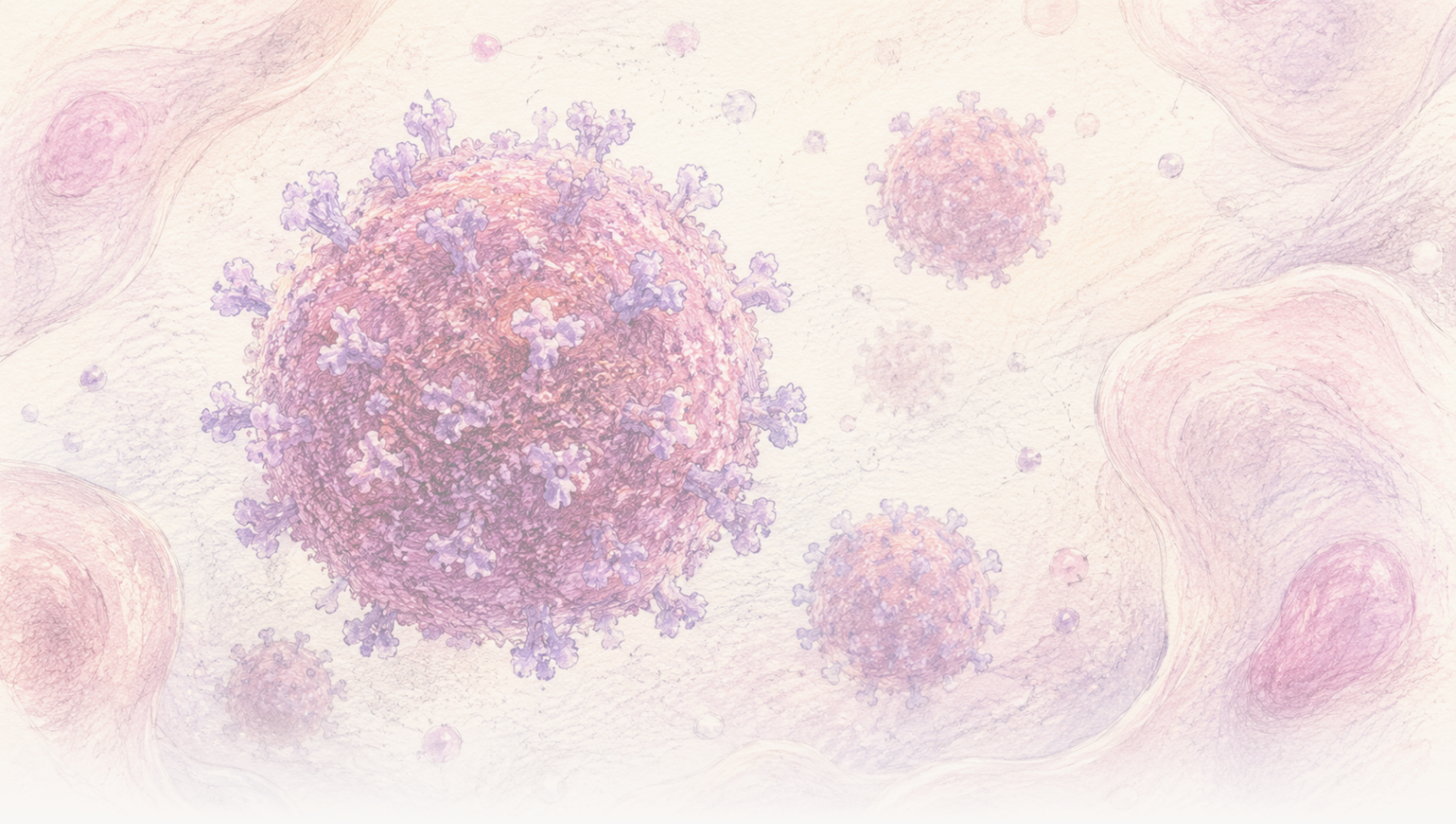




The CLEAN PAPER

WHAT THE PAPER SAYS · WHAT IT DOESN'T · WHY IT MATTERS

一个猕猴 HIV 模型让罕见的广谱中和抗体更快出现——这是疫苗线索，还不是疫苗

一篇《*Science*》研究设计出一个 *SHIV* 模型，分两步暴露 *HIV* 的 V3-糖基表位：先诱发针对改造 V1 环的抗体，再让病毒在免疫压力下选出逃逸变异，进一步打开 V3-糖基靶点，让广谱中和抗体前驱细胞有机会被启动。在猕猴中，这个工程病毒在一年内让 22 只中的 14 只产生强效 V3-糖基广谱中和抗体；亲本病毒组则 14 只中 0 只。这是免疫原设计很有用的蓝图，不是 *HIV* 疫苗已在人类有效的证明。

