



第 15 章 免疫治疗 (Immunotherapy)

何俊民

junmin-he@163.com

医学院大楼 1111 室

一、疫苗（Vaccine）







2021 年 4 月同济大学新冠疫苗接种现场

1. 定义:

- 用于预防接种（或治疗）的生物制剂

● 2. 疫苗发展史

- 11 世纪末我国南宋种人痘预防天花，1721 年英国驻奥斯曼帝国公使的夫人 Mary Wortley Montagu 从奥斯曼带回英国；1798 年英 Edward Jenner 发明种牛痘；1880 年法国巴斯德减毒疫苗



Edward Jenner memorial hall



Edward Jenner(1749 – 1823)

3. 分类:

- (1) 按来源分

- a. 常规疫苗: 减毒活疫苗、死疫苗
- b. 基因工程疫苗: 重组活疫苗、多肽疫苗、核酸疫苗

- (2) 按作用分: 预防性疫苗、治疗性疫苗

- a. 预防性疫苗主要用于疾病的预防, 接受者为健康个体尤其是儿童(包括新生儿)和老人(成年人也可)
- b. 治疗性疫苗主要用于患病个体的疾病治疗, 接受者为患者

4. 预防性疫苗

- (1) **减毒活疫苗** (live attenuated vaccine)

- 这一类的病毒疫苗多具有超过 90% 的效力，其保护作用通常延续多年。它的突出优势是病原体在宿主复制产生一个抗原刺激，抗原数量、性质和位置均与天然感染相似，所以免疫原性一般很强，甚至不需要加强免疫。

- 这种突出的优势同时也存在潜在的危险性：在免疫力差的部分个体可引发感染；突变可能恢复毒力。后者随着病原毒力的分子基础的认识可更合理地进行减毒，可能使其减毒更为确实且不能恢复毒力。

● (2) 灭活疫苗 (inactivated vaccine)

- 与减毒活疫苗相比灭活疫苗采用的是非复制性抗原（死疫苗），因此，其安全性好，但免疫原性也变弱，往往必须加强免疫。
- 需要注意的是，并不是所有病原体经灭活后均可以成为高效疫苗：其中一些疫苗是高效的，如 Solk 注射用脊髓灰质炎疫苗（IPV）或甲肝疫苗；其它则是一些低效、短持续期的疫苗，如灭活后可注射的霍乱疫苗，几乎已被放弃；还有一些部分灭活疫苗的效力低，需要提高其保护率和免疫的持续期，如传统的灭活流感疫苗和伤寒疫苗。这些低效疫苗大多数将被新型疫苗代替。

● (3) 类毒素疫苗

● 当疾病的病理变化主要是由于强力外毒素或肠毒素引起时，类毒素疫苗具有很大的意义，如破伤风和白喉的疫苗。

● 一般来说，肠毒素的类毒素很少成功。然而肠毒素型大肠杆菌的热稳定性肠毒素（LT）经遗传改造的去毒变构体，有希望成为有效的旅行者腹泻疫苗。

● 霍乱毒素（CT）对应的突变可能成为更为重要的疫苗。

● 这两种毒素的变异体甚至可以诱导很好的粘膜免疫，也是有希望的粘膜免疫佐剂。

- (4) 亚单位疫苗与多肽疫苗
- 如病毒样颗粒疫苗 (Virus Like Particle vaccine)
- DNA 重组技术使得获取大量纯抗原分子成为可能。这与以病原体为原料制备的疫苗相比在技术上发生了革命性变化, 使得质量更易控制, 价格也更高。从效果来看, 有些亚单位疫苗, 如非细胞百日咳、HBsAg 等, 在低剂量就具有高免疫原性; 而另外一些疫苗的免疫力则较低, 要求比铝盐更强的佐剂。
- 多肽疫苗通常由化学合成技术制造。其优点是成分更加简单, 质量更易控制。但随着免疫原分子量和结构复杂性的降低, 免疫原性也显著降低。因此, 这些疫苗一般需要特殊的结构设计、特殊的递送系统或佐剂。

● (5) 载体疫苗

● 将抗原基因通过无害的微生物这种载体进入体内诱导免疫应答。

● 它的特点是组合了减毒活疫苗强有力的免疫原性和亚单位疫苗的准确度两个优势。

● 这种活载体疫苗的一个显著好处是可以有效在体内诱导细胞免疫，这在目前诱导细胞免疫方法还不够好、细胞免疫在一些疾病又特别重要的背景下显得很有前景。

● 在试验中使用的重要载体有牛痘病毒的变体、脊髓灰质炎病毒、禽痘病毒、腺病毒、疱疹病毒、沙门菌、志贺菌等。也可以同时构建一个或多个细胞因子基因，这样可增强免疫反应或者改变免疫反应方向。

