

本文引文格式:贺露露,何亚琼. HIV-1 致病机制及治疗策略的研究进展[J].  
右江民族医学院学报,2025,47(4):697-701.

【医学综述】

## HIV-1 致病机制及治疗策略的研究进展

贺露露,何亚琼

(皖北卫生职业学院,安徽 宿州 234000)

**摘要:** HIV-1 是导致艾滋病的主要病原体,其感染者数量持续增长,已成为全球重大公共卫生问题。HIV-1 是一种复杂的逆转录病毒,具有多样的亚型和重组形式,传播途径广泛,感染机制涉及病毒进入、逆转录、整合及病毒粒子释放等多个阶段。目前抗逆转录病毒疗法虽能有效抑制病毒复制,但无法清除潜伏病毒库,难以实现治愈。近年来,“激活并杀灭”、“阻断并锁定”、基因编辑、免疫疗法等新型治疗策略不断探索,为功能性治愈带来希望。此外,中医药在改善免疫功能和缓解治疗副作用方面也展现出潜力。本研究综述了 HIV-1 的致病机制、潜伏机制及治疗策略的研究进展,以期开发更有效的防控手段提供参考。

**关键词:** 逆转录病毒;HIV-1;获得性免疫缺陷综合征

**中图分类号:** R512.91

**文献标识码:** A

**文章编号:** 1001-5817(2025)04-0697-05

doi:10.3969/j.issn.1001-5817.2025.04.025

HIV 是获得性免疫缺陷综合征(艾滋病)的病原体,分为 HIV-1 型和 HIV-2 型,在世界范围内主要流行的是 HIV-1,2021 年全球艾滋病感染者达 3 840 万<sup>[1]</sup>。继 1985 年报告发现首例艾滋病感染后,HIV-1 型病原体在我国广泛传播,为此我国启动了国家艾滋病应对计划,但新增感染病例和死亡病例依然每年都在增加<sup>[2]</sup>,从 2005 年的 650 000 人到 2023 年的 1289 700 人,艾滋病感染者人数翻了一番<sup>[3]</sup>。为控制感染,对 HIV-1 的研究一直在持续探索中,本研究概述了近年来 HIV-1 致病机制、潜伏机制和治疗策略等方面新取得的研究进展。

### 1 HIV-1

HIV-1 是一种球形逆转录 RNA 病毒颗粒,直径 120~200 nm,包含两个基因组 RNA 分子,编码衣壳蛋白 CA,核衣壳蛋白 NC、Gag、Gag-Pol、gp160 等 15 种蛋白质<sup>[1]</sup>。在成熟的感染性 HIV-1 病毒体中,圆锥形衣壳由 1200~1500 个 CA 单体组成一个约 40 MDa 的亚稳态晶格,将病毒基因组包裹在内<sup>[4]</sup>。衣壳为逆转录提供了最佳环境,并作为向细胞核运输、进入细胞核、在细胞核内运输的功能性载体,在感染过程中发挥多种功能<sup>[1]</sup>。

1.1 HIV-1 的分型 HIV-1 起源于黑猩猩,经 3 次单独转移传到人类,在系统发育上分为 4 组:M、N、O 和 p,M 组是引起全球绝大多数感染的病毒<sup>[5]</sup>。HIV-1

M 组分化成不同的亚型,用字母 A、B、C、D、F、G、H、J 和 K 来命名,就病毒多样性而言,C 亚型病毒占据主导地位,占全球所有 HIV-1 感染的 55%~60%<sup>[6]</sup>。亚型之间的重组形成循环重组形式(CRFs)或独特重组形式(URFs);中国是世界上 HIV-1 亚型最复杂的国家之一,目前已经检测到 HIV-1 的 6 种亚型、20 种循环重组形式和 117 种独特重组形式<sup>[7]</sup>。