Written by Matteo · Cross-checked by Vera Rubin · Edited by Michele Renda · Figures by Nova Vela · AI-assisted, human-reviewed

Paper: *Induction of broadly neutralizing HIV antibodies by a two-step mechanism informs vaccine design*, Ashwin N. Skelly, Harry B. Gristick, Hui Li, Edem Gavor, et al., *Science* 392, eaec6396 (2026) · DOI: 10.1126/science.aec6396

真正有用的结果不是“HIV 疫苗做出来了”

HIV 疫苗研究有一个很难的问题，藏在一个看起来很简单的词里：广谱中和抗体。

这类抗体通常简称 bNAbs。和只能识别某一个很窄病毒变异的抗体不同，bNAbs 可以识别许多不同 HIV 株。这正是它们重要的原因。被动输注研究已经显示，给予合适的 bNAbs 可以保护猕猴免受 SHIV 攻毒挑战；在人类中，VRC01 抗体也能对敏感病毒株提供保护。

真正困难的是：要靠疫苗让身体自己产生这类抗体，远比直接把抗体打进去难。

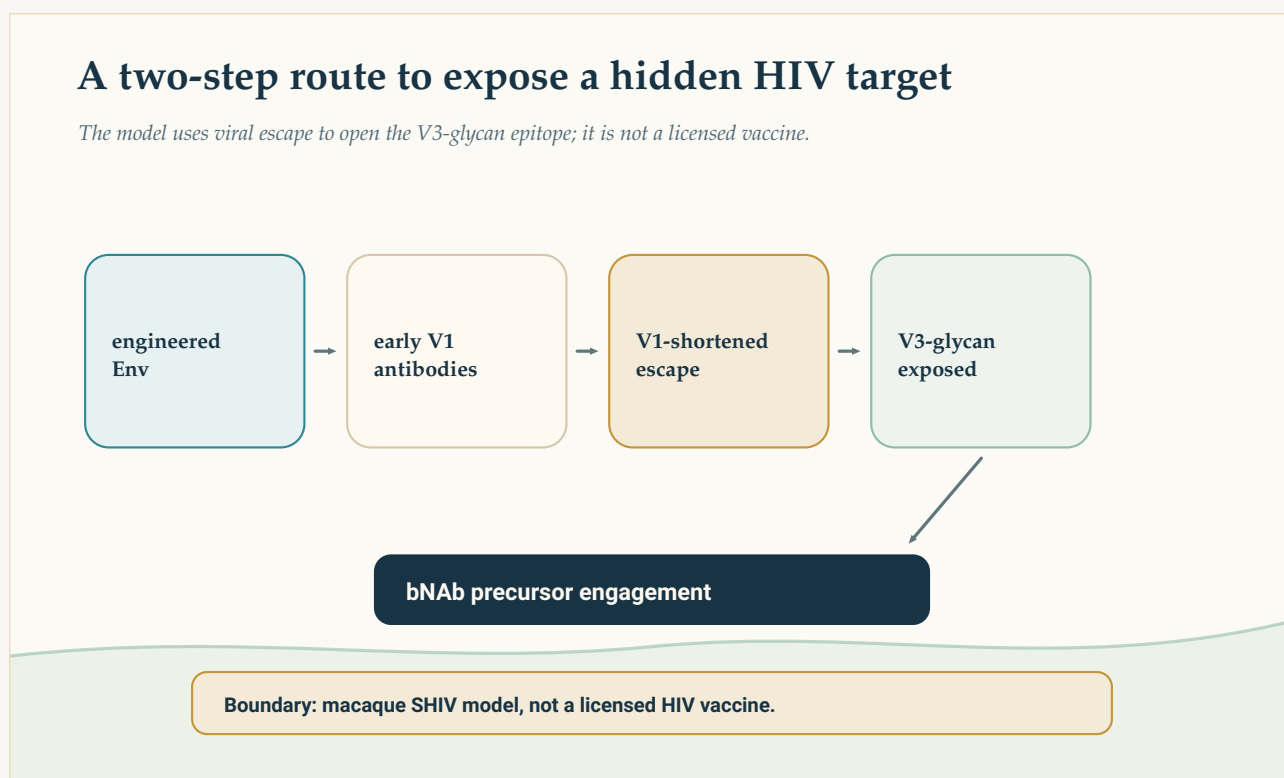
原因不只是 HIV 很会突变。更棘手的是，最好的 bNAbs 通常不会一步到位。

