



香港大學愛滋病研究所所長陳志偉

2018年，陳志偉與合作團隊對外宣佈，串聯雙價廣譜中和抗體(BiA-SG)可有效抑制所有測試過的HIV病毒株，並可促進清除實驗小鼠體內的感染細胞，預料可在3至5年間投入人體實驗。與現有廣譜中和抗體相比，陳志偉研發的這款新型抗體可以阻斷HIV病毒進入細胞的兩個靶點，抗病毒活性

更強，並減少病毒耐藥出現的可能性。十年如一日的辛苦探索，一次次尋覓，一次次失敗，只因身為醫者的一份使命，「很多愛滋病患者終身服藥，產生了毒副作用，造成多種臟器損傷，所以我特別希望通過人體實驗研究，發現一個一勞永逸的治癒方式。」陳志偉在接受《今日中國》記者專訪時表示。

陳志偉：

文 溫聞

號稱不治之症的愛滋病(HIV)病毒有了在法國Cent Gardes HIV疫苗峰會上，報告了

BiA-SG是原創最廣泛且有效抑制愛滋病成果在去年發佈後，陳志偉的電郵被來自世

消息不脛而走，引發社會廣泛關注，甚至有人認為，陳志偉團隊已經研發出徹底清除愛滋病病毒的方法。面對高漲的輿論，陳志偉顯得很冷靜，他細細與記者解析研究現狀：「現階段，我們的研究團隊已在小鼠身上完成實驗，將攜帶抗體基因的AAV-BiA-SG注射在患病小鼠身上之後，在小鼠體內形成抗體，抗體的抗病毒活性一出現，病毒就被壓制了。BiA-SG成功抑制了所有檢測過的124種愛滋病病毒株，覆蓋率達100%。我們現在正在猴子身上做相關實驗，畢竟小鼠生存時間有限，未來的願景是希望抗體持



今年10月初，陳志偉獲邀在法國Cent Gardes HIV發言

新抗體為愛滋病患者帶來新曙光

新剋星！香港大學微生物學系終身教授、香港大學愛滋病研究所所長陳志偉為需要終身服藥的愛滋病患者帶來新曙光，今年10月初，陳志偉獲邀由他花費7年時間研發的串聯雙價光譜中和抗體(BiLA-SG)在愛滋病猴子模型中的可喜進展，引發業界關注。

病毒的新抗體之一，其特點是有策略地伏擊HIV，保護細胞不被感染。目前還處於動物實驗階段，尚需3至5年才能進行人體實驗，其中小鼠研究界各地的HIV感染者的信件淹沒，更有患者心急火燎地探求新抗體最新情況，要求參加人體試驗。

續時間更加長久而有效，這對抗體需求量要求比較大。」

探究病毒起源 揭示患病原理

「我在美國的博士論文是關於愛滋病病毒的起源，從非洲野生猴子身上尋找靈長類動物與病毒之間的進化關係。雖然牠們感染愛滋病病毒後的變異幅度大過人類，卻最終能達到一種與病毒的共生，真是一個有趣的現象。」陳志偉的目標，要「通過研究病毒起源，建立動物模型，用於研究愛滋病發病

過程和機理。」

陳志偉祖籍廣東中山，1985年畢業於西北農林科技大學(原西北農業大學)，1996年在紐約大學取得醫學微生物博士學位，1997年師從國際著名愛滋病學者何大一，從事博士後研究，2002年晉升洛克菲勒大學艾倫戴蒙德助理教授，2007年回國創建香港大學李嘉誠醫學院愛滋病研究所並擔任所長。長期從事愛滋病疫苗的研發，以及建立用於疫苗測試和愛滋病致病機理研究的動物模型。先後完成愛滋病病毒的起源及進化、侵

