



从进化弱势到免疫重塑: 艾滋病疫苗研究的进展、挑战与应对策略

邵一鸣^{1,2*}

1. 中国疾病预防控制中心性病艾滋病预防控制中心, 北京 102206

2. 浙江大学医学院附属第一医院, 国家感染性疾病临床医学研究中心, 国家传染病医学中心, 杭州 310003

* 联系人, E-mail: yshao@chinaaids.cn

收稿日期: 2026-05-19; 接受日期: 2026-06-04; 网络版发表日期: 2026-06-23

摘要 自1981年艾滋病(acquired immune deficiency syndrome, AIDS)被发现、1983年病原体人类免疫缺陷病毒(human immunodeficiency virus, HIV)被分离以来, HIV疫苗便成为国际疫苗学界的主要攻关目标. 美国政府在1997年启动“十年攻克HIV疫苗”计划, 虽投入巨大, 但40余年来仍未获突破性进展. 本文首先梳理了国际第一代蛋白疫苗、第二代非复制型病毒载体疫苗以及第三代核酸、蛋白与非复制型病毒载体疫苗联合应用的研究结果, 分析了学界关于各代疫苗失败的主要原因. 本文认为, HIV疫苗研发的主要障碍不在于技术挑战, 而是科学的挑战, 提出两类病原体及其疫苗发展所需不同路径的“双城记”科学假说, 以解释——人体免疫系统的进化滞后使其对HIV处于免疫弱势, 以及攻克HIV疫苗主要措施在于采取非常规疫苗研发路线的免疫重塑. 美国国立卫生研究院认识到HIV疫苗研发中免疫学的重要性, 投入巨资先后建立了“AIDS/HIV疫苗免疫学研究”(CHAVI)和“CHAVI免疫原发现研究”项目(CHAVI-ID). 本文介绍了这两项研究, 以及国内外在这两个领域的研究进展和面临的挑战. 同时, 也介绍了中国疾病预防控制中心和中国生物集团联合研制的DNA与复制型病毒载体HIV疫苗的研究进展, 包括 I 期、II 期临床试验结果以及 III 期临床试验计划, 最后介绍了HIV疫苗研究的最新进展及非常规创新技术尝试, 并对未来HIV疫苗的发展趋势进行了展望.

关键词 艾滋病疫苗, 疫苗免疫学, 免疫重塑, 免疫原设计, 复制型病毒载体, 广谱中和抗体, 黏膜免疫

艾滋病(acquired immune deficiency syndrome, AIDS)自1981年在美国发现以来^[1], 已造成全球8000多万人感染和4000多万人死亡, 成为对人类健康最大的威胁之一^[2]. 1983年人类免疫缺陷病毒(human immunodeficiency virus, HIV)被首次分离^[3], 尤其是1984年确认HIV为艾滋病的病原体之后^[4,5], 研制有效疫苗即成为全球公共卫生领域最紧迫的任务之

一, 当时美国卫生部长还曾宣布会在2年内研发出HIV疫苗^[6]. 40余年来, 全球科学家花费了数百亿美元, 开展了300余项 I 期、数十项 II 期以及十余项 II b 及 III 期HIV疫苗临床试验, 迄今仍没有一种预防性疫苗获得有效的保护性结果并获得药物监管机构的批准^[7-9]. 这一漫长的攻坚历程, 既是现代疫苗研发史上的最大挫折, 也说明艾滋病疫苗是最难攻

引用格式: 邵一鸣. 从进化弱势到免疫重塑: 艾滋病疫苗研究的进展、挑战与应对策略. 中国科学: 生命科学, 2026, 56: 1663–1677

Shao Y M. From evolutionary disadvantage to immune remodeling: progress, challenges, and coping strategies in HIV vaccine research (in Chinese). Sci Sin Vitae, 2026, 56: 1663–1677, doi: [10.1360/SSV-2026-0129](https://doi.org/10.1360/SSV-2026-0129)

克的人类疫苗之一^[10]。

艾滋病疫苗研发困难源于HIV独特的生物特征, 由此产生了众多技术挑战和难以克服的科学挑战。主要技术挑战包括: (i) 其作为最高变异度病原微生物的遗传特性^[11,12]; (ii) 膜蛋白高度密集的糖基化修饰对关键抗原表位的遮蔽^[12,13]; (iii) 病毒直接攻击免疫系统的支柱细胞——辅助性T细胞(CD4⁺ T细胞)^[14,15]; (iv) HIV感染后病毒基因组整合入宿主细胞的染色体, 使机体无法清除病毒和实现自愈的独特能力^[16,17]; (v) 因HIV只能感染无法用作动物试验的黑猩猩, 导致HIV疫苗缺乏适宜攻毒的动物模型^[18,19]。这些共同构成了疫苗研发的多重技术障碍。更难逾越的障碍在于科学挑战, 即人类免疫系统在进化上弱于HIV, 表现为自然感染HIV后无法依靠免疫力自愈, 发病后的病死率极高, 不经抗病毒药物治疗的病死率大于90%^[20]。这导致按常规技术路线研发的疫苗针对其他病原体可以成功, 而针对艾滋病至今都未成功^[21,22]。

本文系统分析了HIV疫苗失败背后的技术障碍和科学挑战, 认为后者才是阻碍HIV疫苗成功的关键。提出“双城记”假说, 从进化的维度将病原体分为宿主免疫处于优势或劣势两类, 前者疫苗借助进化优势按常规路线研发即可成功, 后者则需经免疫重塑非常规手段, 克服先天不足才可能成功。最后, 文章介绍了中国HIV疫苗研发团队, 逐一探讨当前为应对HIV疫苗研发挑战所开展的各个主要研究方向, 包括广谱中和抗体诱导、潜伏感染与整合问题、AI辅助抗原设计、复制型病毒载体、黏膜疫苗、非中和抗体效应功能以及新型T细胞疫苗的进展与瓶颈; 最后提出对未来的战略思考, 指出唯有通过深入的免疫学研究揭示克服进化弱势的基本原理, 才能找到攻克HIV疫苗研发难题的高于自然的“设计之路”。

1 HIV疫苗的研发阶段简史与Ⅱb/Ⅲ期临床试验结果

艾滋病疫苗研究的40多年历史, 大致可以依据疫苗设计理念和所靶向的免疫效应类型, 划分为前20年以蛋白疫苗诱导抗体为主的第一代疫苗、以病毒载体疫苗诱导细胞免疫为主的第二代疫苗, 以及之后以两种疫苗联合应用为主的第三代复合疫苗这三个研发阶

段。这一演进过程清晰地反映了科学家对HIV保护性免疫理解不断深化的轨迹。

1.1 第一代HIV疫苗的主要进展和临床试验结果

第一代HIV疫苗的设计思路源于首个基因工程表达成功的乙型肝炎病毒(hepatitis B virus, HBV)膜蛋白疫苗, 该类疫苗以HIV膜蛋白为靶点, 目标是诱导抗HIV膜蛋白的抗体和中和抗体, 其简化的技术路线包括以HIV膜蛋白V3环为靶点的多肽疫苗。然而, 经过多次临床前和早期Ⅰ期、Ⅱ期临床试验发现, 尽管疫苗可以诱导很强的结合抗体, 但诱导中和抗体的能力很弱^[23,24]。最后只有美国VaxGen公司研制的gp120疫苗于1998年在美国和欧洲启动了首个大规模Ⅲ期临床试验VAX004, 但其在5000多名志愿者中未能提供显著的保护效力。同期在泰国开展的gp120疫苗的VAX003试验也以失败告终。失败的主要原因是, HIV的天然包膜蛋白作为免疫原难以诱导出针对临床分离HIV毒株的中和抗体^[25,26](表1)。

1.2 第二代HIV疫苗的主要进展和临床试验结果

第一代疫苗失败后, HIV疫苗研究界的注意力转向以细胞免疫为核心的疫苗策略。这一转向是在面对难以诱导中和抗体的难题时改换赛道的选择, 同时基于一个重要的观察: HIV急性感染前两周, 在抗体产生之前机体即产生很强的抗HIV CD8⁺细胞毒性T淋巴细胞(cytotoxic T lymphocytes, CTL), 这是导致HIV之初RNA峰值下降、病毒复制受控的主要因素。研究者由此假设, 如果能够通过疫苗预先诱导出很强而广泛的抗HIV T细胞应答, 或许可以在病毒入侵早期将HIV控制在萌芽状态, 阻断HIV感染的建立^[27-29]。因此, 第二代HIV疫苗的研究以诱导细胞免疫为目标, 以能抑制HIV疾病进展的主要抗原Gag为主要靶点^[30-32], 采用各类非复制型病毒为表达载体的技术路线, 研制出多种诱导杀伤T细胞的HIV细胞免疫疫苗, 美国默克公司和美国国立卫生研究院/国家过敏和传染病研究所(National Institute of Health/National Institute of Allergy and Infectious Diseases, NIH/NIAID)疫苗中心(Vaccine Research Center, VRC)在竞争中处于领先地位, 它们均是以非复制5型腺病毒(Ad5)载体为基础研制T细胞HIV疫苗。