1.2 HIV-1 的传播 HIV-1 可通过与感染者发生血液、乳汁、精液和阴道分泌物等各类体液交换而传播,在过去的 40 年里,HIV-1 在中国的流行经历了各种主要的传播途径<sup>[7-8]</sup>。继首批从国外输入的病例之后,20 世纪 80 年代末,我国西南边境的注射吸毒者中出现艾滋病病毒感染地方性暴发,从云南波及到邻近省份,最终蔓延至全国 31 个省;20 世纪 90 年代初,随着我国中部农村地区非法商业血站的出现,第二次艾滋病毒爆发,主要集中在河南、安徽、陕西、河北、山东和贵州<sup>[7]</sup>。1995 年至今是艾滋病的扩展阶段,疫情地理范围进一步扩大,各地流行率迅速增加,随着近年来在遏制注射吸毒和非法采血方面取得巨大成功,性传播已成为艾滋病毒感染的主要途径<sup>[8]</sup>。

### 2 HIV-1 的致病机制

HIV-1 感染早期阶段包括进入细胞、病毒 RNA 逆转录、病毒 DNA 入核和 DNA 整合,晚期阶段包括病毒 RNA 转录,病毒蛋白质产生以及子代病毒体的

**基金项目:**安徽省高等学校省级自然科学基金项目(2022AH053143)

**第一作者:**贺露露,讲师,主管技师,研究方向:病原生物学、医学检验,E-mail:710304261@qq.com

**通讯作者:**何亚琼,博士,教授,研究方向:病原生物学,E-mail:729994458@qq.com

装配、出芽、释放和成熟<sup>[5,9]</sup>。进入过程中, HIV-1 包膜上的外部糖蛋白 gp120 结合在靶细胞膜表达的 CD4 受体和趋化因子辅助受体 CCR5/CXCR4 上<sup>[10]</sup>, 触发病毒和靶细胞膜的融合, 引发不可逆的构象变化, 启动复杂的细胞内生命周期<sup>[5]</sup>。随后病毒衣壳释放到细胞质中, 逆转录复合物(RTC)将病毒单链 ssRNA 转化为双链 dsDNA 后, 形成预整合复合物(PIC)<sup>[11]</sup>。含有逆转录病毒 DNA 的 PIC 穿过核孔复合体进入细胞核, 在细胞核中, PIC 相关的病毒整合酶与宿主 DNA 修复酶一起将病毒 DNA 插入宿主染色体转录活性结构域, 晶状体上皮衍生生长因子 LEDGF/p75 促进整合, 不可逆地将靶细胞转化为潜在的病毒生产者, 标志感染早期阶段的结束<sup>[11]</sup>。晚期病毒 RNA 被输出到细胞质中, 用于病毒蛋白质生产和基因组衣壳化; 病毒 RNA 基因组被组装的 Gag 晶格包裹, 病毒包膜糖蛋白掺入后, 新的未成熟病毒体合成<sup>[9]</sup>。最后, 通过出芽、释放和成熟的后期步骤, 产生感染性子代病毒体, 完成 HIV-1 复制循环<sup>[1,9]</sup>。然而, 最近发现了不同的机制, 完整的衣壳能够进入细胞核<sup>[1,4,12]</sup>。核孔中央通道的屏障由富含苯丙氨酸-甘氨酸(FG)二肽的无序核孔蛋白结构域组成, 完整的 HIV-1 衣壳比核孔扩散屏障极限大 1000 多倍<sup>[4,12]</sup>。HIV-1 衣壳表面的口袋状结构与多个核孔蛋白 FG 基序相互作用, 这种相互作用允许病毒衣壳穿透 FG-核孔蛋白凝聚体, 克服核孔复合体的选择性屏障, 将基因组直接运送到细胞核中, 病毒 RNA 在核内经历逆转录<sup>[12]</sup>。