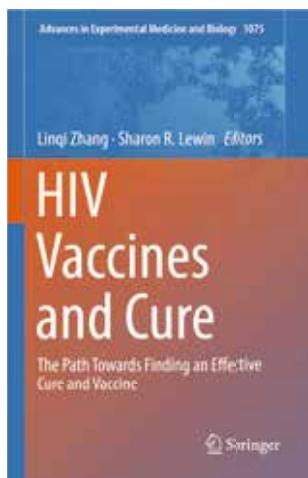
入宿主細胞的分子機制研究，及針對中國的HIV-1主要流行亞型的疫苗及動物模型等，在愛滋病基礎和疫苗研究中的研究發現得到國際同行的重視，百餘篇論文獲國際刊物發表，並數十次獲國內外會議和國內外大學邀請作學術報告和合作研究。

陳志偉在西北農林科技大學獸醫系期間，逐步意識到動物模型對研發疾病疫苗有十分重要的幫助，特別是針對愛滋病這樣的疑難雜症。時至今日，愛滋病依然沒有預防疫苗及根治方法，更令其有了攻克醫學難題之壯志。



疫苗峰會上

陳志偉出席深圳「三名工程」學術交流會議，介紹愛滋病疫苗研究進展



陳志偉撰寫的科研文章被收入德國著名出版商Springer-Verlag出版的HIV Vaccines and Cure (愛滋病毒疫苗和治療)一書

「我在美國的博士論文是關於愛滋病病毒的起源，從非洲野生猴子身上尋找靈長類動物與病毒之間的進化關係。雖然牠們感染愛滋病病毒後的變異幅度大過人類，卻最終能達到一種與病毒的共生，真是一個有趣的現象。」陳志偉的目標，要「通過研究病毒起源，建立動物模型，用於研究愛滋病發病過程和機理。」

為報效祖國，揚一己之所長，在1997年時，他加入何大一的科研團隊，頻繁穿梭於中國與美國之間，幫助廣大的愛滋病患者。他從不覺得苦累，甚至覺得英雄有了用武之地：「當年歸國之心十分迫切，想力所能及地做些事，我們先後去過湖北、河南、雲南等地，帶去治療方法，培養專業人才，針對當地愛滋病的發展特點，提供必要的醫療援助。當時，雲南省的愛滋病患者主要是吸毒人群，河南省的愛滋病人群則主要是賣血導致的交叉感染。病毒體現的特徵是一開始同源性比較高，但隨後幾個亞型同步傳播，動態變化強、生態環境複雜。」陳志偉憶述當日之艱辛不易，尤歷歷在目。

發現第一例愛滋病至今，已經過去了38年，始終無法做到真正攻克。陳志偉初時的工作重心是研究愛滋病疫苗，「愛滋病病毒有高度的隱蔽性及變異性，它總能與人體的

免疫細胞共存。事實上，愛滋病病毒傷害的正是免疫細胞中的T淋巴細胞。」陳志偉說，正因為愛滋病病毒變化多端，疫苗研製相當困難，根據某種愛滋病病毒特徵研發出的疫苗，會對另一種形態的病毒亞型全然無效。

「長久以來，我們的研究重點一方面是疫苗，另一方面就是治癒，其核心是功能性治癒，也就是說在沒有常規抗病毒藥物的前提下，通過加強機體的免疫反應實現對體內病毒的長期控制。」傳統疫苗研究阻力重重，陳志偉於2010年將目光從疫苗投向愛滋病抗體的研發，新型廣譜中和抗體的發現引起了他的關注。

選出兩種抗體，一種能結合愛滋病病毒外殼上的蛋白，在病毒尚未靠近健康細胞時便將其攔截，另一種是定位到細胞膜上的CD4蛋白，堵住病毒進入細胞的通道。

科研工作不僅乏味且常遭遇失敗，經歷無數次枯燥的重複後，陳志偉與學生從10多種廣譜中和抗體中進行初步篩選，將挑選的抗體用不同形式兩兩組合，比較它們的效果。之後，將其中兩兩搭配的優勢組合，製備串聯雙價廣譜中和抗體，通過對124種不同亞型的愛滋毒株檢測，得到BiIA-SG。大量重複實驗結果表明，BiIA-SG能增強對病毒的抑制能力，好過兩者分別作用或混合在一起的效果。為完成這組實驗結果，陳志偉需要與多家頂尖的愛滋病科研機構攜手。他與深圳第三人民醫院緊密合作，將基礎與臨床獲得的HIV研究結合起來。清華大學、中國醫科大學及一家美國的科研機構提供了實驗中要用到的124株毒株。清華大學還完成了一部分實驗，上海巴斯德研究所幫助協調了抗體的生產。

