

科技新闻

·深度报道·

HIV 清除新策略触发免疫警报

该策略在细胞研究与感染者中展现积极前景

文/Jon Cohen

HIV 研究已催生大量药物,可终身控制感染并防止免疫系统破坏。但全球 4000 多万感染者的病毒清除仍遥不可及。迄今仅 11 例感染者通过干细胞移植清除了体内病毒,但这些移植均因治疗与 HIV 感染无关的血液癌症而实施,因此该方法无法作为常规清除手段推广。

2026 年 2 月 24 日在丹佛举行的 HIV/AIDS 会议上,研究者报告了实验室与少数感染者的初步研究结果,为一项巧妙的病毒清除新策略提供了支持证据。该策略旨在破解 HIV 的免疫逃逸机制:病毒通过阻止感染细胞感知其存

在来抑制细胞自我毁灭,而后者本可摧毁细胞内携带的病毒。加州大学旧金山分校传染病专家 Peter Hunt 表示:“这实际上是清除 HIV 表达细胞的完美方式。”

尽管现有药物可将 HIV 抑制至标准血液检测无法检出的水平,病毒仍持续潜伏于其主要靶细胞——感染的 T 细胞与巨噬细胞中,且病毒遗传物质已整合至宿主染色体。当感染者停药,这些潜伏病毒开始复制,数百万新 HIV 拷贝可迅速涌入血流。多数感染细胞在破裂释放病毒或遭免疫攻击时死亡,但总有部分存活。

该病毒清除新策略围绕 T 细

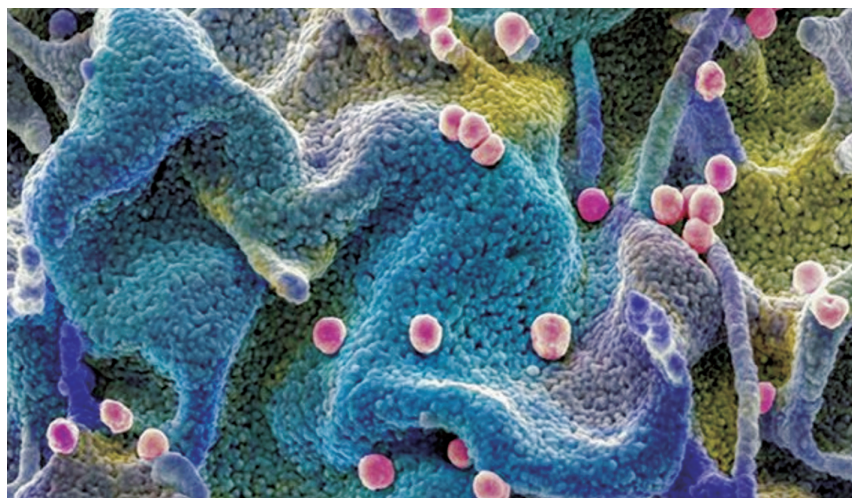
胞与巨噬细胞内的一种微生物传感器展开,该传感器属于细胞众多内部监测系统之一。名为 CARD8 的传感器可识别关键病毒酶——蛋白酶,后者切割新合成的蛋白质以组装新病毒。当 CARD8 检测到病毒蛋白酶时,触发一种称为“焦亡”的细胞自杀形式,破坏新病毒生成。

HIV 通过将 2 个相同亚基结合成二聚体(如同剪刀双刃)生成其蛋白酶。2021 年 2 月 4 日《Science》发表的论文中,美国圣路易斯华盛顿大学病毒学家单梁团队证明,CARD8 仅能识别完整二聚体。这使 HIV 可通过延迟亚基结合来规避传感器,直至新病毒颗粒从宿主细胞出芽。

单梁团队进一步证明,依非韦伦(efavirenz)与利匹韦林(rilpivirine)这 2 种现有抗 HIV 药物,已知可抑制逆转录酶(一种病毒酶),却意外触发感染细胞内蛋白酶的过早二聚化,导致焦亡。此前无人怀疑这些药物或可用于耗竭 HIV 病毒库细胞。美国哥伦比亚大学病毒学家何大一评价:“这是项精妙的工作。”

美国圣路易斯华盛顿大学医学院临床医师、原单梁实验室博士后 Priya Pal 表示,团队已将“CARD8 发现从实验室推向临床”。在逆转录病毒与机会性感染会议(the Conference on Retroviruses and Other Opportunistic Infections, CROI)上,她报告团队已招募 7 例通过不同抗病毒药物组合完全控制病毒的感染者,并加用依非韦伦。