### 3 HIV-1 的潜伏机制

缺乏活化标记物的 CD4<sup>+</sup> 记忆 T 细胞是 HIV 潜伏最典型的靶细胞<sup>[13]</sup>, 大多数被感染、激活的 CD4<sup>+</sup> T 细胞迅速死亡, 但一小部分恢复到静止状态, 作为潜伏病毒库无限期地持续下去<sup>[14]</sup>。前病毒沉默和潜伏是通过表达的多种限制建立和加强的, 包括: ①表观遗传修饰因子(如组蛋白去乙酰化酶 HDACs 和组蛋白赖氨酸甲基转移酶 HKMTs)被 HIV-1 LTR 启动子募集, 使 HIV 启动子染色质内的组蛋白修饰, 限制了 RNA 聚合酶启动转录的能力<sup>[13]</sup>; ②活化 T 细胞核因子(NFAT)、核转录因子- $\kappa$ B(NF- $\kappa$ B)、转录延伸因子(pTEF-b)、细胞周期蛋白复合物等必需转录因子被细胞调节复合物整合在静息的 CD4<sup>+</sup> T 细胞中<sup>[1,13]</sup>; ③宿主基因聚合酶读取 HIV-1 的长末端重复序列时, 必需转录因子置换导致转录干扰; 或当前病毒和宿主 RNA Pol II 复合物方向相反并发生碰撞时, 病毒转录中止<sup>[13]</sup>; ④在缺乏足够的病毒反式转录激活因子(Tat)的情况下, 病毒转录暂停<sup>[13]</sup>。除低水平的细胞间病毒转移, 潜伏感染的细胞主要通过稳态增殖、抗原驱动或整合位点驱动增殖而持续存在<sup>[15]</sup>。

## 4 HIV-1 的治疗策略

4.1 抗逆转录病毒疗法 HIV-1 复制周期为破坏病毒特异性复制的治疗提供了多种有效疗法, 包括: ①进入抑制剂, 阻止病毒刺突蛋白 gp120 与宿主细胞受体的结合及病毒与宿主细胞膜的融合<sup>[16]</sup>; ②逆转录酶抑制剂, 防止病毒 RNA 基因组逆转录<sup>[6]</sup>; ③整合酶抑制剂, 阻止病毒 DNA 产物整合到宿主基因组<sup>[16]</sup>; ④蛋白酶抑制剂, 阻止病毒多蛋白裂解成功能亚单位<sup>[5-6]</sup>。第一个完全抑制性联合疗法出现在 20 世纪 90 年代, 随着研究深入, 治疗方案变得越来越安全, 耐受性更好。新型长效抗逆转录病毒药物 Lenacapavir 是一种 HIV-1 衣壳抑制剂, 抑制多个关键的生命周期过程, 安全、高效、半衰期长, 只需每 24 周皮下注射 1 次, 对野生型和耐药药艾滋病病毒同样有效, 具备作为暴露前预防(PrEP)药物开发的潜力<sup>[17]</sup>; Islatravir 作为一种非常有效的核苷逆转录酶转位抑制剂, 每月只需口服 1 次, 正被积极开发用于药物联合治疗<sup>[16]</sup>。然而, 抗逆转录病毒疗法治疗可以阻断新的感染, 但不能根除人体内潜伏的病毒, 潜伏病毒库具有非常长的半衰期, 对宿主免疫系统的清除和抗逆转录病毒疗法具有抗性, 一旦停止治疗, 病毒反弹引起新一轮感染<sup>[15]</sup>。

4.2 激活并杀灭 “激活并杀灭”策略使用潜伏期逆转剂诱导潜伏感染细胞重新激活产生 HIV-1 RNA、蛋白质和 HIV-1 颗粒, 再通过病毒诱导的细胞死亡或宿主免疫反应靶向清除受感染的细胞<sup>[18]</sup>。诱导潜伏期逆转的 LRA 有表观遗传 LRA 和信号激动剂 LRA<sup>[18]</sup>。表观遗传 LRA 分为 3 组: 组蛋白去乙酰化酶抑制剂(HDACi)、组蛋白甲基转移酶抑制剂(HMTi)、溴结构域抑制剂(BETi、BRD)<sup>[13,19-20]</sup>。在这 3 组中, 目前只有 HDACi 作为潜伏期逆转剂进行了临床评估试验<sup>[13]</sup>。信号激动剂 LRA 通过细胞信号通路逆转潜伏期, Toll 样受体激动剂(TLR)具有逆转 HIV 潜伏期、增强抗病毒反应的能力<sup>[13]</sup>; 蛋白激酶 C(PKC)参与许多由 TCR 自然激活诱导的信号通路, 小分子 PKC 激动剂(PKCa)已被研究用于 HIV 潜伏期逆转, 然而由于潜在危险副作用, PKCa 临床研究进展受到限制<sup>[18]</sup>。最近的研究表明, 将 LRA 与强效 ART 药物联合使用对于清除 HIV-1 至关重要<sup>[13,18]</sup>。