● (6) 核酸疫苗

● 包括 DNA 疫苗和 mRNA 疫苗

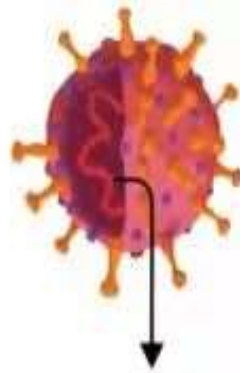
● DNA 疫苗

● 它与活疫苗的关键不同之处是编码抗原的 DNA 不会在人或动物体内复制，重组可能性也较小。

● 与其它类疫苗相比，核酸疫苗具有潜在而巨大的优越性：①DNA 疫苗是诱导产生 Tc 细胞应答的为数不多的方法之一；②可以克服蛋白亚基疫苗易发生错误折叠和糖基化不完全的问题；③稳定性好，大量的变异可能性很小，易于质量监控；④生产成本较低。⑤理论上可以通过多种质粒的混合物或者构建复杂的质粒来实现多价疫苗。⑥理论上抗原合成稳定性好将减少加强注射剂量，非常少量（有时是毫微克级）的 DNA 就可以很好地活化 Tc 细胞。

mRNA 疫苗

- **mRNA 疫苗：**当编码抗原蛋白的 mRNA 被注射进入人体后，能够在体内合成抗原蛋白，从而引起人体对抗病原体感染的免疫反应。
- 早在 1990 年代，科学家将体外转录的 mRNA 注射到小鼠体内，发现其可在小鼠体内表达，产生相关蛋白且具有剂量依赖性，并能够诱导免疫反应，这也就是 mRNA 疫苗的雏形。



The novel coronavirus is studied in labs



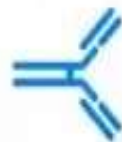
Scientists sequence the virus' genetic code



mRNA that codes for spike protein is purified and injected



Body produces spike protein



Immune system produces antibody

mRNA 疫苗的优点

- **安全性**：mRNA 并不会感染或者整合进基因组，因此不会带来感染或突变的风险。
- **有效性**：有多种修饰方式能够使mRNA更佳稳定，翻译效率更高；同时递送方式的发展能够使mRNA快速递送到细胞内从而发挥功能。
- **生产便捷性**：现在的体外转录技术能够非常快速、廉价地大规模生产 RNA 疫苗，相较于传统疫苗 5-6 个月的生产周期，mRNA 疫苗一般在 40 天内完成疫苗样品的生产制备，因此有望更好地应对突发的传染病疫情。

mRNA 疫苗的分类:

- **自我扩增型 (self-amplifying or replicon, SAM) mRNA vaccines**
 - 通常是基于甲病毒属 (alphavirus) 基因组, 其中编码 RNA 复制机制的基因是完整的, 用编码抗原蛋白的 mRNA 代替了原病毒的结构蛋白编码基因。因此这类 RNA 疫苗能够在体内自我扩增, 很少的量就可以引起较强的免疫反应。
- **非复制型 (non-replicating) mRNA vaccines**
 - 在体外转录好的一段编码抗原蛋白的完整 mRNA, 包括 5' 和 3' 的未翻译区 (UTRs), poly(A) tail 用于稳定 mRNA 和促进转录; 同时 mRNA 还有多种碱基修饰来提高 mRNA 的稳定性, 最后利用纳米脂质体等递送技术 mRNA 递送至细胞内, 从而翻译抗原蛋白, 引发免疫反应。