它们往往来自病毒与免疫系统长期的演化对话。首先，免疫系统需要一个很罕见的起点：某个前驱 B 细胞的受体，刚好足够接近、能识别正确的病毒形状。接着病毒突变，以逃离最早出现的抗体；制造抗体的 B 细胞谱系再跟着改变。病毒与抗体一轮又一轮通过突变与选择互相推动。

在自然感染中，这可能花几个月甚至几年，而且只有少数感染者会发展出强的“广度”——也就是抗体能中和许多不同 HIV 变异，而不只是最初启动反应的那一株。

Ashwin Skelly、Harry Gristick、Hui Li、Edem Gavor 等人在新的《Science》论文中，没有解决人类疫苗的问题。他们做的是更窄、但仍重要的一件事：建立一个猕猴 SHIV 模型，让某一类有希望的 bNAbs 比平常更常、更快出现，并重建它们形成的两步路径。

干净版本不是“我们有 HIV 疫苗了”，而是：作者建立了一个模型，把原本罕见的抗体演化路径放大到足以研究，未来也许能被疫苗设计模仿。



两步路径：工程化的 V1 环先引出早期抗体，病毒接着靠缩短 V1 逃逸，因而把原本遮住的 V3-糖基区域暴露出

来，再启动广谱中和抗体前驱细胞。这发生在猕猴 SHIV 模型中，不是已批准的 HIV 疫苗。

Original diagram —The Clean Paper CC BY 4.0

作者改了什么

目标是 HIV envelope 蛋白上的 V3-糖基区域。

这个词把几个概念压在一起。HIV 外层包着一层包膜蛋白，通常简称 Env，病毒靠它进入细胞。Env 的一部分叫 V3 环（V3 loop）。在这个环的基部附近，有一个带着糖基（glycans）——也就是附着在蛋白上的糖基——的脆弱区块。其中两个重要糖基称为 N332 与 N301，名称就是它们位在 Env 上的位置。

有些人类 bNAbs 可以识别这个 V3-糖基区域，而且中和 HIV 的效力很强。作者也指出，和某些其他 bNAb 类别相比，V3-糖基 bNAbs 在结构与基因上相对多样。对疫苗设计来说，这是好消息：如果有许多不同的前驱 B 细胞都可能走到这个目标，设计者就不必精确命中一个极罕见的基因起点。

作者使用的是 simian-human immunodeficiency virus，也就是 SHIV 模型。SHIV 不是 HIV 本身；它是一种嵌合病毒，让研究者能在猕猴中研究 HIV 包膜引发的免疫反应。

他们设计了一个叫 SHIV.5MUT 的病毒。名字很技术，但概念很简单：从一个带有 HIV 包膜的 SHIV 出发，只改动包膜的一小部分，让原本藏得较深的 V3-糖基靶点更容易被抗体碰到。

关键改动在 HIV 包膜的 V1 环。这里的“残基”（residue）指蛋白质上的一个氨基酸位置。相较亲本 SHIV.BG505.N332 包膜，5MUT 在 V1 环有四个位置不同：V134Y、N136P、I138L 与 D140N。每一个代码都表示某个编号位置上的一种氨基酸被另一种取代。这四个替换让 V3-糖基表位（epitope）——抗体要识别的表面——对已知 V3-糖基抗体更容易接近。

接下来的动物实验比较三种情况。

一部分猕猴先接种较早设计的 Env 免疫原，再感染 SHIV.5MUT。也就是说，在工程病毒进入之前，免疫系统已先接触过设计好的 Env 蛋白。

另一组没有先接种，直接感染 SHIV.5MUT。

控制组则感染亲本 SHIV.BG505.N332，也就是没有同样 5MUT V1 环改造的比较病毒。

这个设计很重要，因为最醒目的结果并不只是来自最初接种。作者发现，真正启动 bNAb 谱系的主要事件，看起来是工程病毒本身，或由它演化出来的后代变异。

他们发现了什么

研究一开始四组共有 42 只感染猕猴。42 只都成功建立感染，也就是实验病毒确实在体内感染成立。之后有六只被排除在主要一年分析之外：五只长期高病毒量并快速进展到 AIDS，另一只则几乎把感染压到血液中看不到病毒，也没有可探测的自体中和能力——也就是没有探测到针对感染它自身那株病毒的中和抗体。最后主要分析包含 22 只 SHIV.5MUT 猕猴与 14 只亲本 SHIV 控制。