默克公司的疫苗只含有HIV的内部抗原gag/pol/

表 1 已完成 II b或III 期临床试验的HIV疫苗及疫苗保护性评估结果

Table 1 Completed phase II b or III clinical trials of HIVvaccines and vaccine efficacy evaluation results

试验代码	试验阶段	申办方	试验起止时间	疫苗类型	试验现场	结果	参考文献
VAX004 (NCT00002441)	III 期	美国瓦克斯根公司	1998.06~2003	gp120蛋白疫苗	美国、加拿大、荷兰、波多黎各	无保护效果	[25]
VAX003 (NCT00006327)	III 期	美国瓦克斯根公司	1999.03~2004	gp120蛋白疫苗	泰国	无保护效果	[26]
HVTN502 (Step Study) (NCT00095576)	II b期	美国默沙东公司	2004.11~2009.09	gag/pol/nef腺病毒5型载体疫苗	美洲、加勒比、澳大利亚	无保护效果; 增加Ad5血清阳性和/或未接受包皮环切的男性接种者感染风险	[33]
HVTN503(Pambili Study)(NCT00413725)	II b期	NIH/默沙东公司	2007.01~2012.08	gag/pol/nef腺病毒5型载体疫苗	南非	无保护效果; 增加男性接种者感染风险	[34]
HVTN505 (NCT00865566)	II b期	美国国家过敏和传染病研究所	2009.05~2017.10	gag/pol/nef/env DNA疫苗+gag/pol/env腺病毒5型载体疫苗	美国	无保护效果	[36]
RV144(NCT00223080)	III 期	美国陆军医学研究与发展司令部	2003.10~2009.06	gag/pol/env金丝雀痘病毒载体疫苗+gp120蛋白疫苗	泰国	疫苗在低风险人群中实现31.2%的保护率	[39]
HVTN702 (NCT02968849)	II b期	美国国家过敏和传染病研究所	2016.10~2021.11	gag/pol/env金丝雀痘病毒载体疫苗+gp120蛋白疫苗	南非	无保护效果	[42]
HVTN705 (NCT03060629)	II b期	荷兰杨森疫苗公司	2017.11~2022.02	gag/pol/env腺病毒26型载体疫苗+gp140蛋白疫苗	撒哈拉以南	无保护效果	[43]
HVTN706 (NCT03964415)	III 期	荷兰杨森疫苗公司	2019.10~2023.08	gag/pol/env腺病毒26型载体疫苗+gp140蛋白疫苗	美洲/欧洲国家	无保护效果	[44]
PrEPVacc (NCT04066881)	II b期	英国医学研究理事会/乌干达病毒研究所	2020.12~2024.12	gag/env/pol/nef DNA疫苗+gag/pol/env改良安卡拉痘病毒载体疫苗+gp120蛋白疫苗+gp140蛋白疫苗	乌干达	无保护效果	[45]

nef, 没有env膜抗原, 先后于2004在美洲、加勒比、澳大利亚启动Step研究^[33]和2007年在南非启动Phambili研究两项 II b期临床试验^[34,35], 这两组疫苗的临床试验相继失败。Step研究的关键疗效分析主要基于男男性行为人群(men who have sex with men, MSM), 结果显示, 疫苗不仅未产生预期的保护作用, 反而在Ad5血清阳性和/或未接受包皮环切的男性受试者中, 观察到疫苗组HIV感染风险高于安慰剂对照组。Phambili研究的主要分析没有观察到疫苗接种者相比安慰剂接受者HIV感染风险增加, 但一项拓展试验(HVTN 503-S)的结果支持了男性接种疫苗会增加HIV感染风险的发现^[33~35](表1)。NIH/VRC研制的二代疫苗采用DNA与Ad5载体表达HIV的gag/pol/nef/env基因, 于

2009年在美国开展 II b期临床试验。汲取默克公司Ad5疫苗失败的经验, 试验人群排除Ad5血清阳性和未接受包皮环切的MSM。试验结果显示, 疫苗没有任何保护效果, 但未观察到疫苗组的HIV感染风险增加^[36](表1)。

第二代T细胞疫苗试验的失败, 引发了深刻的反思。试验结果显示, 一方面, 单纯依靠CTL应答可能不足以阻断HIV感染的建立——即使CTL识别了感染细胞, 病毒早已完成整合和建立潜伏感染; 另一方面, Ad5载体本身可能带来安全性风险——由于Ad5 是普通感冒病毒, 人群中有对Ad5载体很高的预存免疫, 接种后会诱导记忆CD4⁺ T细胞的大量激活, 反而增加了可供HIV感染的靶细胞^[33~37]。

1.3 早期第三代HIV疫苗的主要进展和临床试验结果

从一、二代HIV疫苗失败的教训中, 研究者逐渐认识到任何单一诱导体液免疫或细胞免疫的疫苗, 都不足以预防HIV感染. 理想的疫苗策略必须同时调动体液免疫和细胞免疫, 并使二者形成协同效应^[38]. 这催生了第三代疫苗——采用异源初免和加强(heterologous prime-boost)的序贯免疫策略, 即采用不同技术路线疫苗顺序免疫(多先以病毒载体疫苗初免, 再以蛋白亚单位疫苗加强), 来激活高亲和力B细胞应答的抗体反应, 同时兼顾细胞免疫反应.

第三代HIV疫苗的代表是在泰国开展的RV144临床试验. 该试验使用Aventis Pasteur公司的重组禽痘病毒载体疫苗(ALVAC-HIV)作为初免, 用VaxGen公司的前述gp120蛋白疫苗加强, 即异源序贯免疫的方案. 在泰国首都招募了16000多名普通人群(非高危)受试者, 开展了Ⅲ期临床试验. 在为期三年的随访中, 疫苗显示出31.2%的预防HIV感染的保护效果^[39](表1).

该疫苗的低保护效果未在HIV流行水平已降低的泰国达到推广应用的标准, 但这是HIV疫苗在人体试验中首次显示具有保护效果, 大大提振了HIV疫苗界的信心. 进一步的免疫保护机制研究发现, 尽管该疫苗不能诱导广谱中和抗体, 其保护性与针对HIV膜蛋白V1V2区的结合抗体, 以及由其诱导的ADCC反应相关^[40,41]. 该疫苗试验结果及其保护性相关因素结果的发表, 使得国际HIV疫苗研究的聚焦点, 再次转回抗体疫苗的研究轨道.

1.4 后期三代HIV疫苗的优化和Ⅱb期临床试验的加速推进

艾滋病疫苗研究一直在失败和挫折中不断探索前行, 研究理念和技术路线也在不断创新, 包括加强HIV疫苗的免疫学研究, 设计HIV膜蛋白三聚体疫苗以及提高结构稳定性, 根据国际HIV序列库设计涵盖全球HIV毒株多样性的“马赛克”免疫原, 通过诱导先天免疫继而激活获得性免疫的新佐剂研究等. 病毒学家和疫苗学家也致力于加强与系统生物学和免疫学家的跨学科合作, 以系统生物学和系统免疫学的方法来指导疫苗免疫保护机制的研究, 借以寻找HIV疫苗研究的新方向. HIV疫苗由于缺乏适合的动物模型, 只有人体试验的结果才能更好地回答特定的科学问题. 因而,

HIV疫苗的临床试验, 也从传统的以注册为目的Ⅲ期临床试验转为以概念验证为目的Ⅱb期临床试验, 以加速HIV疫苗的整体研发进程.

近年来, 国际艾滋病疫苗研究多参照RV144疫苗的设计, 采用非复制型病毒载体疫苗为初免、膜蛋白疫苗为加强的异源序贯免疫策略, 推进了多项Ⅱb/Ⅲ期临床试验. NIH与南非卫生部合作, 将RV144试验中使用的HIV流行株由泰国的AE亚型改为南非的C亚型, 膜蛋白疫苗佐剂由铝佐剂改为更强的MF59, 在南非高风险人群开展了Ⅱb期临床试验(HVTN702), 希望获得与RV144试验在泰国相当或更好的保护效果. 但是, 在2020年进行中期结果分析时, 由于未发现疫苗有任何保护效果, 该试验被提前终止^[42].

强生公司与哈佛大学合作研发的罕见血清型腺病毒26(Ad26)非复制型腺病毒载体, 以规避高预存免疫背景的Ad5带来的副作用, 将单体gp120蛋白更新为三聚体gp140蛋白, 同时研发出针对流行现场奠基病毒型与覆盖全球HIV变异型的马赛克抗原两个版本. 强生公司按序贯免疫策略分别在南部非洲(HVTN705)和欧美国家(HVTN706)推进了两项Ⅱb期临床试验. 由于这两组试验在中期分析时均未发现疫苗具有保护作用, 强生公司先后于2021年宣布HVTN705试验失败^[43], 2023年1月宣布HVTN706临床试验失败^[44].