- **mRNA 疫苗的关键技术:**

- **RNA 的修饰与递送**

- **mRNA 疫苗面临的主要问题:**

- **mRNA 的稳定性和药物递送**

- **mRNA 疫苗的应用:**

- **抗感染性疾病、抗肿瘤**

疫苗名称	生产厂商 (国家)	技术路线	抗原	临床阶段				注册号
				I/II	II	II/III	III	
BBIBP-CorV	国药中生 (中)	灭活	全病毒					ChiCTR2000034780
PlCoVaacc	科兴 (中)	灭活	全病毒					NCT04456595, NCT04508075
Unnamed	医科院 (中)	灭活	全病毒					NCT04412538, NCT04470609
BBV152A	Bharat Biotech (印)	灭活	全病毒					NCT04471519
QazCovid-in	RIBSP (哈萨克斯坦)	灭活	全病毒					NCT04530357
ChAdOx1 nCoV-19	牛津大学/阿斯利康/康泰 (英/中)	腺病毒载体-ChAd	S					NCT04400838, NCT04516746
Ad5-nCoV	康希诺 (中)	腺病毒载体-Ad5	S					NCT04526990
Gam-COVID-Vac Lyo	Gamaleya (俄国)	腺病毒载体-Ad5/26	S					NCT04530396
Ad26.COV2-S	Janssen (美/比利时)	腺病毒载体-Ad26	S-2p					NCT04505722
RBD Dimer	智飞龙科马 (中)	重组亚单位	RBD二聚体					NCT04466085
SARS-CoV-2 rS	Novavax (美)	重组VLP	S-2p (VLP-Matrix-M)					NCT04533399
EpiVacCorona	Vector Institute (俄)	合成多肽	多肽 (铝佐剂)					NCT04527575
KBP-COVID-19	Kentucky BioProcessing, Inc. (美)	重组亚单位	RBD					NCT04473690
FINLAY-FR-1	Finlay Vaccine Institute (古巴)	重组亚单位	未知					RPCEC00000332
mRNA-1273	ModernaTX (美)	mRNA	S-2p					NCT04470427
BNT162b2	BioNTech/Pfizer/Fosun (德/美/中)	mRNA	S-2p					NCT04368728
CVnCoV	CureVac AG/GSK (德/英)	mRNA	S					NCT04515147
GX-19	Genexine (韩)	DNA	S					NCT04445389
INO-4800	Inovio/Advaccine (美/中)	DNA	S					NCT04447781
ARCT-021	Arcturus TX/Duke-NUS (美)	saRNA	未知					NCT04480957
nCov Vaccine	Cadila Healthcare (印)	DNA	未知					CTRI/2020/07/026352
AG0301	AnGes, Inc. (日)	DNA	S					NCT04463472, NCT04527081