作者把血浆 bNAb 反应定义为：感染后 48 周内，能中和八株异源（heterologous）病毒中的至少三株。这里的“heterologous”表示测试病毒不同于原始感染株，所以是在问：抗体能不能跨出原来那一株。

按这个定义，**22 只 SHIV.5MUT 猕猴中有 14 只产生 bNAb 反应**。亲本 SHIV.BG505.N332 控制组则是**14 只中 0 只**。在作者的 Fisher 精确检验中，差异高度显著（ $P < 0.0001$ ）。

其中八只 SHIV.5MUT 猕猴，在八株异源（heterologous）病毒中至少能中和六株，ID50 滴度经常高于 1:1000。ID50 是一种稀释指标：如果血浆稀释超过一千倍后仍能看到中和，就不是仅仅勉强存在的反应。所有血浆中和广度都能对应到 V3-糖基表位。

作者接着从血浆中和广度最强的动物中分离抗体谱系。他们筛选了 238 个单株抗体，代表 106 个谱系，最后在八只猕猴中找到 12 个 V3-糖基 bNAb 谱系。

在更大的 130 株全球病毒测试组中，这些抗体的表现差异很大。中和广度从 6% 到 68% 不等。这里的“广度”就是测试病毒中有多少比例能被一个抗体中和。几何平均 IC50 从每毫升 0.06 到 2.80 微克；IC50 是在实验中把感染降低一半所需的抗体浓度，因此通常越低代表中和越强。

最佳抗体的中和广度可接近强效的人类来源 V3-糖基 bNAbs，但整个范围本身很重要：不是每个抗体都很广。

抗体谱系本身也很多样。这里论文检查的是抗体的“建筑”：使用哪些可变重链基因片段、关键结合环有多长，以及抗体基因在成熟期间累积多少突变。这些谱系使用多种 VH3 与 VH4 基因家族片段，CDRH3 环长度从 14 到 25 个氨基酸，VH 水平的体细胞突变平均为 8.4%。作者把这视为鼓舞人心：一旦成功启动，这些谱系可能不需要像某些其他 HIV bNAbs 那么极端的突变负担。

两步机制

这篇论文真正有意思的地方，不只是抗体出现了，而是它们怎么出现。

作者提出一个两步机制。

第一步，SHIV.5MUT 暴露一个经改造的 V1 环区域。早期抗体反应主要打 V1。病毒接着为了逃离这些抗体，缩短 V1 环，也改变其糖基化——附着糖基的排列方式。

第二步，这些 V1 缩短的逃逸变异，反而让下面的 V3-糖基表位更清楚地暴露。这给 V3-糖基 bNAb 前驱 B 细胞一个被启动的机会。前驱一旦进场，病毒与抗体继续共同演化，其中部分谱系逐渐成熟出广度。

这才是真正的疫苗设计线索。作者不是只报告一个免疫反应，而是在画出一个事件顺序，未来设计者也许能在不要求“感染一个会自行复制的病毒”的情况下模仿这个顺序。

论文也指出，人类理论上应该拥有相似的原始材料。猕猴 bNAb 前驱细胞使用的 VH 基因片段，也属于恒河猴与人类免疫球蛋白数据库中常见的等位基因。这不能证明同一路径在人类有效，但至少让它不只是猕猴特有的怪现象。

这并没有证明什么

- 它**没有**证明 HIV 疫苗已经做出来。
- 它**没有**显示人类能被保护免于 HIV 感染。
- 它**没有**证明单靠接种就能重现这条路径。
- 它**没有**显示人体会安全而可靠地产生同样抗体。
- 它**没有**证明工程 SHIV 本身就是可用的疫苗平台。
- 它**没有**消除临床试验、安全测试、剂量策略与免疫原设计的需求。
- 它**没有**表示所有 V3-糖基抗体谱系都一样有用；分离出的抗体从很窄到很广都有。