欧盟科学家和非洲科学家合作开展了将暴露前预防用药与欧盟研制的DNA疫苗和蛋白疫苗联合使用的研究(pre-exposure prophylaxis vaccine trial, PrE-PVacc), 并在乌干达开展了Ⅱb期临床试验. 2023年12月, 该项研究在中期分析时也未发现疫苗具有保护作用, 宣布停止进一步接种疫苗和试验的失败^[45]. 令人失望的是, 试图在RV144基础上进一步优化HIV疫苗的四项后续临床试验, 均先后以失败告终.

1.5 获取史上最强广谱中和抗体, 推动反向疫苗学研究遇到的困难

2010年NIH/VRC的学者, 采用单细胞分选和二代测序的新技术, 从HIV感染者体内分离出中和谱达90%以上的超强广谱中和抗体(broadly neutralizing antibodies, bNAbs), 在国际上掀起了该领域研究的新高潮. 借助蛋白晶体学和高分辨冷冻电子显微镜技术的飞跃发展, 各国科学家发现并解析出大量针对HIV膜蛋白不同表位的超级bNAbs^[46,47]. VRC01抗体

能够模仿人体的CD4免疫细胞, 绑定90%艾滋病病毒gp120膜蛋白的CD4结合空间表位, 这是其广谱中和能力的结构基础. VRC的研究发现, 从针对HIV的低亲和力胚系抗体到高亲和力的成熟VRC01抗体之间, 存在极高的体细胞超突变(Somatic hypermutation, SHM)^[46-48]. VRC01及其他bNAbs的发现和结构解析为新一代HIV疫苗免疫原设计提供了重要的参考^[46,47]. 这曾引起人们对HIV疫苗将很快取得突破的新一轮乐观情绪.

然而进一步的研究发现, 这并不能保证获得诱导类似抗体的新型HIV免疫原. 无论是按照新近发现的VRC01, 还是多年前发现的bNAbs抗体2G12, 虽然经过多种努力, 仍未能设计出可诱导出类似抗体的免疫原. 这些HIV反向疫苗学研究证实, 抗原性并不等于免疫原性, 二者是不同的免疫属性^[49-51]. 从抗原刺激到机体产生相应的bNAbs, 是一个病原与抗体共进化的漫长而复杂的过程, 其中充满着不确定性, 这在免疫学上仍是一个所知甚少的“黑箱”^[51].

2 艾滋病疫苗研发早期的乐观思潮和受阻后的反思分析

在HIV疫苗研发的漫长过程中, 曾交替显现过乐观和悲观的思潮. 美国卫生部长M. Heckler曾在HIV分离之初的1984年宣布, 美国将用两年时间研制出HIV疫苗^[52]. 1997年克林顿总统也曾宣布启动十年攻克HIV疫苗的计划, 并将之与阿波罗登月计划相提并论^[53]. 当一、二代HIV疫苗Ⅲ期和Ⅱb期临床试验不断失败后, 艾滋病疫苗学界和政府相关部门都进行了认真的反思. *Science*杂志记者Jon Cohen出版了专著“Shots in the Dark: The Wayward Search for an AIDS Vaccine”提出了具有警醒意味的批评^[54]. 主要科技刊物先后发表了诸如“Back to basics”和“Go back to primary school”等呼吁, 强调HIV疫苗研究不应急功近利, 而应该加强基础研究^[55,56]. 如何加强基础研究则应该首先认清HIV疫苗面临的技术和科学挑战. 同时, 整个HIV疫苗研究领域还应该从既往的临床前和临床试验研究中汲取经验和教训.

2.1 来自HIV自身特点的技术挑战

第一, HIV的遗传变异速率极快, 为已知变异最快

的病原体. 这是因为其逆转录酶缺乏校正功能, 每轮复制引入约 10^{-4} ~ 10^{-5} 个突变/碱基, 导致每天感染者体内产生数百万个遗传上不同的病毒变种^[57]. 这意味着疫苗接种诱导的免疫应答在靶向一个“靶”时, 这个“靶”同时以成百上千种变异形态存在. 当B细胞产生特异性抗体并分泌至体内时, 相当比例的病毒颗粒早已突变为该抗体无法识别的变种. 第二, HIV感染后, 其基因组很快整合入宿主细胞染色体, 建立“潜伏库”. 当整合病毒处于静止状态时, 免疫系统无法识别, 细胞就成为一个永久性的“病毒储藏室”, 病毒核酸就无法被清除^[58,59]. 第三, HIV直接攻击和损害疫苗所依赖的免疫系统. HIV的靶细胞正是获得性免疫应答的中枢指挥细胞——CD4⁺ T细胞. 疫苗接种的目的在于激活并扩增CD4⁺ T辅助细胞, 使其辅助B细胞产生抗体和CD8⁺ T细胞产生细胞免疫应答. 然而, 当HIV入侵后, 病毒优先感染被激活的CD4⁺ T细胞, 造成这些细胞的大量凋亡和功能障碍^[60]. 这一悲剧性的循环意味着: 即使是成功的疫苗接种, 在病毒接触后也可能因为CD4⁺ T细胞被破坏而导致记忆性保护应答无法维持. 最后, 由于缺乏准确预判疫苗对人类保护效力的直接动物模型, 只能使用非人灵长类(猕猴)的猴艾滋病病毒(simian immunodeficiency virus, SIV)或人猴杂交嵌合病毒(simian-human immunodeficiency virus, SHIV)的感染模型开展临床前研究和攻毒保护效力评估^[61]. 然而, SIV与HIV在序列、糖基化模式和免疫逃逸机制等方面存在明显差异, 使得在猕猴模型中显示保护效力的疫苗在人体试验中常常失败.

2.2 从HIV疫苗临床试验获得的经验教训

纵观HIV疫苗Ⅱb/Ⅲ期临床试验的历史, 可以提炼出几个关键教训: 第一, 单一免疫机制不足以提供保护. 无论是单纯抗体(第一代), 还是单纯CTL应答(第二代), 都无法实现预防性HIV疫苗要求的对病毒清除意义上的预防和保护, 第三代联合疫苗也无法提供这种完全保护. 第二, 保护性免疫的相关生物标志物至今未能确立. RV144临床试验虽然发现V1V2环特异性IgG应答与较低的感染风险相关, 但这种相关性在其他研究中未能得到证实. 保护效力与免疫指标之间的因果关系至今尚不明确. 第三, 安全性问题不可忽视. STEP试验中与Ad5预存免疫相关的感染风险增加, 警示我们选择表达呈递疫苗抗原的病毒载体时必须十分

慎重, 至少应避免使用高预存免疫背景的载体, 因为这可能改变疫苗的获益与风险的平衡。

2.3 “双城记”假说的提出及其对HIV疫苗挑战的解析

尽管人类在HIV疫苗研发上已投入了前所未有的资源, 历经40载却仍未获成功。传统学术界倾向于将失败归因于HIV病毒的高度变异和糖基化屏蔽、对CD4⁺T细胞的杀伤及病毒整合潜伏等技术性障碍。然而, 笔者认为, HIV疫苗受阻的根本原因并非上述技术性障碍, 而是处于科学层面——宿主免疫系统与病原体在进化博弈层面的不足所致。笔者曾在中美临床与转化医学大会上, 以狄更斯同名小说的意象为隐喻, 提出“双城记”假说解析HIV疫苗面临的科学挑战^[62]。该假说根据宿主免疫系统与病原体长期进化博弈的结局, 将病原体分为A和B两大类, 二者在进化优劣、感染结局和疫苗研发策略上均存在着本质的差异(图1)。

2.3.1 对病原体的免疫进化分类

A类病原体(宿主优势型): 宿主免疫系统在长期进

化中相对病原体处于我强敌弱的状态。在自然感染时, 多数感染者能通过自身免疫应答有效控制和清除入侵的病原体。在临床表现上, 自然感染时患者多无症状或仅表现为轻症, 自愈率很高, 重症率和病死率均很低。此类病原体包括季节性流感病毒、乙型肝炎病毒、新冠病毒和许多呼吸道和肠道常见传染病病原体。在我国部分无法清除乙肝病毒的患者中, 多数人也可靠免疫力控制病毒成为健康携带者。例如, 我国已取消以往在就学、就业、招公务员时必检的乙肝病毒检验项目, 以减少社会对他们的歧视。

B类病原体(宿主劣势型): 宿主免疫系统在长期进化中相对病原体处于敌强我弱的状态, 在自然感染时, 多数感染者不能通过自身免疫应答有效控制和清除入侵的病原体。在临床表现上, 自然感染时患者往往发展为慢性感染或持续带毒状态, 重症率和病死率高, 自愈率很低或接近零。此类病原体以HIV为代表, 还包括结核菌或丙型肝炎病毒等。自然感染时的HIV感染者终身带毒, 不能自愈, 发病后不经抗病毒治疗病死率接近100%。因此, 在发明抗逆转录病毒药物之前, 艾滋病曾被冠以“超级癌症”。