更新至: 2020.09.02

九款疫苗产品有效性高于WHO推荐最低值

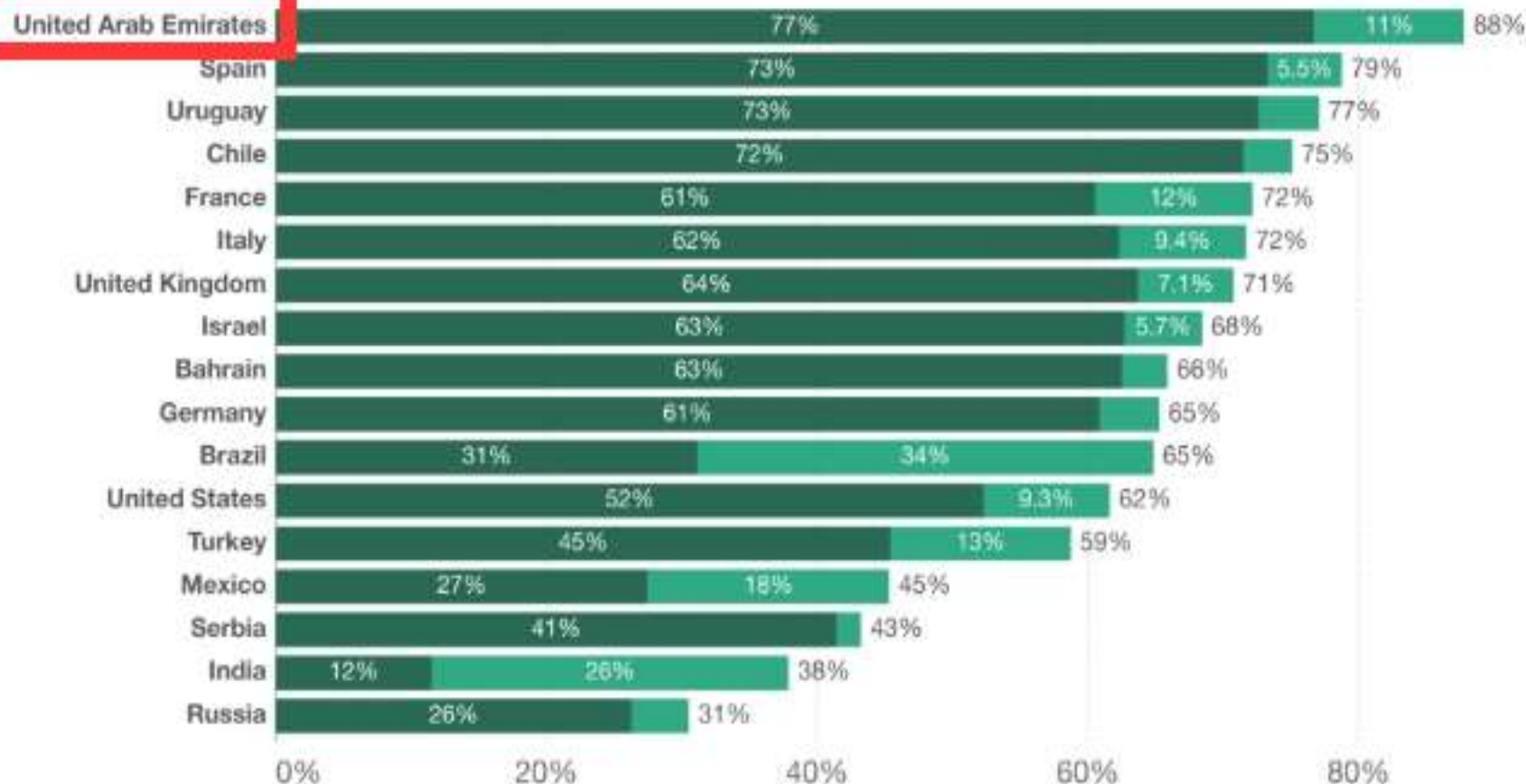


Share of people vaccinated against COVID-19, Sep 6, 2021

Our World
in Data

Alternative definitions of a full vaccination, e.g. having been infected with SARS-CoV-2 and having 1 dose of a 2-dose protocol, are ignored to maximize comparability between countries.

■ Share of people fully vaccinated against COVID-19 ■ Share of people only partly vaccinated against COVID-19



Source: Official data collated by Our World in Data. This data is only available for countries which report the breakdown of doses administered by first and second doses in absolute numbers.
CC BY

新冠疫苗接种率

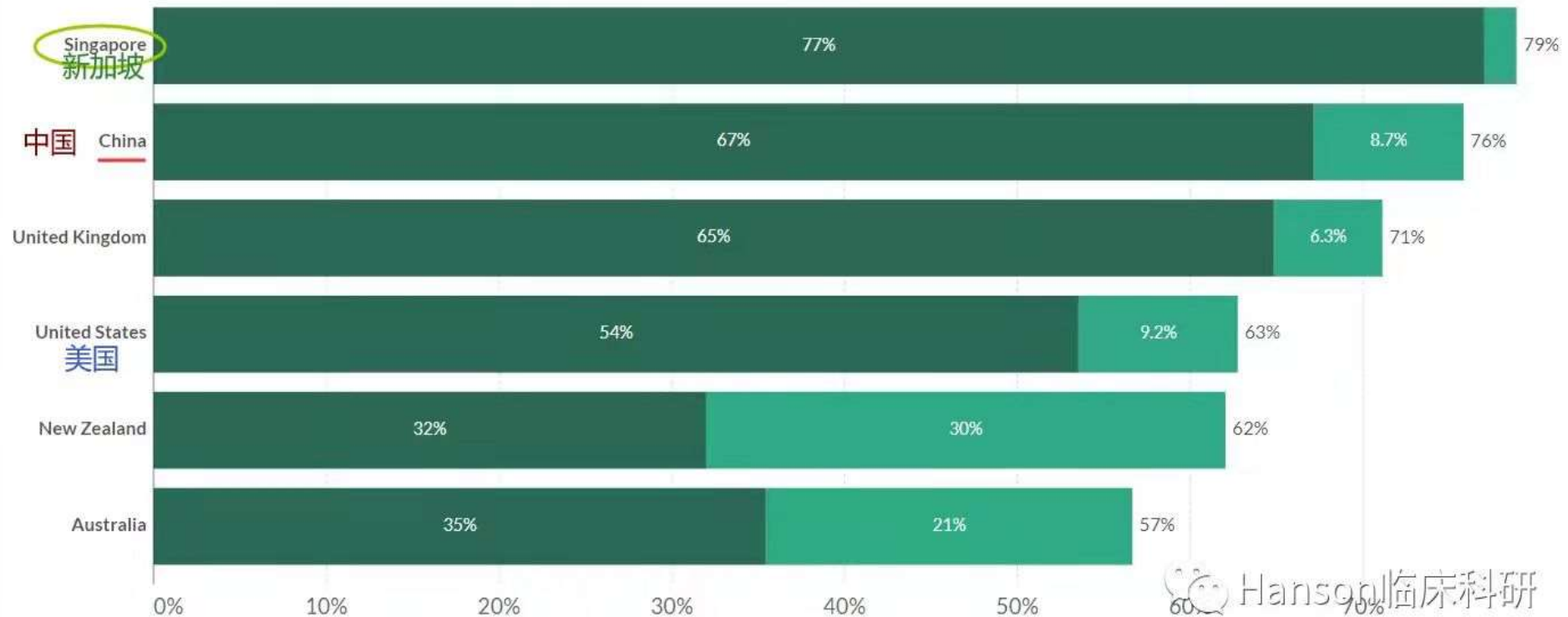
Share of people vaccinated against COVID-19, Sep 16, 2021

疫苗接种率

Our World
in Data

Alternative definitions of a full vaccination, e.g. having been infected with SARS-CoV-2 and having 1 dose of a 2-dose protocol, are ignored to maximize comparability between countries.