4.3 阻断并锁定 “阻断并锁定”策略通过潜伏期促进剂抑制 HIV-1 转录和潜伏病毒再激活, 永久沉默整合的前病毒, 有效降低外周血病毒载量, 从而减少 HIV 相关免疫激活、实现功能性治愈, 目前该策略仍处于萌芽阶段<sup>[18]</sup>。潜伏期促进剂包括抑制 HIV 转录的药物(Tat 依赖性 HIV 转录、Rev、HSF-1/PTEF-b、HSP90 的抑制剂)<sup>[21]</sup>, 抑制 T 细胞活化的药物(Jak-Stat 抑制剂)<sup>[21]</sup>, 抑制 HIV 转录起始的药物(NF- $\kappa$ B、

SP-1 或组蛋白乙酰转移酶的抑制剂、NR2F1 激动剂)<sup>[22]</sup>, 抑制 HIV 延伸的药物 (CDK9/PTEF-b 或 SIRT1/Tat 脱乙酰化的抑制剂)<sup>[21,23]</sup>, 抑制 HIV 聚合的药物 (PolyA-聚合酶抑制剂)<sup>[16]</sup>, 抑制 HIV 剪接的药物 (人类剪接因子抑制剂) 以及与先前报道的潜伏期逆转剂机制相反的药物 (PKC 抑制剂)<sup>[18,21]</sup>。最新研究发现 HIV 转录抑制剂作为抗病毒治疗策略的一个优点是它们能够靶向所有被感染的细胞, 对前病毒是否完整或具有复制能力没有要求, 转录抑制可以通过不同类型的感染细胞获得, 不需要免疫反应<sup>[18,21]</sup>。目前潜伏期促进剂临床治疗策略还在研究探索中, 候选药物仍需进一步评估<sup>[21]</sup>, 尽管如此, 转录抑制剂即使用作抗逆转录病毒治疗的佐剂, 也是有利于抑制前病毒表达引起的病毒残留<sup>[16,18]</sup>。

4.4 基因疗法 造血干细胞疗法受“柏林病人”案例的启发, 通过移植携带 CCR5 $\Delta$ 32 基因突变的供体干细胞, 实现艾滋病的功能性治愈; 但该法安全性、治愈率极低, 适用人群高度受限, 截止目前仅有 7 例治愈<sup>[19]</sup>。基因编辑技术可以利用 CRISPR/Cas9 技术敲除 CD4<sup>+</sup>T 细胞的 CCR5 基因, 阻断细胞与 HIV-1 的结合, 使细胞对新的病毒感染产生抗性<sup>[16,18]</sup>; 还可以使用腺相关病毒传递基于 CRISPR-Cas 的酶直接在体内破坏前病毒, 切除整合前病毒的大部分区域, 这一种彻底清除病毒库的方法, 目前已经取得了一些成功, 正在进一步研究中<sup>[16]</sup>。

4.5 免疫疗法 免疫疗法包括广泛中和抗体、治疗性疫苗、T 细胞疗法、免疫激活佐剂、免疫检查点抑制剂和细胞因子, 常与其他治疗策略联合使用<sup>[16]</sup>。

