗又被证实能治疗传染病,尤其是治疗新冠肺炎,因而被视为划时代、跨疾病的重要一类药物。张风肖表示,随着研究的不断深入,相信单克隆

抗体疗法的价值将得到更多印证,有望在治愈新冠肺炎乃至未来其他传染性疾病的救治中发挥更重要的作用。

有观点认为,新冠口服药问世就不用再接种疫苗。多位专家指出,这是危险的误区。无论是预防感染还是降低重症及死亡率,疫苗的作用都不可取代。英国政府网站在公布莫那比拉韦获批消息时特意指出,它不能作为新冠病毒的“替代品”使用。

“虽然都能起到防护效果,但疫苗和单克隆抗体的作用机理不同。”张风肖说,简单来说,疫苗属于抗原,作用是刺激机体产生免疫力,以起到预防作用,这是一种主动免疫;而直接输入抗体属于被动免疫,可使机体立即获得免疫力,但通常维持时间较短,一般用于或在特殊情况下用于紧急预防。

治疗药物和疫苗并不是冲突和对立的,而是互补的。中国科学院广州生物医药与健康研究院特聘研究员陈凌曾指出,疫苗和药物是互补的“组合拳”关系:疫苗不是所有人都可接种,其保护效果和持久性尚不十分清楚;一部分先天免疫较差的人接种疫苗效果不好,药物可保护这些人;有了疫苗保护,最终需要用药的人会少很多,即便药物有一定副作用,从百分比来看,绝对数也不会很大;如能研发出更有效、保护更持久的疫苗,药物的使用会更加减少。

此外,利用单克隆抗体治疗新冠还面临成本上的挑战。全球疫苗免疫联盟首席执行官塞思·伯克利公开表示:“这种疗法的价格不太可能在不久的将来降到在全球范围内可负担得起的水平。”因此,如何改进方法,降低单克隆抗体生产成本也是现阶段需要解决的问题。

疫情远未结束,未来打好抗疫“攻坚战”离不开防控措施、疫苗和治疗药物。有专家表示,新冠治疗药物再加上有效的疫苗,这对于制定和修改新冠防控的公共政策无疑有很大价值。从长远看,口服药的出现了确实给世界注入了“强心剂”,有了药物配合后,世界开放和经济复苏的步伐也将会加快。

奇妙科技

科研人员证实量子体系存在操控速度的极限

我国科研人员在单原子层面上证实了量子体系存在操控速度的极限。这一研究成果不仅涉及量子力学和热力学的基本问题,而且对于优化量子测量、量子态制备、量子信息读取乃至加快量子计算的速度等,都具有重要参考意义。

中国科学院精密测量科学与技术创新研究院冯芒研究团队与郑州大学闫磊、苏石磊团队以及广州工业技术研究院、河南大学等单位合作,利用单个超冷钙离子构造的量子模拟实验平台,证实了量子体系存在操控速度的极限。研究过程中,团队针对不同参数条件进行了多次实验,并反复对比了测量结果。最终证明量子信息读取的快慢取决于量子体系熵的变化,这为提升量子精密测量技术和量子操控效率所需的能耗提供了原理性的解释。

这一研究表明单个离子构成的量子模拟器能够精确地模拟量子非平衡热力学过程。这再一次展示了量子技术的巨大潜力和广阔前景。国际期刊《物理评论快报》以亮点论文的形式发表了相关研究成果,美国物理学会发表专文对此项成果进行评述,称“该实验令人印象深刻”。

冯芒研究团队一直致力于发展基于钙离子的量子精密操控关键技术。2018年,他们利用量子模拟实验平台验证了信息学著名原理之一的兰道尔原理在量子领域的适用性,用实验数据表明量子永动机不可能存在。当时和此次的研究中用到的离子阱系统,是目前最有希望展现量子技术优越性的候选者之一。

我国学者在太阳暗条研究上取得突破

近日,安徽大学物理与光电工程学院教授张军团队与中国科学院国家天文台副研究员侯义军等合作,第一次找到了太阳色球纤维向暗条提供物质和磁通量的观测证据,在太阳暗条的磁通量来源和物质供给问题上取得重要突破。