■ Share of people fully vaccinated against COVID-19 ■ Share of people only partly vaccinated against COVID-19



Hanson临床科研

Source: Official data collated by Our World in Data. This data is only available for countries which report the breakdown of doses administered by first and second doses in absolute numbers.

CC BY

世卫组织
定名

学 名

发现地

特 性

阿尔法

B.1.1.7

英国

击破免疫

贝 塔

B.1.351

南非

规避疫苗

伽 马

P.1

巴西

指数增长

德尔塔

B.1.617.2

印度

传染性高

资料来源：《参考消息》

莱姆达

秘鲁

?

疫苗名称		出生后24小时内	0月龄	1月龄	2月龄	3月龄	4月龄	5月龄	6月龄	8月龄	9月龄	18月龄	2岁	3岁	4岁	6岁	16岁/初三	≥60岁户籍人群
乙肝疫苗		√		√					√									
卡介苗			√															
青灰疫苗	灭活				√	√												
	减活						√								√			
白百破疫苗						√	√	√				√						
流感疫苗	A群								√		√							
	AC群													√		√		
麻风疫苗*										√								
乙脑疫苗										√			√					
麻腮风疫苗												√			√			
甲肝疫苗												√	√					
白破疫苗																√	√	
肺炎疫苗																		√

上海市免疫规划疫苗接种程序表（2016版）

疫苗名称	2月龄	3月龄	6月龄	8月龄	12月龄	18月龄	2岁	3岁	5岁	6岁	12岁	13岁	16岁	18岁	19岁	20岁 以上	
乙脑灭活疫苗*				8月龄2剂（间隔7-10天）；2、6岁各1剂													
b型流感嗜血杆菌（Hib）疫苗	按说明书接种1至4剂																
23价肺炎疫苗							1剂										
轮状病毒疫苗	每年接种1剂																
甲乙肝疫苗*													第0、1、6个月各1剂				
水痘疫苗					按说明书接种1-2剂												
流感疫苗			儿童剂型2剂，间隔4周					成人剂型1剂									
霍乱疫苗							第0、7、28天各1剂（初免）										
戊肝疫苗													第0、1、6个月各1剂				
EV71病毒疫苗			按说明书接种2剂（间隔1月）														
流行性腮腺炎疫苗				8-17月龄 接种1剂													
A+C群流脑结合疫苗*			按说明书接种2-3剂														
ACYW135流脑多糖疫苗*								2剂									
流脑-Hib联合疫苗*			按说明书接种1-2剂														
百白破-Hib联合疫苗（四联疫苗）*		3、4、5、18月龄各1剂															
百白破-Hib-IPV联合疫苗（五联疫苗）*	2、3、4、18月龄各1剂 或3、4、5、18月龄各1剂																
狂犬病疫苗	暴露后接种：四针法（第0天2剂，第7、21天各1剂）或五针法（第0、3、7、14、28天各1剂） 暴露前接种：第0、7、21天(或28天)各1剂																

上海市第二类疫苗接种推荐表（2016版） 上海疾控

5. 预防性疫苗介绍

- (1) 脊髓灰质炎疫苗（小儿麻痹症）
- (2) 卡介苗（结核疫苗）
- (3) 流行性脑膜炎疫苗
- (4) 百白破疫苗
- (5) 乙型脑炎疫苗
- (6) 乙肝疫苗
- (7) 甲肝疫苗（如贺福立适）
- (8) 麻风腮疫苗
- (9) 肺炎疫苗：老年人适合
- (10) 流感疫苗：变异太大，作用有限
- (11) 其它疫苗：黄热病疫苗、登革热疫苗、**新冠疫苗**

.....



顾方舟 (1926-2019.1.2)



- 狂犬病疫苗：咬伤后第 0、3、7、14、30 天，有效期仅有 6 个月（严重咬伤者需加用狂犬病抗毒素）
- HIV、丙型肝炎、寄生虫（疟疾、血吸虫等）感染等尚无疫苗，Ebola 疫苗新成功（疗效？）
- 注意：抗毒素（如破伤风抗毒素）不是疫苗！
- 疫苗——主动免疫
- 抗毒素——被动免疫