4.5.1 广泛中和抗体 广泛中和抗体是基于抗原结合片段可变区 Fab 中和游离病毒的能力而发现的, 广泛中和抗体与抗原结合产生免疫复合物, 诱导病毒特异性 T 细胞应答<sup>[16]</sup>。除了通过其 Fc 恒定区诱导受感染细胞死亡, 广泛中和抗体还可以与游离病毒体直接中和, 减少慢性抗原刺激并增强宿主病毒特异性 T 细胞应答的功能, 从而改善病毒学控制<sup>[16,18-19]</sup>。作为正在探索中的 HIV-1 根除策略, 广泛中和抗体现在正被广泛开发用于预防和治疗<sup>[19,24]</sup>。目前正在开发的主要候选抗体包括靶向 CD4 结合位点 (VRC07-523LS、3BNC117 和 N6), 可变环 V1 和 V2 (PDGM1400 和 CAP256), 可变环 V3 (10-1074、PGT121) 和膜近端外部区域的抗体 (10E8V)<sup>[16-17]</sup>。与抗逆转录病毒疗法一样, 广泛中和抗体组合使用时效果最佳, 任何单一的广泛中和抗体都不可能具有广泛的中和作用<sup>[16]</sup>。为了有效地预防和治疗, 靶向非重叠区域的双特异性和三特异性抗体正在开发中<sup>[25]</sup>。

4.5.2 治疗性疫苗 由于 HIV-1 慢病毒特性、不断

增加的遗传多样性、复杂的免疫逃避机制、整合到宿主免疫细胞中以对宿主免疫和治疗方案产生抗性的能力, 使开发有效的 HIV-1 疫苗尤其具有挑战性<sup>[24]</sup>。在 40 年的时间里, 5 种疫苗设计概念共开展 9 个临床疗效试验, 没有一个显示出高疗效<sup>[17]</sup>。鉴于 T 细胞疫苗和非中和抗体疫苗的失败, 诱导广泛中和抗体是现阶段 HIV-1 疫苗开发的主要目标<sup>[17-18,24]</sup>。除了 B 细胞谱系疫苗、种系靶向疫苗和表位靶向疫苗, 正在评估设计用于呈递多个广泛中和抗体表位的天然样 Env 三聚体, 如 BG505 SOSIP. 664, 其他疫苗设计理念也在探索中<sup>[17]</sup>。

4.5.3 T 细胞疗法 嵌合抗原受体 T 细胞疗法 (CAR T) 是作为一项持久控制艾滋病毒的战略而开发的<sup>[16,26-27]</sup>。CAR T 细胞治疗的主要决定因素是 CAR T 细胞的持久性, 抗原密度和靶细胞丰度对于 CAR T 细胞的参与、植入和持续存在至关重要<sup>[26]</sup>。新开发的抗 HIV-1 CAR-T 细胞, 配备了内源性广泛中和抗体和滤泡归巢受体 CXCR5, 称为 M10 细胞<sup>[28]</sup>。M10 细胞行使三重生物功能, 对 HIV-1 感染细胞的广泛细胞毒性作用、B 细胞滤泡归巢及中和潜伏期逆转后产生的病毒<sup>[26,28]</sup>。体外试验和初步临床数据显示, 新型 M10 细胞疗法具备发展成为安全、有效功能性治愈策略的潜力<sup>[28]</sup>。

4.5.4 免疫激活佐剂 免疫激活佐剂对促进免疫反应的强度和持久性至关重要<sup>[16,18]</sup>, Toll 样受体激动剂 (TLRas) 是多种免疫功能的有效激活剂, 是疫苗设计主要焦点, 主要包括 TLR1/2a、TLR3a、MPLTLR4a、TLR7/8a 和 TLR9a<sup>[19,29]</sup>, 这些分子的理化性质不同, 但都能激活不同的 Toll 样受体以驱动不同的免疫信号通路<sup>[29]</sup>。具有开发前景的 3M-052 (3M/AAHI) 作为提高疫苗效力的佐剂正在进行临床试验<sup>[15]</sup>, 此外整合了多种 TLRas (包括 TLR1/2a、TLR4a 和 TLR7/8a 佐剂及其混合物) 的高度模块化纳米颗粒平台的研发展示了一个模块化的 TLRa-SNP 佐剂平台, 它可以改善疫苗的设计并影响现代疫苗的开发<sup>[29]</sup>。