太阳暗条是太阳大气中普遍存在的一种等离子体结构,悬浮于色球层和日冕层,具有温度低、密度高的特点。太阳暗条与太阳上的剧烈活动(耀斑、日冕物质抛射等)密切相关,暗条爆发是影响空间天气的最主要太阳活动之一。暗条的形成和演化一直是太阳物理学热点课题,对其开展系统研究也是国家航空航天等科技活动的迫切需要。

在暗条研究领域,暗条的形成是一个关键而未解决的问题。暗条的形成需要从两个方面来考虑:磁场结构的形成和物质的供给。基于观测数据,张军团队及合作者发现了暗条磁场和物质供给的新模式。扎根在对消磁结构上的两组色球纤维相互靠近,同时有微弱的增亮和磁重联发生。随后一条新的新纤维形成,向暗条移动,最终与暗条合并。

这些观测结果揭示了暗条的物质和磁通量可以由附近的色球纤维提供。相关研究成果作为快报发表在天文学领域著名期刊《天文与天体物理》上。

一白矮星附近或存在“宜居”行星

英国天文学家发现,距地球117光年的一颗白矮星附近的“宜居”地带可能存在一颗行星。

据英国广播公司2月12日报道,天文学家观测这颗编号为WD1054-226的白矮星时,发现其附近“宜居”地带带有65个月球大小的结构。它们以“一种精准的排列”有规律地做环绕运动,显示近处可能有一颗行星对它们有引力影响。天文学家据此推测,这些结构在围绕一颗行星运动,这颗行星大小近似太阳系类地行星,与那颗白矮星之间的距离约为地球与太阳之间距离的1.7%。

报告第一作者、伦敦大学学院教授杰伊·法里希说,那65个月球大小的结构大多形状不规则且松散,如果没有受到附近一颗大行星的引力影响,摩擦和撞击会导致它们解体,不可能保持精准排列并规律运动。

法里希说,仍需更多证据证实这颗行星的存在。由于难以直接观测到白矮星周围的行星,研究人员为搜集证据将对比计算机模型,并进一步观测数据,这颗行星大小近似太阳系类地行星,与那颗白矮星之间的距离约为地球与太阳之间距离的1.7%。

“宜居”地带指行星距离恒星远近适当的区域。在这一区域内,恒星传递给行星的热量适中,行星表面不太冷也不热,可能存在液态水,因而或许适合生命存在。

与恒星相比,白矮星散发的光和热较少,周围的“宜居”地带距白矮星较近,规模较小。白矮星由一些恒星演化而来。质量与太阳差不多的一些恒星在燃料枯竭后会首先膨胀为红巨星,而后演化成白矮星。

研究发现红橙色更易招蚊子

英国《自然·通讯》杂志日前刊载的一项研究显示,蚊子偏爱红色、橙色、黑色等特定颜色,却易忽略绿色、蓝色、紫色等颜色。研究人员认为,这有助于解释蚊子是如何找到叮咬对象的。

只有雌性蚊子会吸血。美国华盛顿大学等机构的研究人员追踪了雌性埃及伊蚊在不同类型的视觉和气味提示下的行为。研究人员向蚊子的实验箱内喷入特定的气味,并向蚊子呈现彩色圆点或人形。结果显示,在没有任何气味刺激的情况下,蚊子基本忽略了彩色圆点,不论其颜色如何。将二氧化碳喷入箱内后,蚊子会继续忽略绿色、蓝色或紫色圆点,但会飞向红色、橙色或黑色圆点。与人类不同,蚊子可以闻到二氧化碳的气味。