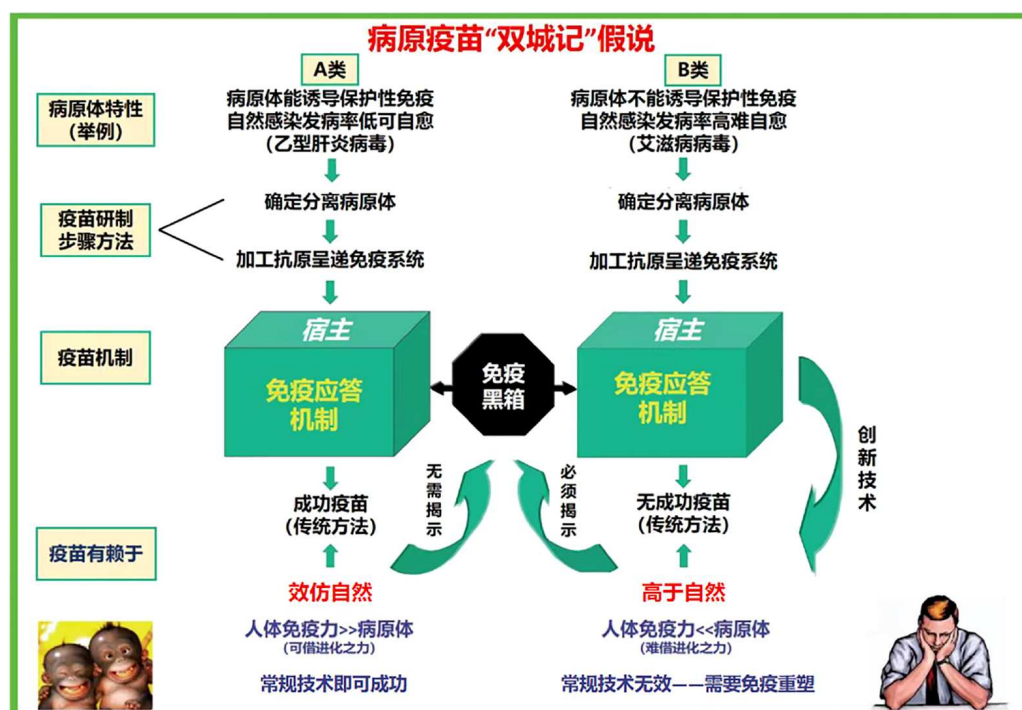


图1 病原体和疫苗的“双城记”假说

Figure 1 The “A Tale of Two Cities” hypothesis for pathogens and vaccines

2.3.2 不同类病原体疫苗研发策略的差异分析

疫苗依靠诱导宿主的免疫力发挥保护作用, 疫苗能否保护在于其诱导的宿主免疫力与病原体相比孰强孰弱, 这完全取决于双方在长期进化中免疫博弈的结果。

根据A类病原体免疫进化上我强敌弱的本质, 此类疫苗的研发即可遵循“道法自然”顺势而为, 借助进化获得的免疫优势, 采用病原体的天然抗原, 按通用技术加工制备, 经常规方法呈递给免疫系统, 即可获得有效的保护性疫苗。如流感传统疫苗、乙肝基因工程疫苗, 乃至我国在新冠疫情期间, 能够按五条技术路线迅速研发成功16种新冠病毒疫苗, 成功率近乎100%。

作为B类病原体免疫进化上敌强我弱的HIV, 其疫苗研发的策略则完全不同。因为在自然感染中, 人类免疫系统远弱于HIV, 对它既无法控制也不能清除, 疫苗无法依靠进化的弱势的免疫系统, 传统方法和常规技术对HIV疫苗研发是无效的, 既往40年的HIV疫苗研发历史反复证明! 研发HIV疫苗不能仿效自然, 必须高于自然。这就需要从根本上改变HIV疫苗研发的范式, 从聚焦技术障碍调整到聚焦科学挑战上来, 从专注对病原体的研究转换到对宿主的免疫重塑(immune remodeling)的轨道上来(图1)。

因而, 必须加强疫苗免疫学的研究, 通过解析A类病原体无需解析的疫苗免疫保护机制的“黑箱”, 才能找到解决B类病原体免疫进化弱势难题的钥匙; 通过创新研究思路和大量的试验探索, 获得安全可行的免疫重塑的新技术和新方法, 包括重新设计和改进HIV抗原的免疫原性、采用复制型病毒载体、创新疫苗免疫接种策略等, 有效提升人体免疫系统针对HIV的免疫防护应答, 为最终攻克HIV的疫苗和其他B类病原体的疫苗提供有力的科技支撑(图1)。

3 国际学界应对HIV疫苗挑战的策略措施

3.1 专注HIV疫苗免疫学瓶颈的CHAVI研究及其进展

2005年7月, NIH/NIAID正式启动Center for HIV/AIDS Vaccine Immunology(CHAVI)项目。由杜克大学牵头, 联合哈佛大学、牛津大学、阿拉巴马大学、北卡罗来纳大学五所大学科学家团队, 七年投入3.15亿

美元, 以攻克HIV疫苗研发的关键免疫学路障为总目标, 从实现阐明HIV传播感染的早期病毒学免疫学事件及宿主遗传因素, 确定免疫保护的相关组分, 设计开发测试诱导持久黏膜和系统免疫应答的新型免疫原和佐剂和早期临床试验中评估HIV候选疫苗四方面推进研究^[63]。

CHAVI团队在非洲HIV高风险人群建立大规模HIV急性感染队列, 研究发现半数以上的性传播HIV感染是由一个HIV病毒粒子引起的^[64], 这为疫苗在早期阻断HIV感染提供了一个关键的窗口期。CHAVI和NIH联合团队发现在感染早期病毒尚未逃逸免疫攻击, 约20%的HIV感染者能够产生bNAbs, 还首次完整描绘了广谱中和抗体与病毒之间的共进化路径和图谱, 为诱导bNAbs免疫原的设计和免疫方式选择提供了指导^[65]。

CHAVI项目的研究成果对HIV疫苗免疫学的贡献可概括为免疫范式的转变, 首先从“一次免疫”到“序贯引导”的范式转变。传统A类病原体疫苗通常依赖单次或两次免疫即可诱导保护性免疫应答。CHAVI对bNAbs发育过程的精细解析表明, 对像HIV这种B类病原体的疫苗, 需要设计不同构象和表位特异性的免疫原, 在多个时间点按序贯的方式逐步引导B细胞系向bNAbs成熟方向进化。其次, 从“单一免疫效应”到“协同免疫网络”的范式转变。CHAVI研究揭示了B细胞谱系之间的协同机制以及Tfh细胞在其中的核心调节作用。疫苗设计的关注点从“诱导出什么抗体”扩展到“如何构建完整的生发中心反应微环境”——包括Tfh细胞的充分激活、多谱系B细胞的协同演进, 以及避免病毒对免疫应答核心节点的直接攻击^[66,67]。

CHAVI的研究成果解答了艾滋病疫苗免疫学中的一些关键问题, 为解决研发作为B类病原体的HIV疫苗的科学挑战积累了丰富的数据, 也为如何提升人体免疫系统针对HIV应答的免疫重塑研究进行了有益的探索。同时, CHAVI的研究也提示了更深层的挑战。自然感染中HIV bNAbs发育成熟需要数年时间, 这比A类病原体所需的时间长了许多, 如新冠病毒几周至数月即可成熟为bNAbs。这种差异的主要原因是HIV bNAbs的成熟需要高达15%~30%的SHM^[48], 而新冠病毒bNAbs的产生只需要5%左右的SHM^[68]。如何通过免疫重塑研究的创新加快HIV bNAbs的成熟速度, 仍是未来HIV疫苗研究亟待解决的问题。

3.2 从“天然抗原”到“设计免疫原”的CHAVI-ID研究及其进展

在CHAVI七年计划完成之后, NIH-NIAID于2012年启动的第二期重大研究计划, 全称为Center for HIV/AIDS Vaccine Immunology and Immunogen Discovery(CHAVI-ID). CHAVI-ID的使命为“开发通过迭代设计能够诱导广谱中和抗体的HIV免疫原和免疫方案, 并将其推进至临床试验”, 项目由杜克大学和斯克里普斯研究所两个平行中心建立团队推进, 总经费超过2亿美元^[69].