4.5.5 细胞因子 将细胞因子疗法结合到“激活并杀灭”疗法中, 可通过增强先天免疫细胞的溶细胞效应来增加对 HIV-1 感染细胞的清除<sup>[18,30]</sup>。IFN $\alpha$  通过增加 NK 细胞介导的细胞毒性实现 HIV-1 DNA 的降低, 临床试验中发现, 聚乙二醇化干扰素  $\alpha$ 2 联合抗逆转录病毒疗法可延迟分析治疗中断后病毒反弹的时间<sup>[30]</sup>。IL-15 刺激 NK 细胞的各种功能, 包括细胞毒性活性、IFN $\gamma$  产生、ADCC 和 HIV-1 的生长抑制<sup>[20]</sup>。IL-15 超激动剂 ALT-803 除了通过溶细胞效应子机制增强 HIV-1 感染细胞清除的潜力之外, ALT-803 还可以促进潜伏期逆转, 使其成为“激活并杀灭”策略重要的候

选药物<sup>[31]</sup>。

4.5.6 免疫检查点抑制剂 免疫检查点蛋白通过促进潜伏感染、削弱 T 细胞的细胞毒性功能来促进 HIV-1 的持续存在<sup>[32]</sup>。免疫检查点抑制剂是阻断免疫检查点蛋白分子功能的药物,包括 CTLA-4、PD-1 及其配体 PD-L1<sup>[33]</sup>。在研究多种免疫检查点抑制剂是否可以实现协同作用的过程中,发现靶向 Tim-3 和 BTLA 的抗体与 PD-1 抑制剂联合使用可促进 CD8<sup>+</sup> T 细胞的增殖和细胞因子产生,免疫检查点抑制剂的联合设计思路正在深入研究中<sup>[32,34]</sup>。

4.6 中医药治疗 中医以补虚泻实为治疗总原则,根据艾滋病的阶段、合并症等具体情况辨证分析论治,目前主要集中于纠正药物不良反应、免疫重建不良等问题<sup>[35]</sup>。研究发现地五养肝胶囊、复方扶芳藤合剂等中药药效好、毒性小,能通过多个靶点和细胞信号通路促进感染者免疫功能的恢复与重建;使用穴位贴敷和艾灸等中医外治法联合抗逆转录病毒疗法治疗,改善免疫功能作用明显<sup>[35]</sup>。

## 5 小结与展望

综上,HIV-1 感染者数量不断增加,给医疗保健系统带来了巨大压力。目前的治疗策略尚无成熟的治愈方案:造血干细胞疗法适用性、安全性、治愈率极低;基因编辑技术可能脱靶,病毒载体 AAV 递送效率不足导致无法覆盖储存库中所有的潜伏病毒。为有效遏制蔓延,本课题组将继续在各个领域进行协同研究,对 HIV-1 复制、潜伏机制的理解不断加深,创新治疗方案、发掘治疗药物,以期在控制病情的基础上,开发出安全有效的预防、治愈方法。

## 参考文献:

[1] DWIVEDI R, PRAKASH P, KUMBHAR B V, et al. HIV-1 capsid and viral DNA integration[J]. *mBio*, 2024, 15(1): e0021222.

[2] WU Z Y, MCGOOGAN J M, DETELS R. The *Enigma* of the human immunodeficiency virus (HIV) epidemic in China[J]. *Clin Infect Dis*, 2021, 72(5): 876-881.

[3] 中国疾病预防控制中心性病艾滋病预防控制中心. 2023 年 12 月全国艾滋病性病疫情[J]. *中国艾滋病性病*, 2024, 30(3): 225.

[4] DICKSON C F, HERTEL S, TUCKWELL A J, et al. The HIV capsid mimics karyopherin engagement of FG-nucleoporins[J]. *Nature*, 2024, 626(8000): 836-842.

[5] MCLAREN P J, FELLAY J. HIV-1 and human genetic variation[J]. *Nat Rev Genet*, 2021, 22(10): 645-657.

[6] SARKAR S, ZADROZNY K K, ZADOROZHNYI R, et al. Structural basis of HIV-1 maturation inhibitor binding and activity[J]. *Nat Commun*, 2023, 14(1): 1237.

[7] XU J J, HAN M J, JIANG Y J, et al. Prevention and con-

trol of HIV/AIDS in China: lessons from the past three decades[J]. *Chin Med J (Engl)*, 2021, 134(23): 2799-2809.