通过采用对潜伏感染细胞敏



一种创新 HIV 清除策略让感染细胞在释放新病毒拷贝(粉色)前自我毁灭

(图片来源:《Science》)

感的检测方法,研究者观察到6例参与者在治疗4个月后,此类细胞数量下降了20%~50%。单梁强调,这距清除个体病毒相去甚远,但证明触发CARD8警报确有帮助。单梁表示,该结果“呼吁开发更高效的蛋白酶激活剂”。单梁去年将其实验室迁至深圳医学科学院。

多家制药企业正致力于开发此类高效药物,即靶向细胞杀伤激活剂(TACK)分子。德国默克公司2023年2月22日在《Science Translational Medicine》发表的研究报告了一种化合物,其促进蛋白酶二聚化的效力比依非韦伦“高出1个数量级”,并已将其开发为候选药物。该公司现正评估该药在未经治疗人群中的安全性及抗HIV活性,此为评估其对已用标准药物控制病毒者潜伏细胞库影响的前置步骤。

何大一正测试一种组合策略:将相关TACK分子与潜伏逆转剂(latency reversal agents, LRA)联用。后者是一类旨在耗竭病毒库但迄今效果有限的药物。20年来,研究者尝试用潜伏逆转剂刺激病毒复制以清除病毒库细胞,设想免疫系统随后摧毁这些细胞或使其破裂。但此“激活并清除”策略所用多数LRA对病毒库规模几无影响。

作为开发更优LRA的尝试之一,何大一实验室开发了一种抗体,可靶向潜伏感染的T细胞,并触发促病毒复制的细胞信号。在实验室测试中,研究者使用了来自接受治疗且病毒载量完全受控的感染者的免疫细胞,单用该

抗体未能清除全部潜伏感染细胞。但何大一在CROI报告,加用TACK药物后,病毒RNA水平急剧下降,表明焦亡进一步耗竭了病毒库。参与单梁团队新研究的加州大学旧金山分校HIV/AIDS研究者Steve Deeks评价:“TACK的故事令人惊叹。”

何大一强调,LRA联合TACK或无需完全清除病毒库即可对HIV感染产生重大影响。他问道:“若将病毒库规模缩小至1/1000,会发生什么?”这或足以使停用抗HIV药物者通过自身免疫应答控制微量病毒复制,实现所

谓的功能性治愈。

Hunt指出,TACK药物或有助于缓解感染者(即使病毒载量已被药物完全抑制)仍面临的HIV相关严重长期健康问题。即使在潜伏感染的细胞中,病毒仍以低水平持续复制,引发慢性炎症;长此以往,将增加心血管疾病、癌症及器官衰竭的风险。Hunt表示:“当前清除领域将TACK视为降低病毒库负荷的策略,但我认为这些分子或对炎症产生更直接、更早期的影响,这可能极为重要。”

(译自《Science》,2026,391(6790))

如何判断AI是否具备开展科学研究智能?

新型测试评估大语言模型能否运用海量知识实现真正科学发现

文/Celina Zhao

多年来,人工智能(AI)研究者梦想开发能通过提出新问题、设计实验乃至执行实验来加速科学进程的工具。近期,大语言模型(large language models, LLM)已取得若干发现,部分AI开发者宣称这使我们更接近该未来。但尚不知道如何测试AI模型是否真能开展科学研究?

为寻求答案,研究者转向基准测试:用于评估AI能力并与其他模型比较的标准化问题或任务集。但科学的复杂性使评判其科研能力尤为困难。美国伊利诺伊大学厄巴纳-香槟分校计算机科学家

Hao Peng表示:“模型拥有海量知识,但它们懂得如何运用吗?”

过去1年涌现数10项面向科学的新基准测试以回答该问题,但科学家尚未就最佳方法达成共识。其中最受欢迎者之一是2026年1月28日发表于《Nature》的“人类终极考试”(Humanity's Last Exam, HLE)。该测试采用2500道源自“人类知识前沿”的问题考验LLM。例如其中一题询问蜂鸟籽骨支撑多少对肌腱。HLE开发者、非营利组织人工智能安全中心研究工程师Long Phan表示:“我们希望构建仅长期深耕该