HIV疫苗免疫原设计面临的根本困境是: bNAbs前体B细胞在人体B细胞库中的丰度极低, 与天然Env蛋白的结合亲和力极弱, 常规免疫无法有效“动员”这些稀有细胞. 针对这一瓶颈, CHAVI-ID团队设计了一种能够结合VRC01类bNAbs胚系前体的免疫原, 并在表达胚系VRC01重链的基因敲入小鼠中进行了免疫实验. 结果显示, 该免疫原成功诱导出了具有VRC01类bNAbs特征的抗体——包括短的CDRL3和对近天然构象gp120的突变偏好^[70,71]. 这一发现提供了两个关键证据: 第一, bNAbs前体无法被天然抗原有效启动, 正是因为天然抗原与胚系前体的亲和力过低; 第二, 通过理性设计的胚系靶向免疫原, 这一瓶颈是可以被打破的. 这是“B类病原体疫苗必须高于自然”理念在实验室内得到直接的验证.

CHAVI-ID团队建立了BG505 SOSIP.664三聚体免疫原——这是一种高度稳定的可溶性重组Env三聚体, 成功地将HIV包膜蛋白稳定在融合前构象, 能结合并激活大部分已知bNAbs, 而基本上不结合缺乏中和活性的非中和抗体^[72]. 团队改进版本的胚系靶向三聚体BG505 SOSIP.v4.1-GT1的天然构象有和多重bNAbs前体结合能力, 在表达胚系VRC01或胚系PGT121的基因敲入小鼠中可成功激活体内B细胞并诱导特异性抗体分泌^[73].

CHAVI-ID及后续研究推动了序贯免疫策略的形成, 明确了胚系靶向免疫原“初启”后, 必须使用一系列亲和力递增的免疫原进行后续加强, 才能引导B细胞沿所需的成熟路径进行体细胞超突变. 近年来, 多表位同步诱导策略取得了重要进展. 2025年, *Science Immunology*报道了使用mRNA脂质纳米颗粒同时递送四种不同表位的胚系靶向免疫原(N332-GT5, ApexGT5, eOD-GT8 60mer和10E8-GT12 24mer)的研究, 在小鼠

模型中实现了对四个不同bNAbs前体类别的平衡激活^[74]. 另一项研究在非人灵长类中验证了组合胚系靶向策略能够同时启动多个bNAbs谱系而不产生竞争抑制^[75].

CHAVI-ID免疫原设计产生了整套全新疫苗开发范式, 从抗体谱系的识别开始, 经过胚系靶向免疫原结构设计, 最后过渡到合理免疫程序设计, 回答了在B类病原体HIV面前“必须设计什么”和“如何设计”这两个决定性科学问题, 也落实了B类病原体必须使用“高于自然”的设计路径. 以CHAVI-ID为基础, IAVI G001临床试验获得了全球首个验证胚系靶向免疫原在人类中安全性和免疫原性的数据. 但是, 新设计免疫原诱导的抗体还不够成熟, 体细胞超突变还只能达到广谱中和抗体的1/3~1/2^[76]. 如何使之进一步提高, 并在有限的免疫接种期内加快bNAbs的成熟, 既是该研究未来努力的方向, 也是从宿主免疫重塑技术发力, 为解决该难题提供新技术方案努力的目标.

3.3 中国疾病预防控制中心与中国生物集团HIV疫苗研究策略和进展

在我国HIV预防性疫苗研究之初, 中国疾病预防控制中心(中疾控)就意识到HIV免疫进化的独特性, 确立了坚持创新研究路线, 包括优选疫苗株、改造天然免疫原、采用复制型病毒载体, 以及与DNA疫苗联合的序贯免疫策略, 以保证疫苗能诱导平衡的体液和细胞免疫应答^[62]. 中疾控通过全国HIV分子流行病学调查, 筛选出HIV-1 CN54(CN97001), 作为我国和欧盟的HIV候选疫苗株^[77]. 美国学者还通过试验证明该疫苗株诱导中和抗体的能力是同亚型HIV-1疫苗株最强的^[78].

在对HIV免疫原的改造方面, 中疾控学者与成功研发出首个慢病毒疫苗——EIAV疫苗的中国农业科学院沈荣显院士合作, 研究了他经200代减毒传代获得的疫苗株与野病毒膜蛋白保守区的构象改变, 并据此对HIV-1膜蛋白的结构进行优化改造^[79]. 改造后的HIV免疫原能够提高诱导的HIV中和抗体的强度和广谱性^[80]. 中疾控学者选用中国天花疫苗天坛株作为HIV疫苗载体, 在对其减毒后构建了复制型天坛株HIV疫苗(replicating Tiantan vaccinia, rTV). 采用DNA疫苗初免, rTV疫苗加强的异源序贯免疫策略开展免疫原性研究^[81]. 实验证实, 该疫苗组合可诱导良好的体液和

细胞免疫反应, 能保护恒河猴抵御SHIV的攻击^[81,82]. 中疾控与中国生物集团研制的DNA及rTV联合HIV疫苗, 经国家药监局批准, 在北京协和医院完成了 I 期临床试验^[83]. 在北京佑安医院和浙江大学附属第一医院完成了 II 期临床试验. 试验结果显示, 该疫苗具有良好的安全性和耐受性, 未观察到与疫苗相关的严重不良事件. 在3针DNA初免与1针rTV加强组可诱导出100%的特异性抗体反应, 50%~69%的特异性T细胞反应, 但中和抗体反应很弱. 在3针DNA初免和2针rTV加强组, 疫苗能诱导更高滴度的100%抗体反应, 93%~100%的T细胞反应, 中和抗体反应率也达到64%~83%.

我们的复制型病毒载体疫苗的临床试验结果经与其他非复制型病毒载体疫苗的结果相比, 显示出更强的免疫原性, 能诱导更平衡的体液和细胞免疫反应, 中和抗体的反应也较好. 鉴于HIV疫苗面临的困难, 当前更多的团队开始将复制型病毒载体用于HIV疫苗研究. 由于我们的研究一直坚持复制型病毒载体的技术路线, rTV疫苗是国际上首次开展 I 期和唯一完成 II 期临床试验的复制型病毒载体HIV疫苗(表2). 目前, 我们正筹备开展该疫苗的 III 期临床试验, 该项研究已通过国家科技重大专项立项评审. 我们计划采用随机、双盲、多中心试验设计, 在全国6个省市招募HIV阴性的男男同性恋人群, 测试和评估疫苗的安全性和预防HIV感染的保护效力, 同时探索与保护效力相关的因素及免疫学指标.

值得关注的是, DNA疫苗与rTV疫苗联合使用, 是我国第一个HIV疫苗 III 期临床试验, 同时也是国际首个复制型病毒载体HIV疫苗的 III 期临床试验. 过去40年间, 全球以核酸、蛋白及非复制型病毒载体疫苗为主开展的 II b/III 期临床试验, 除RV144试验外, 均以失败告终. 现在, 应该给复制型病毒载体HIV疫苗一个机会, 在 III 期临床试验中测试该类疫苗的保护性.

4 国际HIV疫苗的未来发展趋势

全球在过去40年中对HIV疫苗的研究, 投入了比任何单一疫苗都更为巨大的人力、物力和财力支持, 但至今尚无突破. 这是因为人类免疫系统在进化上弱于B类病原体, 作为B类病原代表的HIV研发疫苗, 面临着史无前例的科学挑战. 尽管各类HIV疫苗研发计划, 尤其是CHAVI和CHAVI-ID计划都取得了一定的

进展, 但是距离有效的HIV疫苗都还有一定的距离. 值得欣慰的是, 最近在*Cell*, *Nature*和*Science*发表的三项HIV疫苗的研究, 已经能在非人灵长类动物诱导出较强和较广谱的中和抗体, 特别是针对HIV-1 Tier 2假病毒的广谱中和抗体反应^[84~86]. 这是HIV疫苗研究在难以诱导广谱中和抗体的挑战中罕见的进展. 仔细检视这些研究可以发现以下几个特点: (i) 疫苗免疫都采用多种疫苗的异源序贯免疫策略; (ii) 疫苗免疫动物的周期都很长, 约为两年; (iii) 其中两项研究使用了SHIV活病毒进行免疫. 这些研究的优点是能够在非人灵长类动物诱导出HIV bNAbs这一免疫保护相关反应. 但是缺点也很明显, 一是可行性不高, 很难在大人推广长达两年的疫苗接种期; 二是安全性不好, 活SHIV病毒风险太高, 无法用做人类疫苗接种.

未来HIV疫苗发展应该在缩短疫苗接种时间和降低疫苗制剂风险两方面进行探索. 这就需要在疫苗免疫学研究, 尤其是免疫重塑研究上下功夫. 如何使HIV bNAbs发育成熟的时间尽量靠近疫苗接种时间窗口, 仍是HIV疫苗和免疫重塑研究亟待解决的问题. 为此, 加强复制型病毒载体的使用, 提供接种后免疫原不断刺激机体, 加速SHM突变率和bNAbs成熟速率, 不失为一种安全可行的技术策略. 当前, 全球越来越多的研究团队将复制型病毒载体用于HIV疫苗的研究和临床试验(表2).