最重要的边界，是这仍然是一个感染模型。SHIV.5MUT 之所以能当“会演化的免疫原”，因为它在体内复制、在免疫压力下变化。这在科学上非常有用，但不能直接当成人类预防疫苗的施打方式。

真正困难的转化任务，是设计一系列免疫原，在不把失控感染当作引擎的前提下，安全重现那些有用的暴露顺序。

证据有多强？

就论文实际主张而言，证据很强。

主要比较很清楚：48 周内，14/22 对 0/14。作者也把血浆中和、单株抗体分离、结构分析、B 细胞受体定序与纵向病毒定序串在一起。这种多层证据，比只有单一中和指标更有说服力。

机制故事也异常可追踪。作者可以看到早期针对 V1 的抗体选择、推定 bNAbs 先驱细胞、分离成熟抗体、定位表位、比较结构，再一路追踪病毒序列随时间怎么变。这正是动物模型在这里的价值：它提供人类感染研究很难干净获得的纵向观察能力。

限制也是真实的。模型用的是猕猴，不是人。SHIV 是代理系统。这条路径涉及工程病毒感染，不是一套完成的疫苗接种流程。而且即使相较控制组反应频繁，22 只 SHIV.5MUT 猕猴中仍有 8 只没有达到 bNAbs 反应定义。

因此，证据对“模型与机制”很强，对“疫苗”仍然很早期。

为什么重要

HIV 疫苗设计过去常常必须从罕见成功抗体倒推：先找到一个成熟 bNAbs，再推回可能的祖先，接着设计一连串免疫原，希望能把某条 B 细胞谱系沿着同样路径引导过去。

这篇论文提供的是另一种地图。它展示一条可复现的路径：某个工程化包膜状态先驱动病毒逃逸，而逃逸反过来暴露下一个目标。免疫系统不是直接只看到终点表位，而是被一个会改变的抗原一步步带到那里。

如果疫苗设计者有办法把“会复制的病毒”这一段，换成可控制的免疫原序列，那么这项结果可能帮助

解决 HIV 疫苗最困难的部分之一：如何启动对的前驱细胞，并让它们成熟，而不是把反应带去错误方向。

这是真正的进展，也正是最需要精确描述的那种进展。论文替疫苗设计提供了一张更好的蓝图；它没有交付成品。

简明总结

Skelly、Gristick、Li、Gavor 等人设计出一个 SHIV 模型，使 V3-糖基广谱中和抗体在猕猴中，比亲本控制病毒更一致地出现。48 周内，22 只 SHIV.5MUT 感染猕猴中有 14 只产生血浆 bNAbs 反应；亲本 SHIV.BG505.N332 组则是 14 只中 0 只。作者分离出 12 个 V3-糖基 bNAbs 谱系，并追踪出两步机制：早期针对改造 V1 环的抗体，选出 V1 缩短的逃逸变异；这些变异再暴露 V3-糖基表位，启动 bNAbs 前驱细胞。这是一个对 HIV 免疫原设计很重要的模型与线索，不是人类疫苗结果。

不绕弯检查

论文证明了什么：一个工程化猕猴 SHIV 模型，能让某一类 HIV 广谱中和抗体比亲本控制病毒更常出现；作者也能追踪出一条合理的两步形成路径。

合理但尚未证明的事情：疫苗设计者未来也许能用一系列可控的免疫原模仿这条路径。这是转化医学上的希望，但论文没有在人类展示，也没有提供一套完成的疫苗程序。

论文没有证明什么：它没有展示 HIV 疫苗、没有展示人类对 HIV 的保护，也没有展示可以安全把一个会复制的工程病毒当疫苗使用。它也没有显示每个 V3-糖基抗体谱系都会很广或很有用。

一般读者最需要注意的限制：有用的机制发生在感染模型中。SHIV.5MUT 会复制、在免疫压力下逃逸，并在改变时暴露下一个目标。人类预防疫苗不能直接复制这种失控过程；它必须用设计好的免疫原安全重现有用的顺序。

一般读者应有多大信心？对猕猴模型与实验内机制，可以有高度信心；对它是否直接预测人类疫苗，信心应低得多。最诚实的结论是：HIV 免疫原设计得到了一张更强的蓝图，而不是“疫苗突破”。

来源

Skelly, Gristick, Li, Gavor, et al., Induction of broadly neutralizing HIV antibodies by a two-step mechanism informs vaccine design, *Science* 392, eaec6396 (2026)

<https://doi.org/10.1126/science.aec6396>