[8] LIU X J, MCGOOGAN J M, WU Z Y. Human immunodeficiency virus/acquired immunodeficiency syndrome prevalence, incidence, and mortality in China, 1990 to 2017: a secondary analysis of the Global Burden of Disease Study 2017 data[J]. *Chin Med J (Engl)*, 2021, 134(10): 1175-1180.

[9] FREED E O. HIV-1 assembly, release and maturation[J]. *Nat Rev Microbiol*, 2015, 13(8): 484-496.

[10] SIMON V, HO D D, ABDOL KARIM Q. HIV/AIDS epidemiology, pathogenesis, prevention, and treatment [J]. *Lancet*, 2006, 368(9534): 489-504.

[11] LERNER G, WEAVER N, ANOKHIN B, et al. Advances in HIV-1 Assembly[J]. *Viruses*, 2022, 14(3): 478.

[12] ZILA V, MARGIOTTA E, TUROŇOVÁ B, et al. Cone-shaped HIV-1 capsids are transported through intact nuclear pores[J]. *Cell*, 2021, 184(4): 1032-1046, e18.

[13] MARGOLIS D M, ARCHIN N M, COHEN M S, et al. Curing HIV: seeking to target and clear persistent infection[J]. *Cell*, 2020, 181(1): 189-206.

[14] LANCIEN M, LICHTERFELD M. Proliferation of HIV-1 reservoir cells: the delusion of infinite growth[J]. *J Exp Med*, 2024, 221(3): e20232321.

[15] BOARD N L, MOSKOVLJEVIC M, WU F T, et al. Engaging innate immunity in HIV-1 cure strategies[J]. *Nat Rev Immunol*, 2022, 22(8): 499-512.

[16] LANDOVITZ R J, SCOTT H, DEEKS S G. Prevention, treatment and cure of HIV infection[J]. *Nat Rev Microbiol*, 2023, 21(10): 657-670.

[17] NKOLOLA J P, BAROUCH D H. Prophylactic HIV-1 vaccine trials: past, present, and future[J]. *Lancet HIV*, 2024, 11(2): e117-e124.

[18] MATSUDA K, MAEDA K. HIV reservoirs and treatment strategies toward curing HIV infection[J]. *Int J Mol Sci*, 2024, 25(5): 2621.

[19] KWAA A K, BLANKSON J N. Immune responses in controllers of HIV infection[J]. *Annu Rev Immunol*, 2024, 42(1): 21-33.

[20] GRASBERGER P, SONDRINI A R, CLAYTON K L. Harnessing immune cells to eliminate HIV reservoirs [J]. *Curr Opin HIV AIDS*, 2024, 19(2): 62-68.

[21] JANSSENS J, KIM P, KIM S J, et al. Mechanisms and efficacy of small molecule latency-promoting agents to inhibit HIV reactivation ex vivo[J]. *JCI Insight*, 2024, 9(19): e183084.

[22] JAMAL I, PAUDEL A, THOMPSON L, et al. Sulfaphane prevents the reactivation of HIV-1 by suppressing NFκB signaling[J]. *J Virus Erad*, 2023, 9(3): 100341.