同时, 采用不同技术疫苗和不同基因亚型疫苗联合的异源序贯免疫策略也很有前景. 当前绝大多数HIV疫苗都是通过肌肉接种, 主要诱导的是人体系统免疫, 诱导黏膜反应的能力很弱. 而当前90%以上的HIV感染都是通过生殖道黏膜传播. 未来还应大力加强HIV黏膜疫苗和黏膜接种途径的研究力度, 阻断HIV侵入部位的传播. 我们将要开展的DNA疫苗与rTV复制型载体HIV疫苗 III 期临床试验, 也是采用异源序贯免疫的策略, DNA疫苗是肌肉注射, rTV疫苗借鉴当年天花疫苗的皮肤接种, 其是介于系统免疫与黏膜免疫之间的独特接种方式, 是值得在大规模 III 期临床试验中进行探索的. 这也是HIV疫苗的免疫重塑研究的另一个着力点.

最后, 借鉴成功混合三种艾滋病药物的鸡尾酒疗法的成功经验, 多类型和多制剂HIV疫苗的联合序贯免疫, 也是十分值得探索的研究. 任何一个团队甚至一个国家拥有所有适宜疫苗的可能性很低, 因而HIV

表 2 国际复制型病毒载体HIV疫苗临床试验进展表^{a)}

Table 2 Progress of international clinical trials on replicating viral vector HIV vaccines^{a)}

试验阶段	试验编号	试验状态	复制型病毒载体/ 其他合用疫苗	候选疫苗	受试者人数	试验地点	试验起止时间
I 期	IAVI C114 (NCT06617091)	进行中	腺病毒36型	GRAd36 HIVNE1	120	南非、 津巴布韦	2025.07~2027.03
I 期	VIR-1111-2001 (NCT04725877)	已完成	人巨细胞病毒	VIR-1111	27	美国	2020.12~2022.12
I 期	HVTN 087 (NCT01578889)	已完成	水泡性口炎病毒/ DNA	HIV-MAG/VSV- Indiana HIV gag	100	美国	2012.05~2016.10
I 期	HVTN 090 (NCT01438606)	已完成	水泡性口炎病毒	VSV-Indiana HIV gag	60	美国	2011.10~2013.01
I 期	HVTN 110 (NCT02771730)	已完成	腺病毒4型/蛋白	Ad4-mgag/Ad4-EnvC150/ AIDSVAX B/E	60	美国	2015.03~2017.02
I 期	HVTN 112 (NCT01571960)	已完成	DNA/水泡性 口炎病毒	HIV-1 nef/tat/vif, env pDNA vaccine/rVSV HIV envC	15	美国	2012.04~2016.01
I 期	HVTN 142 (NCT05854381)	已完成	人巨细胞病毒	VIR-1388	95	美国、 南非	2023.09~2025.11
I 期	IAVI R001 (NCT02366013)	已完成	腺病毒26型	rcAd26.MOS1.HIV-Env	24	美国	2015.01~2016.06
I 期	IAVI S001 (NCT01705990)	已完成	仙台病毒G蛋白载 体/非复制型腺 病毒35	SeV-G/Ad35-GRIN	64	肯尼亚、 英国、 卢旺达	2013.03~2015.03
I 期	MV1-F4-CT1 (NCT01320176)	已完成	麻疹病毒	CCID50 of the Recombi- nant HIV I Clade B Measles Vaccine Vector	36	比利时	2010.10~2011.11
I 期	Ad4HIV (NCT03408262)	已完成	腺病毒4型/非复制 安克拉痘苗载体/ 蛋白	Ad4-EnvCN54/MVA- CN54/CN54gp140/MPLA	68	英国	2017.10~2020.02
I 期	HVTN 059 (NCT00097838)	已完成	阿尔法病毒复制 子载体	Alphavirus Replicon HIV- 1 Subtype C Gag	96	美国、 博茨瓦纳、 南非	2004.10~2009.09
I 期	Tiantan vaccinia HIV Vaccine and DNA (ChiCTR-PRC- 10001287)	已完成	痘苗病毒天坛株/ DNA	艾滋病疫苗(核酸疫苗与 重组天坛痘苗联合 使用)	48	中国	2007.11~2011.01
II 期	Tiantan vaccinia HIV Vaccine and DNA (3x DNA+1x rTV) (NCT01705223)	已完成	痘苗病毒天坛株/ DNA	艾滋病疫苗(核酸疫苗与 重组天坛痘苗联合 使用)	150	中国	2012.08~2014.11
II 期	Tiantan vaccinia HIV Vaccine and DNA (3x DNA+2x rTV) (ChiCTR1900021422)	已完成	痘苗病毒天坛株/ DNA	艾滋病疫苗(核酸疫苗与 重组天坛痘苗联合 使用)	160	中国	2019.02~2022.04

a) 临床试验信息来源<https://clinicaltrials.gov/>和<https://www.chictr.org.cn/searchproj.html>

疫苗研究的国际合作是十分重要的。鉴于西方国家 HIV 流行近年来持续下降，开展疫苗试验的成本大幅上升，艾滋病疫苗的研发和临床试验越来越依赖于全球的合作，尤其是发达国家与发展中国家的合作。自一组科学家在 *Science* 上呼吁建立全球艾滋病疫苗企业计划(企业计划)以来^[87]，国际层面的 HIV 疫苗合作

全面展开。除政府外，以盖茨基金会为代表的民间机构和企业，也曾为 HIV 疫苗研发计划提供了大量的资金支持，以平行推进临床试验和跨学科临床前研究为牵引，鼓励企业、青年科学家和发展中国家积极参与，全面推动全球 HIV 疫苗的研发^[88]。当前国际经济和政治形势正处于风起云涌的重大变化之中，HIV 疫苗的

国际研究投入正处于下降周期中。因此, 更需要国际 HIV 疫苗研究加强国际合作, 无论是南北合作还是南

南合作都是保证全球 HIV 疫苗研发势头所必需的, 终结艾滋病和 HIV 的流行需要全人类的密切合作。

参考文献

- 1 CDC. Pneumocystis pneumonia—Los Angeles. Morbidity and Mortality Weekly Report (MMWR), 1981, 30: 250–252
- 2 UNAIDS. 2025 Global AIDS Update — AIDS, Crisis and the Power to Transform. 2025, Available from URL: <https://www.unaids.org/en/resources/documents/2025/2025-global-aids-update>
- 3 Barré-Sinoussi F, Chermann J C, Rey F, et al. Isolation of a T-lymphotropic retrovirus from a patient at risk for acquired immune deficiency syndrome (AIDS). *Science*, 1983, 220: 868–871
- 4 Popovic M, Sarngadharan M G, Read E, et al. Detection, isolation, and continuous production of cytopathic retroviruses (HTLV-III) from patients with AIDS and pre-AIDS. *Science*, 1984, 224: 497–500
- 5 Gallo R C, Salahuddin S Z, Popovic M, et al. Frequent detection and isolation of cytopathic retroviruses (HTLV-III) from patients with AIDS and at risk for AIDS. *Science*, 1984, 224: 500–503
- 6 Shilts R. And the Band Played On: Politics, People, and the AIDS Epidemic. New York: St. Martin's Press, 2007
- 7 Nkolola J P, Barouch D H. Prophylactic HIV-1 vaccine trials: past, present, and future. *Lancet HIV*, 2024, 11: e117–e124
- 8 Lee J H, Crotty S. HIV vaccinology: 2021 update. *Semin Immunol*, 2021, 51: 101470
- 9 Johnston M I, Fauci A S. An HIV vaccine—challenges and prospects. *N Engl J Med*, 2008, 359: 888–890
- 10 Barouch D H. Challenges in the development of an HIV-1 vaccine. *Nature*, 2008, 455: 613–619
- 11 Starcich B R, Hahn B H, Shaw G M, et al. Identification and characterization of conserved and variable regions in the envelope gene of HTLV-III/LAV, the retrovirus of AIDS. *Cell*, 1986, 45: 637–648
- 12 Wei X, Decker J M, Wang S, et al. Antibody neutralization and escape by HIV-1. *Nature*, 2003, 422: 307–312
- 13 Klasse P J, Sanders R W, Ward A B, et al. The HIV-1 envelope glycoprotein: structure, function and interactions with neutralizing antibodies. *Nat Rev Microbiol*, 2025, 23: 734–752
- 14 Dalglish A G, Beverley P C L, Clapham P R, et al. The CD4 (T4) antigen is an essential component of the receptor for the AIDS retrovirus. *Nature*, 1984, 312: 763–767
- 15 Klatzmann D, Champagne E, Chamaret S, et al. T-lymphocyte T4 molecule behaves as the receptor for human retrovirus LAV. *Nature*, 1984, 312: 767–768
- 16 Chun T W, Carruth L, Finzi D, et al. Quantification of latent tissue reservoirs and total body viral load in HIV-1 infection. *Nature*, 1997, 387: 183–188
- 17 Finzi D, Hermankova M, Pierson T, et al. Identification of a reservoir for HIV-1 in patients on highly active antiretroviral therapy. *Science*, 1997, 278: 1295–1300
- 18 Alter H J, Eichberg J W, Masur H, et al. Transmission of HTLV-III infection from human plasma to chimpanzees: an animal model for AIDS. *Science*, 1984, 226: 549–552
- 19 Feinberg M B, Moore J P. AIDS vaccine models: challenging challenge viruses. *Nat Med*, 2002, 8: 207–210
- 20 CASCADE Collaboration. Time from HIV-1 seroconversion to AIDS and death before widespread use of highly-active antiretroviral therapy: a collaborative re-analysis. *Lancet*, 2000, 355: 1131–1137
- 21 Koff W C. HIV vaccine development: challenges and opportunities towards solving the HIV vaccine-neutralizing antibody problem. *Vaccine*, 2012, 30: 4310–4315
- 22 Ng'uni T, Chasara C, Ndhlovu Z M. Major scientific hurdles in HIV vaccine development: historical perspective and future directions. *Front Immunol*, 2020, 11: 590780
- 23 Connor R I, Korber B T M, Graham B S, et al. Immunological and virological analyses of persons infected by human immunodeficiency virus type 1 while participating in trials of recombinant gp120 subunit vaccines. *J Virol*, 1998, 72: 1552–1576
- 24 Mascola J R, Snyder S W, Weislow O S, et al. Immunization with envelope subunit vaccine products elicits neutralizing antibodies against laboratory-adapted but not primary isolates of human immunodeficiency virus type 1. *J Infect Dis*, 1996, 173: 340–348