陳志偉說，任何實驗成果都不是一蹴而就的，很多時候需要多年沉澱和積累。為早日攻克學術難關，他帶領三屆研究生一門心思撲在實驗上，每天都要直面愛滋病病毒，實驗時必須戴上兩層厚厚的橡膠手套，做好

不厭其煩求證實驗結果

陳志偉與學生從10多種廣譜中和抗體中進行初步篩選，將挑選的抗體用不同形式兩兩組合，比較它們的效果。之後，將其中兩兩搭配的優勢組合，製備串聯雙價廣譜中和抗體，通過對124種不同亞型的愛滋毒株檢測，得到BiIA-SG。大量重複實驗結果表明，BiIA-SG能增強對病毒的抑制能力，好過兩者分別作用或混合在一起的效果。

陳志偉最終決定在廣譜中和抗體基礎上



陳志偉在深圳作主題演講，介紹愛滋病病毒感染機制



陳志偉（左一）做客香港愛滋病非政府組織會議



2019年，陳志偉（右一）與法國發現愛滋病病毒的諾貝爾獎獲得者Françoise Barré-Sinoussi（右二）等科學家合影

安全防護。有時，因為短期內無法得出實驗結果，部分學生感到畢業壓力很大，甚至有學生家人提出意見。

就算找尋到好的抗體搭配，又有了人手資源，陳志偉還要千方百計拿到實驗所需的動物模型——人源化免疫缺陷小鼠。「人源化免疫缺陷小鼠並非普通的小鼠，我們要首先掌握其生長規律，注入人類的免疫細胞

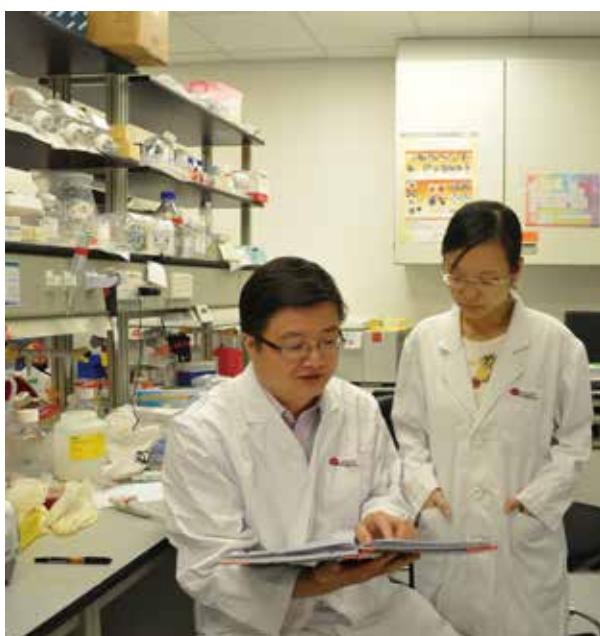
後，再進行培養。這些小鼠能很好地反映HIV病毒和人類免疫細胞的互相作用。但在當時，中國還沒有能生產這種小鼠的機構。」與一家美國公司簽署繁複協議的兩年後，陳志偉才將實驗小鼠從美國引入香港大學。

新抗體的預防效果符合預期，提前注射的抗體保護了小鼠不受HIV活病毒侵染。但到了檢驗治療效果的環節，實驗結果卻出

乎陳志偉意料。連續3周，他的團隊給幾組小鼠分別注射高濃度的不同藥物，然後停藥，檢測血液中的病毒量。結果顯示，無論是雞尾酒療法、注射BiIA-SG抗體還是兩者合用，都無法徹底殺死HIV病毒。一停藥，病毒又猖獗起來，在小鼠體內快速複製增長。

「病毒之所以格外頑強，是因為它們能隱身於感染後還能長時間存活的細胞，將自身基因與宿主細胞的遺傳物質進行整合，成為潛伏病毒。所以，當藥物發揮作用時，一小部分被感染的細胞會巧妙偽裝，停止複製病毒，逃過藥物攻擊。停藥之後，這些染病細胞再次被激活，繼續幫助病毒擴散複製。」陳志偉說。