主动免疫（active immunity）

- 也称自动免疫。是指将疫苗或类毒素接种于人体，使机体产生获得性免疫力的一种防治病原微生物感染的措施，主要用于预防。

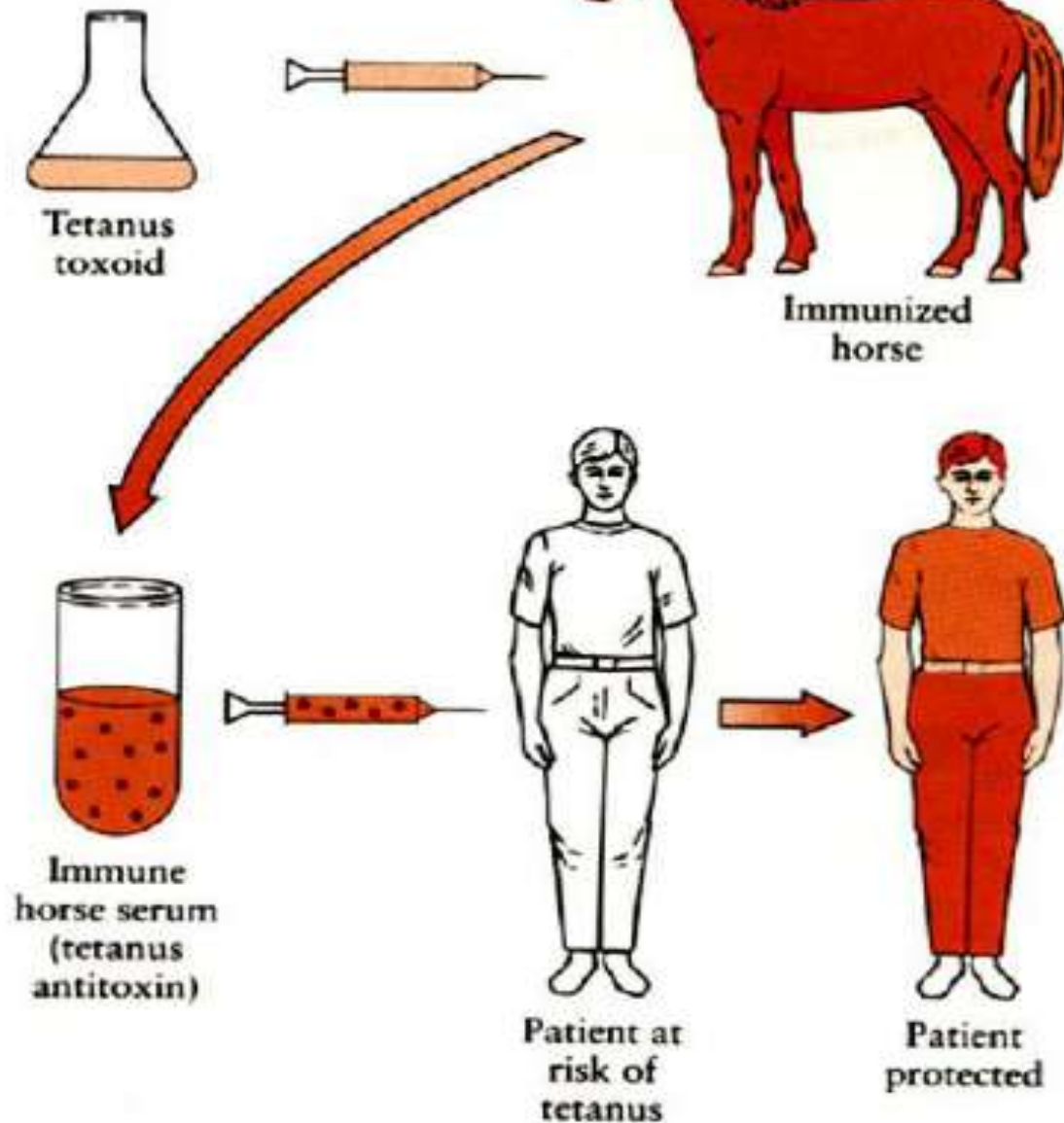
● 被动免疫（passive immunity）

- 是机体被动接受抗体、致敏淋巴细胞或其产物所获得的特异性免疫能力。主要用于治疗。分人工和天然。
- 它与主动免疫不同，其特点是效应快，不需经过潜伏期，一经输入，立即可获得免疫力。但维持时间短。

Emil von Behring (1845-1917)



Emil von Behring,
1901, **antitoxins**



冯·贝林（德）与破伤风抗毒素的制备

6. 治疗性疫苗

- (1) 乙肝治疗性疫苗
- (2) 宫颈癌治疗性疫苗（人乳头瘤病毒疫苗，又称 HPV 疫苗）
- 目前仍预防性为主
- 在全世界批准使用该疫苗的国家 and 地区现已超过160个，使用对象 9-45 岁的女性
- 2016年7月18日，葛兰素史克（GSK）宣布，人乳头状瘤病毒（HPV）疫苗[16型和18型]（商品名：希瑞适）获得中国国家食品药品监督管理总局的上市许可，成为中国首个获批的预防宫颈癌的 HPV 疫苗
- 2006年，默沙东公司研发出全球第一个 HPV 疫苗“佳达修”（Gardasil），并通过优先审批在美国上市。这款四价疫苗防治 HPV16、18、6、11 型病毒。2018 年刚批准在华临床使用