- 25 Flynn N M, Forthal D N, Harro C D, et al. Placebo-controlled phase 3 trial of a recombinant glycoprotein 120 vaccine to prevent HIV-1 infection. *J Infect Dis*, 2005, 191: 654–665
- 26 Pitisuttithum P, Gilbert P, Gurwith M, et al. Randomized, double-blind, placebo-controlled efficacy trial of a bivalent recombinant glycoprotein 120 HIV-1 vaccine among injection drug users in Bangkok, Thailand. *J Infect Dis*, 2006, 194: 1661–1671
- 27 Murakoshi H, Zou C, Kuse N, et al. CD8⁺ T cells specific for conserved, cross-reactive Gag epitopes with strong ability to suppress HIV-1 replication. *Retrovirology*, 2018, 15: 46
- 28 Jia M, Hong K, Chen J, et al. Preferential CTL targeting of Gag is associated with relative viral control in long-term surviving HIV-1 infected former plasma donors from China. *Cell Res*, 2012, 22: 903–914
- 29 Janes H, Friedrich D P, Krambrink A, et al. Vaccine-induced Gag-specific T cells are associated with reduced viremia after HIV-1 infection. *J Infect Dis*, 2013, 208: 1231–1239
- 30 Jiang F, Han X, Zhang H, et al. Multi-layered Gag-specific immunodominant responses contribute to improved viral control in the CRF01_AE subtype of HIV-1-infected MSM subjects. *BMC Immunol*, 2016, 17: 28
- 31 Vandekerckhove L, Fox J, Mora-Peris B, et al. Safety and biologic activity of a bispecific T cell receptor targeting HIV Gag in males living with HIV: a first-in-human trial. *Nat Commun*, 2026, 17: 2207
- 32 Julg B, Williams K L, Reddy S, et al. Enhanced anti-HIV functional activity associated with Gag-specific CD8 T-cell responses. *J Virol*, 2010, 84: 5540–5549
- 33 Buchbinder S P, Mehrotra D V, Duerr A, et al. Efficacy assessment of a cell-mediated immunity HIV-1 vaccine (the Step Study): a double-blind, randomised, placebo-controlled, test-of-concept trial. *Lancet*, 2008, 372: 1881–1893
- 34 Gray G E, Allen M, Moodie Z, et al. Safety and efficacy of the HVTN 503/Phambili Study of a clade-B-based HIV-1 vaccine in South Africa: a double-blind, randomised, placebo-controlled test-of-concept phase 2b study. *Lancet Infect Dis*, 2011, 11: 507–515
- 35 Moodie Z, Metch B, Bekker L G, et al. Continued follow-up of Phambili phase 2b randomized HIV-1 vaccine trial participants supports increased HIV-1 acquisition among vaccinated men. *PLoS One*, 2015, 10: e0137666
- 36 Hammer S M, Sobieszczyk M E, Janes H, et al. Efficacy trial of a DNA/rAd5 HIV-1 preventive vaccine. *N Engl J Med*, 2013, 369: 2083–2092
- 37 Benlahrech A, Harris J, Meiser A, et al. Adenovirus vector vaccination induces expansion of memory CD4 T cells with a mucosal homing phenotype that are readily susceptible to HIV-1. *Proc Natl Acad Sci USA*, 2009, 106: 19940–19945
- 38 Lewis G K, DeVico A L, Gallo R C. Antibody persistence and T-cell balance: two key factors confronting HIV vaccine development. *Proc Natl Acad Sci USA*, 2014, 111: 15614–15621
- 39 Rerks-Ngarm S, Pitisuttithum P, Nitayaphan S, et al. Vaccination with ALVAC and AIDSVAX to prevent HIV-1 infection in Thailand. *N Engl J Med*, 2009, 361: 2209–2220
- 40 Haynes B F, Gilbert P B, McElrath M J, et al. Immune-correlates analysis of an HIV-1 vaccine efficacy trial. *N Engl J Med*, 2012, 366: 1275–1286
- 41 Yates N L, Liao H X, Fong Y, et al. Vaccine-induced Env V1-V2 IgG3 correlates with lower HIV-1 infection risk and declines soon after vaccination. *Sci Transl Med*, 2014, 6: 228ra39
- 42 Gray G E, Bekker L G, Laher F, et al. Vaccine efficacy of ALVAC-HIV and bivalent subtype C gp120-MF59 in adults. *N Engl J Med*, 2021, 384: 1089–1100
- 43 Gray G E, Mngadi K, Lavreys L, et al. Mosaic HIV-1 vaccine regimen in southern African women (Imbokodo/HVTN 705/HPX2008): a randomised, double-blind, placebo-controlled, phase 2b trial. *Lancet Infect Dis*, 2024, 24: 1201–1212
- 44 Buchbinder S P, Spinosa Guzman S, Sanchez J, et al. Efficacy and safety of a mosaic HIV-1 vaccine regimen in men who have sex with men and transgender individuals (HVTN 706/HPX3002/Mosaico): a global, randomised, double-blind, placebo-controlled, phase 3 trial. *Lancet HIV*, 2025, 12: e823–e835
- 45 PrEPVacc News Release. HIV vaccines tested in PrEPVacc fail to reduce infections. 2024, Available from URL: <https://www.prepvacc.org/news/hiv-vaccines-tested-in-prepvacc-fail-to-reduce-infections-23-july-news-releas>
- 46 Wu X, Yang Z Y, Li Y, et al. Rational design of envelope identifies broadly neutralizing human monoclonal antibodies to HIV-1. *Science*, 2010, 329: 856–861
- 47 Zhou T, Georgiev I, Wu X, et al. Structural basis for broad and potent neutralization of HIV-1 by antibody VRC01. *Science*, 2010, 329: 811–817
- 48 Burton D R, Hangartner L. Broadly neutralizing antibodies to HIV and their role in vaccine design. *Annu Rev Immunol*, 2016, 34: 635–659