当研究人员仅伸手指向蚊子面前时,蚊子只有在箱内喷洒了二氧化碳后,才会向人手飞去。但如研究人员戴上绿色手套,那么蚊子即使闻到二氧化碳,也不会飞向戴绿色手套的手。

研究人员认为,蚊子利用气味来帮助它们辨别附近的物体。当它们闻到特定气味时,如人类呼出的二氧化碳,这种气味会刺激蚊子眼睛扫描特定颜色,并朝其靠近。

这项研究揭示了蚊子的嗅觉如何影响蚊子对视觉线索的反应。了解哪些颜色能吸引饥饿的蚊子,哪些颜色不能,有助于人们设计出更好的驱蚊剂、诱捕器等防蚊工具。人们避免穿上吸引蚊子的颜色的衣服,可能是防止蚊子叮咬的另一种方法。
(本组稿件/河北日报记者王璐丹综合新华社电)

高盐饮食可以抑制肿瘤生长?

河北日报记者 王璐丹

热点释疑

高盐饮食会引起心血管疾病、危及肾脏健康的观点已广为人知,“盐”多必失已成共识。近日,印度转化健康科学技术研究所免疫学家Amit Awasthi团队,在《科学—进展》发表论文指出,高盐饮食能提高肠道内双歧杆菌的丰度及增加肠道的通透性,双歧杆菌通过代谢物来调节肿瘤微环境中的自然杀伤(NK)细胞,从而显著抑制小鼠的肿瘤生长。食盐还有此奇效,咸“盐”真的要翻身?

研究表明摄盐量较高可抑制黑色素瘤

Amit Awasthi团队通过小鼠实验发现,高盐饮食能够调节骨髓来源的抑制性细胞(MDSCs)的活性,从而激活免疫细胞的抗肿瘤反应。

过去许多研究都表明,高盐饮食会扰乱机体的免疫系统,刺激免疫细胞使其分泌更多细胞因子,继而造成各种组织微环境中的炎症反应。

不过在肿瘤微环境中,情况有点不太一样。要使免疫细胞克服肿瘤的免疫抑制,并恢复对肿瘤的免疫反应,进行攻击,其关键是要增强多种细胞类型的促炎活性。

肿瘤的免疫抑制作用与骨髓来源的抑制性细胞(MDSCs)有重大关系。而高盐饮食造成的高渗透压对细胞则是一种明显的环境刺激,能促进由转录因子(NFAT5)介导的巨噬细胞免疫反应。

据此,研究人员假设高盐饮食能刺激MDSCs形成免疫刺激表型,触发抗肿瘤免疫反应,从而抑制肿瘤发展。经过小鼠实验,研究人员发现高盐饮食形成的高渗透压的确能通过抑制相关细胞因子的聚集从而抑制MDSCs的扩增,使肿瘤细胞失去免疫抑制作用,继而重新激活T细胞的抗肿瘤效果。

此外,研究还发现,高盐饮食还能调节p38/MAPK-NFAT5信号通路,加强促炎表达,从而增强抗肿瘤的活性。

“科学探索与实际应用之间的距离有时很遥远。”有专家曾公开表示,这项研究只是在小鼠身上观察到了这一现象,尚未见到这

一发现是否能被重复,更没有见到任何人体试验的证据。如果仅通过动物试验就找到了抗癌办法,那癌症早就被消灭了。

高盐饮食仍然是不健康的生活方式

早在2019年,《柳叶刀》发布了全球饮食领域首个大规模重磅研究——195个国家和地区饮食结构造成的死亡率和疾病负担,结果显示:2017年,全球五分之一的死亡人数(相当于1100万人)与不良饮食有关,而中国因饮食问题造成的死亡人数竟然位居榜首。其中,引起死亡率最高的,分别是高钠(盐)饮食、全谷物摄入不足和水果摄入不足。据此《柳叶刀》指出,中国式饮食造成的心血管和癌症死亡率位列世界第一。

“从目前众多研究结论看来,高盐饮食的危害要远远大于其可能的抗肿瘤作用。”专家说,高盐饮食会降低人体对细菌的抵抗力。当人摄入盐分过多时,身体会分泌一些激素来促进排盐,其中一些激素比如糖皮质激素有抑制免疫系统的作用,于是会削弱免疫系统对细菌的反应,导致人体抵抗力