- 疫苗使用注意事项：
 - 按时、足量、全程使用
 - 有其它感染时暂不得使用（尤其是病毒感染时）
- 国产疫苗vs进口疫苗

二、免疫药物

- 1. 免疫抑制剂：用于.....
 - 糖皮质激素、环孢素
- 2. 免疫增强（调节）剂：细胞因子
- 3. 中医（针灸、推拿）中药：有双向调节作用

三、肿瘤的免疫治疗

- 魏则西事件.....

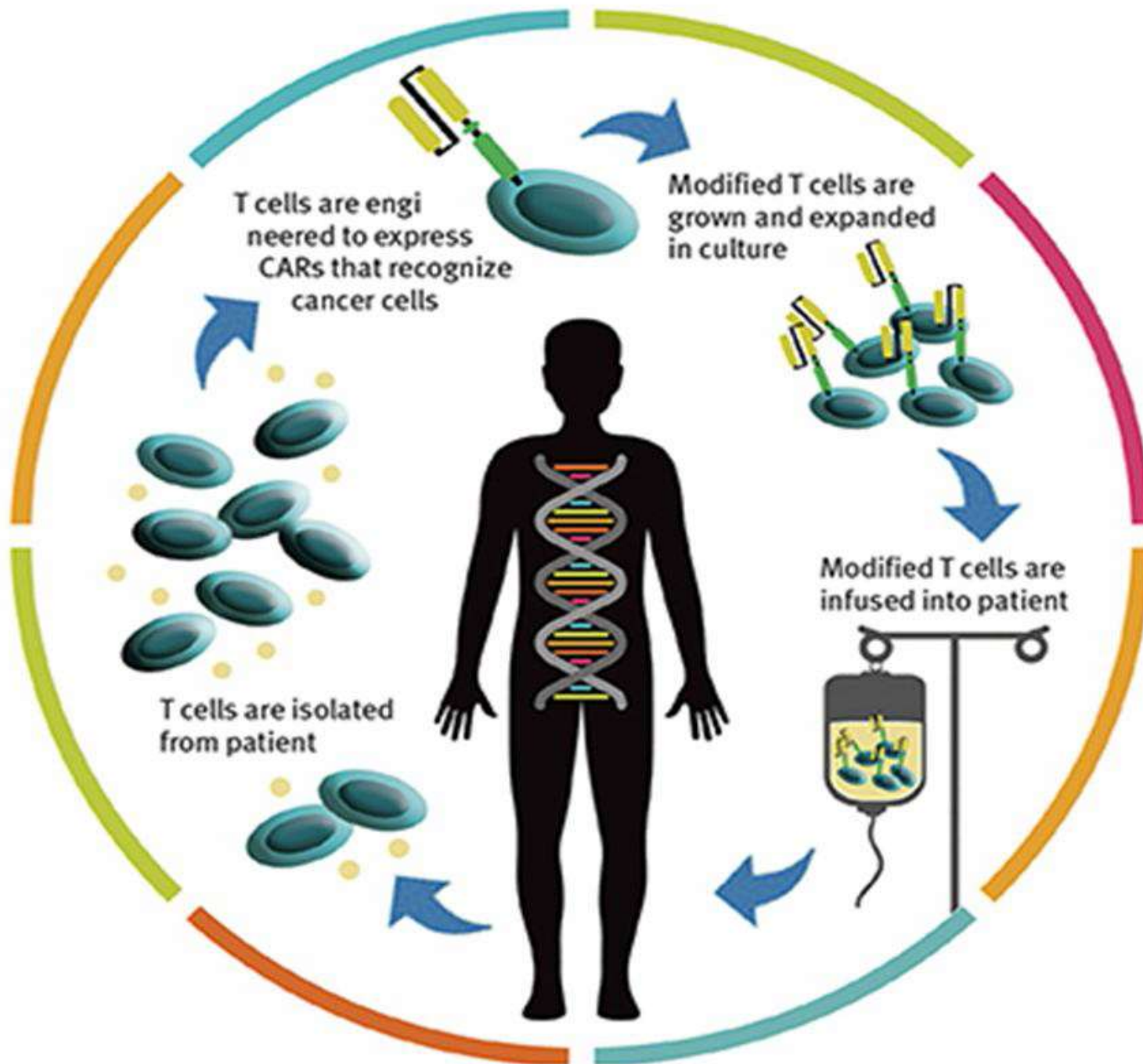
- 2018 年 James Allison、本庶佑



- **1. Cytokine Induced Killer, CIK**
- **（细胞因子诱导的自然杀伤细胞）**
- **特异性稍低**

2. 嵌合抗原受体 T 细胞免疫疗法 (Chimeric Antigen Receptor T-Cell Immunotherapy, CAR-T)