- 49 Kong L, Sattentau Q J. Antigenicity and immunogenicity in HIV-1 antibody-based vaccine design. *J AIDS Clin Res*, 2012, Suppl 8: 003
- 50 Burton D R, Ahmed R, Barouch D H, et al. A blueprint for HIV vaccine discovery. *Cell Host Microbe*, 2012, 12: 396–407
- 51 Van Regenmortel M. Structure-based reverse vaccinology failed in the case of HIV because it disregarded accepted immunological theory. *Int J Mol Sci*, 2016, 17: 1591
- 52 Makgoba M W, Solomon N, Tucker T J. The search for an HIV vaccine. *BMJ*, 2002, 324: 211–213
- 53 Esparza J. A brief history of the global effort to develop a preventive HIV vaccine. *Vaccine*, 2013, 31: 3502–3508
- 54 Merson M. Shots in the dark: the wayward search for an AIDS vaccine. *N Engl J Med*, 2001, 344: 1801–1802
- 55 Senior K. Back to basics for HIV vaccine research. *Lancet Infect Dis*, 2008, 8: 467
- 56 Moore J P. Back to primary school. *Nature*, 1995, 376: 115
- 57 Mansky L M, Temin H M. Lower *in vivo* mutation rate of human immunodeficiency virus type 1 than that predicted from the fidelity of purified reverse transcriptase. *J Virol*, 1995, 69: 5087–5094
- 58 Descours B, Petitjean G, López-Zaragoza J L, et al. CD32a is a marker of a CD4 T-cell HIV reservoir harbouring replication-competent proviruses. *Nature*, 2017, 543: 564–567
- 59 Ajoge H O, Renner T M, Bélanger K, et al. Antiretroviral APOBEC3 cytidine deaminases alter HIV-1 provirus integration site profiles. *Nat Commun*, 2023, 14: 16
- 60 Douek D C, Brenchley J M, Betts M R, et al. HIV preferentially infects HIV-specific CD4⁺ T cells. *Nature*, 2002, 417: 95–98
- 61 Hatzioannou T, Evans D T. Animal models for HIV/AIDS research. *Nat Rev Microbiol*, 2012, 10: 852–867
- 62 Shao Y, Liu Y, Xu J, et al. AIDS vaccine research, from basic research to clinical study. In: Sanders S, ed. *Selected Presentations from the 2011 Sino-American Symposium on Clinical and Translational Medicine*. Washington, DC: Science/AAAS, 2011. 44–45
- 63 Bloom S. New HIV vaccine center has Haynes at its helm. *J Clin Invest*, 2005, 115: 2300
- 64 Gay C, Dibben O, Anderson J A, et al. Cross-sectional detection of acute HIV infection: timing of transmission, inflammation and antiretroviral therapy. *PLoS One*, 2011, 6: e19617
- 65 Liao H X, Lynch R, Zhou T, et al. Co-evolution of a broadly neutralizing HIV-1 antibody and founder virus. *Nature*, 2013, 496: 469–476
- 66 Gao F, Bonsignori M, Liao H X, et al. Cooperation of B cell lineages in induction of HIV-1-broadly neutralizing antibodies. *Cell*, 2014, 158: 481–491
- 67 Jardine J G, Kulp D W, Havenar-Daughton C, et al. HIV-1 broadly neutralizing antibody precursor B cells revealed by germline-targeting immunogen. *Science*, 2016, 351: 1458–1463
- 68 Korenkov M, Zehner M, Cohen-Dvashi H, et al. Somatic hypermutation introduces bystander mutations that prepare SARS-CoV-2 antibodies for emerging variants. *Immunity*, 2023, 56: 2803–2815.e6
- 69 Walton L A, Taylor B K, Solomon L S, et al. Assessment of the Centers for HIV/AIDS Vaccine Immunology and Immunogen Design. Bethesda: National Institute of Allergy and Infectious Diseases (NIAID), 2019
- 70 Jardine J, Julien J P, Menis S, et al. Rational HIV immunogen design to target specific germline B cell receptors. *Science*, 2013, 340: 711–716
- 71 Jardine J G, Ota T, Sok D, et al. Priming a broadly neutralizing antibody response to HIV-1 using a germline-targeting immunogen. *Science*, 2015, 349: 156–161
- 72 Sanders R W, Derking R, Cupo A, et al. A next-generation cleaved, soluble HIV-1 Env trimer, BG505 SOSIP.664 gp140, expresses multiple epitopes for broadly neutralizing but not non-neutralizing antibodies. *PLoS Pathog*, 2013, 9: e1003618
- 73 Medina-Ramírez M, Garces F, Escolano A, et al. Design and crystal structure of a native-like HIV-1 envelope trimer that engages multiple broadly neutralizing antibody precursors *in vivo*. *J Exp Med*, 2017, 214: 2573–2590
- 74 Xie Z, Wang X, Yan Y, et al. Simultaneous priming of HIV broadly neutralizing antibody precursors to multiple epitopes by germline-targeting mRNA-LNP immunogens in mouse models. *Sci Immunol*, 2025, 10: eadu7961
- 75 Sutton H J, Ma K M, Steichen J M, et al. Simultaneous induction of multiple classes of broadly neutralizing antibody precursors by combination germline-targeting immunization in nonhuman primates. *Sci Immunol*, 2025, 10: eadu8878
- 76 Leggat D J, Cohen K W, Willis J R, et al. Vaccination induces HIV broadly neutralizing antibody precursors in humans. *Science*, 2022, 378: eadd6502
- 77 Su L, Graf M, Zhang Y, et al. Characterization of a virtually full-length human immunodeficiency virus type 1 genome of a prevalent intersubtype (C/B') recombinant strain in China. *J Virol*, 2000, 74: 11367–11376

- 78 Smith D H, Winters-Digiaccinto P, Mitiku M, et al. Comparative immunogenicity of HIV-1 clade C envelope proteins for prime/boost studies. [PLoS One](#), 2010, 5: e12076
- 79 Li H, Zhang X, Fan X, et al. A conservative domain shared by HIV gp120 and EIAV gp90: implications for HIV vaccine design. [AIDS Res Hum Retroviruses](#), 2005, 21: 1057–1059
- 80 Liu L, Wan Y, Wu L, et al. Broader HIV-1 neutralizing antibody responses induced by envelope glycoprotein mutants based on the EIAV attenuated vaccine. [Retrovirology](#), 2010, 7: 71
- 81 Huang X, Lu B, Yu W, et al. A novel replication-competent vaccinia vector MVTT is superior to MVA for inducing high levels of neutralizing antibody via mucosal vaccination. [PLoS One](#), 2009, 4: e4180
- 82 Liu Q, Li Y, Luo Z, et al. HIV-1 vaccines based on replication-competent Tiantan vaccinia protected Chinese rhesus macaques from simian HIV infection. [AIDS](#), 2015, 29: 649–658
- 83 Liu Y, Lv W, Shan P, et al. Safety and immunogenicity of an HIV vaccine trial with DNA prime and replicating vaccinia boost. [Sig Transduct Target Ther](#), 2025, 10: 208
- 84 Wang H, Cheng C, Dal Santo J L, et al. Potent and broad HIV-1 neutralization in fusion peptide-primed SHIV-infected macaques. [Cell](#), 2024, 187: 7214–7231.e23
- 85 Guenaga J, Ádori M, Bale S, et al. Vaccination generates broadly cross-neutralizing antibodies to the HIV Env apex. [Nature](#), 2026, doi: 10.1038/s41586-026-10429-3
- 86 Skelly A N, Gristick H B, Li H, et al. Induction of broadly neutralizing HIV antibodies by a two-step mechanism informs vaccine design. [Science](#), 2026, doi: 10.1126/science.aec6396
- 87 Klausner R D, Fauci A S, Corey L, et al. Enhanced: the need for a Global HIV Vaccine Enterprise. [Science](#), 2003, 300: 2036–2039
- 88 Berkley S, Bertram K, Delfraissy J F, et al. The 2010 scientific strategic plan of the Global HIV Vaccine Enterprise. [Nat Med](#), 2010, 16: 981–989

From evolutionary disadvantage to immune remodeling: progress, challenges, and coping strategies in HIV vaccine research

SHAO YiMing^{1,2*}

¹ National Center for AIDS/STD Control and Prevention, Chinese Center for Disease Control and Prevention, Beijing 102206, China

² The First Affiliated Hospital, Zhejiang University School of Medicine, National Clinical Research Center for Infectious Diseases National Medical Center for Infectious Diseases, Hangzhou 310003, China

* Corresponding author, E-mail: yshao@chinaaids.cn

Since the discovery of acquired immune deficiency syndrome (AIDS) in 1981 and the isolation of its causative agent, the human immunodeficiency virus (HIV), in 1983, developing an effective HIV vaccine has remained a top priority for the global vaccine community. In 1997, the U.S. government launched a ten-year initiative to achieve this goal. However, despite massive investments, no breakthrough has been achieved in over four decades. This paper first reviews the outcomes of first-generation protein vaccines, second-generation non-replicating viral vector vaccines, and third-generation strategies combining nucleic acids, proteins, and non-replicating viral vectors, analyzing the primary causes of failure for each generation based on research field insights. The author then proposes the scientific hypothesis of “A Tale of Two Cities,” which distinguishes between two categories of pathogens determined by their evolutionary advantage or disadvantage relative to the host immune system. This hypothesis serves two purposes: first, it explains the major obstacle in HIV vaccine research—the evolutionary lag of the human immune system, which places it at a profound disadvantage against HIV; second, it suggests that developing an HIV vaccine requires an unconventional trajectory through immune remodeling. Recognizing the importance of immunology to HIV vaccine development, the U.S. National Institutes of Health (NIH) initiated the Center for HIV/AIDS Vaccine Immunology (CHAVI) and the CHAVI Immunogen Discovery (CHAVI-ID) projects. This paper introduces the progress and challenges of these two programs alongside other related research efforts. Furthermore, this article briefly presents progress on HIV vaccines based on DNA and replicating viral vectors, led by the Chinese Center for Disease Control and Prevention and China National Biotec Group, including phase I/II trial results and phase III trial plans. Finally, the latest advancements in innovative HIV vaccine research and future perspectives are highlighted.

HIV vaccine, vaccine immunology, immune remodeling, immunogen design, replicating viral vectors, broadly neutralizing antibodies, mucosal immunity

doi: [10.1360/SSV-2026-0129](https://doi.org/10.1360/SSV-2026-0129)