人們常說，失敗是成功之母。陳志偉在失敗之後，又嘗試了另一種操作方式，他將串聯雙價廣譜中和抗體(BiIA-SG)的基因編碼搭載在腺相關病毒(AAV-BiIA-SG)上，注射進小鼠體內，連續11周監測病毒量。大部分小鼠血液中的病毒量，隨着BiIA-SG的體內產生，逐漸下降至無法檢測出的程度。



陳志偉（左）與學生在實驗室鑽研課題

研發成果引起廣泛關注

串聯雙價廣譜中和抗體(BiIA-SG)通過



陳志偉出席第六屆愛滋病全國學術大會

結合宿主細胞表面的CD4蛋白，能有策略地伏擊HIV，令機體系統內產生抗體，保護健康細胞持續不被感染。消息公佈，獲得廣泛關注。

愛滋病病毒是否真的被清除了？為了進一步確認實驗結果，陳志偉從接受過AAV-BiIA-SG治療的小鼠脾臟中抽取了100萬個

細胞，將表面抗體清洗乾淨，再注射進未感染的小鼠體內。結果十分可觀：一共12隻小鼠，其中7隻身上檢測到病毒再次出現，剩下的沒有任何被感染跡象。

因此，陳志偉推測，得以清除部分小鼠體內的病毒，原因或與腺相關病毒作為基因工程載體有關。但其中是何原理？暫時無法給出解釋。這將成為其下一階段的工作重

點：「這就是科研工作，用了很多年只為求證一個結果，是否成功都還是未知。」

雖然依然有問題尚未得到解決，前行之路佈滿荊棘，卻已展露曙光。在陳志偉看來，人源化小鼠體內是人類細胞，既然BiIA-SG可以在小鼠和猴子體內有效，沒有理由不能在人體內運作，但是否真的能切實達到清除病毒的目的，還需投入資金和時間來驗證。未來，他希望抗體研究能為疫苗研發帶來新啟發，「可聚焦在搞清楚抗體發揮作用的全過程，找到當愛滋病病毒入侵細胞前抗體識別的關鍵抗原。」為令國際都能看到中國的這一發現，他更在今年受邀參加法國Cent Gardes的愛滋病疫苗峰會，分享這一研究成果。

除了發現BiIA-SG抗體，陳志偉的下一個飛躍仍是希望在疫苗方面能有新突破，他在第六屆愛滋病全國學術大會上介紹：「我們的實驗室現正在研發PD-1治療性疫苗。PD-1分子受體在抗原呈遞細胞表面，我們將可溶性的PD-1和HIV抗原進行融合，研製出PD-1疫苗。隨後發現，通過PD-1和它的受體結合，對HIV抗原的呈遞就走向了另一個通道。這一條通道可誘發大量CD8+細胞，而CD8+細胞恰恰就是清除HIV病毒感染細胞最主要的殺傷性細胞。發現之後，我們陸續將這一概念運用在攻克愛滋病、甚至是腫瘤治療方面，發表了一系列學術論文，驗證這個方法誘導出來的T細胞的殺傷能力是十分有效的。」

去年，南方科技大學副教授賀建奎曾宣稱，可通過「基因編輯嬰兒」令雙胞胎天然抗擊愛滋病。陳志偉回應道：「從已公佈數據來看，賀建奎的基因編輯實驗並無明確的技術創新，動物實驗階段安全性論證不足。更重要的是，現有的體外受精技術可以讓新生兒不被HIV感染，他做的人胚胎基因編輯是不必要的。在沒有證據證明他的基因編輯技術準確無誤的前提下，開展不必要的人胚胎基因編輯，讓無辜的新生兒承受基因編輯的危害，是不符合人類倫理學的。」所言非虛，從事科研工作不是嘩眾取寵，而是如陳志偉一般，用數十年如一日的沉澱及鑽研，才能換來醫學上的一個又一個突破。



陳志偉在香港大學深圳醫院舉辦粵港澳大灣區感染性疾病論壇並發言