- 基本原理同样是利用病人自身的免疫细胞来清除癌细胞，经过 CAR 改造的 T 细胞相较于天然 T 细胞表面受体 TCR 能够更特异地识别肿瘤细胞（靶点）
- 在急性白血病和非霍奇金淋巴瘤的治疗上有着显著的疗效，也有报道用于治疗前列腺癌、肺癌、卵巢癌等



治疗流程

- 一个典型的 **CAR-T** 治疗流程，主要分为以下五个步骤：
- ①分离：从癌症病人身上分离免疫 T 细胞
- ②修饰：用基因工程技术给T细胞加入一个能识别肿瘤细胞并且同时激活 T 细胞的嵌合抗体，也即制备 **CAR-T** 细胞
- ③扩增：体外培养，大量扩增 **CAR-T** 细胞。一般一个病人需要几十亿，乃至上百亿个 **CAR-T** 细胞（体型越大，需要细胞越多）
- ④回输：把扩增好的 **CAR-T** 细胞回输到病人体内
- ⑤监控：严密监护病人，尤其是控制前几天身体的剧烈反应
- 整个疗程持续 3 个星期左右，其中细胞“提取-修饰-扩增”需要约 2 个星期，花费时间较长，费用很高

3. Anti CTLA-4

- T 细胞膜表面 CD28、CTLA-4

4. Anti PD-1/PD-L1

程序性死亡受体-1 (**P**rogrammed cell **D**eath receptor-**1**, **PD-1**) 和程序性死亡受体配体-1 (**P**rogrammed cell **D**eath receptor-**L**igand **1**, **PD-L1**)

- 肿瘤微环境会诱导浸润的活化 T 细胞高表达 PD-1 分子，抑制淋巴细胞的活化，而肿瘤细胞本身也会高表达 PD-1 的配体 PD-L1
- 有效用于治疗黑色素瘤、皮肤癌，肺癌、肾癌、胃癌、乳腺癌、膀胱癌、白血病、头颈癌、肠癌和脑瘤等癌症也有研究
- 目前最有前途，几百亿美元/年的市场
- 卡特前总统

表1 目前国际上主要已上市的PD-1/PD-L1单抗产品

靶点	产品名称 (商品名)	研发公司	首个适应证及 获批时间	其他获批适应证	上市国家/地区
PD-1	nivolumab (Opdivo®)	Bristol-Myers Squibb/Ono Pharmaceutical	黑色素瘤, 2014 年 7 月	非小细胞肺癌、肾细胞癌、霍奇金淋巴瘤、 头颈部鳞状细胞癌、尿路上皮癌	日本 ^[1] 、美国、 欧盟
PD-1	pembrolizumab (Keytruda®)	Merck Sharp &Dohme	黑色素瘤, 2014 年 9 月	非小细胞肺癌、头颈部鳞状细胞癌、霍奇 金淋巴瘤、尿路上皮癌、MSI-H/dMMR 亚型的实体瘤(广谱)	美国、欧盟、日 本 ^[1]
PD-L1	atezolizumab (Tecentriq®)	Genentech (Roche)	尿路上皮癌, 2016 年5月	非小细胞肺癌	美国
PD-L1	avelumab (Bavencio®)	EMDSerono (Merck/Pfizer)	默克尔细胞癌, 2017 年3月	尿路上皮癌	美国
PD-L1	durvalumab (Imfinzi®)	AstraZeneca	尿路上皮癌, 2017 年5月	—	美国

数据截至2017年6月

思考题

- 1. 破伤风疫苗和破伤风抗毒素分别用于什么时候？其作用机制分别是什么？
- 2. 什么是减毒活疫苗？什么是灭活疫苗？两者相比各有什么优缺点？
- 3. 目前国内外 COVID-19 疫苗分别主要有哪几类？
- 4. 从所学到的免疫学知识（可结合相关的病毒学知识）解释目前新冠疫苗有效性有所下降的原因，但为什么还是需要接种现有的新冠疫苗？你认为最终最好的解决方案是什么？

期末考试形式与要求

- 期末考试：占 60%
 - (1) 填空题：每空 1 分，共 20 分；
 - (2) 名词解释：每题 4 分，共 40 分；
 - (3) 简答题：共 40 分。
- 平时成绩：占 40 %
 - 出勤与表现，平时答题