- [23] HUANG T, CAI J F, WANG P P, et al. Ponatinib represses latent HIV-1 by inhibiting AKT-mTOR[J]. *Antimicrob Agents Chemother*, 2023, 67(6): e0006723.
- [24] HAYNES B F, WIEHE K, BORROW P, et al. Strategies for HIV-1 vaccines that induce broadly neutralizing antibodies[J]. *Nat Rev Immunol*, 2023, 23(3): 142-158.
- [25] PROMSOTE W, XU L, HATAYE J, et al. Trispecific antibody targeting HIV-1 and T cells activates and eliminates latently-infected cells in HIV/SHIV infections [J]. *Nat Commun*, 2023, 14(1): 3719.
- [26] ROTHEMEJER F H, LAURITSEN N P, SØGAARD O S, et al. Strategies for enhancing CAR T cell expansion and persistence in HIV infection [J]. *Front Immunol*, 2023, 14: 1253395.
- [27] CHOU T C, MAGGIRWAR N S, MARSDEN M D. HIV persistence, latency, and cure approaches: where are we now? [J]. *Viruses*, 2024, 16(7): 1163.
- [28] MAO Y Y, LIAO Q B, ZHU Y W, et al. Efficacy and safety of novel multifunctional M10 CAR-T cells in HIV-1-infected patients; a phase I, multicenter, single-arm, open-label study[J]. *Cell Discov*, 2024, 10(1): 49.
- [29] OU B S, BAILLET J, FILSINGER INTERRANTE M V, et al. Saponin nanoparticle adjuvants incorporating Toll-like receptor agonists drive distinct immune signatures and potent vaccine responses [J]. *bioRxiv*, 2024: 2023.07.16.549249.
- [30] KARAKOESE Z, INGOLA M, SITEK B, et al. IFN $\alpha$  subtypes in HIV infection and immunity [J]. *Viruses*, 2024, 16(3): 364.
- [31] NATALIE HOWARD J, BOSQUE A. IL-15 and N-803 for HIV cure approaches [J]. *Viruses*, 2023, 15(9): 1912.
- [32] GUBSER C, CHIU C, LEWIN S R, et al. Immune checkpoint blockade in HIV [J]. *EBioMedicine*, 2022, 76: 103840.
- [33] KING HAD, LEWIN S R. Immune checkpoint inhibitors in infectious disease [J]. *Immunol Rev*, 2024, 328(1): 350-371.
- [34] ASSOUMOU L, BALDÉ R, KATLAMA C, et al. Safety and tolerability of immune checkpoint inhibitors in people with HIV infection and cancer: insights from the national prospective real-world OncoVIHAC ANRS CO<sub>2</sub>4 cohort study [J]. *J Immunother Cancer*, 2024, 12(8): e009728.
- [35] 杨欣怡, 苏琛, 刘晶晶, 等. 中医药治疗艾滋病的进展 [J]. *中药药理与临床*, 2024, 40(4): 4-8, 26.
- 收稿日期: 2025-02-24; 修回日期: 2025-03-16  
(本文编辑 钟琳)

(上接第 687 页)

- [31] UNGERLEIDER N, CONCHA M, LIN Z, et al. The Epstein Barr virus circRNAome [J]. *PLoS Pathog*, 2018, 14(8): e1007206.
- [32] TOPTAN T, ABERE B, NALESNIK M A, et al. Circular DNA tumor viruses make circular RNAs [J]. *Proc Natl Acad Sci U S A*, 2018, 115(37): E8737-E8745.
- [33] HUANG J T, CHEN J N, GONG L P, et al. Identification of virus-encoded circular RNA [J]. *Virology*, 2019, 529: 144-151.
- [34] GONG L P, CHEN J N, DONG M, et al. Epstein-Barr virus-derived circular RNA LMP2A induces stemness in EBV-associated gastric cancer [J]. *EMBO Rep*, 2020, 21(10): e49689.
- [35] DU Y, ZHANG J Y, GONG L P, et al. Hypoxia-induced ebv-circLMP2A promotes angiogenesis in EBV-associated gastric carcinoma through the KHSRP/VHL/HIF1 $\alpha$ /VEGFA pathway [J]. *Cancer Lett*, 2022, 526: 259-272.
- [36] ZHAO J W, LEE E E, KIM J, et al. Transforming activity of an oncoprotein-encoding circular RNA from human papillomavirus [J]. *Nat Commun*, 2019, 10(1): 2300.
- [37] TAGAWA T, GAO S J, KOPARDE V N, et al. 15-Discovery of Kaposi's sarcoma herpesvirus-encoded circular RNAs and a human antiviral circular RNA [J]. *Proc Natl Acad Sci U S A*, 2018, 115(50): 12805-12810.
- [38] ZEBARDAST A, TEHRANI S S, LATIFI T, et al. Critical review of Epstein-Barr virus microRNAs relation with EBV-associated gastric cancer [J]. *J Cell Physiol*, 2021, 236(9): 6136-6153.
- 收稿日期: 2025-03-15; 修回日期: 2025-04-31  
(本文编辑 覃洪含)